

Synthèse et propriétés antibactériennes et antifongiques d'une série de 1-alkylimidazoles

A de Savignac^{1,2}, C Roques³, M Hinedi^{1,3}, G Michel³, A Lattes¹

¹Laboratoire IMRCP, UA CNRS 470, Université Paul Sabatier, 118, route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex;

²Institut National des Sciences Appliquées, Laboratoire de Chimie Organique, avenue de Rangueil, 31077 Toulouse Cedex;

³Laboratoire de Microbiologie Industrielle et Virologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 31, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France

(Reçu le 8 juillet 1988; accepté le 12 décembre 1989)

Résumé — Une série de 1-alkylimidazoles (le groupe alkyle variant de pentyle à octadécyle) a été préparée avec des rendements de 75% à 95% par réaction de différents halogénures d'alkyle sur l'imidazole, catalysée par le bromure de tétraéthylammonium au cours d'un processus de transfert de phase. Les propriétés antibactériennes et antifongiques de ces substances ont été testées. Les 1-alkylimidazoles se révèlent peu actifs sur l'ensemble des germes à Gram-, quel que soit leur type respiratoire, mais sont par contre actifs sur les germes à Gram+ aérobies et anaérobies, de même que sur certaines levures (*Pityrosporum ovale*). Un maximum d'activité est observé pour des longueurs de chaîne correspondant à 10-13 atomes de carbone, suggérant pour ces substances un mode d'action mettant en jeu à la fois un positionnement favorable de la drogue vis-à-vis des sites actifs des microorganismes et des effets conformationnels liés, en particulier, au franchissement des membranes.

Summary — Phase transfer catalyzed synthesis and biological activities of a homologous series of 1-alkylimidazoles. A homologous series of 1-alkylimidazoles (pentyl to octadecyl) has been obtained with a good yield (75-95%) by the phase transfer catalyzed reaction of imidazole with the appropriate alkyl halides. The antifungal and antibacterial activities of these compounds were tested. A poor activity was observed towards the Gram-negative (Gram-) microorganisms, whereas the aerobic and anaerobic Gram-positive (Gram+) microorganisms and some yeasts (*Pityrosporum ovale*) were inhibited. We found that the inhibitory potency of such compounds increased with increasing chain length, passing through a maximum with chain length C10-C13 and decreased for the higher homologs. An explanation is suggested in relation to the ability of these compounds to bind with the active sites of the microorganisms and to adopt a conformation able to promote the migration through the biological membranes.

1-alkylimidazoles / hydrophobicity / antifungal and antibacterial activities

Introduction

Après la découverte des propriétés pharmacologiques du noyau benzimidazole [1], un grand nombre de dérivés de l'imidazole ont été étudiés. Ainsi, en 1960, l'activité anti-*Trichomonas* d'un 5-nitro imidazole substitué, le métronidazole, a été mise en évidence. Par la suite, l'efficacité de molécules présentant un groupement nitro en 2 ou en 5 du noyau imidazole a été démontrée vis-à-vis d'autres Protozoaires et surtout de bactéries strictement anaérobies [2, 3]. Cette activité paraît liée à la présence du groupe NO₂ qui subit une réduction intra-cellulaire pour former un composé à bas potentiel redox (-0,415 mV) [4, 5]. Ce métabolite réduit s'incorpore alors dans la chaîne d'oxydo-réduction des anaérobies stricts, au niveau de la ferrédoxine [6]. Secondairement, les composés réduits interviennent au niveau de l'ADN et de l'ARN [7-10]. L'activité anti-*Trichomonas* est également liée à la réduction du groupe NO₂ [11].

De la même façon, les substitutions en position 1 par différents groupements phényle, plus ou moins ramifiés et substitués (en général par le chlore) ont conduit à de nombreux composés, tels le miconazole et le kétoconazole [12], qui se révèlent actifs sur l'ensemble des éléments fongiques. Les mécanismes d'action de ces substances sont multiples. Ainsi, leur rôle sur la biosynthèse de l'ergostérol a été largement démontré, l'inhibition de la C₁₄ déméthylase entraînant une accumulation des stérols méthylés en C₁₄ [13]. Ce phénomène, lié à une altération de la composition en lipides non-stérols de la membrane, provoque, par action directe, des disfonctionnements membranaires [14]. Uno *et al* [15] ont, par la suite, démontré l'existence d'un blocage de la chaîne mitochondriale des transporteurs d'électrons de *Candida albicans* au niveau de la cytochrome *c* oxydase [16].

Un certain nombre d'études ont également porté sur les 1-alkylimidazoles. Ainsi, les travaux de Johnson *et al* [17] et de Wilkinson *et al* [18] ont montré

que l'imidazole et ses 1-alkyl et 1-aryl dérivés présentaient une activité inhibitrice vis-à-vis de certaines réactions d'oxydation microsomiales dans le foie de rat. Par ailleurs, Tai et Yuan [19] ont constaté pour une série de 1-alkylimidazoles une inhibition de la thromboxane synthétase supérieure à celle observée par Moncada *et al* [20] et par Needleman *et al* [21] pour l'imidazole. Notons aussi les travaux de Bauerlein et Kiehl [22] qui montrent le rôle joué par les 1-alkylimidazoles dans le blocage de la chaîne de transfert d'électrons du système mitochondrial, de Atkin *et al* [23] et de Baggaley *et al* [24] qui mettent en évidence le rôle des 1-alkylimidazoles en tant qu'inhibiteurs de la synthèse du cholestérol au niveau du 2,3 oxydosqualène. Dans ces différents travaux, le pouvoir inhibiteur des 1-alkylimidazoles est fonction de la longueur de la chaîne alkyle. Enfin, Kabara *et al* [25] ont rapproché les propriétés hypolipidémiques d'une série d'imidazoles, composée de 16 *N*-benzylimidazoles substitués, et du 1-dodécylimidazole, des propriétés antimicrobiennes de ces mêmes substances: le 1-dodécylimidazole présente les propriétés antimicrobiennes les plus marquées de la série, et se révèle également être l'agent hypolipidémique le plus actif.

Afin de préciser les propriétés antimicrobiennes des 1-alkylimidazoles (les travaux de Kabara *et al* [25] ne concernant, dans cette série, que le 1-dodécyl), nous avons réalisé l'étude d'une série homogène de ces substances. Le travail que nous présentons ici rapporte les résultats obtenus. De plus, le mode de synthèse proposé pour ces composés conduit à de hauts rendements et à des séparations aisées, ce qui n'est pas toujours le cas pour les méthodes décrites dans la littérature.

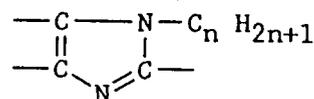
Chimie

La *N*-alkylation d'un hétérocycle azoté est en général réalisée par l'action d'un halogénure d'alkyle en milieu basique. Dans le cas de l'imidazole, des précautions doivent être prises pour éviter la formation de sels quaternaires [26]. L'alkylation de l'imidazole est ainsi réalisée en présence d'un oxyde ou d'un hydroxyde d'un métal alcalin [27, 28], d'alcoolate de sodium [29], d'amidure de sodium [30, 31], dans des solvants tels que le méthanol [28], l'éthanol [29], le dioxane [32], l'acétone [33], le tétrahydrofurane [34] ou l'ammoniac liquide [30]. Les meilleurs rendements sont obtenus par cette dernière méthode [35]. La réaction a aussi été réalisée sans solvant, par chauffage en tube scellé [36] ou à reflux [18]. Ce procédé est cependant critiqué par Bauerlein et Trasch [37], du fait de la difficulté de purification des produits: ces auteurs préfèrent utiliser la méthode de Häring [28].

La technique de catalyse par transfert de phase, susceptible d'éviter les réactions secondaires a également été utilisée comme méthode de *N*-alkylation des hétérocycles azotés. Le pyrrole et l'indole ont ainsi été alkylés en présence de potasse avec des rendements de 70%, le catalyseur étant un éther couronne [38] ou un sel de tétraalkylammonium [39]. Dou et Metzguer [40] ont alkylé l'imidazole par cette méthode, les rendements obtenus variant entre 3% pour le 1-octylimidazole et 71% pour le 1-butylimidazole. Ces résultats semblaient indiquer que cette technique n'apportait pas d'amélioration notable et était même sans intérêt pour des chaînes alkyles contenant plus de 4 à 5 atomes de carbone.

Utilisant à notre tour la catalyse par transfert de phase, nous avons pu mettre au point les conditions permettant d'obtenir des rendements souvent de l'ordre de 95% pour une série de 1-alkylimidazoles possédant jusqu'à 18 atomes de carbone dans la chaîne alkyle (tableau I). La méthode décrite dans la partie expérimentale permet une séparation facile de ces substances du milieu réactionnel.

Tableau I. Caractéristiques des 1-alkylimidazoles.



^aValeurs indiquées dans les travaux cités en référence.

n	Point Eb°. ou F°		Rendement %
	(a)		(a)
5	55 / 1,5 mm	245-248 (18)	80
6	60 / 0,1 mm	104-106/1mm (18)	75 68 (18)
7	74 / 0,1 mm	118-121/1mm (18)	95
8	85 / 0,1 mm	95/0,2mm (34)	95 67 (34)
9	95 / 0,1 mm	134-136/1mm (18)	95
10	110 / 0,15 mm	142-144/0,8mm (18)	95
11	123 / 0,2 mm	128/0,13 torr (37)	90 32 (37)
12	135 / 0,2 mm	120/0,1mm (34)	85
13	145 / 0,3 mm	-	95
14	30	177-179/0,8mm (18)	95
15	35	-	85
16	40	38 (34)	86 65 (34)
18	47	-	90

Activité biologique

Les espèces étudiées ont été choisies afin de couvrir un large spectre bactérien: Gram positif (Gram+), Gram négatif (Gram-) de différents types respiratoires et mycobactéries, ainsi qu'antifongiques: levures et dermatophytes. Les résultats obtenus, exprimés par les concentrations minimales inhibitrices (CMI en $\mu\text{g/ml}$) sont rassemblés dans le tableau II.

Ce tableau permet de constater que les 1-alkylimidazoles se révèlent peu actifs sur l'ensemble des Gram-, quel que soit leur type respiratoire (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio* sp). Pour les bactéries Gram+ testées et *Mycobacterium smegmatis*, les CMI les plus faibles ($\leq 8 \mu\text{g/ml}$) sont observées pour une longueur de chaîne alkyle correspondant à la présence de 10 à 13 atomes de carbone

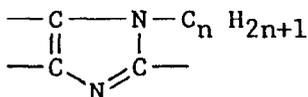
(fig 1) et l'activité ne dépend pas du type respiratoire des bactéries.

En ce qui concerne les levures et dermatophytes, l'activité maximale correspond également à une chaîne alkyle renfermant 10-13 carbones, avec les valeurs de CMI les plus faibles comprises entre 4 et 32 $\mu\text{g/ml}$.

Discussion

Ces résultats montrent une activité antibactérienne des 1-alkylimidazoles essentiellement limitée aux germes Gram+, quel que soit leur type respiratoire, ainsi qu'aux mycobactéries. Ils sont en accord, pour le 1-dodécylimidazole, avec ceux rapportés par Kabara *et al* [25] (tableau II).

Tableau II. CMI des 1-alkylimidazoles en fonction de la longueur de la chaîne alkyle.



Souches	n											Métrónidazole	Kétoconazole	Clotrimazole
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18			
<i>M. smegmatis</i> Aérobies gram +	8	8	4	2	1	1	2	2	4	8	16			
<i>St. aureus</i>	64	16	8	2	2	1	2	4	8	32	64	>256 (41)		
<i>S. faecalis</i>	64	32	16	8	4	4	(31,2)(25) 4	8	8	32	64	>256 (41)		
<i>M. luteus</i> Aérobies gram -	64	32	16	8	4	8	64	64	64	>128	>128			
<i>P. aeruginosa</i>	>128	>128	>128	>128	128	128	32 (>1000)(25)	32	16	32	64			
<i>E. coli</i> Anaérobies gram +	128	64	32	32	32	64	>128 (>1000)(25)	>128	>128	>128	>128	>256 (41) >128 (42)		
<i>P. acnes</i>	>12,8	>12,8	8	2	2	2	2	4	8	>12,8	>12,8	>128 (43)		
<i>Cl. perfringens</i> Anaérobies gram -	>12,8	>12,8	8	4	4	4	2	4	12,8	>12,8	>12,8	0,5 (41) 0,25 (42)		
<i>Vibrio</i> sp. Levures	>128	>128	>128	128	64	32	64	128	>128	>128	>128	0,27 (44)		
<i>P. ovale</i>	>128	32	16	4	4	8	8	32	64	>128	>128	0,01-0,05 (45)		
<i>C. albicans</i> Dermatophytes	>512	>512	256	128	128	32	32 (15,6)(25)	64	128	>512	>512	<0,07 (46) 9,7 (47)	7,4 (47)	
<i>M. canis</i>	>128	>128	>128	128	16	16	>128	>128	>128	>128	>128	0,01 (48)		

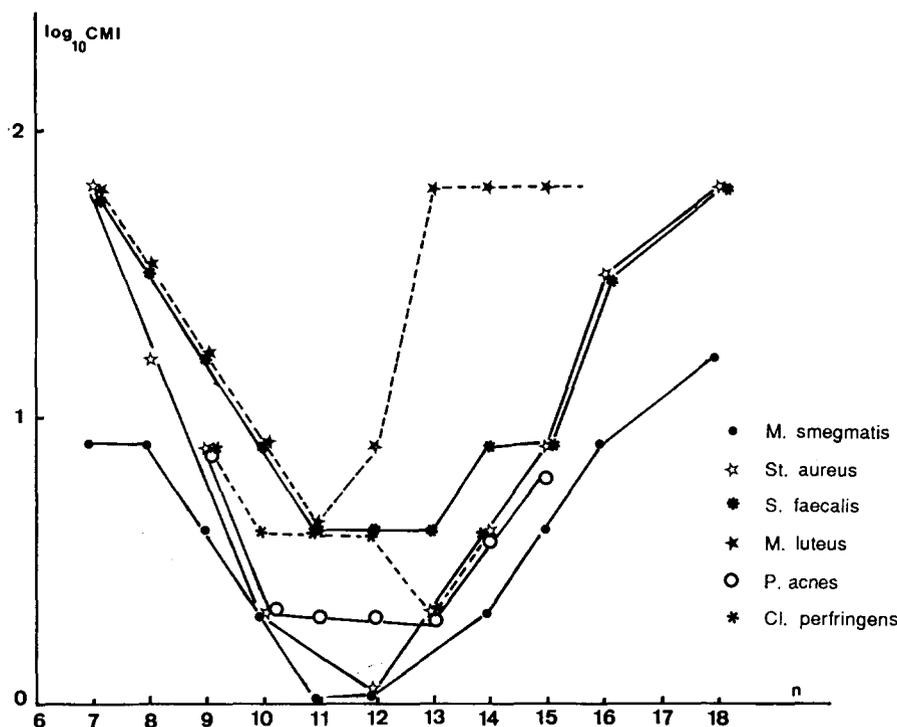


Fig 1. Variations pour *M. smegmatis* et les bactéries Gram+, des valeurs des CMI des *N*-alkylimidazoles en fonction du nombre d'atomes de carbone *n* de la chaîne alkyle.

L'activité de ces substances apparaît différente de celle des nitroimidazoles. Ainsi, le métronidazole présente des CMI $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ pour les Gram- anaérobies et se révèle inactif sur l'ensemble des anaérobies facultatifs et aérobies, et *Propionibacterium acnes* (CMI $> 128 \mu\text{g/ml}$) [41-44] (tableau II). De même, l'activité antifongique est différente de celle des dérivés de l'imidazole connus pour présenter cette propriété qui ont généralement des valeurs de CMI inférieures à celles de la série des 1-alkyl (kétoconazole et clotrimazole *cf* tableau II) [45-48].

Ces résultats peuvent être expliqués en utilisant les conclusions de certains travaux cités en références. Ainsi, Wilkinson *et al* [18] proposent pour expliquer l'activité des *N*-alkylimidazoles sur les réactions d'oxydation microsomiales, un mécanisme faisant intervenir un positionnement favorable du cycle imidazole vis-à-vis du site actif:

— c'est l'azote 3 du cycle qui se fixe sur le site responsable de l'activité (cytochrome P-450), provoquant une diminution de celle-ci;

— la fixation est facilitée par une position favorable du cycle imidazole par rapport au cytochrome, ce qui

est le cas lorsque la chaîne alkyle est liée à des sites hydrophobes proches du cytochrome.

L'effet observé par ces auteurs est maximal lorsque cette chaîne renferme 9-10 atomes de carbone. Pour des longueurs de chaîne supérieures, la diminution de capacité de liaison avec le cytochrome est attribuée à des phénomènes stériques ou à des liaisons à d'autres sites hydrophobes qui changent l'orientation de l'azote 3 de l'imidazole, empêchant les interactions avec le cytochrome P-450. Un processus du même genre peut intervenir dans les cas qui nous occupent pour lesquels l'efficacité maximale est observée avec des longueurs de chaîne proches des valeurs indiquées par Wilkinson *et al* [18].

Une autre explication, liée à des effets de conformation de la chaîne, doit également être envisagée. Les changements conformationnels pour des chaînes alkyles sont, en effet, un phénomène général [49]. Ils se produisent le plus souvent à partir d'un seuil de 9-10 atomes de carbone et correspondent à des arrangements offrant à l'environnement aqueux la surface la plus faible. Ils se manifestent dans des domaines très variés, comme par exemple, lors de

l'étude de la conformation d'halogénoalcane liquides par diffraction des rayons X [50], du comportement, dans la chromatographie en couche mince, des espèces boloformes [51] et des propriétés inhibitrices de corrosion de certains tensioactifs [52].

Les effets de conformation sont également retenus par Garcia Dominguez *et al* [53] pour expliquer la perméabilité de protéines kératiniques aux tensioactifs anioniques. Pour ces auteurs, les chaînes alkyles adaptent leur conformation de manière à ce que dans l'eau, le volume occupé soit minimal: les molécules d'eau entourant la chaîne sont alors ordonnées au maximum. Ce phénomène doit se produire pour des chaînes hydrophobes renfermant un nombre de carbones multiple de 6: 6, 12, 18... en accord avec la géométrie et les dimensions des clathrates polyhédriques d'eau. Le franchissement des membranes kératiniques, mais aussi l'adsorption, doit, d'après ces auteurs, être plus facile pour de telles longueurs de chaînes.

Dans le cas qui nous occupe, le fait que la croissance des Gram+ soit plus inhibée que celle des Gram-, montre l'importance du franchissement des membranes par les 1-alkylimidazoles et justifie la prise en compte des phénomènes conformationnels. En effet, la résistance des Gram- apparaît souvent liée au rôle particulier de leur membrane, plus complexe que celle des Gram+, avec un double phénomène: exclusion par la surface cellulaire externe et transport transmembranaire limité [54].

L'activité maximale observée pour des chaînes alkyles renfermant 10-13 atomes de carbone est en accord avec la valeur intermédiaire proposée par Garcia Dominguez *et al* [53], conciliant une solubilité dans l'eau suffisante avec un caractère lipophile bien marqué.

Protocoles expérimentaux

Chimie

À 170 ml de benzène placés dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on ajoute successivement 0,0867 mol d'imidazole, 0,0867 mol de chlorure d'alkyle, 4% (en mol/mol de substrat) de bromure de tétraéthylammonium, 25 ml de solution aqueuse de NaOH 18 M. Le mélange réactionnel est chauffé 72 h à reflux du benzène.

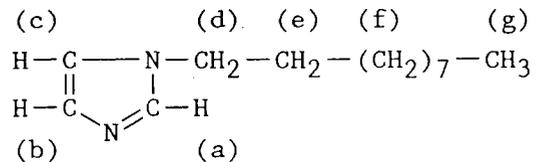
La phase benzénique est ensuite séparée par décantation puis traitée par 100 ml d'acide chlorhydrique à 50%. La phase aqueuse est séparée, traitée par de la soude en pastille jusqu'à pH basique, puis extraite au benzène. La phase benzénique est séchée sur sulfate de sodium et le benzène évaporé. L'alkylimidazole résiduel, pratiquement pur, est distillé ou recristallisé (méthanol). La bonne pureté des produits bruts s'explique par le fait que l'imidazole non transformé est plus soluble dans la soude que dans le benzène.

La pureté des produits obtenus est vérifiée par chromatographie en couche mince (silice Kieselgel 60 F254 0,25 mm (Merck); solvant CH₃OH/CHCl₃, 80/20 (v/v)).

Les *N*-alkylimidazoles ainsi préparés sont caractérisés par spectrographie IR, spectrographie de RMN ¹H et analyse élémentaire.

Les principales bandes d'absorption IR se situent à 3100 cm⁻¹ (CH aromatique), 2850 cm⁻¹ (CH aliphatique), 1510-1520, 1210-1220 cm⁻¹ (cycle imidazole), en accord avec les données bibliographiques [55]. Les spectres RMN ont été réalisés à 300 MHz dans le solvant CDCl₃. Le spectre du composé *n* = 10 est caractéristique:

Ha	δ ppm = 7,437	1 proton
Hb	δ ppm = 7,033	"
Hc	δ ppm = 6,882	"
Hd	δ ppm = 3,899	2 protons
He	δ ppm = 1,748	"
Hf	δ ppm = 1,237	14 protons
Hg	δ ppm = 0,861	3 protons



Les résultats des microanalyses (C, H, N), correspondent aux valeurs théoriques ± 0,4%.

Biologie

Une souche de chaque espèce a été testée.

Espèces bactériennes

Les espèces aérobies Gram-: *Pseudomonas aeruginosa*; *Escherichia coli*. Gram+: *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus faecalis*; *Micrococcus luteus*. Acido-résistantes: *Mycobacterium smegmatis*. Ces espèces sont entretenues sur gélose trypticase soja (Biomérieux).

Les espèces anaérobies Gram+: *Propionibacterium acnes*; *Clostridium perfringens* sont entretenues sur milieu viande levure gélosé (Biomérieux).

L'espèce anaérobie Gram-: *Vibrio* sp est entretenue sur milieu Columbia + 5% de sang stérile de mouton (Biomérieux).

Espèces fongiques sur milieu YNBG (Difco)

Levures: *Candida albicans* (7 souches); *Pityrosporum ovale* (7 souches). Dermatophytes: *Microsporium canis* (7 souches).

Produits testés

Les solutions des 12 produits testés ont été réalisées dans de l'eau physiologique stérile après dissolution dans le diméthylformamide.

Détection des concentrations minimales inhibitrices (CMI)

L'activité des produits testés a été étudiée selon une méthode incorporant la molécule dans la gélose (20 ml). Les gammes de concentrations testées s'étalent de 1 à 128 µg/ml pour l'ensemble des germes, et jusqu'à 512 µg/ml pour *Candida albicans*.

Les suspensions bactériennes sont réalisées dans du bouillon trypticase soja ou viande levure et ajustées à environ 10^6 micro-organismes/ml. Les suspensions fongiques sont réalisées dans le sérum physiologique stérile.

La surface des géloses est ensemencée à l'aide d'un inoculateur multiple (Denley multipoint inoculator) déposant des plots de 1,5 μ l.

Celles-ci sont alors incubées à 35,5°C, en aérobie pendant 24 h pour *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Micrococcus luteus* et 48 h pour *Mycobacterium smegmatis*; en anaérobie pendant 48 h pour *Clostridium perfringens* et *Propionibacterium acnes* et 5 jours pour *Vibrio* sp.

Les espèces fongiques sont mises à incuber à 28°C, 24 h pour *Candida albicans*, 7 jours pour *Microsporium canis* et à 35,5°C, 7 jours pour *Pityrosporum ovale*.

Des témoins de croissance avec et sans DMF sont effectués dans les mêmes conditions.

Références

- 1 Wooley DW (1944) *J Biol Chem* 152, 225
- 2 Brodgen RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS (1978) *Drugs* 16, 387
- 3 Goldstein EJC, Sutter VL, Finegold SM (1978) *Antimicrob Agents Chemother* 14, 609
- 4 Edwards DI, Dye M, Carne H (1973) *J Gen Microbiol* 76, 135
- 5 Goldman P (1982) *J Antimicrob Chemother* 3, 42
- 6 Lockerby DL, Rabin HR, Bryan LE, Laishley EJ (1984) *Antimicrob Agents Chemother* 26, 665
- 7 Edwards DI (1977) *J Antimicrob Chemother* 3, 43
- 8 Edwards DI (1979) *J Antimicrob Chemother* 5, 499
- 9 Knight RC, Skolimowski IM, Edwards DI (1978) *Biochem Pharmacol* 27, 2089
- 10 Duerden BI, Colle JG, Brown R, Deacon AG, Holbrook WP (1980) *J Med Microbiol* 13, 231
- 11 Moreno SNJ, Docampo R (1985) *Environ Health Perspect* 64, 199
- 12 Calhoun DH, Gagliani JN (1986) In: *Antimicrobial Agents Annual I*, 20
- 13 Van Den Bossche H, Willemsens G, Cools W, Cornelissen F, Lauwers WF, Van Custem JM (1980) *Antimicrob Agents Chemother* 17, 922
- 14 Van Den Bossche H (1982) *Biochem Pharmacol* 31, 2609
- 15 Uno T, Shigematsu ML, Arai T (1982) *Antimicrob Agents Chemother* 21, 912
- 16 Shigematsu ML, Uno T, Arai T (1982) *Antimicrob Agents Chemother* 21, 919
- 17 Johnson AL, Kaner JC, Sharma DC, Dorfman RI (1969) *J Med Chem* 12, 1024
- 18 Wilkinson CF, Hetnarski K, Cantwell GP, Dicarolo FJ (1974) *Biochem Pharmacol* 23, 2377
- 19 Tai HH, Yuan B (1978) *Biochem Biophys Res Commun* 80, 236
- 20 Moncada S, Bunting S, Mullane K, Thorogood P, Vane JR, Raz A, Needleman P (1977) *Prostaglandins* 13, 611
- 21 Needleman P, Raz A, Ferrendelli JA, Minkes M (1977) *Proc Natl Acad Sci USA* 74, 1716
- 22 Bauerlein E, Kiehl R (1978) *Liebigs Ann Chem* 675
- 23 Atkin SD, Morgan B, Baggaley KH, Green J (1972) *Biochem J* 130, 153
- 24 Baggaley KH, Atkin SD, English PD, Hindley RM, Morgan B, Green J (1975) *Biochem Pharmacol* 24, 1902
- 25 Kabara JJ, Vrable R, Baggaley KH (1977) *Artery* 3, 489
- 26 Grimmet MR (1969) In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, 12, 146
- 27 Shell Int Res Maatschappig Netherlands Patents (1967) 6, 706, 104; *Chem Abstr* (1968) 68, 59583
- 28 Haring M (1959) *Helv Chim Acta* 42, 1845
- 29 Hodges R, Grimmet MR (1968) *Aust J Chem* 21, 1085
- 30 Roe AM (1963) *J Chem Soc* 2195
- 31 Schindler W (1963) US patent 3, 073, 841; *Chem abstr* (1963) 5812574
- 32 Heerling S, Keller H, Muckter H (1957) German patent 1, 000, 384; *Chem abstr* (1963) 69600
- 33 Pozharskii AF, Simonov AM (1963) *Zh Obshch Kim* 33, 179; *Chem abstr* (1963) 69600
- 34 El Seoud O, Aldrigue V (1978) *Ann Acad Brasil Cienc* 50, 87
- 35 Acheson RM, Foxton MW, Abbot PJ, Mills KR (1967) *J Chem Soc* 885
- 36 Fournari P, De Cointet P, Laviron E (1968) *Bull Soc Chim* 2438
- 37 Bauerlein E, Trasch H (1979) *Liebigs Ann Chem* 1818
- 38 Santaniello E, Farachi C, Ponti F (1979) *Synthesis* 8, 617
- 39 Bocchi V, Casnati G, Dossena A, Villani F (1976) *Synthesis* 6, 414
- 40 Dou HJM, Metzger J (1976) *Bull Soc Chim* 1862
- 41 Narikawa S, Harasawa I, Nakamura M (1986) *J Antimicrob Chemother* 18, 565
- 42 Hof H, Stroder J, Buisson JP, Royer R (1986) *Antimicrob Agents Chemother* 30, 679
- 43 Bourgault AM, Harding GK, Smith JA (1986) *Antimicrob Agents Chemother* 30, 1845
- 44 Baker PJ, Slots J, Genco RJ, Evans RT (1983) *Antimicrob Agents Chemother* 24, 420
- 45 Faergemann J (1984) *Antimicrob Agents Chemother* 26, 773
- 46 Hoepflich PD, Merry JM (1984) *Antimicrob Agents Chemother* 25, 339
- 47 Lefler E, Stevens DA (1984) *Antimicrob Agents Chemother* 25, 450
- 48 Vernes A (1980) *Méd Mal Infect* 10, 222
- 49 Tchaplà A, Fabre C (1982) *Tetrahedron* 38, 2147
- 50 Brady GW, Wasserman E, Wellendorf J (1967) *J Chem Phys* 47, 855
- 51 Mori S, Takenchi J (1950) *J Pharmacol* 5, 424
- 52 Dupin P, De Savignac A, Lattes A, Sutter B, Haicour P (1982) *Mater Chem* 7, 549
- 53 Garcia Dominguez J, Parra JL, Infante MR, Carlos MP, Balaguer F, Sastre T (1977) *J Soc Cosmet Chem* 26, 165
- 54 Eagon RG, Stinnett JD, Gilleland HE (1975) In: *Resistance of Pseudomonas aeruginosa* (Brown MRW, ed) J Wiley & Sons, 109
- 55 Blyth CA, Knowles JR (1971) *J Am Chem Soc* 93, 3021