

Ermitas Alcalde*, Laura Mañós et Natividad Valls

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia,
Barcelona-28, Espagne

José Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva 3,
Madrid-6, Espagne

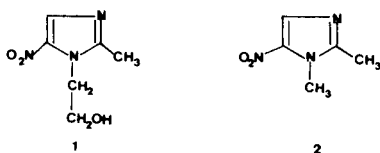
Reçu le 13 Avril 1983

Six dérivés du méthyl-2 nitro-5 imidazole portant en position 1 une chaîne $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Het}$, Het étant un sel de pyridinium ou d'imidazolium 1-substitué ont été synthétisés. Ils ont fait l'objet d'une étude rmn, proton et carbone-13, comparativement à d'autres nitroimidazoles. Ces composés ne présentent pas d'activité cytostatique.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1647 (1984).

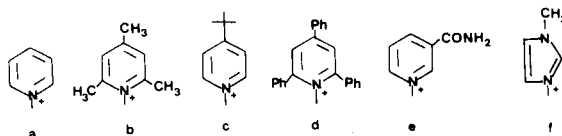
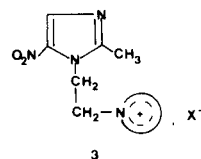
Les nitroimidazoles appartiennent à un groupe de composés hétérocycliques nitrés qui jouent un rôle important en chimiothérapie [1]; c'est également le cas des nitrofurannes. Parmi les domaines d'application des nitroimidazoles citons l'activité antiparasitaire (*Trichomonas*, amoebe, histomonas, trypanosoma), l'activité antibactérienne (particulièrement contre organismes Gram-négatifs), l'activité antitumorale et l'importante activité radio-sensibilisante sur des cellules hypoxiques. D'un autre côté, les études toxicologiques révèlent que plusieurs nitroimidazoles sont mutagènes et carcinogènes.

Dans le but de dissocier les aspects positifs et négatifs des nitroimidazoles, nous avons décidé de synthétiser une série de composés apparentés à deux médicaments bien connus, le métronidazole (**1**) et le dimétridazole (**2**).



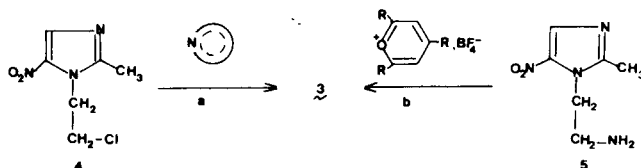
Notre apport essentiel a été d'introduire en position 1 un groupement éthylène pyridinium 1-substitué pour augmenter l'hydrophilie des nitroimidazoles. Avec des substituants convenablement choisis, nous avons modulé l'équilibre lipophile-hydrophile. Signalons que les sels de pyridinium s'emploient cliniquement (Bromure de Pyridostigmine, Camphotamide, Cefaloridine, Brintobal, iodure de Pralidoxime) et qu'ils ont eu un renouveau d'intérêt après l'introduction par Bodor [2] de la notion de "soft drugs".

Nous avons synthétisé des composés de formule générale **3** où le noyau quaternaire peut avoir une quelconque des structures **a-f** (le dernier est un sel quaternaire d'imidazolium).



Synthèse des dérivés de structure **3**.

Ces composés ont été préparés par les deux voies du Schéma 1: a) par quaternarisation de pyridines et imidazoles (dérivés **3a**, **3c**, **3e**, **3f**; b) par réaction de l'amine primaire **5** avec des sels de pyrilium (**3b**, **3d**).



SCHEMA I

La réaction de Menshutkin, voie (a) [3] aussi bien que la réaction avec les sels de pyrilium, voie (b) [4], sont des méthodes classiques de synthèse de sels quaternaires. Un effort a été fait pour obtenir **4** et **5** avec de hauts rendements, bien supérieurs à ceux de la littérature (voir partie expérimentale). Signalons que la voie (b), qui procède sans difficultés quand $\text{R} = \text{CH}_3$, nécessite des conditions plus énergiques quand $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$. Signalons enfin qu'avec l'isoquinoléine et la méthyl-4 pyridine, la voie (a) conduit à des produits qui donnent des spectres rmn cohérents avec la structure **3**, mais que nous ne sommes pas arrivés à purifier convenablement.

Tableau I

Spectres rnm du ^1H des méthyl-2 nitro-5 imidazoles (déplacements chimiques: échelle δ constantes de couplage en Hz)

No.	R ₁	Solvant	Me ₂	H ₄	R ₁
7	H	DMSO-d ₆	2,37	8,18 [a]	—
		acide trifluoroacétique	2,90	8,20 [a]	—
2	CH ₃	DMSO-d ₆	2,42	7,93	N-CH ₃ : 3,82
		acide trifluoroacétique	2,80	8,20	N-CH ₃ : 4,15
		DMSO-d ₆	2,40	7,85	NCH ₂ : 4,27 (A); CH ₂ OH: 3,62 (B); J _{AB} ~ 6 Hz; OH: 4,80
1	CH ₂ CH ₂ OH	acide trifluoroacétique	2,92	8,32	NCH ₂ : 4,89 (A); CH ₂ OH: 4,34 (B); J _{AB} ~ 6 Hz
		deutériochloroforme	2,55	8,00	NCH ₂ : 4,63 (A); CH ₂ Cl: 3,90 (B); J _{AB} ~ 6 Hz
4	CH ₂ CH ₂ Cl	DMSO-d ₆	2,50	8,07	NCH ₂ : 4,66 (A); CH ₂ Cl: 4,00 (B); J _{AB} ~ 6 Hz
		acide trifluoroacétique	2,92	8,30	NCH ₂ : 4,93 (A); CH ₂ Cl: 4,00 (B); J _{AB} ~ 6 Hz
		DMSO-d ₆ [b]	2,49	8,00	NCH ₂ : 4,28 (A); CH ₂ NH ₂ : 2,86 (B); J _{AB} ~ 6 Hz; NH ₂ : 3,1-3,4
5	CH ₂ CH ₂ NH ₂	acide trifluoroacétique	3,00	8,26	NCH ₂ : 5,13 (A); CH ₂ *NH ₂ : 4,00 (B); J _{AB} ~ 6 Hz; *NH ₂ : 7,53
		deutériochloroforme	2,52	7,85	NCH ₂ : 4,1-4,2; CHOH: 4,6-4,7; CH ₂ Cl: 3,5-3,8
		DMSO-d ₆ [c]	2,35	7,93	H _a : 4,44; H _b : 4,09; H _c : 3,88; H _d : 3,57; H _e : 3,62; OH: 5,57 [b]
6	H _a C(H _b)C(H _c)(OH)C(H _d)(H _e)(Cl)	acide trifluoroacétique	2,95	8,33	NCH ₂ : 4,5-4,7; CHOH: 5,0; CH ₂ Cl: 3,85
		DMSO-d ₆	2,20	8,05	NCH ₂ : 4,97; CH ₂ Py: 5,23; Py: H ₂ : 9,22; H ₃ : 8,22; H ₄ : 8,70
3a	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₅	eau lourde	2,16	8,03	NCH ₂ : 4,96; CH ₂ Py: 5,10; Py: H ₂ : 8,76; H ₃ : 8,06; H ₄ : 8,60
		acide trifluoroacétique	2,90	8,33	NCH ₂ : 5,25; CH ₂ Py: 5,25; Py ~ 7,95-9,05
		DMSO-d ₆	2,40 [f]	7,98	NCH ₂ : 4,87; CH ₂ Py: 4,87; Py: H ₃ : 7,75; Me ₂ : 2,72; Me ₄ : 2,50 [f]
3b	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₂ (Me) ₃	eau lourde	2,37	8,03	NCH ₂ : 4,93; CH ₂ Py: 4,93; Py: H ₃ : 7,60; Me ₂ : 2,63; Me ₄ : 2,50
		acide trifluoroacétique	3,13	8,45	NCH ₂ : 5,23; CH ₂ Py: 5,23; Py: H ₃ : 7,64; Me ₂ : 3,04; Me ₄ : 2,63
		DMSO-d ₆	2,13	8,00	NCH: 4,96 [f]; CH ₂ Py: 5,15 [f]; Py: H ₂ : 9,06; H ₃ : 8,18; <i>t</i> -Bu: 1,52
3c	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₄ (<i>t</i> -Bu)	acide trifluoroacétique	3,03	8,43	NCH ₂ : 5,11; CH ₂ Py: 5,11; Py: H ₂ : 8,91; H ₃ : 8,18; <i>t</i> -Bu: 1,52
		DMSO-d ₆	1,63	7,63	NCH ₂ : 4,16; CH ₂ Py: 5,10; Py: H ₃ : 8,53; Ph: 7,75 (m); 8,16 (m, H _o du Ph ₄)
3d	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₂ (Ph) ₃	acide trifluoroacétique	1,98	8,12	NCH ₂ : 4,65; CH ₂ Py: 5,45; Py: H ₃ : 8,20; Ph: 7,6-7,8
		eau lourde	2,22	8,03	NCH ₂ : 4,98; CH ₂ Py: 5,16; Py: H ₂ : 8,9; H ₄ : 8,15; H ₆ : 9,0
3e	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₄ (CONH ₂) [d]	acide trifluoroacétique	3,09	8,43	NCH ₂ : 5,51; CH ₂ Py: 5,51; Py: H ₂ : 9,86; H ₄ : 9,22; H ₅ : 8,41; H ₆ : 9,34; CONH ₂ : 7,8-8,3
		eau lourde	2,20	8,03	NCH ₂ : 4,77; CH ₂ Im: 4,77; Im: H ₂ : [e]; H ₄ et H ₅ : 7,37 et 7,47; NMe: 3,90
3f	CH ₂ CH ₂ *NC ₅ H ₃ NMe	DMSO-d ₆	2,17	8,02	NCH ₂ : 4,73; CH ₂ Im: 4,73; Im: H ₂ : 9,40; H ₄ et H ₅ : 7,77; NMe: 3,87
		acide trifluoroacétique	2,97	8,40	NCH ₂ : 5,20; CH ₂ Im: 5,02; Im ₂ : 8,93; H ₄ et H ₅ : 7,73 et 7,67; NMe: 4,07

[a] Due à la tautomérie de l'imidazole il s'agit de H₄(5). [b] Spectre obtenu à partir de la base libre fraîchement préparée. [c] Spectre enregistré à 360 MHz; J_{ab} = 14,20; J_{ac} = 2,87; J_{bc} = 9,62; J_{de} = 11,25; J_{cd} = 5,20; J_{ce} = 5,33; J_{cf} = 5,63. [d] Trop peu soluble dans DMSO-d₆. [e] S'échange avec l'eau lourde. [f] Ces valeurs peuvent être interverties.

Tableau II

Spectres $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ des méthyl-2 nitro-5 imidazoles dans le diméthylsulfoxyde- d_6 (sauf indication contraire)

No	R ₁	C ₂	C ₄	C ₅	Me ₂	NCH ₂	CH ₂ R	R
7	H	145,0	147,0 [a]	119,2 [a]	13,9	—	—	—
2	CH ₃ [b]	150,1	132,2	139,8	14,0	33,1 [c]	—	—
1	CH ₂ CH ₂ R	151,8	132,8	138,3	14,1	48,2	59,7	R = OH —
4	CH ₂ CH ₂ R	151,7	133,1	138,4	14,1	46,8	43,1	R = Cl —
5	CH ₂ CH ₂ R [d]	151,1	129,1 [d]	138,5	13,8	43,8	38,0	R = ⁺ NH ₃ —
6	CH ₂ CHOHCH ₂ R [b]	151,9	132,5	139,0	14,5	49,7	CHOH: 70,0; CH ₂ Cl: 47,0	
3a	CH ₂ CH ₂ R	151,7	133,5	138,4	13,7	46,1	59,6	R = ⁺ NC ₅ H ₅ : C ₂ : 145,6; C ₃ : 128,4; C ₄ : 146,7
3a	CH ₂ CH ₂ R [e]	152,4	133,4	138,3	12,9	46,1	60,4	R = ⁺ NC ₅ H ₅ : C ₂ : 144,9; C ₃ : 129,0; C ₄ : 147,2
3b	CH ₂ CH ₂ R	151,1	133,5	138,5	13,9	43,1	50,8	R = ⁺ NC ₅ H ₂ (Me) ₃ : C ₂ : 155,2; C ₃ : 128,5; C ₄ : 158,4; Me ₂ : 21,0; Me ₄ : 20,6
3c	CH ₂ CH ₂ R	151,7	133,6	138,5	13,7	46,3	58,8	R = ⁺ NC ₅ H ₄ (<i>t</i> -Bu): C ₂ : 145,0; C ₃ : 125,5; C ₄ : 171,4; <i>t</i> -Bu: 36,6 (C) et 29,7 (Me)
3d	CH ₂ CH ₂ R	151,0	131,1 [f]	138,2	12,6	44,1	52,5	R = ⁺ NC ₅ H ₂ (Ph) ₃ : C ₂ : 156,7; C ₃ : 126,4; C ₄ : 155,4; signaux des phényles 128,7; 129,2; 129,3; 129,5; 132,3 [f]; 132,5; 132,7; 132,9
3e	CH ₂ CH ₂ R [e]	153,0	134,3	138,9	13,7	46,4	61,4	R = ⁺ NC ₅ H ₄ (CONH ₂): C ₂ : 145,9 [f]; C ₃ : 135,1; C ₄ : 147,6; C ₅ : 129,8; C ₆ : 145,6 [f]; CONH ₂ : 166,8
3f	CH ₂ CH ₂ R	151,3	133,2	138,3	13,5	45,7	48,0	R = ⁺ NC ₅ H ₃ NMe: C ₂ : 137,4; C ₄ : 122,7; C ₅ : 123,8; NMe: 35,8

[a] La tautomérie de l'imidazole est déplacée en faveur du tautomère méthyl-2 nitro-4 imidazole [8], le signal à 147,0 ppm appartient au carbone qui porte le groupement NO₂ et celui à 119,2 au CH. [b] En solution dans le deutériochloroforme. [c] Il s'agit du *N*-méthyle. [d] Spectre du dibromhydrate partiellement dissocié, le signal à 129,1 ppm pour C₄ montre que l'imidazole est en partie protoné. [e] En solution dans l'eau lourde, le produit n'est pas très soluble dans le DMSO- d_6 . [f] Ces valeurs peuvent être inversées.

Etude par rmn du proton et du carbone-13.

Afin de caractériser les nouveaux composés décrits dans ce travail, **3a-3f**, nous avons effectué un étude rmn (^1H et ^{13}C). Nous avons également étudié le métronidazole (**1**), le dimétridazole (**2**), les précurseurs **4** et **5** du Schéma 1, l'ornidazole (**6**) et le méthyl-2 nitro-4(5) imidazole (**7**). L'ornidazole [5] avait fait l'objet d'une étude en rmn du proton à 100 MHz dans l'héxadeutéroacétone [6]. Comme dans ces conditions le système ABCDEF apparaissait encore trop compliqué pour être analysé en premier ordre, nous avons enregistré le spectre dans l'héxadeutériodiméthylsulfoxyde à 360 MHz (Tableau I).

En rmn protonique, il est à signaler que le spectre du produit **5** dans le diméthylsulfoxyde- d_6 a été obtenu en libé-

rant la base du dibromhydrate et en enregistrant le spectre immédiatement après, car la base libre est assez fragile. Le spectre du dibromhydrate de **5** dans ce solvant est peu reproductible à cause de phénomènes de dissociation partielle; par contre dans l'acide trifluoroacétique, où la double protonation est complète, le spectre est caractéristique de cette structure. Le passage du diméthylsulfoxyde- d_6 à l'acide trifluoroacétique déblinde fortement les signaux des protons H₄ et du méthyle en position 2. Les autres déplacements chimiques sont ceux normalement attendus et ne méritent pas de commentaire. Seul le produit **3d** présente les signaux de la partie imidazolique considérablement blindés dans les deux solvants: 0,3 ppm (H₄) et 0,7 (Me₂) (DMSO- d_6) et 1,0 (acide trifluoroacétique) (Me₂). L'origine de ce phénomène, qui affecte surtout le méthyle

en position 2, est à chercher dans les phényles en 2' et 6' du noyau pyridinium. Ces phényles se trouvent dans des plans perpendiculaires à celui du noyau pyridinium (ils apparaissent sous forme de singulet) ce qui explique l'effet d'écran sur le méthyle et sur le méthylène du pont uni à l'imidazole.

Les déplacements chimiques des carbones, en ppm par rapport au tétraméthylsilane, figurent dans le tableau II. L'attribution des signaux n'a pas posé de problème. La partie méthylnitroimidazolique a été attribuée à partir du méthyl-1 imidazole [7] et des effets des substituants méthyle et nitro en série imidazolique [8]. Le fait que le produit NH **7** diffère de tous les autres est dû à ce qu'il s'agit du tautomère nitro-4[8]. Le pont CH₂CH₂ a été attribué en tenant compte du fait que le signal du méthylène uni à l'imidazole est relativement insensible au substituant en bout de chaîne; l'autre CH₂ se déplace normalement pour un alkane [9] selon la nature du substituant. Enfin, les signaux du sel quaternaire ont été attribués par analogie à deux travaux antérieurs sur les sels de pyridinium [10] et les sels d'imidazolium [11]. Le méthyle de la position 2 apparaît entre 13,5 et 14,1 ppm sauf pour les produits **3a** (effet de solvant) et **3d** (effet de blindage des phényles du substituant), où il apparaît à 12,6-12,9 ppm.

Activité cytotostatique.

Les six dérivés **3** ont été essayés comme agents cytotoxiques vis à vis de cultures cellulaires Hela [12]. Aucun d'eux ne présente d'activité significative (tous ont des ID₅₀ > 100 µg/ml sauf **3b** dont l'ID₅₀ est comprise entre 10 et 100 µg/ml). Ce manque d'activité est probablement lié au caractère très hydrophile de ces sels quaternaires qui les empêche de passer à travers la membrane cellulaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres rmn du ¹H ont été enregistrés sur des appareils Varian EM-390 (90 MHz) et XL-200 (200 MHz). Celui de l'ornidazole (**7**) a été enregistré par le Dr. M. Rico (instituto Rocasolano, CSIC) à 360 MHz sur un appareil Bruker WH-360. Les spectres rmn du ¹³C ont été enregistrés à 50 MHz sur un appareil Varian XL-200 par le Dr. M. Feliz (Departament de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Barcelona). Nous remercions les Drs. Rico et Feliz par leur collaboration. Les spectres ir ont été enregistrés à la Faculté de Pharmacie de Barcelona sur un spectromètre Perkin-Elmer modèle 577. Les points de fusion, non corrigés, ont été mesurés avec un appareil Büchi MP 300 dans des capillaires ouverts. Les microanalyses ont été effectués au moyen d'un analyseur Carlo Erba modèle 1106 (Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña).

Le métronidazol (**1**), le dimétridazole (**2**) et le méthyl-2 nitro-4(5) imidazole (**7**) sont des produits commerciaux.

(Chloro-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**4**).

Ce composé a été préparé avec la méthode de Welch et Vatne [13] en faisant réagir le métronidazole **1** avec du chlorure de thionyle. Au bout de 5 essais, nous sommes arrivés à augmenter le rendement de 77% [13] à 90% en modifiant le temps de réaction et la température de chauffage.

Dans un ballon de 250 ml on dissout 20 g (0,116 mole) de métronidazole dans 100 ml de chlorure de thionyle. On chauffe à reflux pendant 3 heures en agitant magnétiquement (la température du bain ne doit pas dépasser 80°). On laisse refroidir et on élimine l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. Au résidu, on ajoute, lentement et en agitation, 300 ml d'eau. On neutralise avec de la soude aqueuse et en refroidissant, apparaît un abondant précipité. Une fois filtré, on obtient 19,85 g (Rdt. = 90%) d'un produit qui fond à 76-78°. Par cristallisation et traitement au charbon actif on obtient des aiguilles jaunes, F = 78-80° (éther), Litt F = 78° [13]; ir (bromure de potassium): 1520 et 1360 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₆H₈ClN₃O₂: C, 38,01; H, 4,25; N, 22,17. Trouvé: C, 38,05; H, 4,26; N, 22,19.

Dibromhydrate d'(amino-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**5**), 2HBr.

Ce composé a été préparé avec un rendement global de 64% en deux étapes par la méthode de Gabriel à partir du dérivé chloré **4** [14,15] mais en l'isolation sous forme de dibromhydrate [16] au lieu de dichlorhydrate [15]. Le produit fond à 190-191° (ethanol), Litt F = 192° [18]; ir (bromure de potassium): 3460 et 1600 (NH₂), 1530 et 1370 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₆H₁₀Br₂N₄O₂: C, 21,84; H, 3,05; N, 16,98. Trouvé: C, 21,74; H, 3,04; N, 17,05.

A partir du dibromhydrate on peut libérer la base **5**, qui n'étant pas très stable, doit être utilisée immédiatement dans la synthèses des produits **3b** et **3d** par la voie (b) (Schéma 1). On dissout à chaud 3,68 g, (0,011 mole) de dibromhydrate dans 150 ml de méthanol. On ajoute 1,53 g, (0,022 mole) d'hydroxyde de potassium à 5% dans le méthanol. On refroidit et on filtre le bromure de potassium. Par évaporation du solvant, on obtient 1,8 g (Rdt 65%) d'(amino-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**5**) sous forme d'une huile jaune.

(Chloro-3 hydroxy-2 propyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**6**).

L'ornidazole **6** a été préparé par la méthode d'Hoffer et Grumberg en faisant réagir le méthyl-2 nitro-4(5) imidazole (**9**) avec l'épichlorhydrine dans l'acide formique à 85%. Le produit fond à 75-77°, Rdt. 42%, Litt F = 78°, Rdt. 42% [5]; ir (bromure de potassium): 3220 (OH), 1530 et 1370-1355 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀ClN₃O₃: C, 38,28; H, 4,59; N, 19,14. Trouvé: C, 38,43; H, 4,6; N, 19,20.

Synthèse de dérivés de structure **3**.

Nous employons la voie (a) pour obtenir les produits **3a**, **3c**, **3e**, et **3f**. Les bases hétérocycliques, nécessaires pour synthétiser ces produits, sont commerciales (pyridine **a**, *t*-butyl-4 pyridine **c**, nicotinamide **e**, *N*-méthyl imidazole **f**). Les modes opératoires décrits ci-dessous correspondent aux meilleurs conditions expérimentales trouvées après 4 à 8 essais.

Chlorure de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1 pyridinium (**3a**).

On chauffe, pendant 48 heures, à 120° en agitant 2,5 g (0,013 mole) du dérivé chloré **4** et 4 ml de pyridine anhydre. En refroidissant il se forme un solide brun que l'on lave au chloroforme. Une fois sec, il fond à 242-247°, Rdt. 3,2 g (89%). Due filtrat précipitent 0,2 g du même produit ce qui porte le rendement à 94%. Après cristallisation dans un mélange isopropanol/chloroforme, il fond à 250-252°; ir (bromure de potassium): 1523 et 1370 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₁H₁₃ClN₄O₂: C, 49,17; H, 4,88; N, 20,85. Trouvé: C, 49,32; H, 4,89; N, 20,93.

Chlorure de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1-*t*-butyl-4 pyridinium (**3c**).

On chauffe, pendant 50 heures à 120° en agitant 2,85 g (0,0015 mole) du dérivé chloré **4** et 6,65 ml de *t*-butyl-4 pyridine anhydre. Le produit de réaction ainsi obtenu, après cristallisation dans l'acétone en présence de charbon actif, fond à 122-124° (Rdt. 20%); ir (bromure de potassium): 1530 et 1370 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₅H₂₁ClN₄O₂: C, 55,5; H, 6,48; N, 17,2. Trouvé: C, 55,72; H, 6,50; N, 17,3.

Chlorure de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1 carbamoyl-3 pyridinium (**3e**).

On chauffe à 128° pendant 96 heures un mélange de 2,84 g (0,015 mole) de dérivé chloré **4** et 3,66 g (0,03 mole) de nicotinamide dissous dans 5 ml de diméthylformamide. A la fin du chauffage, on ajoute 20 ml de chloroforme et 35 ml de benzène. En refroidissant, il apparaît un précipité foncé, que l'on lave avec 50 ml de 2-propanol. On filtre, sèche et obtient 4 g d'un solide de point de fusion 263-265° (Rdt 86%). Après cristallisation dans l'éthanol en présence de charbon actif, le produit fond à 272-275°; ir (bromure de potassium): 3275 (NH₂), 1685 (CO), 1535 et 1360 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₂H₁₄ClN₃O₃: C, 46,23; H, 4,53; N, 22,47. Trouvé: C, 46,40; H, 4,55; N, 22,53.

Chlorure de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1 méthyl-3 imidazolium (**3f**).

On dissout 1,9 g (0,01 mole) de dérivé chloré **4** dans 6 ml d'anisol et on ajoute 2,4 ml (0,03 mole) de méthyl-1 imidazole. On chauffe à 140° en agitant pendant 24 heures. Un précipité apparaît au cours de la réaction, que l'on filtre en fin de réaction. On reprend par 3 ml de benzène et on filtre à nouveau. Le solide est lavé avec du chloroforme et décoloré au charbon actif, F = 232-235° (2-propanol), Rdt. 33% (0,9 g); ir (bromure de potassium): 1525 et 1360 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calcd. for C₁₀H₁₄ClN₃O₂: C, 44,20; H, 5,19; N, 25,78. Trouvé: C, 44,41; H, 5,17; N, 25,66.

Réaction du (chloro-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**4**) avec l'isoquinoléine.

Nous avons essayé cette réaction dans le diméthylformamide (comme **3e**) et dans l'anisole (comme **3f**). Dans les deux cas, le spectre rmn du ¹H dans le DMSO-d₆ montre les signaux d'une structure **3** avec un reste isoquinolinium. L'ir et CCM (méthanol/éther, 8:2) confirment la structure de ce produit, que nous ne sommes pas arrivés à isoler pur.

Réaction du (chloro-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**4**) avec la méthyl-4 pyridine.

Nous avons essayé cette réaction sans solvant (comme **3a**), mais nous n'avons pas détecté du composé de structure **3** (CCM, méthanol/éther, 8:2 et ¹H rmn). Dans le diméthylformamide, au bout de 5 jours, le produit se forme (CCM et rmn) mais c'est un solide noir que nous ne sommes pas arrivés à purifier malgré plusieurs essais de cristallisation. Voie (b) (Produits **3b** et **3d**). Les tétrafluoroborates de pyrilium ont été préparés selon les indications de la littérature: triméthyl-2,4,6 pyrilium [17] et triphényl-2,4,6 [18].

Tétrafluoroborate de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1 triméthyl-2,4,6 pyridinium (**3b**).

On dissout dans 40 ml de méthanol, 0,94 g (0,0055 mole) d'amino-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**5**) et 0,96 g (0,0046 mole) de tétrafluoroborate de triméthyl-2,4,6 pyrilium. On chauffe à 90-100° pendant 9 heures en agitant et on maintient l'agitation pendant 8 heures à température ambiante. Après avoir éliminé une partie du solvant, on refroidit. Un produit blanc-jaunâtre, 1,6 g (Rdt. 99%) précipite, F = 215-218°. Par cristallisation dans un mélange 2-propanol/acetate d'éthyle, le point de fusion monte à 268-270° (Rdt. 72%); ir (bromure de potassium): 1535 et 1370-1360 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₉BF₄N₃O₂: C, 46,43; H, 5,29; N, 15,47. Trouvé: C, 46,64; H, 5,32; N, 15,53.

Tétrafluoroborate de [(méthyl-2 nitro-5 imidazol-1-yl)-2 éthyl]-1 triphényl-2,4,6 pyridinium (**3d**).

On dissout dans 30 ml d'acide acétique 2,012 g (0,006 mole) d'amino-2 éthyl)-1 méthyl-2 nitro-5 imidazole (**5**) et 0,8 g (0,002 mole) de tétrafluoro-

borate de triphényl-2,4,6 pyrilium. On chauffe à reflux pendant 3 heures en agitant. Après avoir éliminé le solvant, on cristallise dans le 2-propanol contenant quelques gouttes d'acide tétrafluoroborique. Le produit cristallin ainsi obtenu fond à 184-186°, Rdt. 84%; ir (bromure de potassium): 1550 et 1380 cm⁻¹ (NO₂).

Anal. Calculé pour C₂₉H₂₃BF₄N₃O₂: C, 63,5; H, 4,5; N, 10,2. Trouvé: C, 63,65; H, 4,48; N, 10,15.

Remerciements.

Nous remercions vivement l'aide apportée à la réalisation de ce travail par la "Comissió Interdepartamental de Recerca e Innovació Tecnològica", CIRIT, de la Generalitat de Catalunya.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] "Nitroimidazoles, Chemistry, Pharmacology, and Clinical Application", A. Breccia, B. Cavalleri et G. E. Adams, eds, Nato Advanced Study Institutes Series, Series A, Vol 42, 1982.
- [2] N. Bodor, *Drugs, Future*, **6**, 165 (1981).
- [3] R. M. Claramunt, R. Gallo, J. Elguero, D. Mathieu et R. Phan Tan Luu, *J. Chim. Phys.*, **78**, 805 (1981).
- [4] A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **36**, 679 (1980).
- [5] M. Hoffer et E. Grunberg, *J. Med. Chem.*, **17**, 1019 (1974).
- [6] J. Suwinski, A. Rajca, J. Watras et M. Widel, *Acta Pol. Pharm.*, **37**, 59 (1980).
- [7] J. Elguero, C. Marzin et J. D. Roberts, *J. Org. Chem.*, **39**, 357 (1974).
- [8] E. Lippmaa, M. Mägi, S. S. Novikov, L. I. Khmel'nitski, A. S. Prihodko, O. V. Lebedev et L. V. Epishina, *Org. Magn. Reson.*, **4**, 153 (1972); K. Nagarajan, V. Sudarsanam, P. C. Parthasarathy, V. P. Arya et S. J. Shenoy, *Indian J. Chem.*, **21B**, 1006 (1982).
- [9] J. B. Stothers, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Academic Press, New York, 1972.
- [10] R. M. Claramunt et J. Elguero, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **46**, 584 (1981). Les valeurs des carbones 2,6 et 4 des sels de triméthyl-2,4,6 pyridinium de cette publication doivent être interverties: C₂₍₆₎ ~ 155 ppm et C₄ ~ 159 ppm.
- [11] M. Begtrup, E. Diez-Barra, J. Elguero et M. C. Pardo, résultats non publiés.
- [12] R. I. Geran, N. H. Greenberg, M. M. McDonald, A. M. Schumacher et B. J. Abbot, *Cancer Chemother. Rep.*, Part 3, **3**, 17 (1972).
- [13] D. E. Welch et R. D. Vatne, *J. Med. Chem.*, **11**, 370 (1968).
- [14] J. W. Cusic, E. F. Levon, (Searle GD and Co), Patente Allemande 2,004,562 (1970); *Chem. Abstr.*, **73**, 376 (1970).
- [15] S. S. Berg et B. W. Sharp, *Eur. J. Med. Chem.*, **10**, 171 (1975).
- [16] J. Heeres, J. H. Mostmans, B. Maes et L. J. J. Backx, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 237 (1976).
- [17] A. T. Balaban et A. J. Boulton, *Org. Synth.*, Coll Vol V, 112 (1973).
- [18] K. Dimroth, C. Reichardt et K. Vogel, *Org. Synth.*, Coll Vol V, 1135 (1973).

English Summary.

The synthesis of six derivatives of 2-methyl-5-nitroimidazole 1-substituted by a CH₂CH₂Het group (Het being a pyridinium or a 1-substituted imidazolium) has been carried out. A careful ¹H and ¹³C nmr study of these compounds and other nitroimidazoles has been made. None of the synthesized compounds show any significant cytostatic activity.