

Préparation et évaluation antiparasitaire de nouveaux imidazoles portant le motif dioxane ou hexahydropyrimidine

P Vanelle¹, J Maldonado¹, MP Crozet², K Senouki³, F Delmas³, M Gasquet³, P Timon-David³

¹Laboratoire de chimie organique, faculté de pharmacie, 27, bd Jean-Moulin, 13385 Marseille Cedex 5;

²Radicaux libres et synthèse, CNRS, URA 1412, av Escadrille Normandie-Niemen, 13397 Marseille Cedex 13;

³Laboratoire de parasitologie, faculté de pharmacie, 27, bd Jean-Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

(Reçu le 2 novembre 1990; accepté le 24 mars 1991)

Résumé — Les anions nitronate hétérocycliques dérivés du 5-nitro 1,3-dioxane et du 5-nitrohexahydropyrimidine se révèlent d'excellents nucléophiles pour les réactions $S_{RN}1$. L'élimination d' HNO_2 sur les produits de C-alkylation et l'ouverture des acétals par catalyse acide permettent l'obtention de nouveaux composés. Seuls les dérivés imidazolés présentent d'intéressantes activités amœbicide et trichomonacide, ce qui a permis d'établir certaines relations structure-activité.

Summary — Preparation and antiparasitic activity of new imidazoles bearing dioxane or hexahydropyrimidine moiety. 5-Nitro-1,3-dioxane and 5-nitrohexahydropyrimidine salts are found to be suitable nucleophiles for $S_{RN}1$ reactions. From C-alkylation products, base-promoted nitrous acid elimination and acid-catalyzed cleavage of the resulting acetals afford new compounds. Only the imidazole derivatives exhibit significant amoebicidal and trichomonacidal activities. Structure-activity relationships are discussed.

5-nitroimidazoles / 1,3-dioxane derivatives / hexahydropyrimidine derivatives / $S_{RN}1$ reaction / antiparasitic agents / amoebicidal activity / trichomonacidal activity

Introduction

Les 5-nitroimidazoles sont des agents chimiothérapeutiques d'une importance considérable dans le domaine antiparasitaire, antibactérien et anticancéreux [1–5]. Nous avons récemment démontré l'intérêt synthétique des réactions de substitution par transfert monoélectronique $S_{RN}1$ en série hétérocyclique pour l'obtention de nouveaux imidazoles hautement actifs et diversement substitués en position 2 [6]. La recherche de nouvelles molécules actives nous a conduit à étudier la réactivité de nouveaux anions nitronate hétérocycliques dérivés du 5-nitro 1,3-dioxane et du 5-nitrohexahydropyrimidine avec différents électrophiles connus pour réagir par $S_{RN}1$ [7]. L'activité protozoocide des composés synthétisés a été évaluée sur *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* comparativement à celle du métronidazole.

Chimie

Les anions nitronate hétérocycliques **1** ou **2** sont obtenus en faisant réagir le 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane **1'** ou le 1,3-dicyclohexyl 5-

hydroxyméthyl 5-nitrohexahydropyrimidine **2'** avec CH_3ONa dans le méthanol à 40–45°C avec élimination de formaldéhyde par réaction rétroaldolique et sont alors utilisés directement en solution dans le méthanol. Les composés précurseurs **1'** et **2'** sont préparés par condensation du 2-hydroxyméthyl 2-nitropropane-1,3-diol soit avec l'acétone en excès en présence de trifluoroboroéthérate [8] soit avec une solution aqueuse de formaldéhyde à 30% et la cyclohexylamine [9] (schéma 1).

Nous avons fait réagir 2 équivalents de **1** ou **2** à température ambiante dans le méthanol sous atmosphère inerte pendant 24 h avec 1 équivalent de chlorure de *p*-nitrobenzyle **3a** et de 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole **3b** et avons montré que ces anions nitronate hétérocycliques réagissaient par un mécanisme $S_{RN}1$ pour conduire aux produits de C-alkylation avec de bons rendements (schéma 2). Lorsque l'électrophile est **3a**, les produits de C-alkylation **4a** et **8a** sont obtenus avec des rendements de 85 et 74% alors qu'avec **3b**, les dérivés **5b** et **9b** sont formés directement avec des rendements de 89 et 70%, l'élimination aisée de HNO_2 étant due à l'activation du groupement méthylène par le noyau 5-nitroimidazole [10]. Pour préparer les dérivés **5a** et **9a**,

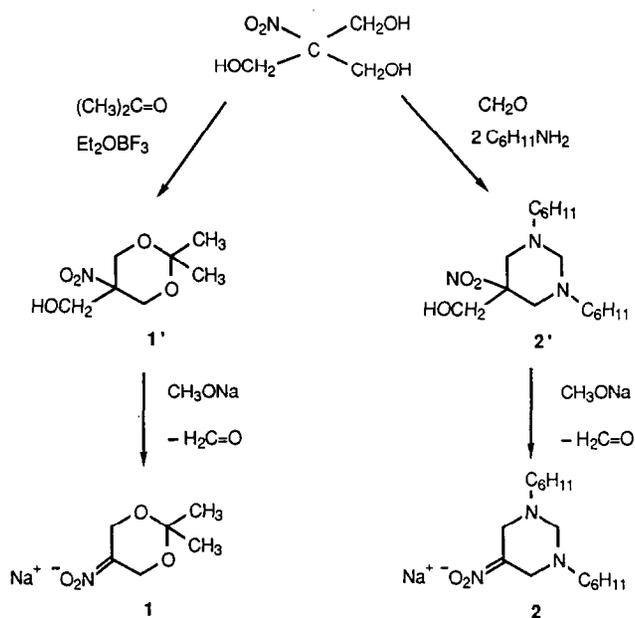


Schéma 1.

l'élimination de HNO_2 sur le produit de C-alkylation est obtenue par chauffage pendant 48 h dans le méthanol avec 1,5 équivalent de CH_3ONa avec un rendement de 94%. Dans le cadre de l'application de ces réactions à des molécules d'intérêt biologique, il paraissait judicieux d'ouvrir le cycle 1,3-dioxane car la présence de deux groupements hydroxyméthyle devait accroître la solubilité dans l'eau et modifier ainsi les phénomènes de transport transmembranaire de ces molécules. La déprotection des fonctions alcool conduisant aux composés **6** et **7** est obtenue par chauffage à 50°C dans le méthanol pendant 3 ou 24 h en présence d'une résine échangeuse d'ions (Dowex 50 X 8-50 Aldrich). La réaction $\text{S}_{\text{RN}}1$ a également été

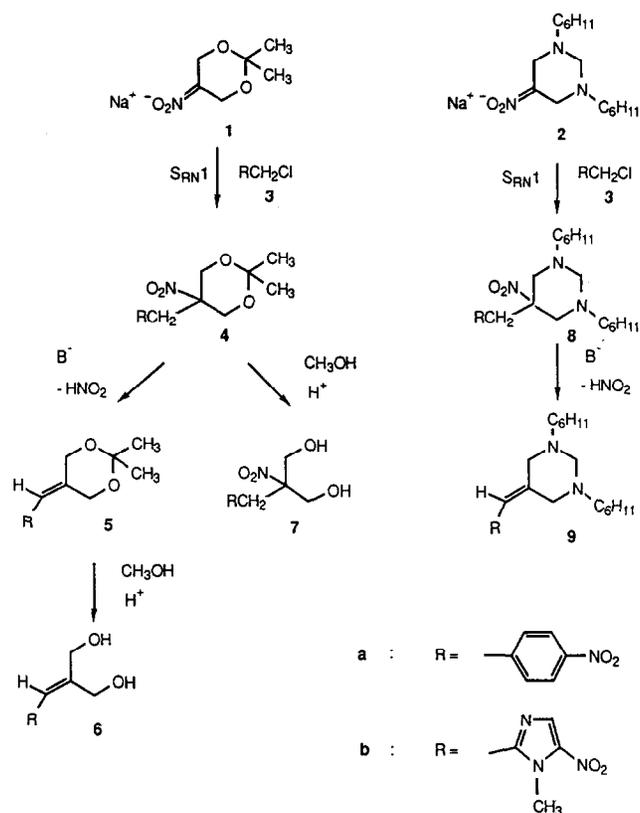
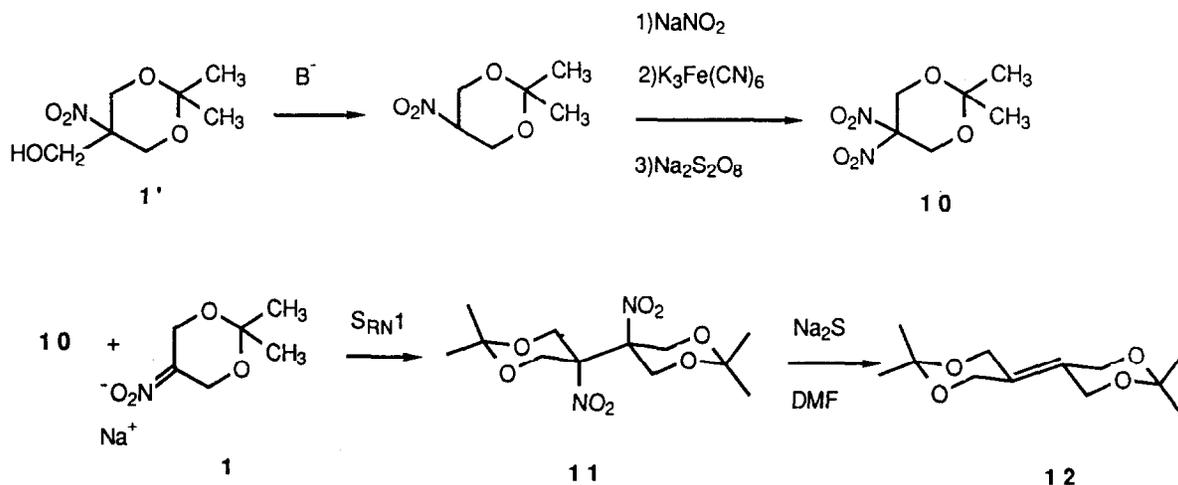


Schéma 2.

étudiée sur le 2,2-diméthyl 5,5-dinitro 1,3-dioxane **10** préparé avec un rendement de 82% à partir de **1'** par nitration oxydante [11]. L'élimination des deux groupements nitro vicinaux sur le produit de C-alkylation **11** par réaction de Na_2S , $9\text{H}_2\text{O}$ dans le DMF [12] a permis la synthèse du 5,5'-bi(2,2-diméthyl 1,3-dioxane) cyclohexylidène **12** avec un rendement de 40%.



Résultats et discussion

Les composés synthétisés ont été évalués sur *Entamoeba histolytica* *in vitro* pour la détermination de la CMI. Comme dans certaines séries hétérocycliques, l'activité anti-amibienne a été corrélée à celle évaluée sur une autre espèce de protozoaire *Trichomonas vaginalis*, celle-ci étant également étudiée *in vitro* (tableau I).

Les composés **5b** et **6b** présentent une activité amoebicide très intéressante (CMI = 1 ou 2 mg/l) puisqu'elle se révèle supérieure à celle du produit de référence (CMI = 5 mg/l). Le dérivé **9b** est peu actif (CMI = 50 mg/l) alors que les autres produits sont inactifs (CMI \geq 100 mg/l).

Les essais effectués sur *Trichomonas vaginalis* confirment l'intérêt du composé **6b** aussi actif que le métronidazole (CMI = 1 mg/l) par rapport au dérivé **5b**, dix fois moins actif (CMI = 10 mg/l). Le dérivé **9b** conserve une faible activité trichomonacide (CMI = 10 mg/l) et les composés inactifs sur *E. histolytica* le sont aussi sur *T. vaginalis*.

Ces résultats permettent d'établir quelques relations structure-activité: les produits d'élimination (**5**, **6**, **9**) sont toujours plus actifs que les produits de C-alkylation (**4**, **8**). Le motif 5-nitroimidazolyle (**b**) est nettement plus favorable que le motif *p*-nitrophényle (**a**), lui-même plus intéressant que le motif nitrodioxane. Les dérivés du dioxane (**5**, **6**) sont toujours plus actifs que les dérivés de l'hexahydropyrimidine (**8**, **9**) et l'ouverture du cycle dioxane permettant la libération de deux fonctions alcool (**6**) ne semble pas modifier l'activité anti-amibienne contrairement à l'activité trichomonacide qui est largement amplifiée.

Conclusion

Nous avons montré que la réaction de C-alkylation de nouveaux anions nitronate hétérocycliques dérivés du 5-nitro 1,3-dioxane et du 5-nitro hexahydropyrimidine

Tableau I. Activité antiparasitaire *in vitro*.

No	CMI en mg/l	
	E histolytica	T vaginalis
4a	100	> 100
5a	> 100	> 100
5b	1	10
6a	> 100	100
6b	2	1
7a	100	100
8a	100	20
9a	100	50
9b	50	10
11	> 100	> 100
12	> 100	> 100
Métronidazole	5	1

avec le chlorure de *p*-nitrobenzyle et le 1-méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole conduisait avec de bons rendements à de nouveaux dérivés potentiellement actifs. Les dérivés du dioxane présentent une activité protozoocide voisine ou supérieure de celle du métronidazole.

Protocoles expérimentaux

Chimie

Les points de fusion (F) sont déterminés en tubes capillaires sur un appareil de Buchi et ne sont pas corrigés. Les spectres de RMN sont enregistrés sur spectromètre Varian EM 360 (60 MHz) ou Varian XL 200 (200 MHz) et Bruker (200 MHz) pour le proton et le carbone 13. 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 analyses élémentaires sont effectuées au laboratoire d'analyses de l'École Supérieure de Chimie de Marseille et ont donné des résultats conformes aux normes habituelles (\pm 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).

Préparation des précurseurs des anions nitronate

2,2-Diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane 1'

Dans un ballon de 500 ml, on place 0,5 mol (75,5 g) de 2-hydroxyméthyl 2-nitropropane-1,3-diol et 1,5 mol (110 ml) d'acétone. Le mélange est chauffé jusqu'à ce que le tris-hydroxyméthylnitrométhane soit dissous. On refroidit alors jusqu'à 15–20°C. Le triméthylol cristallise en fines aiguilles. On ajoute 0,5 mol (65 ml) de trifluoroboroéthérate sous une bonne agitation. La température monte jusqu'à 55°C et les cristaux commencent à apparaître. Après 5 min, le milieu réactionnel est versé lentement dans 550 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On agite pendant 15 min, puis on récupère le produit formé par filtration. Après lavage à l'eau froide, recristallisation dans l'acétate d'éthyle et séchage sous vide, on obtient 68,5 g de 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane, soit un rendement de 72%. F = 133–134°C, litt: 133–134°C [8]. RMN ¹H (DMSO-d₆, 60 MHz) δ 1,25 (s, 3H, CH₃); 1,41 (s, 3H, CH₃); 3,72 (d, 2H, CH₂OH); 4,12 (s, 2H, CH₂O); 4,20 (s, 2H, CH₂O); 5,48 (t, 1H, OH).

1,3-Dicyclohexyl 5-hydroxyméthyl 5-nitrohexa-hydropyrimidine 2'

Dans un ballon de 500 ml, on introduit 0,1 mol (15,11 g) de 2-hydroxyméthyl 2-nitropropane-1,3-diol, 0,1 mol (10 ml) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 30% et 0,2 mol (19,8 g) de cyclohexylamine. Au cours de l'agitation, la température s'élève à 50°C. On porte le mélange réactionnel au reflux pendant 8 h. Après refroidissement, le 1,3-dicyclohexyl 5-hydroxyméthyl 5-nitrohexahydropyrimidine précipite. Après filtration et recristallisation dans l'éthanol, on obtient 23 g de produit soit un rendement de 71%. F = 164°C, litt: 164–165°C

[9]. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 60 MHz) δ 0,93–1,32 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 1,47–1,98 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 2,20–3,82 (m, 10H, CH $_2$ N + CHN + CH $_2$ OH); 5,32 (t, 1H, OH).

Préparation des électrophiles

1-Méthyl 2-chlorométhyl 5-nitroimidazole 3b

Il est préparé par nitration [13], méthylation [14], hydroxy-méthylation [15] et chloruration [16] 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).

2,2-Diméthyl 5,5-dinitro 1,3-dioxane 10

Il est obtenu en plaçant dans un ballon de 250 ml, 0,0775 (14,8 g) de 2,2-diméthyl 5-hydroxyméthyl 5-nitro 1,3-dioxane 1', 0,125 mol (5 g) d'hydroxyde de sodium et 60 ml d'un mélange dioxane-eau (1/3). On agite jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. Le milieu réactionnel est refroidi dans un bain de glace. On additionne successivement 0,36 mol (24,84 g) de nitrite de sodium dans 75 ml d'eau, 0,015 mol (4,94 g) de ferricyanure de potassium dans 50 ml d'eau et 0,0850 mol (20,24 g) de persulfate de sodium. La température monte à 42°C puis le mélange est refroidi et agité 1 h à 25°C. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium puis séchées avec du sulfate de magnésium et évaporées. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on isole 13,09 g de 2,2-diméthyl 5,5-dinitro 1,3-dioxane, soit un rendement de 82% [11]. Solide jaune, F = 56–57°C, litt : 56–57°C [17]. RMN ^1H (CDCl $_3$, 60 MHz) δ 1,44 (s, 6H, CH $_3$); 4,65 (s, 4H, CH $_2$).

Préparation des anions nitronate et réactions $S_{RN}1$.

Procédé général

Dans un ballon tricol de 250 ml contenant 25 ml de méthanol, on introduit 0,02 atome g (0,46 g) de sodium par petites fractions. On agite jusqu'à dissolution du sodium. On ajoute ensuite 0,02 mol du dérivé 1' (3,82 g) ou 2' (6,5 g) et on chauffe une demi-heure à 45°C. Le sel formé est dissous en ajoutant quelques ml de méthanol. Après refroidissement, 0,01 mol d'électrophile (1,72 g de 3a ou 1,75 g de 3b ou 2,06 g de 10) en solution dans 60 ml de méthanol sont additionnés et on laisse réagir avec agitation magnétique, à la lumière du laboratoire, à température ambiante et sous atmosphère inerte pendant 48 h. On récupère le précipité formé par filtration et on évapore le méthanol sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans de l'eau puis extrait au chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le produit est isolé après purification des deux fractions solides par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant soit avec le benzène soit avec un mélange chloroforme-acétone (7/3) et recristallisation dans un solvant approprié.

2,2-Diméthyl 5-nitro 5-p-nitrobenzyl 1,3-dioxane 4a

Rdt: 85% (2,52 g). Solide jaune clair, F (éthanol-acétone: 1/1) = 201°C. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 1,23 (s, 3H, CH $_3$); 1,50 (s, 3H, CH $_3$); 3,28 (s, 2H, CH $_2$); 4,28 (s, 4H, CH $_2$ O); 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H aromatique); 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H aromatique).

1-Méthyl 2-(2,2-diméthyl 1,3-dioxane 5-ylidène-méthyl) 5-nitroimidazole 5b

Rdt: 89% (2,25 g). Solide jaune clair, F (cyclohexane) = 147°C. RMN ^1H (CDCl $_3$, 200 MHz) δ 1,46 (s, 6H, CH $_3$); 3,93

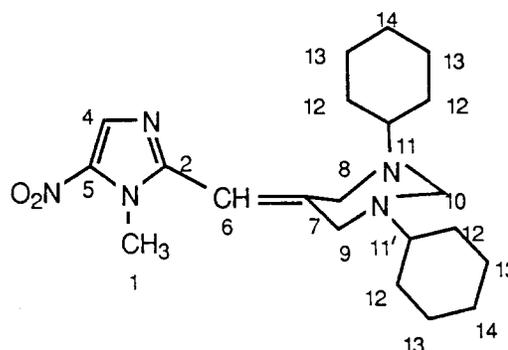
(s, 3H, NCH $_3$); 4,40 (s, 2H, CH $_2$); 4,93 (s, 2H, CH $_2$); 6,03 (s, 1H, H éthylénique); 8,03 (s, 1H, H imidazole).

1,3-Dicyclohexyl 5-nitro 5-p-nitrobenzyl hexahydropyrimidine 8a

Rdt: 74% (3,18 g). Solide blanc crème, F (cyclohexane) = 152°C. RMN ^1H (CDCl $_3$, 60 MHz) δ 0,96–1,32 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 1,46–2,00 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 2,22–2,50 (m, 2H, CHN); 2,90 (s, 2H, CH $_2$ N); 3,04 (s, 2H, CH $_2$ N); 3,43 (s, 2H, NCH $_2$ N); 4,04 (s, 2H, C $_6$ H $_4$ CH $_2$ CNO $_2$); 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H aromatique); 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H aromatique).

1-Méthyl 2-(1,3-dicyclohexyl hexahydropyrimidine 5-ylidène-méthyl) 5-nitroimidazole 9b

Rdt: 70% (2,71 g). Solide jaune orange, F (EtOH absolu) = 144°C.



RMN ^1H (CDCl $_3$, 200 MHz) δ 0,98–1,32 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 1,46–2,00 [m, 10H, (CH $_2$) $_5$]; 2,26–2,50 (m, 2H, CHN); 3,38 (s, 2H, CH $_2$ N); 3,62 (s, 2H, NCH $_2$ N); 3,87 (s, 2H, CH $_2$ N); 3,91 (s, 3H, NCH $_3$); 6,04 (s, 1H, H éthylénique); 8,03 (s, 1H, H imidazole). RMN ^{13}C (CDCl $_3$) δ 25,75, 29,77 (C $_{12}$, C $_{13}$); 26,25 (C $_{14}$); 33,08 (C $_1$); 50,55 (C $_9$); 57,12 (C $_8$); 60,16, 60,45 (C $_{11}$, C $_{11'}$); 68,28 (C $_{10}$); 108,97 (C $_6$); 133,22 (C $_4$); 139,29 (C $_5$); 148,81 (C $_2$, C $_7$).

5,5'-Bi(2,2-diméthyl 5-nitro 1,3-dioxane)cyclohexyle 11

Rdt: 50% (1,60 g). Solide blanc, F (éthanol) = 131°C. RMN ^1H (CDCl $_3$, 60 MHz) δ 1,38 (s, 6H, CH $_3$); 1,45 (s, 6H, CH $_3$); 4,40 (s, 8H, CH $_2$).

Élimination de HNO $_2$ sur le produit de C-alkylation

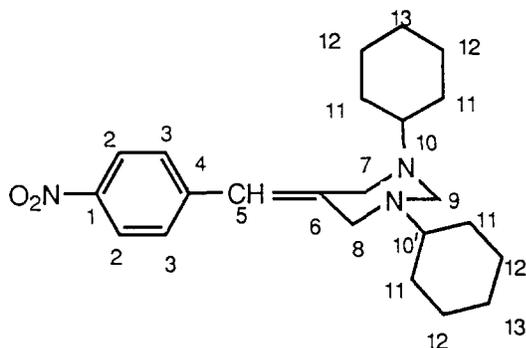
Dans un ballon de 250 ml, 0,005 mol du produit de C-alkylation (1,48 g de 4a ou 2,15 g de 8a) dissous dans 80 ml de méthanol est additionné à 10 ml de méthanol contenant 0,0075 atome g (0,18 g) de sodium. On chauffe au reflux pendant 48 h. Après évaporation du méthanol, on ajoute 100 ml d'eau. On extrait 5 fois au chloroforme et la phase organique est séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant soit avec le benzène, soit avec un mélange chloroforme-acétone (7/3) et recristallisation dans le cyclohexane.

2,2-Diméthyl 5-p-nitrobenzylidène 1,3-dioxane 5a

Rdt: 94% (1,17 g). Solide jaune clair, F (cyclohexane) = 64°C. RMN ^1H (CDCl $_3$, 200 MHz) δ 1,45 (s, 6H, CH $_3$); 4,42 (s, 2H,

CH₂); 4,60 (s, 2H, CH₂); 6,34 (s, 1H, H éthylénique); 7,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H aromatique); 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H aromatique).

1,3-Dicyclohexyl 5-p-nitrobenzylidène hexahydropyrimidine 9a
Rdt: 94% (1,80 g). Solide jaune orangé, F (cyclohexane) = 130°C.



RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 0,96–1,32 [m, 10H, (CH₂)₅]; 1,42–1,98 [m, 10H, (CH₂)₅]; 2,22–2,50 (m, 2H, CHN); 3,34 (s, 2H, CH₂N); 3,44 (s, 2H, CH₂N); 3,62 (s, 2H, NCH₂N); 6,40 (s, 1H, H éthylénique); 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique); 8,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique). RMN ¹³C (CDCl₃) δ 25,74, 29,77 (C₁₁, C₁₂); 26,26 (C₁₃); 49,87 (C₈); 56,98 (C₇); 60,11, 60,21 (C₁₀, C₁₀); 68,61 (C₉); 122,98 (C₅); 123,51 (C₂); 129,61 (C₃); 139,38 (C₄); 144,14 (C₆); 146,58 (C₁).

Déprotection des fonctions alcool

Dans un ballon de 100 ml, 0,01 mol du produit à déprotéger est mis au reflux du méthanol (50 ml) en présence de résine acide Dowex 50 x 8–50 (0,74 g) pendant 3 h (pour **4a**) ou 24 h (pour **5a** et **5b**). Après filtration de la résine, évaporation du méthanol et recristallisation dans un solvant approprié, on obtient le produit attendu.

2-p-nitrobenzylidène propane-1,3-diol **6a**

Rdt: 68% (1,42 g). Solide jaune clair, F (acétate d'éthyle) = 89°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 4,06 (d, $J = 5$ Hz, 2H, CH₂); 4,20 (d, $J = 5$ Hz, 2H, CH₂); 5,04 (t, $J = 5$ Hz, 1H, OH); 5,07 (t, $J = 5$ Hz, 1H, OH); 6,68 (s, 1H, H éthylénique); 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique); 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique).

2-Hydroxyméthyl 3-(1-méthyl 5-nitro 2-imidazolyl) prop-2-èn-1-ol **6b**

Rdt: 71% (1,51 g). Solide jaune clair, F (acétate d'éthyle) = 115°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 3,88 (s, 3H, NCH₃); 4,27 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂); 4,46 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂); 5,04 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, OH); 5,21 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, OH); 6,44 (s, 1H, H éthylénique); 8,18 (s, 1H, H imidazole).

2-Nitro 2-p-nitrobenzyl propane-1,3-diol **7a**

Rdt: 90% (2,30 g). Solide blanc, F (cyclohexane-éther: 1/1) = 84°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 3,36 (s, 2H, CH₂); 3,56–3,79 (partie AB d'un ABX, $J_{AB} = 11,5$ et $J_{AX} = J_{BX} = 5$ Hz, 4H, CH₂OH); 5,58 (t, $J = 5$ Hz, 2H, OH); 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique); 8,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H aromatique).

Élimination de deux groupements nitro vicinaux

Préparation du 5,5'-bi(2,2-diméthyl 1,3-dioxa)cyclohexylidène **12**

Dans un ballon de 250 ml, on place 0,02 mol (6,40 g) de 5,5'-bi(2,2-diméthyl 5-nitro 1,3-dioxa)cyclohexyle **11**, 0,05 mol (12 g) de sulfure de sodium Na₂S, 9H₂O dans 90 ml de diméthylformamide. On laisse réagir avec agitation magnétique, à température ambiante, sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 12 h. On jette le milieu réactionnel dans de l'eau et l'on extrait 5 fois au pentane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Après recristallisation dans l'éthanol, on isole 1,83 g de 5,5'-bi(2,2-diméthyl 1,3-dioxa)cyclohexylidène **12**, soit un rendement de 40%. Solide blanc, F (éthanol) = 129°C. RMN ¹H (CDCl₃, 60 MHz) δ 1,41 (s, 12H, CH₃); 4,27 (s, 8H, CH₂).

Pharmacologie

Évaluation antiparasitaire

Les composés à étudier sont dissous dans le diméthylformamide (DMF) à raison de 10 mg/ml et distribués pour une concentration finale de 100, 50, 25, 15, 10, 5 mg/l. Une dilution au 1/10^e de la solution mère dans du DMF permet d'obtenir des concentrations plus faibles (1 mg/l, 0,05 mg/l).

Nous avons vérifié que le DMF, à la concentration utilisée, n'exerce aucune activité vis-à-vis des parasites. L'activité amoebicide est évaluée sur *Entamoeba histolytica* (souche Rahman) *in vitro* en milieu liquide de Jones [18] selon le protocole habituel [19]. Les tubes sont ensemencés par 0,3 ml d'un inoculum renfermant 20 000 amibes/ml. On détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) après 48 h. Une réculture est effectuée à partir de la première concentration active.

L'activité trichomonacide est déterminée sur *Trichomonas vaginalis* (souche sauvage B) *in vitro* en milieu liquide oxid (*Trichomonas medium*, code CM 161) [20]. On détermine la CMI de la même façon que pour *Entamoeba histolytica* après une réculture à 48 h.

Références

- Breccia A, Cavalerri B, Adams GE (1982) *In: Nitroimidazoles: Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*. Plenum Press, NY, 224 p
- Nair MD, Nagarajan K (1983) *In: Progress in Drug Research* (Jucker E, ed) Birkhauser Verlag, Basel, Vol 27, 163–252
- Edwards DI (1983) *In: Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors Antibiotics* (Halin FE, ed) Springer Verlag, Berlin, Vol VI, 122–135
- Docampo R, Moreno SNJ (1984) *In: Free radicals in Biology* (Pryor WA, ed) Academic Press, NY, Vol VI, 243–288
- Kernbaum S (1988) *In: Pharmacologie Clinique. Bases de la thérapeutique* (Giroud JP, Mathé G, Meyniel G, eds) Expansion Scientifique, 2nd Ed, Paris, 1512–1519
- Vanelle P, Crozet MP, Maldonado J, Barreau M (1991) *Eur J Med Chem* 26, 167–178
- Crozet MP, Archaimbault G, Vanelle P, Nouguié R (1985) *Tetrahedron Lett* 26, 5133–5134
- Linden GB, Gold MH (1956) *J Org Chem* 21, 1175–1176

- 9 Malinowski S, Urbanski T (1951) *Rocz Chem* 25, 183–212
- 10 Crozet MP, Vanelle P (1989) *Tetrahedron* 45, 5477–5484
- 11 Garver LC, Grakauskas V, Baum K (1985) *J Org Chem* 50, 1699–1702
- 12 Kornblum N, Boyd SD, Pinnick HW, Smith RG (1971) *J Am Chem Soc* 93, 4316–4318
- 13 Fargher RG, Pyman FL (1919) *J Chem Soc* 115, 217–260
- 14 Hazeldine CE, Pyman FL, Winchester J (1924) *J Chem Soc* 125, 1431–1441
- 15 Merck and Co Inc (1965) *Neth Appl* 6 413 814; (1965) *Chem Abstr* 63, 18097
- 16 Merck and Co Inc (1965) *Neth Appl* 6 503 901; (1965) *Chem Abstr* 64, 12683
- 17 Matacz Z, Piotrowska H, Urbanski T (1979) *Pol J Chem* 53, 187–190
- 18 Taylor ERA, Baker RJ (1986) *In: The cultivation of parasites in vitro*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 128–130
- 19 Cavier R, Cenac J (1972) *Bull Soc Path Exot* 65, 399–404
- 20 Audibert P, Placidi M, Giovannangelli G, Cristau B, Gasquet M, Delmas F, Andrac A, Timon-David P (1979) *Ann Pharm Fr* 37, 483–490.