Eur J Med Chem (1991) 26, 167–178
© Elsevier, Paris

Synthèse par réactions $S_{RN}1$ de nouveaux 5-nitroimidazoles antiparasitaires et antibactériens

P Vanelle[1], MP Crozet[2], J Maldonado[1], M Barreau[3]

[1]*Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5;*
[2]*Laboratoire de Chimie Organique B, CNRS, URA 1412, Faculté St Jérôme, 13397 Marseille Cedex 13;*
[3]*Rhône-Poulenc Santé, Centre de Recherche de Vitry, BP 14, 94403 Vitry-sur-Seine Cedex, France*

(Reçu le 18 janvier 1990; accepté le 20 juillet 1990)

Résumé — Le 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole réagit par un mécanisme $S_{RN}1$ avec divers anions nitronate aliphatiques, cycliques ou hétérocycliques pour conduire avec d'excellents rendements à une nouvelle classe de 5-nitroimidazoles portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée. Les molécules synthétisées présentent une activité antiprotozoaire et antianaérobie *in vitro* et *in vivo* comparable à celle du métronidazole, ce qui a permis d'établir certaines relations structure–activité.

Summary — $S_{RN}1$ synthesis of new 5-nitroimidazoles highly active against protozoa and anaerobes. *1-Methyl-2-chloromethyl-5-nitroimidazole reacts by an $S_{RN}1$ mechanism with various aliphatic, cyclic or heterocyclic nitronate anions to afford, in high yields, new 5-nitroimidazoles bearing a trisubstituted ethylenic double bond at the 2 position. Some of these compounds are as active as metronidazole* in vitro *and* in vivo *against protozoa and anaerobic bacteria. Structure–activity relationships are discussed.*

5-nitroimidazoles / $S_{RN}1$ reaction / antiparasitic agents / antibacterial agents / amoebicide activity / trichomonacide activity / antianaerobic activity

Les 5-nitroimidazoles représentent une série de substances actives dans différents domaines [1–5]. Outre leurs activités antiparasitaires utilisables dans le traitement de l'amibiase, de la trichomonase urogénitale et de la lambliase, ils possèdent de remarquables propriétés antibactériennes contre les germes anaérobies et font l'objet de nombreux travaux [1, 6–8] comme composés anticancéreux pour leur action radiosensibilisante.

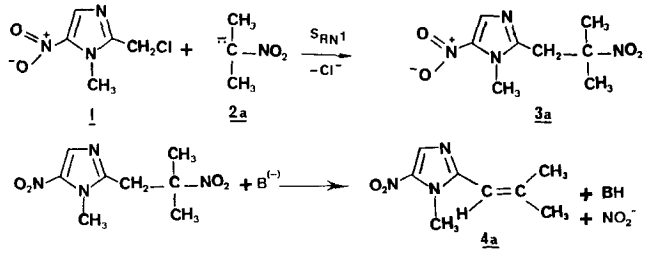
Une des conséquences de l'utilisation intensive des 5-nitroimidazoles en milieu hospitalier est l'apparition récente d'une résistance à ces composés ce qui oblige à prévoir la synthèse de nouvelles molécules [1].

Le mode d'action des 5-nitroimidazoles n'est pas parfaitement connu mais il est généralement admis que ces composés sont réduits en radical anion par transfert monoélectronique d'une protéine réductrice. Le radical anion du 5-nitroimidazole ou un produit de réduction ultérieure attaquerait l'ADN des bactéries ou des protozoaires pour provoquer la mort de la cellule [9].

Le fort caractère électron-accepteur des 5-nitroimidazoles nous a amenés à étudier ces produits dans les réactions de transfert monoélectronique; cette approche fondamentaliste sur les mécanismes de réactions entre nitroimidazoles et nucléophiles permettant la synthèse de produits originaux à visée thérapeutique.

Chimie

Le 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole **1** qui est un homologue hétérocyclique du chlorure de *p*-nitrobenzyle réagit avec l'anion du 2-nitropropane **2a** pour conduire au 1-méthyl 2-isopropylidèneméthyl 5-nitroimidazole **4a**. La formation de ce composé peut s'expliquer par une réaction de substitution nucléophile radicalaire en chaîne ($S_{RN}1$) conduisant au produit de *C*-alkylation **3a**, un deuxième équivalent d'anion servant de base pour l'élimination d'acide nitreux [10].



Nous avons étendu cette réaction à d'autres anions nitronate aliphatiques et cycliques de façon à obtenir une nouvelle série de 5-nitroimidazoles portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée. Les dérivés nitrés utilisés sont soit commerciaux (nitrocyclopentane **2b**, nitrocyclohexane **2c**, 2-nitropropan-1-ol dont la fonction alcool a été protégée par le tétrahydropyrane **2d**) soit obtenus en utilisant la méthode de Gilbert et Borden [11] par oxydation directe des amines correspondantes par l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans le 1,2-dichloroéthane au reflux pendant 3 h. Le dérivé nitré est alors purifié soit par distillation soit par recristallisation avec des rendements supérieurs à ceux relevés dans la littérature [12–16].

Les anions nitronate préparés à partir des nitroalcanes décrits dans le tableau I réagissent par *C*-alkylation sur **1·HCl** dans les conditions expérimentales de Norris [17]: excès d'anion formé par action d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau, puis réaction dans le chlorure de méthylène (conditions de transfert de phase), en présence de lumière et sous atmosphère d'argon.

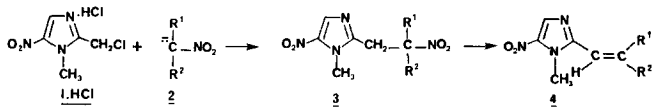
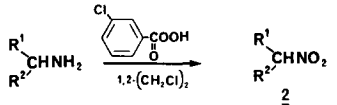


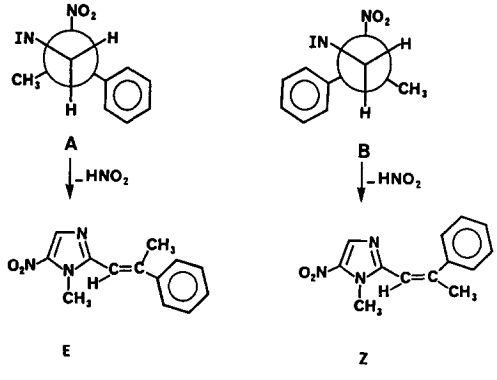
Tableau I. Préparation des nitroalcanes **2**.



Amine	*N°*	*Nitroalcane*	*Rdt(%)*	*F°C ou Eb°C/mmHg*	*F°C ou Eb°C/mmHg (réf)*
cycloheptylamine	2e	nitrocycloheptane	71	112/20	114/20 (12)
2-aminoadamantane	2f	2-nitroadamantane	96	160	165-166 (13)
exo-2-aminonorbornane	2g	exo-2-nitronorbornane	73	108/20	
1-phényléthylamine	2h	1-nitro 1-phényléthane	52	74/0,7	75-76/0,7 (14)
cyclododécylamine	2i	nitrocyclododécane	96	29-30	29-30 (15)
2-amino 5-méthylhexane	2j	2-méthyl 5-nitrohexane	59	90/20	
2-aminopentane	2k	2-nitropentane	80	88-90/100	88/100 (16)
1-aminoindane	2l	1-nitroindane	82	68/0,2	
1-amino 1,2,3,4-tétra-hydronaphtalène	2m	1-nitro 1,2,3,4-tétra-hydronaphtalène	67	93/0,1	
1-amino 2-phényl-cyclopentane	2n	1-nitro 2-phénylcyclo-pentane	76	107/0,45	

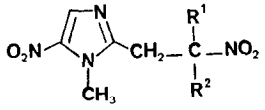
Les résultats de ces réactions de substitution sont rassemblés dans les tableaux II et III. L'élimination de HNO_2 sur le produit de *C*-alkylation n'est observée qu'à de rares exceptions lorsque le groupement méthylène est activé par un groupement attracteur (CO, CO_2R...) [18–22] ou lorsque le groupement nitro tertiaire est situé sur un cycle [23]. Dans le cas de **3**, l'élimination aisée de HNO_2 est due à l'activation du groupement méthylène par le 5-nitroimidazole [24]. Si l'obtention du produit d'élimination est la plus fréquente, elle n'est pas générale puisqu'à partir de **2e** et **2g**, le produit de *C*-alkylation est le produit majoritaire. Par traitement du 1-méthyl 2-(1-nitrocycloheptylméthyl) 5-nitroimidazole **3e** et du 1-méthyl 2-(2-nitronorbornan-2-ylméthyl) 5-nitroimidazole **3g** dans le benzène au reflux par une solution de NBu_4OH 40% dans H_2O, on forme quantitativement les produits éthyléniques **4e** et **4g** désirés.

Un autre point intéressant relatif aux résultats présentés dans le tableau III est la sélectivité de l'élimination. Cette sélectivité conduit à un seul isomère dans le cas de **4g**, **4h**, **4l**, **4m**, **4n**; elle peut s'expliquer par des conformations favorisées: dans le cas de **4h**, la conformation A dans laquelle le noyau phényle se trouve entre 2 atomes d'hydrogène est plus stable que la conformation B, et il n'est pas étonnant que l'oléfine *trans* soit obtenue sélectivement. Une interprétation identique permet d'expliquer **4g**, **4l**, **4m**, **4n**.



Dans le cas de **4d**, **4j**, **4k**, la RMN du proton révèle les stéréoisomères *E* et *Z* dans les proportions respectives de 1/1. L'étude spectroscopique du composé **4b** par RMN Het-Corr a permis l'attribution des CH_2 allyliques: en se basant sur l'effet gamma gauche qui contribue à blinder le carbone en *cis* de l'imidazole (C_8) par rapport au carbone en *trans* (C_9), il a été possible de montrer que les protons du C^8H_2 sont plus déblindés que ceux du C^9H_2. Par extension, nous avons attribué aux composés dissymétriques la struc-

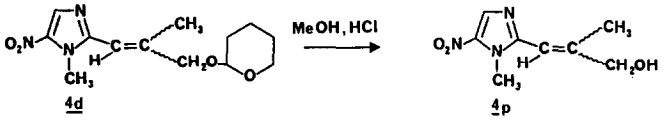
Tableau II. 1-Méthyl 2-nitroalkylméthyl 5-nitroimidazole **3**. Les réactions sont effectuées à température ambiante, sous atmosphère inerte, en présence de lumière pendant 12 h dans les conditions de RK Norris *et al*: réaction par transfert de phase avec solution aqueuse 40% de NBu_4OH et CH_2Cl_2 (3 eq de NBu_4OH) et 3 eq de nitroalcane.



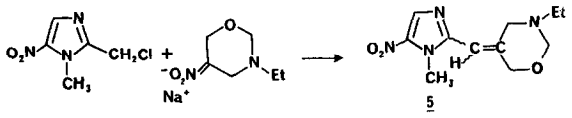
N°	$-CR^1R^2$	Rdt (%)	F°C	Solvant de recristallisation	Formule brute
3e		75	111	éthanol 96%	$C_{12}H_{18}N_4O_4$
3g		51	137	éthanol 96%	$C_{12}H_{16}N_4O_4$

ture *Z* à l'isomère dans lequel le CH_2 allylique est le plus déblindé et qui présente le CH_3 le plus blindé.

Dans le cas de **4d**, la déprotection de la fonction alcool est possible dans le méthanol en milieu acide:

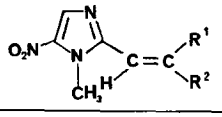


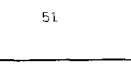
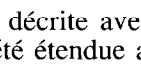
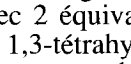
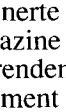
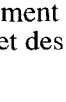
La réaction décrite avec l'anion du 2-nitropropane a également été étendue aux anions nitronate hétérocycliques: **1** mis à réagir dans le méthanol à température ambiante avec 2 équivalents de sel de sodium du 3-éthyl 5-nitro 1,3-tétrahydrooxazine pendant 24 h sous atmosphère inerte conduit au 1-méthyl 2-(3-éthyl 1,3-tétrahydrooxazine 5-ylidèneméthyl) 5-nitroimidazole **5** avec un rendement de 90% [25]. Les 2 isomères sont sensiblement dans le rapport 1/1 et seul l'isomère *E* a fait l'objet des tests biologiques.



Pour connaître l'influence de la position du groupement nitro, nous avons montré que le 1-méthyl 2-chlorométhyl 4-nitroimidazole réagit également par *C*-alkylation avec l'anion du 2-nitropropane selon un

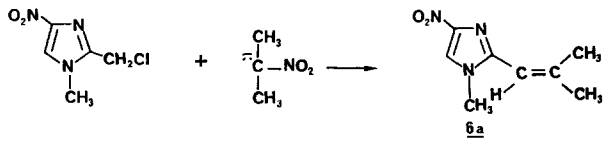
Tableau III. 1-Méthyl 2-alkylidèneméthyl 5-nitroimidazole **4**[a].



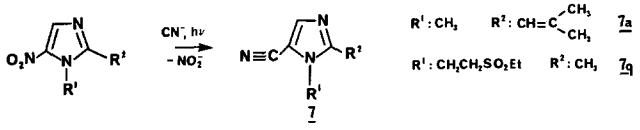
N°	$=C^{R^1}_{R_2}$	Rdt (%)	F°C	Solvant de recristallisation	Formule brute
4a		71	83	eau-éthanol (1/1)	$C_8H_{11}N_3O_2$
4b		86	115	eau-éthanol (1/1)	$C_{10}H_{13}N_3O_2$
4c		76	95	hexane	$C_{11}H_{15}N_3O_2$
4d		46[b]	huile	-	$C_{13}H_{19}N_3O_4$
4e		95[c]	99	cyclohexane	$C_{12}H_{17}N_3O_2$
4f		65	126	cyclohexane	$C_{15}H_{19}N_3O_2$
4g		94[c]	121	cyclohexane	$C_{12}H_{15}N_3O_2$
4h		61	137	éthanol 96%	$C_{13}H_{13}N_3O_2$
4i		65	106	méthanol	$C_{17}H_{27}N_3O_2$
4j		79	127	éther	$C_{12}H_{19}N_3O_2$.HCl
4k		71	86	éthanol 96%	$C_{10}H_{15}N_3O_2$.picrate
4l		62	228	éthanol absolu	$C_{14}H_{13}N_3O_2$
4m		74	146	cyclohexane	$C_{15}H_{15}N_3O_2$
4n		83	91	éthanol absolu	$C_{16}H_{17}N_3O_2$

[a]Les réactions sont effectuées à température ambiante, sous atmosphère inerte, en présence de lumière pendant 12 h dans les conditions de Norris *et al*: réaction par transfert de phase avec solution aqueuse 40% de NBu_4OH et CH_2Cl_2 (3 eq de NBu_4OH) et 3 eq de nitroalcane. [b]$CH_3CH(NO_2)CH_2OTHP$ contenait 30% d'alcool de départ. [c]Composé obtenu à partir du produit de *C*-alkylation par traitement avec 1,5 eq de NBu_4OH dans H_2O 40% et au reflux du benzène pendant 4 h.

mécanisme $S_{RN}1$ dans les mêmes conditions de transfert de phase H_2O-CH_2Cl_2 [26].



Pour comparer l'activité biologique des 5-nitroimidazoles aux 5-cyanoimidazoles, plusieurs 5-cyanoimidazoles sont préparés par photosubstitution du groupement nitro en position 5 par CN– dans l'eau par irradiation avec une lampe Hanau Q 150 [27].



Précisons que **7q** est l'analogue cyané du tinidazole, molécule actuellement commercialisée.

Résultats biologiques

Activité antibactérienne

Nous avons évalué l'activité bactériologique *in vitro* sur diverses souches bactériennes des différents composés que nous avons synthétisés et nous l'avons comparée à celle du métronidazole. La méthode utilisée a été celle des 'spots sur agar'. L'interprétation des tableaux IV et V regroupant les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des différents produits, nous a conduits aux résultats suivants: **4b**, **4g** et **4h** ont une activité bactériostatique *in vitro* supérieure à celle du métronidazole; les composés **4a**, **4c**, **4e**, **4j** et **4n** ont des activités très proches du métronidazole; **3e**, **3g**, **4f**, **4i** et **5** sont moins actifs alors que **6a** et **7q** sont très peu actifs ou inactifs.

In vivo, nous avons étudié l'activité de ces produits vis-à-vis de la septicémie expérimentale de la souris à *Clostridium perfringens* IP 2794 A (tableau VI). Le dérivé **4e** a une activité curative *per os* 2 fois supérieure à celle du métronidazole, **3e** et **4b** ont une activité voisine alors que les composés **4a**, **4f**, **4g** et **4j** sont légèrement moins actifs que le produit de référence (2 à 4 fois). Les autres dérivés sont soit peu actifs (15 à 20 fois moins actifs) soit inactifs.

Tableau IV. Activité bactériostatique *in vitro* (CMI en µg/ml).

			Métronidazole	3e	3g	4a	4b	4c	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4n	5	6a	7q
Peptococcus asaccharolyticus			0,1	0,2	0,8	0,1	0,025	0,1	0,1	0,2	0,01	0,1	0,375	0,05	0,1	0,4	12	>25
Clostridium perfringens		*HMA*	0,2	0,2	1,6	0,1	0,05	0,2	0,05	0,1	0,02	0,2	0,4	0,025	0,1	0,4	-	50
"	"	*HME*	0,2	0,1	3,2	0,1	0,05	0,2	0,2	0,2	0,2	0,4	0,75	0,1	0,4	0,75	-	25
"	"	*HMK*	0,2	0,4	-	-	-	-	0,2	0,4	-	0,1	0,4	0,1	0,8	0,2	48	100
"	"	*IP*	0,05	0,4	-	-	-	-	0,2	0,2	-	0,025	0,09	0,05	0,05	0,4	6	12,5
"	"	*IP 615*	0,2	0,4	3,2	0,2	0,1	0,2	0,4	0,4	0,05	0,4	0,75	0,2	0,8	1,5	-	50
"	"	*IP 2794*	0,2	3	-	-	-	-	0,4	0,8	-	0,1	0,375	0,4	0,4	0,4	12	50
"	"	*ATCC 13124*	0,1	0,4	-	-	-	-	0,2	0,2	-	0,1	0,2	0,05	0,2	0,2	6	25
"	*sporogenes*	*IP 6053*	0,2	0,1	0,2	0,1	0,05	0,1	0,1	0,4	0,05	0,2	0,4	0,05	0,2	0,75	-	100
"	"	*ATCC 19404*	0,12	-	-	-	-	-	-	-	-	0,12	0,48	-	-	-	8	125
"	*septicum*	*IPS*	0,25	0,25	2	0,06	0,12	0,12	0,25	0,5	0,12	0,5	0,94	0,125	0,25	0,94	-	125
"	*sphenoïdes*	*ATCC 3560*	0,12	-	-	-	-	-	-	-	-	0,06	0,24	-	-	-	30	125
"	*sordellii*	*IPS*	0,2	0,2	1,6	0,1	0,05	0,2	0,2	0,4	0,1	0,8	0,4	0,2	0,05	0,75	-	25
"	"	*82*	0,1	0,8	-	-	-	-	0,2	0,2	-	0,05	0,4	0,05	0,1	0,4	24	50
"	*bifermentens*	*IPS*	0,2	0,4	1,6	0,1	0,05	0,2	0,2	0,4	0,1	0,05	0,4	0,2	0,2	0,75	-	25
"	*difficile*	*94*	0,2	0,4	3,2	-	-	-	0,2	0,4	0,2	0,2	1,5	0,4	-	0,8	-	-
"	*tertium*	*425*	0,2	0,4	6	-	-	-	0,4	0,8	0,1	0,2	1,5	0,8	0,8	0,8	-	100
Bifidobacterium sp		*IP*	0,2	1,5	-	-	-	-	0,2	0,8	-	0,375	0,2	0,2	0,8	0,8	>12,5	12,5

Tableau V. Activité bactériostatique *in vitro* (CMI en µg/ml).

	Métronidazole	3e	3g	4a	4b	4c	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4n	5	6a	7q
Bacteroides fragilis HM 2	0,4	0,8	12	0,2	0,1	0,4	0,4	0,8	0,2	0,1	1,5	0,4	0,4	0,8	100	>50
" " *HM 3*	0,8	-	12	0,4	0,4	0,8	-	-	0,4	0,42	1,6	-	0,8	-	100	100
" " *479*	0,4	1,5	1,5	0,2	0,1	0,4	0,4	0,75	0,01	0,05	0,8	0,2	0,4	0,75	48	100
" " *479 R*	30	-	30	7,5	7,5	3,6	-	-	4	1,8	7,2	-	-	-	-	-
" " *509*	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	3	-	-	-	-	-
" " *514*	0,4	3	-	-	-	-	0,8	1,5	-	-	-	0,8	0,4	0,8	48	100
" " *518*	0,4	1,5	-	-	-	-	0,8	1,5	-	0,1	0,8	0,8	0,4	0,8	48	100
" " *530*	0,4	1,6	1,5	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,1	0,2	0,8	0,4	0,2	0,4	12,5	12,5
" " *530 R*	12	12	12	-	-	-	3	3	1,6	0,72	1,44	3	1,6	1,5	50	50
" " *533*	0,1	1,5	-	-	-	-	0,2	1,5	-	0,75	0,75	0,4	-	0,8	-	-
" " *552*	0,25	1,9	-	-	-	-	0,25	0,5	-	0,06	1,9	0,25	0,5	0,94	60	125
" " *586*	0,25	1,9	-	-	-	-	0,12	0,5	-	0,06	1,9	0,125	0,5	0,5	60	125
" " *587*	0,1	1,5	-	-	-	-	0,1	0,8	-	0,025	0,375	0,1	0,2	0,8	24	125
" " *ATCC 25285*	0,4	3	12	0,2	0,1	0,2	0,8	1,5	0,2	0,8	3	0,8	0,8	0,8	100	100
" " *MB 64086*	0,4	3	1,6	0,2	0,2	0,4	0,8	1,5	0,1	0,8	3	0,8	0,4	0,8	24	50
" " *VPI 8708*	0,4	0,8	3,2	0,2	0,1	0,2	0,4	0,8	0,4	0,1	1,5	0,4	0,4	0,8	24	50
" " *VPI 9032*	0,4	0,8	1,6	0,2	0,1	0,2	0,4	0,8	0,4	0,1	1,5	0,3	0,2	0,8	24	50
" *melaninogenicus*	0,2	0,4	3	0,2	0,1	0,2	0,2	0,4	0,4	0,1	1,5	0,1	0,2	0,4	25	25
" *thetaistamicron*	0,2	-	-	0,1	0,05	0,1	-	-	-	0,025	0,75	-	0,1	-	12	25

Tableau VI. Activité curative *in vivo*. Infection expérimentale à *Clostridium perfringens* IP 2794 A.

N°	Métronidazole	3e	3g	4a	4b	4c	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4n	5	6a	7q
DC_{50} (mg/Kg) per os	0,48	0,56	7,77	1,34	0,67	6,7	0,24	2,03	0,87	100	26	0,84	7,2	8,47	7,2	7,2

Activité antiparasitaire

Douze produits ont été testés en parasitologie. Les résultats sont rassemblés dans le tableau VII.

Activité antiamibienne

In vitro, **4a** est 8 fois plus actif que le métronidazole alors que **3e**, **3g** et **4g** le sont 4 fois plus. L'activité amoebostatique de **4b**, **4c** et **4j** s'avère 2 fois supérieure à celle du métronidazole. Les composés **4h** et **4i** manifestent une activité de l'ordre de celle du produit de référence. **4e**, **4f** et **5** sont 2 fois moins actifs que le métronidazole.

Chez l'animal, **4g** présente une activité intéressante de l'ordre de celle du métronidazole sur l'amibiase hépatique et meilleure (1,5 à 3 fois selon le modèle) sur l'amibiase intestinale. **4j** manifeste une activité d'un bon niveau sur l'amibiase mixte du hamster à *Entamoeba histolytica*, voisine de celle du métronidazole sur la localisation hépatique de la maladie, mais environ 2 fois meilleure sur la localisation intestinale. Malheureusement, la meilleure activité sur la forme intestinale n'a pas de confirmation dans l'épreuve d'activité sur l'amibiase intestinale du raton. Par opposition, **4c** est légèrement plus efficace que le métronidazole sur l'amibiase intestinale du raton, mais se trouve 2 fois moins actif que le produit de référence sur l'amibiase hépatique du hamster à *E histolytica*. Les autres produits (**3e**, **3g**, **4e** et **4f**) ont une activité proche du métronidazole sur une des localisations de l'amibiase avec une perte d'activité sur l'autre forme; ou bien se révèlent peu actifs (**4a**, **4b**) ou inactifs (**4h**, **4i**, **5**).

Tableau VII. Activité antiparasitaire.

	Activité anti-amibienne				Activité anti-trichomonas		
N°	Amoebostase C.M.A. en µg/ml	Amibiase mixte du hamster DC_{50} en mg/kg p.o./j		Amibiase intestinale du raton DC_{50} en mg/kg p.o./j	Activité trichomonacide *in vitro* C.M.T. en µg/ml		Activité du *T. vaginalis* *in vivo* DC_{50} en mg/kg p.o/j
		Amibiase intestinale	Amibiase hépatique		*T. vaginalis*	*T. foetus*	
3e	0,75	29	>100	traces d'activité à 80	2	3	14
3g	0,75	41,4	>100	-	2	6	21
4a	0,4	-	> 87 40% animaux déparasités	>90 17% animaux déparasités	-	-	45
4b	1,5	-	28	>90 20% animaux déparasités	-	-	34
4c	1,5	-	35	54	-	-	8,5
4e	6	34,5	61,2	-	4	6	9,7
4f	6	46	>50	-	16,6	6	24,5
4g	0,75	9,6	17	44	0,5	3	4,2
4h	2	-	>89	-	12	3	>250
4i	3	-	>89	-	12	3	>250
4j	1,5	18	22	120	4	3	33,8
5	6	>90	> 50	-	66,6	25	50,7
métronidazole	3	38	17	60	2	3	5 à 6

Activité trichomonacide

In vitro, **4g** est le produit le plus intéressant: il est 4 fois plus actif que le métronidazole sur *Trichomonas vaginalis* et aussi actif sur *Trichomonas foetus*.

3g et **4j** présentent une activité égale ou double de celle du métronidazole. **3e** manifeste une activité de l'ordre de celle du produit de référence. **4h** et **4i** sont 6 fois moins actifs que le métronidazole (*T vaginalis*) ou aussi actifs (*T foetus*) alors que **4e** est 2 fois moins actif que le produit de référence. **4f** et surtout **5** sont nettement moins actifs.

Chez l'animal, la même échelle d'activité se retrouve. Ainsi, sur l'abcès sous-cutané de la souris à *T vaginalis*, **4g** est légèrement plus actif que le métronidazole.

4c et **4e** manifestent une activité également intéressante, légèrement inférieure (1,5 fois) à celle du produit de référence.

Les autres produits sont soit peu actifs (**3e**, **3g**, **4f**) soit notablement moins actifs (**4a**, **4b**, **4j**, **5**), soit inactifs (**4h**, **4i**).

Activité trypanocide

3e, **3g**, **4g**, contrairement au métronidazole manifestent *per os* et sous-cutané une légère activité trypanocide (*Trypanosoma brucei, T evansi, T congolens et T rhodesiense*) mais qui n'est que transitoire. De même, **4j** présente une activité, cependant rapidement réversible, à la forte dose orale de 250 mg/kg, sur l'infestation expérimentale de la souris à *T brucei*.

Discussion

Parmi les 5-nitroimidazoles que nous avons synthétisés, cinq d'entre-eux (**4a**, **4c**, **4e**, **4j**, **4n**), présentent une activité bactériostatique *in vitro* égale à celle du métronidazole et trois d'entre-eux (**4b**, **4g**, **4h**) supérieure. Or, administrés *per os, in vivo,* seul **4e** se révèle plus actif que le produit de référence et **4b** aussi actif. Ce décalage s'expliquerait par un mauvais passage de ces composés *in vivo,* qui malgré une bonne activité *in vitro,* leur fait perdre une partie de leur intérêt pratique.

Il en est de même pour l'activité antiparasitaire où le même décalage est observé *in vitro* et *in vivo*. Sur l'ensemble des activités antiamibienne et trichomonacide, seul **4g** manifeste une activité supérieure à celle du métronidazole et **4c**, **4e**, le même profil d'activité.

A la lumière de ces premiers résultats, quelques relations structure-activité peuvent être énoncées dans cette nouvelle série: les produits d'élimination **4** semblent plus actifs que les dérivés de *C*-alkylation **3**. Les molécules les plus actives présentent un substituant cycloalkylidèneméthyle en position 2 et la taille du cycle semble intervenir puisque le maximum d'activité est obtenu pour un nombre d'atomes de carbone égal à 7. L'encombrement stérique semble jouer un rôle puisque avec un reste cyclododecylidèneméthyle ou adamantylidèneméthyle, l'activité *in vivo* diminue fortement. La présence de 2 hétéroatomes dans le cycle semble défavorable à l'activité de ces molécules. La perte d'activité constatée avec **6a** confirme les travaux de Cosar [28] sur l'activité antitrichomonas qui montrent que les dérivés du 5-nitroimidazole sont toujours plus actifs que leurs correspondants dans la série 4-nitro. Ainsi la dose 100% curative (DC_{100}) chez la souris du métronidazole ou 1-hydroxyéthyl 5-nitroimidazole est de 15 mg/kg par jour *po* alors que celle du 1-hydroxyéthyl 4-nitroimidazole n'est que de 250 mg/kg par jour *po*. Le remplacement du groupement nitro en position 5 par un groupement cyano semble défavorable à l'activité de ces molécules puisque **7q** perd la bonne activité antibactérienne que possède le tinidazole [29].

Si diverses hypothèses concernant le mode d'action des 5-nitroimidazoles comme agents antiparasitaires ou antibactériens sont encore à vérifier, il semble néanmoins très probable que la réduction du groupement nitro par transfert d'électrons provenant de ferrodoxines contenues dans les microorganismes soit l'acte élémentaire des processus conduisant au métabolite actif. Partant de cette hypothèse d'une relation entre la facilité de réduction des 5-nitroimidazoles et l'activité biologique, nous avons comparé les spectres ultraviolets de différents composés préparés dans cette étude (tableau VIII). Il semble ainsi exister une relation entre l'activité biologique et une absorption vers les grandes longueurs d'onde. En effet, les 4 molécules les plus actives *in vitro* (**4b**, **4e**, **4g**, **4h**) montrent des absorptions à 240 nm ou plus et à 350 nm ou plus et ont les coefficients d'extinction molaire les plus élevés ce qui correspondrait à une plus grande délocalisation de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) [30].

Conclusion

Nous avons montré que le 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole réagit avec différents anions nitronate par un mécanisme $S_{RN}1$ pour conduire à une nouvelle classe de 5-nitroimidazoles portant en position 2 une double liaison trisubstituée. Cette réaction de *C*-alkylation d'un anion nitronate suivie de l'élimination d'acide nitreux est une alternative à la réaction de Wittig qui, dans cette série donne des rendements très faibles ou nuls pour l'obtention d'oléfines trisubstituées [31].

Parmi les dérivés synthétisés, le 1-méthyl 2-cycloheptylidèneméthyl 5-nitroimidazole **4e** présente une activité sur les germes anaérobies supérieure à celle du métronidazole alors que le 1-méthyl 2-(2-norbornylidèneméthyl) 5-nitroimidazole **4g** possède une activité amoebicide et trichomonacide supérieure à celle du métronidazole.

Nous avons enfin pu mettre en évidence un début de corrélation entre l'activité biologique et l'absorption dans l'ultraviolet. Les molécules les plus actives présentent le système π le plus délocalisé et donc un spectre d'absorption déplacé vers les grandes longueurs d'onde. Il sera donc par la suite intéressant

Tableau VIII. Caractéristiques spectrales UV de divers 5-nitroimidazoles.

N°	λ_{max} nm	ϵ	λ_{max} nm	ϵ
3e	234(épaulement)		308	9.290
4a	235	11.428	340	10.889
4b	244	10.905	354	13.160
4c	236	10.675	340	10.713
4e	240	10.385	350	11.265
4f	238	9.860	348	10.540
4g	244	12.027	358	14.320
4h	270	11.068	355	14.839
4j	236	10.600	343	10.875
5	234	10.918	334	12.100

d'étendre la réaction $S_{RN}1$ étudiée dans ce travail à des anions nitronate plus complexes pour obtenir des 5-nitroimidazoles fortement conjugués avec le groupement en position 2, et de vérifier si l'activité biologique augmente et dépasse *in vivo* celle du métronidazole.

Partie expérimentale

Chimie

Les points de fusion (*F*) sont déterminés en tubes capillaires sur un appareil de Büchi et ne sont pas corrigés. Les distillations (boule à boule) sont effectuées sur l'appareil Kugelrohr Aldrich. Les températures d'ébullition (*Eb*) ne sont pas corrigées. Les spectres UV sont enregistrés sur spectrophotomètre Shimadzu UV 2100. Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C sont enregistrés sur spectromètre Varian EM 360 (60 MHz) ou Varian XL 200 (200 MHz) et Bruker 200 (200 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les constantes de couplage *J* sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet et m, multiplet. Les attributions des signaux de RMN du Carbone 13 sont établies à l'aide des séquences APT ou DEPT. Les spectres de masse (SM) sont enregistrés sur appareil Ribermag R.10-10-C. Les analyses élémentaires (C, H, N, Cl) sont effectuées au Laboratoire d'analyses de l'École Supérieure de Chimie de Marseille et ont donné des résultats conformes aux normes habituelles (± 0,4% de la théorie). Les solvants sont séchés et purifiés par les méthodes usuelles. Les séparations par chromatographie liquide (CPL) sont réalisées sur colonne de silice Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM). Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).

Le 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole **1** est préparé par nitration [32], méthylation [33], hydroxyméthylation [34] et chloruration [35] de l'imidazole. Solide jaune, F (cyclohexane) = 42°C. RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 4,0 (s, 3H, NCH_3); 4,6 (s, 2H, CH_2); 7,86 (s, 1H, H imidazole). Le 2-nitropropane **2a**, nitrocyclopentane **2b**, nitrocyclohexane **2c**, 2-nitropropan-1-ol sont commerciaux. La protection de la fonction alcool par le dihydropyrane est obtenue en additionnant 0,31 mol (26,01 g) de dihydropyrane et 0,0155 mol (2,95 g) d'acide *p*-toluène sulfonique monohydraté à 0,24 mol (25 g) de 2-nitropropan-1-ol dissous dans 100 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit, on ajoute une spatule de carbonate de potassium pour neutraliser l'acide et on évapore sous vide. La solution obtenue est reprise avec du chlorure de méthylène, lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous vide. ($Eb_{1\text{-}2mmHg} \approx 90°C$), l'éther de 2-nitropropane et de tétrahydropyrane **2d** contenant environ 30% d'alcool de départ. RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,46-1,57 [d + s large, 9H, CH_3+$(CH_2)_3$]; 3,41-3,91 (m, 2H, OCH_2CH); 3,95 (m, 2H, CH_2OTHP); 4,64 (s large, 1H, OCHRO); 4,74 (m, 1H, $CHNO_2$).

Préparation des nitroalcanes secondaires ***2***

Dans un ballon bicol de 1000 ml muni d'un septum, 0,40 mol (82 g titrés à 85%) d'acide *m*-chloroperbenzoïque sont dissous dans 600 ml de 1,2-dichloroéthane. Après avoir porté le milieu réactionnel au reflux, on ajoute goutte à goutte 0,1 mol d'amine que l'on a préalablement dissous dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. On laisse agiter 3 h à 83°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, lavé 3 fois avec 1000 ml de NaOH 1 N et séché sur sulfate de magnésium. On évapore la phase organique et le produit est purifié par distillation sous pression réduite, ou par recristallisation. Les caractéristiques physiques sont précisées dans le tableau I.

Nitrocycloheptane ***2e***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,08-1,90 [m, 8H, $(CH_2)_4$]; 1,90-2,50 (m, 4H, CH_2CHNO_2); 4,60 (quintuplet, 1H, CH).

2-Nitroadamantane ***2f***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,64-2,33 (m, 12H, CH + CH_2); 2,33-3,12 (m, 2H, $CHCHNO_2$); 4,34 (t, 1H, $CHNO_2$).

Exo-2-nitronorbornane ***2g***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,00-2,25 (m, 8H, CH_2); 2,4 (s, 1H, CH); 2,81 (s, 1H, $CHCHNO_2$); 4,40 (m, 1H, $CHNO_2$).

1-Nitro 1-phényléthane ***2h***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,78 (d, 3H, CH_3); 5,48 (q, 1H, CH); 7,0-7,6 (m, 5H, H aromatique).

Nitrocyclododécane ***2i***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 0,93-1,51 [m, 18H, $(CH_2)_9$]; 1,73-2,13 (m, 4H, CH_2CHNO_2); 4,45 (quintuplet, 1H, CH).

2-Méthyl 5-nitrohexane ***2j***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 0,85 [d, 6H, $(CH_3)_2$]; 1,0-2,2 [m, 5H, $(CH_2)_2$ + CH]; 1,5 (d, 3H, CH_3); 4,00-4,75 (m, 1H, $CHNO_2$).

2-Nitropentane ***2k***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,0 (t, 3H, CH_2CH_3); 1,13-2,62 [m, 4H, $(CH_2)_2$]; 1,53 (d, 3H, CH_3); 4,57 (m, 1H, CH).

1-Nitroindane ***2l***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,90-3,46 (m, 4H, CH_2); 5,62-6,00 (m, 1H, CH); 7,0-7,6 (m, 4H, H aromatique).

1-Nitro 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène ***2m***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,26-3,00 (m, 6H, CH_2); 5,55 (t, 1H, CH); 7,0-7,5 (m, 4H, H aromatique).

1-Nitro 2-phénylcyclopentane ***2n***
RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,47-2,50 (m, 7H, CH_2 + CH); 4,82 (q, 1H, $CHNO_2$); 7,21 (s, 5H, H aromatique).

Préparation des 5-nitroimidazoles ***3*** *et* ***4***

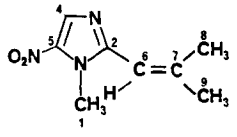
Dans un ballon bicol de 250 ml, 0,06 mol de nitroalcane et 50 ml d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau sont additionnés et agités sous atmosphère inerte pendant 1 h. On ajoute 20 ml de chlorure de méthylène et par petites fractions 0,02 mol (4,24 g) de chlorhydrate du 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole. On opère avec agitation magnétique sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 12 h. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au chlorure de méthylène.

Après réunion des 2 phases organiques, on évapore sous vide et on solubilise le résidu obtenu dans le benzène. La phase benzénique est alors lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium puis évaporée sous vide. L'isolement des composés originaux obtenus est réalisé par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange chloroforme/éther

(6/4) ou après chromatographie liquide haute pression (chromatographe liquide HPLC Waters) avec le mélange hexane/acétate d'éthyle (18/6), puis recristallisation à chaud dans un solvant approprié.

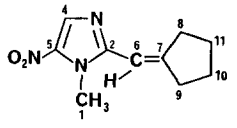
Dans le cas de **3e** et **3g**, l'élimination de HNO_2 est obtenue de la façon suivante: 0,01 mol de produit de *C*-alkylation et 30 ml de benzène sont mis dans un ballon de 250 ml. On additionne 10 ml d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau et on chauffe au reflux pendant 4 h en présence de lumière. Après refroidissement, on sépare les 2 phases, on lave la phase organique avec de l'eau, on sèche au sulfate de magnésium et on évapore le benzène. Le produit est alors isolé par recristallisation dans le cyclohexane. Les caractéristiques physiques des 5-nitroimidazoles **3** et **4** sont précisées dans les tableaux II et III.

1-Méthyl 2-isopropylidèneméthyl 5-nitroimidazole ***4a***



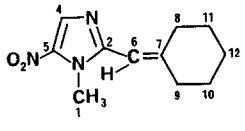
RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2,03 (s, 3H, C^9H_3); 2,15 (s, 3H, C^8H_3); 3,90 (s, 3H, NCH_3); 6,00 (s, 1H, H éthylénique); 8,06 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 20,61 (C_8); 27,37 (C_9); 32,96 (C_1); 110,13 (C_6); 133,18 (C_4); 138,13 (C_5); 150,01 (C_2); 150,41 (C_7). SM: M = 181; m/z (%): 181 (100), 166 (46,9), 135 (32,2); 94 (96,4), 54 (52,4), 53 (57), 52 (48,2), 42 (39,6), 41 (76,3), 39 (62,2), 27 (40,5).

1-Méthyl 2-cyclopentylidèneméthyl 5-nitroimidazole ***4b***



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,77 [m, 4H, $(CH_2)_2$]; 2,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, C^9H_2 allylique); 2,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, C^8H_2 allylique); 3,93 (s, 3H, NCH_3); 6,20 (quintuplet, *J* = 2,3 Hz, 1H, H éthylénique); 8,08 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 25,85, 26,73 (C_{10}, C_{11}); 32,61 (C_1); 33,21 (C_8); 36,59 (C_9); 105,05 (C_6); 133,83 (C_4); 137,59 (C_5); 150,57 (C_2); 162,83 (C_7). SM: M = 207; m/z (%): 207 (100), 206 (79,4), 161 (22,3), 120 (26), 91 (29,4), 77 (40,5), 65 (26), 53 (36,4), 52 (32,2), 42 (46,1), 41 (33,8), 39 (49,1), 27 (50).

1-Méthyl 2-cyclohexylidèneméthyl 5-nitroimidazole ***4c***

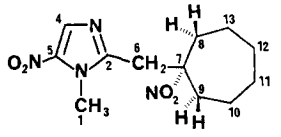


RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,65 [m, 6H, $(CH_2)_3$]; 2,35 (t, *J* = 5 Hz, 2H, C^9H_2 allylique); 2,72 (m, 2H, C^8H_2 allylique); 3,91 (s, 3H, NCH_3); 5,92 (s, 1H, H éthylénique); 8,05 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 26,24, 27,74, 28,69 (C_{10}, C_{11}, C_{12}); 30,66 (C_8); 33,19 (C_1); 38,19 (C_9); 107,23 (C_6); 133,29 (C_4); 137,59 (C_5); 149,92 (C_2); 157,89 (C_7). SM: M = 221; m/z (%): 222 (16), 221 (100), 220 (32,3), 193 (19), 192 (55), 175 (18,7), 133 (14,9), 79 (11,9), 53 (21,8), 52 (16,9), 42 (25,5), 39 (21,7).

1-Méthyl 2-[2-(2'-tétrahydropyranyl oxyméthyl) propén-1-yl] 5-nitroimidazole ***4d***

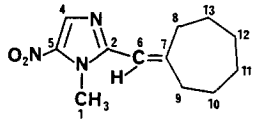
L'examen du spectre RMN ^1H montre que l'on obtient les 2 isomères *E* et *Z* dans les proportions 1/1. RMN ^1H ($CDCl_3$, 60 MHz) δ 1,6 [m, 6H, $(CH_2)_3$]; 2,1 (m, 3H, CH_3); 3,6 (m, 2H, CH_2OTHP); 3,9 (s, 3H, NCH_3); 4,5 (m, 1H, OCHRO); 4,6 (m, 2H, OCH_2CH); 6,08 (m, 0,5 H, H éthylénique de l'isomère *Z*); 6,34 (m, 0,5 H, H éthylénique de l'isomère *E*); 7,92 (s, 0,5 H, H imidazole de l'isomère *Z*); 7,96 (s, 0,5 H, H imidazole de l'isomère *E*).

1-Méthyl 2-(1-nitrocycloheptylméthyl) 5-nitroimidazole ***3e***



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,52-1,83 [m, 8H, $(CH_2)_4$]; 2,20 (dd, *J* = 15 et 8 Hz, 2H, $C^8H\beta$ et $C^9H\beta$); 2,60 (dd, J = 15 et 8 Hz, 2H, $C^8H\alpha$ et $C^9H\alpha$); 3,39 (s, 2H, CH_2); 3,95 (s, 3H, NCH_3); 7,99 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 23,10 (C_{11}, C_{12}); 29,53 (C_{10}, C_{13}); 33,23 (C_1); 37,61 (C_6, C_8, C_9); 94,13 (C_7); 132,13 (C_4); 139,23 (C_3); 147,46 (C_2).

1-Méthyl 2-cycloheptylidèneméthyl 5-nitroimidazole ***4e***

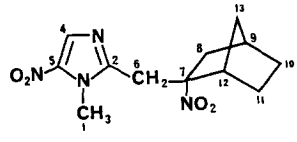


RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,60-1,85 [m, 8H, $(CH_2)_4$]; 2,59 (t, *J* = 5 Hz, 2H, C^9H_2 allylique); 2,93 (t, *J* = 6 Hz, 2H, C^8H_2 allylique); 3,99 (s, 3H, NCH_3); 6,08 (s, 1H, H éthylénique); 8,15 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 26,53, 28,61, 29,41, 29,69 (C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}); 32,74 (C_8); 32,93 (C_1); 39,45 (C_9); 109,42 (C_6); 133,52 (C_4); 138,43 (C_5); 150,03 (C_2); 160,60 (C_7).

1-Méthyl 2-adamantylidèneméthyl 5-nitroimidazole ***4f***

RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,82-2,08 (m, 12 H, CH + CH_2 adamantane); 2,62 (s large, 1H, CH allylique); 3,73 (s large, 1H, CH allylique); 3,95 (s, 3H, NCH_3); 5,90 (s, 1H, H éthylénique); 8,08 (s, 1H, H imidazole).

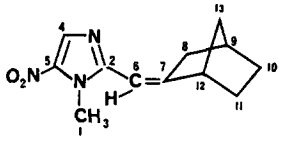
1-Méthyl 2-(2-nitronorbornan-2-ylméthyl) 5-nitroimidazole ***3g***



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,20-1,80 (m, 6H, CH_2 norbor-

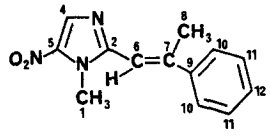
nane); 2,03 (m, 1H, C^8Hexo); 2,47 (s large, 1H, C^9H); 2,60 (m, 1H, C^8Hendo); 2,73 (s large, 1H, C^{12}H); 3,16 (d, J = 16 Hz, 1H, C^6H); 3,80 (d, J = 16 Hz, 1H, C^6H); 3,93 (s, 3H, NCH_3); 8,00 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 24,65 (C_{11}); 26,88 (C_{10}); 33,16 (C_1); 37,06 (C_9); 37,20 (C_8); 38,70 (C_6); 38,91 (C_{13}); 48,18 (C_{12}); 97,12 (C_7); 132,25 (C_4); 138,81 (C_5); 147,55 (C_2).

1-Méthyl 2-(2-norbornylidènemethyl) 5-nitroimidazole ***4g***
Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montrent l'existence d'un seul isomère: l'isomère *E*.



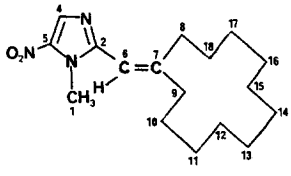
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,2-1,57 (m, 4H, CH_2 norbornane); 1,60-1,90 (m, 2H, CH_2 norbornane); 2,55 (m, 3H, CH + CH_2 allylique); 2,94 (s large, 1H, CH allylique); 3,93 (s, 3H, NCH_3); 6,17 (s large, 1H, H éthylénique); 8,07 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 27,89 (C_{11}); 29,15 (C_{10}); 32,59 (C_1); 36,61 (C_9); 39,33 (C_{13}); 40,30 (C_8); 48,08 (C_{12}); 102,02 (C_6); 134,07 (C_4); 137,56 (C_5); 150,65 (C_2); 165,46 (C_7).

1-Méthyl 2-(2-phényl propén-1-yl) 5-nitroimidazole ***4h***
Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montrent l'existence d'un seul isomère: l'isomère *E*.



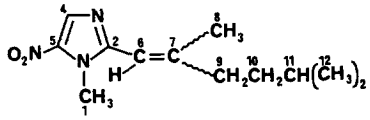
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2,62 (s, 3H, CH_3); 4,00 (s, 3H, NCH_3); 6,47 (s, 1H, H éthylénique); 7,32-7,58 (m, 5H, H aromatique); 8,15 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 18,70 (C_8); 33,01 (C_1); 111,22 (C_6); 126,16 (C_{12}); 128,65, 128,76 (C_{10}, C_{11}); 133,32 (C_4); 138,60 (C_5); 142,71 (C_9); 149,82 (C_2); 150,51 (C_7). SM: M = 243; m/z (%): 243 (29,4), 242 (100), 196 (9,1), 129 (22,3), 128 (31,6), 127 (13,4), 115 (10,4), 78 (6,4), 77 (11,1), 51 (6,5).

1-Méthyl 2-cyclododécylidènemethyl 5-nitroimidazole ***4i***



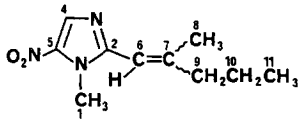
RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,13-1,50 [m, 14H, $(CH_2)_7$]; 1,50-1,78 [m, 4H, $(CH_2)_2$]; 2,35 (t, J = 6,5 Hz, 2H, C^9H_2 allylique); 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H, C^8H_2 allylique); 3,93 (s, 3H, NCH_3); 6,04 (s, 1H, H éthylénique); 8,08 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) 22,55, 23,18, 24,03, 24,26, 24,72 (C_{10} à C_{18}); 29,89 (C_8); 33,11 (C_1); 33,43 (C_9); 110,52 (C_6); 133,30 (C_4); 138,02 (C_5); 150,19 (C_2), 157,66 (C_7). SM: M = 305; m/z (%): 305 (11,8), 259 (13,2), 220 (7,6), 208 (7,1), 206 (16,6), 194 (12), 192 (11,1), 181 (32,6), 141 (100), 79 (6,5), 55 (10,3), 42 (6,5), 41 (10,2).

1-Méthyl 2-(2,5-diméthyl hexén-1-yl) 5-nitroimidazole ***4j***
Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montrent l'existence de 2 isomères *E* et *Z* en proportions 1/1.



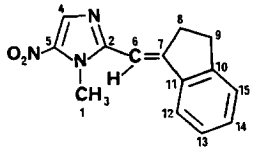
Isomère E. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,01 [d, J = 6,5 Hz, 6H, $(CH_3)_2$]; 1,24-1,76 [m, 3H, CH_2 CH $(CH_3)_2$]; 2,20 (d, J = 2 Hz, 3H, CCH_3); 2,40 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2 allylique); 3,99 (s, 3H, NCH_3); 6,07 (s, 1H, H éthylénique); 8,13 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 19,21 (C_8); 22,44 (C_{12}); 27,88 (C_{11}); 32,93 (C_1); 37,11 (C_9); 38,99 (C_{10}); 109,53 (C_6); 133,20 (C_4); 138,51 (C_5); 150,14 (C_2); 154,75 (C_7).
Isomère Z. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 0,94 [d, J = 6,5 Hz, 6H, $(CH_3)_2$]; 1,24-1,76 [m, 3H, $CH_2CH(CH_3)_2$]; 2,08 (d, J = 2,1 Hz, 3H, CCH_3); 2,70 (t, J = 6 Hz, 2 H, CH_2 allylique); 3,97 (s, 3H, NCH_3); 6,01 (s, 1H, H éthylénique); 8,06 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 22,44 (C_{12}); 24,90 (C_8); 28,29 (C_{11}); 31,79 (C_9); 32,93 (C_1); 37,11 (C_{10}); 110,05 (C_6); 133,31 (C_4); 138,51 (C_5); 149,85 (C_2); 155,08 (C_7).

1-Méthyl 2-(2-méthyl pentén-1-yl) 5-nitroimidazole ***4k***
Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montrent l'existence de 2 isomères *E* et *Z* en proportions 1/1.



Isomère E. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H, CH_2CH_3); 1,58 (sextuplet, J = 7,3 Hz, 2H, CH_2CH_3); 2,13 (d, J = 1,2 Hz, CCH_3); 2,29 (t, J = 7,3 Hz, CH_2 allylique); 3,89 (s, 3H, NCH_3); 6,01 (s, 1H, H éthylénique); 8,01 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,52 (C_{11}); 18,89 (C_8); 20,77 (C_{10}); 32,85 (C_1); 42,96 (C_9); 109,60 (C_6); 133,11 (C_4); 138,25 (C_5); 149,99 (C_2); 154,02 (C_7).
Isomère Z. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, CH_2 CH_3); 1,58 (sextuplet, J = 7,3 Hz, 2H, CH_2 CH_3); 2,00 (d, J = 1,2 Hz, CCH_3); 2,58 (t, J = 7,3 Hz, CH_2 allylique); 3,88 (s, 3H, NCH_3); 6,01 (s, 1H, H éthylénique); 8,00 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 13,81 (C_{11}); 17,45 (C_{10}); 24,72 (C_8); 32,85 (C_1); 35,40 (C_9); 110,22 (C_6); 133,11 (C_4); 138,25 (C_5); 149,74 (C_2); 154,35 (C_7).

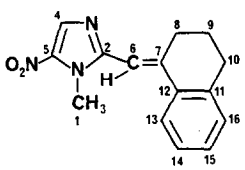
1-Méthyl 2-(1-indylidènemethyl) 5-nitroimidazole ***4l***
Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C montrent l'existence d'un seul isomère: l'isomère *E*.



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 3,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH_2 benzylique); 3,37 (td, J = 6,5 et 2,5 Hz, 2H, CH_2 allylique); 4,03 (s, 3H, NCH_3); 6,69 (t, J = 2,5 Hz, 1H, H éthylénique); 7,27-7,38 (m, 3H, H aromatique); 7,65 (dd, J = 8,8 et 1,8 Hz, 1H, H aromatique); 8,14 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 30,73, 32,15 (C_8, C_9); 32,64 (C_1); 101,25 (C_6); 120,84, 125,86, 126,86, 130,35 (C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}); 134,21 (C_4); 135,29, 140,83 (C_{10}, C_{11}); 138,82 (C_5); 148,90 (C_2); 157,37 (C_7).

1-Méthyl 2-(1,2,3,4-tétrahydro 1-naphtalènylidèneméthyl) 5-nitroimidazole ***4m***

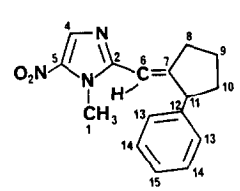
Les spectres RMN ^1H et ^{13}C montrent l'existence d'un seul isomère: l'isomère *E*.



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,87 (quintuplet, J = 6 Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 2,82 (t, J = 6 Hz, 2H, CH_2 benzylique); 3,15 (td, J = 6 et 1,5 Hz, 2H, CH_2 allylique); 3,97 (s, 3H, NCH_3); 6,63 (s, 1H, H éthylénique); 7,13-7,30 (m, 3H, H aromatique); 7,66 (dd, J = 8,8 et 1,8 Hz, 1H, H aromatique); 8,08 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 22,96 (C_9); 29,00, 30,17 (C_8, C_{10}); 32,91 (C_1); 106,60 (C_6); 124,34, 126,38, 129,13, 129,26 (C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}); 133,41 (C_4); 134,92, 139,69 (C_{11}, C_{12}); 138,63 (C_5); 149,54 (C_2); 150,10 (C_7).

1-Méthyl 2-(2-phényl cyclopentylidèneméthyl) 5-nitroimidazole ***4n***

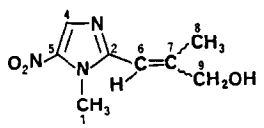
Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C montrent l'existence d'un seul isomère: l'isomère *E*.



RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 1,65-1,95 (m, 2H, CH_2); 1,95-2,40 (m, 2H, CH_2); 2,80-3,10 (m, 1H, H allylique); 3,10-3,30 (m, 1H, H allylique); 3,65-3,90 (m, 1H, C*H*Ph); 3,70 (s, 3H, NCH_3); 5,75 (q, J = 2,5 Hz, 1H, H éthylénique); 7,20-7,39 (s, 5H, H aromatique); 8,06 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 24,83, 33,72, 35,72 (C_8, C_9, C_{10}); 32,44 (C_1); 54,27 (C_{11}); 107,40 (C_6); 126,70 (C_{15}); 128,40, 128,64 (C_{13}, C_{14}); 133,63 (C_4); 138,28 (C_5); 143,43 (C_{12}); 150,33 (C_2); 165,48 (C_7).

2-Méthyl 3-(1-méthyl 5-nitro 2-imidazolyl) prop-2-én-1-ol ***4p***

0,005 mol (1,405 g) de 1-méthyl 2-[2-(2'-tétrahydropyranyl oxyméthyl) propén-1-yl] 5-nitroimidazole **4d** est mis au reflux du méthanol (50 ml) en présence de 20 gouttes d'HCl de densité 1,18 pendant 3 h. Après refroidissement, on évapore le méthanol et le résidu obtenu est additionné de 20 ml d'eau. On passe en milieu basique avec une solution de carbonate de potassium. On extrait au chloroforme et après séchage sur du sulfate de magnésium, on évapore la phase organique. On obtient 0,95 g de 2-méthyl 3-(1-méthyl 5-nitro 2-imidazolyl) prop-2-én-1-ol **4p** soit un rendement de 97%, sous forme d'un mélange de 2 isomères séparables par addition d'éther (proportion *E*/*Z* = 1/1).



Isomère E. Solide jaune, F (éther) = 118-119°C. RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2,10 (s, 3H, CH_3); 2,68 (s, 1H, OH); 3,95 (s, 3H, NCH_3); 4,27 (d, J = 1,9 Hz, CH_2); 6,42 (s large, 1H, H éthylénique); 8,08 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 16,09 (C_8); 33,08 (C_1); 66,66 (C_9); 107,23 (C_6); 132,99 (C_4); 138,44 (C_5); 150,05 (C_2); 151,97 (C_7).

Isomère Z. Huile jaune orangée. RMN ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ 2,13 (s, 3H, CH_3); 3,97 (s, 3H, NCH_3); 4,24 (s, 2H, CH_2); 6,18 (s large, 1H, H éthylénique); 8,03 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ 17,48 (C_8); 33,08 (C_1); 62,78 (C_9); 111,49 (C_6); 132,25 (C_4); 138,44 (C_5); 148,58 (C_2); 153,88 (C_7).

Les composés **5** [25], **6a** [26], **7a** et **7q** [27] ont déjà été décrits.

Évaluation biologique

Pour les essais d'activité *in vitro*, les produits ont été mis en solution dans l'eau distillée ou dans le diméthylformamide (DMF) et nous avons vérifié que le DMF, à la concentration utilisée, n'exerçait aucune activité vis-à-vis des parasites. Pour les essais d'activité *in vivo*, ils ont été administrés par voie orale, à la sonde, après mise en solution dans l'eau ou en suspension dans une solution de gomme arabique à 10%, selon les concentrations.

Activité antibactérienne

La concentration minimale bactériostatique sur les bactéries anaérobies a été déterminée selon la méthode des spots sur agar. L'activité sur la septicémie expérimentale de la souris a été recherchée après inoculation aux animaux d'une souche de *Clostridium perfringens* IP 2794 A et administration des produits 1 h après l'infection. Les témoins non traités sont morts en 2 jours de gangrène gazeuse. La DE_{50} a été calculée sur la base de la survie des souris traitées le 3^e jour après l'infection [36].

Activité antiparasitaire

Activité antiamibienne

L'activité amoebostatique *in vitro* sur *Entamoeba histolytica* a été établie en précisant la concentration minimale de produit qui inhibe le développement des amibes en milieu LMS [37] pendant 48 h à 37°C.

L'activité sur l'amibiase intestinale du raton a été déterminée après inoculation intracaecale d'une culture d'*E histolytica* en milieu Dobell-Deschiens (environ 3 x 10^5 amibes par animal); administration des produits une fois par jour pendant 4 j consécutifs; autopsie 6 j après l'inoculation; calcul de la DC_{50}.

L'activité sur l'amibiase hépatique du hamster a été recherchée selon une méthode calquée sur celle de Jarumilinta [38]: insertion entre 2 lobes hépatiques d'un fragment d'éponge de fibrine résorbable, sur lequel on a déposé une suspension

d'amibes en milieu de Dobell-Deschiens (environ 10^4 amibes); administration quotidienne des produits pendant 4 j; autopsie 4 j après l'inoculation; calcul de la DC_{50}. Pour la localisation intestinale, le protocole est le même que précédemment.

Activité trichomonacide
In vitro a été déterminée, selon la méthode des dilutions, la concentration minimale de produit qui, en 24 h à 37°C, lyse ou immobilise les trichomonas d'une culture de 24 h; le milieu de Bushby [39] a été utilisé pour *Trichomonas vaginalis,* le milieu de Kupferberg [40] pour *T foetus.*

In vivo l'activité a été déterminée sur l'abcès sous-cutané de la souris à *T vaginalis* selon une technique calquée sur celle de Lynch [41]: inoculation aux animaux par voie sous-cutanée d'une culture de 24 h de trichomonas en milieu de Kupferberg (environ 5 x 10^5 trichomonas par souris); traitement quotidien pendant 4 j consécutifs; autopsie 6 j après l'inoculation; calcul de la DC_{50}.

Activité trypanocide
Elle a été appréciée, après inoculation à des souris de sang parasité contenant 10^5 trypanosomes, par l'allongement de la survie des souris traitées (une administration unique 48 h après l'infection par voie orale et sous-cutanée) par rapport à celle des témoins infectés non traités dont la mort survient au bout de 3 à 4 j [42].

Remerciements

Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique pour son aide financière dans le cadre du Programme Interdisciplinaire sur les Bases Scientifiques des Médicaments ainsi que les Départements Biologie et Analyse du Centre de Recherche de Vitry de Rhône-Poulenc Santé pour les études biologiques et spectrales. Ils adressent leurs remerciements à P Timon-David pour les premiers tests en parasitologie, JM Surzur et MP Bertrand pour de fructueuses discussions pendant cette étude ainsi qu'à M Noailly pour la réalisation des spectres de RMN.

Références

1 Breccia A, Cavalerri B, Adams GE (1982) *In: Nitroimidazoles: Chemistry, Pharmacology and Clinical Application.* Plenum Press, New-York
2 Nair MD, Nagarajan K (1983) *In: Progress in Drug Research* (Jucker E, ed), Birkhauser Verlag, Basel, 27, 163–252
3 Edwards DI (1983) *In: Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors Antibiotics* (Halin FE, ed), Springer-Verlag, Berlin, VI, 122–135
4 Docampo R, Moreno SNJ (1984) *In: Free Radicals in Biology* (Pryor WA, ed), Academic Press, New-York, VI, 243–288
5 Kernbaum S (1988) *In: Pharmacologie Clinique. Bases de la thérapeutique* (Giroud JP, Mathé G, Meyniel G, eds), Expansion Scientifique, Paris, 2nd ed, 1512–1519
6 Foster JL, Conroy PJ, Searle AJ, Willson RL (1976) *Br J Cancer* 33, 485–490
7 Halliwell B, Gutteridge JMC (1986) *In: Free Radicals in Biology and Medicine,* Clarendon Press, Oxford, 238–241
8 Hubert-Habart M, Kokel B, Menichi G (1987) *Actualité Chimique* 105–114
9 Michel-Briand Y (1986) *In: Mécanismes Moléculaires de l'Action des Antibiotiques,* Masson, Paris, 6, 272–277
10 Crozet MP, Surzur JM, Vanelle P, Ghiglione C, Maldonado J (1985) *Tetrahedron Lett* 26, 1023–1026
11 Gilbert KE, Borden WT (1979) *J Org Chem* 44, 659–661
12 Iffland DC, Criner GX, Koral M, Lotspeich FJ, Papanastassiou ZB, White SM (1953) *J Am Chem Soc* 75, 4044–4046
13 Archibald TG, Baum K (1988) *J Org Chem* 53, 4645–4649
14 Emmons WD, Pagano AS (1955) *J Am Chem Soc* 77, 4557–4559
15 Kornblum N, Singh HK, Kelly WJ (1983) *J Org Chem* 48, 332–337
16 Iffland DC, Yen TF (1954) *J Am Chem Soc* 76, 4083–4085
17 Burt BL, Freeman DJ, Gray PG, Norris RK, Randles D (1977) *Tetrahedron Lett* 3063–3066
18 Russell GA, Mudryk B, Jawdosink M (1981) *Synthesis* 62–63
19 Russell GA, Mudryk B (1982) *J Org Chem* 47, 1879–1884
20 Ono N, Miyake H, Tanikaga R, Kaji A (1982) *J Org Chem* 47, 5017–5019 et références citées
21 Beugelmans R, Lechevallier A, Rousseau H (1983) *Tetrahedron Lett* 24, 1787–1790
22 Amrollah-Madjdabadi A (1986) Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Orsay
23 Lytko-Krasuska A, Piotrowska H, Urbanski T (1979) *Tetrahedron Lett* 1243–1246
24 Grimmett MR (1980) *Ad Heterocycl Chem* 27, 318
25 Crozet MP, Vanelle P (1989) *Tetrahedron* 45, 5477–5484
26 Crozet MP, Vanelle P, Jentzer O, Maldonado J (1988) *CR Acad Sci Paris* 306, 967–970
27 Crozet MP, Vanelle P, Jentzer O, Maldonado J (1989) *Org Prep Proced Int* 21, 105–108
28 Cosar C, Crisan C, Horclois R, Jacob RM, Robert J, Tchelitcheff S, Vaupré R (1966) *Arzneim-Forsch Drug Res* 16, 23–29
29 Dornbusch K, Nord CE (1974) *Med Microbiol Immunol* 265–267
30 Crozet MP, Vanelle P, Bouscasse L, Avignon T (1986) *Spectroscopy Lett* 19, 1049–1057
31 Vanelle P (1987) Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Marseille
32 Fargher RG, Pyman FL (1919) *J Chem Soc* 115, 217–260
33 Hazeldine CE, Pyman FL, Winchester J (1924) *J Chem Soc* 125, 1431–1441
34 Merck and Co (1965) Neth Appl 6 413 814; (1965) *Chem Abstr* 63, 18097
35 Merck and Co Inc (1965) Neth Appl 6 503 901; (1966) *Chem Abstr* 64, 12683
36 Richle R, Scholer HJ, Angehrn P, Fernex M, Hummler H, Jeunet F, Scharer K, Schupbach M, Schwartz DE (1978) *Arzneim-Forsch/Drug Res* 28, 612–625
37 Woolfe G (1963) *In: Experimental Chemotherapy* (Schnitzer RJ, Hawking F, eds), Academic Press, New-York, 419 p
38 Jarumilinta R (1966) *Ann Trop Med Parasitol* 60, 139–145
39 Bushby SRM, Copp FC (1955) *J Pharm Pharmacol* 7, 112–117
40 Kupferberg AB, Johnson G, Sprince H (1948) *Proc Soc Exp Biol Med* 67, 304–308
41 Lynch JE, Holley EC, Marcison JE (1955) *Antibiot Chemother* 5, 508–540
42 Sautet J, Ranque J (1949) *Med Trop* 400–402