

SYNTHÈSE ET ACTIVITÉS ANTIFONGIQUES DE NOUVEAUX BENZIMIDAZOLES À FONCTION 2-ARYLACRYLONITRILE OU 2-CYANOARYLPROPÉNONE

Doumadé ZON¹, Aboudramane KONE¹, Mahama OUATTARA², Mamidou W. KONE³ et Drissa SISSOUMA^{1*}

¹Laboratoire de Chimie Organique Structurale, UFR SSMT, Université FHB, 22 BP 582 Abidjan, Côte d'Ivoire

²Laboratoire de Chimie Thérapeutique et Biomolécules, UFR Sciences Pharmaceutiques, Université FHB, 01 BP V34 Abidjan, Côte d'Ivoire

³Centre Suisse de Recherches Scientifiques en Côte d'Ivoire, 01 BP 1303 Abidjan, Côte d'Ivoire

*Correspondance ; e-mail : dsissouma@gmail.com

RÉSUMÉ

Face à l'émergence de la chimiorésistance induite par les champignons pathogènes, nous rapportons dans cet article, la synthèse de nouveaux composés benzimidazoles à groupement fonctionnel 2-arylacrylonitrile (composés **5a-t**) ou 2-cyanoarylpropénone (composés **7a-j**). Ces composés ont été obtenus par réaction du benzimidazolyl-2-acétonitrile **3a** avec des aldéhydes aromatiques **4** d'une part et d'autre part avec divers chlorures d'acyles **6**. Après avoir confirmé leur structure par les méthodes spectroscopiques habituelles (RMN ¹H et ¹³C, SM), lesdits composés benzimidazoliques ont été évalués pour leurs activités antifongiques vis-à-vis d'une souche clinique de *Candida albicans*.

Ce criblage antifongique, a non seulement montré que 4 produits (composés **5q**, **5r**, **5s** et **7j**) ont des quantités minimales inhibitrices anti-*Candida* (QMI = 1,25 – 0,16 µg) supérieures à celles du Fluconazole (QMI = 10 µg) mais aussi a permis de dégager des paramètres structuraux d'amélioration des activités antifongiques. Ainsi, l'amélioration desdites activités en série benzimidazolyl-arylacrylonitrile nécessite concomitamment la présence d'un groupement nitro en position C5 du benzimidazole et celle d'un halogène (brome ou chlore) sur l'homocycle benzénique de l'enchaînement arylacrylonitrile (composés **5q**, **5r**, **5s**).

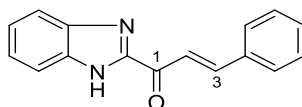
De même, en série benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénone, l'amélioration des activités *anti-Candida* est assujettie à la présence d'un groupement nitro en position C5 du benzimidazole et d'un autre en position -4 de l'homocycle benzénique (composé **7j**).

Mots-clés : *benzimidazole, arylacrylonitrile, cyanoarylpropénone, antifongique, candida albicans.*

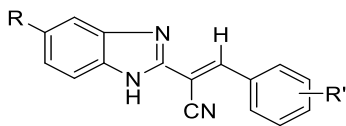
I- INTRODUCTION

Les candidoses sont des infections mycosiques opportunistes dues au développement chez l'homme ou l'animal des levures du genre *Candida* dont l'espèce la plus connue et la plus redoutable est *Candida albicans* [1]. Ces infections fongiques sont actuellement l'une des causes majeures de mortalité [2-4] observée chez les patients immunodéprimés (VIH, diabète, cancers etc.). Elles constituent donc un enjeu de santé publique mondiale. L'utilisation des antifongiques azolés [5, 6] autrefois très efficaces, se heurte présentement à une forte chimiorésistance de souches de *Candida* [7- 9]. Face à cette situation, la mise au point de nouveaux antifongiques plus efficaces est devenue nécessaire. C'est dans cette perspective que nous nous sommes proposé de synthétiser des analogues de la benzimidazolyl-chalcone (**Figure 1**) qui a montré d'excellentes activités sur souche clinique de *Candida albicans* [10].

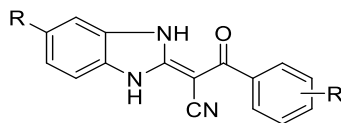
Ces analogues sont obtenus par le remplacement de l'arylpropénone soit par arylacrylonitrile soit le cyanoarylpropénone. Cette modulation structurale vise à exalter les activités anti-*Candida* observées avec la benzimidazolyl-chalcone. Dès lors l'objectif de ce travail est la synthèse de deux nouvelles séries de dérivés benzimidazolés à savoir les benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles et les benzimidazolyl-2-cyano arylpropénones (**Figure 1**) et d'établir leurs profils antifongiques. Cette étude passe par la détermination des Quantités Minimales Inhibitrices des molécules vis-à-vis de *Candida albicans* et la mise en évidence des éléments structuraux favorables à cette activité.



Benzimidazolyl-chalcone



benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles



benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones

Figure 1 : Structures de la benzimidazolyl-chalcone et analogues

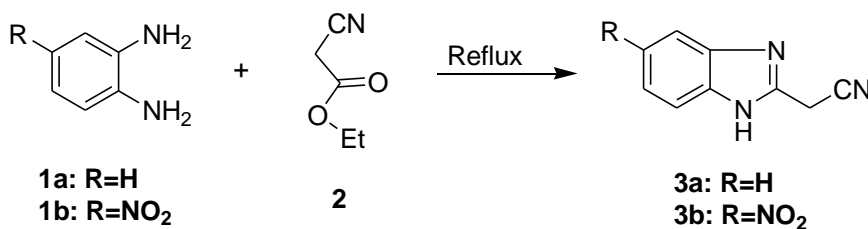
II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

II-1. Composés chimiques

Deux séries de dérivés benzimidazolés porteurs de groupements fonctionnels insaturés α,β -éthyléniques ont été synthétisées. La première est constituée de composés à structure benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles et la deuxième de composés à structure benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones. Pour accéder à ces dérivés benzimidazoliques, nous avons synthétisé au préalable le benzimidazolyl-2-acétonitrile **3a** et son dérivé 5-nitré **3b**.

II-1-1. Synthèse des benzimidazolyl-2-acétonitriles **3a** et **3b**

La méthode de préparation utilisée est celle qui **consiste à faire réagir** les orthophénylènediamines avec le cyanoacétate d'éthyle utilisé comme réactif et solvant. Après précipitation par addition d'éther diéthylique au mélange réactionnel, le précipité obtenu est filtré et recristallisé dans l'eau [11] (**Schéma 1**).

**Schéma 1** : Synthèse des benzimidazolyl-2-acétonitriles

II-1-2. Synthèse des benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles : 5a-t

L'accès aux composés **5a-t** a été réalisé par une réaction de condensation en milieu basique entre les benzimidazolyl-2-acétonitriles **3** et divers aldéhydes aromatiques **4**. La réaction a lieu dans l'éthanol anhydre et en présence de pipéridine [12] (*Schéma 2*).

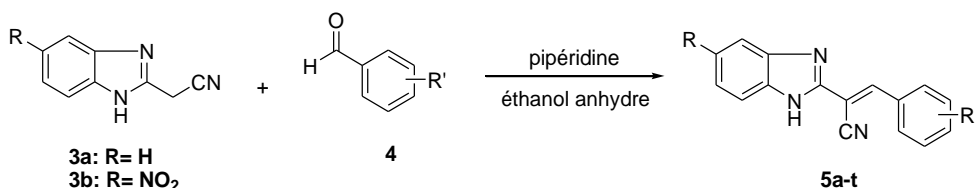


Schéma 2 : Synthèse des benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles

II-1-3. : Synthèse des benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones 7a-j

Pour la synthèse des benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones, les benzimidazolyl-2-acétonitriles **3** ont été mis directement en réaction avec des chlorures d'acyles **6** au reflux du toluène [13] (*Schéma 3*).

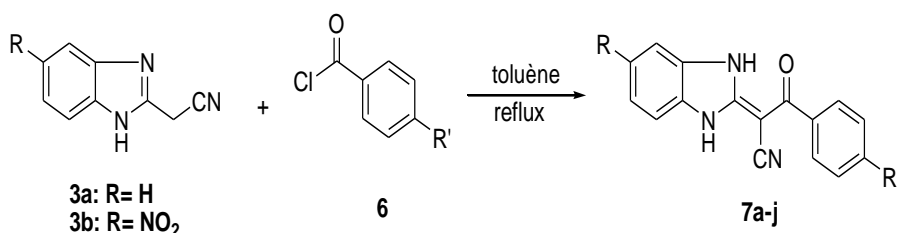


Schéma 3 : Synthèse des benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones

Pour tous les composés synthétisés, les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton (¹H, 300MHz) et du carbone (¹³C, 75 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker avance 300. Les spectres de Masse (SM) ont été enregistrés sur un spectromètre HP 5889A quadripolar en impact électronique (EI). Les Points de Fusion (PF) ont été déterminés au moyen d'un banc de Kofler. Les composés benzimidazoliques étaient tous sous forme de poudre pure, c'est-à-dire 1g de poudre correspond à 1g de produit. Pour mettre en évidence l'efficacité antifongique des nouvelles molécules, nous avons utilisé une substance médicamenteuse anti-*Candida* comme référence à savoir le Fluconazole provenant de chez SIGMA Chemical Co. (USA).

II-2. Evaluation des activités antifongiques

L'évaluation des activités anti-*Candida* des composés benzimidazolés a été réalisée sur une espèce clinique de *Candida albicans* (Souche 27506 CeDReS), fournie par le Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les Maladies Opportunistes (CeDReS) du CHU de Treichville d'Abidjan, Côte d'Ivoire. La méthode de criblage utilisée a été celle de la technique de bioautographie « agar overlay » [14-17]. Il s'agit d'une méthode de détermination par chromatographie sur couche mince (CCM) des quantités minimales capables d'inhiber la prolifération de *C. albicans*. Les produits sous forme de poudre, ont été d'abord solubilisés dans du méthanol pour la préparation des solutions mères titrant 1mg/mL. A partir de chacune de ces solutions mères, une gamme de 10 dilutions de raison 2 a été préparée.

Par la suite, 10 µL de chaque solution, ont été déposés sur les plaques de verre en Silicagel 60 F₂₅₄. Les chromatogrammes ont été préalablement développés dans des cuves saturées d'une phase mobile CHCl₃-MeOH-H₂O dans un ratio (65:35:5), puis séchés. Par ailleurs, l'inoculum fongique de *C. albicans* contenant environ 10⁵ cellules /mL a été obtenu par ensemencement de trois colonies d'une souche pure de 24 à 48h dans un bouillon de Tryptone Soja. Cet inoculum a été par la suite étalé sur chaque chromatogramme. Les plaques ont été d'abord incubées à 30°C après solidification de l'agar pendant 24 h et ensuite imprégnées d'une solution aqueuse de chlorure de Méthylthiazolyl Tétrazolium (MTT). Enfin après incubation pendant 2 à 4 heures, des zones d'inhibition de croissance apparaissent subséquentement sous forme de taches blanches sur un fond violet. Seuls les produits qui ont montrés une zone d'inhibition ont été sélectionnés pour la détermination de leurs Quantités Minimales Inhibitrices (QMI).

III - RÉSULTATS

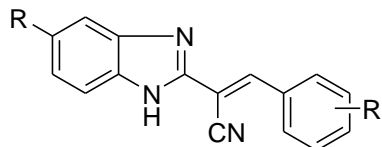
III-1. Composés chimiques

Nous avons synthétisé trente composés répartis en deux séries : celle des benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles comportant vingt molécules (**Tableau 1**) et celle des benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones avec dix molécules (**Tableau 2**). Les rendements des réactions varient de 24 à 93% pour les composés **5a-t** et de 22 à 62% pour les composés **7a-j**. Ces molécules possèdent toutes dans leur structure respective, le noyau benzimidazole dont la position -5 est substituée ou non par un groupement nitro. Par ailleurs, l'enchaînement fonctionnel en position 2 du noyau benzimidazole possède en sa position -3 un aryle de type benzénique.

Ce dernier quelle que soit la série de benzimidazoles, est porteur de divers modulateurs d'activités : méthyl, diméthylamino, hydroxy, méthoxy, halogéno (Cl, Br et F) et nitro. Tous ces composés ont été caractérisés par la RMN et la Spectrométrie de Masse. En général pour les benzimidazolyl-2-arylacrylonitriles, les spectres RMN du proton sont tous caractérisés par la présence du proton éthylénique (NC-C=CH) qui résonne entre 8.16 et 8.61 ppm. Pour les spectres RMN du carbone, on note la présence de trois pics caractéristiques à savoir le carbone de la fonction nitrile entre 115.19 et 118.87 ppm et les carbones éthyléniques entre 93.53 et 145.58 ppm. Quant aux benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones les spectres RMN du proton des divers composés font apparaître un signal caractéristique entre 12.97 et 13.58 ppm attribuable aux deux protons NH du noyau benzimidazole. En RMN du carbone, on observe trois principaux pics : 64.09-65.98 ppm pour NC-C=C, 113.16-115.12 ppm pour CN et 184.59-185.77 ppm pour C=O.

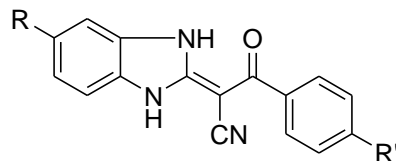
III-2. Activités antifongiques

Les résultats obtenus lors de l'évaluation des dérivés benzimidazoliques et du Fluconazole font ressortir que la souche clinique de *Candida albicans* présente une sensibilité relative aux différents produits testés à des concentrations différentes. La substance médicamenteuse de référence a présenté des activités antifongiques de l'ordre de 10 μ g, à la limite du seuil de l'expérimentation. La benzimidazolyl-2-phénylacrylonitrile **5a** et la benzimidazolyl-2-cyanochalcone **7a** présentent des activités antifongiques équivalentes à celles du Fluconazole avec une QMI de 10 μ g. Les composés **5q**, **5r**, **5s** et **7j** possèdent d'excellentes activités antifongiques supérieures à celles du Fluconazole avec des QMI inférieures ou égales 1,25 μ g. Les autres composés des deux séries, possèdent des activités antifongiques équivalentes à celles du Fluconazole (QMI=10 μ g). Tous les différents résultats obtenus sont rassemblés dans les *Tableaux 1 et 2*.

Tableau 1 : propriétés physiques des groupements caractéristiques et activité antifongique des composés 5a-t vis-à-vis de *Candida albicans*

| Composé | R | R' | Propriétés physicochimiques: RMN ¹ H, ¹³ C (DMSO-d ₆ , δ ppm) et Spectrométrie de masse | QMI (µg) (<i>Candida albicans</i>) Souche 27506 CEDRES |
|---------|---|-------------------------------------|--|---|
| 5a | H | H | ¹ H: 8.40 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.14 (C=CH); 116.04 (C≡N); 102.38 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 245 ([M] ⁺ , 39); 244 ([M-H] ⁺ , 96). Lavage dans l'hexane. Rdt: 52%. PF: 222°C | 10 |
| 5b | H | 4-CH ₃ | ¹ H: 8.31 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.35 (C=CH); 116.35 (C≡N); 101.11 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 258 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 85%. PF: 228°C | 10 |
| 5c | H | 4-N (CH ₃) ₂ | ¹ H: 8.16 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.48 (C=CH); 117.74 (C≡N); 93.53 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 287 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 93%. PF: >260°C | 10 |
| 5d | H | 4-OH | ¹ H: 8.22 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.40 (C=CH); 116.92 (C≡N); 97.57 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 260 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 78%. PF: >260°C | 10 |
| 5e | H | 4-OCH ₃ | ¹ H: 8.31 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.04 (C=CH); 116.71 (C≡N); 98.92 (C=CH). SM [IC, NH ₃ , m/z]: 274 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 70%. PF: 240°C | 10 |
| 5f | H | 2,5-diOCH ₃ | ¹ H: 8.56 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 141.11 (C=CH); 117.62 (C≡N); 104.26 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 305 ([M] ⁺ , 43); 304 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 67%. PF: 242°C | 10 |
| 5g | H | 3-Cl | ¹ H: 8.50 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 145.23 (C=CH); 119.43 (C≡N); 106.65 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 279 ([M] ⁺ , 34); 278 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 88%. PF: 250°C | 10 |
| 5h | H | 2,4-diCl | ¹ H: 8.46 (1H, s, C=CH). ¹³ C: 139.96 (C=CH); 115.19 (C≡N); 107.15 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 313 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 80%. PF: 256°C | 10 |

| | | | | |
|-----------|-----------------|-------------------------------------|--|------|
| 5i | H | 4-Br | ^1H : 8.35 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.92 (C=CH); 115.95 (C≡N); 102.99 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 323 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 70%. PF: 250°C | 10 |
| 5j | H | 4-NO ₂ | ^1H : 8.22 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 142.26 (C=CH); 115.28 (C≡N); 106.7 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 291 ([M+ 1] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 50%. PF: >260°C | 10 |
| 5k | NO ₂ | H | ^1H : 8.36 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 145.58 (C=CH); 118.20 (C≡N); 106.16 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 291 ([M+ 1] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 71%. PF: >260°C | 10 |
| 5l | NO ₂ | 4-CH ₃ | ^1H : 8.45 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 145.58 (C=CH); 118.20 (C≡N); 106.16 (C=CH). SM [IC, NH ₃]: 305 ([M+ 1] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 66%. PF: >260°C | 10 |
| 5m | NO ₂ | 4-N (CH ₃) ₂ | ^1H : 8.36 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.03 (C=CH); 118.51 (C≡N); 100.11 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 333 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 67%. PF: >260°C | 10 |
| 5n | NO ₂ | 4-OH | ^1H : 8.28 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.64 (C=CH); 118.51 (C≡N); 100.11 (C=CH). SM [IE, 70 eV]: 306 ([M] ⁺ , 25); 305 ([M-H] ⁺ , 100). [IC, NH ₃]: 307 ([M+H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 59%. PF: >260°C | 10 |
| 5o | NO ₂ | 4-OCH ₃ | ^1H : 8.39 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 142.97 (C=CH); 118.51 (C≡N); 97.79 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 320 ([M] ⁺ , 31); 319 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 70%. PF: >260°C | 10 |
| 5p | NO ₂ | 2,5-diOCH ₃ | ^1H : 8.29 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 142.85 (C=CH); 118.34 (C≡N); 97.79 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 350 ([M] ⁺ , 48); 349 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 50%. PF: >260°C | 10 |
| 5q | NO ₂ | 3-Cl | ^1H : 8.50 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.19 (C=CH); 118.71 (C≡N); 103.20 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 324 ([M] ⁺ , 58); 323 ([M-H] ⁺ , 100). Lavage dans l'hexane. Rdt: 24%. PF: 238°C | 1,25 |
| 5r | NO ₂ | 2,4-diCl | ^1H : 8.61 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.31 (C=CH); 118.87 (C≡N); 107.18 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 358 ([M-H] ⁺ , 13). Recristallisation dans l'éthanol. Rdt: 79%. PF: >260°C | 0,16 |
| 5s | NO ₂ | 4-Br | ^1H : 8.29 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.40 (C=CH); 118.21 (C≡N); 101.62 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 368 ([M] ⁺ , 87). Lavage dans l'hexane. Rdt: 50%. PF: >260°C | 0,16 |
| 5t | NO ₂ | 4-NO ₂ | ^1H : 8.42 (1H, s, C=CH). ^{13}C : 143.45 (C=CH); 117.69 (C≡N); 105.26 (C=CH). SM [EI, 70 eV]: 335 ([M] ⁺ , 44). Lavage dans l'hexane. Rdt: 78%. PF: 200°C | 10 |

Tableau 2 : propriétés physiques des groupements caractéristiques et activité antifongique des composés 7a-j vis-à-vis de *Candida albicans*

| Composé | R | R' | Propriétés physicochimiques: RMN ^1H , ^{13}C (DMSO-d ₆ , δ ppm) et Spectrométrie de masse | QMI (μg) (<i>Candida albicans</i>) Souche 27506 CEDRES |
|---------|---|------------------|---|--|
| 7a | H | H | ^1H : 13.05 (2H, s, NH). ^{13}C : 185.77 (C=O); 113.16 (C \equiv N); 64.09 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV] : 262 ([M+ H] ⁺ , 50). Recristallisation dans l'acide acétique. Rdt: 60%. PF: >260°C | 10 |
| 7b | H | OCH ₃ | ^1H : 13.05 (2H, s, NH). ^{13}C : 185.27 (C=O); 113.16 (C \equiv N); 64.09 (NC-C=C). SM [IC, NH ₃] : 292 ([M+H] ⁺ , 100). Lavage dans l'éthanol. Rdt: 22%. PF: 250°C | 10 |
| 7c | H | Cl | ^1H : 12.97 (2H, s, NH). ^{13}C : 184.79 (C=O); 114.06 (CN); 64.89 (NC-C=C)SM [IC, NH ₃]: 296 ([M+H] ⁺ , 100). Lavage dans l'éthanol. Rdt: 59%. PF: >260°C | 10 |
| 7d | H | F | ^1H : 13.05 (2H, s, NH). ^{13}C : 184.89 (C=O); 114.76 (CN); 64.68 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV]: 279 ([M] ⁺ , 77). Chauffage dans l'éthanol. Rdt: 62%. PF: >260°C | 10 |

| | | | | |
|--------------------|-----------------|------------------|--|-------|
| 7e | H | NO ₂ | ¹ H: 13.05 (2H, s, NH). ¹³ C (): 185.26 (C=O); 114.17 (CN); 64.09 (NC-C=C). SM [IC, NH ₃]: 305 ([M-H] ⁺ , 100). Récrystallisation dans l'éthanol. Rdt: 36%. PF: 234°C | 10 |
| 7f | NO ₂ | H | ¹ H: 13.50 (2H, s, NH). ¹³ C (): 184.59 (C=O); 113.98 (C≡N); 65.18 (NC-C=C). SM [IC, NH ₃]: 306 ([M] ⁺ , 100). Chauffage dans l'éthanol. Rdt: 30%. PF: >260°C | 10 |
| 7g | NO ₂ | OCH ₃ | ¹ H: 13.25 (2H, s, NH). ¹³ C: 185.41 (C=O); 115.50 (C≡N); 65.76 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV]: 337 ([M+ H] ⁺ , 45). Chauffage dans l'étahnol. Rdt: 26%. PF: 212°C | 10 |
| 7h | NO ₂ | Cl | ¹ H: 13.50 (2H, s, NH). ¹³ C: 185.39 (C=O); 114.61 (C≡N); 65.98 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV]: 339 ([M-H] ⁺ , 20) [IC, NH ₃]: 341 ([M+H] ⁺ , 100). Lavage dans l'éthanol. Rdt: 41%. PF: 194°C | 10 |
| 7i | NO ₂ | F | ¹ H: 13.50 (2H, s, NH). ¹³ C: 185.41 (C=O); 115.12 (C≡N); 65.76 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV]: 324 ([M] ⁺ , 29); 323 ([M-H] ⁺ , 95). Lavage dans l'éthanol. Rdt: 32%. PF: >260°C | 10 |
| 7j | NO ₂ | NO ₂ | ¹ H: 13.58 (2H, s, NH). ¹³ C: 185.45 (C=O); 115.12 (CN); 65.76 (NC-C=C). SM [IE, 70 eV] : 202 ([M+ - (COΦNO ₂)] ⁺ , 100). Lavage dans l'éthanol. Rdt: 30%. PF: 234°C | 0,625 |
| Fluconazole | | | | 10 |

IV - DISCUSSION

IV-1. Analyse des résultats

L'analyse des résultats de l'évaluation antifongique permet d'établir en série 2-arylacrylonitrile que le composé **5a** issu du remplacement de la propénone de la benzimidazolyl-chalcone (**Figure 1**) par l'acrylonitrile, a présenté des activités anti-*Candida* équivalentes à celles du Fluconazole de l'ordre 10 µg. Une telle stratégie conduit effectivement à une nouvelle biomolécule à activités anti-*Candida*. Le choix du benzimidazole porteur en sa position -2 d'un arylacrylonitrile (**Figure 1**) s'avère donc judicieux pour l'apparition d'activités antifongiques. Ce même résultat a été observé en série de benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénone provenant du remplacement de la propénone de la benzimidazolylchalcone (**Figure 1**) par la cyanoarylpropénone. Au vu de ces résultats antifongiques, il nous a semblé intéressant d'entreprendre d'autres modulations chimiques autour des composés **5a** et **7a** dans le but d'améliorer leurs activités. Pour cela, nous avons réalisé deux types de modulations chimiques. La première a consisté en l'introduction sur l'homocycle benzénique de divers modulateurs de type alkyle, hydroxyle, alcoyle, aminoalkyle, nitro ou halogène. Quant à la seconde, il s'est agit de fixer un groupement nitro en position -5 du benzimidazole.

IV-2. Eléments structuraux d'optimisation des activités anti-*Candida*

La première modulation entreprise permet d'établir qu'en série arylacrylonitrile, l'introduction des différents groupements sur l'homocycle benzénique a conduit à des activités antifongiques (QMI=10 µg) identiques à celles du composé **5a** et le Fluconazole. Quant à la seconde à savoir la nitration du composé **5a** en position -5 du noyau benzimidazole (composé **5k**), elle a conduit à des activités anti-candida (QMI=10 µg) du même ordre de grandeur que le composé **5a**. Cette nitration doublée de la présence sur l'homocycle benzénique de certains modulateurs tels que les 4-méthyl (composé **5l**), 4-hydroxyl (composé **5n**), 4- *N,N*-diméthylamino (composé **5m**), 4-méthoxy (composé **5o**), 2,4-diméthoxy (composé **5p**) et 4- nitro (composé **5t**), n'a aucun impact non plus sur ces dites activités. Cependant, lorsqu'on introduit sur le composé **5k**, un atome de chlore en position -4 (composé **5q**) de l'homocycle benzénique, l'on observe une exaltation des activités. En effet, cette modulation engendre une multiplication de l'activité du composé **5k** (QMI = 10 µg) par un facteur de près de 8 (composé **5q**, QMI = 1,25 µg). La duplication du chloro (composé **5r**) ou son remplacement par un bromo en position -4 (composé **5s**), exaltent ces activités anti-*Candida*

d'un facteur de plus de 60 (QMI = 0,16 μg), comparativement aux activités du dérivé nitré **5k**, du composé **5a** ou à celles du Fluconazole (QMI = 10 μg). Par ailleurs, l'analyse de résultats antifongiques en série cyanoarylpropénone, révèle que seule la double nitration du noyau benzimidazole et de l'homocycle benzénique en position -4 (composé **7j**), conduit à une exaltation des activités anti-*Candida*. Ce dernier est 16 fois plus actif que le médicament de référence et le composé **7a**.

V - CONCLUSION

Ce travail de pharmacochimie, a abouti au total à l'obtention de trente nouveaux produits à profil chimique de benzimidazolyl-2-arylacrylonitrile et de benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénone. Les tests antifongiques sur une souche clinique de *Candida albicans* ont révélé que la plupart des produits sont actifs. Plus particulièrement, les composés **5q**, **5r**, **5s** et **7j** ont révélé des activités anti-*Candida* supérieures à celles du Fluconazole. Cette étude a montré que le benzimidazolyl-2-phénylacrylonitrile (composé **5a**) peut être considéré comme un nouveau agent benzimidazolé anti-*Candida*. Les différentes variations structurales entreprises à partir de ce dernier ont permis d'établir que l'amélioration desdites activités nécessite une double modulation chimique c'est-à-dire la présence d'un groupement nitro en position -5 du benzimidazole et celle d'un atome halogéné (brome ou chlore) sur l'homocycle benzénique. Quant à l'étude de la série chimique des benzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones, elle a permis d'établir que l'amélioration des activités nécessite également une double modulation chimique à savoir la présence d'un groupement nitro en position -5 du benzimidazole et la présence d'un autre groupement nitro en position -4 de l'homocycle benzénique. Ainsi, les composés **5q**, **5r**, **5s** et **7j** avec des QMI oscillant entre 1,25 et 0,16 μg , sont capables d'inhiber totalement la pousse de *Candida albicans*. Ces composés pourraient constituer des chefs de file de nouvelles classes d'antifongiques de synthèse : les 5-nitrobenzimidazolyl-2-arylacrylonitriles et les 5-nitrobenzimidazolyl-2-cyanoarylpropénones.

REMERCIEMENTS

Les Auteurs expriment leurs reconnaissances au Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire (CSRS-CI) pour la réalisation des tests antifongiques ; au Laboratoire CEISAM de l'Université de Nantes pour l'octroi de réactifs chimiques et la réalisation des analyses spectroscopiques et au Groupe SIVOP Côte d'Ivoire également pour l'octroi de réactifs chimiques.

RÉFÉRENCES

- [1] - M. Develoux and S. Bretagne, EMC- Maladies Infectieuses, Vol. 2 (2005) 119–139
- [2] - Morgan, M. I. Meltzer, B. D. Plikaytis, A. N. Sofair, S. Huie-White, S. Wilcox and *al.*. Infect Control Hosp Epidemiol, Vol. 26 (2005) 540-547
- [3] - C. Lass-Flörl, Mycoses, Vol. 52 (3) (2009) 197-205
- [4] - M. A. Pfaller et D. J. Diekema, Clinical microbiology reviews, Vol. 20 (1) (2007) 133-163
- [5] - A. Bryskier, Edition ellipses Paris (1999) p.1216
- [6] - Traité de chimie thérapeutique. Edition TEC &DOC, Vol. 5 (tome 1) (1999)
- [7] - A. Espinel Ingroff, Rev. Iberoam Micol., Vol. 25 (2008) 101-106
- [8] - S. Smagill, C. Shields, C. L. Sears, M. Choti et W. G. Merz. Journal de mycologie médicale, Vol. 17 (1) (2007) 1-10
- [9] - V. Djohan, K. E. Angora, A. H. Vanga-Bosson, A. Konaté, F. K. Kassi, W. Yavo, P. C. Kiki Barro et *al.*, Journal de Mycologie Médicale, Vol. 22 (2) (2012) 129-133
- [10] - Notes de laboratoire en cours de publication
- [11] - A. I. Bokanov, K. F. Turchin, A. L. Sedov and V. G. Granik, Pharmaceutical chemistry journal, 33(2) (1999) 94
- [12] - N. Perin, L. Uzelac, I. Piantanida, G. Karminski-Zamola, M. Kralj and M. Hranjec, Bioorg. Med. Chem., 19 (21) (2001) 6329
- [13] - G. N. Lipunova, E. V. Nosova, P. V. Vasilleva and V. N. Charushin, Russian Chemical Bulletin, 52(2) (2003) 457
- [14] - A. L. Homans and A. J. Fuchs, Chromatogr, Vol. 51 (1970) 327-32
- [15] - L. Rahalison, PhD Thesis, University of Lausanne, Switzerland, Vol. 78 (85) (1994) 116–13
- [16] - L. Rahalison, M. O. Hamburger, M. Monod, E. Frenk and K. Hostettmann, Planta Med, Vol 60 (1994) 41-44
- [17] - L. Rahalison, M. O. Hamburger, M. Monod, E. Frenk and K. Hostettmann, Phytochemistry Analysis, Vol. 2 (1991) 199-203