

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ des FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :104/D3C/2018

Série : 20/CH/2018

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle LMD
EN CHIMIE

OPTION

Chimie Organique

THEME

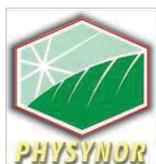
Préparation de nouveaux matériaux à base de (benz)imidazole et bio-activité : synthèse de complexes à base de (benz)imidazole, étude structurale et théorique et préparation d'analogues structuraux de la Tacrine à base de benzimidazole.

PAR

Anfel BENHASSINE Epouse LIFA

Soutenue le 23/10/2018 devant le jury :

Président	D. A. ROUAG	Pr. U. F. M. Constantine 1
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. F. M. Constantine 1
Examineur	M. BENCHARIF	Pr. E. N. S. Constantine
Examineur	A. BOUKHARI	Pr. U. Badji Mokhtar-Annaba
Examineur	C. BOUDAREN	Pr. U. F. M. Constantine 1



REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ des FRÈRES MENTOURI-CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :104/D3C/2018

Série : 20/CH/2018

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} Cycle
EN CHIMIE

OPTION

Chimie Organique

THEME

Préparation de nouveaux matériaux à base de (benz)imidazole et bio-activité : synthèse de complexes à base de (benz)imidazole, étude structurale et théorique et préparation d'analogues structuraux de la Tacrine à base de benzimidazole.

PAR

Anfel BENHASSINE Epouse LIFA

Soutenue le 23/10/2018 devant le jury :

Président	D. A. ROUAG	Pr. U. F. M. Constantine 1
Directeur de Thèse	A. BELFAITAH	Pr. U. F. M. Constantine 1
Examineur	M. BENCHARIF	Pr. E. N. S. Constantine
Examineur	A. BOUKHARI	Pr. U. Badji Mokhtar-Annaba
Examineur	C. BOUDAREN	Pr. U. F. M. Constantine 1

Remerciement

Ce projet de thèse a été réalisé au sein de l'équipe « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (SMOTH) du laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de synthèse Organique (PHYSYNOR), de l'université des frères Mentouri-Constantine.

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Professeur Ali Belfaitah pour m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche ainsi que pour la confiance qu'il m'a toujours accordée. Je tiens aussi à lui remercier pour sa patience, sa compréhension, sa grande disponibilité même durant les moments les plus difficiles et son aide indispensable qui ont rendu ce travail très enrichissant sur le plan scientifique mais aussi sur le plan humain. Son œil critique m'a été d'une grande aide pour avancer que ce soit aussi bien à la paillasse que pendant la rédaction de cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers le Docteur Abdelmalek Bouraiou qui m'a donné les premières initiations ainsi que pour son aide et ses précieux conseils.

J'exprime ma profonde reconnaissance au Docteur Boulebd Housseem pour son aide, ses encouragements, sa participation dans ce travail et le partage de son expérience.

Ma profonde reconnaissance va au professeur Lhassane Ismaili de l'UFR des sciences médicales et pharmaceutiques de l'université de Franche-Conté (France) pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, dans le cadre d'un stage de formation de courte durée au cours de l'année 2016. Je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements pour l'intérêt manifesté, la chaleur de son accueil, la bonne humeur de son équipe et le soutien accordé durant mon séjour.

Ma profonde gratitude va également au Professeur Mustapha Bencharif et Mme Barkahem Anak du laboratoire des matériaux de Constantine, pour leur disponibilité, leur compréhension et les efforts déployés pour la concrétisation des calculs théoriques de ce travail.

Mes remerciements vont également au Pr. Hocine Merazig, au Pr. Lamia Bendjeddou et Dr. Sofiane Bouacida, de l'unité CHEMS, de l'université des frères Mentouri-Constantine, pour le temps consacré et les efforts déployés dans la partie réservée à la spectroscopie des Rayons X.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur N. Kacem Chaouche, directeur du laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne (LaMyBAM), pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, et pour la confiance dont il a su me gratifier tout au long de notre passage dans son laboratoire.

Mes sincères remerciements vont évidemment vers Docteur Kara Ali Mounira et Docteur Benhassine Sara, pour les facilités accordées dans la réalisation des tests antimicrobiens.

Je tiens à remercier le Professeur S. Zertal du laboratoire de Techniques Innovantes de Prévention de l'Environnement, de m'avoir permise d'effectuer des analyses spectroscopiques au sein de son laboratoire.

Que Mr le Docteur chawki Bensouici et tout le personnel du centre national de recherche en biotechnologie (CRBt) de Constantine, puissent trouver à travers cette thèse l'expression de ma profonde gratitude, pour le bon accueil et le soutien accordé durant mon stage au sein du laboratoire de Biochimie (CRBt).

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à M. Le professeur Djamil-Azzedine Rouag professeur à l'université des frères Mentouri-Constantine, d'avoir accepté de présider ce jury, et à M. le professeur Mustapha Bencharif de l'Ecole Normale Supérieure Université-Constantine 3, M. Le professeur Chaouki Boudaren, de l'université des frères Mentouri-Constantine 1, ainsi que M. le Professeur Abbes Boukhari, de l'université Badji Mokhtar-Annaba, qui ont accepté de juger ce travail et pris le temps de l'examiner.

Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe «synthèse des molécules à objectif thérapeutique « SMOTH » : Docteur Boulebd Housseem, Docteur Haiour Hasna, Docteur Zama Sana, Docteur Boudine Hayette, Docteur Imene Amine Khodja, Docteur Besma Saoudi, ainsi que Mr. Imed Chouiter qui ont su créer et entretenir par leur présence, une ambiance favorable à la recherche, qui m'a permis de travailler pendant ces années.

J'adresse mes sincères remerciements aussi à Melle. Doria Yousra Lahneche, Mme Roumaissa Belguedj, et Mr. Mehdi Bouchouit, membres de de l'unité de recherche ECHEMS, pour leur soutien et la bonne humeur qu'ils m'ont apportée, durant leurs passages au sein de notre laboratoire.

Les études décrites dans cette thèse n'auraient pas pu être réalisées sans de nombreuses bonnes volontés. Tout particulièrement, je voudrais remercier pour leur aide, le personnel des différents services communs : Mr. Nacer de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et Mr. Touil Azzedine de la spectroscopie infra-rouge, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse.

Mes plus profonds remerciements vont à mes chers parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenue, encouragée et aidée. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude.

Un grand merci à ma sœur Sara pour m'avoir soutenue dans mes efforts et dans les moments difficiles. Plus personnellement, je remercie mon mari, Ali Lifa pour son écoute et surtout son

soutien qui m'a été essentiel durant ces années. Mes remerciements s'adressent aussi à mes beaux parents et à mes amies.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mon cher père et à ma chère mère

A ma sœur Sara

A mon mari Ali

A la mémoire de mes grands parents

Abréviations & Symboles utilisés

A

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique

AChE : Acétylcholine estérase

ADN : Acide déoxyribonucléique.

Asc : acide ascorbique.

Ar : aryle

Å : Angstrom.

B

BHA : Butyl Hydroxy Anisole

BHT : Butyl Hydroxy Toluène.

Bn : Benzyle.

BuChE : Butyrylcholine estérase.

BuChEI : Inhibiteur de la butyrylcholine.

C

CCM : Chromatographie sur couche mince.

Célite : Agent de filtration à base de silice.

D

DCE : 1,2-Dichloroéthane.

DCM : Dichlorométhane.

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide.

DFT : Density Functional Theory

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

DMPD : Dimethyl-4-phenylenediamine

E

EeAChE : Electrophorus electricus acétylcholinestérase.

éq. : Équivalent.

Et : Ethyle.

ERO : Espèces réactives oxygénées.

F

FDA : Food and Drug Administration

G

GEA : Groupement électroattracteur

Gly-Gly : glycylglycine (dipeptide de glycine)

H

Hmbm : 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) methanol.

Hmim : 1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) methanol

HepG2 : Cellules hépatiques humaines de type 2.

HeLa : Cellules cancéreuses

Het : Hétérocycle.

HETE : Acide hydroxyeicosatétraénoïque

HOMO : highest occupied molecular orbital

Hz : Hertz.

I

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.

I.R : Infra-rouge.

L

LUMO : lowest unoccupied molecular orbital

M

MA : Maladie d'Alzheimer.

Me : Méthyle.

MHA : Mueller-Hinton-Agar.

O

ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot.

ORAC : Capacité d'absorbance du radical

P

PDA : Potato-Dextrose-Agar. (gélose dextrosée à la pomme de terre).

Ph : Phényle

PH : Poids en hydrogène (mesure de l'acidité).

ppm : Partie par million.

R

Rdt : Rendement.

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RX : Rayons X.

ROS : reactive oxygen species (espèces réactives oxygénées)

T

T.amb (T.A) : Température de ambiante

T.fus : Température de fusion.

THF : Tétrahydrofurane.

TD-DFT : Time dependant- Density Functional Theory

U

UV-vis : ultraviolet-visible.

Y

YPG : Yeast-Peptone-Glucose.

Autres

δ : Déplacement chimique.

Δ : Chauffage.

Généralités expérimentales

Spectroscopie de Résonance Magnétique nucléaire :

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil à transformée de Fourier : Brüker avance DPX 250 (250 MHz pour le ^1H , 62,9 MHz pour le ^{13}C) du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri Constantine, et seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales. Les positions des pics (déplacement chimique) sont données en échelle δ et exprimées en partie par millions (ppm). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré CDCl_3 (sauf indication contraire) et extrapolés à dilution infinie. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz). *Les notations suivantes sont utilisées* : **s** : singulet, **sl**: singulet large, **d** : doublet, **t** : triplet, **q** : quadruplet, **m** : multiplet, **dd** : doublet dédoublé, **td** : triplet dédoublé.

Spectroscopie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrées sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier Shimadzu FT-IR-8201 du laboratoire IR du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri Constantine, et les fréquences des bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} . Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr et les liquides dissous dans le Nujol.

Spectroscopie UV-Visible :

Les spectres UV-visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV-Visible Jeway 6300, du laboratoire TIPE (Techniques Innovantes de Préservation de l'Environnement), Université des frères Mentouri-Constantine.

Analyse élémentaire :

Les analyses élémentaires (CHN), ont été effectuées sur un appareil Flash EA 1112 (ThermoFinnigan) du Laboratoire de recherche (Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (**SRSMC**)). Service d'Analyse Élémentaire- UMR 7565 - Université de Lorraine. Vandoeuvre-les-Nancy France.

Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche CHEMS de l'université des frères Mentouri-Constantine. La longueur d'onde utilisée est celle du molybdène ($\lambda K\alpha = 0.71073 \text{ \AA}$).

Analyses biologiques.

La mesure du pouvoir antioxydant des composés préparés (test DPPH) de la partie I (complexes) a été réalisée pour des échantillons de concentration $c = 100 \text{ \mu g/mL}$ à l'aide spectrophotomètre UV-Visible Jeway 6300 réglé à $\lambda = 517 \text{ nm}$, au laboratoire TIPE (Techniques Innovantes de Préservation de l'Environnement), Université des frères Mentouri-Constantine. Pour la partie II, les analyses (tests DPPH[•] et ABTS^{•+}) ont été effectuées au centre de recherche en biotechnologie (C.R.Bt) de Constantine.

Les analyses antimicrobiennes ont été réalisées au laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne de la faculté des sciences de la nature de l'université des frères Mentouri-Constantine.

Solvants et réactifs :

- ✚ Le 1,2-diméthoxyéthane (DME), et le toluène ont été distillés sur sodium/benzophénone.
- ✚ Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le 1,2-dichloroéthane ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), et l'acétonitrile (CH_3CN) ont été distillés sur P_2O_5 (pentoxyde de phosphore).
- ✚ L'éthanol (EtOH), le méthanol (MeOH), l'acétate d'éthyle ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Et}$), l'hexane (C_6H_{14}), Chloroforme (CHCl_3), et dioxane ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$) ont été distillés avant utilisation.

Les autres produits commerciaux ont été utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

Avant-propos

La chimie des composés hétérocycliques représente un réservoir très riche et très diversifié qui a prouvé son importance à travers le nombre impressionnant de molécules répertoriées à ce jour. Cette classe de composés a montré son utilité dans la conception de nouvelles classes de composés à activité démontrée aussi bien dans le domaine médical et/ou thérapeutique (vitamines, hormones, antibiotiques, anti-tumoraux...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...).¹ Les structures hétérocycliques, principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse. Un certain nombre de composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, ont montré une activité pharmacologique remarquable.²

Récemment, notre équipe de recherche « Synthèse de Molécules à Objectif Thérapeutique » (*SMOTH*), qui active au sein du laboratoire des produits naturels d'origine végétale et de synthèse organique « *PHYSYNOR* », a développé un axe de recherche consacré principalement à la synthèse et l'évaluation biologique de composés hétérocycliques originaux à intérêt thérapeutique contenant comme structure de base un noyau (benz)imidazole.

Notre équipe de recherche a acquis un certain savoir-faire dans le domaine de la synthèse de dérivés de (benz)imidazole, qui s'est traduit par la préparation d'un certain nombre de composés nouveaux,³ et qui ont fait l'objet d'une évaluation de leurs activités biologiques.^{4,5}

L'imidazole et autres dérivés apparentés représentent une classe importante dans la famille des hétérocycles puisqu'on retrouve ce motif dans la structure d'importantes biomolécules tels que l'adénine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1), les bases purine de l'ADN, la vitamine B12 et

¹(a) A. G. Montalban, "Heterocycles in Natural Product Synthesis"; Ed.; Wiley-VCH: New York, 2011, pp. 299-339; (b) D. Lednicer, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Vol.7. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, 2007, pp. 84-216; (c) T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications"; 2nd ed. Ed.; Wiley-VCH Verlag: Germany, 2003.

² (a) S. M. Budavan, N. J. Rahway, "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th Ed. 1989; (b) C.W. Wright, J. Jaddac-Kyereme, A.G. Breen, J.E. Brown, M.F. Cox, S.L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R.M. Phillips, P.L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; (c) N.S. Sahu, C. Pal, N.B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A.P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S.A. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687; (d) E. Gaudernak, J. Seipelt, A. Triendl, A. Grassauer, E. Kuechler, *J. Viro*, **2002**, *76*, 6004; (e) A. Inda, H. Nishino, M. Kuchide, J. Takayasu, T. Mukainaka, Y. Nobukuni, M. Okuda, H. Tokuda, *Biol. Pharm. Bull.* **2001**, *24*, 1282.

³(a) H. Alliouche, A. Bouraiou, S. Bouacida, M. Bahnous, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 174-179; (b) S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605-5607; (c) M. Chelghoum, M. Bahnous, A. Bouraiou, S. Bouacida, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4059-4061.

⁴ M. Bahnous, A. Bouraiou, M. Chelghoum, S. Bouacida, T. Roisnel, F. Smati, C. Bentchouala, P.C. Gros, A. Belfaitah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.

⁵ H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, *21*, 400-416.

plusieurs autres composés.⁶ Le noyau (benz)imidazole entre également dans l'architecture d'un certain nombre de composés bioactifs naturels,^{1a} et aussi dans une large variété de produits synthétiques à efficacité démontrée aussi bien dans le domaine thérapeutique comme anti-inflammatoires,⁷ bactéricides,⁸ fongicides,⁹ anti-hypertensifs,¹⁰ anti-HIV,¹¹ antiparasitaire,¹² antioxydant et anticancéreux,¹³ ...et autre agrochimique,¹⁴ ainsi que dans le domaine industriel.¹⁵

L'évolution rapide de la recherche due à la mise au point de nouvelles procédures, l'utilisation de milieux réactionnels inédits, de nouveaux catalyseurs ..., a permis un développement significatif de la chimie des hétérocycles, aussi bien dans le domaine médical et/ou pharmaceutique que dans le domaine industriel et technologique.

Stratégies de synthèse

Notre objectif principal est de « valoriser » des dérivés de l'imidazole et autres composés apparentés dont nous maîtrisons la synthèse, et ce par la préparation et la caractérisation de nouveaux composés de coordination métal-organique en utilisant des réactions de complexation de ligands contenant comme structure de base un noyau benzimidazole ou imidazole avec toute une variété de métaux de transition divalents (Co, Zn, Cu, Cd, Ni). Les résultats obtenus expérimentalement feront l'objet d'une étude théorique comparative. Ces complexes seront soumis à une évaluation de leurs activités biologiques (antioxydant et antimicrobien). La figure ci-dessous rassemble l'essentiel des travaux réalisés.

⁶(a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. deLuca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett* **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S.A. Trammell, M. H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **4**, 12422 (2013).

⁷ T. T. Wang, G.C. Zeng, H.P. Zeng, P.Y. Liu, R.X. Wang, Z.J. Zhang, Y.L. Xiong, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.

⁸ P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805-814.

⁹(a) Y.B. Bai, A.L. Zhang, J.J. Tang, J.M. Gao, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 2789; (b) D. Zampieri, M.G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermiglia, M. Ferrone, S. Pricl, *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.

¹⁰(a) L. Srikanth, V. Varun-Raj, N. Raghumandan, L. Venkateshwerlu, *Der Pharma. Chem.* **2011**, *3*, 2; (d) Y. Yan, Z. Liu, J. Zhang, R. Xu, X. Hu, G. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189.

¹¹A. Kamal, M.P.N. Rao, P. Swapna, V. Srinivasulu, C. Bagul, A.B. Shaik, K. Mullagiri, J. Kovvuri, V.S. Reddy, K. Vidyasagar, N. Nagesh, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2370.

¹²G. Navarrete-Vasquez, L. Yopez, A. Hernandez-Campos, A. Tapia, F. Hernandez-Luis, R. Cedillo, J. Gonzalez, J. Martinez-Fernandez, M. Martinez-Grueiro, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4189.

¹³(a) A. Kamal, S. Ponnampalli, M.V.P.S. Vishnuvardhan, M.P.N. Rao, K. Mullagiri, V.L. Nayak, B. Chandrakant, *Med. Chem. Comm.* **2014**, *5*, 1644; (b) A.P. Singh, N.K. Kaushik, A.K. Verma, G. Hundal, R. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1607; (c) N. Shrivastava, M.J. Naim, M.J. Alam, F. Nawaz, S. Ahmed, O. Alam, *Arch Pharm.* **2017**, *350*, e201700040; (d) Aleksandrova, E. V.; Kochergin, P. M. *Pharma. Chem. J.* **2010**, *44*, 381-386.

¹⁴(a) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (b) M. Tunçbilek, H. Göker, R. Ertan, R.Eryigit, E. Kendi, N. Altanlar, *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 372; (c) L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newslet.* **1986**, *5*, 12.

¹⁵(a) K.R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatakrisna, *anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, *31*-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8.

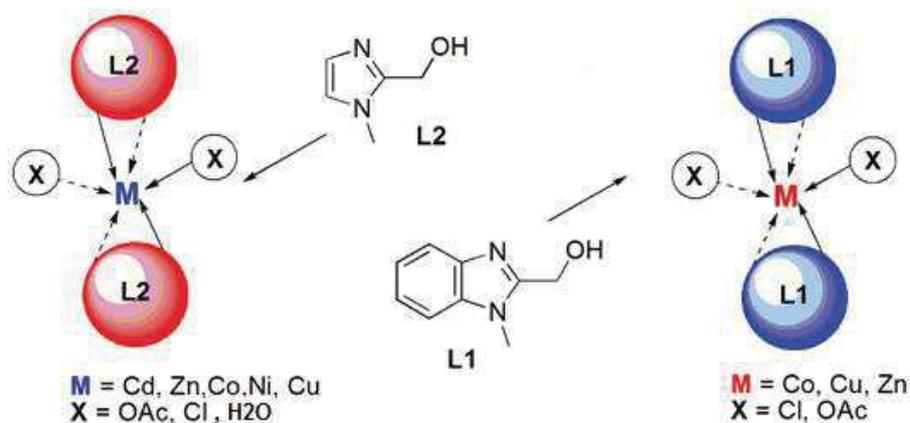


Figure A : Les complexes de métaux de transition du (benz)imidazole

La seconde partie sera consacrée à la synthèse de composés nouveaux analogues de la Tacrine (traitement de la maladie d'Alzheimer), par le couplage du motif benzimidazole avec des entités hétérocycliques hautement fonctionnalisées de structures diversifiées. Le 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-2-carbaldéhyde constitue le matériau de base indispensable, pour accéder à une nouvelle famille d'analogues de la Tacrine, les benzimidazopyranotacrines. L'essentiel du travail envisagé, est exprimé dans le schéma ci-après :

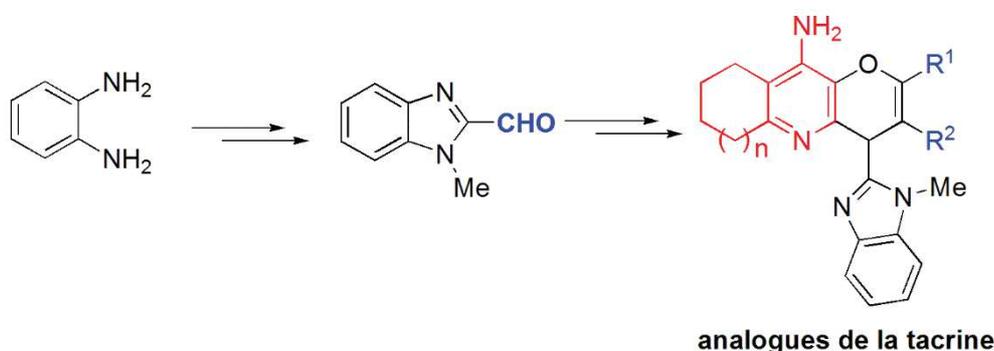


Figure B : Les analogues de la Tacrine, les benzimidazopyranotacrines

La stratégie globale est basée fondamentalement sur l'utilisation de réactions et autres procédures adéquates et/ou adaptées, simples, efficaces et de mise en œuvre facile dans la préparation de nouveaux complexes de métaux de transition à base de (benz)imidazole, et de quelques analogues de la Tacrine.

Nous détaillerons au cours de ce mémoire :

- L'intérêt et l'utilisation des dérivés de l'imidazole et autres composés apparentés en relation avec notre propos particulièrement dans le domaine biologique et médical. (Partie 1).

- Quelques exemples portant sur la diversité structurale (modes de liaison) de complexes de métaux de transition et leur utilité (Partie 1).
- Les résultats auxquels nous sommes parvenus dans la préparation des complexes de métaux de transition contenant comme ligand le (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol ou le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol. (Partie 1).
- L'évaluation biologique (antioxydant et antimicrobien) des complexes de métaux de transition préparés (Partie 1).
- Les résultats obtenus dans la préparation de quelques dérivés analogues structuraux de la *Tacrine* à partir de dérivés hybrides 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-4*H*-pyrane hautement fonctionnalisés, qui seront illustrés par des exemples choisis, et l'évaluation de leur activité anti-oxydante (Partie 2).
- La description pour chacune de ces deux parties, des différentes procédures et autres protocoles expérimentaux utilisés dans leur préparation, ainsi que leur caractérisation.

Note préliminaire :

Cette thèse comporte deux parties. La première partie, composée de deux chapitres, est réservée aux réactions de complexation. La seconde concerne la synthèse de quelques analogues nouveaux de la Tacrine. Les références bibliographiques sont mentionnées en bas de page. La partie expérimentale est rapportée en fin de chaque partie et contient, outre les enregistrements spectroscopiques, les descriptifs des différentes méthodes et autres techniques utilisées dans la détermination des propriétés biologiques, cristallographique, électroniques et optiques. Dans l'annexe sont mentionnés les tableaux et autres figures cités dans le texte. Un formulaire est mis à disposition à la fin du document où sont regroupés tous les composés synthétisés.

Certains travaux réalisés au cours de cette thèse ont fait l'objet de publications et de communications orales et affichées au cours de manifestations scientifiques nationales et internationales. Dont les copies figurent en annexe.

Table des matières

Table des matières

Remerciement.....	I
Généralités expérimentales.....	VI
Avant-propos	VIII
Table des matières	XII
Introduction générale	1

PARTIE 1

Les complexes de métaux de transition dérivés du (1-méthyl (benz)imidazol-2yl) méthanol

Chapitre I

Les complexes de métaux de transition dérivés du (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthanol :synthèse, caractérisation, évaluation biologique et étude théorique.

1.Introduction.....	5
1.1Le noyau benzimidazole.....	6
1.2Le benzimidazole et la chimie de coordination.....	8
2.Préparation du (1-méthyl-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl) méthanol.....	13
2.1 Préparation du 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)méthanol.....	13
2.2 Préparation du 1-(méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthanol.....	14
I. Les complexes de Co(II) dérivés du (1-méthyl-1<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-yl) methanol.....	15
I.1 Synthèse des complexes de Co(II)	15
I.2 Caractérisations spectrales	16
I.2.1Spectroscopie infrarouge	16
a. Etude expérimentale	16
b. Analyse vibrationnelle :	17
I.2.2Spectroscopie UV-Visible.....	18
a. Etude expérimentale	19
b. Analyse des spectres électroniques	20
<i>b-1</i> Les orbitales moléculaires frontières(FMOs)	20
<i>b-2</i> Identification des états de transition	21
<i>b.3</i> Distribution de charge atomique.....	23
I.3 Etude cristallographique	24
a. Etude expérimentale	24
b. Approche théorique	25

c. Description de la structure cristalline	26
II. Complexes de coordination Zn(Cu)-carboxylate à base de (1-méthyl-1<i>H</i>benzo[<i>d</i>]imidazo-2-yl) méthanol.....	29
II.1.Synthèse des composés Cu(II)/Zn(II)-carboxylate	29
II.2.Caractérisations spectroscopiques	30
II.2.1.Spectroscopie Infra-Rouge	30
a. Etude spectrale	30
b. Etude des spectres électroniques	32
II.3.Etude cristallographique	36
II.3.1.Structure cristalline de [Cu(Hmbm) ₂ (OAc) ₂]	36
II.3.2.Structure cristalline de [Zn(Hmbm) ₂ (OAc) ₂]	37
III. Mesure <i>in vitro</i> de l'activité anti-oxydante : le test DPPH.....	42
IV. Conclusion	45

Chapitre II :

Les complexes de métaux de transition dérivés du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol : synthèse, caractérisation et évaluation biologique.

I.Introduction.....	47
II.L'imidazole et les complexes de métaux de transition.....	49
III.Résultats et discussion.....	52
III.1. Caractérisation spectrales.....	53
III.1.1 Spectres infra-rouge.....	53
III.1.2 Spectres électroniques.....	55
III.2 Etude cristallographique.....	56
III.2.1 [Cd(Hmim) ₂ (OAc) ₂].....	56
III.2.2 [Zn(Hmim) ₂ (OAc) ₂] et [Co(Hmim) ₂ Cl ₂].....	58
III.2.3 [Ni(Hmim) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂	60
III.2.4 [Cu(Hmim) ₃]Cl ₂	61
III.2.5 [Cu(Hmim) ₃ OAc]AcOH.....	63
III.2.6 [Co(Hmim) ₂ (OAc) ₂].....	65
III.3 Activité biologique.....	69
III.3.1 Activité antimicrobienne.....	69
III.3.2 Mesure <i>in vitro</i> de l'activité anti-oxydante : le test DPPH.....	71
IV.Conclusion.....	74

PARTIE EXPERIMENTALE I.....	75
------------------------------------	-----------

PARTIE 2

Synthèse et évaluation anti-oxydante de quelques analogues structuraux de la Tacrine : les benzimidazopyranotacrines

I. Introduction.....	89
II. La Tacrine et les dérivés apparentés.	89
II.1. La <i>Tacrine</i> et la maladie d' <i>Alzheimer</i>	89
II.2 La Tacrine et les modifications structurales.....	91
III. Résultats et discussion.....	98
III.1 Préparation des matériaux de base et intermédiaires-clé	98
III.1.1 Synthèse du 1-méthyl-1H-benzimidazole-2-carbaldéhyde.....	98
III.1.2 Préparation du 1-(méthyl-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl) méthanol.....	98
III.1.3 Préparation du 1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazole-2-carbaldéhyde.....	99
III.1.4 Préparation du 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl)méthylène)malononitrile.....	99
III.1.5 Préparation des précurseurs de la Tacrine : les 4 <i>H</i> -pyranes.....	100
III.1.6 Synthèse des dérivés de 1-méthyl-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazole-4 <i>H</i> -pyrane.....	101
III.1.7 Addition de dérivés du naphthol.....	103
III.2 Préparation des benzimidazopyranotacrines : <i>La réaction de Friedländer</i>	104
III.2.1 A partir des hybrides 1-méthylbenzimidazole-4 <i>H</i> -pyrane.....	106
III.2.2 A partir des hybrides naphthopyrane-benzimidazole.....	107
IV Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité anti-oxydante des benzimidazopyranotacrines.....	108
IV.1 Rappel bibliographique.....	108
IV.2 Résultats et discussion.....	111
V. Conclusion.....	114
PARTIE EXPERIMENTALE II.....	115
Conclusion Générale.....	128
Annexe.....	131

Introduction générale

Introduction générale

Les hétérocycles peuplent abondamment les séries de composés naturels les plus divers tant dans le domaine animal ou végétal, et la chimie des médicaments qu'ils soient naturels ou synthétiques leur est redevable de ses plus belles réussites. La diversité structurale et le nombre impressionnant de composés à base d'hétérocycles et leur utilité avérée dans plusieurs domaines fait de ces derniers des matériaux importants et incontournables aussi bien dans le domaine de la recherche fondamentale et appliquée, que dans le domaine industriel. Ce réservoir déjà très riche est appelé s'étendre et se diversifié encore plus.

La chimie de coordination à base d'azote s'est rapidement développée au cours de ces dernières décennies, comme en témoigne le nombre croissant de publications qui attestent de leurs propriétés comme des N-donneurs efficaces présentant divers modes de coordination.¹⁶⁻¹⁷ Outre la nouveauté structurale de ces composés de coordination métal-organique, l'attention des chercheurs a été également attirée par leur potentiel comme nouveaux matériaux et aussi comme médicaments.¹⁸ La conception de nouveaux complexes de coordination métal-organique dépend de la capacité de donneur du ligand, de la nature de l'ion métallique et des conditions de la réaction.¹⁹

Les composés à base de benzimidazole ont acquis une importance particulière tout d'abord, en raison de leur présence dans des biomolécules,²⁰ ainsi que pour leurs diverses applications potentielles comme ligands supramoléculaires,²¹ médicaments,²² produits agrochimiques,²³ polymères de type donneur-accepteur-donneur,²⁴ et autres catalyseurs biomimétiques.²⁵

¹⁶ (a) I. Castillo, N. Sanchez-Eguia, P.R. Martinez-Alanis, V.M. Ugalde-Saldivar, M. Flores-Alamo, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 824-829; (b) I. Castillo, A.C. Neira, E. Norlander, E. Zeglio, *Inorg. Chem. Acta*. **2014**, *422*, 152-159; (c) W.W. Yang, Y.W. Zhong, S. Yoshikawa, J.Y. Shao, S. Masaoka, K. Sakai, J.M. Yao Haga, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 890-899.
¹⁷ H. Fabiola, L. Horacio, E. Silvia, B. Castillo, B. Norah, *Arkivoc*, **2008**, *V*, 245; (b) A. Majumbar, U.P. Apfel, Y. Jiang, P. Moëgne-Loccoz, S.J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 167-181; (c) J.R. Frich, R. McDonnel, E.V. Rybak, Akimiva, L. Que Jr, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2627-2639; (d) S.A. Deepthi, P. Ramesh, R. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, *Inorg. Chem. Acta*, **2015**, *435*, 200-205.

¹⁸ A. S. Abd El-All, A. A. Magd-El-Din, F. A. F. Ragab, M. ElHefnawi, M. M. Abdalla, S. A. Galal, A. A. El-Rashedy, *Arch Pharm*, **2015**, *348*, 475-486

¹⁹ D. Sun, L.L. Han, S. Yuan, Y.K. Deng, M.Z. Xu, D.F. Sun, *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 377-385.

²⁰ P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **2015**, *4*, 12422-12440.

²¹ J.M. Hu, Y.G. Liu, Z.C. Hao, G.H. Cui, *J. Inorg. Organometal. Polymers & Mater.* **2016**, *26*, 598.

²² M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 173.

²³ M. Tunçbilek, H. Göker, R. Ertan, R. Eryigit, E. Kendi, N. Altanlar, *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 372.

²⁴ A.C. Ozelcaglayan, M. Sendur, N. Akbasoglu, D. H. Apaydin, A. Cirpan, L. Toppare, *Electrochimica Acta*, **2012**, *67*, 224-229

²⁵ M. Devereux, D. O'Shea, A. Kellett, M. McCann, M. Walsh, D. Egan, C. Deegan, K. Keidziora, G. Rosair, H. Muller-Bunz, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 88.

La coordination de ligands bioactifs tel que l'imidazole et autres composés apparentés avec les ions de métaux de transition, se traduit souvent par la découverte et/ou l'amélioration de leurs propriétés biologiques.^{26,27} En outre, les propriétés biologiques des complexes de métaux de transition sont souvent liées à la coordination de l'ion métallique.²⁸

Il est à noter que les progrès récents atteints par l'utilisation de l'outil informatique dans la recherche et en particulier celui des méthodes DFT (théorie de la fonctionnelle de la densité) et ses applications dans le domaine de la chimie des matériaux a permis un développement rapide dans la prédiction des cinétiques et autres mécanismes de réaction, et de mieux comprendre certaines propriétés des matériaux dont les propriétés optiques, magnétiques, structurales, la réactivité, le pouvoir catalytique....^{29,30}

Par ailleurs, les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique,³¹ et les multiples applications de ces composés découvertes récemment, soulignent l'importance de ces molécules. L'association benzimidazole-hétérocycles hautement fonctionnalisées peut donner lieu à des composés nouveaux à activité biologique potentielle, lesquels peuvent s'avérer utiles comme intermédiaires-clé dans la synthèse de nouveaux composés analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs.

Notre équipe a récemment développé un axe de recherche consacré exclusivement à la chimie de l'imidazole et ses dérivés.^{3,4,32} La chimie de coordination mettant en jeu des métaux de transition et le 1-méthyl-1*H*-(benz)imidazole a été explorée. De par les résultats obtenus dans le domaine de la chimie des hétérocycles à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau quinoléine ou imidazole,³³ nous avons étendu notre travail à l'utilisation du motif 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole comme entité de base, dans la préparation de composés analogues de produits bioactifs.^{5,34}

²⁶ (a) K. Vasantha, G. Basavarajaswamy, M. V. Rai, P. Boja, V. R. Pai, N. Shruthi, M. Bhat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 1420; (b) S.B. Bukhari, S. Memon, M. Mahroof-Tahir, M.I. Bhanger. *Spectrochim. Acta, Part A*, **2009**, 71, 1901-1906.

²⁷ M. Hanif, M.A.H. Nawaz, M.V. Babak, J. Iqbal, A. Roller, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Molecules*, **2014**, 19, 8080.

²⁸ (a) T.A. Youcef, G.M. Abu El-Reash, O.A. El-Gammal, S.F. Ahmed, *Polyhedron*, **2014**, 81, 749-763; (b) N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 1-4.

²⁹ C.J. Cramer, D.C. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 10757-10816.

³⁰ W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, second ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

³¹ Dyrup, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed.; Wiley Inter-sciences: New York, **1983**.

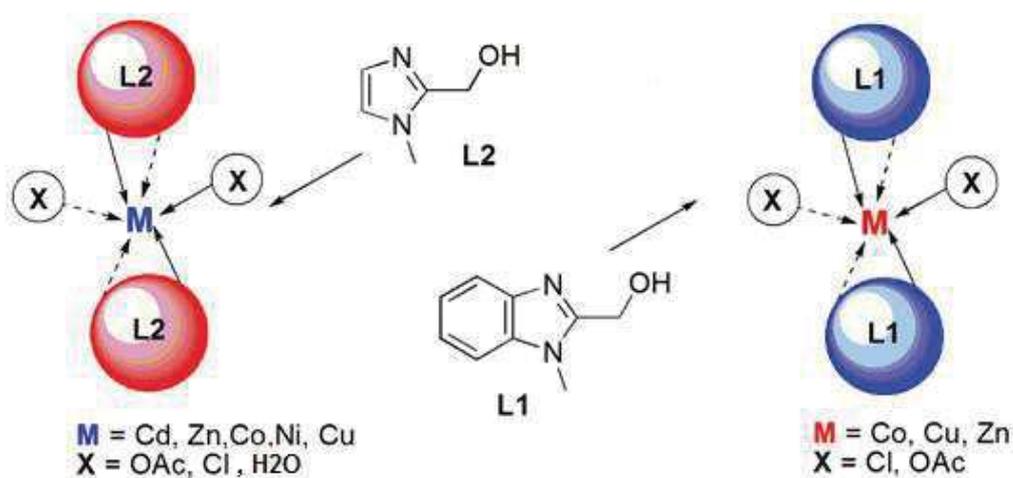
³² H. Boulebd, S. Zama, I. Betaiche, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Romero, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Monatsh. Chem.* **2016**, 147(12), 2209-2220.

³³ H. Boulebd, S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4701-4704; (b) S. Ladraa, F. Berrée, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, B. Carboni A Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 749-752.

³⁴ H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, 10, 2017-2019;

PARTIE 1

Les complexes de métaux de transition dérivés du (1-méthyl (benz)imidazol- 2-yl) méthanol



Chapitre I

**Les complexes de métaux de transition
dérivés du (1-méthyl-1*H*-
benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol :
synthèse, caractérisation, évaluation
biologique et étude théorique.**

1 Introduction

La Chimie de coordination est l'étude des composés de coordination ou, comme ils sont souvent définis, complexes de coordination. Ces entités se distinguent par la participation d'une ou de plusieurs liaisons covalentes coordonnées (ou datives), qui diffèrent de la liaison covalente traditionnelle. Contrairement à la chimie du carbone, qui est relativement simple, dans le sens où essentiellement tous les composés de carbone stables ont quatre liaisons autour de chaque carbone, la chimie des complexes s'avère plus compliquée à cause de l'ion central (un métal peut afficher des nombres de coordination de deux à quatorze, et plusieurs états d'oxydation). De nombreux composés de coordination incorporent des molécules organiques comme ligands donnant différents modes de coordination. Ces complexes métal-organique peuvent influencer non seulement leur réactivité mais aussi leurs propriétés, néanmoins une compréhension de la chimie organique est nécessaire dans ce domaine.³⁵

Les métaux de transition représentent les métaux classiques de la chimie de coordination. La caractéristique principale de ces métaux est de présenter des orbitales **d** insaturés en électrons. Cette définition exclue les éléments du tableau périodique qui ont une sous-couche d complète, avec 10 électrons (groupe 12) : zinc (Zn), cadmium (Cd) et mercure (Hg), cependant, ils sont également considérés comme des métaux de transition.³⁶

Les complexes de coordination sont constitués par l'association entre un métal de transition occupant une position centrale, entouré de ligands, ions (Cl^- , CN^- , OH^- , AcO^- , ...) ou groupes d'atomes possédant des paires libres d'électrons ($\text{H}_2\text{O}:$, $:\text{NH}_3$, ...).

On rappellera qu'un ligand (souvent représenté par le symbole L) est un atome, un ion ou une molécule (organique ou bio-organique) portant des fonctions chimiques (doublets libres) lui permettant de se coordonner à un ou plusieurs ions centraux (complexes mono, di, tri, ...polynucléaire). Les ligands peuvent présenter un seul atome donneur avec une paire d'électron libre pour se lier à un ion métallique et occuper ainsi un seul site de coordination ($\text{M}^{n+} \leftarrow : \text{L}$), le ligand est dit monodentate (monodenté). De nombreux ligands offrent plus d'un groupe de donneurs, chacun avec une paire libre capable de se lier au même métal, généralement les hétéroatomes (en particulier O, N, S et P) dans les molécules organiques qui portent une ou plusieurs paires d'électrons libres, ce genre de ligand est dit polydentate.

³⁵ G A. Lawrance "Introduction to Coordination Chemistry". 1st edition, eds John Wiley & Sons Ltd, (Australia), **2010**.

³⁶ R.H. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals". 5th ed. edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, USA. **2009**.

Cette "denticité" et le nombre de groupes de donneurs d'un ligand ne sont pas toujours les mêmes (fig.1.3). L'exemple qui suit illustre parfaitement cette notion. L'acide aminé glycine, peut se lier à un métal *via* le groupe carboxylate seulement, le groupe amine seul, ou comme un chélate à travers les deux à la fois.³⁷

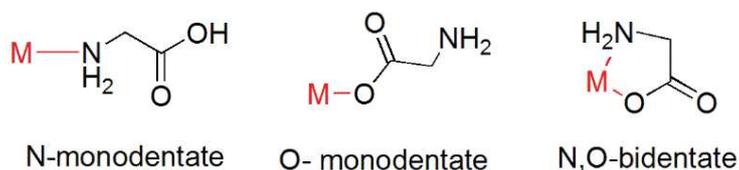


Figure 1.1 : Le ligand et le concept de "denticité"

Dans certains cas, les bidentates donnent un composé hexacoordonné par l'inclusion de l'ion central dans un système délocalisé planaire.³⁸ Dans les composés tétra-coordonnés type $[M(L)_2X_2]$, $M(II) = Co, Cu, Zn$, $L = ubz$ (uroylbenzimidazole), mbc (2-méthyl carbamatebenzimidazole), $X = Cl, Br$], l'ion central acquiert une géométrie tétraédrique.^{39,40} La sélection de l'anion est importante parce que la topologie de la structure qui en résulte peut être contrôlée en modifiant la structure de l'anion pour des structures contenant le même ligand et ion métallique.⁴¹

1.1 Le noyau benzimidazole :

Le noyau benzimidazole représente une sous-structure privilégiée du fait que ce motif se retrouve dans la structure d'un certain nombre de biomolécules, y compris les bases purines de l'ADN, la vitamine B12, ainsi que dans une large gamme d'agents thérapeutiques.⁴² On notera également que la *Granulatimide*, alcaloïde extrait d'un organisme marin, l'ascidie brésilienne *Didemnum granulatum*,⁴³ est l'un des rares exemples de dérivés du benzimidazole présents dans les produits naturels.

³⁷R.B.King, "Encyclopaedia of Inorganic Chemistry". Ed. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. **2005**

³⁸D. Luneau, P. Rey, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 2591.

³⁹F. Téllez, A. Cruz, H. Lopez-Sandoval, I. Ramos-Garcia, R. Castillo-Sierra, B. Paz-Michel, N. Nöth, A. Flores-Parra, R. Contreras, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 20, 4203; (b)F. Téllez, N. Barba-Behrens, A. Flores-Parra, R. Contreras, *Polyhedron*, **2004**, 22, 2481.

⁴⁰F.J. Yoe-Reyes, S. Bernes, N. Barba-Behrens, *Acta Crystallogr.* **2005**, E61, m875.

⁴¹H.Y. Gong, B.M. Rambo, W. Cho, V.M. Lynch, M. Oh, J.L. Sesler, *Chem. Compds.* **2011**, 47, 5973.

⁴²P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **2013**, 4, 12422-12440.

⁴³Britton, R. ; de Olivera, J. H. H. L.; Andersen, R. j.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 254.

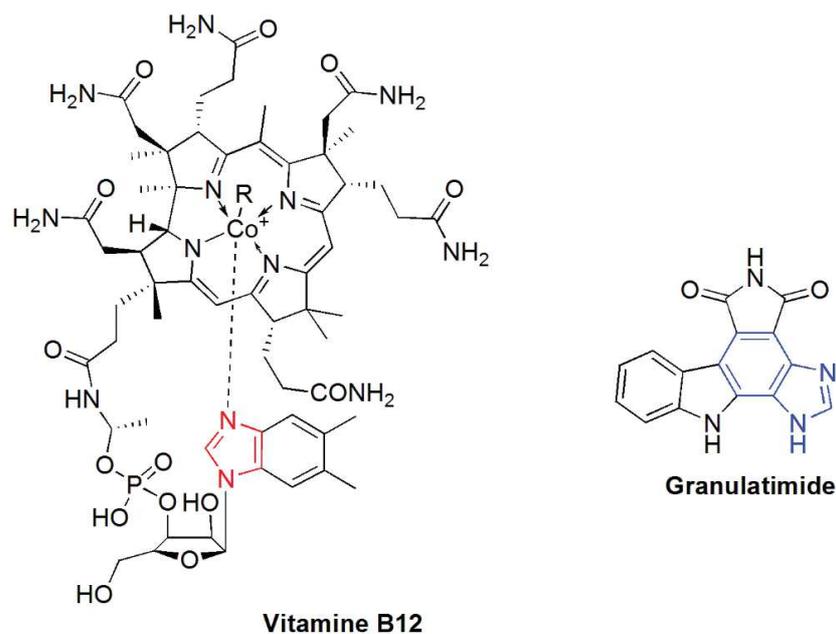


Figure 1.2 : Dérivés de benzimidazole naturels

Cet hétérocycle se retrouve également dans la structure de composés à efficacité démontrée tel que des antifongiques,⁴⁴ antimicrobiens,⁴⁵ anti-hypertensifs,⁴⁶ anti-VIH,⁴⁷ antioxydants et autres anti-tumoraux.⁴⁸

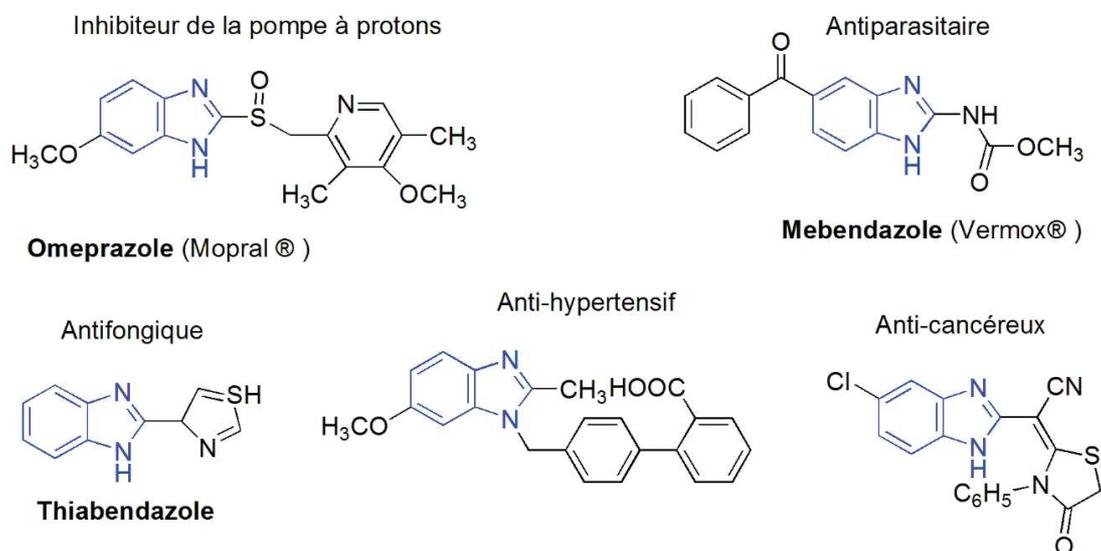


Figure 1.3 : Quelques dérivés de benzimidazole à activité biologique démontrée.

⁴⁴ Y.B. Bai, A.L. Zhang, J.J. Tang, J.M. Gao, *Agric. J. Food Chem.* **2013**, *61*, 2789-2795.

⁴⁵ S.B. Deepthi, P. Ramesh, R.I. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, *Inorg. Chim. Acta*, **2015**, *435*, 200-205.

⁴⁶ Y. Yan, Z. Liu, J. Zhang, R. Xu, X. Hu, G. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189-4192.

⁴⁷ A. Kamal, M.P.N. Rao, P. Swapna, V. Srinivasulu, C. Bagul, A.B. Shaik, K. Mullagiri, J. Kovvuri, V.S. Reddy, K. Vidyasagar, N. Nagesh, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2370-2387.

⁴⁸ A. Kamal, S.M. Ponnampall, V.P.S. Vishnuvardhan, M.P.N. Rao, K. Mullagiri, V.L. Nayak, B. Chandrakant, *Med. Chem. Comm.* **2014**, *5*, 1644-1650.

1.2 Le benzimidazole et la chimie de coordination

Les hétérocycles aromatiques contenant un atome d'azote, d'oxygène et ou de soufre représentent une classe de composés riches en électrons qui réagissent aisément avec les métaux de transition pour former des complexes en établissant un type de liaison particulière, dite de coordination (ou liaison dative), plus faible que la liaison de covalence.⁴⁹ Les benzimidazoles substitués ont suscité l'intérêt de diverses équipes de recherche, d'autant plus qu'il a été signalé que l'influence de la substitution aux positions 1, 2 et 5 sur le cycle benzimidazole est très importante pour son effet pharmacologique.⁵⁰ Récemment, la chimie de coordination basée sur le ligand benzimidazole s'est rapidement développée, vu le nombre croissant de publications mettant en évidence ses propriétés de N-donneurs efficaces présentant différents modes de coordination.^{51,52}

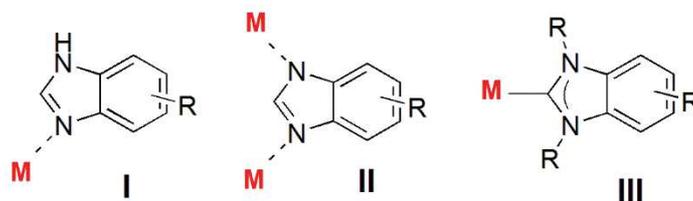


Figure 1.4 : Diverses possibilités de coordination du benzimidazole

Un certain nombre de compte rendus intéressants liés à la synthèse et la caractérisation des composés de coordination de benzimidazole substitués en position 2 et porteur comme site potentiel de liaison supplémentaire, des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, avec des ions de métaux de transition, ont été rapportés par plusieurs groupes.⁵³ Ces ligands donnent lieu à une variété de modes de coordination métal-ligand.

Récemment, *M. Bouchouit* et *Coll.*⁵⁴ ont préparé quelques complexes de métaux de transition dérivés de benzimidazolethioéther, évalué leur activité antimicrobienne et leur pouvoir d'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu H₂SO₄.

⁴⁹F. Cotton, A. Wilkinson, G. Gauss, L. Paul, *Basic Inorganic Chemistry*, second edition, John Wiley & Sons Editions, **1987**.

⁵⁰G. Ayhan-Kilcigil, N. Altanlar, *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 223.

⁵¹(a) R. Balamurugan, M. Palaniandavar, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2246-2255 ; (b) M. Vaidyanathan, R. Balamurugan, U. Sivagnanam, M. Palaniandavar, *J. Chem. Soc.* **2001**, *40*, 3498-3506 ; (c) R. Loganarhan, S. Ramakrishnan, E. Suresh, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, M. Palaniandavar, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5512-5532.

⁵²A. Bhatnagar, P.K. Sharma, N. Kumar, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, *3*, 268; (b) M.N. Khan, S. Pal, S. Karamthulla, L.H. Choudhury, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3732.

⁵³F. Téllez, H. Lopez-Sandoval, S.E. Castillo-Blum, N. Barba-Behrens, *ARKIVOC*, **2008**, *5*, 245.

⁵⁴M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.

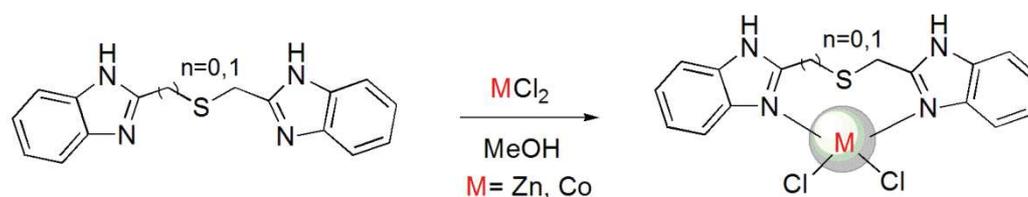


Schéma 1.1: Quelques complexes dérivés du benzimidazole

Toute une variété de complexes de métaux de transition divalents dérivés du même ligand le FenBendaZole "FBZ" ((5-(phénylthio)benzimidazole-2-carbamate de méthyle) exhibant différents modes de coordination, ont été récemment rapportés par *Mansour et Coll.*⁵⁵ La séquence réactionnelle est illustrée dans le schéma ci-dessous.

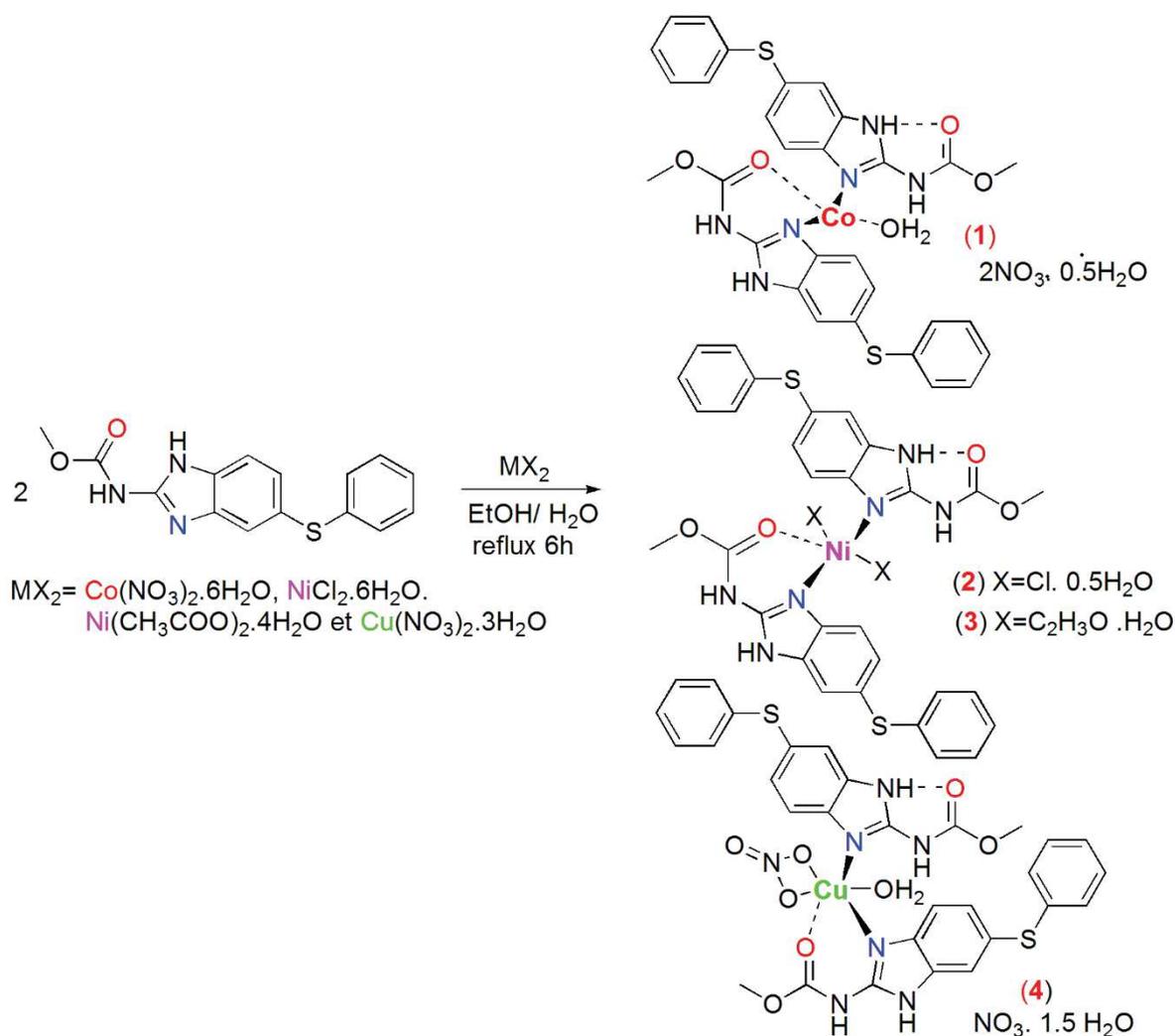


Schéma 1.2 : Quelques modes de coordination de 2-substitué benzimidazole

⁵⁵ A.M. Mansour, E.M. El Bakry, N.T. Abdel-Ghani, *J. Mol. Struct.* **2016**, *11*, 100-107.

Les complexes de métaux de transition à base de dérivés de benzimidazole représentent un domaine important et attractif en raison de la simplicité de leur synthèse, leur polyvalence et la diversité de leurs applications médicales comme agents anticancéreux,⁵⁶ antioxydants⁵⁷ et autres inhibiteurs d'enzymes.^{58,59} Les complexes dérivés du 2-aminophénylbenzimidazole (APBI) représentés ci-dessous, exercent de fortes interactions sur le système protéine-ADN et ont montré une activité anticancéreuse intéressante contre le cancer du col de l'utérus.¹⁸

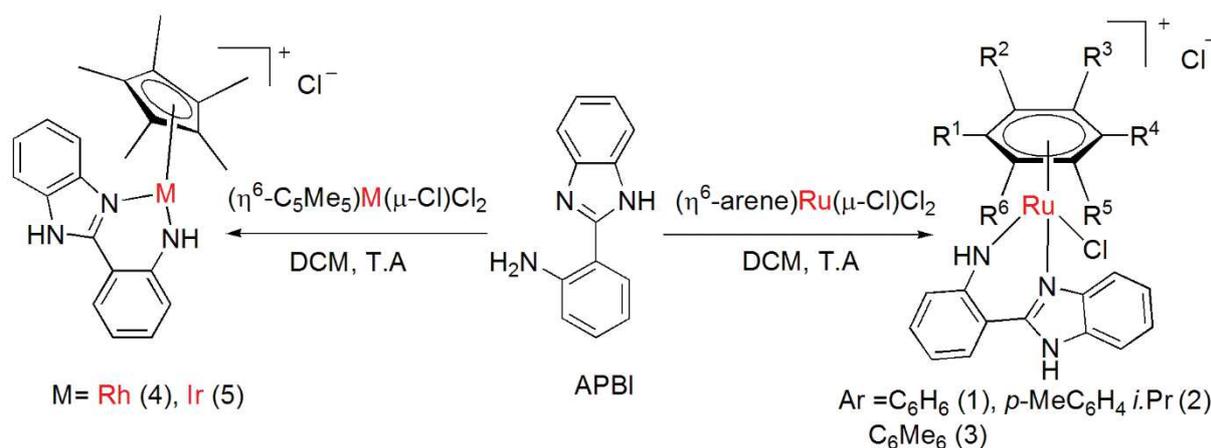


Schéma 1.3 : Quelques complexes du benzimidazole à activité anticancéreuse.

Nombreux sont les complexes de métaux de transition divalent qui possèdent une activité biologique,⁶⁰ et certains d'entre eux possèdent une activité anti-oxydante.^{61,62}

Deux nouveaux complexes Cu (II)-dipeptides de 2-(4'-thiazolyl) benzimidazole (TBZ), [Cu (Gly-Gly) (TBZ) (Cl)] 4H₂O (1) et [Cu (Gly-L-Leu) (TBZ) (Cl)] · H₂O (2) ont été synthétisés par Xia-Bing Fu et Coll.⁶³ Les complexes ont été soumis à des tests *in vitro* de cytotoxicité contre trois cellules humaines cancéreuses (HeLa, A549 et HepG2). Ces complexes ont montré une cytotoxicité remarquable et sélective envers les lignées cellulaires humaines de carcinome HeLa (IC₅₀= 33,17 à 100 μM), et un excellent pouvoir antioxydant (IC₅₀ ~ 0,172 et 0,247 μM).

⁵⁶ A. Kumar, A. Kumar, R. K. Gupta, R. P. Paitandi, K. B. Singh, S. K. Trigun, M. S. Hundal, D. S. Pandey, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 801, 68.

⁵⁷ X.B. Fu, Z.H. Lin, H.F. Liu, X.Y. Le, *Spectrochimica Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 122, 22.

⁵⁸ S. Hirashima, T. Oka, K. Ikegashira, S. Noji, H. Yamanaka, Y. Hara, H. Goto, R. Mizojiri, Y. Niwa, T. Noguchi, I. Ando, S. Ikeda, H. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3181.

⁵⁹ T. Ishida, T. Suzuki, S. Hirashima, K. Mizutani, A. Yoshida, I. Ando, S. Ikeda, T. Adachi, H. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1859.

⁶⁰ A. Ashraf, W.A. Siddiqui, J. Akbar, G. Mustafa, H. Krautscheid, N. Ullah, B. Mirza, F. Sher, M. Hanif, C.G. Hartinger, *Inorg. Chem. Acta.* **2016**, 443, 179-185.

⁶¹ P. Arulpria, P. Lahtha, S. Hemalatham, *Der Chem. Sinica.* **2010**, 1, 73.

⁶² A. Choudary, R. Sharma, R. Nagar, M.H.S. Meena, *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, 56, 911.

⁶³ X.B. Fu, J.J. Zhang, D.D. Liu, Q. Gan, H.W. Gao, Z.W. Mao, X.Y. Le, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, 143, 77-87.

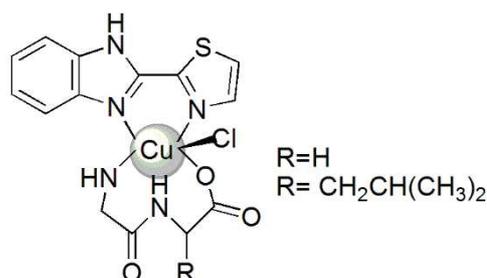


Figure 1.5: Complexes Cu(II)-dipeptide à activité biologique démontrée

Très récemment *Walsby et coll.*⁶⁴ ont préparé des complexes mixtes du Cuivre(II), benzimidazole-pyridine CuCl₂(pbzR) (pbzH = 2-(2-pyridinyl)benzimidazole et dérivés) (Schéma 1.4). Ils ont procédé à une étude complète de leur activité anti-cancer. Ils ont montré que ces derniers présentent une très forte activité cytotoxique contre les cellules basales épithéliales A549 avec des valeurs d'IC₅₀ allant de 5,5 à 12 μM. Ils ont également démontré que la coordination du ligand au centre Cu (II) est nécessaire pour toute activité.

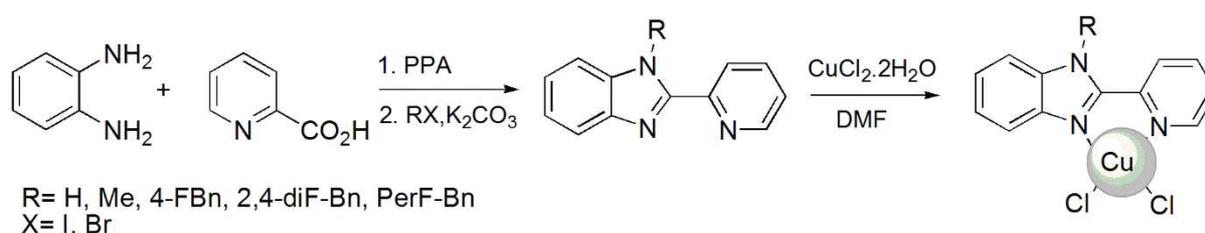


Schéma 1.4 : Synthèse de ligands pbz-R et de leurs Cu(II) complexes.

Nous avons donc procédé à des investigations visant à déterminer si les complexes préparés possèdent une activité anti-oxydante, et pour ce faire, nous avons choisi le test DPPH. Le DPPH^{*} (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est un radical libre stable, largement utilisé dans les laboratoires de recherche pour évaluer *in vitro* le pouvoir antioxydant des molécules.⁶⁵

Le travail entrepris a pour objectif principal l'étude du comportement du(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol) **L1**, qui présente deux sites (N et O) susceptibles d'établir des liaisons de coordination, vis-à-vis de quatre sels métalliques différents. Le but recherché est de procéder, outre la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes de métaux de transition à base de 2-substitué benzimidazole, à la détermination de l'influence de la nature du métal et du co-ligand sur l'architecture du complexe et sur l'activité anti-oxydante.

⁶⁴ K.E. Prosser, S.W. Chang, F. Saraci, P.H. Lê, C.J. Walsby, *J. Inorg. Biochem.* **2017**, 167, 89-99.

⁶⁵ S.B. Kedare, R.P. Singh, *J. Food Sci. Technol.* **2011**, 48, 412-422

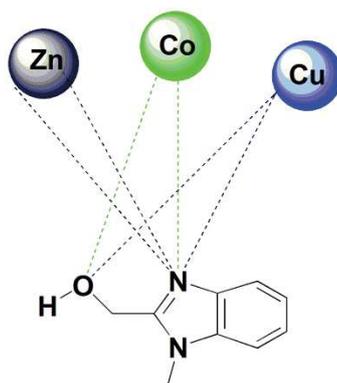


Figure 1.6 : Sites et modes de coordination possibles.

Dans un premier temps, nous avons soumis, dans les mêmes conditions réactionnelles (ratio sel : L1 (1:2), température (25°C), solvant (DME anhydre)), le ligand **L1** à l'action de deux types de sels de métaux de transition constitués du même ion Co(II), avec comme contre ion des ions chlorures ou acétates ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{Co}(\text{OAc})_2$), le temps de réaction restant lié à la consommation complète du ligand. La seconde approche concerne l'utilisation de sels métalliques constitués de deux ions différents (Zn et Cu) et du même contre ion (OAc). Le schéma ci-dessous (Schéma 1.5) regroupe l'ensemble des réactions de complexation.

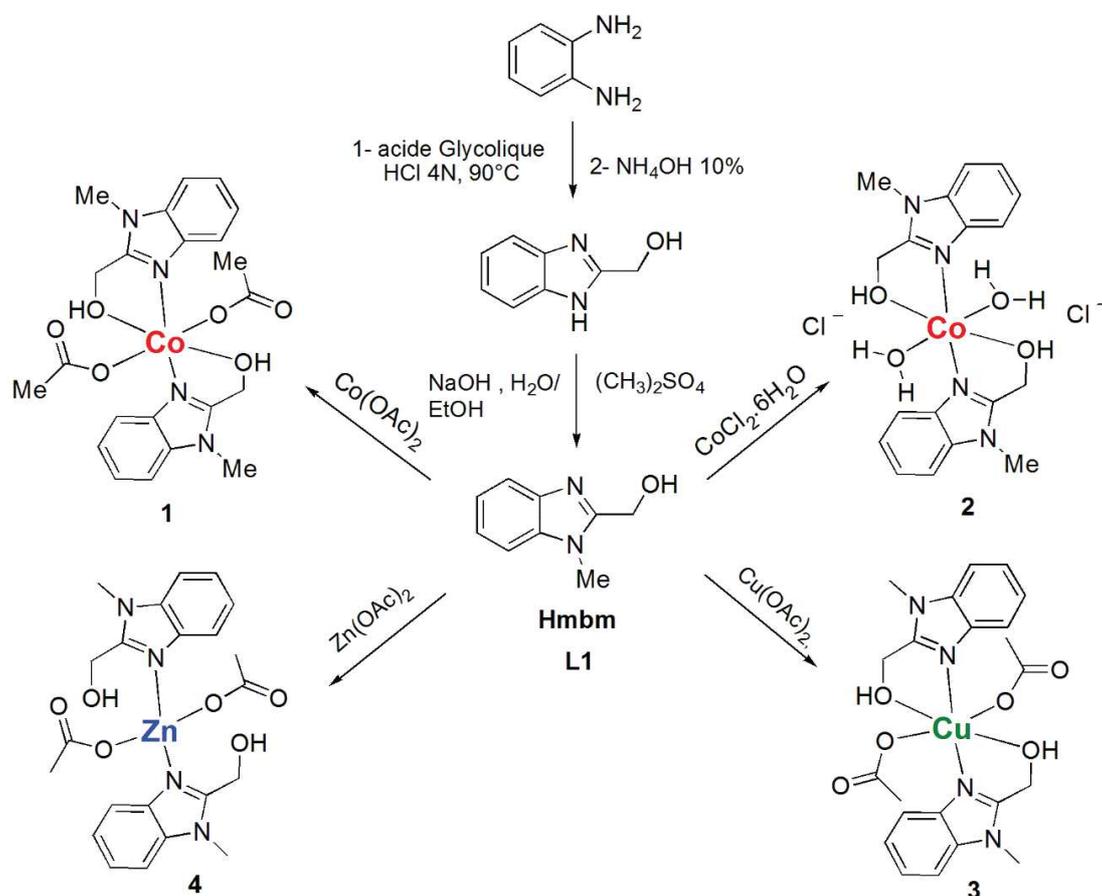


Schéma 1.5 : Schéma synthétique général

Conformément aux objectifs tracés préalablement, cette partie réservée à l'utilisation du 1-(méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (**L1**) comme ligand de base, est subdivisée en deux chapitres. Le premier concerne les complexes constitués du même ion (Co(II)) et de deux contre ions différents, tandis que le second est consacré aux composés de coordination formés par deux ions métalliques différents (Cu(II) et Zn(II)) mais possédant le même contre ion. Nous présentons également dans cette étude une description détaillée des structures, des données spectroscopiques de l'IR et UV-vis. et autres liaisons moléculaires à l'aide de la DFT, qui a prouvé son utilité dans la reproduction efficace des structures, paramètres géométriques, analyse des liaisons et autres propriétés des complexes monométalliques.^{66,67,68} Du point de vue propriétés biologiques, nous évaluerons l'activité anti-oxydante du ligand libre **L1** et de ses complexes à l'aide du test DPPH.

2 Préparation du (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**L1**)

La synthèse (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**L1**), requis comme ligand dans la préparation de complexes de métaux de transition, a été réalisée en deux étapes selon la séquence suivante :

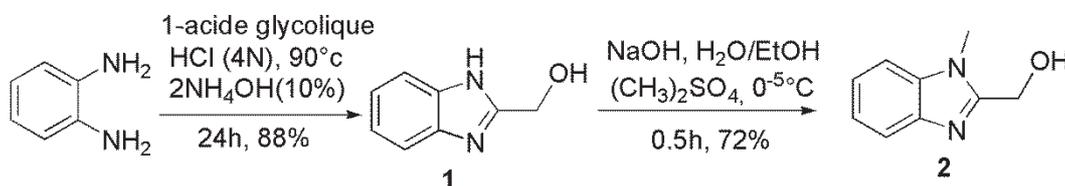


Schéma 1.6 : Séquence réactionnelle de préparation du ligand **L1** (composé **2**)

2.1 Préparation du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (**1**) :

Le 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**1**) est obtenu avec un rendement de 88% selon la procédure décrite par Woo, et coll,⁶⁹ en introduisant une légère modification. La réaction, qui se déroule en un seul pot, consiste en une addition d'un excès d'acide glycolique à une solution d'*o*-phénylènediamine dans l'acide chlorhydrique (4N), suivie d'une alcalinisation avec l'ammoniaque (10%) jusqu'à pH 9, donne le produit recherché. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

⁶⁶ M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.

⁶⁷ T.H. Wang, C.H. Hsiao, S.H. Chen, Y.T. Cheng, L.Y. Chen, *Polyhedron*, **2015**, *102*, 216-223.

⁶⁸ A. Wojciechowska, I. Janczak, W. Zierkiewics, A. Dylong, A. Matczak-Jon, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 665-674

⁶⁹ Woo, H. B.; Eom, Y. W.; Park, K. S.; Ham, J.; Ahn, C. M.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 933.

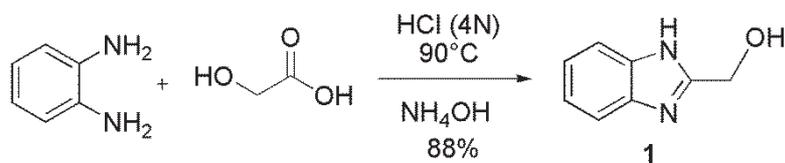


Schéma 1.7 : Synthèse du précurseur du ligand L1

La structure du composé a été confirmée par RMN¹H. En effet, le spectre montre les pics attendus, les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle 8.10-7.65 ppm (m, 4H) alors que le groupement méthylène porteur de la fonction OH sort à 5.41 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 2H.

2.2 Préparation du 1-(méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (2) : la réaction de *N*-méthylation:

La réaction de *N*-méthylation du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (2) a été réalisée selon la procédure décrite par Popov, et Coll.⁷⁰ Le 1-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (2) est obtenu par addition goutte à goutte du diméthyle sulfate au 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol dissous dans un mélange eau/éthanol en présence de NaOH (-5 < T < 0°C). Le mélange réactionnel est maintenu sous une agitation durant 10 minutes à -2°C. Le produit attendu est récupéré sous forme d'un solide par simple filtration sous vide avec un rendement de 72%. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

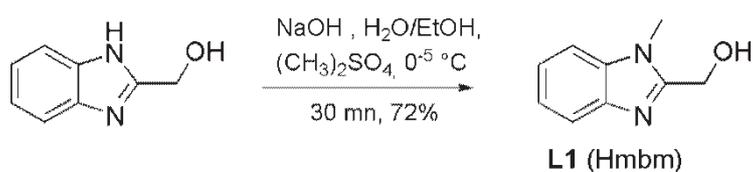


Schéma 1.8: Synthèse du ligand L1

L'analyse du spectre RMN ¹H montre en particulier l'apparition d'un nouveau signal d'intégration 3H à 3,81 ppm attribué au méthyle (*N*-Me) du cycle benzimidazole.

⁷⁰ I. I. Popov, V. N. Narezhnaya, A. A. Zubenko, *Chem. Heterocycl. Compds.* **1978**, *14*, 891.

I. Les complexes de Co(II) dérivés du (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol

I.1 Synthèse des complexes de Co(II)

Pour ce faire, la réaction de complexation du ligand **L1** a été réalisée avec deux sels de Cobalt(II): $\text{Co}(\text{OAc})_2$ et $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. L'addition de 1.éq. de sel du Cobalt(II) à 2.éq. de 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**L1**) dissous dans le DME anhydre à température ambiante, conduit à la formation de deux nouveaux complexes identifiés à $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**) avec un bon rendement en produit pur (Schéma 1.9). Les complexes synthétisés sont stables à l'air libre avec des points de fusion élevés, non solubles dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques courants, mais solubles dans le DMSO et le MeOH. La structure moléculaire des complexes est basée principalement sur l'analyse par diffraction des rayons X. L'analyse élémentaire et la spectroscopie IR et UV-Vis confirment les structures proposées.

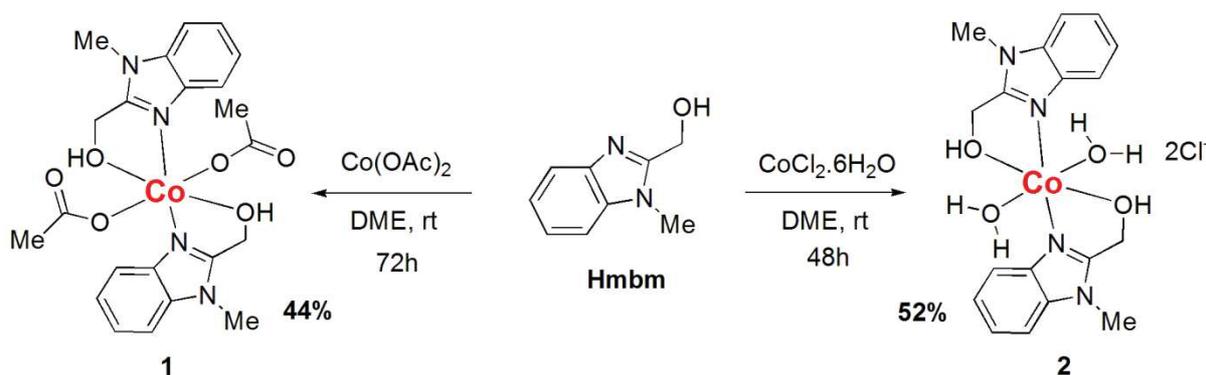


Schéma 1.9 : Synthèse des complexes au cobalt(II)

Comme le montre le schéma ci-dessus, le ligand **L1** porte un atome d'azote non substitué et un oxygène comme sites basiques susceptibles de former des liaisons de coordination avec l'ion métallique. Dans les deux complexes $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{L1})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**), l'ion central est entouré de six atomes donneurs, quatre provenant du ligand **L1** (deux molécules), les deux autres du co-ligand (2 ions acétate ou 2 molécules de H_2O). Les complexes de Co(II) forment des composés hexacoordonnés par inclusion de l'ion central dans un cycle à six chaînons. Dans le complexe **2**, l'ion chlorure agit seulement comme contre ion pour stabiliser la structure du complexe.

I.2 Caractérisations spectrales

I.2.1 Spectroscopie infrarouge

a. Etude expérimentale

La comparaison de bandes distinctes du spectre IR du ligand Hmbm(L1) avec ceux des complexes peut être utile pour affirmer que les réactions de complexation ont bien eu lieu.

- Etude du spectre IR du 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol (L1)

Le spectre du ligand libre L1 (Hmbm) montre une bande faible et très étendue dans la plage 2800-3500 cm^{-1} , attribuée à la fréquence d'élongation $\nu(\text{O-H})$ fusionnée avec celles des vibrations C-H (aromatiques et alkyles). Une bande moyenne assignée à la vibration d'élongation $\nu(\text{C=N})$ à 1639 cm^{-1} , suivie de pic à 1454 cm^{-1} attribué à la vibration d'étirement $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$. Les deux bandes qui apparaissent à 1222 et 1007 cm^{-1} sont respectivement attribuées aux vibrations d'élongation de la liaison carbone-oxygène $\nu(\text{C-O})$.

- Etude des spectres IR de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (1) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}_2$ (2)

L'analyse spectrale des complexes 1 et 2 montre un pic large et intense centré autour de 3409 attribué à $\nu(\text{OH})$ pour le complexe 1. Pour le complexe 2, il apparaît à 3406 cm^{-1} et a été assigné aux modes d'élongation $\nu(\text{OH}_2)$ des molécules d'eau coordonnées à l'ion central.^{71,72,73} Le spectre du complexe 2 présente également des bandes distinctes à 3224, 3028 et 2819 cm^{-1} attribuables aux vibrations d'élongation $\nu(\text{O-H})$, $\nu(\text{C-H arom.})$ et $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$, respectivement. Pour le complexe 1, seule la vibration d'étirement $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$ apparaît comme une bande discernable de faible intensité à 2939 cm^{-1} .

Dans les spectres des complexes 1 et 2, la fréquence d'élongation $\nu(\text{C=N})$ est déplacée vers des longueurs d'ondes plus faibles à 1531 cm^{-1} par rapport à celle observée dans le spectre du ligand ($\nu(\text{C=N}) = 1639 \text{ cm}^{-1}$), ce qui montre que l'atome d'azote non substitué du benzimidazole est coordonné à l'ion central.⁷⁴ La coordination du ligand L1 avec l'ion central est également perceptible suite à une augmentation du déplacement de 16 cm^{-1} de la vibration d'élongation $\nu(\text{C-O})$ pour les complexes 1 et 2 par rapport à celle du ligand ($\nu(\text{C-O}) = 1222 \text{ cm}^{-1}$). En outre, la vibration d'étirement $\nu(\text{C-OH})$ a également été fortement modifiée (1007 cm^{-1} pour L1, 1060 et 1037 cm^{-1} pour les complexes 1 et 2 respectivement). Ces variations des fréquences de vibration de la liaison C-O confirment la participation de l'atome d'oxygène à la coordination.

⁷¹ S. Munde, A.N. Jagdale, S.M. Jadhav, T.K. Chondhekar, *J. Korean Chem. Soc.* **2009**, 53, 407-414.

⁷² D.P. Shoemaker, C.W. Galand, *Experiments in Physical Chemistry*, Fifth ed. McGraw-Hill Inter. Ed., New York, N-Y, USA, **1989**.

⁷³ A.O. Osowole, G.A. Kolawole, E. Obasola, O.E. Fagade, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **2005**, 35, 829-836.

⁷⁴ P.E. Ikechukwu, P.A. Ajibade, *Molecules*. **2015**, 20, 9788-9802.

Les pics à 1415 et 1446 cm^{-1} ont été attribués aux vibrations de torsion $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$ des complexes **1** et **2**, respectivement. Dans le complexe $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**), l'apparition d'une bande large à 1515 cm^{-1} est attribuée à $\nu(\text{C}=\text{O})$ (vibration d'élongation asymétrique). Les fréquences de vibration associées au cycle aromatique (C=C, C-H) ne subissent pas de changement significatif lors de la complexation. Les spectres IR superposés du ligand et les complexes **1** et **2** sont représentés sur la figure 1.7. Les données spectrales sont regroupées dans le tableau 1.1.

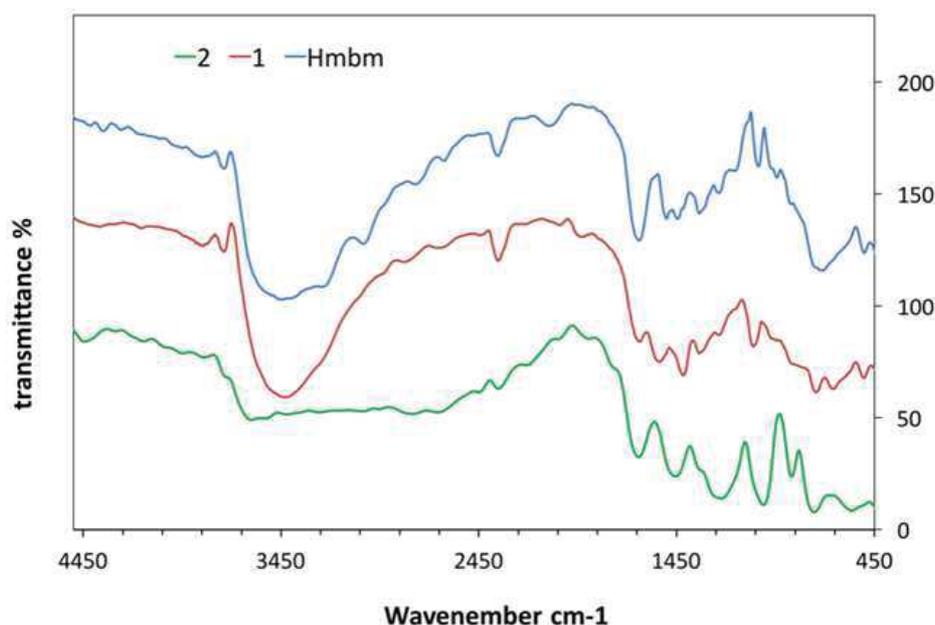


Figure 1.7 : Spectres IR superposés de Hmbm (bleu) et des complexes **1** (rouge) et **2** (vert).

b. Analyse vibrationnelle : approche théorique

Pour le calcul des bandes d'absorption les plus importantes des spectres IR du ligand **L1** et des complexes **1** et **2**, nous avons utilisé les densités fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP. Les bandes C-H calculées sont similaires à celles observées expérimentalement et se situent dans les intervalles $[3040-3252]$ et $[3068-3279]$ cm^{-1} pour le ligand **L1** et le complexe **1** respectivement, alors que pour le complexe **2**, elles se situent entre 3200 et 3271 cm^{-1} .

La vibration d'élongation calculée $\nu(\text{C}=\text{N})$ pour **L1** est de 1629 cm^{-1} avec CAM-B3LYP ($\nu_{\text{exp}} = 1639$ cm^{-1}), et pour les complexes **1** et **2** de 1646 cm^{-1} avec B3LYP ($\nu_{\text{exp}}(\text{complexe } \mathbf{1}) = 1531$ cm^{-1} et $\nu_{\text{exp}}(\text{complexe } \mathbf{2}) = 1500$ cm^{-1}). Les pics attribués aux vibrations de déformation $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$ de **L1** à 1454 cm^{-1} et du complexe **1** à 1446 cm^{-1} , ont été calculés à respectivement 1475 et 1450 cm^{-1} avec CAM-B3LYP, et à 1474 cm^{-1} pour le complexe **2** avec B3LYP. Les calculs des vibrations d'élongation $\nu(\text{C}-\text{O})$ sont pour Hmbm 1235 cm^{-1} ($\nu_{\text{exp}} = 1222$ cm^{-1}), 1223 et 1241 cm^{-1} pour les complexes **1** et **2** ($\nu_{\text{exp}} = 1238$ cm^{-1}) avec CAM-B3LYP. Dans

le spectre du complexe **1**, la vibration d'élongation asymétrique à 1535 cm^{-1} attribuée à $\nu(\text{C}=\text{O})$, a été calculée théoriquement à 1528 cm^{-1} avec CAM-B3LYP. Pour le complexe **2**, la vibration d'élongation $\nu(\text{OH}_2)$ calculée par CAM-B3LYP est de 3379 cm^{-1} , celle mesurée est de 3406 cm^{-1} . Pour le complexe **2**, la vibration d'élongation $\nu(\text{OH}_2)$ calculée par CAM-B3LYP est de 3379 cm^{-1} , celle mesurée est de 3406 cm^{-1} (Tableau 1.1). En conclusion, les fréquences de vibration calculées sont similaires en grandeur avec les données expérimentales. Les fréquences vibrationnelles calculées par B3LYP et CAM-B3LYP et expérimentales sont collectées dans le tableau 1.1. Les spectres IR expérimentaux et théoriques de Hmbm et de deux complexes, en utilisant les densités fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, sont reproduits dans l'annexe (Figure A-1).

Tableau 1.1 : Fréquences vibrationnelles (cm^{-1}) calculées et expérimentales (citées entre parenthèses) pour Hmbm, et les complexes du cobalt (II) **1** et **2**.

Assignement	Hmbm		[Co(Hmbm) ₂ (OAc) ₂](1)		[Co(Hmbm) ₂ (H ₂ O) ₂ Cl ₂](2)	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
$\nu(\text{C-H})$ (stretching)	3043-3242 (2800-3500)	3061-3252 (2800-3500)	3068-3262 (2935)	3084-3279 (2935)	3215-3253 (3028)	3200-3271 (3028)
$\nu(\text{C=N})$ (stretching)	1666 (1639)	1629 (1639)	1646 (1531)	1607 (1531)	1646 (1500)	1662 (1500)
$\nu(\text{C-O})$ (stretching)	1272 (1222)	1235 (1222)	1252 (1238)	1223 (1238)	1229 (1238)	1241 (1238)
$\nu(\text{C-H}_3)$ (stretching)	1475 (1454)	1475 (1454)	1450 (1415)	1450 (1415)	1474 (1446)	1487 (1446)
$\nu(\text{C=O})$ (stretching)	-	-	1547 (1535)	1528 (1535)	-	-
$\nu(\text{H}_2\text{O})$ (stretching)	-	-	-	-	3350 (3406)	3379 (3406)

1.2.2 Spectroscopie UV-Visible

Dans l'expérience UV-vis, l'absorbance du ligand et de ses complexes métalliques a été mesurée à température ambiante dans une solution de méthanol à une concentration de 10^{-5} M et 10^{-3} M . Le coefficient d'extinction molaire ϵ a été déterminé comme suit :

$$\epsilon = A / L (\text{cm}) \times c (\text{M})$$

A est l'absorbance, L est l'épaisseur de la cellule, et c la concentration molaire

a. Etude expérimentale

Le spectre UV du ligand présente quatre bandes d'absorption : une bande forte (I) à $\lambda_{\text{max}} = 219$ nm et trois bandes élargies centrées à 244 (II), 268 (III) et 280 nm (IV). Dans les spectres des deux complexes, la bande d'absorption nette (I) n'a subi pratiquement aucun changement ($\lambda_{\text{max}} = 218$ nm), les autres bandes ont été déplacées vers des longueurs d'ondes plus élevées (déplacement bathochrome) : II (245 \rightarrow 253-254 nm), III (268 \rightarrow 270 nm) et IV (280 \rightarrow 284-285 nm). De même une nouvelle bande (V) est apparue à 276 nm. L'ensemble de ces observations montre que la formation des complexes a bien eu lieu. De plus, la formation de la liaison [Co(II)-N] est confirmée par la présence de bandes larges à 534,8 nm pour le complexe 1 et à 530,8 nm pour le complexe 2, assignables à des bandes de transfert de charge.^{75,76} Le chevauchement (superposition) presque total de ces deux bandes montre qu'ils sont de la même topologie (Figure 1.8, encart).⁷⁷ Ajouté à ces observations, la comparaison des valeurs du coefficient d'extinction molaire ϵ (exprimées en $\log \epsilon$) des deux complexes avec celui du ligand L1, montre des variations significatives et parfois très importantes, confirmant ainsi la formation des complexes.⁷⁸ Les bandes d'absorption sont pour la plupart en accord avec des transitions de type $\pi-\pi^*$.

Les spectres électroniques superposés enregistrés dans le méthanol (10^{-5} M et 10^{-3} M) sont représentés dans la figure 1.8 et les données spectrales correspondantes ($c=10^{-5}$ M) sont données dans le tableau 1.2.

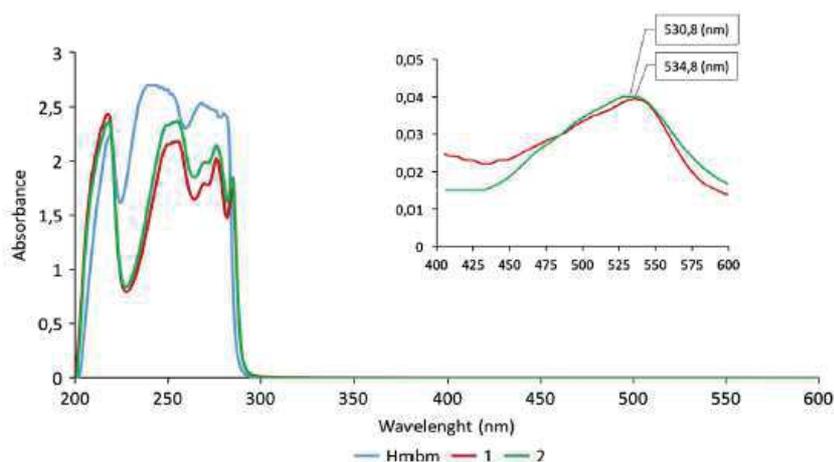


Figure 1.8: Spectres électroniques superposés de Hmbm(bleu) et des complexes 1(vert) et 2 (rouge) à $c=10^{-5}$ M et $c=10^{-3}$ M (encart).

⁷⁵ S. Demir, A.Güder, T.K. Uazicilar, S.Çaglar, O. Büyükgüngör, *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**, 150, 821-828.

⁷⁶ Z. Xinde, W. Cheng-gang, L. Zhiping, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1996**, 26, 955-966.

⁷⁷ K. Mounika, B.Ampama, J.Pragathi, C.Gyanakunarym, *J. Sci. Res.* **2010**, 2, 513-524.

⁷⁸ M.M. Abd-Elzar, *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, 48, 153-158.

b. Analyse des spectres électroniques : approche théorique

Une analyse théorique correcte et complète des spectres électroniques fait appel d'une part à la théorie des orbitales frontières (FMOs), appuyée par le calcul des énergies des différents états de transition et leur identification et d'autre part elle doit être agrémentée par une description qualitative des états d'excitations électroniques en utilisant les orbitales de transition naturelle (NTOs). Une étude comparative de valeurs calculées théoriquement avec celles obtenues expérimentalement devrait permettre d'aboutir à des conclusions intéressantes et d'établir une éventuelle corrélation entre l'expérimental et la théorie.

b-1 Les orbitales moléculaires frontières (FMOs)

Les orbitales moléculaires frontières jouent un rôle important dans la description des propriétés optiques et électriques, particulièrement en spectroscopie UV-Vis. La différence calculée des niveaux d'énergie HOMO et LUMO (gap) est un indicateur fiable de la stabilité, de la réactivité chimique et de la polarisabilité optique d'une molécule.⁷⁹ Pour mieux connaître le comportement optique des deux complexes au cobalt synthétisés, les calculs théoriques ont été réalisés dans le modèle-solvant. Les dix importantes énergies orbitales des deux complexes, incluant les orbitales moléculaires de la LUMO+4 à la HOMO-4 ont été calculées et collectées dans le Tableau A-1 en annexe.

L'analyse des résultats montre que le complexe **2** présente une HOMO d'énergie (-12.84 eV) inférieure à celle du complexe **1** (-9.10 eV) en utilisant B3LYP, ou CAM-B3LYP ((-12.75 eV) vs (-10.69 eV)). L'orbitale HOMO du complexe **1** est constituée par d(Co) avec un caractère π (Hmbm) prononcé, alors que la HOMO du complexe **2** présente un caractère d(Co) prononcé (voir figure 1.9). L'énergie de la LUMO de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}_2$ (**2**) est inférieure à celle de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) quel que soit la densité fonctionnelle utilisée [B3LYP : (-7.11 eV) vs (-5,11 eV) et CAM-B3LYP : (-8.90 eV) vs (-6,17eV)]. La LUMO est constituée d'orbitale d(Co)+ π^* (OH₂) pour le complexe **2**, et de d(Co)+ π^* (OAc) pour le complexe **1**. Les diagrammes des orbitales moléculaires (MO) montrent que la LUMO affiche un caractère métallique plus important dans les deux structures et la contribution majeure en HOMO provient du ligand **L1** (Figure 1.9). Le tracé du contour et l'énergie de quelques orbitales frontières sélectionnées des deux complexes **1** et **2** sont reproduites dans la figure ci-dessous.

⁷⁹ A.M. Asiri, M. Karabacak, M. Kurt, K.A. Alamry, *Spectrochim. Acta A*, **2011**, 82, 444.

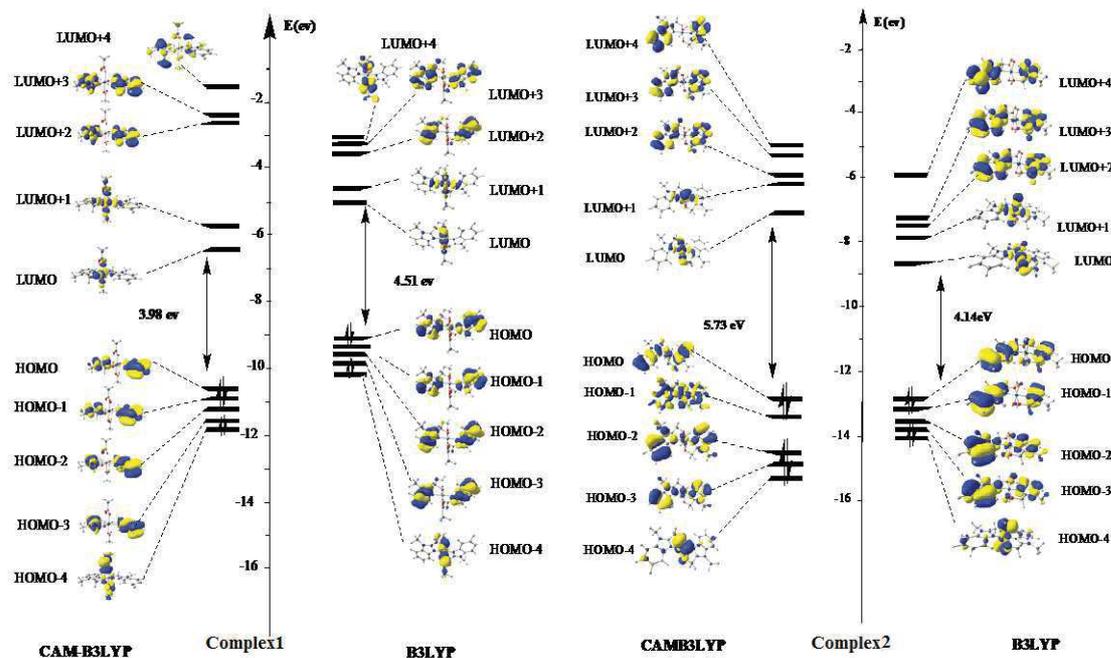


Figure 1.9: Tracé du Contour et énergie des orbitales frontières des complexes 1 et 2

b-2 Identification des états de transition

Le calcul des énergies des états excités par la TD-DFT montre que ligand présente une bande d'absorption bien résolue (**I**) à 219 nm, qui a pour origine le premier état de transition excité. Cette bande calculée à 218 nm correspond à une transition HOMO \rightarrow LUMO avec un caractère $\pi-\pi^*$ (Figure 1.10 (a)). Les transitions associées aux états excités sont décrits par une liste imposante d'orbitales de transitions avec les coefficients de même ampleur que les résultats expérimentaux. Une description qualitative des états d'excitations électroniques a été mis en évidence en utilisant les orbitales de transition naturelle (NTOs).

Le spectre électronique du complexe **1** montre une bande de longueur d'onde $\lambda_{\max}=218$ nm, laquelle a été calculée à 215 nm et attribuée à la transition HOMO-7 \rightarrow LUMO+1 (Figure 1.10 (b)). L'analyse de la structure électronique et le calcul des orbitales de transition naturelles (NTOs) indiquent que cette transition correspond à un transfert de charge d'orbitales π du ligand **L1** vers les orbitales d du métal (d(Co)), en d'autres termes il s'agit d'un transfert de charge ligand-métal (LMCT). Dans le complexe **2**, cette bande, qui a été calculée à 221 nm avec CAM-B3LYP, correspond à la transition HOMO-4 \rightarrow LUMO+4 et attribuée à un transfert de charge type LMCT (Figure 1.10 (c)). La bande d'absorption implique principalement un état de transition HOMO-1 \rightarrow LUMO+1 correspondant à un transfert de charge intra-ligand de type $\pi-\pi^*$. La figure 1.10 montre que les bandes de (**II**) à (**V**) des deux complexes obtenus en

utilisant la densité fonctionnelle CAM-B3LYP présentent un caractère de transfert de charge de type LMCT (transfert d'électron de l'orbitale π de Hmbm à l'orbitale d du cobalt). L'influence des interactions d'échange longue distance de niveaux énergétiques en utilisant CAM-B3LYP génère un intervalle HOMO-LUMO important et précis dans les spectres d'absorption des complexes au cobalt. Les états excités et le caractère de transfert de charge des transitions électroniques ont été assignés au type LMCT. Les résultats théoriques sont en bon accord avec les résultats expérimentaux en utilisant les deux fonctionnelles CAM-B3LYP et B3LYP. Les longueurs d'onde théoriques et expérimentales λ (nm), énergies d'excitation E (eV), force de l'oscillateur (f), états transitions principaux et l'attribution des transferts de charge des complexes **1** et **2**, sont collectés dans le tableau 1.2.

Les spectres d'absorption UV-Vis théoriques et expérimentaux de Hmbmet de deux complexes, en utilisant les densités fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, sont reproduits dans l'annexe (Figure A-2).

Tableau 1.2 : Orbitales de transition naturelle (NTOs) des complexes **1** and **2**. Les longueurs d'onde expérimentales sont citées entre parenthèses.

	B3LYP					CAM-B3LYP				
	λ (nm)	E (eV)	F	Nombre	Assignment	λ (nm)	E (eV)	f	Nombre	Assignment
[Co(Hmbm)₂(OAc)₂] (1)										
Band I	215(218)	5.77	0.019	47	LMCT	217(218)	5.70	0.1869	74	LMCT
Band II	250(254)	4.94	0.364	21	LMCT	243(254)	4.94	0.055	55	LMCT
Band III	266(269)	4.67	0.135	19	LMCT	261(269)	4.75	0.124	47	LMCT
Band IV	272(284)	4.55	0.013	17	LMCT	273(284)	4.53	0.180	45	LMCT
Band V	276(276)	4.48	0.012	16	LMCT	286(276)	4.32	0.026	43	LMCT
[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂]Cl₂(2)										
Band I	219(218)	5.65	0.240	38	LMCT	225(218)	5.50	0.510	19	LMCT
Band II	255(255)	4.84	0.173	19	LMCT	234(255)	5.30	0.440	17	LMCT
Band III	(270)	-	-	-	-	250(270)	4.95	0.004	11	LMCT
Band IV	286(285)	4.33	0.017	17	LMCT	275(285)	4.50	0.006	9	LMCT
Band V	(276)	-	-	-	-	285(276)	4.34	0.088	8	LMCT

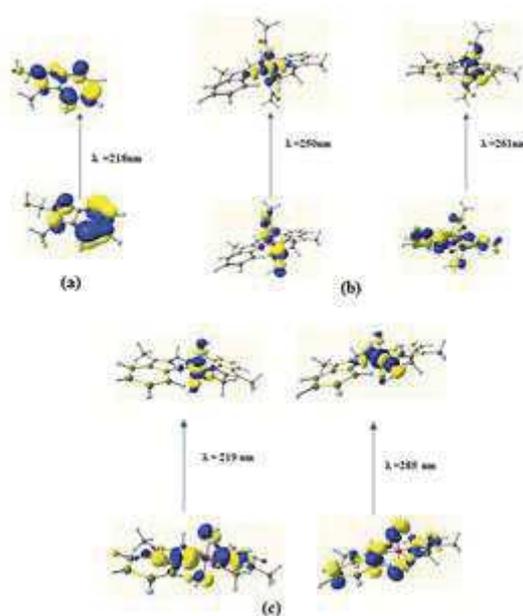


Figure 1.10: Tracé du contour des orbitales frontières de transition sélectionnées de **Hmbm**, et des complexes **1** et **2**; (a) Transition $\pi-\pi^*$ de **Hmbm**, (b) Orbitales de transition naturelle (NTOs) du complexe **1** avec CAM-B3LYP, (c) Orbitales de transition naturelle (NTOs) du complexe **2** avec CAM-B3LYP et B3LYP.

b.3 Distribution de charge atomique

La distribution de charges atomiques sur les atomes du ligand libre et des complexes, a été calculée, par analyse des populations naturelles (NPA) en phase gazeuse, à l'aide des densités fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP. Les résultats de distribution de charge au niveau des atomes voisins du cobalt montre que la densité d'électrons des atomes N et O a légèrement augmenté par rapport à celle du ligand libre, tandis que celle du cation cobalt a fortement diminué. La charge formelle de cobalt est + 2, et après coordination (complexation) la charge chute à +0.787/+0.723 et +0.652/+0.890, respectivement dans les complexes **1** et **2** avec B3LYP/CAM-B3LYP, indiquant des transferts de charge du ligand Hmbm à l'ion cobalt (Tableau 1.3).

Tableau 1.3: Distribution des charges atomiques (NPA) dans les complexes **1** et **2**, et Hmbm.

Atome	[Co(Hmbm) ₂ (OAc) ₂] (1)		[Co(Hmbm) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (2)		Hmbm	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
Co	0.787	0.723	0.652	0.890	-	-
O _{OH}	-0.616	-0.679	-0.668	-0.570	-0.741	-0.748
O _{OCO}	-0.512	-0.540	-0.890	-0.849	-	-
N	-0.432	-0.433	-0.354	-0.455	-0.484	-0.496

I.3 Etude cristallographique

Les données cristallographiques et les paramètres de structure affinés des complexes $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}_2$ (**2**) sont données dans l'annexe (Tableau A-2).

a. Etude expérimentale

$[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \text{Cl}_2$ (**2**) cristallisent dans le groupe d'espace $P\bar{1}$ avec une molécule cristallographiquement indépendante par unité asymétrique. La structure cristalline des complexes **1** et **2** indique que dans l'unité mononucléaire, deux molécules du ligand **L1** (Hmbm), sont coordonnées à l'ion $\text{Co}(\text{II})$ à travers les atomes d'azote et d'oxygène. L'ion central est également lié à une paire d'ion carboxylate ou deux molécules d'eau. L'ensemble forme un cycle à six chaînons autour du centre métallique dans une géométrie octaédrique déformée.

Dans ces complexes, l'ion $\text{Co}(\text{II})$ est entouré par deux ligands Hmbm qui forment le plan équatorial, les deux positions axiales étant occupées par deux atomes d'oxygène carboxylique ou deux molécules d'eau (Figure 1.11). Dans le complexe **1**, les valeurs des longueurs de liaison sont $\text{Co}-\text{N} = 2.0785(17) \text{ \AA}$, $\text{Co}-\text{O}_{\text{OH}} = 2.1911(13) \text{ \AA}$ et $\text{Co}-\text{O}_{\text{OCO}} = 2.1045(13) \text{ \AA}$, tandis que dans le complexe **2** $\text{Co}-\text{N} = 2.055(16) \text{ \AA}$, $\text{Co}-\text{O}_{\text{OH}} = 2.206(15) \text{ \AA}$ et $\text{Co}-\text{O}_{\text{W}} = 2.078(17) \text{ \AA}$. Les longueurs de liaison de $\text{Co}-\text{X}$ dans les complexes **1** et **2** sont identiques respectivement (Tableau 1.4). Dans le complexe **1**, les valeurs des angles de liaison $\text{OCO}\text{O}1-\text{Co}-\text{O}3_{\text{OH}}$ et $\text{N}1-\text{Co}-\text{O}1_{\text{OCO}}$ sont de $90.08(5)^\circ$ et $92.45(6)^\circ$ respectivement, alors que dans le complexe **2**, $\text{O}1_{\text{H}_2\text{O}}-\text{Co}-\text{O}3_{\text{OH}} = 94,36(8)^\circ$ et $\text{N}1-\text{Co}-\text{O}1_{\text{H}_2\text{O}} = 92,10(7)^\circ$ (Tableau 4). Les angles de liaison $\text{N}1-\text{Co}-\text{N}1$, $\text{HO}3-\text{Co}-\text{O}3_{\text{OH}}$, $\text{OCO}\text{O}1-\text{Co}-\text{O}1_{\text{OCO}}$ et $\text{H}_2\text{O}1\text{O}-\text{Co}-\text{O}1_{\text{H}_2\text{O}}$ sont très proches de 180° , cela suppose des axes cristallographiques de type C_2 [$\text{X}-\text{Co}-\text{X}$]. Les représentations ORTEP-Plot des structures cristallines de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**) sont reproduites dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques sont collectées dans le Tableau 1.4.

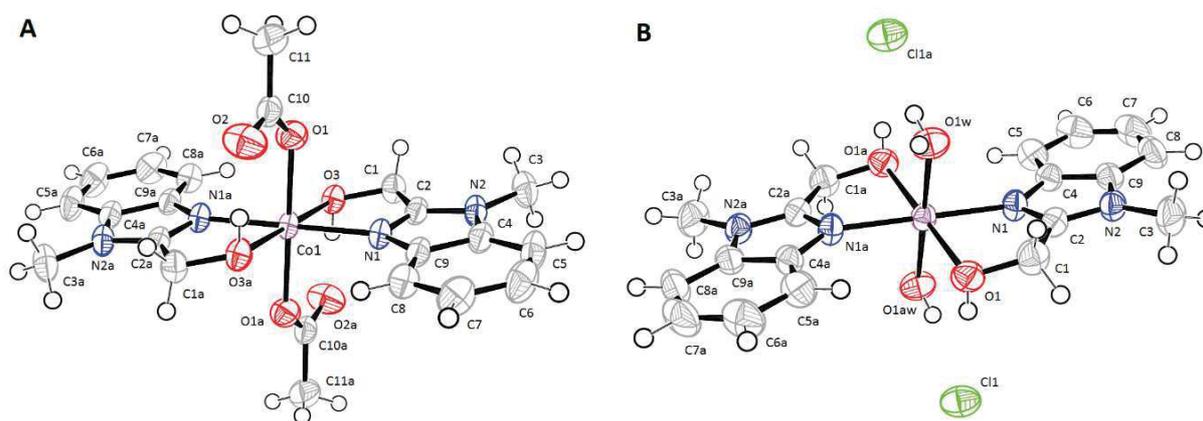


Figure 1.11: ORTEP-Plots des structures moléculaires des complexes **1** (A) et **2** (B) dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires. Couleurs utilisées azote: bleu, oxygène :rouge, chlore: vert, Co : violet).

b. Approche théorique

Les paramètres géométriques sélectionnés des deux complexes **1** et **2** dans leur état fondamental ont été calculés en utilisant les densités fonctionnelles B3LYP et CAM-B3LYP, et sont en bon agrément avec les résultats expérimentaux (Tableau 1.4). Par exemple dans le complexe **1**, la distance Co—O_{OH} calculée coïncide avec l'expérimental 2.200 Å / 2.1911(13) Å. Une analyse comparée des résultats théoriques avec l'expérience montre que les longueurs de liaison calculées avec B3LYP et CAM-B3LYP sont légèrement inférieures avec une variation comprise entre 0.01 et 0.245 Å. Les valeurs des angles de liaison calculées sont pour la plupart similaires à celles mesurées expérimentalement avec de très légères déviations [0.27°-5.86°]. Au vu de ces résultats, nous pouvons affirmer que les résultats théoriques et particulièrement ceux obtenus en utilisant CAM-B3LYP sont en bon accord avec l'expérience. Les structures optimisées sont représentées dans la figure ci-dessous (Figure 1.12) et les coordonnées cartésiennes optimisées sont données dans l'annexe (Tableau A-4).

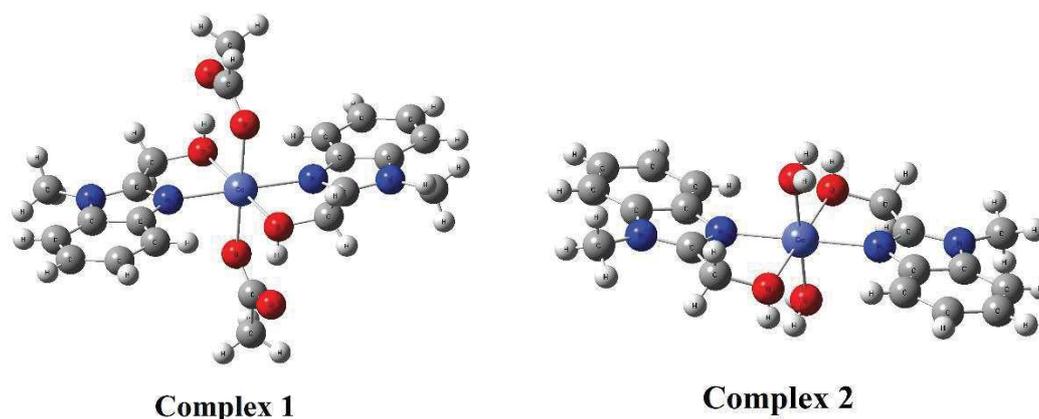


Figure 1.12 : Structures optimisées de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**)

Tableau 1.4: Distances (Å) et angles (°) sélectionnés de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**). Les données expérimentales sont citées entre parenthèses.

	Complex 1		Complex 2	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
Bond length (Å)				
Co-N	1.909 (2.091)	1.956 (2.091)	1.923 (2.055)	1.989 (2.055)
Co-O _{OH}	1.829 (2.191)	2.200 (2.191)	1.961 (2.206)	2.006 (2.206)
Co-O _{OCO}	1.926 (2.104)	1.960 (2.104)	-	-
Co-O _W	-	-	1.926 (2.078)	1.944 (2.078)
Angles (°)				
N-Co-O _{OH}	86.545 (87.55)	88.28 (87.55)	84.11 (78.25)	83.14 (78.25)
N-Co-O _{OCO}	88.48 (92.45)	91.83 (92.45)	-	-
O _{OH} -Co-O _{OCO}	93.43 (90.08)	91.72 (90.08)	-	-
N-Co-O _W	-	-	88.50 (92.10)	91.83 (92.10)
O _{OH} -Co-O _W	-	-	98.58 (94.36)	96.91 (94.36)

c. Description de la structure cristalline :

Dans le complexe **1**, l'empilement cristallin peut être décrit comme des couches doubles dans le plan formé par $b = 0$ et $b = 1$ selon l'axe a (Figure 1.13). Le complexe présente des liaisons hydrogène intermoléculaires C-H \cdots O et intramoléculaires O-H \cdots O (Tableau 1.5). La structure cristalline est soutenue par des interactions intermoléculaires Cg \cdots Cg (π - π stacking) phényle-phényle (Cg \cdots Cg = 3.7391 (15) Å) (Figure 1.13) et phényle-imidazole (3.8199 (14) Å) (Tableau 1.5). Une interaction intermoléculaire unique C3-H3a \cdots Cg2 (C4-C9) de longueur C \cdots Cg égale à 3.639(3) Å et formant un angle C-H \cdots Cg de 131° (Tableau 1.6).

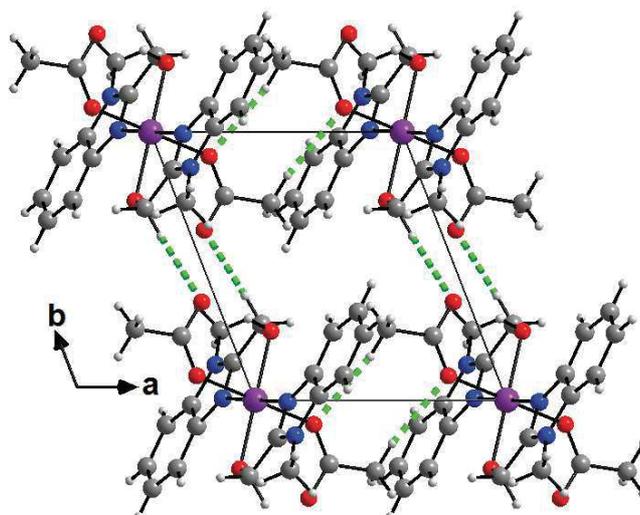


Figure 1.13: Vue de la structure cristalline du complexe **1** montrant deux couches dans le plan $b = 0$ et $b = 1$ selon l'axe a . Les liaisons hydrogène $C-H \cdots O$ et $O-H \cdots O$ sont représentés par des lignes pointillées vertes reliant ces couches.

Dans la structure cristalline du complexe **2**, les cations et les anions sont disposés en couches parallèles au plan (010) le long de l'axe a (Figure 1.14). Les cations sont liés aux anions *via* une liaison hydrogène $O-H \cdots Cl$, et il existe des interactions importantes $\pi-\pi$ superposables entre les couches cationiques avec des distances centroïde-centroïde dans l'intervalle $[3.9115(16) - 3.9114(16) \text{ \AA}]$ entre le noyau imidazole et le cycle benzénique. Les interactions intermoléculaires entre les cycles benzénique de type phényle-phényle $Cg \cdots Cg$ ($\pi-\pi$ stacking) sont représentées dans la figure 1.15. La structure est également consolidée par une interaction intermoléculaire faible $C3-H3c \cdots Cg3$ ($C4-C9$) de longueur $C \cdots Cg$ égale à $3.720(3) \text{ \AA}$ avec un angle $C-H \cdots Cg$ de 143° (Tableau 1.7).

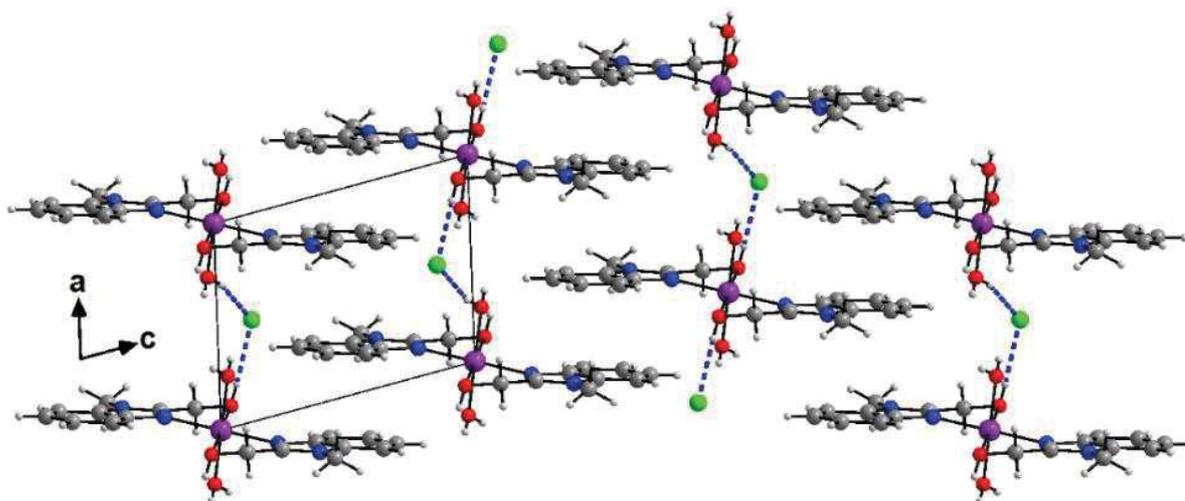


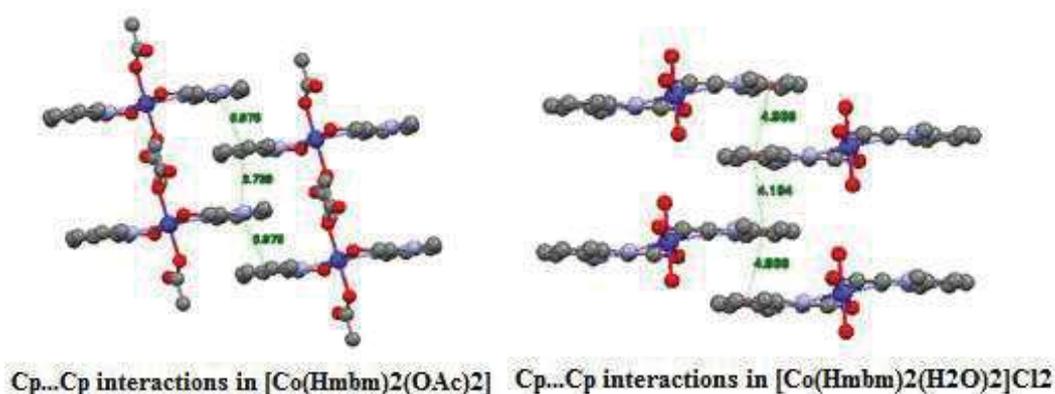
Figure 1.14: Vue de la structure cristalline du complexe **2** montrant deux couches en zig-zag selon l'axe a . Les liaisons hydrogène $O-H \cdots Cl$ sont représentées sous forme de lignes pointillées vertes reliant ces couches.

Tableau 1.5: Distances (Å) et angles (°) des liaisons H opérant dans les complexes **1** et **2**.

D-H...A	<i>d</i> (D-H)	<i>d</i> (H...A)	<i>d</i> (D-A)	D-H-A	Symétrie
[Co(Hmbm)₂(Oac)₂] (1)					
C1-H1a...O2	0.97	2.51	3.446(3)	162	x,-1+y,z
C11-H11a... O1	0.96	2.59	3.539(3)	171	-1-x,-y,-z
O3-H1O...O1	0.86 (3)	2.59(3)	3.036(2)	113(3)	-x,-y,-z
O3-H1O...O2	0.86 (3)	1.67(3)	2.526(2)	172(3)	-x,-y,-z
[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂] Cl₂ (2)					
C1-H1b...Cl1	0.97	2.74	3.684(3)	166	x,y,z
O1-H1O... Cl1	0.77(3)	2.33(3)	3.082(2)	167(3)	1-x,1-y,-z
O1w-H1w... Cl1	0.79 (4)	2.29(3)	3.072(3)	167(3)	1-x,1-y,-z
O1w-H1w... Cl1	0.74 (4)	2.39(4)	3.107(2)	164(4)	x,-1+y,z

Tableau 1.6 : Interactions inter- et intramoléculaire C-H...Cg (C-H...π ; Å, °) opérant dans la structure cristalline des complexes **1** et **2**.

C-H...Cg	<i>d</i> (C-H)	<i>d</i> (H...Cg)	<i>d</i> (C-Cg)	C-H-Cg	Symétrie
[Co(Hmbm)₂(Oac)₂] (1)					
C3-H3a...Cg2 (C4-C9)	0.97	2.94	3.639(3)	131	-x,-y,1-z
[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂]Cl₂ (2)					
C3-H3c...Cg3 (C4-C9)	0.97	2.91	3.720(3)	143	2-x,-y,1-z

**Figure 1.15:** Représentation des interactions intermoléculaires Cg...Cg (π-π stacking) entre les cycles aromatiques de type phényle-phényl dans les complexes **1** et **2**.

II. Complexes de coordination Zn(Cu)-carboxylate à base de (1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol

Au cours de ces dernières années, la conception et la synthèse de composés de coordination métal-carboxylate a fait l'objet de nombreux travaux en raison de leurs applications potentielles dans différents domaines tel que la médecine, la catalyse hétérogène, l'électrochimie, l'électronique, etc...^{80,81}

Nous exposerons dans ce qui suit la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes de métaux divalent (Cu et Zn) contenant comme structure de base le (1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthanol (Hmbm) et le même contre ion, l'acétate. Pour une meilleure visibilité, l'étude combinée expérimental-théorie, sera non pas séparée mais fusionnée. En nous basant sur les résultats de l'étude théorique précédente, la même approche a été utilisée mais en faisant appel dans la DFT à une densité fonctionnelle unique, le niveau CAM-B3LYP (le mieux adapté dans le cas de ce type de complexes) et en introduisant deux modèles : la phase gaz et le modèle solvant. Le ligand et ses deux complexes seront également évalués pour leur potentiel antioxydant comme piègeurs de radicaux libres DPPH'.

II.1. Synthèse des composés Cu(II)/Zn(II)-carboxylate

La réaction de complexation du ligand **L1** a été réalisée avec deux sels constitués de métaux divalents différents mais possédant le même contre ion : Cu(OAc)₂ et Zn(OAc)₂. L'addition de 1.éq. de sel à 2.éq. de (1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol (**L1**) dissous dans le DME anhydre à température ambiante, conduit à la formation de deux nouveaux complexes identifiés à [Cu(L1)₂(OAc)₂] (**3**) et [Zn(L1)₂(OAc)₂]Cl₂ (**4**) avec un bon rendement en produit pur (Schéma 1.10). Les complexes synthétisés sont stables à l'air libre avec des points de fusion élevés, non solubles dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques courants, mais solubles dans le DMSO et le MeOH. La structure moléculaire des complexes est basée principalement sur l'analyse par diffraction des rayons X. L'analyse élémentaire et la spectroscopie IR et UV-Vis confirment les structures proposées.

⁸⁰N. Ahmed, A.H. Chughtai, H.A. Younus, F. Verpoort, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 208, 1.

⁸¹R.N. Patel, D.K. Patel, K.K. Shukla, Y. Singh, *J. Coord. Chem.* **2013**, 66, 4131.

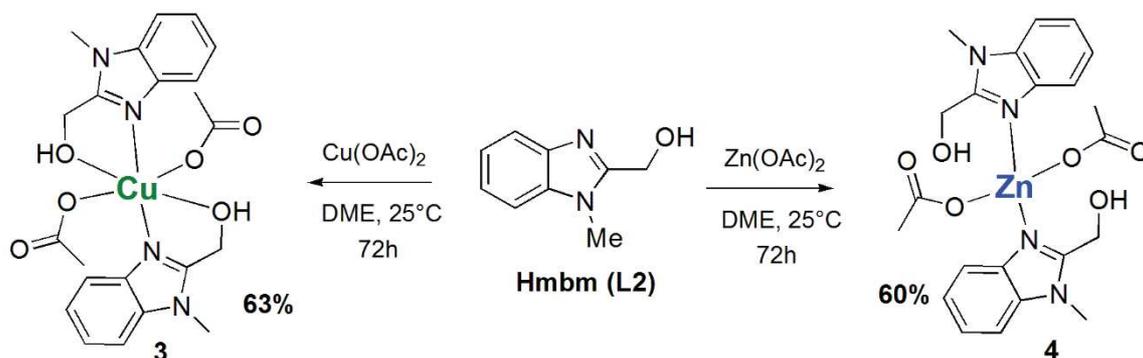


Schéma 1.10: Synthèse des composés de coordination métal-carboxylate.

Comme le montre le schéma ci-dessus, le ligand **L1**(Hmbm) possède deux sites basiques (N et O) susceptibles de former des liaisons de coordination avec l'ion métallique. Dans le complexe $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) l'ion central est entouré de six atomes donneurs, quatre provenant de **L1**(deux molécules) et deux de l'ion acétate (deux molécules), formant ainsi un composé hexacoordonné. Par contre dans $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**), Hmbm est coordonné à l'ion divalent Zn par le biais de l'atome d'azote non substitué (2 molécules en mode monodentate), malgré la présence de l'atome d'oxygène comme possible deuxième site de coordination, les ions carboxylates complètent la structure, l'ensemble forme un complexe de géométrie tétraédrique.

II.2 Caractérisations spectroscopiques

II.2.1 Spectroscopie Infra-Rouge

a. Etude spectrale

Dans les spectres des complexes **3** et **4**, la bande large et étendue observée dans le spectre du ligand **L1**, attribuée aux vibrations $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{CH arom.})$ et $\nu(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ dans l'intervalle $[2800-3500] \text{ cm}^{-1}$, apparaît sous forme d'une bande large et forte à respectivement 3418 et 3421 cm^{-1} . Les bandes C-H aromatiques calculées sont dans la gamme $[3061-3252] \text{ cm}^{-1}$ pour **L1**, 3256 cm^{-1} pour $[\text{Cu}(\text{L1})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**), et 3273 cm^{-1} pour $[\text{Zn}(\text{L1})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**). La bande large à 1639 cm^{-1} attribuée à la vibration d'élongation $\nu(\text{C}=\text{N})$ de Hmbm a subi un déplacement bathochrome à 1555 et 1585 cm^{-1} pour les complexes **3** et **4** respectivement, indiquant la coordination du ligand à l'ion métallique par l'intermédiaire de l'atome d'azote.⁸² Les fréquences calculées donnent 1629 cm^{-1} pour le ligand, 1548 cm^{-1} pour $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et 1568 cm^{-1} pour $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**). Ce changement peut s'expliquer par le don d'électrons de l'azote du benzimidazole aux orbitales d vacantes de l'ion métallique.

⁸²P.A. Ajibade, G.A. Kolawole, P. O'Brien, M. Holliwel, J. Raftery, *Inorg. Chem. Acta*, **2006**, 359, 3111-3116.

L'apparition de nouvelles bandes d'intensité moyenne à 1628 et 1647 cm^{-1} dans les spectres des complexes **3** et **4** respectivement, assignable à la fréquence de vibration asymétrique $\nu(\text{C}=\text{O})$, indique que la coordination du groupe carboxylate par le biais de l'atome d'oxygène avec le centre métallique a bien eu lieu, comme révélé par les analyses par diffraction des rayons X. Ces bandes ont été théoriquement calculées à 1615 cm^{-1} pour $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**), et 1619 cm^{-1} pour $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**).

Le pic à 1454 cm^{-1} attribué à la vibration de déformation $\nu(\text{CH}_3)$ du ligand **L1**, n'a pas pratiquement subi d'altération suite à la complexation, il apparaît à 1447 et 1450 cm^{-1} pour les complexes **3** et **4**, respectivement. Les valeurs calculées sont 1475, 1434 et 1440 cm^{-1} pour Hmbm, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**), respectivement. La bande à 1312 cm^{-1} attribuée à la vibration de déformation $\nu(\text{OH})$ pour le ligand Hmbm et à 1393 cm^{-1} pour les deux complexes, ont été calculées à 1312 cm^{-1} pour Hmbm et à 1399 cm^{-1} pour les complexes **3** et **4**. La participation de l'ion hydroxyle à la complexation est également étayée par le déplacement, vers des fréquences plus élevées de 77 et 72 cm^{-1} , du pic attribué à la vibration d'élongation $\nu(\text{C}-\text{OH})$ dans les complexes **3** et **4**, respectivement, par rapport à celle du ligand libre ($\nu(\text{C}-\text{OH}) = 1007 \text{ cm}^{-1}$). Cela confirme la participation de l'atome d'oxygène à la coordination. Les calculs théoriques donnent ces fréquences à 1235, 1084 et 1046 cm^{-1} pour Hmbm, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**), respectivement.

Les fréquences de vibration calculées sont dans un accord raisonnable avec les données expérimentales. Les diverses informations extraites des études des spectres IR (expérimental et théorie) suggèrent donc une coordination des atomes N et O du ligand et des atomes d'oxygène carboxylique à l'ion de métal de transition. Pour une meilleure lisibilité, les spectres IR superposés sont illustrés dans la figure 1.16 et les données spectrales collectées dans le tableau 1.9.

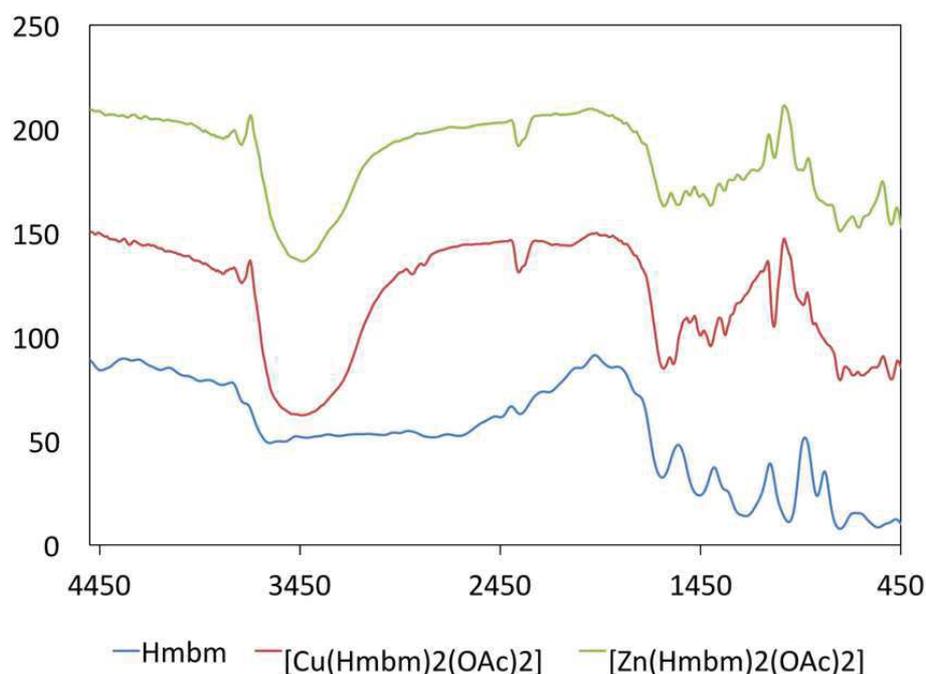


Figure 1.16: Spectres IR superposés de Hmbm, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$

Tableau 1.7: Fréquences vibrationnelles expérimentales et calculées (cm^{-1}) avec CAM-B3LYP pour Hmbm, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

Assignement	Hmbm		$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$		$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$	
	Exp.	Calculée	Exp.	Calculée	Exp.	Calculée
$\nu(\text{C-H})$ (élongation)	2900-3500	3061-3252	3418	3256	3421	3273
$\nu(\text{C=N})$ (élongation)	1639	1629	1555	1548	1585	1568
$\nu(\text{C-OH})$ (élongation)	1007	1235	1084	1084	1079	1046
$\nu(\text{C-H}_3)$ (élongation)	1454	1475	1447	1434	1450	1440
$\nu(\text{C=O})$ (élongation)	-	-	1628	1615	1647	1619
$\nu(\text{HO})$ (déformation)	1312	-	1393	1312	1393	1399

b. Etude des spectres électroniques

Le spectre de ligand **L1** montre une bande d'absorption forte à $\lambda_{\text{max}} = 219 \text{ nm}$ (**I**) et 3 bandes larges à 244 (**II**), 268 (**III**) et 280 nm (**IV**) attribuable à des transitions intra-ligand $\pi-\pi^*$. La bande d'absorption nette à $\lambda_{\text{max}} = 219 \text{ nm}$ a subi un déplacement vers des longueurs d'onde plus basses (ipsochrome) à $\lambda_{\text{max}} = 212 \text{ nm}$ pour le complexe **3** et $\lambda_{\text{max}} = 216 \text{ nm}$ pour le complexe **4**. Les énergies excités calculées par la TD-DFT avec CAM-B3LYP (Tableau 1.10), montre que le ligand présente une bande d'absorption expérimentale bien résolue à 219 nm (**I**)

qui prend sa source dans le premier état de transition excité HOMO \rightarrow LUMO avec un caractère π - π^* . Cette bande est obtenue théoriquement à 218 nm. Les 3 bandes larges observées sur le spectre de **L1** ont été décalées vers des longueurs d'onde légèrement plus élevées (déplacement bathochrome) pour les bandes **(II)** et **(III)** à 244 \rightarrow 245-255 nm et 268 \rightarrow 270-273 nm, respectivement, la bande **(IV)** a subi un léger déplacement ipsochrome (280 \rightarrow 277-278 nm). Pour les deux complexes, les longueurs d'onde calculées en phase gazeuse ou en solvant-modèle sont du même ordre de grandeur et en bon accord avec les valeurs expérimentales (Tableau 1.10). Par exemple, la valeur expérimentale de la forte bande **(I)** à 212 nm pour le complexe **3**, a été calculée à 213/208 nm en phase gaz /solvant. Pour [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂], les nombres d'onde calculées en phase gazeuse de la bande **(I)** ainsi que les trois autres **(II-IV)** sont pratiquement similaires aux valeurs expérimentales accusant une très légère variation de 1 à 6 nm en utilisant le modèle-solvant (Tableau 1.8).

Le spectre de [Cu(Hmbm)₂(OAc)₂] montre une bande d'absorption expérimentale à 245 nm **(II)** qui est théoriquement obtenu à 244/247 nm (phase gaz/solvant). Cette bande est attribuée à la transition HOMO \rightarrow LUMO / HOMO-7 \rightarrow LUMO en phase gaz/solvant, tandis que pour [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] les valeurs expérimentales et théoriques sont de 255 nm et 250/253 nm respectivement, et ont été attribuées à la transition HOMO-4 \rightarrow LUMO/HOMO-7 \rightarrow LUMO en gaz phase/solvant. Ces bandes d'absorption détectées dans la région 210-285 nm ont été assignées à la transition π - π^* . En outre, en solution concentrée (10^{-3} M), une bande de transfert de charge large attribuée à la liaison [M(II)-N] centrée à 553,4 et 542,8 nm pour les complexes **3** et **4**, respectivement (Figure 1.17), montre que l'azote est bien coordonné au centre métallique.¹²

La transition de faible intensité de type d \rightarrow d fréquemment rencontrée dans les complexes octaédriques de Cu(II) sous forme de "bosse" forte,⁹ est également observée à 718.9 nm (Figure 1.17). De plus, les valeurs du coefficient d'extinction molaire ϵ (exprimé en log ϵ) affichent des variations importantes et parfois très significatives comparées à celle du ligand libre (voir partie expérimentale), ce qui confirme la formation des complexes. Les bandes d'absorption correspondent pour la plupart à des transitions π - π^* . Pour les deux complexes, les transitions associées aux états excités sont décrites par une liste substantielle de transitions orbitales avec des coefficients de même ampleur que les résultats obtenus. Les spectres électroniques superposés de Hmbm et de ses complexes enregistrés dans MeOH à 10^{-5} M (10^{-3} M, encart) sont illustrés dans la figure 1.17. Les longueurs d'onde expérimentales et calculées λ (nm), énergie d'excitation E (eV) avec le nombre d'état de transition (cité entre parenthèses), force

(f) de l'oscillateur, et les attributions des états de transition principaux avec leur contribution des complexes **3** et **4** en phase gaz et en modèle-solvant sont répertoriés dans le Tableau 1.8.

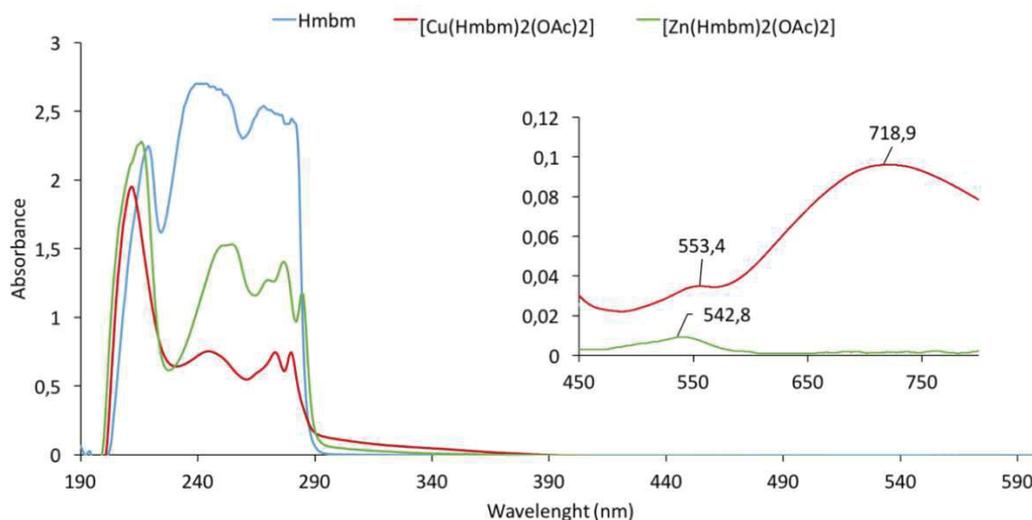


Figure 1.17 : Spectres électroniques superposés de Hmbm, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ à $c=10^{-5}$ M et $c=10^{-3}$ M (encart).

Une description qualitative des excitations électroniques en utilisant les orbitales de transition naturelle (NTOs),⁸³ illustrée par les surfaces d'isodensité des orbitales moléculaires sélectionnés de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$, sont reproduites dans la figure 1.18.

⁸³ R. L. Martin, J. Chem. Phys. **2003**, *118*, 4775.

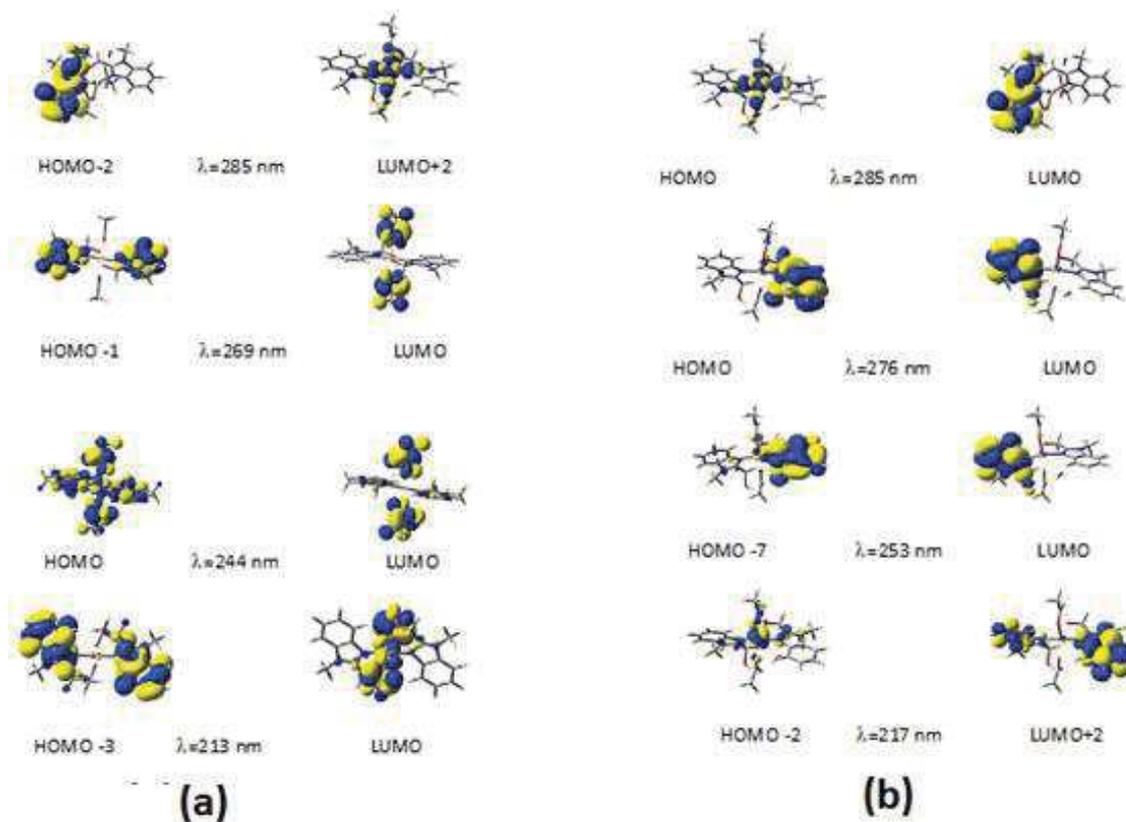


Figure 1.18: Représentation des surfaces d'isodensité électronique des orbitales moléculaires sélectionnées de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (a), et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (b).

L'analyse de la structure électronique et les calculs des transitions NTOs montrent que cette transition originarie des orbitales π (Hmbm) subi un transfert de charge vers l'orbitale $d(\text{Cu})$, et par conséquent correspond à un transfert de charge de ligand-métal (LMCT). La bande d'absorption de basse énergie à 212 nm (213 nm pour CAM-B3LYP) observée sur le spectre de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ a été identifiée à la transition HOMO-3 \rightarrow LUMO et correspond à un transfert de charge de type LMCT, clairement représentée dans la figure 1.18. La bande d'absorption (II) de Hmbm à 244 nm correspond principalement à un transfert de charge intra-ligand de type $\pi-\pi^*$ HOMO \rightarrow LUMO (Figure 1.18).

Les bandes (II) à (IV) du complexe **3** obtenues avec CAM-B3LYP revêtent un caractère de transfert de charge de type LMCT du fait que l'électron est transféré d'une orbitale moléculaire impliquant une orbitale π de Hmbm à une orbitale de type d de l'atome de Cu. L'influence de l'interaction d'échange à longue distance des niveaux énergétiques avec CAM-B3LYP donne un écart HOMO-LUMO beaucoup plus important dans les spectres d'absorption du complexe du cuivre divalent. Les surfaces d'isodensité électronique des états excités et le caractère de transfert de charge des transitions électroniques ont été caractérisés en traçant les orbitales de transition naturelle des états de transition principaux et ont été assignés à des transferts LMCT.

Tableau 1.8: Longueur d'onde λ (nm) expérimentale et calculée avec CAMB3LYP, énergie d'excitation E (eV) avec le nombre d'états de transition (cité entre parenthèse), force de l'oscillateur (f), attribution des états de transition principaux avec leur contribution en phase gaz et en modèle-solvant.

	$\lambda_{Exp.}$ (nm)	$\lambda_{calcd.}$ (nm)		Energie d'excitation (eV)		Force de l'oscillateur (f)		Identification des transitions et contribution	
		Gaz	Solvant	Gaz	Solvant	Gaz	Solvant	Gaz	Solvant
[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]									
Bande IV	280	285	286	4.35 (S:7)	4.33 (S:7)	0.0001	0.0001	H-2→L+2 (19%)	H-3→L+2 (23%)
Bande III	273	266	269	4.65 (S:9)	4.608 (S:9)	0.0815	0.109	H-9 →L (40%)	H-1 →L (52%)
Bande II	245	244	247	5.07 (S:14)	5.006 (S:14)	0.0106	0.040	H → L (48%)	H-7 → L (54%)
Bande I	212	213	208	5.805 (S:33)	5.951 (S:33)	0.0013	0.024	H-3→L (76%)	H-10 →L (89%)
[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]									
BandeIV	285	282	285	4.391 (S:9)	4.338 (S:9)	0.0016	0.0004	H-3→L (40%)	H →L (30%)
BandeIII	270	274	276	4.512 (S:10)	4.478 (S:12)	0.0002	0.0007	H-5 →L (31%)	H →L (61%)
Bande II	255	250	253	4.952 (S:15)	4.898 (S:15)	0.0007	0.0021	H-4 → L (28%)	H-7 → L (32%)
Bande I	216	217	219	5.705 (S:31)	5.638 (S:32)	0.0762	0.139	H-2→L+2 (31%)	H-1→L+1 (20%)

II.3 Etude cristallographique

Les données cristallographiques et les paramètres de structure affinés des complexes [Cu(Hmbm)₂(Oac)₂] (**3**) et [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] (**4**) sont données dans l'annexe (Tableau A-4).

II.3.1 Structure cristalline de [Cu(Hmbm)₂(OAc)₂] (**3**)

Le complexe de Cu(II) cristallise dans le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$. L'unité asymétrique est constituée par une moitié de la molécule, l'autre moitié étant générée par un centre d'inversion. Six atomes donneurs entourent l'ion métallique formant un composé hexacoordonné. L'ion Cu(II) est coordonné par deux Hmbm en mode bidentate à travers les

atomes d'azote et d'oxygène et il est également coordonné à deux atomes d'oxygène carboxylique, le complexe présente une géométrie octaédrique (Figure 1.19(A)).

La longueur de liaison Cu—N (1.9848(15) Å) et les distances Cu—O1_{oco} (1.9929(14) Å) sont très proches et plus courtes que la longueur de la liaison Cu—O3_{OH} (2.524(15) Å). La différence des longueurs de liaison est due à l'effet de distorsion *Jahn-Teller*, effet fréquemment observé dans les complexes octaédriques du cuivre II⁸⁴. L'écart de ces valeurs de l'idéale 90° indique une géométrie octaédrique déformée. Les liaisons Cu—N et Cu—O1_{oco} occupent le plan équatorial et la liaison Cu—O3_{OH} complète l'octaèdre en position axiale. Les angles de liaison N1—Cu—O1_{oco} et N1—Cu—O3_{OH} sont égaux à 91.15(7) et 74.34(6)°, respectivement, ceux de X—Cu—X sont identiques [N1—Cu—N1 = ocoO1—Cu—O1_{oco} = OH₃—Cu—O3_{OH} = 180°](Tableau 1.9). Les distances et les valeurs des angles de liaison sont dans la gamme de valeurs acceptées, CSD.⁸⁵

L'empilement du cristal peut être décrit comme des couches doubles selon l'axe c (b = 0 et b = 1) parallèle au plan (010). Ces couches sont connectées entre elles par des interactions de type liaison hydrogène C—H···O (Figure 1.20). Des paramètres supplémentaires de liaison hydrogène sont répertoriés dans le tableau 1.10. L'empilement est consolidé par des interactions π — π avec une distance de centroïde à centroïde variant de 3.7324(17) Å à 3.9323(16) Å et une interaction intermoléculaire faible C3—H3_c···Cg1 (C4—C9) avec une distance de C···Cg de 3.613(4) Å et un angle C—H···Cg de 133° (Tableau 1.11). Ces interactions relient la molécule avec la couche et aussi les couches entre elles, renforçant ainsi la cohésion de la structure.

II.3.2 Structure cristalline de [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] (4)

[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] (4) cristallise dans le système monoclinique avec le groupe d'espace C2/c (Table A-3, annexe). L'affinement de la structure montre que l'atome d'oxygène du ligand Hmbm occupe deux sites (O6A et O6B) de façon désordonnée avec des facteurs d'occupation de 0.68 et 0.32, respectivement. Dans ce complexe, deux ligands Hmbm sont coordonnés à l'ion Zn(II) en modemonodentate par le biais de l'atome d'azote, et deux ions acétate par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène carboxylique. Le composé tétra-coordonné présente une géométrie tétraédrique déformée (Figure 1.19(B)). Les longueurs de liaisons autour du centre métallique sont de l'ordre de 2.006(2)—2.039(2) Å pour la liaison N—Zn et 1.983(2)—

⁸⁴ G.L. Miessler, D.A. Tarr, *Inorganic Chemistry*. Third ed. Pearson Prentice Hall, St Olaf College Northfield, Minnesota, 2004.

⁸⁵ C. R Groom, F. H Allen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 662-671.

2.002(2) Å pour O—Zn. Les angles de liaison N1—Zn—O1_{OCo} et N1—Zn—N1a sont 102.54(9) et 141.40(9)°, respectivement (Tableau 1.9).

L'empilement cristallin peut être décrit comme une alternance de couches parallèles au plan (001) (Figure 1.21). Dans ces couches, la disposition de chaque molécule induit une forte interaction π - π entre deux cycles phényle (3.6066(17) Å) et entre les noyaux imidazole et phényle (3.5884(18) Å). Le complexe présente des liaisons hydrogènes de type O—H \cdots O et C—H \cdots O. Des paramètres supplémentaires d'hydrogènes sont répertoriés dans le tableau 1.10. L'empilement est également renforcé par des interactions C11—H11c... Cg3 (C4—C9) avec une distance C \cdots Cgde 3.695(6) Å et un angle C—H \cdots Cg de 136° (Tableau 1.11).

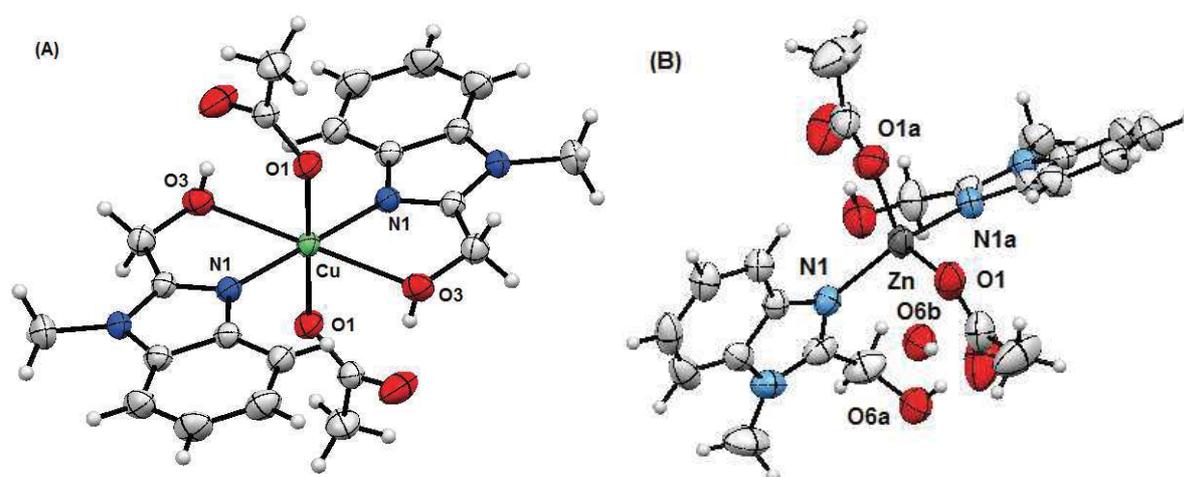


Figure 1.19: ORTEF-Plot des structures moléculaires des complexes [Cu(Hmbm)₂(OAc)₂] (**3**) et [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] (**4**) dans le cristal et la numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires. Couleurs utilisées Bleu: azote, rouge: oxygène, Cu : vert, Zn : gris).

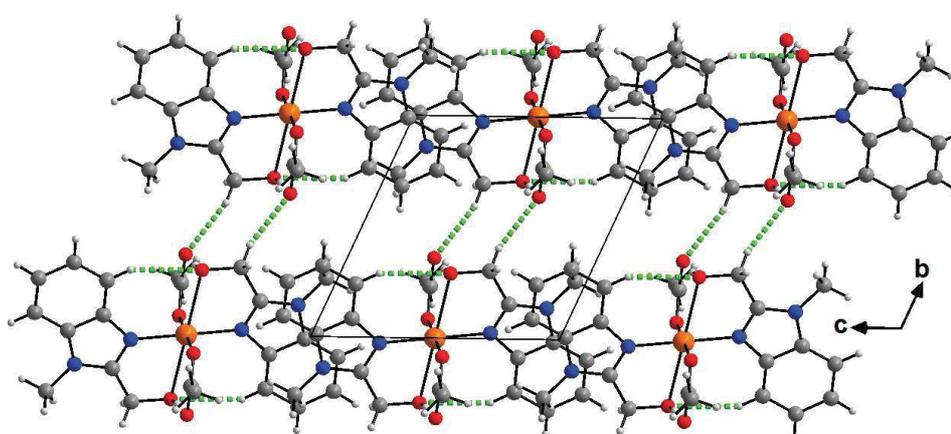


Figure 1.20: Vue de la structure cristalline du complexe **3** montrant deux couches à $b=0$ et $b=1$ le long de l'axe a . Les liaisons hydrogène C—H \cdots O sont représentées sous forme de pointillés verts reliant les couches entre elles.

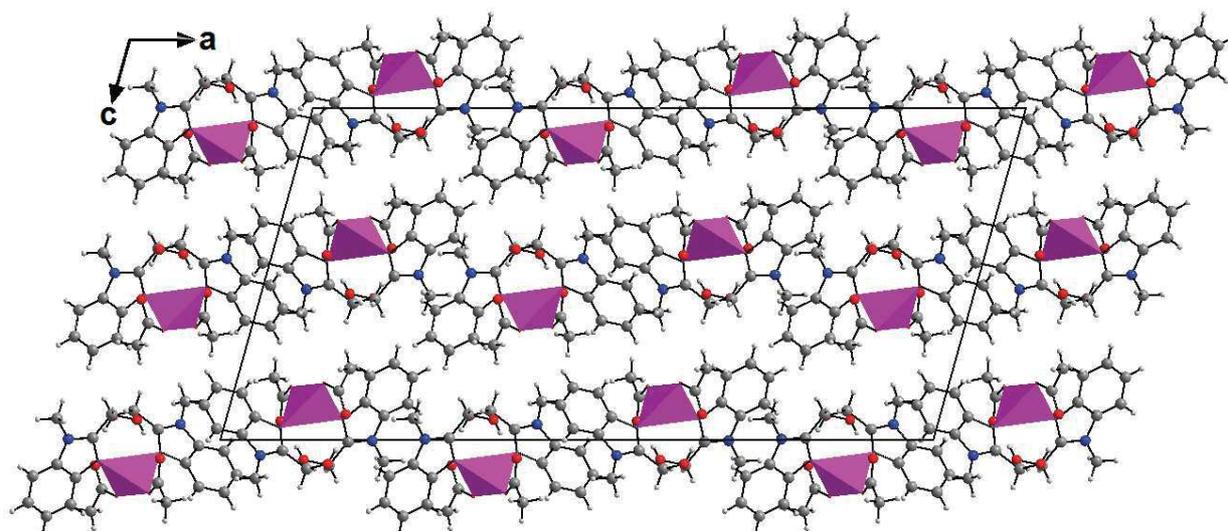


Figure 1.21: Vue de la structure cristalline du complexe 4 montrant des couches à $c = 0$, $c = 1/2$ et $c = 1$ parallèles au plan (001).

Tableau 1.9: Distance (Å) et angle (°) mesurés expérimentalement (avec estimation écart-type) et calculés avec CAMB3LYP pour $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$				$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$			
Longueur de liaison (Å)							
	Expérimental	Théorique			Expérimental	Théorique	
		Gaz	Solvant			Gaz	Solvant
Cu-O3	1.9929(14)	1.996	2.014	Zn-O3	1.983(2)	1.985	2.012
Cu-O2	1.9929(14)	1.996	1.974	Zn-N8	2.006(2)	2.015	2.031
Cu-N4	1.9848(15)	1.971	1.974	Zn-N9	2.039(2)	2.038	2.031
Cu-N3	1.9848(15)	1.971	2.014	Zn-O2	2.002(2)	1.975	1.995
Cu-O3	2.524(15)	2.467	2.460				
Cu-O1	2.524(15)	2.467	2.460				
Angles (°)							
O2-Cu-O1	88.86(7)	88.05	88.95	O3-Zn-O2	101.54(11)	109.11	101.45
N3-Cu-O2	91.15(7)	91.85	91.22	O2-Zn-N9	108.37(9)	103.25	104.72
O3-Cu-N4	91.15(7)	91.85	91.22	N9-Zn-O3	97.20(10)	99.55	95.68
N3-Cu-O2	91.15(7)	91.85	91.22	O3-Zn-N8	102.54(9)	100.45	100.33
O3-Cu-N4	105.66	104.60	104.49	N9-Zn-N8	141.40(9)	138.12	142.05

Tableau 1.10 : Distances (Å) et angles (°) de liaison hydrogène opérant dans la structure cristalline de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**).

D–H...A	$d(\text{D–H})$	$d(\text{H...A})$	$d(\text{D–A})$	D–H–A	Symétrie
$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (3)					
C1–H1b...O2	0.97	2.52	3.466(4)	163	1-x,1-y,1-z
C5–H1...O3	0.93	2.59	3.407(3)	147	1-x,-y,1-z
C11–H11b...O1	0.96	2.58	3.515(3)	165	-x,-y,1-z
O3–H3...O2	0.82	1.76	2.573(3)	175	-1+x, y, z
$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (4)					
C6–H6b...O6b	0.93	2.44	3.246(5)	144	1/2-x,3/2-y,1-z
C9–H9...O2	0.93	2.50	3.194(4)	131	x,y,z
O5a–H5a...O4	0.82	1.71	2.534(4)	177	x,y,z
O5b–H5b...O3	0.82	1.71	2.491(6)	158	x,y,z

Tableau 1.11: Interactions inter- et intramoléculaire C–H...Cg (C–H... π ; Å, °) opérant dans la structure cristalline de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$

C–H...Cg	$d(\text{C–H})$	$d(\text{H...Cg})$	$d(\text{C–Cg})$	C–H–Cg	Symétrie
$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (3)					
C3–H3c...Cg1 (C4-C9)	0.97	2.89	3.613(4)	133	1-x,-y,-z
$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (4)					
C20–H20c...Cg3 (C4-C9)	0.97	2.95	3.695(6)	136	x,1+y,z

a) Optimisation des structures

Les paramètres géométriques sélectionnés pour les deux complexes dans l'état fondamental calculés par la DFT en utilisant la densité fonctionnelle CAM-B3LYP en phase gazeuse et dans le modèle-solvant, ainsi que les données expérimentales sont présentées dans le tableau 1.9. Les longueurs des liaisons calculées avec CAMB3LYP sont pratiquement similaires aux valeurs expérimentales avec de très légères variations [0,001-0,057] Å (Tableau 1.9). Une comparaison approfondie des angles de liaisons calculées à l'aide de CAM-B3LYP avec les valeurs expérimentales pour les deux complexes, montre que les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant le modèle-solvant (Tableau 1.9). Les calculs théoriques sont similaires aux valeurs expérimentales avec des écarts compris entre (-1,170°) et (+0,09°) pour $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et dans la gamme [(-0,650°)–(+3,65°) pour $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. Les paramètres structuraux calculés avec CAM-B3LYP pour les complexes sont en très bon accord

avec l'expérimental, et en particulier en utilisant le modèle-solvant. Les structures optimisées de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ sont indiquées dans la figure 1.22.

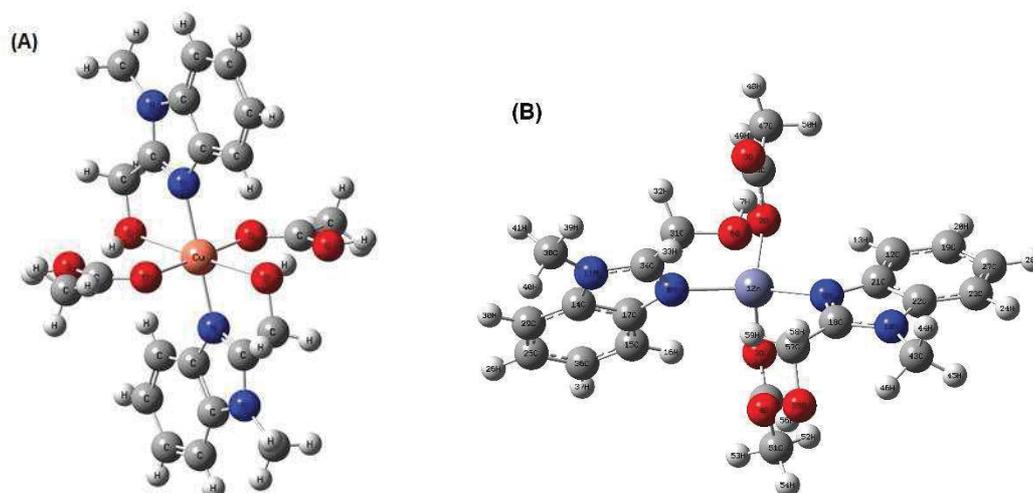


Figure 1.22 : Structures optimisées de $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**)

b) Distribution de charge atomique

La distribution de charges atomiques sur les atomes du ligand libre et des complexes a été déterminée par analyse des populations naturelles (NPA) en phase gaz, à l'aide de la densité fonctionnelle CAM-B3LYP. Les résultats de distribution de charge au voisinage des atomes de cuivre et de zinc, montre que la densité électronique autour des atomes N et O a légèrement augmenté par rapport à celle du ligand libre, tandis que celle du métal a fortement diminué. La charge formelle de ions Cu et Zn est + 2, et après complexation (coordination) la charge chute à +0.723 et +0.890 dans $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**3**) et $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (**4**) respectivement, indiquant des transferts de charge du ligand **L1** à l'ion métallique (Tableau 1.12).

Tableau 1.12: Distribution des charges atomiques (NPA) dans $\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2$, $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ et Hmbm.

Atome	Hmbm	$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$	$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$
M	-	0.723	0.890
O _{OH}	-0.748	-0.679	-0.570
O _{OCO}	-	-0.540	-0.849
N	-0.496	-0.433	-0.455

III. Mesure *in vitro* de l'activité anti-oxydante : le test DPPH.

Principe du test DPPH : le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyl) ou DPPH \cdot est un radical libre très stable. Sa stabilité est due à la délocalisation importante de l'électron célibataire sur la totalité de la molécule empêchant ainsi la dimérisation de se produire comme c'est souvent le cas pour les radicaux (Figure 1.23). D'autre part, cette délocalisation est à l'origine de la coloration violette en solution éthanolique (ou méthanolique) caractérisée par une bande d'absorption dans le visible à 517 nm. L'addition du radical DPPH \cdot à une solution contenant un antioxydant potentiel et pouvant céder un atome d'hydrogène entraîne une diminution de la coloration violette et l'apparition de la forme réduite du DPPH. Si nous représentons le radical DPPH \cdot et la molécule donneuse d'hydrogène par MH, la réaction peut s'écrire de la façon suivante :



Où DPPH-H est la forme réduite et M \cdot le radical généré.

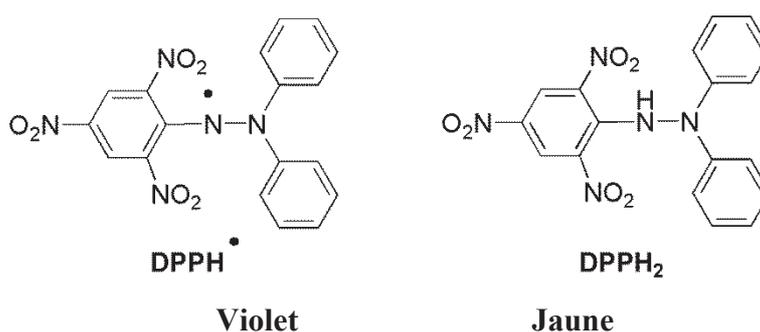


Figure 1.23: DPPH : forme active et forme réduite.

L'activité anti-oxydante de **Hmbm** et des complexes **1-4** a été réalisée *in vitro* en utilisant le test DPPH \cdot . Cet essai nous permet de mesurer la capacité de donneur d'hydrogène ou l'activité anti-radicalaire (captage d'électron) de composés antioxydants pour convertir le radical libre stable DPPH \cdot (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl) en DPPH-H (2,2-diphényl-1-picrylhydrazine).⁸⁶ L'acide ascorbique (Asc) a été utilisé comme antioxydant standard. L'analyse a été effectuée selon la procédure de Vijesh et coll.⁸⁷, le protocole utilisé est décrit dans la partie expérimentale.

⁸⁶J. Ancerewicz, E. Migliavacca, P.A. Carrupt, B. Testa, F. Bree, R. Zini, J.P. Tillement, S. Labidelle, D. Guyot, A.M. Chauvet-Monges, A. Crevat, A. Le Ridant, *Free Radical Biol. Med.* **1998**, 25,113.

⁸⁷A.M. Vijesh, M. Isloor, S.K. Peethambar, K.N. Arulmoli, N.A. Isloor, *Euro. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5591.

Pour minimiser les écarts, les expériences ont été effectuées trois fois. Le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH a été calculé selon l'équation suivante :

$$I (\%) = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs contrôle}} \times 100$$

où Abs contrôle est l'absorbance du DPPH radical + méthanol ; Abs échantillon est l'absorbance du DPPH radical + test échantillon/standard Asc.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1.13) et le profil d'activité DPPH des complexes synthétisés, de **Hmbm** ainsi que celui des deux sels de cobalt $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et Co(OAc)_2 pris comme exemple, est illustré dans la figure 1.24.

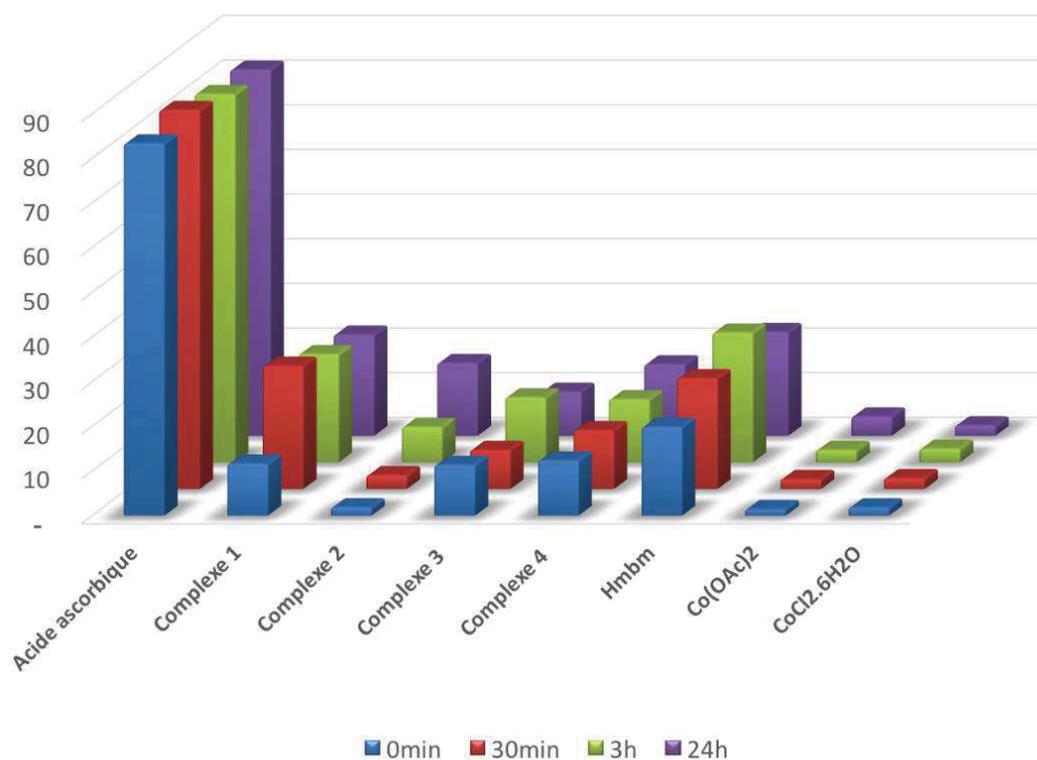


Figure 1.24 : Profil d'activité DPPH de **Hmbm**, de ses complexes 1-4, et des sels de Co(II).

Tableau 1.13 : Mesure de l'activité antioxydante de Hmbm (**L1**), de ses complexes **1-4**, de Co(OAc)₂ et CoCl₂.6H₂O à c = 100 µg/mL

Entrée	Composé	% Inhibition du radical libre DPPH *			
		0 min	30 min	3h	24h
1	[Co(Hmbm) ₂ (Oac) ₂] (1)	11,63±5,04	27,60±1,73	24,23±3,11	22,67±1,01
2	[Co(Hmbm) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (2)	1,87±0,96	3,10±1,00	7,93±3,24	16,32±4,74
3	[Cu(Hmbm) ₂ (OAc) ₂] (3)	12,33±4,71	13,17±1,62	14,13±3,62	16,00±0,56
4	[Zn(Hmbm) ₂ (OAc) ₂] (4)	11,37±2,64	8,73±2,11	14,57±5,24	9,86±0,37
5	Hmbm	19,87±3,64	24,80±3,40	29,07±2,96	23,23±4,23
6	Co(OAc) ₂	1,45±1,45	2,25±1,77	2,77±0,89	4,32±2,65
7	CoCl ₂ .6H ₂ O	1,86±2,01	2,46±0,09	3,07±0,67	2,34±3,48
	Acide Ascorbique	83,33±1,22	84,87±1,18	82,47±3,02	81,96±0,82

*Moyenne de trois essais.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, l'activité antioxydante instantanée (t=0) du ligand libre **L1** mesurée est de 19,87 ± 3.64% (entrée 5). Après complexation, le pourcentage d'inhibition est pratiquement similaire pour les complexes **1, 3-4**, et se situe dans l'intervalle [11,37±2,64 – 12,33±4,71%], et il chute dramatiquement pour le complexe **2** (1,87 ± 0,96% vs 19,87 ± 3,64%). Après 24h d'incubation, l'activité anti-oxydante a pratiquement doublé passant de 11,63 ± 5,04% à 22,67 ± 1,01% pour le complexe **1** (entrée 1) et plus encore pour le complexe **2** passant de 1,87 ± 0,96% à 16,32 ± 4,74% (entrée 2). Pour le complexe **3**, on observe une légère augmentation à 16,00±0,56% (entrée 3), alors que le complexe **4** montre une diminution de l'activité anti-oxydante (9,86±0,37 vs 11,37±2,64%, entrée 4). Le complexe **1** montre une activité anti-oxydante très proche de celle du ligand libre (22,67 ± 1,01% vs 23,23 ± 4,23 %), mais bien supérieure à celle des autres complexes **2-4** et ce quel que soit le temps d'incubation (entrée 1 vs entrées 2-4). Aucune activité anti-oxydante significative n'a été observée pour Co(OAc)₂ et CoCl₂.6H₂O, pris comme exemples de sels de métaux de transition, qui présentent un pourcentage d'inhibition inférieur à 5%, quel que soit le temps d'incubation (entrées 6 et 7).

En résumé, tous les composés testés ont montré une activité anti-oxydante relativement modérée comparés au composé référence (Asc), à la concentration utilisée (c = 100 µg/mL). Hmbm possède une activité anti-oxydante comparable à celle du complexe **1**, mais plus élevée que les autres complexes, et ce quel que soit le temps d'incubation (entrée 5 vs entrées 1-4). La capacité d'inhibition des composés synthétisés du radical DPPH par rapport au composé standard peut être classée dans l'ordre suivant: acide ascorbique >> Hmbm ≥ **1**>**2** # **3**>**4** après 24h d'incubation.

IV. Conclusion

Quatre complexes de métaux de transition divalents tel que Co(II), Cu(II) et Zn(II) dérivés du (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (Hmbm/L1) ont été synthétisés et caractérisés par spectroscopie IR et UV-Vis, diffraction des rayons X, et autres analyses élémentaires. Dans les complexes (1-3), deux molécules de ligand Hmbm sont coordonnées en mode bidentate à l'ion M(II) (M=Co, Cu) par le biais des atomes d'azote et d'oxygène. L'ion métallique M(II) est aussi lié à une paire de groupement carboxylate (M=Co, Cu) ou à deux molécules d'eau (M=Co). Ces composés hexacoordonnés affichent une géométrie octaédrique déformée. En revanche, dans le quatrième complexe [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂], l'ion Zn(II) est entouré par quatre atomes donneurs (2 azotes provenant des ligands L1, et 2 atomes d'oxygène carboxyliques) exhibant une géométrie tétraédrique déformée. Les paramètres de géométrie, structures de l'état fondamental, orbitales frontières et les propriétés optiques de ces complexes ont été calculés en utilisant les méthodes DFT et TD-DFT en niveaux B3LYP et CAM-B3LYP, et sont en bon accord avec les valeurs expérimentales. Les orbitales occupées affichent un caractère d(Co) prononcé, tandis que les orbitales inoccupées montrent surtout le caractère π^* (Hmbm). La mesure *in vitro* de l'activité anti-oxydante du ligand et ses complexes métalliques contre le piègeur de radicaux libre DPPH à faible concentration (100 $\mu\text{g/mL}$), a montré un pouvoir antioxydant modéré comparé à celui du standard (Asc).

Au vu des résultats obtenus qui ont été jugés satisfaisants, la même démarche a été adoptée dans la synthèse et la caractérisation de nouveaux complexes de métaux de transition de Cd(II), Co(II), Zn(II), Ni(II), et Cu(II), avec comme ligand le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (Hmim/L2). Cette approche sera l'objet du chapitre qui suit.

Chapitre II :
Les complexes de métaux de
transition dérivés du (1-méthyl-1*H*-
imidazol-2-yl) méthanol : synthèse,
caractérisation, évaluation
biologique et étude théorique.

I. Introduction

Les hétérocycles sont importants, non seulement en raison de leur abondance et de leur extraordinaire diversité, mais surtout en raison de leur utilité aussi bien dans le domaine biologique, médical et autre pharmaceutique (vitamines, hormones, antibiotiques, ...), que technique et technologique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants...).⁸⁸

Parmi les diverses classes de composés hétérocycliques, l'imidazole et ses dérivés occupent une place particulière. Ces 1,3-diazoles ont acquis une importance remarquable en raison de leurs larges applications comme ligands supramoléculaire, médicaments, matériaux synthétiques, produits agrochimiques, accepteurs artificiels et catalyseurs biomimétiques.^{89,90}

Les composés comportant le système d'anneau imidazole ont montré de nombreuses propriétés pharmacologiques et jouent un rôle important dans les processus biochimiques.^{91,92} On retrouve cette molécule de structure particulière dans d'importants blocs de construction biologiques, tels que l'adénine, la guanine, l'histidine, la thiamine (vitamine B1) et plusieurs autres biomolécules.⁹³ Certains dérivés de l'imidazole présentent des activités biologiques intéressantes tels des antimicrobiens,⁹⁴ anti-inflammatoires,⁹⁵ antifongiques,⁹⁶ antitumoraux,⁹⁷ antihypertenseurs,⁹⁸ anti-protozoaires,⁹⁹ antidiabétiques,¹⁰⁰...etc, ce sont également de puissants et sélectifs inhibiteurs de la HETE synthase.¹⁰¹

⁸⁸ T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications". 2nd edition, eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (Germany). **2003**.

⁸⁹ (a) S.J. Dalgarno, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B.* **2009**, *105*, 190-205; (b) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo. *Mar. Drugs.* **2009**, *7*, 705-753; (c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1143-1191.

⁹⁰ H.Y. Jiang, C.H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.B. Lan, R.G. Xie, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 288-294; (b) J.M.D. Storey, G. Williamson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7337-7339; (c) J.S. You, G.L. Zhang, J.B. Lan, X.Q. Yu, Q.X. Xiang, R.G. Xie, *Chem. Com.* **2001**, *18*, 1816-1817.

⁹¹ (a) B. Nasimham, D. Sharma, P. Kimar, *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 1111-1118; (b) A.G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Ed., Wiley-VCH., New York, 2011.

⁹² (a) F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571-4624; (b) E.V Aleksandrova, A.N. Kravchenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 261-289.

⁹³ (a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. de Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S.A. Trammell, M.H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) G. Ataie, A.A. Moosavi-Movahedi, A.A. Saboury, G.H. Hakimelahi, J.R. Hwu, S.C. Tsay, *Int. J. Biol. Macromol.* **2000**, *27*, 29-33.

⁹⁴ M. Sanchez-Moreno, F. Gomez-Contreras, P. Navarro, C. Marin, I. Ramirez-Macias, F. Olmo, A.M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M.J.R. Yunta, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 387-397.

⁹⁵ T. Scior, D.M. Domeyer, K. Cuanalo-Contreras, S.A. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1526-1539.

⁹⁶ J. J. Chen, C.M. Li, J. Wang, S. Ahn, Z. Wang, Y. Lu, J.T. Dalton, D.D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782-4795

⁹⁷ (a) H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640-647; (b) E. Kotteas, C. Alamara, M. Kiagia, K. Pantazopoulos, A. Boufas, A. Provata, A. Charpidou, K.N. Syrigos, *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 529-533; (c) I. Ali, M.N. Lone, H. Y. Aboul-Enein, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1742.

¹¹ M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, N. Nikbin, *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.

⁹⁹ S. Singh, N. Bharti, P.P. Mohapatra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1900-1947

¹⁰⁰ S.J. Dominianni, T.T. Yen, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2301-2306.

¹⁰¹ T. Nakamura, H. Kakinuma, H. Umemiya, H. Amada, N. Miyata, K. Taniguchi, K. Bando, M. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *4*, 333-336.

On retrouve ce type de structure également dans le domaine agrochimique,¹⁰² et dans celui de l'industrie¹⁰³ (catalyseur, retardateur de flammes, inhibiteur de corrosion des aciers...). Le schéma ci-dessous représente quelques dérivés de l'imidazole bioactifs commercialisés.

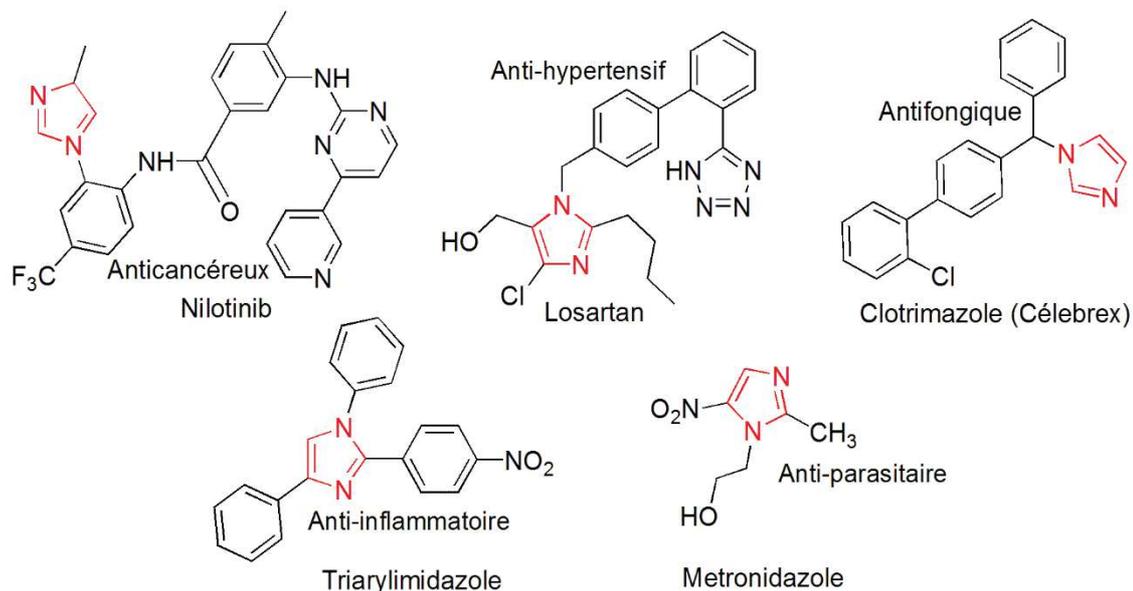


Figure 1.25 : Quelques dérivés de l'imidazole à activité biologique démontrée.

La recherche basée sur des complexes de coordination métalliques a attiré une attention considérable en raison de leurs applications potentielles comme matériaux fonctionnels, de leur diversité structurale et de leurs topologies. Dans ce contexte, l'imidazole et ses dérivés se trouvent liés à des métaux dans toute variété de modes de coordination. L'introduction de ligand flexible contenant le noyau imidazole constitue une stratégie efficace qui a trouvé son application dans la synthèse de polymères de structures diverses dotés de propriétés fonctionnelles nouvelles.^{104,105}

¹⁰² (a) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (b) L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl.* **1986**, 5, 12.

¹⁰³ (a) K.R Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, 68, 351-356; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatarkrishna, *anticorros. Met. & Mat.* **1997**, 44, 100-106; (c) F. Bentiss, M. Traisnel, M. J. Lagrenée, *Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, 99, 1-8.

¹⁰⁴ (a) F. Semerci, O.Z. Yesilel, F. Yüksel, *Polyhedron*, **2015**, 102, 1-7; (b) L.X. Sun; Y. Qi, Y.M. Wang, Y.X. Che, J.M. Zheng, *Cryst. Eng. Comm.* **2010**, 12, 1540-1547.

¹⁰⁵ Y. Yan, J. Zhang, L. Ren, C. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5232-5263.

En outre, la demande croissante de dérivés de substitués de l'imidazole pour concevoir de nouveaux catalyseurs et autres agents chélateurs de métaux est toujours d'actualité.^{106,107}

Dans le domaine médical, les médicaments à base de métaux sont largement utilisés pour le diagnostic et le traitement d'un éventail de maladies,^{108,109} et les complexes contenant des ligands dérivés de biomolécules ont attiré le plus d'attention en raison de leurs activités antimicrobiennes¹¹⁰ et leur capacité à protéger l'organisme et les cellules des dommages causés par les radicaux libres.¹¹¹

La recherche de complexes de métaux-coordination de faible toxicité, bio-disponibles et spécifiques, a fait l'objet d'efforts intenses dans le domaine médical,¹¹² et la conception de ligands appropriés dérivés de biomolécules, comme l'imidazole et ses dérivés, pourrait comporter ces fonctionnalités.

II. L'imidazole et les complexes de métaux de transition

L'inhibition de l'hyperactivité NHE-1 (échange le H⁺ intracellulaire avec le Na⁺ extracellulaire pour réguler le pH) serait un moyen efficace pour arrêter ces échanges d'événements et ainsi éviter les dommages causés au myocarde ischémique (contracture myocardique, nécrose, et arythmie). Le processus de nitration enzymatique de la tyrosine par l'intermédiaire de la *peroxydase* et de peroxy-nitrite peut être inhibé par des dérivés de thio-urée et sélénio-urée à base d'imidazole. L'inhibition de la nitration par des di-sélénio-urées prévient efficacement la nitration par la peroxy-nitrite, ce qui indique que la puissance inhibitrice des analogues de sélénium peut être améliorée en incorporant plus d'un fragment sélénio dans une seule molécule dans des médicaments antithyroïdiens, par exemple.¹¹³

¹⁰⁶ H. Zhou, M. Yu, G.-X. Liu, *Inorg. Chim. Acta.* **2016**, 439, 130-137

¹⁰⁷ M. Xiao, S. Ahn, J. Wang, J. Chen, D.D. Miller, J.T. Dalton, W. Li, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 3318-3329.

¹⁰⁸(a) F. Aman, M. Hanif, W.A. Siddiqui, A. Ashraf, L.K. Filak, J. Reynisson, T. Sohnel, S.M.F. Jameyson, C.G. Hartinger, *Organometallics*, **2014**, 33, 5546-5553; (b) M. Hanif, M.V. Babak, C.G. Hartinger, *Drug Discovery To day*, **2014**, 19, 1640-1648.

¹⁰⁹ A.A. Nazarov, C.G. Hartinger, P.J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* **2014**, 751, 251-260.

¹¹⁰ (a) B. Bertrand, P.E. Doulain, C. Goze, E. Bodio, *Dalton Trans*, **2016**, 45, 13005-13011; (b) S. Tetteh, D.K. Dodoo, R. Appiah-Opong, I. Tuffour, *Trans. Met. Chem.* **2014**, 39, 667-674.

¹¹¹ (a) A. Choudhary, R. Sharma, M. Nagar, M. Mohsin, H. S. Meena, *J. Chilean Chem. Soc.* **2011**, 56, 911-917; (b) P.E. Ikechukwu, P.E. Ajibade, *Rev. Org. Chem.* **2015**, 35, 191-224.

¹¹² (a) E. Alesio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2011; (b) S. Medici, M. Paena, V.M. Nurchi, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 284, 329-350.

¹¹³ K. P. Bhabak, K. S. Kumar, S. Jayavelu, G. Mugesh, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7343.

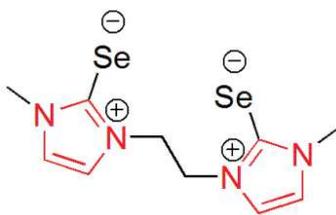


Figure 1.26 : Un inhibiteur du processus de nitration enzymatique de la tyrosine.

Dhayabaran et Coll.¹¹⁴ ont préparé toute une série de complexes bioactifs de Co(II), Cu(II), Ni(II) et Zn(II), avec comme ligand des bases de *Schiff* dérivés de l'histidine et de la 1,3-indandione (Fig. 1.27). Des investigations biologiques ont été menées pour étudier l'efficacité de l'interaction de ces complexes avec l'ADN de thymus de veau.

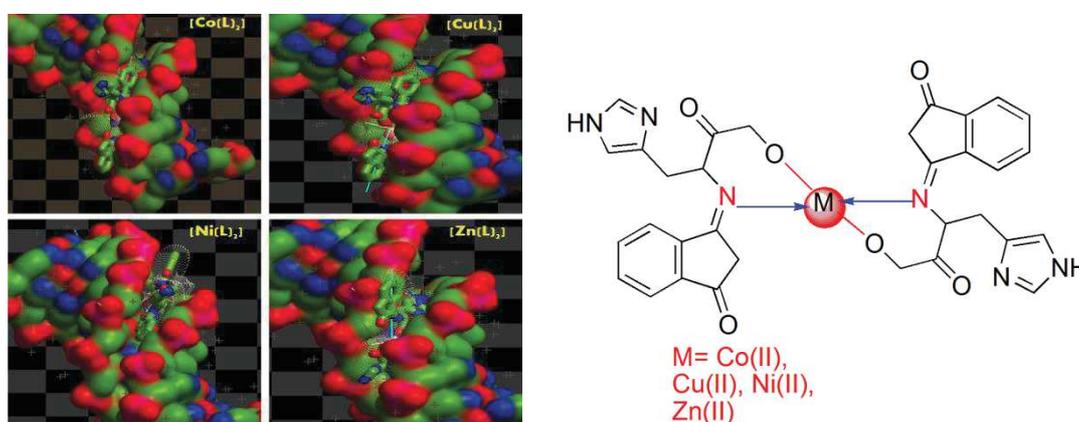


Figure 1.27 : Complexes mixtes imidazole-1,3-indandione et activité biologique

De nouveaux complexes de métaux de transition ($M(II) = Co, Ni, Cu$) contenant comme ligand une base de Schiff dérivée de l'imidazole [(2-((1*H*-imidazol-4-yl)méthylèneamino) benzylalcool (HL)] ont été préparés et caractérisés. Ces nouveaux complexes de coordination iso-structuraux, di.cationiques et contenant des anions perchlorate sous forme d'ions complémentaires, sont coordonnés de façon neutre à l'ion métallique ($M(II)=Co, Ni, Cu$) en mode tridentate donnant une géométrie octaédrique. L'évaluation de leur activité anti-oxydante (DPPH, ABTS et DMPD) a montré que ces composés possèdent une capacité de piégeage de radicaux remarquable.¹¹⁵

¹¹⁴ V.V. Dhayabaran, T.D. Prakash, R. Renganathan, E. Friehs, D.W. Bahnemann, *J. Fluoresc.* **2017**, 27(1), 135-150.

¹¹⁵ S. Demir, A. Guder, T. K. Yazıcılar, S. Caglar, O. Buyukgungore, *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**, 150, 821-828

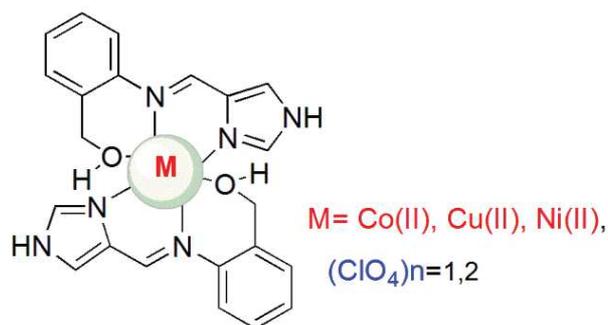


Figure 1.28 : Complexes de métaux de transition dérivés de base de Schiff à base d'imidazole à activité anti- radicalaire.

Récemment, *Nakahata et al.* ont procédé à la synthèse, la caractérisation et à l'évaluation de l'activité antimicrobienne et antifongique des complexes de cuivre (II) dérivé du composé hybride imidazole-hétéroaryle (hétéroaryle = pyridine, pyrazine et pyrimidine).¹¹⁶

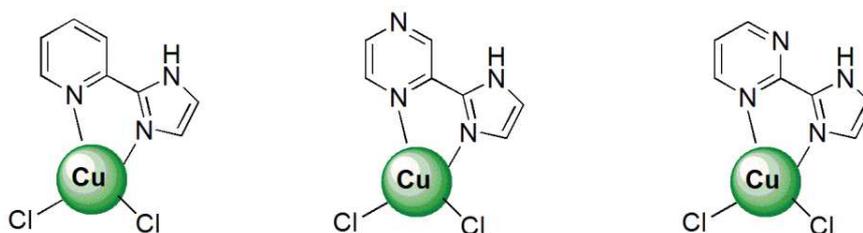


Figure 1.29 : Complexes de Cu (II) à base du dérivé hybride imidazole-hétéroaryle

Suite aux résultats encourageants obtenus dans la réaction de complexation du 1-(méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (**L1**) par des métaux de transition tel que Co(II), Cu(II) et Zn(II), nous avons étendu nos investigations au 1-(méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (**L2**) comme ligand de base, et nous l'avons soumis à l'action de divers sels de métaux divalents (Co, Cd, Ni, Cu et Zn), possédant des contre ions différents. A l'instar de ce qui a été décrit précédemment pour les complexes du benzimidazole, nous présentons également une description détaillée des structures, des données spectroscopiques de l'IR et UV-vis, ainsi qu'une évaluation de l'activité antimicrobienne et anti-oxydante.

¹¹⁶ D.H. Nakahata, M.A. Ribeiro, P.P. Corbi, D. Machado, M. Lancellotti, W.R. Lustri, A.M. da Costa-Ferreira, A.I.B. Formiga, *Inorg. Chem. Acta*, **2017**, doi/10.1016/j.ica.2017.01.05.

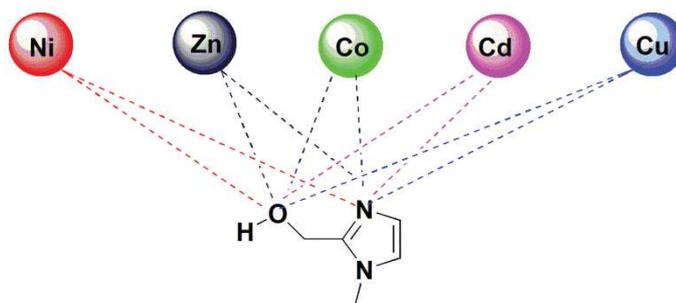


Figure 1.30 : Sites et modes de coordination possibles

III. Résultats et discussion

Le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (Hmim/L2) a été préparé à partir du 1-méthyl-1*H*-imidazole en présence de formaldéhyde aqueux dans le DMSO selon la procédure de Vanelle et *al.*,¹¹⁷ avec un rendement de 83%. Les complexes de métaux de transition du Cd (II), Co (II), Zn (II), Ni (II) et Cu (II) ont été obtenus avec des rendements variables par addition à la température ambiante (25°C) dans le DME anhydre de 0,5 éq. de sel métallique au ligand **L2** (ratio sel : L2 (1:2)). Les complexes obtenus sont stables à l'air et ont des points de fusion élevés. L'ensemble de ces réactions sont rassemblés dans le schéma synthétique général 1.11.

Comme le montre le schéma ci-dessous, la réaction de complexation du ligand **L2** a été réalisée avec divers sels de métaux divalents possédant comme contre ion, un groupement acétate [Co(OAc)₂, Cu(OAc)₂, Zn(OAc)₂ et Cd(OAc)₂], ou chlorure [CuCl₂, NiCl₂, CoCl₂. H₂O].

¹¹⁷ P. Vanelle, J. Maldonado, M.P. Crozet, B. Savornin, F. Delmas, L. Gasquet, P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 55.

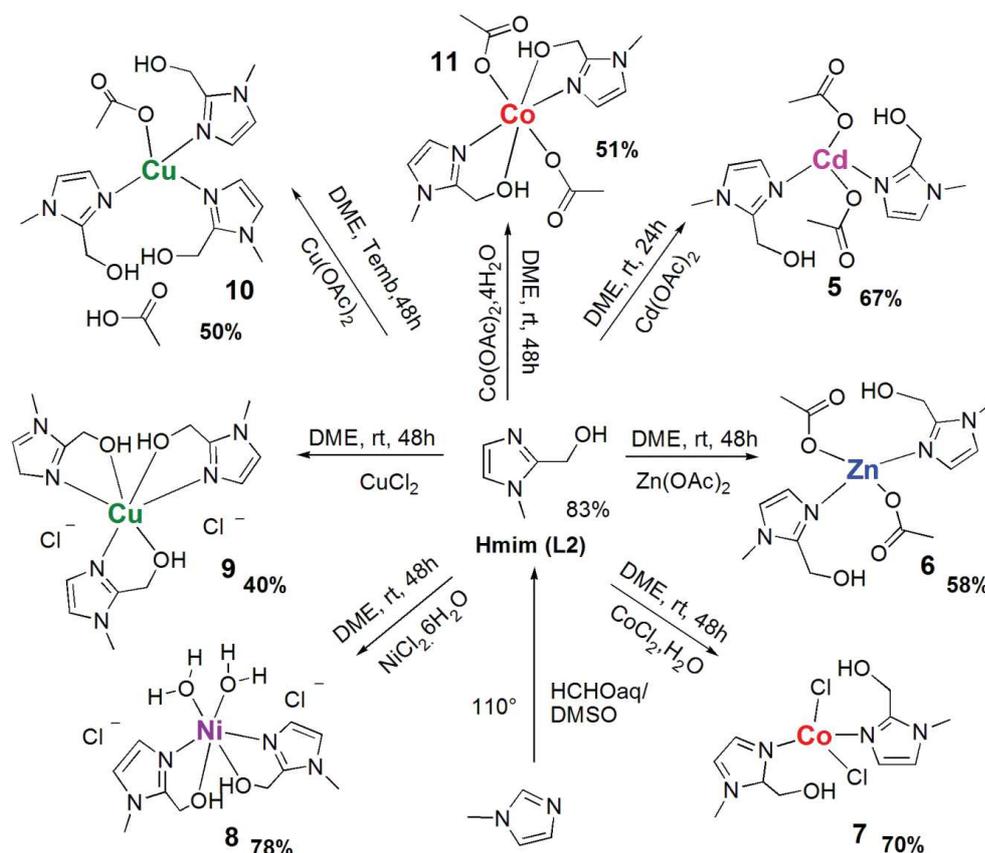


Schéma 1.11 : Schéma synthétique général

III.1 Caractérisation spectrales

III.1.1 Spectres infra-rouge

La comparaison des bandes d'absorption importantes de Hmim(L2) avec ceux des complexes **5-11**, peuvent être utiles pour prouver la formation de complexes.

Le spectre IR du ligand libre **L2** présente, trois larges bandes à 3382, 3124 et 2827 cm^{-1} attribuées à $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{CH aromatique})$ et $\nu(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$, respectivement. Dans les spectres des complexes **5-11**, ces bandes ont été déplacées sous forme de bandes relativement larges et de faible intensité dans les gammes [3253-3406], [3039-3147] et [2792-2943] cm^{-1} .

Le spectre du ligand libre montre une bande forte à 1600 cm^{-1} attribuable à la vibration d'élongation $\nu(\text{C}=\text{N})$. Après complexation celle-ci subit un déplacement bathochrome et apparaît dans l'intervalle [1558-1504] cm^{-1} , indiquant que la coordination de l'atome d'azote avec le centre métallique.⁷⁴ La bande intense à 1018 cm^{-1} attribuée à la fréquence de vibration $\nu(\text{C}-\text{O})$ de Hmim, reste pratiquement inchangée pour les complexes **5-7** (variation 0-12 cm^{-1}), indiquant que l'atome d'oxygène ne participe pas à la complexation, tandis que dans les

complexes **8-11**, on observe un déplacement vers des longueurs d'onde plus élevées avec une augmentation de 27 à 42 cm^{-1} par rapport au ligand libre.

En outre, la bande forte à 1434 cm^{-1} attribuable à la vibration de déformation asymétrique des groupes alkyles $\nu(\text{CH}_2/\text{CH}_3)$ pour Hmim, est déplacée vers des longueurs d'ondes plus faibles [1423-1392] cm^{-1} pour les complexes **7-11**. Dans les complexes **5, 6, 10** et **11**, on observe l'apparition de nouveaux pics dans l'intervalle 1770-1669 assignés à $\nu(\text{C}=\text{O})$ du groupement acétate tel que révélé par les analyses par cristallographie aux rayons X. Le spectre du complexe **8** montre une bande élargie dans la région 3282-3117 cm^{-1} assignable aux vibrations $\nu(\text{OH}_2)$, indiquant la coordination de Ni (II) avec des molécules de H_2O , comme rapporté dans la littérature.^{71,73}

Les spectres IR superposés du ligand **L2** et des complexes **5-11** sont représentés sur la Figure 1.31.

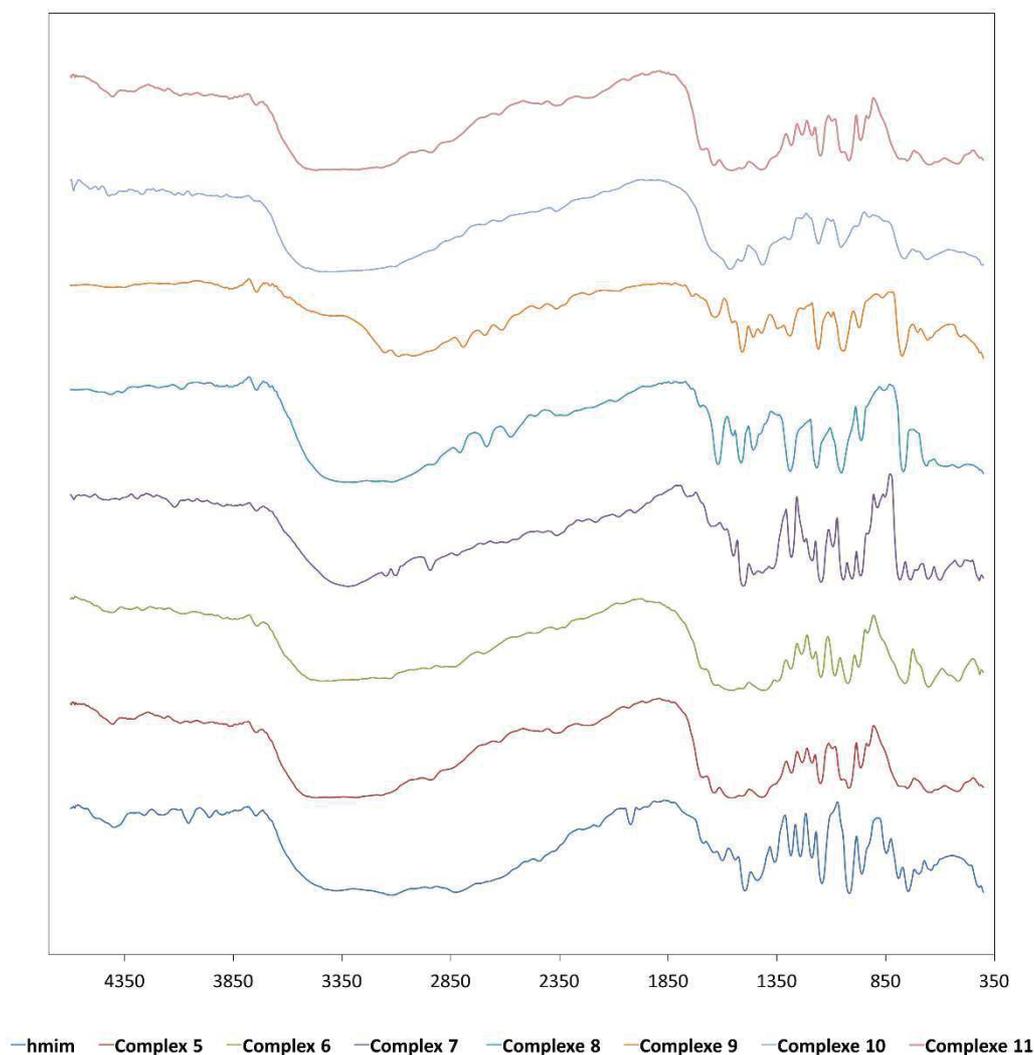


Figure 1.31 : Spectres IR superposés du ligand **Hmim** et des complexes **5-11**

III.1.2 Spectres électroniques

Les spectres électroniques bien résolus des complexes synthétisés ont été comparés au spectre de ligand libre.

La large bande observée d'absorption à $\max \lambda = 276$ nm sur le spectre de Hmim est déplacée à des longueurs d'onde plus faibles dans les complexes **5-11** ($276 \rightarrow 223-214$ nm), comme conséquences de la coordination avec le centre métallique, ce qui confirme que la complexation a bien eu lieu.

Les bandes d'absorption sont compatibles avec des transitions intra-ligand de type $\pi-\pi^*$. Par ailleurs, les variations importantes de la constante ϵ (exprimé en $\log \epsilon$) par rapport à celle observés avec celle du ligand **L2** confirment la formation des complexes (Tableau 1.14).

En outre, une bande de transfert de charge large dépeinte comme une bosse sur le spectre du complexe **6** (en solution concentrée), centrée autour de 518,8 nm correspond à une transition de type LMCT ($N \rightarrow Zn$) (Fig. 1.32, encart).⁷⁸ Les deux bandes larges bien définies qui apparaissent dans la figure ci-dessous (encart) à 694 et 678 nm pour les complexes de Cu (II) **9** et **10**, respectivement, sont compatibles avec une géométrie pyramidale à base carrée. Le chevauchement pratiquement strict de ces deux bandes, montre qu'ils sont de la même topologie (Fig. 1.32).⁷⁷ Ce dernier correspond à une transition de transfert de charge de type d-d, transition fréquemment observée pour les complexes octaédriques de cuivre (II).⁷⁵

La figure ci-dessous représente les spectres électroniques superposés du ligand Hmim et des complexes **5-11** à $c=10^{-5}$ M (encart $c=10^{-3}$ M), et les données spectrales sont exprimées dans le tableau 1.14.

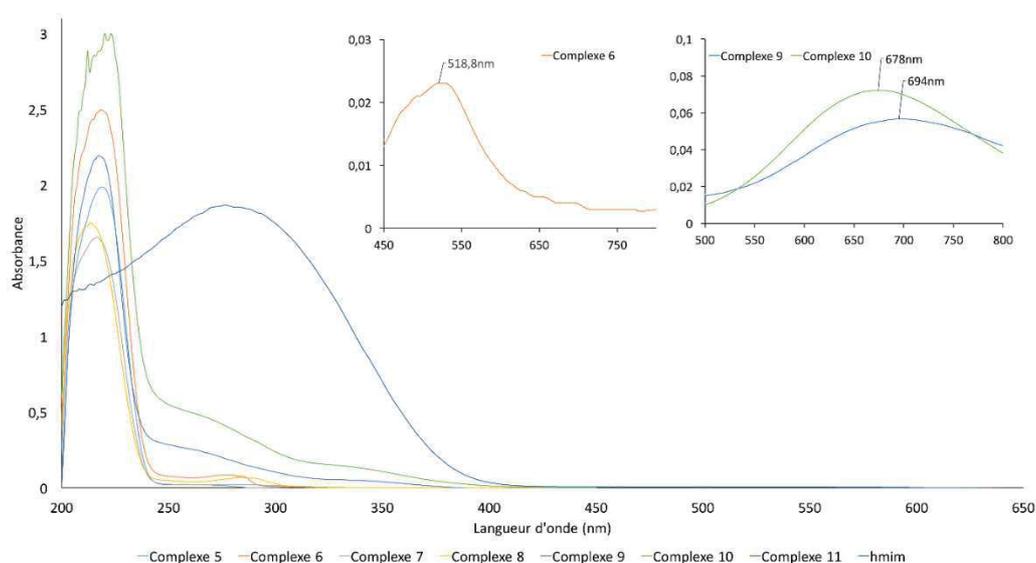


Figure 1.32 : Spectres UV-Vis. superposés du ligand **Hmim** et des complexes **5-11** à $c=10^{-5}$ M (encarts $c= 10^{-3}$ M).

Tableau 1.14 : Données spectrales UV-Vis de **Hmim** et des complexes **5-11** à $c=10^{-5}M$.

Composé	log ϵ	$\lambda_{exp}(nm)$
Ligand (Hmim)	5.272	276
[Cd(Hmim) ₂ (OAc) ₂] (5)	5.298	219
[Zn(Hmim) ₂ (OAc) ₂](6)	5.397	219
[Co(Hmim) ₂ Cl ₂] (7)	5.229	217
[Ni(Hmim) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (8)	5.242	214
[Cu(Hmim) ₃] Cl ₂ (9)	5.340	218
[Cu(Hmim) ₃ OAc]AcOH(10)	5.477	223
[Co(Hmim) ₂ (OAc) ₂](11)	5.229	221

III.2 Etude cristallographique

Les données cristallographiques et les paramètres de structure affinés des complexes **5-11** sont donnés dans l'annexe (Tableaux A-5 et A-6).

III.2.1 [Cd(Hmim)₂(OAc)₂] (**5**)

Le complexe **5** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P\bar{1}$ avec deux molécules indépendantes par unité asymétrique (Annexe, Tableau A-5). La détermination de la structure cristalline de ce complexe indique que quatre atomes donneurs entourent l'ion métallique. Deux Hmim par le biais de l'atome d'azote de l'imidazole (mode monodentate), et deux groupements carboxylates par le biais de l'atome d'oxygène, sont coordonnés à l'ion Cd (II).

Les longueurs des liaisons entre le centre métallique et les atomes donneurs sont Cd—N1 = 2.2482(9) Å et Cd—N3 = 2.2829(9) Å, ainsi que Cd—O1 = 2.2969(10) Å et Cd—O3 = 2.3099(11) Å (Tableau 1.26). Les angles de liaison sont de 110.99(3)° pour N1-Cd-N3 et de 95.17(4)° pour O1-Cd-O3 avec des angles de morsure N1-Cd-O1 = 85.90(3)°, N3-Cd-O3 = 111,60°, N1-Cd-O3 = 102,98° et N3-Cd-O1 = 102,98°. En conséquence, le composé tétra-coordonné affiche une géométrie tétraédrique déformée. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline de [Cd(Hmbm)₂(OAc)₂] (**5**) est reproduite dans la figure ci-dessous (Fig. 1.32), et les données cristallographiques (distance (Å) et angles (°)) sont collectées dans le tableau 1.15.

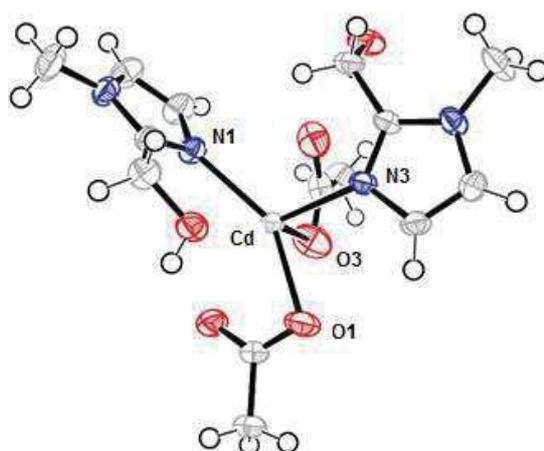


Figure 1.33 : ORTEP-Plot de la structure moléculaire de complexe $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires).

Dans le complexe **5**, de fortes liaisons hydrogène intramoléculaire entre les groupes OH du ligand et Cd (II) ($\text{H}-\text{O}\cdots\text{Cd}$) avec une distance $\text{Cd}-\text{O}(\text{OH}) = 2.4592(9)$ Å et un angle de $140,60^\circ$, ainsi qu'avec les atomes d'oxygène du groupement carboxylate ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$) et autres ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}$).

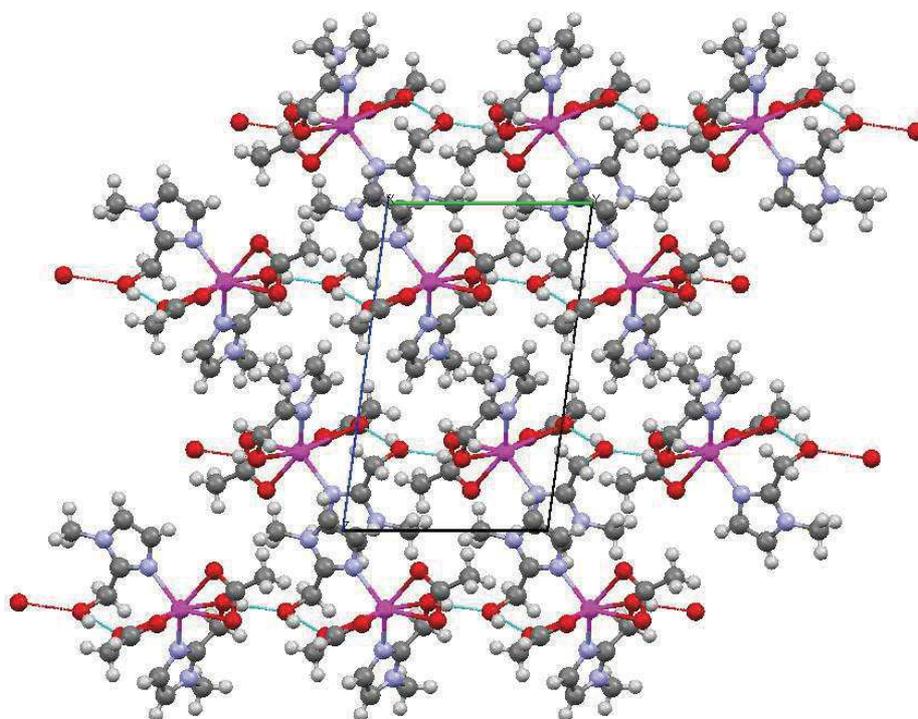


Figure. 1.34. Vue de $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ selon l'axe a , montrant les couches parallèles au plan (010) en $b=0$ et $b=1$. Les liaisons Hydrogène intramoléculaires $\text{OH}\cdots\text{O}$ sont signalées par des traits pointillés de couleur bleue.

III.2.2 $[Zn(Hmim)_2(OAc)_2]$ (6) et $[Co(Hmim)_2Cl_2]$ (7)

Le complexe **6** adopte le groupe d'espace triclinique $P\bar{1}$ avec deux molécules indépendantes par unité asymétrique, alors que le complexe **7** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P21/n$ avec quatre molécules indépendantes par unité asymétrique (annexe, Tableau A-5). L'environnement de l'atome central M(II) montre une géométrie tétraédrique. La structure cristalline des complexes **6** et **7** indique que le centre métallique est lié à deux Hmim par le biais de l'atome d'azote, et à une paire d'ion acétate pour le complexe **6** ou à deux atomes de chlore pour le complexe **7** (Fig. 1.35).

Les longueurs des liaisons entre le centre métallique et les atomes d'azote sont $Zn-N = 2.0004(15)$ et $2.0240(14)$ Å et $Co-N = 2.0335(18)$ et $2.0169(18)$ Å. Les distances $Zn-O$ sont $1.9411(13)$ et $1.9753(13)$ Å, tandis que les longueurs des liaisons $Co-Cl$ sont plus longs à $2.2681(7)$ et $2.3506(7)$ Å. Les angles de liaison sont $N1-M-N3 = 107.72(6)^\circ$ et $116.32(7)^\circ$ et $X1-M-X3 = 104.21(6)^\circ$ et $105.97(3)^\circ$, pour les complexes **6** et **7**, respectivement. Les angles de liaison $N-M-X$ sont dans la plage $[97.77(5)^\circ-121.51(6)^\circ]$ (Tableau 1.15). Par conséquent, l'ion M(II) (M = Zn, Co) occupe une position centrale et adopte une géométrie tétraédrique. Les représentations ORTEP-Plot des structures cristallines de $[Zn(Hmim)_2(OAc)_2]$ (**6**) et $[Co(Hmim)_2Cl_2]$ (**7**) sont reproduites dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques (distance (Å) et angles ($^\circ$)) sont collectées dans le tableau 1.15.

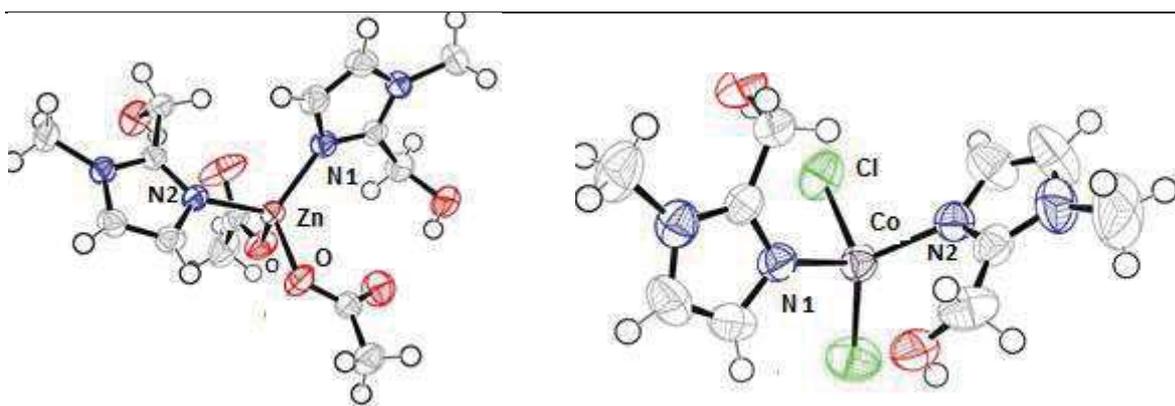


Figure 1.35 : ORTEP-Plot des structures moléculaires des complexes $[Zn(Hmim)_2(OAc)_2]$ et $[Co(Hmim)_2Cl_2]$ dans le cristal (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires).

Dans ces structures, de fortes liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupes OH du ligand et l'atome d'oxygène du groupe carboxylate ($\text{O-H}\cdots\text{O}$) ou l'atome de chlorure ($\text{O-H}\cdots\text{Cl}$), sont également observées.

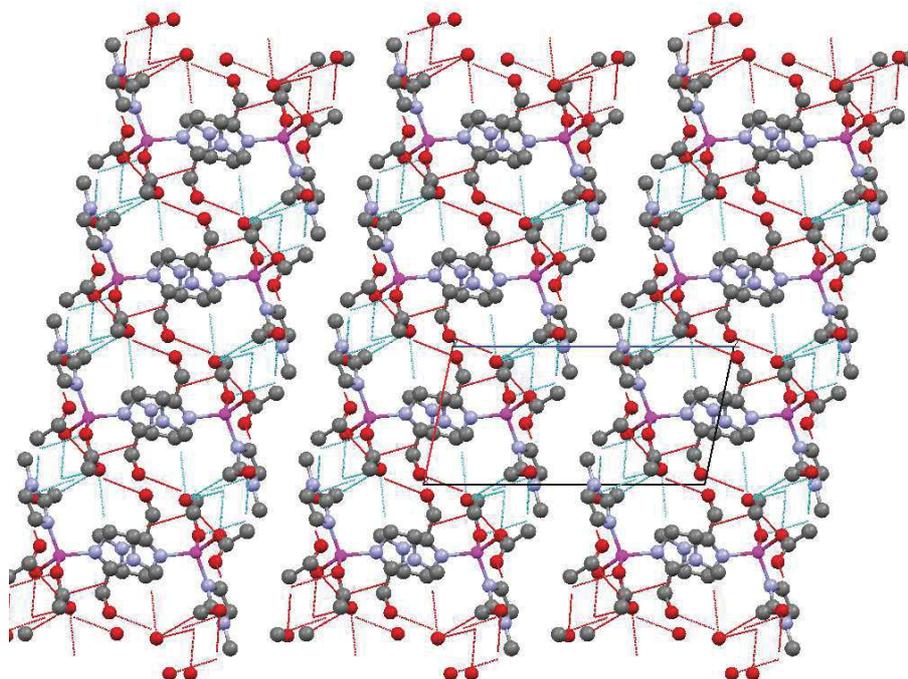


Figure 1.36. Vue selon l'axe b de $[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$, montrant des couches parallèles au plan (100) en $a=1/2$. Les liaisons Hydrogène intramoléculaires $\text{OH}\cdots\text{O}$ sont signalées par des traits pointillés.

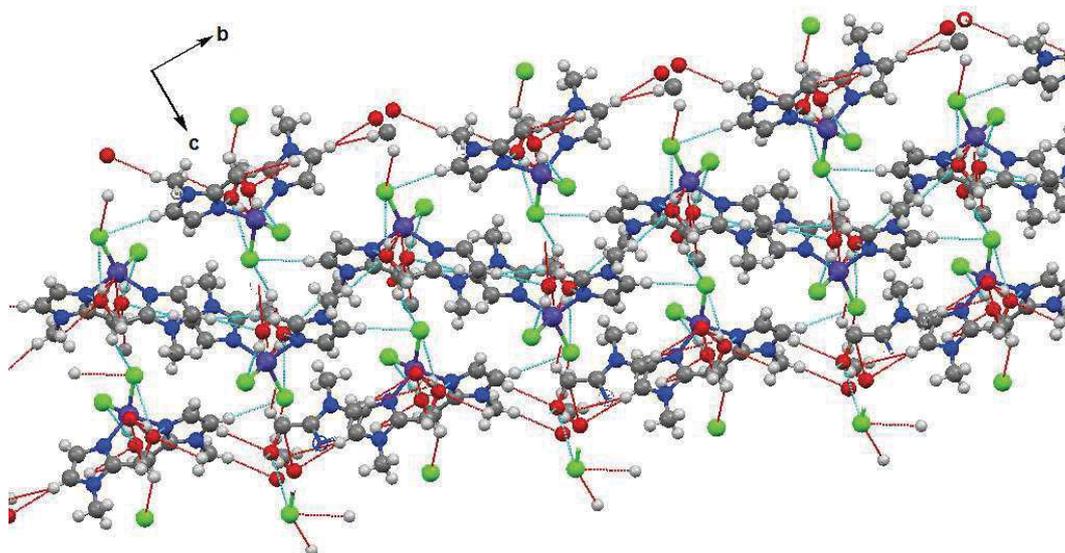


Figure 1.37. Vue selon l'axe a de $[\text{Co}(\text{Hmim})_2\text{Cl}_2]$, montrant des couches parallèles au plan (100) en $b=1/4$, $b=3/4$. Les liaisons Hydrogène inter et intramoléculaires $\text{OH}\cdots\text{Cl}$ et $\text{Cl}\cdots\text{H-C}$ sont signalées par des traits pointillés.

III.2.3 $[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**8**)

$[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**8**) cristallise dans le groupe d'espace C2/c (monoclinique) avec quatre molécules indépendantes par unité asymétrique (Annexe, Tableau A-6). La détermination de structure indique que le centre métallique est entouré par quatre atomes d'oxygène et deux atomes d'azote. Ni (II) est ligaturé deux Hmim, qui agissent comme des chélateurs bidentates par les atomes d'azote et d'oxygène, et deux molécules d'eau (Fig. 1.38).

Les longueurs des liaisons entre le centre métallique et les deux atomes d'azote de l'imidazole Ni—N, Ni—O ainsi que Ni—OW sont identiques respectivement. Les longueurs des liaisons Ni—N [Ni-N1 = Ni-N3 = 2.0363(11) Å] et Ni—OW [Ni-O1W = Ni-O2W = 2.0341(12) Å] sont très proches et sont plus courtes que les distances Ni—O [Ni-O1 = Ni-O2 = 2.1091(11) Å] (Tableau 1.15). L'environnement de Ni (II) présente une géométrie octaédrique avec deux azotes et un atome d'oxygène de Hmim, ainsi qu'un oxygène provenant d'une molécule d'eau, l'ensemble dans le plan équatorial, et les atomes d'oxygène restant (OW, O) sont en position axiale. Les ions chlorure servent uniquement de contre ions. Les angles de liaison cissoïdes sont proches de 90° [O1W-Ni-O2W = 88.82(9)°, Ni-O1-O2 = 91.37(8)°, O1W-Ni-O2 = 89.96(6)°, O2-Ni-N1 = 88.94(4)°, O2W-Ni-N1 = 93.70(4)°] et les transoïdes par exemple sont Ni-N1-N3 = 161.58(6)° et OW-Ni-O = 177.24(5)° présentant une déviation par rapport à 180° (Tableau 1.15). Les plus grands angles dans les quatre atomes N1, N3, O1W, O1 sont $\beta = 177.24(5)^\circ$ pour O1W-Ni-O1 et $\alpha = 161.58(6)^\circ$ pour N1-Ni-N3 donnant un paramètre géométrique $\tau = (\beta - \alpha) / 60 = 0,26$ qui indique une géométrie pyramidale à base carrée de 74 % autour de Ni. Les représentations ORTEP-Plot de la structure cristalline de $[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ (**8**) est reproduite dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques (distance (Å) et angles (°)) sont collectées dans le tableau 1.15.

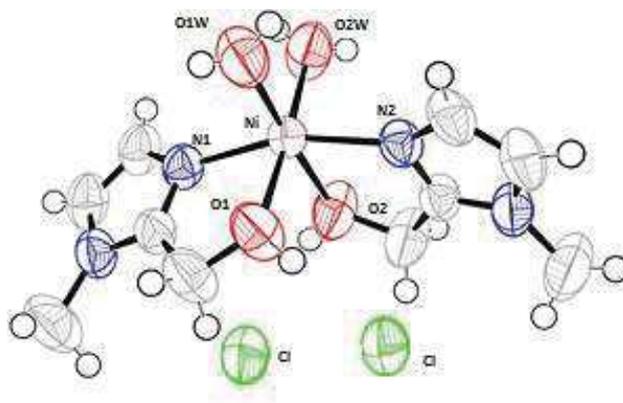


Figure 1.38 : ORTEP-Plot de la structure moléculaire de complexe $[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires).

Dans la structure cristalline du complexe, les molécules sont liées par des interactions intermoléculaires faibles de C-H \cdots π dont les détails figurent dans le tableau 1.17 (page 70). Il existe des liaisons hydrogène intramoléculaires significatives dans la structure cristalline du complexe (O-H \cdots O-H) entre le groupe OH du ligand et de l'eau (OW \cdots OW) et des interactions plus faibles (O-H \cdots Cl), sont également observées.

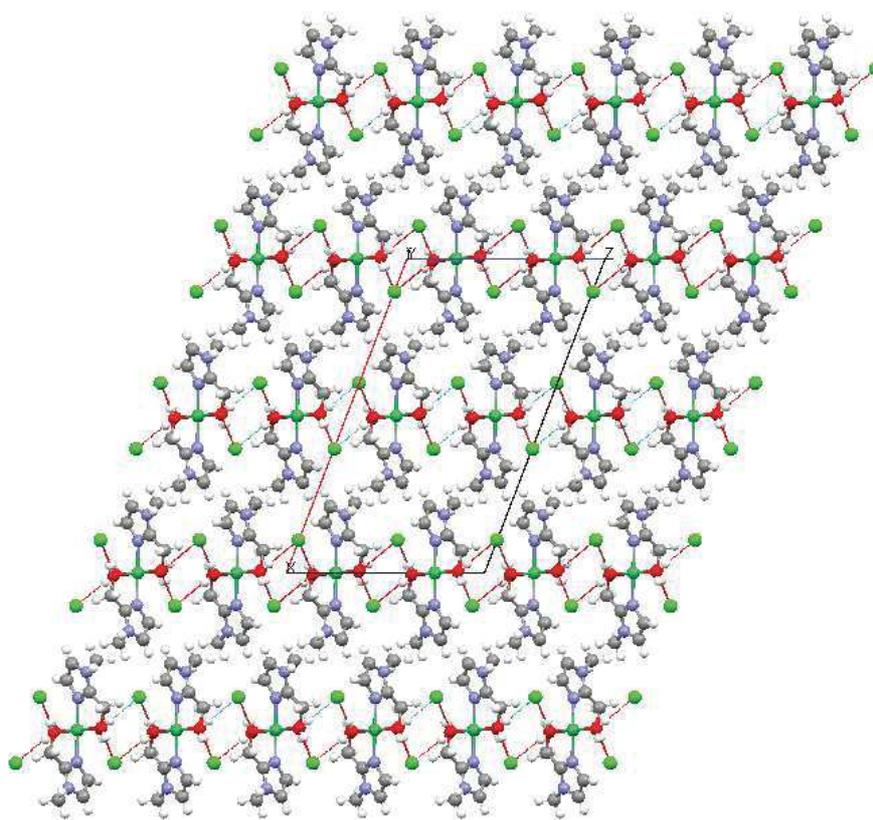


Figure 1.39 : Vue selon l'axe b de $[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, montrant des couches parallèles au plan (001) en $c=0$, $c=1/2$ et $c=1$. Les liaisons Hydrogène inter et intramoléculaires OH \cdots Cl sont signalées par des traits pointillés.

III.2.4 $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3]\text{Cl}_2$ (9)

Le complexe de Cu (9) cristallise dans le groupe d'espace monoclinique P21/n avec quatre molécules indépendantes par unité asymétrique (Annexe, Tableau A-6). Dans le complexe mononucléaire, l'ion Cu (II) adopte une géométrie octaédrique déformée. L'ion central Cu(II) ligature trois molécules de Hmim, qui agissent comme chélateurs (mode bidentate) *via* les deux sites de base (N et O), les ions chlorure servent uniquement de contre ions (Fig. 1.40)

Les distances Cu—N [1.9468(13), 1.9513(13), 1.9974(13) Å] et Cu—O1 (2.1263(12) Å) sont dans le plan équatorial et les longueurs de liaison plus longues Cu—O2 = Cu—O3 = 2.4333(14) Å occupent les positions axiales (Tableau 1.15). Cette différence de longueurs de liaison est due à l'effet d'allongement de *Jahn-Teller* tel qu'il est observé dans les complexes hexacoordinés octaédriques de métaux de transition comme le cuivre (II).⁸⁴

Les atomes de base sont presque coplanaires, les déviations de plan de moindres carrés formé par les atomes CuN3O1 sont N1 – 0.0032(5), N3 – 0.0013(5), N5-0.0051(5), Cu-0.00649(7), O1 –0.0092 (5) Å. Les angles plus grands formés par les quatre atomes N1, N3, N5, O1 sont $\beta = 169.18(6)^\circ$ pour N1-Cu-N5 et $\alpha = 156.56(6)^\circ$ pour N3-Cu-O1 donnant une géométrie pyramidale à base carrée. L'angle de liaison Cu-O2-O3 est très proche de 180° avec des angles de morsure N1-Cu-O3 = $96.91(5)^\circ$ et Cu-O1-O3 = $83.76(5)^\circ$ (Tableau 1.15). La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline de [Cu(Hmim)₃]Cl₂(9) est reproduite dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques (distance (Å) et angles (°)) sont collectées dans le tableau 1.15

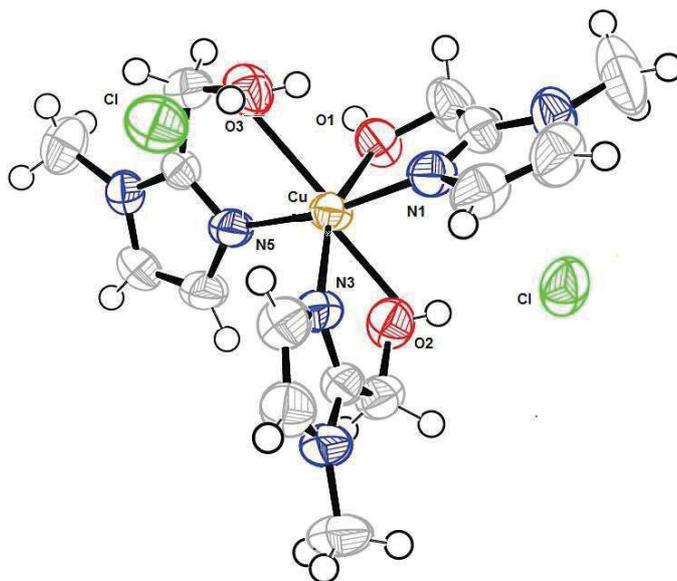


Figure 1.40 : ORTEP-Plot de la structure moléculaire du complexe [Cu(Hmim)₃].Cl₂ dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires.

Dans la structure cristalline du complexe, les molécules sont liées par Interactions intermoléculaires faibles de C-H \cdots π dont les détails figurent dans le tableau 1.16 (Fig. 1.41). Il existe des liaisons hydrogène intramoléculaires fortes dans la structure cristalline du complexe (O-H \cdots O-H) entre les groupes OH du ligand, et autres (O-H \cdots Cl).

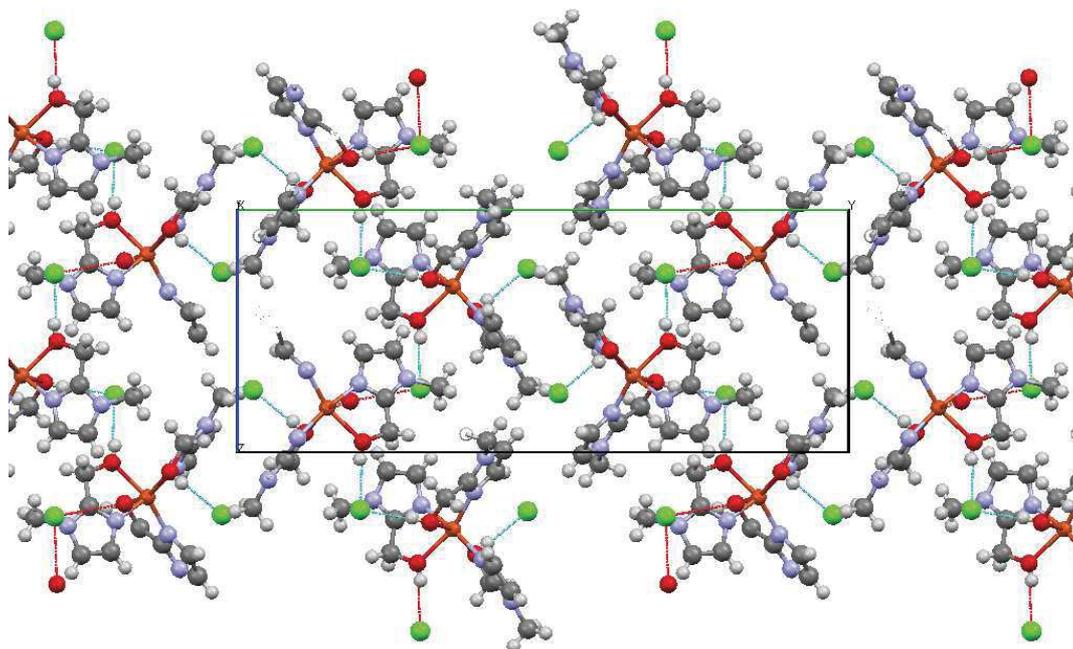


Figure 1.41. Vue selon l'axe a de $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3]\text{Cl}_2$, montrant des couches parallèles au plan (001) en $c = 1/4$ et $c = 3/4$. Les liaisons Hydrogène inter et intramoléculaires $\text{OH} \cdots \text{Cl}$ sont signalées par des traits pointillés.

III.2.5 $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}]\text{AcOH}$ (**10**)

Le complexe **10** cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $P21/n$ avec quatre molécules indépendantes par unité asymétrique (Annexe, Tableau A-6). Dans ce composé de coordination métal-organique, l'ion $\text{Cu}(\text{II})$ est coordonné à trois Hmim, un ion carboxylate, et pour stabiliser la structure, une molécule d'acide acétique est co-cristallisée. Dans $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}]\text{AcOH}$, l'ion métallique ligature trois Hmim, qui agissent en mode de monodentate à travers les atomes d'azote, et un atome d'oxygène carboxylique (Fig.1.42).

Les longueurs des liaisons $\text{Cu}-\text{N}1 = 1.9914 \text{ \AA}$, $\text{Cu}-\text{N}3 = 2.0082(14) \text{ \AA}$, $\text{Cu}-\text{N}5 = 1.9962(14) \text{ \AA}$ et $\text{Cu}-\text{O}1_{\text{OCO}} = 1.9980(13) \text{ \AA}$ sont très proches, ainsi que les angles de liaison qui sont très proches de la valeur idéale de 90° [$\text{N}1-\text{Cu}-\text{O}1 = 89.32(6)^\circ$, $\text{N}5-\text{Cu}-\text{O}1_{\text{OCO}} = 89.50(6)^\circ$, $\text{N}3-\text{Cu}-\text{N}5 = 91.34(6)^\circ$, $\text{Cu}-\text{N}3-\text{N}1 = 89.93(6)^\circ$]. Par conséquent, composé le tétra-coordonné présente un tétraèdre quasi-plan. Les atomes de base sont pratiquement coplanaires avec des déviations de plan de moindres carrés formés par les atomes de $\text{CuN}_3\text{O}1$ de $\text{N}1 - 0.0005(5)$, $\text{N}3 - 0.0005(5)$, $\text{N}5 - 0.0006(5)$, $\text{Cu} 0.0006(5)$, $\text{O}1 - 0.0028(5) \text{ \AA}$. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline de $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}]\text{AcOH}$ (**10**) est reproduite dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques sont collectées dans le tableau 1.15.

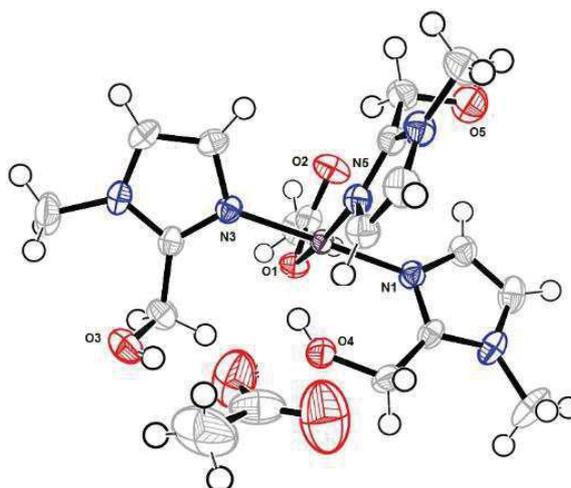


Figure 1.42 : ORTEP-Plot de la structure moléculaire de complexe $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}]\cdot\text{AcOH}$ dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires).

Dans la structure cristalline du complexe **10**, de fortes liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupes OH restants de Hmim tel que $\text{Cu}(\text{II}) (\text{H}-\text{O}\cdots\text{Cu})$ sont observées, avec une distance $\text{Cu}-\text{O}3=2.3420(14)$ Å et un angle de liaison de $169.30(6)^\circ$ (Tableau 1.16). On observe également des interactions avec l'atome d'oxygène du groupement carboxylate ($\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$) et d'autres ($\text{AcO}-\text{H}\cdots\text{O}-\text{H}$) (Fig. 1.43).

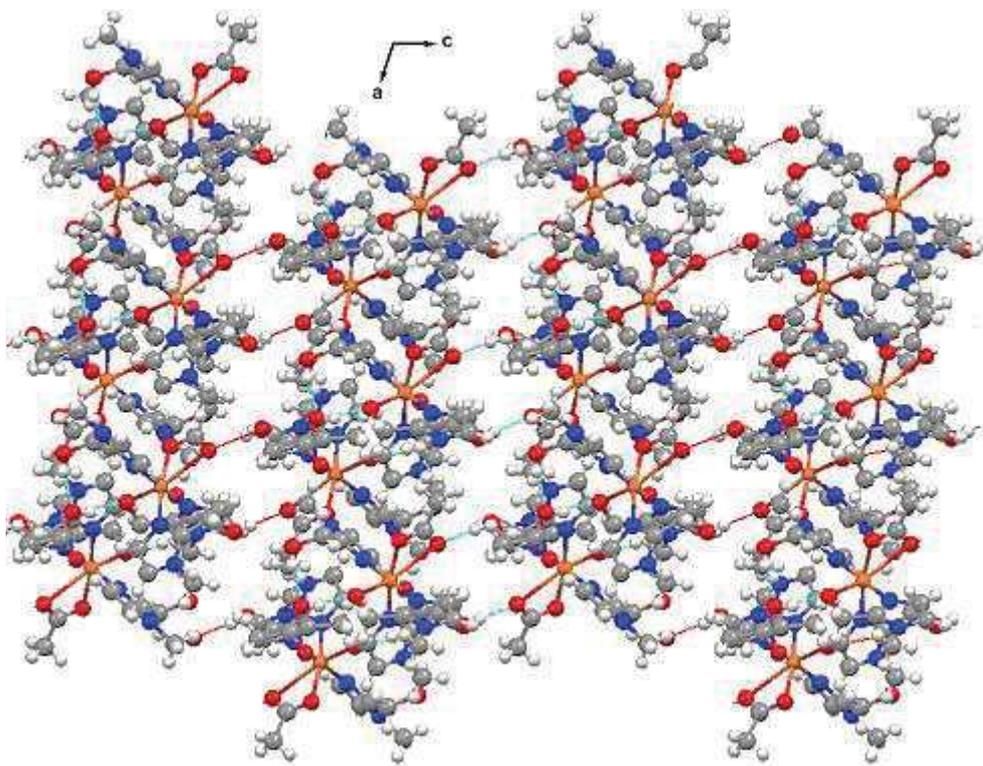


Figure 1.43. Vue selon l'axe b de $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}]\cdot\text{AcOH}$, montrant des couches parallèles au plan (100) en $a=0$, $a=1/2$ et $a=1$. Les liaisons Hydrogène sont signalées par des traits pointillés.

III.2.6 $[Co(Hmim)_2(OAc)_2]$ (**11**)

$[Co(Hmim)_2(OAc)_2]$ cristallise dans le groupe d'espace monoclinique $C2/c$ avec quatre molécules indépendantes par unité asymétrique (Annexe, Tableau A-6). La structure cristalline indique que dans la maille mononucléaire, quatre atomes d'oxygène et deux atomes d'azote entourent l'ion $Co(II)$. Deux Hmim, agissent comme des chélateurs bidentates par coordination des atomes d'azote et d'oxygène, et deux atomes d'oxygène carboxylique forment autour de l'ion central divalent, un composé hexacoordonné de géométrie octaédrique légèrement déformée (Fig.1.44).

Les distances entre le centre métallique et les atomes donneurs (N, O) : $Co - N$, $Co - O$ et $Co - O_{OCO}$ sont identiques, respectivement. Les longueurs de liaison $Co - N$ [$Co-N1 = Co-N3 = 2.0928(15) \text{ \AA}$] et $Co - O$ [$Co-O1 = Co-O1a = 2.1054(14) \text{ \AA}$] sont très proches et plus courtes que les distances $Co - O_{OCO}$ [$Co-O11 = Co-O11a = 2.1778(14) \text{ \AA}$] (Tableau 1.15).

Les quatre atomes donneurs de Hmim définissent un plan équatorial, alors que les deux atomes d'oxygène carboxylique complètent l'octaèdre en position axiale. Cette différence entre les longueurs de liaison est due à l'effet de distorsion *Jahn-Teller* tel qu'il est observé dans les complexes octaédriques de métaux de transition hexacoordonnés.³³ Les angles de liaison [$O11-Co-O1 = 90.41(5)^\circ$ et $89.59(5)^\circ$, $N1-Co-O11 = 92.66(6)^\circ$ et $87.34(6)^\circ$], sont très proches de l'idéal 90° (Tableau 1.15). En outre, trois type d'axe cristallographique $C2$ ont été observés [$Co-N1-N3 = O11-Co-O11a = O1a-Co-O1 = 180^\circ$], ce qui indique une forme bi.pyramidale à base carrée quasi-régulière. La représentation ORTEP-Plot de la structure cristalline de $[Co(Hmim)_2(OAc)_2]$ (**11**) est reproduite dans la figure ci-dessous, et les données cristallographiques (distance (\AA) et angles ($^\circ$)) sont collectées dans le tableau 1.15.

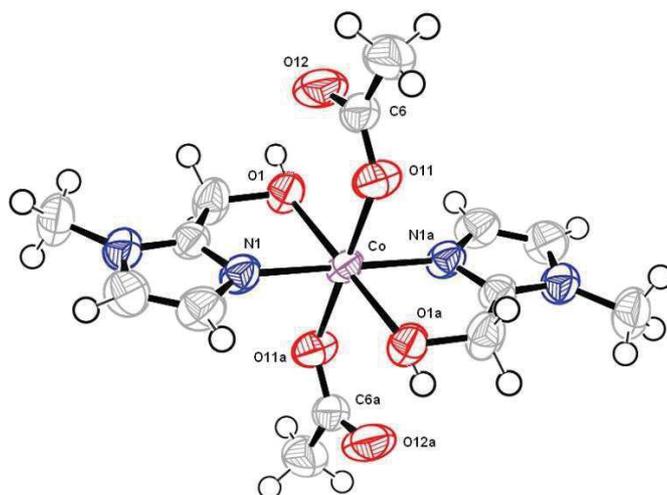


Figure 1.44 : ORTEP-Plot de la structure moléculaire de complexe $[Co(Hmim)_2(OAc)_2]$ dans le cristal et numérotation adoptée des atomes (déplacement des ellipsoïdes sont à un niveau de probabilité de 50%; les atomes H sont représentés avec des rayons arbitraires).

Dans la structure cristalline centro-symétrique du composé **11**, les molécules sont liées par interactions intermoléculaires faibles de C-H $\cdots\pi$ et autres interactions de type $\pi\cdots\pi$, dont les détails figurent dans le tableau 1.17. L'ensemble forme un réseau tridimensionnel renforçant la cohésion des structures en offrant des agrégats moléculaires (Fig. 1.45). Des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les groupements OH de Hmim et l'oxygène du groupement carboxylate (O-H \cdots O) sont également observées.

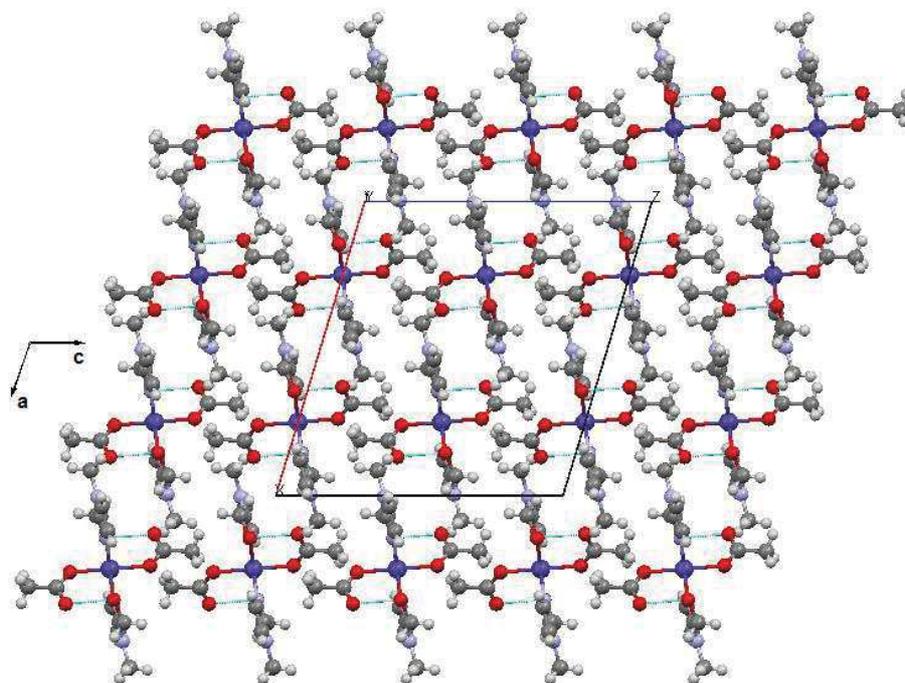


Figure 1.45. Vue selon l'axe b de [Co(Hmim)₂(OAc)₂], montrant des couches parallèles au plan (100) en a = 1/2 et a = 3/4. Les liaisons Hydrogène CH \cdots O sont signalées par des traits pointillés.

Table 1.15 : Distances (Å) et angles (°) sélectionnés dans les structures des complexes **5-11**

Composés	Distance (Å)	Angle (°)
[Cd(Hmim)₂(OAc)₂] (5)	Cd-N1= 2.2482(9)	N1-Cd-N3= 110.99(3)
	Cd-N3= 2.2829(9)	N1-Cd-O1= 85.90(3), N1-Cd-O2= 140.68
	Cd-O1= 2.2969(10)	N1-Cd-O3= 102.98(4)
	Cd-O2= 2.3099(11)	N3-Cd-O1= 142.98(4), N3-Cd-O2= 100.78(3)
	Cd-O3= 2.4592(9)	N3-Cd-O3= 111.60(4)
Zn(Hmim)₂(OAc)₂] (6)	Zn-N1= 2.0004(15)	N1-Zn-N3= 107.72(6)
	Zn-N3= 2.0240(14)	N1-Zn-O1= 121.51(6), N1-M-O3= 110.90(6);
	Zn-O1= 1.9411(13)	N3-Zn-O1= 112.13(6), N3-Zn-O1= 112.13(6)
	Zn-O3= 1.9753(13)	O1-Zn-O3= 104.21(6)
[Co(Hmim)₂Cl₂] (7)	Co-N1= 2.0335(18)	N1-Co-N3= 116.32(7)
	Co-N3= 2.0169 (18)	N1-Co-Cl1= 110.14(6), N3-Co-Cl1= 120.51(6)
	Co-Cl1= 2.2681(7)	N1-Co-Cl2= 100.44(5), N3-Co-Cl2= 99.50(6)
	Co-Cl2= 2.3506(7)	Cl1-Co-Cl2= 105.97(3)

[Ni(Hmim)₂(H₂O)₂]Cl₂ (8)	Ni-N1= Ni-N3=2.0363(11) Ni-O1 _w =Ni-O2 _w =2.0341(12) Ni-O1=Ni-O2 = 2.1091(11)	N1-Ni-N3=161.56(6), O1-Ni-O2=91.37(8), O1W-Ni-O2W=88.82(5) O1W-Ni-O1= O2W-Ni-O2 =177.24(5), N1-Ni-O1= N3-Ni-O2 =78.16(4), N1-Ni-O2= N3-Ni-O1 =88.94(4), O1W-Ni-N1= O2W-Ni-N3= 99.45(5), O2W-Ni-N1= O1W-Ni-N3=93.70(6), O2W-Ni-O1= O1W-Ni-O2=89.96(6).
[Cu(Hmim)₃]Cl₂(9)	Cu-N1=1.9448(13) Cu-N3=1.9974(13) Cu-N5=1.9513(13) Cu-O1=2.1263(12) Cu-O2= Cu-O3=2.4333(14)	N1-Cu-N3=93.97(5), N1-Cu-N5=169.18(5), N5-Cu-N3=96.33(5), N1-Cu-O1=79.55(5), N1-Cu-O3=96.11(5), N3-Cu-O1=156.56(5), N3-Cu-O3=119.54(5), N5-Cu-O1=92.18(5), N5-Cu-O3=75.03(5), O3-Cu-O1=83.76(5),
[Cu(Hmim)₃OAc]AcOH (10)	Cu-N1=1.9914(15) Cu-N5=1.9962(14) Cu-N3=2.0082(14) Cu-O1 _{oco} =1.9980(13) Cu-O3 =2.3420(14)	N1-Cu-N3=89.93(6), N1-Cu-N5=178.69(6), N5-Cu-N3=91.34(6), N1-Cu-O1=89.32(6), N1-Cu-O3=75.74(6), N3-Cu-O1=169.30(6), N3-Cu-O3=96.21(6), N5-Cu-O1=89.50(6), N5-Cu-O3=103.77(5), O3-Cu-O1=93.95(5).
[Co(Hmim)₂(OAc)₂] (11)	Co-N1= Co-N3=2.0928(15) Co-O1= Co-O1a=2.1054(14) Co-O11= Co-O11a = 2.1778(13)	N1-Co-N3= O1-Co-O1a= O11-Co-O11a=180 N1-Co-O1= N3-Co-O1a =78.47(6) N1-Co-O1= N3-Co-O1a =101.53(6) N1-Co-O11= N3-Co-O11a =87.34(6) N1-Co-O11= N3-Co-O11a =92.66(6) O1-Co-O11a= O11-Co-O1a=90.41(5) O1-Co-O11= O1a-Co-O11a=89.59(5)

Tableau 1.16 : Distances (Å) et angles (°) des liaisons hydrogène dans les complexes 5-11

D(H-A)	d(D-H)	d(H...A)	d(D-A)	D-H-A	Symétrie
[Cd(Hmim)₂(OAc)₂] (5)					
O5-H5...O4	0.8200	1.8800	2.6540(14)	157.00	<i>x, y+1, z</i>
O6-H6A... O5	0.8200	1.9000	2.7159(14)	170.00	<i>x, y+1, z</i>
C5-H5B...O6	0.9600	2.3600	3.2697(17)	157.00	<i>-x+1, -y, -z</i>
C10-H10A...O3	0.9600	2.5700	3.401(2)	145.00	<i>x+1, y, z</i>
C10-H10B...O2	0.9600	2.5400	3.4300(18)	155.00	<i>-x+1, -y+1, -z+1</i>
C11-H11...O5	0.9300	2.6000	3.4744(16)	157.00	<i>-x+1, -y, -z+1</i>
[Zn(Hmim)₂(OAc)₂](6)					
O5-H5...O2	0.8200	1.8900	2.675(2)	160.00	<i>x,y,z</i>
O6-H6...O4	0.8200	1.9300	2.707(2)	157.00	<i>x,y,z</i>
C6-H6B...O1	0.9700	2.4700	3.397(2)	161.00	<i>x+1, y, z</i>
C11-H11B...O5	0.9600	2.5000	3.434(3)	163.00	<i>x-1, y, z</i>

C13-H13A...O6	0.9600	2.5000	3.433(3)	165.00	-x, -y+2, -z
[Co(Hmim)₂Cl₂] (7)					
O1-H1O...Cl2	0.8200	2.4000	3.1606(18)	154.00	x,y,z
O2-H2O... O1	0.8200	2.0000	2.765(2)	154.00	x+1, y, z
[Ni(Hmim)₂(H₂O)₂]Cl₂(8)					
O1W-H1W...Cl1	0.77(3)	2.37(3)	3.1419(18)	172(2)	-x, y+1, -z+1/2
O1W-H2W...Cl1	0.79(2)	2.30(2)	3.0802(16)	171(2)	-x+1/2, y+5/2, -z+1/2
O1-H3O...Cl1	0.85(2)	2.23(2)	3.0767(13)	177.0(17)	x+1/2, y+3/2, z
[Cu(Hmim)₃]Cl₂(9)					
O1—H1O...Cl2	0.76 (2)	2.24 (2)	2.9987 (14)	170 (2)	x, y, z+1
O2—H2O...Cl2	0.82	2.25	3.0646 (14)	173	x-1/2, -y+1/2, z+1/2
O3—H3O...Cl1	0.72 (2)	2.28 (2)	2.9882 (15)	174 (2)	x,y,z
C2—H2...O2	0.93	2.54	3.460 (3)	169	x+1/2, -y+1/2, z-1/2
C11—H11A...Cl1	0.96	2.78	3.705 (2)	163	-x+1, -y, -z+2
C12—H12...Cl1	0.93	2.72	3.6132 (17)	162	-x, -y, -z+2
[Cu(Hmim)₃OAc]AcOH(10)					
O4-H4...O2	0.8200	1.8500	2.673(2)	179.00	-x+1, -y+1
O5-H5...O7	0.8200	1.9100	2.714(4)	167.00	x-1, y, z;
O7-H7...O3	0.8200	1.7600	2.567(3)	167.00	x+1, y, z
C6-H6...O5	0.9300	2.4100	3.337(3)	177.00	x-1/2, -y-1/2, z-1/2
C8-H8B...O2	0.9700	2.5500	3.462(3)	157.00	x,y,z
C11-H11...N6	0.9300	2.6000	3.427(3)	148.00	x-1, y, z
C12-H12A...O7	0.9600	2.5800	3.511(4)	164.00	-x+3/2, y+1/2
C12-H12C...O4	0.9600	2.4900	3.287(3)	141.00	-x, -y+1, -z+1
C13-H13A...O3	0.9700	2.5100	3.352(3)	145.00	x,y,z
C13-H13B...O6	0.9700	2.4200	3.361(4)	165.00	x,y,z
C16-H16...O1	0.9300	2.3000	3.161(3)	154.00	-x+3/2, y+1/2
[Co(Hmim)₂(OAc)₂] (11)					
C1-H1A...O12	0.9600	2.5900	3.539(3)	171.00	x+1/2, y+3/2, z+1
C5-H5B...O12	0.9700	2.4900	3.406(3)	157.00	x+1/2, y+3/2, z+1

Tableau 1.17: Interactions inter- et intramoléculaire C–H...Cg (C–H... π ; Å, °) opérant dans la structure cristalline des complexes **5-11**.

C–H...Cg	d(C–H)	d(H...Cg)	d(C–Cg)	C–H–Cg	Symétrie
[Cd(Hmim)₂(OAc)₂] (5)					
	0.96	/	/	/	/
[Zn(Hmim)₂(OAc)₂](6)					
C(13)-H(13C)...Cg2 (N(3)-C(7)-N(4)-C(9)-C(8))	0.96	2.870	3.719	148.00	-1+x,y,z

[Co(Hmim)₂Cl₂] (7)					
Co(1)-Cl(1)...Cg2 (N(2)-C(8)-C(7)-N(4)-C(9))	0.93	3.867	6.058	161.13	1/2+x,1/2-y,1/2+z
[Ni(Hmim)₂(H₂O)₂]Cl₂(8)					
O(1)-H(3O)...Cg1 (Ni(1)-O(1)-C(1)-C(2)-N(1))	0.96	2.790	2.696	75.00	-x,y,1/2-z
O(1)-H(3O)...Cg2 (Ni(1)-O(1)a-C(1)a-C(2)a-N(1)a)	0.96	2.790	2.696	75.00	x,y,z
[Cu(Hmim)₃]Cl₂(9)					
C(1)-H(1B)...Cg6 (N(5)-C(13)-C(12)-N(6)-C(14))	0.96	2.77	3.6625(2)	156	1/2+x,1/2-y,-1/2+z
O(2)-H(2O)...Cg1 (Cu(1)-O(1)-C(5)-C(4)-N(1))	0.96	2.91	3.0485(1)	92	x,y,z
C(13)-H(13)...Cg2 (Cu(1)-O(2)-C(10)-C(9)-N(3))	0.96	2.80	3.1129(1)	101	x,y,z
[Cu(Hmim)₃OAc]AcOH(10)					
C(3)-H(3B)...Cg4 (N(3)-C(9)-N(4)-C(11)-C(10))	0.93	2.76	3.6492(3)	152	1/2-x,-1/2+y,1/2-z
C(7)-H(7C)...Cg5 (N(5)-C(14)-N(6)-C(16)-C(15))	0.93	2.76	3.4935(3)	134	1/2-x,-1/2+y,1/2-z
C(11)-H(11)...Cg5 (N(5)-C(14)-N(6)-C(16)-C(15))	0.93	2.48	3.4099(3)	174	1+x,y,z
C(17)-H(17B)...Cg3 (N(1)-C(4)-N(2)-C(6)-C(5))	0.93	2.94	3.6176(3)	128	-1/2-x,1/2+y,1/2-z
[Co(Hmim)₂(OAc)₂] (11)					
C(1)-H(1C)...Cg3 (N(1)-C(3)-C(2)-N(2)-C(4))	0.96	2.89	3.8272(4)	165	-x,y,1/2-z

III.3 Activité biologique

III.3.1 Activité antimicrobienne

Le ligand **L2** et ses complexes de métaux de transition **5-11** ont été évalués *in vitro* pour leur activité antimicrobienne contre les souches pathogènes standardisées suivantes : des bactéries à Gram (+) *Staphylococcus aureus* (**Sa** : ATCC-25923)), bactéries Gram (-) *Klebsiella pneumoniae* (**Kp** : ATCC-700303), une bactérie phytopathogène à Gram (+) *Pseudomonas syringae* (**Ps** : ATCC-27853), *Pichia caribbica* (**Pc**: Kc 977491) (une levure) et un champignon *Trichoderma sp* (**Ts**), à l'aide de la méthode de diffusion sur disque. La Pénicilline G (benzylpénicilline sodique), l'Amoxicilline et le Tinidazol (antifongique) ont été utilisés comme références standards. Les résultats de l'activité antimicrobienne des composés préparés (voir tableau 1.17 ci-après), a révélé une différence significative dans le profil de l'activité inhibition (Fig.1.46).

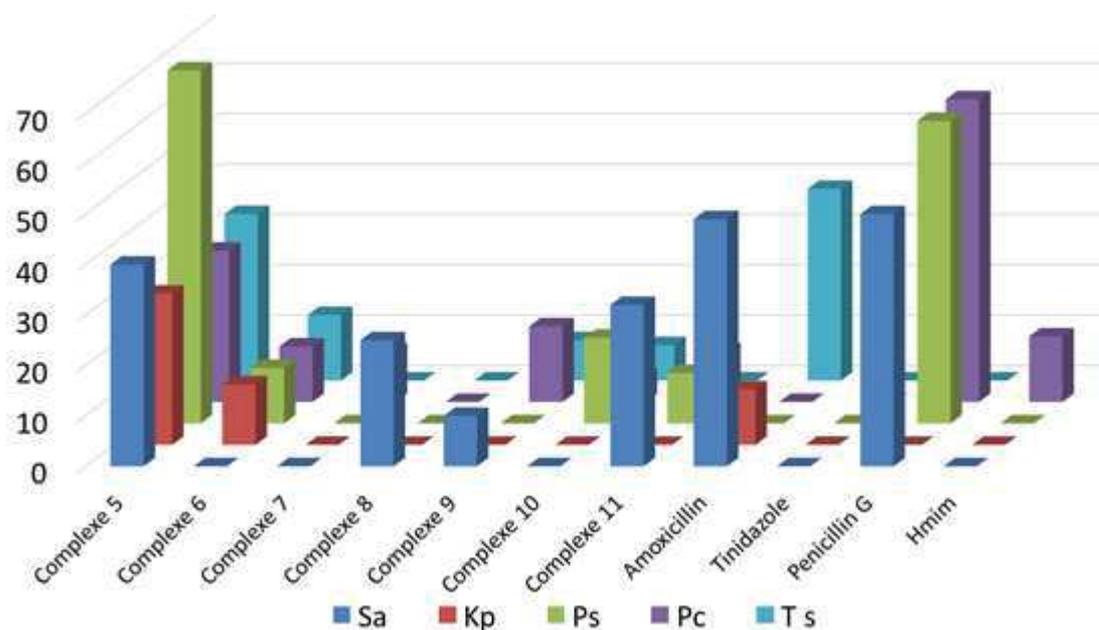


Figure 1.46. Profil de l'activité antimicrobienne *in vitro* de **Hmim** et des complexes **5-11**.

L'analyse des résultats du criblage antimicrobien *in vitro* collectés dans le tableau 1.28 révèle que Hmim et le complexe $[\text{Co}(\text{Hmim})_2\text{Cl}_2]$ (7) sont inactifs contre les organismes sélectionnés dans cette étude sauf contre *Pichia caribbica* (**Pc**), avec une activité modérée comparés à la Pénicilline G (10 vs 60 mm). Par contre, le complexe 5 a montré de bonnes à excellentes activités inhibitrices contre toutes les souches sélectionnées dans cette étude, comparé aux groupes témoins (Tableau 1.18). Aucune inhibition du complexe $[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (6) envers les bactéries à Gram (+) **Sa** n'a été observée et de bonnes activités [11-13 mm] contre **Kp**, **Ps** et **Pc** comparés à l'Amoxicilline. Ces activités se retrouvent modérées contre **Ps** et **Pc** comparées à la Pénicilline G (11 vs 60 mm) et contre **Ts** comparée au Tinidazole (13 vs 38 mm). Le complexe de Ni(II) (8) est sélectif contre **Sa** présentant une bonne activité (25 mm). Une efficacité modérée a été observée pour $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{Cl}_2]$ (9) contre uniquement **Ts**, **Sa** et **Pc** (8-15 mm), alors que $[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{OAc}] \text{AcOH}$ (10) a montré une activité similaire contre **Ts** (7 mm) et moindre contre **Pc** (5 contre 15 mm). En revanche, le complexe 10 a montré une activité modérée contre **Ps** comparé à la Pénicilline G (17 vs 60 mm), et aucune activité contre **Sa** et **Kp**. Le composé $[\text{Co}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (11) est inactif envers **Kp** et **Ts**, mais présente une bonne activité inhibitrice contre **Sa**, comparé aux deux témoins (32 vs 49-50), et reste moyennement efficace par rapport aux standards contre **Ps** et **Pc** (10 vs 60 mm)

Les meilleurs résultats ont été observés pour le complexe 5 et à un degré moindre pour $[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (6), qui ont montré une inhibition significative de la croissance des souches sélectionnées dans cette étude (Tableau 1.18). La très bonne activité inhibitrice avec un large

éventail de $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**5**) et $[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**6**), leur confère le statut d'agents antimicrobiens les plus prometteurs.

Tableau 1.18 : Mesure de l'activité antimicrobienne de **Hmim** et de ses complexes **5-11**

Composé	Zone d'inhibition(mm)				
	<i>Sa</i>	<i>Kp</i>	<i>Ps</i>	<i>Pc</i>	<i>Ts</i>
Hmim	NI	NI	NI	13	NI
$[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (5)	40	30	70	30	33
$[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (6)	NI	12	11	11	13
$[\text{Co}(\text{Hmim})_2\text{Cl}_2]$ (7)	NI	NI	NI	10	NI
$[\text{Ni}(\text{Hmim})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (8)	25	NI	NI	NI	NI
$[\text{Cu}(\text{Hmim})_3]\text{Cl}_2$ (9)	10	NI	NI	15	8
$[\text{Cu}(\text{Hmim})_3\text{O}]$ (10)	NI	NI	17	5	7
$[\text{Co}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (11)	32	NI	10	10	NI
Pénicilline G	50	NI	60	60	NI
Amoxicilline	49	11	-	-	-
Tinidazole	-	-	-	-	38

NI : pas d'inhibition

En conclusion, les complexes de coordination des métaux de transition étudiés sont beaucoup plus actifs que le ligand libre envers les organismes sélectionnés dans cette étude. La variation de l'activité inhibitrice des différents complexes contre les divers organismes sélectionnés pourrait s'expliquer par les effets liés aux propriétés (polaires ou non polaires) générées par la coordination sur la pénétration dans les cellules microbiennes,¹¹⁸ le degré d'imperméabilité des cellules des microbes ou des différences dans les ribosomes des cellules microbiennes,¹¹⁹ et peut être serait liée aux caractéristiques du métal engagé dans le complexe.

III.3.2 Mesure *in vitro* de l'activité anti-oxydante : le test DPPH

Pour la mesure de l'activité anti-oxydante des complexes à base de 1-méthyl-1H-imidazol-2-yl) méthanol et du ligand **L2**, nous avons utilisé la même procédure que celle décrite pour les complexes dérivés du benzimidazole. Les résultats sont exprimés comme la moyenne \pm écart-type (SD) de trois essais (n = 3) et sont rassemblés dans le tableau 1.19.

¹¹⁸ S. Demir, A. Güder, T.K. Yazicilar, O. Büyükgüngör, *Spectrochim. Acta A*, **2015**, *150*, 821.

¹¹⁹ K. Mounika, B. Ampama, J. Pragathi, C. Gyanakunarym, *J. Sci. Res.* **2010**, *2*, 513.

Le profil d'activité DPPH du ligand **L2** et de ses complexes **5-11** est illustré dans le schéma ci-dessous.

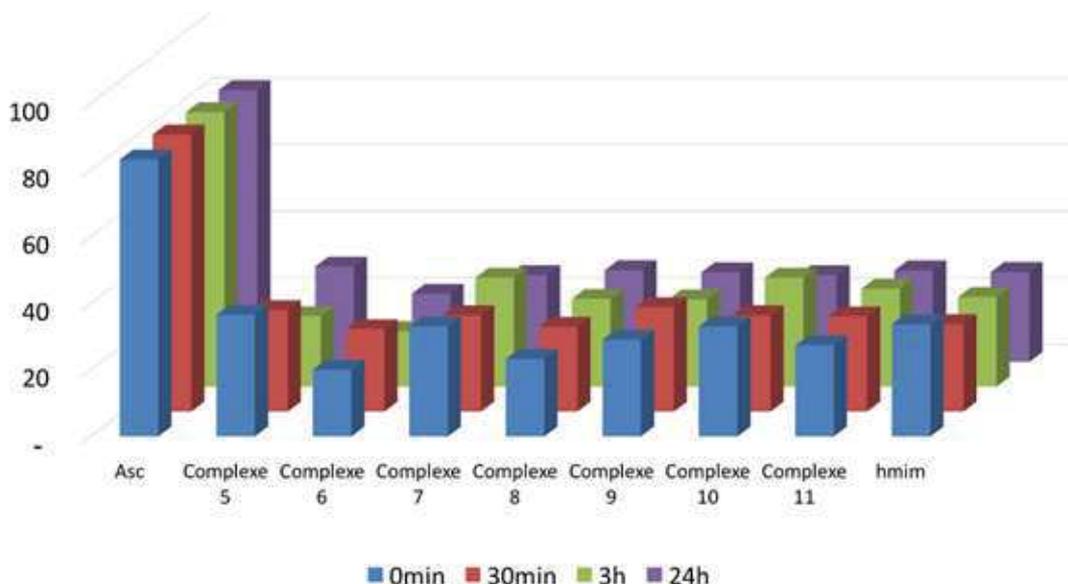


Figure 1.47. Profil d'activité du radical DPPH de **Hmim** et de ses complexes **5-11**

L'activité anti-oxydante instantanée ($t = 0$) du ligand libre s'est révélée modérée par rapport au contrôle (33.67 ± 3.82 vs 83.07 ± 0.56). Suite à la complexation, on observe une diminution à 23.27 ± 5.58 % et 20.00 ± 4.80 % pour les complexes de **8** et **6** respectivement, un peu moins pour les complexes de Cu (II) **9** et **10** [27.37 ± 1.98 % — 29.00 ± 1.87 %] et reste sensiblement similaire à celle du ligand **L2** pour les complexes **7** et **11** (32.97 ± 2.11 % et 32.47 ± 1.71 vs 33.67 ± 3.82). En revanche, l'activité anti-oxydante du complexe **5** est plus élevée que celle du ligand libre (36.43 ± 0.84 % contre 33.67 ± 3.82 %).

Les composés testés présentent une activité inhibitrice allant de modérée (entrées 3-6) à intéressante (entrées 1 et 7), comparée au standard (Tableau 1.18). Le temps d'incubation ne semble pas influencer sensiblement le pourcentage d'inhibition de piègeur de radicaux DPPH. L'analyse des résultats de cette étude montre que l'activité anti-oxydante des complexes **5**, **7-10**, est de la même amplitude que celle du ligand libre après 24 h d'incubation ($26,00 \pm 0,63$ — $28,60 \pm 2,55$ % vs $26,95 \pm 5,33$). Les complexes $[\text{Co}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**11**) (entrée 7) et $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**5**) montrent les pourcentages d'inhibition les plus élevés ($30,39 \pm 3,39$ % et $28,60 \pm 2,55$), alors que le complexe $[\text{Zn}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**6**) (entrée 2) est le moins performant avec un pouvoir antioxydant moindre et ce quel que soit le temps d'incubation ($20,00 \pm 4,80$ % — $20,42 \pm 3,72$ %). Tous les composés testés présentent un pourcentage d'inhibition

du radical libre DPPH[•], supérieur à 20 % quel que soit le temps d'incubation, la variation relevée n'excédant pas 8% comme maxima après 24 h d'incubation. La capacité d'inhibition du radical DPPH par le ligand et ses complexes est dans l'ordre suivant : **Asc.** > **11** > **5** > **8** ≈ **10** > **Hmim** ≈ **9** ≈ **7** > **6**, après 24h d'incubation.

Table 1.19 : Mesure de l'activité anti-oxydante de **Hmim** et de ses complexes **5-11**

Entrée	Composé	% Inhibition du DPPH *			
		0 min	30 min	3h	24h
1	Complexe 5	36.43±0.84	30.43±4.84	21.17±3.44	28.60±2.55
2	Complexe 6	20.00±4.80	24.70±3.40	16.60±0.33	20.42±3.72
3	Complexe 7	32.97±2.11	28.83±5.09	32.70±3.53	26.00±0.63
4	Complexe 8	23.27±5.58	25.43±2.04	26.33±3.09	27.47±1.61
5	Complexe 9	29.00±1.87	31.30±0.87	26.17±1.69	26.84±5.54
6	Complexe 10	27.37±1.98	28.53±2.29	29.40±1.33	27.40±1.43
7	Complexe 11	32.47±1.71	32.13±3.36	33.47±0.38	30.39±3.39
8	Hmim	33.67±3.82	26.27±6.31	26.90±3.33	26.95±5.33

*Moyenne de trois essais

En résumé, l'inhibition du radical DPPH[•] affichée par les complexes montre que ces derniers sont capables de donner des hydrogènes et/ou des électrons pour neutraliser les radicaux libres. Ces résultats indiquent que la complexation et l'architecture des complexes ne semblent pas influencer significativement la capacité des complexes à inhiber les radicaux libres DPPH[•] comparé au ligand, à l'exception du complexe **6**. Cependant, le rôle exact de la complexation dans l'inhibition des radicaux libres et l'influence des caractéristiques du métal, ne sont pas encore bien cernés et nécessitent des investigations plus approfondies.

IV. Conclusion

Toute une série de complexes de métaux de transition divalents de formule $[M(Hmim)_2(OAc)_2]$, $M = Cd, Zn, Co$ (**5**, **6**, **11**), $[Co(Hmim)_2Cl_2]$ (**7**), $[Ni(Hmim)_2(H_2O)_2] Cl_2$ (**8**), $[Cu(Hmim)_3] Cl_2$ (**9**) et $[Cu(Hmim)_3(OAc)] AcOH$ (**10**) dérivés du (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (Hmim/**L2**) ont été synthétisés et caractérisés par spectroscopie IR et UV-Vis, diffraction des rayons X, et autres analyse élémentaire. Le ligand **L2** donne lieu à une variété de modes de coordination métal-ligand. Dans les complexes de type $[M(Hmim)_2X_2]$, $M = Cd, Co, Zn, Cu$; $X = OAc, Cl$] (**5-7**, **10**), quatre atomes donneurs entourent l'ion métallique donnant des composés tétra-coordonnés dans une géométrie tétraédrique déformée, où Hmim est coordonné au centre métallique selon le mode monodentate. Dans les complexes **8**, **9** et **11** [$M = Ni, Cu, Co$], le ligand agit comme un chélateur bidentate à travers ses deux sites N et O, favorisant la formation de composés tétra-coordonnés dans une géométrie octaédrique.

L'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne de Hmim et ses complexes **5-11** contre cinq souches pathogènes tels que des bactéries animales à Gram (+) (*Staphylococcus aureus*) et à Gram (-) (*Klebsiela pneumoniae*), une bactérie phytopathogène à Gram (+) (*Pseudomonas syringae*), une levure (*Pichia caribbica*) et un champignon (*Trichoderma sp.*), par la méthode de diffusion sur disque (agar), a révélé une différence significative dans leur profil d'inhibition de la croissance des souches sélectionnées. Le complexe **5** et à un degré moindre le complexe **6**, ont donné les meilleurs résultats affichant des activités inhibitrices significatives de la croissance de pratiquement toutes les souches pathogènes (spectre large). Le ligand **L2** et ses complexes **5-11** ont été évalués *in vitro* à faible concentration (100 µg/mL) pour leur potentiel comme piègeurs de radicaux libres DPPH. Ces composés ont montré, pour la plupart, un pouvoir antioxydant intéressant (> 26%) comparé au standard (81%). Le complexe **5** $[Cd(Hmim)_2(OAc)_2]$ est l'agent antimicrobien et antioxydant le plus prometteur (spectre large avec une activité comparable aux standards sinon supérieure), et pouvoir antioxydant intéressant (> 30%).

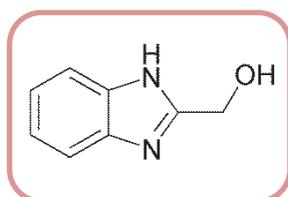
PARTIE EXPERIMENTALE I

1 Synthèse des ligands (L1, L2) et des complexes (1-14)

I.1 Synthèse du ligand L1

I.1.1 Préparation du 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol

Mode opératoire : A 5.0 g d'*o*-phénylènediamine dissous dans 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique (4N) sont ajoutés 3.0 éq. d'acide glycolique. Le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est refroidi puis alcalinisé par l'ajout, goutte à goutte, d'une solution d'ammoniaque 10% jusqu'à pH 9. Le solide formé est alors séparé par filtration, lavé à l'eau, puis séché à l'air libre.



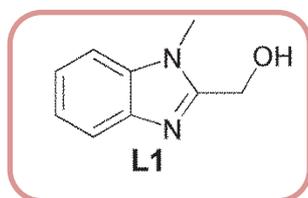
Rdt = 88% ; solide jaunâtre; T.fusion = 120°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3300-2500, 1620, 1442, 1269, 1211, 1045, 740 cm^{-1}

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 8.10-8.03 (m, 2H, H-Ar), 7.72-7.65 (m, 2H, H-Ar), 5.41 (s, 2H, CH₂).

I.1.2 Préparation du 1-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol

Mode opératoire : 1.éq. de (1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol est ajouté à 1.2 éq. de NaOH dissous dans un mélange H₂O/EtOH (10.5: 4.5 mL). Au mélange refroidi à 0°C on ajoute goutte à goutte et sous agitation magnétique, 5 mL de diméthyle sulfate, sur une durée de 30 à 40 min (lors de l'ajout, la température ne doit pas dépassée 5°C). Le mélange réactionnel est ensuite abandonné à 0°C pendant 30 min puis à la température ambiante pendant 15 min. Le solide blanc obtenu est séparé par filtration, lavé puis séché. Une quantité supplémentaire du même produit est extraite au CH₂Cl₂ à partir du filtrat (la phase organique est séparée, séchée sur Na₂SO₄ anhydre et le solvant évaporé à sec). Le résidu obtenu est ensuite recristallisé dans un mélange CH₃CN/EtOH.



Rdt= 72% ; solide beige. T.fusion = 122-124°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3500-3000, 2653, 2353, 1643, 1454, 1232, 1010, 867, 756 cm^{-1}

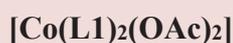
UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, M⁻¹ cm⁻¹) : 280(5.35), 268 (5.18), 244(5.14), 219 (5.06).

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7.76-7.64 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 3H), 5.13 (OH, br s, 1H), 4.88 (CH_2 , s, 2H), 3.81 (N- CH_3 , s, 3H).

I.2 Synthèse des complexes 1-4

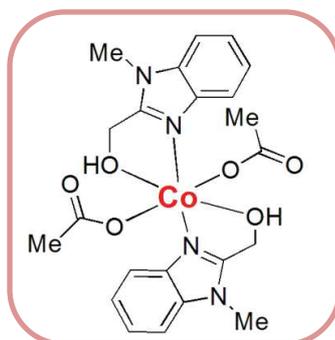
Protocole général : A 1.eq de **L1** dissous dans le DME anhydre (0.15M) (ex. 0.2 g dans 10 mL), 0.5 eq.de sel métallique approprié est ajouté. La solution est agitée à température ambiante et suivie par CCM (éluant: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1). A la fin de la réaction, un solide est formé, il est alors filtré, lavé avec du DME glacé (3×5 mL), puis séché à l'air libre. Des cristaux de bonne qualité pour la diffraction des rayons X sont collectés par une évaporation lente à température ambiante à partir d'une solution concentrée de CH_3CN .

➤ *Diacétato-bis-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) méthanol) cobalt(II)*



1

Suivant le protocole général, on obtient 134mg du $[\text{Co}(\text{L2})_2(\text{OAc})_2]$ (**1**) en utilisant 112 mg de $\text{Co}(\text{OAc})_2$



Complexe 1

Rdt= 44% ; cristaux roses. T.fusion > 260°C.

FT-IR (KBr, ν_{max}): 3429, 2353, 1639, 1535, 1415, 1334, 1060, 744, 659 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) : 284(5.33), 276(5.30), 269(5.25), 254(5.33), 218(5.24).

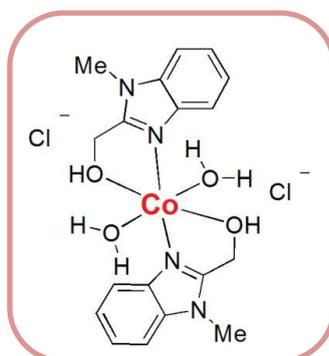
Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{CoN}_4\text{O}_6$: C, 52.70; H, 5.23; N, 11.17. Trouvé : C, 53.19; H, 5.31; N, 11.59.

➤ *Chlorure de diaqua-bis-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthanol) cobalt(II)*



2

Suivant le protocole général, on obtient 155 mg du [Co(L2)₂(H₂O)₂]2Cl (2) en utilisant 147 mg de CoCl₂.6H₂O.



Complexe 2

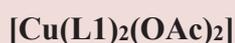
Rdt= 52% ; cristaux bleus. T.fusion = 171-173°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3406, 3240, 2626, 2353, 1639, 1500, 1446, 1334, 1238, 1037, 941, 709 cm⁻¹

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm (log ϵ , M⁻¹ cm⁻¹) : 285(5.26), 276(5.33), 270(5.29), 255(5.37), 218(5.37).

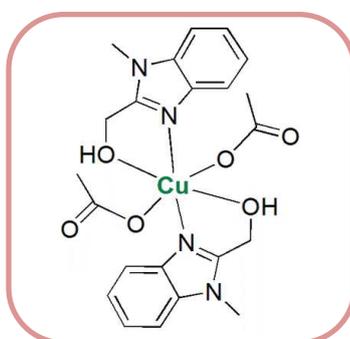
Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₈H₂₄CoCl₂N₄O₄ : C, 44.10; H, 4.93; N, 11.43. Trouvé : C, 44.15; H, 5.04; N, 11.50.

➤ *diacétato-bis-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthanol) Cuivre (II)*



3

Suivant le protocole général, on obtient 195 mg du [Cu(L1)₂(OAc)₂] (3) en utilisant 112 mg de Cu(OAc)₂.



Complexe 3

Rdt= 64% ; cristaux blue-foncé ; T.fusion = 251-253°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3418, 2357, 1628, 1555, 1447, 1393, 1084, 933, 752, 679, 633 cm^{-1}

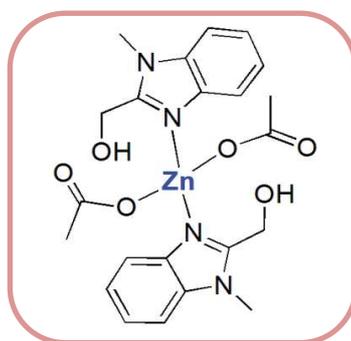
UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) : 718.4(1.977), 553.4(1.544), 280(4.872), 273(4.872), 245(4.877), 212(5.290).

➤ *Diacétatodi(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthanol) Zinc(II)*

[Zn(L1)₂(OAc)₂]

4

Suivant le protocole général, on obtient 374 mg du [Zn (L1)₂(OAc)₂] (4) en utilisant 0.226 g, mg de Zn(OAc)₂



Complexe 4

Rdt= 60% ; cristaux incolores ; T.fusion = 241-243°C

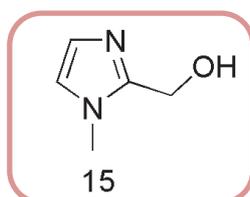
FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3421, 2357, 1647, 1585, 1450, 1393, 1079, 937, 748, 660, 621 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) : 542.8 (0.954), 285 (5.066), 277 (5.146), 270 (5.146), 255 (5.185), 216 (5.357).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₂H₂₆N₄O₆Zn : C, 52.03; H, 5.16; N, 11.03. Trouvé : C, 51.30; H, 5.10; N, 11.09.

II.1 Synthèse du ligand L2

Mode opératoire : Dans un ballon de capacité adéquate surmonté d'un réfrigérant, on place 27g (328mmol.) de 1-méthyl-1H-imidazole, 100 mL (933 mmol.) de formaldéhyde aqueux (35%) et 100 mL de DMSO. Le mélange est chauffé à 110°C pendant 48h. Après évaporation du DMSO sous vide, le 1-méthyl-2-hydroxyméthylimidazole précipite. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'acétone puis recristallisé dans le méthanol.



Rdt= 83% ; cristaux incolores; T.fusion = 114 °C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 1635, 1500, 1361, 1145, 1018, 960, 748 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : δ 7.24 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H, H₄), 7.23 (d, $J= 2.0$ Hz, 1H, H₅), 4.77 (s, 2H, CH_2O), 3.66 (s, 3H, N- CH_3);

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 62.9 MHz) : δ 145.3 (C₂), 123.6 (C₄), 117.9 (C₅), 53.3 (CH_2O), 33.8 (CH_3).

II.2 Synthèse des complexes 5-11

Mode opératoire général :

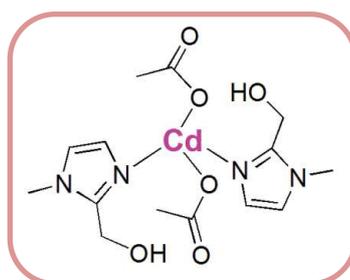
A une solution contenant 400 mg (3,57 mmol) de Hmim dissous dans 15 mL de DME anhydre, on ajoute 0.5.eq. de sel métallique approprié. La solution est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 24h pour $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**5**) et 48 h pour les complexes **6-11**. Le solide résultant est filtré, lavé à froid DME (3×5 mL) et séché à l'air. Des cristaux appropriés pour la diffraction des rayons X ont été recueillis par évaporation lente d'une solution concentrée de CH_3CN à température ambiante.

➤ *Diacétatodi(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol) Cadmium(II)*



5

Selon le mode opératoire général, 1.19 mmol (544 mg, 67%) du complexe $[\text{Cd}(\text{Hmim})_2(\text{OAc})_2]$ (**5**) sont obtenus à partir de 475 mg (1.78 mmol) de $\text{Cd}(\text{OAc})_2$.



Complexe 5

Rdt= 67% ; cristaux incolores; T.fusion = 140-142°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3406, 3286, 2943, 1693, 1639, 1558, 1512, 1419, 1284, 1234, 1149, 1018, 964, 756, 648 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 219 (5.298).

Microanalyse (CHN) : calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{CdN}_4\text{O}_6$: C, 36.98; H, 4.88; N, 12.32. Trouvé : C, 37.05; H, 4.92; N, 12.56.

➤ *Diacétatodi(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol) Zinc (II)*



6

Selon le mode opératoire général, 327 mg (1.78 mmol) of Zn(OAc)₂ donnent 1.03 mmol (421 mg, 58%) du complexe **6**.



Complexe 6

Rdt= 58% ; cristaux incolores; T.fusion = 124-126°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3363, 3128, 2893, 1631, 1562, 1411, 1284, 1242, 1149, 1026, 975, 759, 651 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) : 219 (5.397).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₄H₂₂N₄O₆Zn : C, 41.24. ; H, 5.44; N, 13.74. Trouvé : C, 41.50; H, 5.53; N, 13.98.

➤ *dichlorurodi(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol) Cobalt (II)*



7

Selon le mode opératoire général, 1.25 mmol (442 mg, 70%) de ce complexe sont obtenus à partir de 424 mg (1.78 mmol) de CoCl₂.6H₂O.



Complexe 7

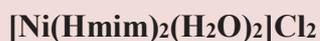
Rdt= 70% ; cristaux incolores; T.fusion = 140-142°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3317, 3105, 2943, 1562, 1415, 1284, 1222, 1145, 1006, 975, 786, 655 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ max, nm ($\log \epsilon$, $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 217 (5.229).

Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{10}H_{16}Cl_2CoN_4O_2$: C, 33.92; H, 4.55; N, 15.82. Trouvé : C, 33.91; H, 4.60; N, 15.93.

➤ *Chlorure de diaqua-bis(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol Nickel (II)*



8

Selon le mode opératoire général, 232 mg (1.78 mmol) de $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ produisent 1.4 mmol (543 mg, 78%) du complexe **8**.



Complexe 8

Rdt= 78% ; cristaux grisâtres; T.fusion = 161-163°C

FT-IR (KBr, ν_{max}): 3340, 3294, 3124, 2808, 1517, 1458, 1288, 1168, 1053, 964, 767, 663 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ max, nm ($\log \epsilon$, $M^{-1} \text{ cm}^{-1}$) : 214 (5.242).

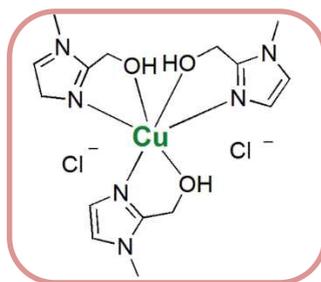
Microanalyse (CHN) : calculé pour $C_{10}H_{20}Cl_2NiN_4O_4^{-2}$: C, 30.81; H, 5.17; N, 14.37. Trouvé : C, 30.61; H, 5.18; N, 14.53.

➤ *Chlorure de tris(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol Cuivre (II)*



9

Selon le mode opératoire général, 0.714 mmol (335 mg, 40%) du complexe **9** sous forme de sont obtenus à partir de 0.5 equiv (241 mg, 1.78 mmol) de $CuCl_2$.



Complexe 9

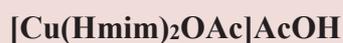
Rdt= 40% ; cristaux bleus; T.fusion = 196-198°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3390, 3089, 2792, 1515, 1458, 1292, 1230, 1161, 1041, 972, 775, 655 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)) : 218 (5.340).

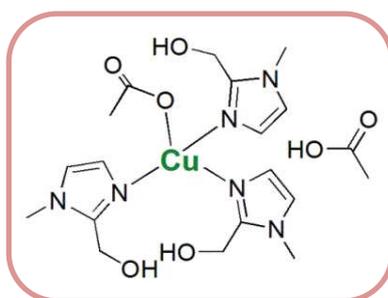
Microanalyse (CHN) : calculé pour pour $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_3$: C, 38.26; H, 5.14; N, 17.85. Trouvé : C, 38.30; H, 5.19; N, 18.07.

- *(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol)-bis(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol)*
Cuivre (II). Acide acétique



10

Selon le mode opératoire général, 0.891 mmol (460 mg, 50%) du complexe **10** sous forme de cristaux bleus foncés sont obtenus à partir de 0.327g (1.78 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.



Complexe 10

Rdt= 50% ; cristaux bleu-foncés; T.fusion = 163-165°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3409, 3344, 3109, 2700, 1566, 1515, 1415, 1238, 1296, 1161, 1056, 983, 763, 659 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{\max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)) : 223 (5.477).

Microanalyse (CHN) : pour $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{CuN}_6\text{O}_7$: C, 44.14; H, 5.65; N, 16.25. Trouvé : C, 44.11; H, 5.85; N, 16.46.

➤ *Diacétato-bis(1-méthyl-1H-imidazol-2-yl)méthanol) Cobalt (II).*



11

Selon le mode opératoire général, 400 mg (3.57 mmol) de Hmim dissous dans 15 mL de DME anhydre, et 0.5.eq. de $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (444 mg, 1.78 mmol) conduisent à 0.92 mmol (370 mg, 51%) du complexe **11**.



Complexe 11

Rdt= 51% ; cristaux rosâtres ; T.fusion = 144-146°C

FT-IR (KBr, ν_{max}): 3413, 3124, 3008, 2920, 2040, 1955, 1766, 1519, 1423, 1346, 1284, 1234, 1157, 1049, 910, 752 cm^{-1}

UV-Vis (MeOH) (λ_{max} , nm ($\log \epsilon$, $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) : 221 (5.229), 527 (1.29).

2 Evaluation Biologique

2.1 Evaluation *in vitro* de l'activité anti-oxydante

Le capteur de radicaux libre DPPH^{*} a été utilisé comme substrat pour évaluer l'activité anti-oxydante^{120,121} du ligand (**L1/L2**) et des complexes. Nous avons utilisé le protocole suivant : ¹²²

A 3 mL d'une solution de radicaux libres DPPH^{*} dans MeOH (0,1 mM), 1 mL de chaque échantillon-test et une solution standard (acide ascorbique) dans le méthanol à des concentrations de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. L'absorbance est mesurée dans l'obscurité à température ambiante à $t = 0$ min, 30 min, 3h et 24h incubation à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible (Jeway 6300), étalonné à $\lambda = 517$ nm. Tous les échantillons tests ont été réalisés en trois exemplaires, et les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type (SD). Pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH^{*} (I%) a été calculée selon l'équation suivante :

¹²⁰ J.E. Ancerewicz, P.A. Migliavacca, B. Carrupt, F. Testa, R. Bree, J.P. Zini, S. Tillement, D. Labidelle, A.M. Guyot, A. Chauvet-Monges, A. Crevat, *Le Ridant, Free Radical Biol. Med.* **1998**, 25, 113.

¹²¹ Arulpria, P.; Lahtha, S.; Hemalatham, Der. *Chem. Sin.* **2010**, 1, 73.

¹²² Boulebd, H.; Zama, S.; Baitache, I.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Romero, A.; Chioua, Marco-Contelles, J.; Belfaitah, A. *Monatsh. Chem.* **2016**, 147, 2209.

$$I (\%) = (\text{Abs Control} - \text{Abs échantillon}) / (\text{Abs Control}) \times 100$$

Où Abs Control est l'absorbance de DPPH* + méthanol; Abs échantillon est l'absorbance de DPPH* + échantillon-test /standard Asc.

2.2 Evaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne

Les complexes préparés (**5-11**) sont très faiblement solubles dans le DMSO, lequel est communément utilisé comme norme négative dans les tests d'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne, par conséquent la diffusion sur la gélose ne se produira pas ou serait très lente. Par soucis d'homogénéité, de cohérence et d'efficacité, l'utilisation de la méthode standard de diffusion par dissolution de composés sur disque papier^{123,124} ne nous a pas semblé la plus appropriée.

Nous avons axé nos efforts sur l'évaluation de l'activité antimicrobienne du ligand et de ses complexes métalliques (**5-11**) par l'utilisation d'un nouveau procédé, initié et mis au point dans notre laboratoire, basé sur l'adsorption de l'échantillon sur des granulés solides solubles dans l'eau¹²⁵.

Le disque de papier est remplacé par une pastille solide de la substance d'essai placé sur un agent adsorbant de substitution. Le choix de l'agent adsorbant doit vérifier les critères de solubilité dans l'eau, de neutralité (l'adsorbant ne doit pas avoir une activité contre l'un des organismes utilisés ou réagir avec les composés testés) et de maniabilité (peut être compacté sous haute pression pour former des disques de forme cylindrique). L'objectif ciblé est une diffusion totale de la pastille "échantillon-souche pathogène" à travers la gélose.

Une série de pastilles formées d'adsorbants comme NH₄Cl, NaCl, KBr ou peptone a été testée. Certains d'entre eux présentent réagissent avec les souches sélectionnées pour cette étude donnant une zone d'inhibition, ou forment des disques inutilisables (soumis à une pression, ils s'effritent). L'analyse des différents essais montre que KBr est l'adsorbant approprié pour *Pseudomonas aeruginosa* (**Pa** : ATCC 27853) et *Pichia caribbica* (**Pc** : Kc 977491) et la peptone pour les souches *Staphylococcus aureus* (**Sa** : ATCC 25923), *Klebsiela pneumoniae* (**Kp** : CIFA-700303) et *Trichoderma sp* (Ts).

¹²³ S.A. Burt, R.D. Reinders, *Lett. Appl. Microbiol.* **2003**, *36*, 162-167.

¹²⁴ *Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*. Approved standard M7-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, **1991**.

¹²⁵ M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.

Le protocole est le suivant : la substance testée (2,5 mg) est bien mélangée avec l'agent adsorbant sec (environ 100 mg de peptone, par exemple), puis finement broyée dans un mortier en agate lisse. Le mélange composé de l'agent adsorbant est placé dans la presse de 6 mm de diamètre, puis compacté sous la pression de 1,5 tonnes.

Les pastilles solides de 6 mm de diamètre et d'une épaisseur d'environ 0,5 mm, sont tenues à l'écart de l'air (pour éviter l'absorption d'humidité possible) et utilisés dans l'heure. Les souches microbiennes ont été tamponnées sur milieu nutritif (bouillon de Mueller-Hinton pour les bactéries, milieu GPJ pour la levure et PDA pour les champignons) dans des boîtes de Pétri, puis les pastilles solides contenant les différents échantillons de concentration précise, sont prélevées à l'aide d'une pince stérile, puis placées sur la surface de la gélose.

Les boîtes inoculées sont alors incubées à 37 °C pour les souches bactériennes et à 30 °C pendant 24 h pour la levure. La lecture du diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque échantillon est mesurée en millimètre. Pour la comparaison, nous avons choisi les standards, qui ont été adsorbés sur peptone, tels que sodium de la benzylpénicilline (pénicilline G), en général très active sur les bactéries à Gram (+), l'amoxicilline plus active sur les bactéries à Gram (-), et le Tinidazol pour les champignons.

3 Etude cristallographique

Les données cristallographiques ont été collectées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel KAPPA CCD (radiation monochromatique λ $K\alpha= 0.71073$ Å). Le cristal a été enduit d'huile Paratone et monté sur les noeuds pour la collecte de données. Les données structurales sont réunies dans les tableaux en annexe. Les structures ont été résolues par une méthode directe à l'aide du programme SIR2002.¹²⁶ Un nombre N de réflexions a été utilisé pour l'affinement des moindres carrés sur F2 avec les paramètres thermiques anisotropiques pour les atomes autres que l'hydrogène, les atomes d'hydrogène ont été localisés sur les cartes de fourrier. L'affinement de l'ensemble des paramètres structuraux a été réalisé à l'aide du programme SHELXL97.¹²⁷ Les tableaux et dessins ont été obtenus par utilisation des logiciels : ORTEP-3 pour Windows¹²⁸ et DIAMOND.¹²⁹

¹²⁶ M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. de Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381-388

¹²⁷ G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.

¹²⁸ L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849-854

¹²⁹ K. Brandenburg, M. Berndt, *DIAMOND. Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.

4 Etude théorique

L'étude théorique de la structure, des propriétés électroniques et optiques des complexes a été réalisée en utilisant la théorie de la densité fonctionnelle (DFT) de deuxième génération de l'approximation de gradient généralisée (GGA), l'hybride global (B3LYP)¹³⁰ et l'hybride fonctionnel séparé (CAM-B3LYP).¹³¹ L'atome central est décrit par le centre relativiste potentiel et l'ensemble des bases associées,¹³² et seuls les électrons de valence ont été traités formellement, à savoir les électrons des couches $n = 3$ et 4 . Pour les deux complexes **1** et **2**, l'atome de Co est décrit par le biais de potentiels de Stuttgart-Dresde (ECPs), désignés comme SDD de base. Ces états d'énergie cohérents ECPs, sont construits pour reproduire des observables expérimentales d'un seul atome, tel que les potentiels d'ionisation et les énergies d'excitation, à l'aide de la théorie relativiste de Dirac-Fock.¹³³ Les ensembles de base 6-31G + (d) ont été utilisés pour les atomes non métalliques (C,N,O).¹³⁴ La géométrie initiale a été conçue à partir des données expérimentales des complexes. Une analyse de la fréquence harmonique a été effectuée pour garantir les structures optimisées (minima local). Les analyses et caractérisations plus approfondies concernant les propriétés électroniques et optiques, ont été effectuées par le calcul des potentiels d'ionisation verticale et adiabatique, l'analyse de la population naturelle,^{135,136} et des données sélectionnées des spectres d'absorption UV-Visible en utilisant la TD-DFT (Time-dependent functional theory).^{137,138} Les états excités et le caractère de transfert de charge des transitions électroniques, ont été caractérisés par le tracé de la densité électronique des états excités et des états fondamentaux pour les pics principaux des orbitales de transition naturelle (NTO).¹³⁹ Tous les calculs ont été effectués à l'aide de la série de programmes Gaussian 09 version E.01.

¹³⁰ A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

¹³¹ T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.

¹³² Gaussian 09.; Revision E.01.; Gaussian, Inc., Wallingford CT. **2009**.

¹³³ A. Alkauskas, A. Baratoff, C. Bruder *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 6863.

¹³⁴ A.E. Reed, F. Weinholt, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066-4073.

¹³⁵ A.E. Reed, R. B. Weinstock, F. J. Weinholt, *Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.

¹³⁶ E. Runge, E. K. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997-100.

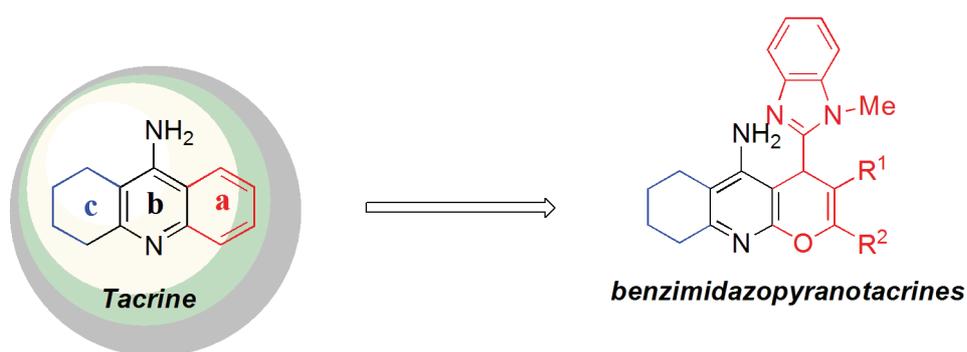
¹³⁷ M.E. Casida, *Time-Dependent Density-Functional Response Theory for Molecules*, in: *Recent Advances in Density Functional Methods*. Part I; Chong, D. P., Ed.; World Scientific, Singapore, **1995**, 155.

¹³⁸ V. R. Leeuwen, *Int. J. Mod. Phys.* **2001**, *B 15* 1969-2023.

¹³⁹ R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775-4777.

PARTIE 2

Synthèse et évaluation anti-oxydante de quelques analogues structuraux de la Tacrine : les benzimidazopyranotacrines



I. Introduction

Les hétérocycles polyfonctionnels sont des structures importantes sur le plan synthétique,¹⁴⁰ et les multiples applications de ces composés découvertes récemment soulignent l'importance de ces molécules. Ces structures sont parfois fois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés.

Ces dernières années, une nouvelle approche a été développée dans la préparation de composés hétérocycliques nouveaux à visée thérapeutique constitués par une association de molécules bioactives. Les composés hybrides uniques ainsi préparés peuvent présenter des propriétés de chacune des molécules engagées dans cette combinaison, et ainsi éviter l'administration de toute une variété de médicaments spécifiques utilisés actuellement dans le traitement de certaines pathologies à effets multiples.

De par les résultats probants obtenus récemment dans le domaine de la chimie des composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique potentielle contenant comme sous-structure un noyau quinoléine ou imidazole, nous avons étendu notre travail à l'utilisation du motif 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole comme entité de base dans la préparation de composés analogues de produits bioactifs.

L'objectif recherché est la synthèse de composés possédant comme sous-structure le noyau 1-méthylbenzimidazole associé à un hétérocycle hautement fonctionnalisé. Cette démarche devrait nous permettre l'accès à des analogues structuraux nouveaux de la Tacrine.

II. La Tacrine et les dérivés apparentés.

II.1. La Tacrine et la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie chronique cérébrale dégénérative primitive qui affecte particulièrement les adultes du 3^{ème} âge, a été décrite pour la première fois en 1906 par Aloïs Alzheimer. Cette maladie affecte près de 7% de la population mondiale de plus de 65 ans, et a été classée comme est un problème de santé publique universel.¹⁴¹ Cette pathologie est caractérisée par un déficit neuropsychique en progression continue, et son diagnostic est purement clinique.¹⁴² Les signes caractéristiques de cette maladie se traduisent par des troubles de la mémoire et une atteinte des autres fonctions cognitives qui s'accompagnent d'une altération du jugement et de la pensée à un seuil suffisant pour perturber les activités de vie quotidienne.¹⁴³ Elle

¹⁴⁰ J. A. Dyrup "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed.; Willey Inter-sciences: New York, **1983**, p. 11.

¹⁴¹ D. K. Lahiri, M. R. Farlow, N. Hintz, T. Utsuki, N.H. Greig, *Acta Neurol. Scand.* **2000**, *17*, 660-667.

¹⁴² J. L. Signoret, J. J. Hauw, "Maladie d'Alzheimer et autres démences"; eds. Médecine sciences, Flammarion, Paris (France), **1983**.

¹⁴³ P. Francotte, E. Graindorgea, S. Boveriea, P. de Tullioa, B. Pirotea, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757-1778.

résulterait d'une dégénérescence neuronale avec altération des neurotransmissions cérébrales des systèmes noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique et avec une atteinte prédominante du système cholinergique.¹⁴⁴ Il existerait une relation entre le déficit des neurotransmissions cholinergiques et les différents symptômes, en particulier cognitifs, de la maladie d'*Alzheimer*. Durant des années, le nom du médicament *Tacrine* (Cognex®) a souvent été associé à cette maladie, jusqu'à son retrait du marché par la FDA en 2005, pour des raisons de l'hépatotoxicité, néanmoins ce médicament reste largement consommé dans les pays émergents. Les seuls médicaments actuellement commercialisés sont à notre connaissance sont : la *Tacrine* (Cognex®) (1993) ; l'*Huperzine A* ou *Donépézy*l (Aricept®) (1997); la *Rivastigmine* (Exelon®) (2000) et la *Galanthamine* (Reminyl®) (2001).¹⁴⁵

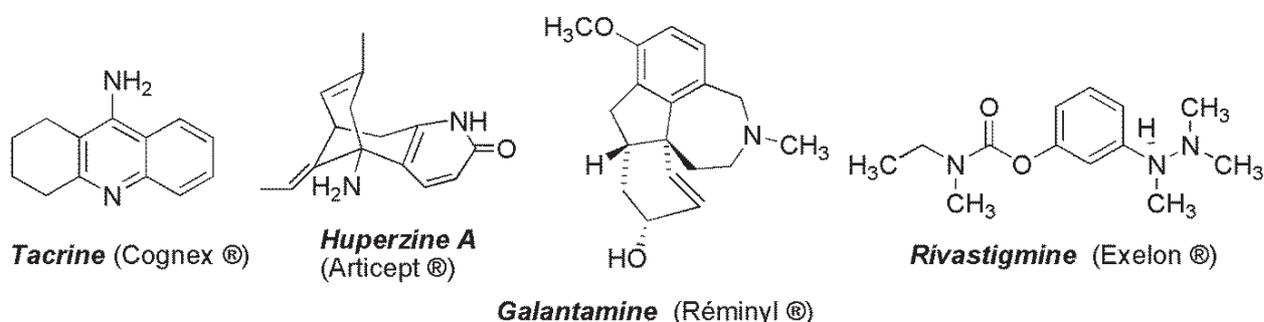


Figure 2.1 : Médicaments anti-*Alzheimer* commercialisés

La Tacrine est la première molécule qui a été utilisée dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*. Elle agit principalement en inhibant l'activité enzymatique de l'*acétylcholine estérase (AChE)*, responsable de la dégradation de l'*acétylcholine* dans l'espace synaptique du système cholinergique. Malheureusement comme tout médicament, la prescription de la Tacrine aux patients est accompagnée d'effets secondaires. L'effet indésirable majeur de la Tacrine est son hépatotoxicité qui se traduit par l'élévation réversible des transaminases hépatiques sanguines, en particulier celle de l'*ALAT (alanine aminotransférase)*, ainsi que la faible sélectivité des effets cholinergiques périphériques.¹⁴⁶ Les autres effets indésirables observés sont essentiellement liés aux propriétés pharmacologiques de la Tacrine (nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux et neurologiques).

¹⁴⁴ R.T.; Bartus, R. I. Dean, B. Beer, A.S. Lippa. *Sciences*, **1982**, 217, 408

¹⁴⁵ S.O. Bachurin, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 48.

¹⁴⁶ P.B. Watkins, H.J. Zimmerman, M.J. Knapp, S.I. Gracon, K.W. Lewis, *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, 271, 992-998.

Pour éviter ou limiter la destruction (dégradation) de l'*acétylcholine*, la préparation d'inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase* plus efficaces, non hépatotoxiques et présentant moins d'effets secondaires, ainsi que la recherche de nouveaux traitements de la maladie d'*Alzheimer* basés sur la conception de nouveaux agents, dont celles portant sur des modifications de la structure Tacrine elle-même, représentent une des préoccupations majeures de nombreuses équipes de recherches, dont la nôtre.^{147,148}

II.2 La Tacrine et les modifications structurales.

La 9-amino-5,6,7,8-tétrahydroacridine ou *Tacrine* est constituée par la fusion de trois cycles : un noyau benzénique (noyau **a**), un noyau pyridinique (noyau **b**) porteur d'une fonction amine, et un cyclohexane (noyau **c**). Dans la préparation des analogues de la Tacrine rapportés dans la littérature, le noyau central (cycle pyridinique **b**) étant essentiel pour l'activité est maintenu intact, et les modifications structurales introduites ont lieu essentiellement sur les deux cycles accolés, le noyau benzénique **a** et le cycle insaturé **c**.

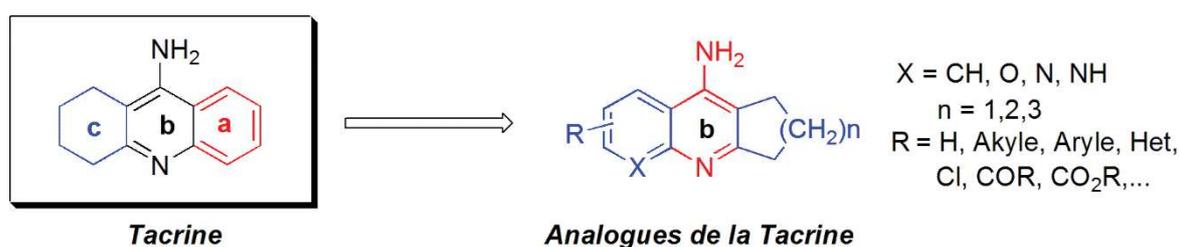


Figure 2.2 : Modifications structurales de la *Tacrine*

Quelques modifications de la structure de la Tacrine ont porté sur le cycle benzénique (cycle **a**). *León*, et *Coll.* ont préparé toute une série de dérivés hybrides tacrine-1,4-dihydropyridine (les tacripyrimedones) dont certains composés ont montré une activité inhibitrice envers l'*acétylcholinestérase* modérée et sont inactifs envers la *butyrylcholine estérase*. Ce qui représente, selon les auteurs, une famille nouvelle d'analogues de la Tacrine à application thérapeutique potentielle dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.¹⁴⁹

¹⁴⁷ M. Decker, *Recent Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 221-229.

¹⁴⁸ M.B.H. Youdim, J.J. Buccafusco, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26, 27-35.

¹⁴⁹ R. León, C. de los Ríos, J.L. Marco-Contelles, O. Huertas, X. Barrile, J.F. Luque, M.G. López, A.G. García, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7759-7769.

Marco-Contelles, et son équipe ont échangé le cycle benzénique (**a**) dans la structure Tacrine par un cycle furanique (pyrrolique) ou 1,3-thiazole, porteur de fonctionnalités diverses.¹⁵⁰ Très récemment, la même équipe a préparé toute une série de dérivés hybrides chromène-tacrine dont l'un des composés, le 11-amino-12-(3,4,5-triméthoxyphényl)-8,9,10,12-tétrahydro-7H-chroméno[2,3-b]quinolin-3-ol possède le profil le plus prometteur pour le traitement de la MA. Ce composé présente une bonne inhibition de l'*AChE*, il est non toxique et n'exerce pas d'inhibition de la *BuChE*. De plus, c'est un antioxydant de la LPO (peroxydation des lipides) et possède de bonnes propriétés neuro-protectrices.¹⁵¹

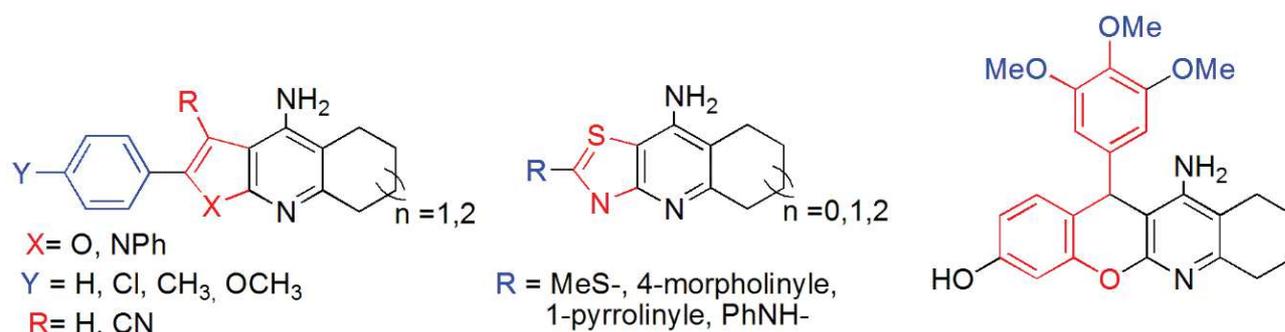


Figure 2.3 : Quelques modifications structurales portant sur le cycle (**a**)

On notera également que quelques tentatives de préparation de nouveaux inhibiteurs par l'introduction de modifications du cycle (**c**) de la structure de la *Tacrine* ont été réalisées.

Tabbarini, et al. ont montré que des dérivés de la *Velnacrine* (9-amino-8-hydroxy-5,6,7-trihydroacridine) dont le cycle saturé contient un atome de soufre en position 3, et possédant le cycle aromatique (**a**) différemment substitué, sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase* moins toxique que la *Tacrine*.¹⁵² Récemment, Samadi, et Coll. ont préparé différents analogues de la *Tacrine* sous irradiation micro-onde dans les conditions de la réaction de *Friedländer*, à partir de 2-aminopyridine-3,5-dicarbonitriles et du 1-benzyl-4-pipéridone. La plupart de ces composés ont montré une bonne inhibition de l'*AChE*, et sont tout à fait sélective par rapport à l'inhibition de la *BuChE*.¹⁵³

¹⁵⁰ C. Martins, C.M. Carreiras, R. León, C. de los Ríos, M. Bartolini, V. Andrisano, I. Iriepa, I. Moraleda, E. Gálvez, M. García, J. Egea, A. Samadi, M. Chioua, J. Marco-Contelles, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119-6130.

¹⁵¹ M.J. Oset-Gasque, M. Pilar-González, J. Pérez-Peña, N. García-Font, A. Romero, J. del Pino, E. Ramos, D. Hadjipavlou-Litina, E. Soriano, M. Chioua, A. Samadi, D.S. Raghuvanshi, K.N. Singh, J. Marco-Contelles, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 491-501, et références incluses.

¹⁵² G.M. Schutske, F.A. Pierrat, K.J. Kapples, M.L. Cornfeldt, M.R. Szewczak, F.P. Huger, G.M. Bores, V. Haroutunian, K.L. Davis, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.

¹⁵³ A. Samadi, C. Valderasa, C. de los Ríos, A. Bastida, M. Chioua, L. González-Lafuente, I. Colmena, L. Gandiáb, A. Romero, L. del Barrio, M.D. Martín-de-Saavedrab, G.M. López, M. Villarroya, J.L. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122-133.

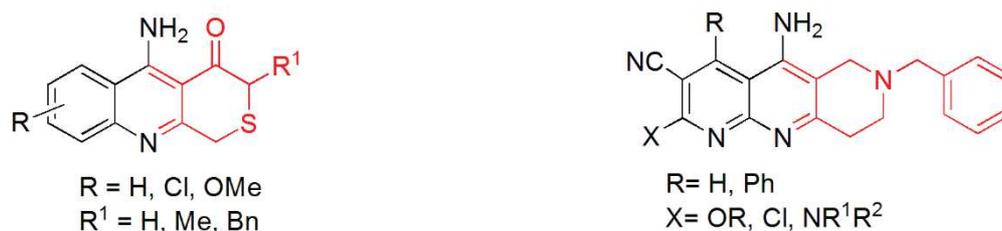


Figure 2.4 : Quelques modifications structurales portant sur le cycle (c)

Il est également à signaler que des réactions de couplage avec d'autres entités, sans changement de la structure acridine, sont rapportées, et concernent en général le groupement amine (ou le groupement chlore) de la 5,6,7,8-tétrahydroacridine. Ce type de réaction est représenté dans le schéma suivant :

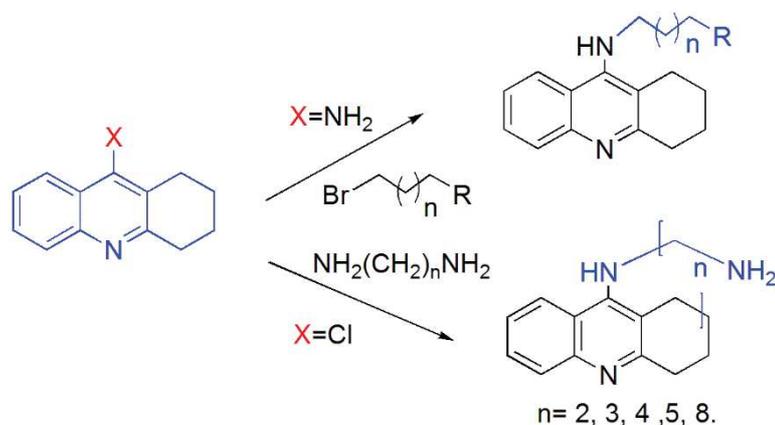


Schéma 2.1 : Quelques dérivés *N*-substitués de la Tacrine

Badia, et al. ont réalisé une étude de pharmaco-modulation convergente de l'*Huperzine A* et de la Tacrine, et ils ont montré que parmi les composés hybrides préparés, celui porteur d'un substituant éthylidène (double liaison intra-cyclique) est un inhibiteur de l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) plus puissant que la Tacrine.¹⁵⁴ De même, des bis-tacrines, dont les deux groupements amines sont reliés entre eux par un pont héptaméthylène, sont mille fois plus puissants que la Tacrine.¹⁵⁵ Une évaluation ultérieure a montré que l'hétéro-dimère de la Tacrine représenté ci-dessous par exemple, inhibe également les activités de la β -amyloïde (auto et agrégation induite),¹⁵⁶ ainsi que la fonction non enzymatique de l'*AChE* envers l'*Aspartyle protéase* BACE1.¹⁵⁷

¹⁵⁴ A. Badia, J.E. Banos, P. Camps, J. Contreras, D.M. Gorbis, D. Munoz-Torrero, M. Simon, M.N. Vivas, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427-440.

¹⁵⁵ Y. P. Pang, P. Quiram, T. Jelacic, F. Hong, S. Brimijoin, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 236-246.

¹⁵⁶ S. Rizzo, M. Bartolini, L. Ceccarini, L. Piazzini, S. Gobbi, A. Cavalli, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1749-1760.

¹⁵⁷ S. Rizzo, A. Bisi, M. Bartolini, F. Mancini, F. Belluti, S. Gobbi, V. Andrisano, A. Rampa, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4336-4343.

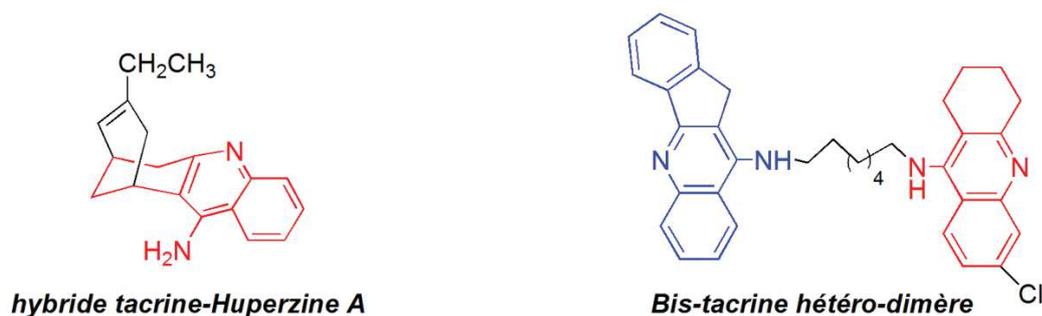


Figure 2.5 : Quelques composés hybrides de la Tacrine

Le remplacement de la connexion entre les fonctions amines de la bis-tacrine (pont heptaméthylène) par la cystamine conduit au dimère hybride cystamine-tacrine (représenté dans la figure ci-dessous).¹⁵⁸ Cette molécule possède une toxicité moindre que la bis-tacrine, inhibe l'*AChE*, la *BuChE* (*butyrylcholine estérase*), ainsi que l'auto et l'agrégation de β -amyloïde induite ($A\beta$). Elle possède également une action neuro-protectrice sur les lignées cellulaires SH-SY5Y contre les lésions oxydatives générés par H_2O_2 , et ce par activation des *kinases* 1 et 2 (ERK1/2, extra-cellular signal-regulated kinase) et de la *protéine kinase B* (PKB).

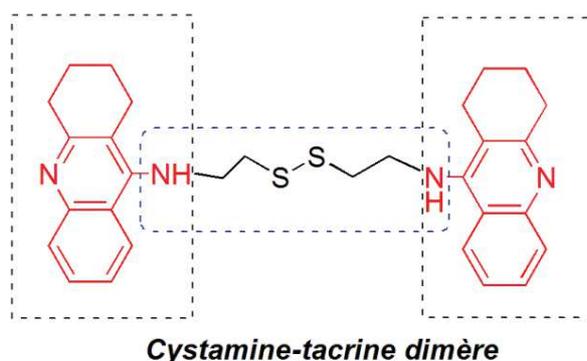


Figure 2.6 : Le composé dimère cystamine-Tacrine

Les résultats très encourageants et très prometteurs obtenus dans la synthèse d'analogues de la Tacrine susceptibles d'être utilisés dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer* (inhibition d'enzymes, hépatotoxicité...), nous ont incités à envisager l'introduction de nouvelles modifications dans la structure originelle de cette molécule. L'évaluation de leurs activités

¹⁵⁸ A. Minarini, A. Milelli, V. Tumiatti, M. Rosini, E. Simoni, M.L. Bolognesi, V. Andrisano, M. Bartolini, E. Motori, C. Angeloni, S. Hrelia, *Neuropharmacology*, **2012**, 62, 997-1003.

biologiques s'est faite en étroite collaboration avec l'équipe du professeur *J. L. Marco-Contelles* (Laboratory of Medicinal Chemistry (IQOG, CSIC) de Madrid, Espagne), et celle du Dr *L. Ismaili* (Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique, université de Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France).

Toute une série de composés analogues de la Tacrine de structures originales (treize molécules) ont été préparés. Ces dérivés racémiques et diversement fonctionnalisés contenant comme structure de base un noyau (2-chloroquinoléin-3-yl), les pyranotacrines substitués (PTs) se sont avérés de puissants agents multi-centriques pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer* (MA). Parmi ces derniers, le 1-(5-amino-4-(2-chloro-7-méthoxyquinolin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléine-3-éthanone (IC₅₀ = 0,47 ± 0,13 mM) et le 5-amino-4-(2-chloroquinolin-3-yl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle (IC₅₀ = 0,48 ± 0,05 mM) se sont révélés des agents non neurotoxiques envers les cellules *neuroblastoma* humains SHSY5Y. Ce sont également des inhibiteurs sélectifs de l'*EeAChE*, des agents neuro-protecteurs à des concentrations faibles (µM) de la viabilité réduite des cellules SHSY5Y induites par le stress oxydatif et des stimulateurs de phosphorylation de tau GSK3b-dépendante.¹⁵⁹

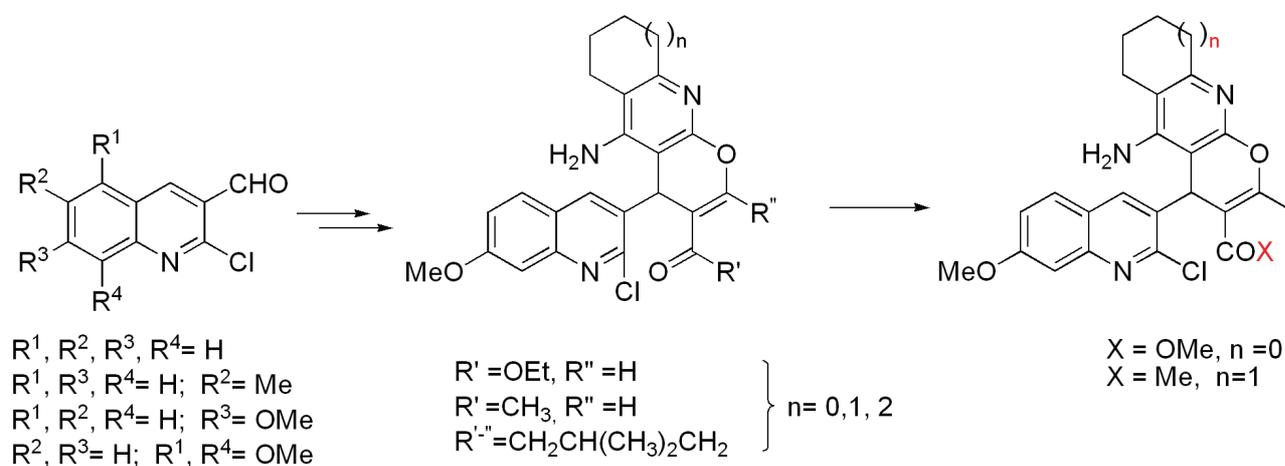


Schéma 2.2 : La famille des pyranotacrines (PTs)

¹⁵⁹ N. Garcia-Font, H. Hayour, A. Belfaitah, J. Pedraz, I. Moraleda, I. Irepa, A. Bouraiou, M. Chioua, J. Marco-Contelles, M.J. Oset-Gasque, *Euro. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 178-192.

Nous avons également procédé à la synthèse et à l'évaluation biologique d'une nouvelle série de composés (13) où la structure de base (2-chloroquinoléin-3-yl) est remplacée par le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl), les imidazopyranotacrines. Parmi ces derniers, le 1-(5-amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinolin-3-yl) éthan-1-one, représenté ci-dessous, s'est révélé le plus performant. Ce composé est non hépatotoxique envers les cellules HepG2, c'est un inhibiteur sélectif mais moyennement puissant de l'*acétylcholinestérase* (*EeAChE*) avec un $IC_{50} = 38.7 \pm 1.7 \mu\text{M}$, et un agent antioxydant très puissant sur la base du test ORAC ($2.31 \pm 0.29 \mu\text{M}$. Trolox/ μM).¹⁶⁰

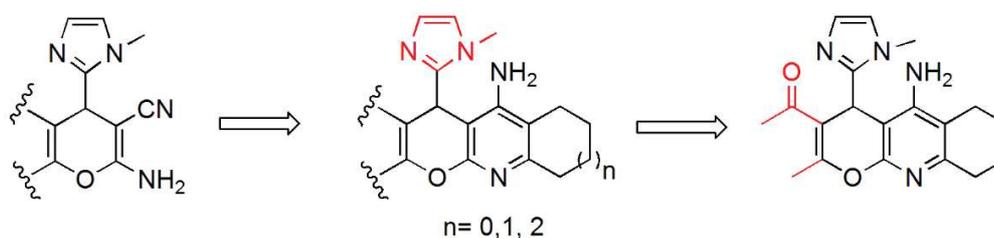


Schéma 2.3 : Les imidazopyranotacrines.

Très récemment, de nouvelles modifications structurales ont été introduites. La structure de base (2-chloroquinoléin-3-yl) a été substituée par un motif (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) et le 4*H*-pyrane par un noyau pyridine, constituant une nouvelle famille d'analogues de la Tacrine (Schéma 2.4).

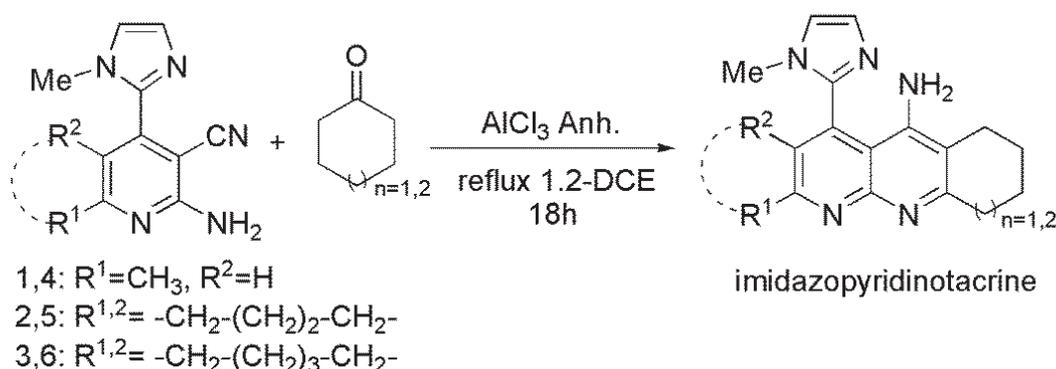


Schéma 2.4 : La famille des imidazopyridinotacrines.

¹⁶⁰ H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, *21*, 400.

L'évaluation biologique *in vitro* des divers composés de cette famille, a révélée, à fortes doses, une hépatotoxicité moindre que la Tacrine et une capacité d'inhibition puissante de l'acétylcholinestérase (dans la gamme du micromolaire).

Dans cette nouvelle série de 10 composés, le composé **7** est non hépatotoxique à 1000 mM, exhibant une inhibition modérée de l'acétylcholinestérase mais totalement sélective de *EeAChE*, alors que le composé **16** est deux fois moins toxique que la Tacrine à 1000 μ M, avec une inhibition puissante de *EeAChE* et de *BuChE*. Les (benz)imidazopyridinotacrines représentent une nouvelle famille d'analogues de la tacrine très prometteuse pour le traitement potentiel de la maladie d'*Alzheimer*.¹⁶¹

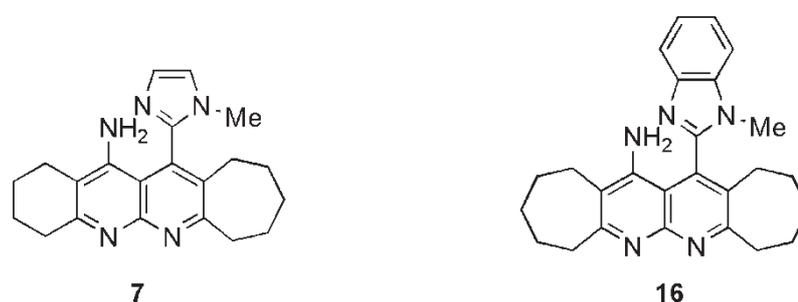


Figure 2.7 : Quelques composés de la famille des (benz)imidazopyridinotacrines

Dans la continuité de ces travaux, nous présentons dans ce qui suit l'essentiel de nos résultats concernant la préparation d'analogues de la Tacrine basés sur l'utilisation du 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole comme matériau de départ, les benzimidazopyranotacrines. En fait, il s'agit d'une reprise de travaux récemment explorés par notre équipe de recherche,¹⁶² et que nous avons complétés. La séquence réactionnelle est décrite ci-dessous.

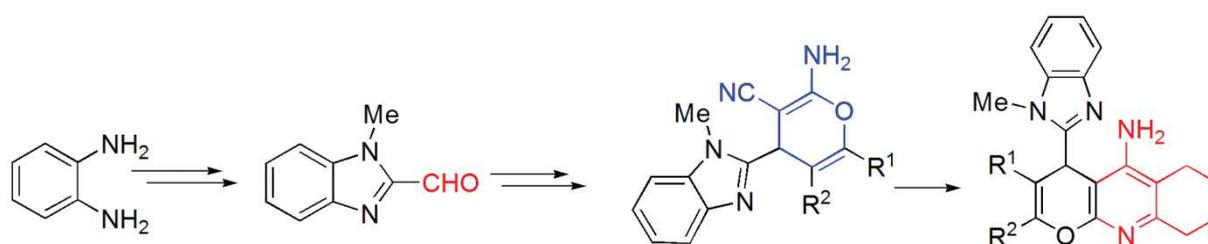


Schéma 2.5 : Schéma synthétique général des benzimidazopyranotacrines

¹⁶¹ H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, Ali Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, 10, 2017-2019.

¹⁶² S. Zama, Thèse de Doctorat 3^{ème} Cycle (LMD) en Chimie, université des frères Mentouri-Constantine. Décembre 2015.

Il est bien établi que les composés hétérocycliques comportant des groupements NH₂ et CN en position 2 et 3 tel que les 4*H*-pyranes, pyridines ou 1,4-DHP constituent des précurseurs efficaces pour la conception de nouveaux analogues de la Tacrine.^{14,20-22}

Les deux composés hybrides 1-méthylbenzimidazole-hétérocycles préparés dans le cadre de ce travail (précurseur des analogues de la Tacrine), sont rapportés dans la figure ci-dessous

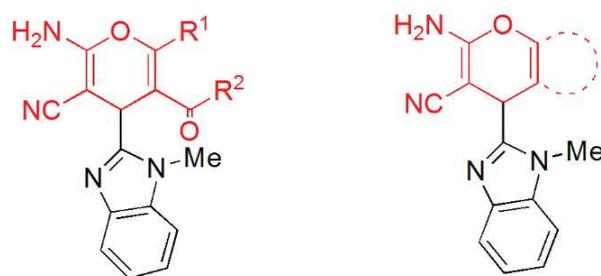


Figure 2.8 : Dérivés hybrides précurseurs de la Tacrine préparés

III. Résultats et discussion

III.1 Préparation des matériaux de base et intermédiaires-clé :

III.1.1 Synthèse du 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde (3)

La préparation de ce matériau de départ se déroule en trois étapes distinctes : synthèse du 1-(1*H*-benz[d]imidazol-2-yl) méthanol suivie d'une *N*-méthylation (voir résultats et discussion, chapitre 1). Le produit obtenu est ensuite oxydé pour donner le produit recherché.

III.1.2 Préparation du 1-(méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol (2)

Le 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol est obtenu avec un rendement de 88%, par action de l'acide glycolique sur l'*o*-phénylènediamine dans une solution d'acide chlorhydrique (4*N*),²⁶ suivie d'une alcalinisation avec l'ammoniaque (10%). La réaction de la *N*-méthylation (addition de diméthyle sulfate dans un mélange eau/éthanol en présence de KOH) subséquente conduit au produit recherché.²⁷ La séquence réactionnelle est reproduite dans le schéma suivant :

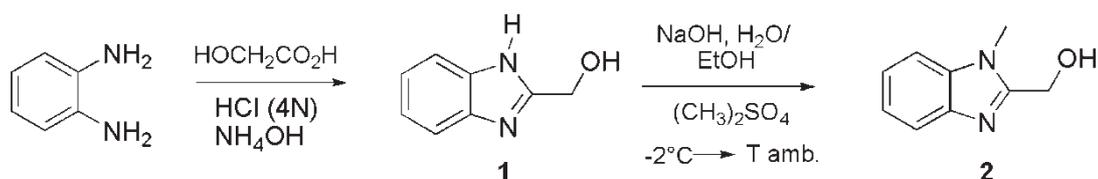


Schéma 2.6 : Synthèse du 1-(méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol.

III.1.3 Préparation du 1-méthyl-1*H*-benzo[d]imidazole-2-carbaldéhyde (**3**)

Le 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde (**3**) est obtenu par une réaction d'oxydation du 1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol à l'aide de SeO_2 (1.1 éq) dans le toluène.¹⁶³ Le mélange réactionnel obtenu est purifié par filtration à travers une colonne de célite avec comme éluant l'éther diéthylique (le dérivé sélénié formé reste bloqué dans la colonne). La réaction est représentée dans le schéma suivant :

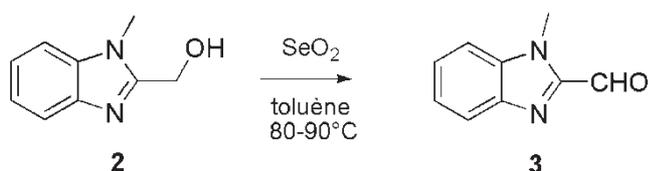


Schéma 2.7 : La réaction d'oxydation.

III.1.4 Préparation du 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylène)malononitrile (**4**)

Ce composé a été préparé en utilisant la réaction de condensation de *Knoevenagel*, qui reste la méthode de choix et la plus appropriée pour la préparation d'alcène fonctionnalisés à partir d'aldéhyde, car elle permet de générer une double liaison carbone-carbone nouvelle induisant ainsi plusieurs possibilités de réactivité.¹⁶⁴ C'est une réaction très générale qui nécessite l'utilisation d'un composé à méthylène activé et un aldéhyde (ou une cétone) en présence de base (l'absence d'atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du carbonyle de l'aldéhyde favorise cette réaction et permet d'éviter la réaction d'énolisation concurrente).

La condensation du 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-carbaldéhyde **3** avec le malononitrile (composé à méthylène activé) en présence de quantité catalytique de pipéridine dans l'éthanol (conditions standards de *Knoevenagel*), donne le 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylène) malononitrile **4**, avec un rendement de 67%. Le produit de condensation est obtenu pratiquement pur après une simple filtration sous vide et lavage à l'éthanol glacé. La réaction est représentée dans le schéma ci-dessous :

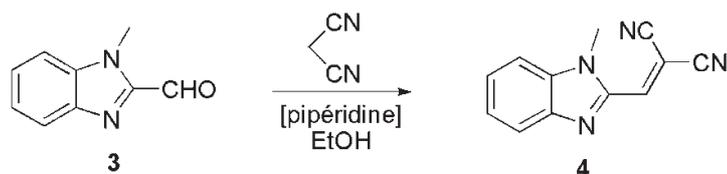


Schéma 2.8 : Synthèse du dérivé de *Knoevenagel*.

¹⁶³ F. J. LaRonde, M.A. Brook, *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 296, 208–221.

¹⁶⁴ N. Yu, J.M. Aramini, M.W. Germann, Z. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6993–6996.

Le produit préparé a été identifié par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C , et sa structure est en parfait accord avec celle proposée. On notera en particulier la disparition du signal du proton aldéhydique et l'apparition d'un nouveau pic d'intégration 1H à 7.76 ppm attribué au proton oléfinique.

III.1.5 Préparation des précurseurs de la Tacrine : les 4H-pyranes

L'association du noyau benzimidazole avec des hétérocycles de structures diversifiées hautement fonctionnalisées peut donner lieu à des composés nouveaux à activité biologique potentielle, lesquels peuvent s'avérer utiles comme intermédiaires-clé dans la synthèse de nouveaux composés d'importance médicinale, analogues et/ou apparentés à des composés bioactifs.

L'objectif recherché est la synthèse de composés hybrides originaux constitués d'un noyau 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole et une entité 4H-pyrane hautement fonctionnalisé. Le dérivé hybride, doté de fonctionnalités diverses, est obtenu suivant des stratégies bien établies par addition de divers composés à méthylène activé (β -dicarbonylés) et autres alcools aromatiques au 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile en présence de base, selon une séquence addition/hétéro-cyclisation.

La synthèse de dérivés de 4H-pyrane hautement fonctionnalisés a été rapportée pour la première fois par *Elnagdi, et al.*¹⁶⁵ en 1976. On accède au dérivé pyranique par addition à la température ambiante de composé à méthylène activé (X= CN, COR') au produit de *Knoevenagel* en présence de quantité catalytique de base. La réaction est illustrée dans le schéma qui suit :

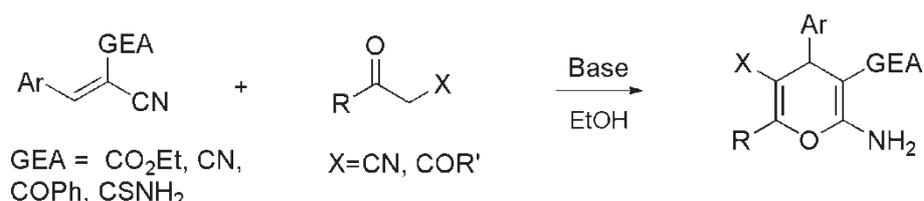


Schéma 2.9 : Synthèse de dérivé de 4H-pyrane fonctionnalisé

Cette approche a permis de préparer toute une série de dérivés de 4H-pyrane poly-substitués portant des fonctionnalités diverses.¹⁶⁶ Dans le schéma ci-dessus sont illustrés quelques exemples de préparation de dérivés de 2-amino-3-cyano-4H-pyrane tel que les pyrazolones,¹⁶⁷ les

¹⁶⁵ M.H. Elnagdi, N.M. Abed, M.R.H. Elmoghayar, D.H. Fleita, *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 422.

¹⁶⁶ Y.M. Litvinov, A.M. Shestopalov, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *103*, 175.

¹⁶⁷(a) E.A.A. Hafez, M.H. Elnagdi, A.G.A. Elagami, F.M.A. El-Taweel, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 903; (b) A.A. Elagami, S.Z. Sewllim, F.M.A. El-Taweel, M.H. Elnagdi, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1534; (c) M.H. Elnagdi, N.S. Ibrahim, F.M. Abdelrazek, A.W. Erian, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *9*, 909; (d) G.H. Elgemeie,; H.A. Elfahham, Y.R. Ibrahiem, M.H. Elnagdi, *Arch. Pharm.* 1989, *322*, 535.

isoxazolones,¹⁶⁸ des α -halométhylcétone,¹⁶⁹ ou le 6-méthyl-2H-pyran-2,4-dione,¹⁷⁰ qui utilisent la condensation d'arylidènemalononitrile avec un composé à méthylène activé.

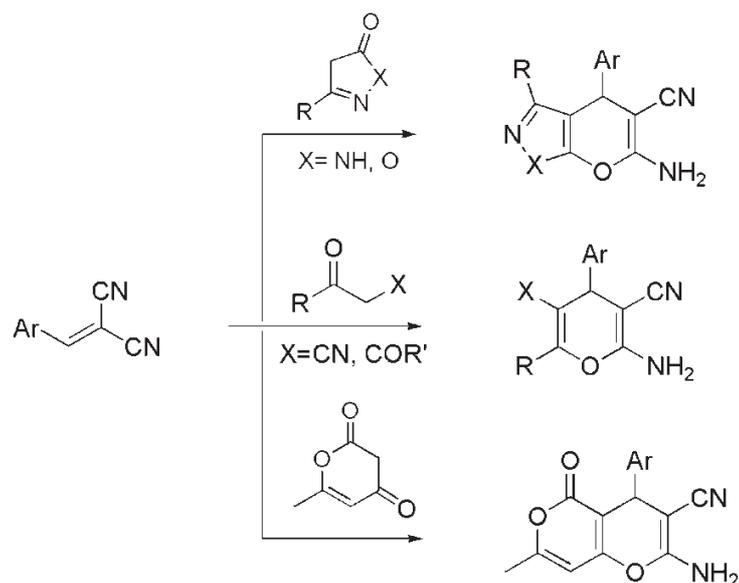


Schéma 2.10 : Les 4H-pyranes et la réaction d'addition-hétéro-cyclisation.

Dans un premier lieu, nous avons utilisé la même procédure que celle décrite précédemment pour préparer des dérivés de 2-amino-3-cyano-4H-pyran associés au 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**5-7**).

Pour ce faire trois types de composés β -dicarbonylés ont été utilisés : l'acétoacétate d'éthyle, le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (ou dimédone, β -dicétone cyclique), et une β -dicétone aliphatique (2,4-pentanedione) en présence de quantité catalytique de pipéridine dans l'éthanol, à la température ambiante.

III.1.6 Synthèse des dérivés de 1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole-4H-pyran (**5-7**)

L'addition de 1.1 éq. d'acétoacétate d'éthyle ou de 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione (dimédone) au 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**4**) au 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**5**), au 2-amino-6,6-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-8-oxo-5,6,7,8-tétra hydro-4H-chromène-3-carbonitrile (**6**), et au 5-acétyl-2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carbonitrile (**7**). Les rendements sont de 91% pour le composé **5**, 66% pour **6**, et 73% pour **7**. La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

¹⁶⁸ S.I. Aziz, B.Y. Riad, H.A. Elfahham, M.H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1982**, 19, 2251.

¹⁶⁹ M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Revue Roumaine de Chimie*, **1979**, 24, 859.

¹⁷⁰ R.A. Mekhaeimer, N.H. Mohamed, K.U. Sadek, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1625.

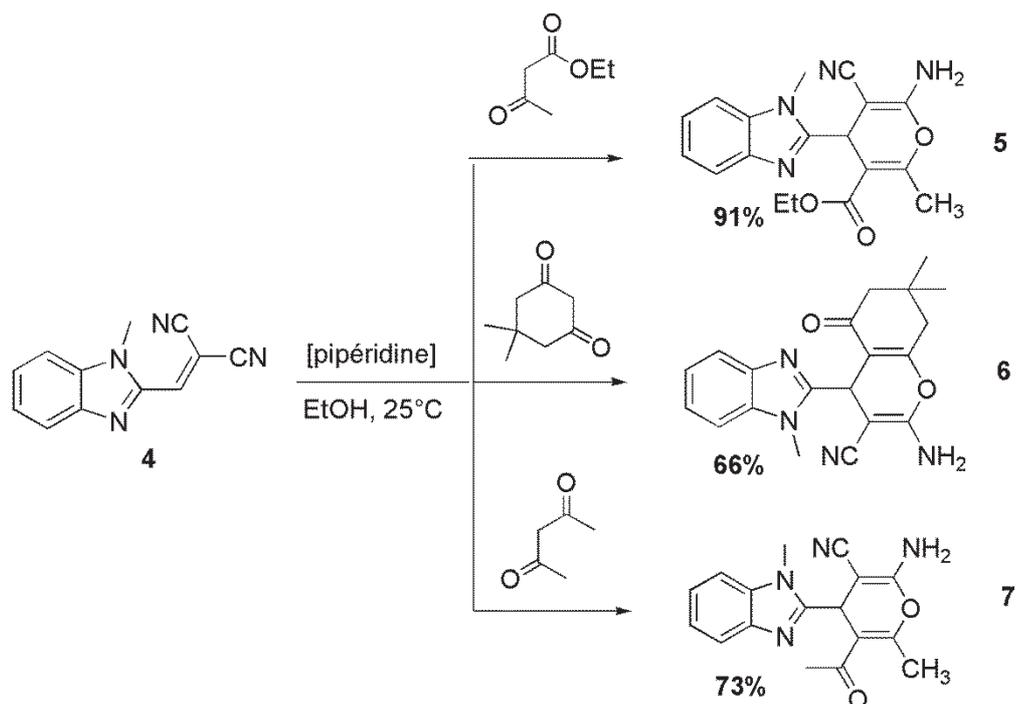


Schéma 2.11 : Synthèse des dérivés hybrides 4H-pyrane-benzimidazole.

La structure des composés préparés a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H et ^{13}C), et elle est conforme à celle proposée. La spectroscopie IR montre en particulier une bande d'absorption forte à environ 2200 cm^{-1} caractéristique de la fonction nitrile. En RMN du proton, on signalera en particulier la présence d'un signal singulet d'intégration 1H dans l'intervalle 4,96-6,00 ppm attribué au proton en position 4 du cycle pyranique. Le mécanisme proposé de la réaction d'addition-hétéro-cyclisation est décrit dans le schéma suivant :

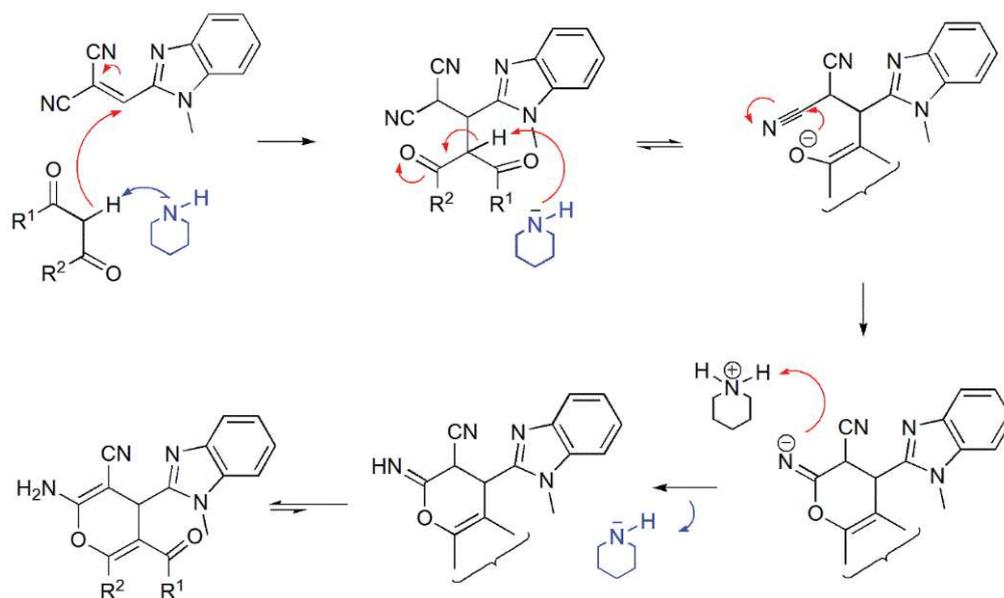


Schéma 2.12 : Le mécanisme de l'addition-hétéro-cyclisation

III.1.7 Addition de dérivés du naphthol (alcool aromatique) :

Une approche similaire a été utilisée par *M.H. Elnagdi*, et *Coll.*¹⁷¹ dans la synthèse de 1-amino-2-cyanobenzopyranes où les composés à méthylène activé sont remplacés par des alcools aromatiques. Ainsi, l'addition d'arylidènemalonitrile à des phénols et autres naphthols en présence de base conduit aux benzo et naphtho-4*H*-pyranes correspondants.

L'ensemble de ces réactions est résumé dans le schéma qui suit :

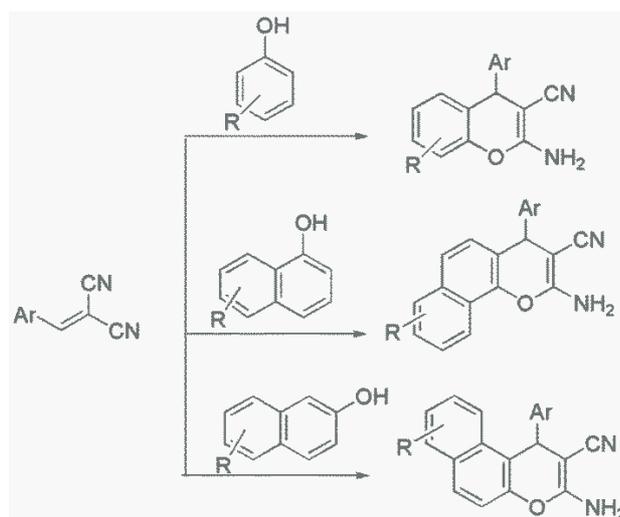


Schéma 2.13 : Synthèse de dérivés de benzo/naphthopyranes

Nous avons utilisé la même procédure dans la préparation des dérivés hybrides naphthopyrane-benzimidazole. L'addition d'un léger excès de naphthol (α - ou β) au 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthylène) malonitrile (ration 1,1: 1) en présence d'une quantité catalytique de pipéridine au reflux de l'éthanol, conduit au naphthopyrane correspondant avec un excellent rendement. La réaction est représentée dans le schéma suivant :

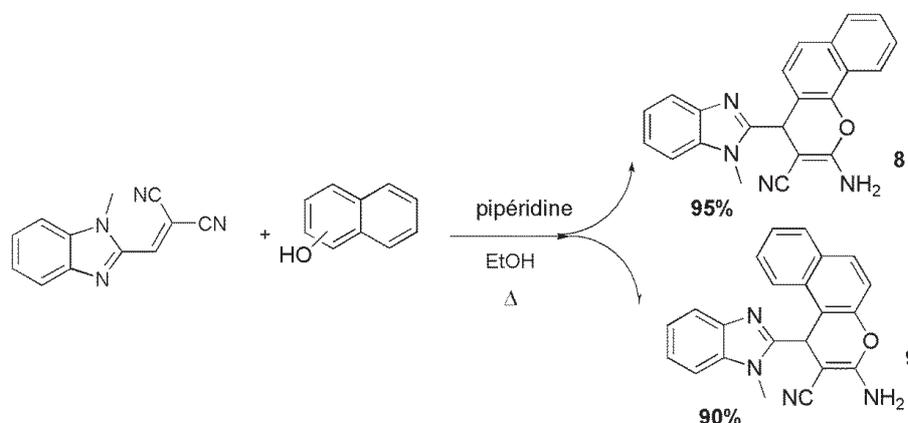


Schéma 2.14 : Synthèse des dérivés hybrides naphthopyrane-benzimidazole.

¹⁷¹ S. Abdou, S.M. Fahmy, K.U. Sadek, M.H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1981**, 16, 2177.

Si pour le 1-naphtol, la réaction conduit à un seul régioisomère comme attendu, pour le 2-naphtol, la formation de deux régioisomères a été préconisée. Deux possibilités d'attaque sont envisageables selon le mécanisme décrit ci-dessous, donnant les régioisomères **9** et **9'**.

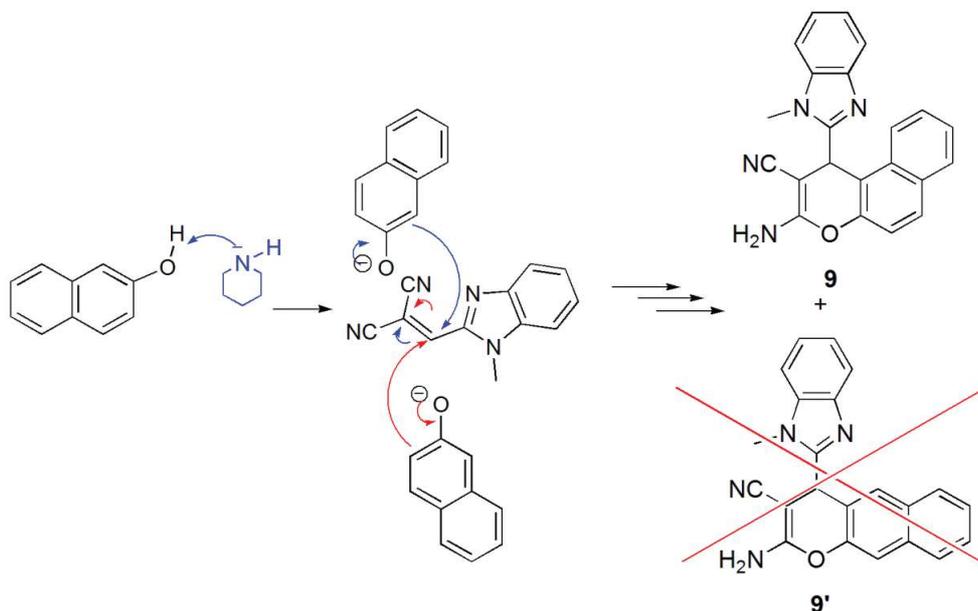


Schéma 2.15 : Mécanisme de la formation des régioisomères **9** et **9'**.

Après traitement de la réaction, nous avons observé la formation d'un seul et unique produit avec un rendement de 90%, le régioisomère **9**. L'analyse du spectre RMN ^1H , nous a permis d'établir la structure de ce composé sans aucune ambiguïté. Sur le spectre, on observe outre les signaux attendus attribués au motif bi-cyclique pyrane-benzimidazole, la présence de deux doublets d'intégration 1H reliés entre eux par une constante de couplage de l'ordre de 9 Hz, assignés aux 2 protons vicinaux du cycle benzénique fusionné avec le 4H-pyrane, les autres protons résonnants sous forme de multiplets. Cette valeur de la constante de couplage est similaire à celle observée sur le spectre du composé **8** (couplage de type *ortho* entre les protons H_1 et H_2), et démontre que le produit formé est bien le composé **9**.

III.2 Préparation des benzimidazolopyranotacrines : La réaction de Friedländer

Une étude de la littérature montre que la réaction la plus utilisée pour accéder aux analogues de la Tacrine à partir de précurseurs tel les 4*H*-pyrane, les 1,4-dihydropyridines ou les dérivés de la pyridine porteurs d'un groupement amine libre en 2 et d'une fonction nitrile en position 3 est celle de *Friedländer*.

Deux variantes de la méthode sont utilisées dans la réaction d'addition-hétéro-cyclisation de dérivés d'*ortho*.cyanoaniline à une cycloalcanone : la première est une réaction d'addition-cyclo-déshydratation de l'antranilonitrile avec la cyclohexanone en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ au reflux du toluène.¹⁷²

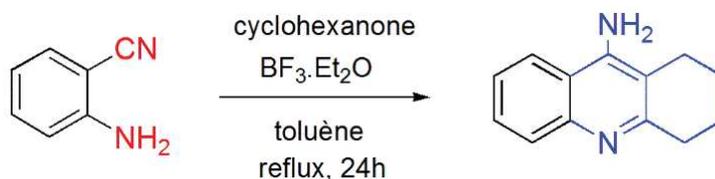


Schéma 2.16 : Synthèse de la Tacrine : la réaction de *Friedländer*.

La seconde et la plus utilisée consiste en une addition de l'antranilonitrile et autres dérivés apparentés, à une cycloalcanone en présence de chlorure d'aluminium au reflux du 1,2-dichloroéthane. Cette approche a été utilisée avec succès dans la synthèse d'analogues de la Tacrine par plusieurs équipes de recherche,¹⁷³ dont la nôtre.²⁰⁻²² Plusieurs séries de dérivés analogues de la *Tacrine* ont été préparés,¹⁷⁴ par addition d'une cétone cyclique au dérivé de 2-amino-3-cyano-4*H*-pyrane, et évalués pour leur pouvoir inhibiteur de l'*acétylcholine estérase*, activité neuroprotectrice, ...).^{20-22,175} La réaction est représentée dans le schéma suivant :

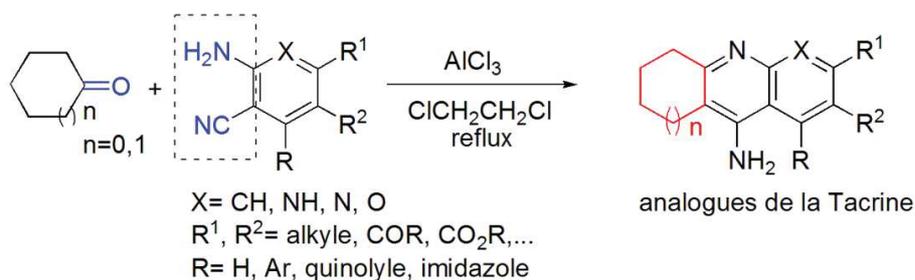


Schéma 2.17 : La réaction de *Friedländer* et les analogues de la Tacrine.

Sur la base de l'expérience acquise antécédemment, nous avons utilisé la même variante d'addition-hétéro-cyclisation de *Friedländer* (addition au dérivé du 4*H*-pyrane, de cycloalcanone en présence d' AlCl_3 comme catalyseur au reflux du 1,2-dichloroéthane) pour la préparation des dérivés hybrides 1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-Tacrine. Nous avons donc utilisé les hybrides 1-méthylbenzimidazole-4*H*-pyranes et 1-méthylbenzimidazole naphthopyranes comme précurseurs dans la préparation des analogues de la Tacrine.

¹⁷²M. T. Mc Kenna, G. R. Proctor, L. C. Young, A. L. Harvey, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516-3523.

¹⁷³A. Martinez-Grau, J. L. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3165-3170.

¹⁷⁴(a) A.M. Shestopalov, Z. I. Niazimbetova, D.H. Evans, M. Niyazymbetov, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 101; (b), F. F. Abdel-Latif, R. M. Shaker, *Indian J. Chem.* **1990**, *29B*, 322;

¹⁷⁵R. Leon, J.L. Marco-Contelles, A.G. Garcia, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167-1175.

III.2.1 A partir des hybrides 1-méthylbenzimidazole-4H-pyrane (5-7) :

L'addition des dérivés hybrides de (2-amino-3-cyano-4H-pyrane)-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazole) porteurs de fonctions amine et nitrile vicinales (5-7), à la cyclohexanone conduit, dans les conditions standards de *Friedländer*, à la benzimidazopyranotacrine correspondante. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant (acétate d'éthyle/cyclohexane 1 :2). La réaction est représentée dans le schéma qui suit :

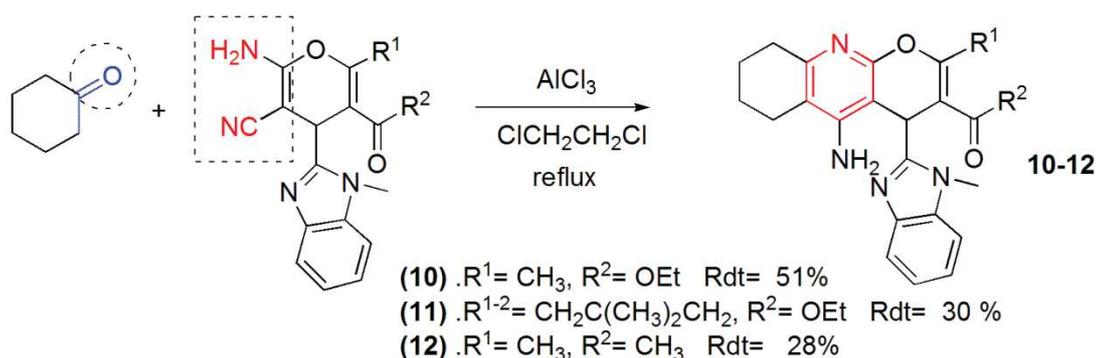


Schéma 2.18 : Synthèse des benzimidazopyranotacrines 10-12.

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ¹H et RMN ¹³C) sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse de spectre RMN du proton des composés obtenus montre, outre les signaux attendus assignés aux protons du motif 4H-pyrane et du noyau benzimidazole, la présence d'un singulet large dans l'intervalle [5.44-5.14] ppm d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, les protons du cyclohexyle sortent sous forme de multiplets à champ fort dans l'intervalle [2.82-1.69] ppm.

L'analyse des résultats montre que la réaction d'addition-hétéro-cyclisation donne un rendement en produit pur satisfaisant pour le composé **10** (51%), mais relativement moyen pour les composés **11** et **12** (28-30%). Tous les efforts déployés pour une amélioration de ces rendements se sont avérés vains. Le mécanisme réactionnel proposé est décrit dans le schéma suivant. La réaction consiste en la formation de l'imine qui, suite à une succession d'équilibre conduit au composé analogue de la Tacrine.

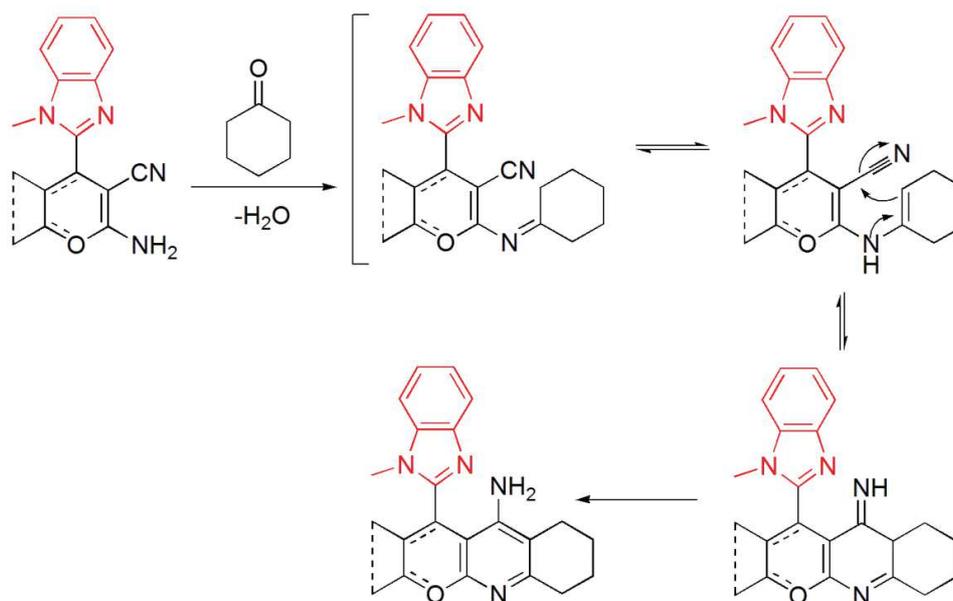


Schéma 2.19 : Mécanisme supposé de la formation de benzimidazolopyranotacrine.

III.2.2 A partir des hybrides naphthopyrane-benzimidazole.

L'addition de la cyclohexanone aux dérivés hybrides naphthopyrane-benzimidazole (**8-9**) conduit dans les conditions standards de *Friedländer* (AlCl_3 , reflux du 1,2-dichloroéthane), aux analogues de la Tacrine correspondants avec des rendements moyens après purification par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant (acétate d'éthyle/cyclohexane 1 :2). La réaction est représentée dans le schéma qui suit.

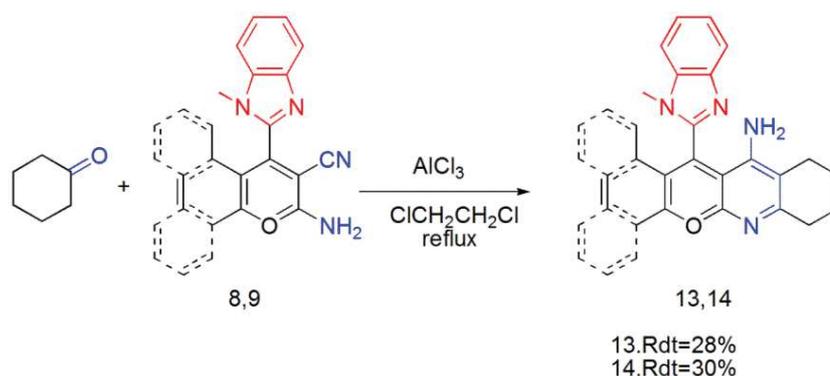


Schéma 2.20 : Synthèse des hybrides benzimidazole-naphthopyrane-tacrine.

Les résultats spectroscopiques (IR, RMN ^1H et RMN ^{13}C) sont en bon accord avec les structures proposées. L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus montre, outre à champ faible des signaux attendus assignés aux protons des motifs 1-méthylbenzimidazole et du

naphtyle [8,41-7,19] ppm, la présence d'un singulet large, qui sort à 5.76 ppm d'intégration 2H attribué aux protons du groupement amine, les protons de cyclohexyle sortent à champ fort dans l'intervalle [2.37-2.09] ppm.

IV. Evaluation *in vitro* de l'activité anti-oxydante des benzimidazo pyranotacrines 10-14

IV.1 Rappel bibliographique.

L'oxygène, molécule indispensable pour la vie, peut entraîner des dommages cellulaires importants par la formation de dérivés oxygénés activés tel que les radicaux libres, ce qui appelé « le stress oxydatif », lequel correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO en français ou ROS en anglais). Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (la glutathion peroxydase), de vitamines (A, C, E), d'oligo-éléments (le sélénium), de protéines (la ferritine). Ces systèmes antioxydants ont la capacité de réguler parfaitement la production des ROS¹⁷⁶.

Un radical libre est une entité chimique (atome, molécule, fragment de molécule) capable d'exister sous forme indépendante, contenant au moins un électron libre sur sa couche externe, ce qui augmente considérablement sa réactivité.

Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes voire quelque nanosecondes).^{177,178}

Un antioxydant est une molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques. Les antioxydants sont des molécules capables d'interagir sans danger avec les radicaux libres pour mettre fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées. Chaque molécule anti-oxydante ne peut réagir qu'avec un seul radical libre¹⁷⁹. Les cellules utilisent de nombreuses stratégies anti-oxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leurs niveaux d'espèces réactives. La présence d'antioxydants dans les aliments permet d'éviter le rancissement dû à l'oxydation causée par l'oxygène, la lumière, la chaleur ou le contact de certains métaux.¹⁸⁰

¹⁷⁶ J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, J.O. Defraigne, *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **2002**, 16(4): 233-239

¹⁷⁷ Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. *Sports Medicine*. **2006**, 36 (4), 327-58.

¹⁷⁸ M. Goto, K. Ueda, T. Hashimoto, S. Fujiwara, K. Matsuyama, T. Kometani, K. Kanazawa *Biology and Medicine*. **2008**, 45, 1318-1325.

¹⁷⁹ J. Goudable, A. Favier, *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **1997**, 11(2), 115-120.

¹⁸⁰ A. Moure, J.M. Cruz, *Food Chem*. **2001**, 72(2), 145-171.

Parmi les antioxydants naturels, on retrouve la vitamine E, qui joue un rôle important dans l'organisme par son action anti-oxydante au niveau cellulaire. La vitamine A qui existe sous deux formes : le rétinol et ses dérivés d'origine animale et les caroténoïdes d'origine végétale.¹⁸¹. Le béta-carotène (Figure 2.10) est le principal précurseur de la vitamine A. La vitamine C ou acide L-ascorbique (Figure 2.10), est un antioxydant hydrosoluble très puissant. Elle joue un rôle de prévention de l'oxydation dans le plasma et les fluides extracellulaires, elle est considérée comme le plus important antioxydant.¹⁸²

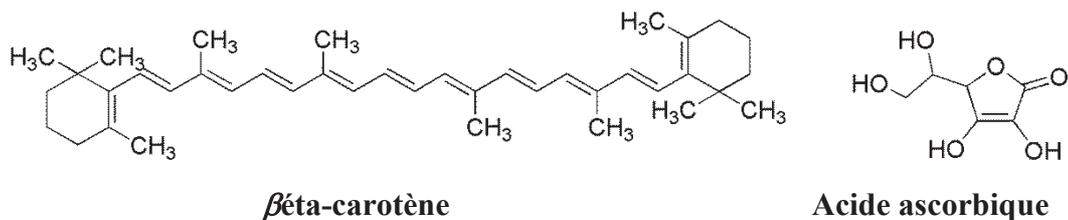


Figure 2.10 : Structures de quelques antioxydants naturels.

Le BHT (ButylHydroxyToluène) et le BHA (ButylHydroxyAnisole) (Figure 2.11) sont les antioxydants de synthèse les plus efficaces rencontrés dans la famille des gallates (esters de l'acide gallique). Cependant, il a été montré que ces antioxydants de synthèse pourraient être toxiques.¹⁸³

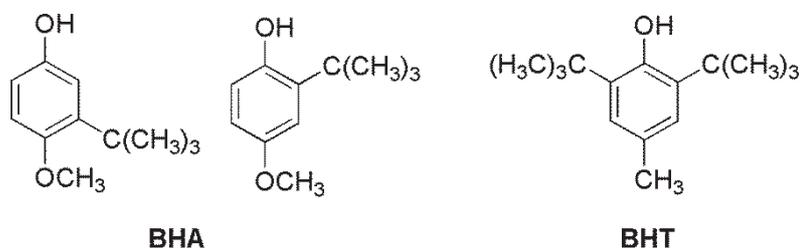


Figure 2.11 : Structures des antioxydants synthétiques BHA et BHT.

Pour la mesure de l'activité anti-oxydante des benzimidazopyranotacrines nous avons utilisés deux tests, celui du DPPH^{*} et celui de l'ABTS (acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique). La différence avec les tests DDPH effectués précédemment est que nous avons utilisé une technique différente, celle des puits, et la détermination de l'activité anti-oxydante a été faite

¹⁸¹ I. Wolinsky, "Nutrition in Exercise and Sport", 3th edition. New York: CRC Press. **1998**

¹⁸² J. Koolman, K.H. Rohm, "Atlas de Poche de Biochimie". Flammarion : Paris. **1999**

¹⁸³ R. Yu, S. Mandekar, A.N. Tony- Kong, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 431-437.

par la mesure de l'IC₅₀, qui correspond à une inhibition de 50% de l'activité (de l'absorbance) du piègeur de radicaux DPPH•/ABTS⁺ dans le milieu réactionnel.

L'activité anti-oxydante est définie par l'indice de la réduction de l'activité anti-radicalaire en pourcentage % RSA (Radical Scavenger Activity), à un temps t en utilisant la relation suivante :

$$[\%RSA = (Abs_{\text{contrôle}} - Abs_t) / Abs_{\text{contrôle}} \times 100\%].$$

Où Abs_t est l'absorbance du mélange réactionnel qui contient le radical libre et Abs_{contrôle} représente l'échantillon sans aucun antioxydant (solution témoin ou contrôle).

La réactivité est estimée par la détermination de la concentration effective IC₅₀ (ou 1/IC₅₀) de l'antioxydant. La capacité anti-oxydante d'un composé sera d'autant plus élevée que son IC₅₀ est petit. L'indice IC₅₀ détermine les concentrations de l'antioxydant nécessaires pour faire décroître la concentration initiale des radicaux libres.¹⁸⁴ Les IC₅₀ sont déterminés graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés, en pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées.

Nous avons procédé à l'évaluation de l'activité anti-oxydante des dérivés hybrides benzimidazopyranotacrine (**10-14**) (Figure 2.12) en utilisant deux méthodes : les tests DPPH[•] et ABTS.

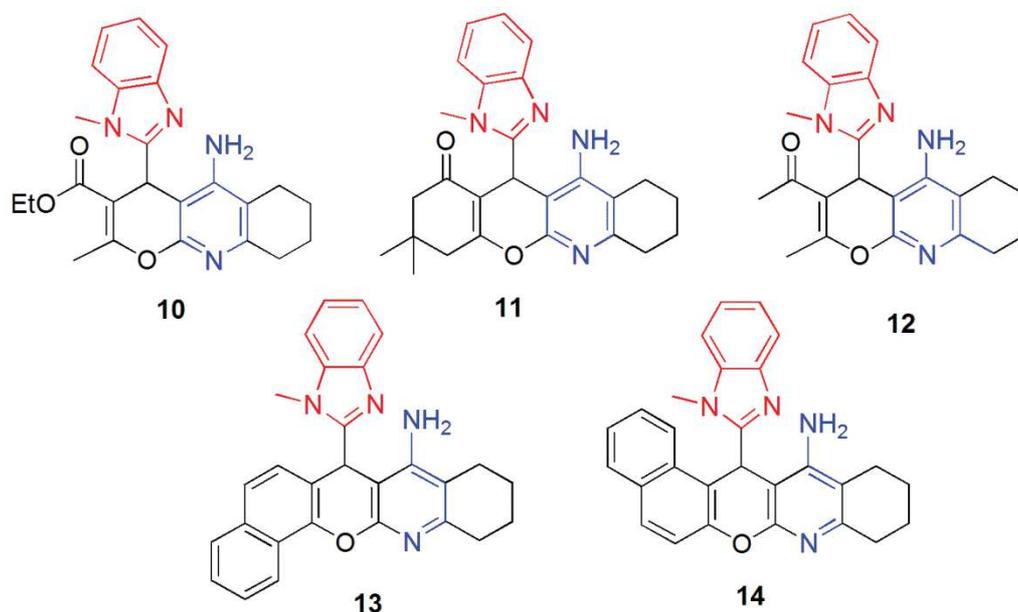


Figure 2.12 : Structures des molécules utilisées pour évaluation du pouvoir antioxydant.

¹⁸⁴ C. Sanchez-Moreno, A. Larrauri-Jose, F. Saura-Calixto, *J. Sci. Food Agric.* **1998**, 76(2), 270-276.

Le principe du test DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl ou α,α -diphényl- β -picrylhydrazyl) a été décrit précédemment dans la partie 1 (chapitre 1), celui de l'ABTS est rapporté dans ce qui suit :

Le radical cation de l'acide 2,2'-azino-bis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique ou ABTS^{•+}) (solution colorée en vert-bleu) est facilement généré par une réaction d'oxydation de l'ABTS en présence de persulfate de potassium (Figure 2.13). Le radical formé est stable avec des coefficients d'extinction molaire élevés de 416, 650 et 734 nm. L'addition d'un antioxydant à une solution de ce radical cation entraîne la réduction de ce radical et une diminution de l'absorbance à 734 nm. Cette diminution dépend de l'activité anti-oxydante des composés testés mais souvent aussi du temps et de la concentration.¹⁸⁵

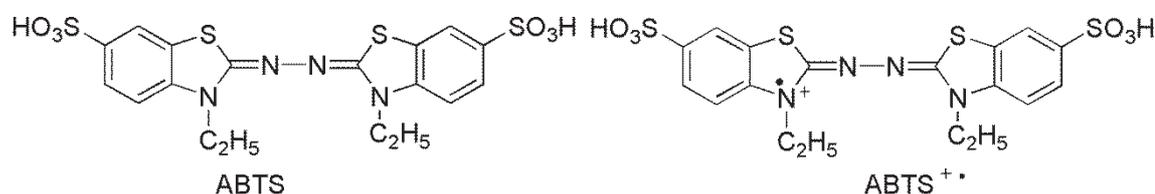


Figure 2.13 : Structures de l'ABTS et du radical cation ABTS^{•+}.

La description de la technique utilisée (méthode des puits), la préparation de l'échantillon ainsi que le protocole suivi dans la détermination de l'activité anti-oxydante pour les tests DPPH• et ABTS sont rapportés dans la partie expérimentale.

IV.2 Résultats et discussion

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 2.1, pour le test DPPH, et le tableau 2.2 résume les résultats du test ABTS.

Tableau 2.1 : Mesure de l'activité anti-oxydante des composés **10-14**, par la méthode DPPH

Comp.	Pourcentage d'inhibition %							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC ₅₀ µg/mL
10	NA	NA	1.50±1.80	11.65±2.16	15.53±1.30	30.50±0.31	33.77±0.58	>200
11	NA	12.86±1.80	14.26±1.91	32.30±2.06	35.58±1.68	37.78±0.46	47.14±0.46	≈200
12	7.43±0.42	11.69±1.65	19.50±0.20	29.80±0.90	34.18±3.10	50.32±1.30	59.82±0.23	100.26±2.70

¹⁸⁵ R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, *Biology and Medicine*. **1999**, 26 (9/10), 1231-1237.

13	NA	NA	NA	6.12±2.47	15.33±0.61	33.84±2.91	35.04±1.12	>200
14	NA	NA	NA	7.51±2.13	24.56±1.29	27.89±2.24	32.44±1.00	>200
BHT	11,69±1,88	22,21±1,30	37,12±1,80	52,63±2,70	56,02±0,3	83,60±0,23	87,28±0,26	22.32±1.19
BHA	28,95±1,16	54,33±1,59	76,76±1,65	84,09±0,35	87,53±0,82	87,73±0,15	88,43±0,23	5.73±0.41

NA : non actif.

L'analyse des résultats du tableau ci-dessus montre que, pratiquement tous les composés testés, possèdent une activité anti radicalaire. Parmi les composés testés (**10-14**), les composés **11** et **12** présentent un pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH supérieur aux autres composés quel que soit la concentration utilisée. Par exemple à la concentration médiane de 50 µg/mL, ces deux composés montrent un pouvoir inhibiteur très intéressant comparé au BHT (35.58±1.68 et 34.18±3.10 vs 56,02±0,3). A des concentrations plus fortes ($c \geq 100$ µg/mL), le composé **12** est plus performant avec un pourcentage d'inhibition > 50% (celui des standards est dans la gamme [83-88%]). Les valeurs des IC₅₀ des composés testés sont inférieures à celles obtenues avec les standards BHT et BHA. Les valeurs des IC₅₀ des composés testés sont non déterminées et nécessitent une concentration >200 µg/mL, hormis le composé **12** qui présente une valeur de IC₅₀ de 100.26±2.70, mais qui reste nettement supérieur à celle des standards utilisés (BHT : 22.32±1.19 et BHA 5.73±0.41) (Tableau 2.1). Cependant ce composé est le plus actif des composés testés avec des pourcentages d'inhibition comparables à ceux des standards à des concentrations faibles (Tableau 2.1). Néanmoins, l'étude de la relation structure-activité montre que les composés **11** et **12** porteurs d'une fonction cétone en position 3 du noyau 4*H*-pyrane, qui possèdent un pouvoir antioxydant nettement supérieur à celui de leur congénères **10**, **13** et **14**, sont les plus intéressants, et que le composé **12** porteur de la méthylcétone est le plus performant.

Le second test ABTS semble confirmer le test DPPH.

En effet, l'analyse des résultats collectés dans le tableau ci-dessous montrent également que tous les composés testés possèdent des propriétés anti-oxydantes, et que le composé **12** présente un pouvoir inhibiteur du radical cation ABTS^{•+} tout à fait comparable à celui des standards à $c=100$ µg/mL (73.30±0.93 vs 94.87±0.87% (BHT) et à $c=200$ µg/mL (89.10±1.62 vs 95.39±2.62% (BHA)). Les valeurs des IC₅₀ des composés **10**, **13** et **14** nécessitent une concentration plus élevée que 200 µg/mL. Une augmentation de la concentration devrait nous permettre de mesurer les IC₅₀ de ces composés. Les composés **11** et **12** sont les plus actifs avec des valeurs respectives de l'IC₅₀ de 129.66±2.87 et 62,16±2.27 µg/mL. De même que pour le test DPPH, les meilleurs résultats sont obtenus avec le composé **12** (Tableau 3.2). La même conclusion est à retenir.

Tableau 2.2 : Mesure de l'activité anti-oxydante des composés **10-14**, par la méthode ABTS.

Comp.	Pourcentage d'inhibition %							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC ₅₀ µg/mL
10	2.27±1.43	3.16±1.14	4.33±1.02	5.98±0.97	10.10±0.77	20.29±0.83	31.71±0.44	>200
11	11.50±4.77	12.22±0.93	13.67±5.01	18.17±0.59	28.07±1.68	45.26±2.32	73.47±0.76	129.66±2.87
12	9.22±0.67	11.66±0.95	16.06±0.88	25.51±2.02	42.54±0.92	73.30±0.93	89.10±1.62	62.16±2.27
13	4.60±1.18	4.83±2.62	9.20±1.64	9.61±0.18	16.86±1.08	26.89±3.96	40.72±0.41	>200
14	2.59±1.28	2.71±1.80	10.67±1.69	10.67±1.69	11.50±2.75	13.03±1.80	23.05±2.83	>200
BHT	59.22±0.59	78.55±3.43	90.36±0.00	92.18±1.27	93.37±0.86	94.87±0.87	96.68±0.39	1.29±0.30
BHA	83.42±4.09	93.52±0.09	93.58±0.09	93.63±0.16	93.63±0.95	94.20±0.90	95.39±2.62	1.81±0.10

L'analyse des résultats de l'activité anti-oxydante des composés (**10-14**), par les deux méthodes DPPH[•] et ABTS^{•+}, montre que ces composés ont un pouvoir antioxydant modéré par rapport aux standards BHT et BHA et que le composé **12** est le plus performant.

En utilisant le test ABTS^{•+}, nous avons pu déterminer les valeurs des IC₅₀ des composés les plus performants **11** et **12**, alors qu'avec la méthode DPPH, seul l'IC₅₀ du composé **12** a été déterminée (Tableau 2.3). A première vue, la méthode ABTS^{•+}, semble la plus intéressante pour la détermination de l'IC₅₀ et des pourcentages d'inhibition (tous les composés sont actifs). Nous pensons que les deux méthodes sont comparables et d'un point de vue économique, le test DPPH[•] nous semble le plus intéressant car moins contraignant (utilisation directe du radical, standard plus accessible (vitamine C), les prix étant du même ordre ABTS 2g/89.50 € et DPPH[•] 5g/278.50 € (catalogue Sigma-Aldrich 2017).

Tableau 2.3 : Comparaison des valeurs des IC₅₀ (µg/mL) de l'activité anti-oxydante des composés **10-14**, par les deux méthodes DPPH et ABTS.

Composés	IC ₅₀ µg/mL	
	Test DPPH [•]	Test ABTS ^{•+}
10	>200	>200
11	≈200	129.66±2.87
12	100.26±2.70	62.16±2.27
13	>200	>200
14	>200	>200
BHT	22.32±1.19	1.29±0.30
BHA	5.73±0.41	1.81±0.10

V. Conclusion

Toute une série de composés poly-hétérocycliques contenant comme structure de base le motif 1-méthylbenzimidazole a été préparée à partir du 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)méthylène) malononitrile par une réaction d'addition-hétéro-cyclisation de dérivés 1,3-dicarbonylés, suivie par une addition de cyclohexanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*.

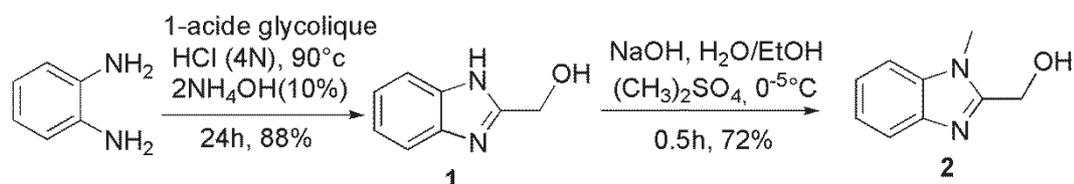
Ces composés, les benzimidazopyranotacrines ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur capacité à piéger les radicaux libres par deux méthodes, le test DPPH et l'essai ABTS. Les résultats ont montré que les cinq composés préparés (**10-14**) possèdent une activité anti-oxydante, et que le composé **12** (5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-yl) éthanone) est le plus performant, exhibant *in vitro* un pouvoir inhibiteur de radicaux libres comparable à celui des composés standards

Ces analogues de la Tacrine de structures originales, seront soumis par la suite à une étude biologique plus approfondie dans le but de déterminer leur éventuel impact comme composés potentiellement bioactifs sur la maladie d'*Alzheimer* (hépatotoxicité, inhibition de l'*acétylcholine* estérase (*AChE*) et *butyrylcholine* estérase (*BuChE*), pouvoir neuro-protecteur, ...).

PARTIE EXPERIMENTALE II

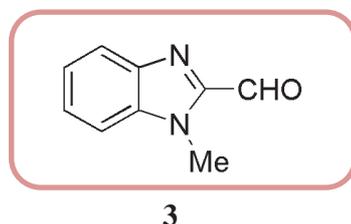
1. Synthèse des intermédiaires-clé

Les résultats spectroscopiques des intermédiaires réactionnels, le (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**2**) et le (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**3**) à partir de l'ortho-phénylènediamine selon la séquence décrite ci-dessous, sont rapportés dans la partie expérimentale I.



1.1 Préparation de 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde (**3**) :

Mode opératoire : A 1.0 éq. de (1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) méthanol en solution dans le toluène, on ajoute sous agitation magnétique, 1.1 éq de SeO₂. Le mélange réactionnel est chauffé à 80-90°C pendant 2h. Une fois revenu à la température ambiante, le résidu sélénié est éliminé par filtration sur colonne de célite en utilisant le CH₂Cl₂ comme éluant. Le produit solide est récupéré après évaporation du solvant.



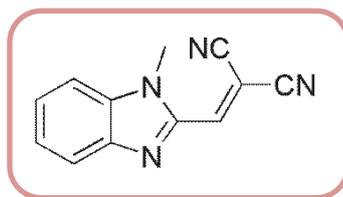
Rdt = 79% ; solide jaunâtre ; T.fusion = 116°C.

FT-IR (KBr, ν_{max}) : 1689, 1473, 1326, 740 cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) : δ 10.12 (s, CHO), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 4.15 (s, 3H, N-CH₃).

1.2 Préparation de 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylène) malononitrile (**4**) :

Mode opératoire : Dans un ballon de 50 mL, on dissout 175 mg (1.09 mmol.) du 1-méthyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldéhyde dans 3 mL d'EtOH. Sous agitation magnétique, on ajoute 1.1 éq. (64 mg, 1.19 mmol) de malononitrile et 2 gouttes de pipéridine. Le mélange est abandonné à la température ambiante pendant une heure. A la fin de la réaction le mélange est refroidi, puis le solide obtenu est filtré puis séché.



4

Rdt = 68% ; solide jaune ; T.fusion > 260°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3382, 2360, 2152, 1616, 1519, 1226, 1068, 744 cm^{-1}

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,99-7,95 (m, 1H, H-benz.), 7,76 (H-2, s, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H, H-benz.), 3.98 (s, 3H, N- CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ 144.8 (CH), 144.3 (C), 143.0 (C), 136.3 (C), 126.2 (CH), 124.5 (CH), 120.8 (CH), 114.5 (C), 112.9 (C), 111.8 (CH), 83.8 (C), 30.2 (CH_3).

2. Préparation de dérivés hybrides 4H-pyran-benzimidazole :

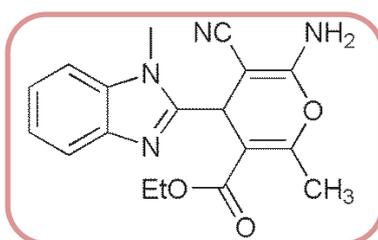
2.1 Synthèse de dérivés hybrides 4H-pyran-benzimidazole (5-7)

Mode opératoire général : A 1.0 éq de 2-((1-méthyl-1H-benzimidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **4** en suspension dans l'EtOH, on ajoute 1.1 éq. du composé à méthylène activé dissous dans un minimum d'EtOH, puis 2-3 gouttes de la pipéridine. Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). Le solide formé, est isolé par filtration, lavé avec un minimum d'éthanol glacé puis séché à l'air libre.

6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle

5

Selon le protocole général, on obtient 824 mg (2.4 mmol.) de 6-amino-5-cyano-2- méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**5**) à partir de 558 mg (2.6 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**4**) et 418 mg (3.2 mmol) d'acétoacétate d'éthyle.



5

Rdt= 91% ; solide blanc; T.fusion= 241°C.

IR (KBr) cm^{-1} : ν 3355, 2198, 1720, 1253, 1114, 848.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) : δ 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.26-7.14 (m, 2H, H-Ar), 7.08 (s_L, 2H, NH₂), 4.92 (s, 1H, H-4), 3.92-3.88 (m, 5H, OCH₂CH₃, N-CH₃), 2.39 (s, 3H, CH₃), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃).

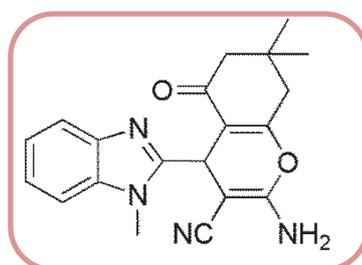
RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*6) : δ 165.5 (C=O), 159.3 (C), 158.6 (C), 157.4 (C), 142.5 (C), 135.7 (C), 122.2 (CH), 121.9 (CH), 120.0 (C), 119.0 (CH), 110.5 (CH), 104.9 (C), 60.5 (CH₂), 54.2 (C), 31.2 (CH₃), 30.0 (CH), 18.8 (CH₃), 14.0 (CH₃).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₈H₁₈N₄O₃ : C, 63.89; H, 5.36; N, 16.56. Trouvé : C, 63.60; H, 5.19; N, 16.38.

2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-oxo- 5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile

6

Selon le protocole général, on obtient 321 mg (0.95 mmol) de 2-amino-7,7-diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benz[*d*]imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile **6** à partir de 300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1H-benz[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**4**) et 242 mg (1.7 mmol) de la dimédone.



6

Rdt= 66% ; solide jaune; T.fusion= 251°C.

IR (KBr) cm^{-1} : ν 3429, 3178, 2360, 1724, 1600, 1523, 1356, 1107, 945.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*6): δ 7.56-7.48 (m, 2H, H-Ar), 7.26-7.11 (m, 4H, H-Ar, NH₂), 4.79 (s, 1H, H-4), 3.94 (s, 3H, N-CH₃), 2.64-2.46 (m, 2H, CH₂, H-cyclohex), 2.29 et 2.10 (ABq, J = 16 Hz, 2H, CH₂, H-cyclohex), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃);

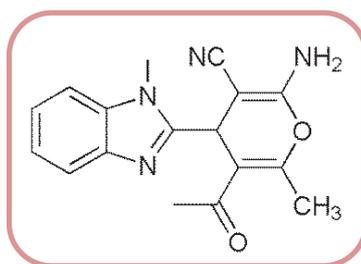
RMN ¹³C (62.9 MHz, C₅D₅N): δ 196.8 (C=O), 163.9 (C), 161.0 (C), 158.1 (C), 143.9 (C), 136.7 (C), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.2 (CH), 120.0 (CH), 112.6 (C), 110.7 (CH), 56.8 (C), 50.8 (CH₂), 40.8 (CH₂), 32.7 (CH₃), 30.5 (C), 29.3 (CH₃), 29.0 (CH₃), 27.6 (CH).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₀H₂₀N₄O₃ : C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Trouvé : C, 68.58; H, 6.02; N, 15.79.

5-acétyl-3-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)- 4*H*-pyran-2-carbonitrile

7

Selon le protocole général, on obtient 324 mg (1.03 mmol) de 5-acétyl-2-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carbonitrile **7** à partir de 300 mg, (1.4 mmol.) de 2-((1-méthyl-1*H*-benz[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **5**.



7

Rdt = 73% ; solide blanc ; T.fusion = 230°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3301, 2187, 1661, 1053, 744, 578 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-Ar), 7.26-7.14 (m, 2H, H-Ar), 7.01 (s_L, 2H, NH₂), 5.02 (s, 1H, H-4), 3.91 (s, 3H, N-CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 197.5 (C=O), 159.6 (C), 157.6 (C), 156.8 (C), 142.4 (C), 136.0 (C), 122.3 (CH), 122.0 (CH), 120.1 (C), 119.1 (CH), 113.8 (C), 110.6 (CH), 54.1 (C), 31.6 (CH₃), 30.5 (CH), 30.2 (CH₃), 19.6 (CH₃).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₁₇H₁₆N₄O₂ : C, 66.22; H, 5.23; N, 18.17. Trouvé: C, 66.50; H, 5.38; N, 18.03.

2.2 Synthèse de dérivés hybrides naphthopyrane-benzimidazole (8,9)

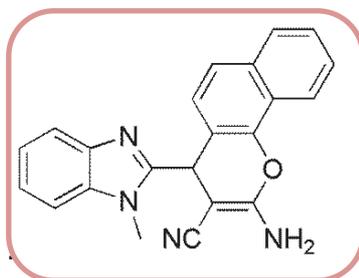
Mode opératoire général : Dans un ballon de 50 mL, on introduit 200 mg (1.2 mmol) du 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile (**4**) dissous dans 5 mL d'EtOH, puis on additionne 1.0 éq. de dérivé de naphthol (α ou β) (1.2 mmol.) et deux gouttes de pipéridine. Le mélange est porté au reflux pendant une nuit. On laisse revenir à la température ambiante, un précipité se forme, il est alors filtré, lavé avec de l'acétonitrile, puis séché à l'air libre.

2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)- 4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile

8

Selon le protocole général, à partir de 300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile **4** et 249 mg (1.2 éq. 1.72 mmol) d' α - naphthol,

on obtient 480 mg (1.3 mmol.) de 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)- 4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile.



8

Rdt= 95% ; solide blanc ; T.fusion > 260°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3471, 2179, 1647, 1404, 1230, 752 cm^{-1} .

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*6) : δ 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, H_{naph}), 7.52-7.50 (m, 1H, H_{naph}), 7.43-7.41 (m, 1H, H_{naph}), 7.43-7.33 (m, 4H, H-Ar), 7.23 (sL, 2H, NH₂), 7.20-7.09 (m, 2H, H-Ar), 5.96 (s, 1H, H-4), 3.97 (s, 3H, N-CH₃).

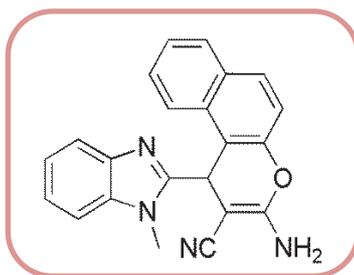
RMN ¹³C (75.4 MHz, DMSO-*d*6) : δ 161.3 (C), 156.8 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 131.3 (C), 131.0 (CH), 130.5 (CH), 129.2 (C), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 119.4 (C), 117.5 (CH), 113.5 (CH), 111.0 (CH), 53.7 (C), 32.1 (CH), 30.7 (CH₃).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₂H₁₆N₄O : C, 74.98; H, 4.58; N, 15.90. Trouvé: C, 75.20; H, 3.99; N, 15.70.

3-amino-1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-4*H*-benzo[*f*] chromène-3-carbonitrile

9

Selon le même protocole, et à partir de 300 mg (1.44 mmol.) de 2-((1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthylène) malononitrile et 1.2 éq. (249 mg, 1.72 mmol.) de β -naphtol, on obtient 456 mg (1.2 mmol.) du 3-amino-1-(1-méthyl-1*H*-benzimidazo-2-yl)-4*H*-benzo[*f*]chromène-3-carbonitrile.



9

Rdt= 90% ; solide blanc ; T.fusion > 260°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3474, 2179, 1647, 1404, 1230, 752 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6) : δ 7.96 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H, H-Ar), 7.92-7.90 (m, 1H, H_{naph}), 7.52-7.50 (m, 1H, H_{naph}), 7.43-7.41 (m, 1H, H_{naph}), 7.43-7.33 (m, 4H, H-Ar), 7.23 (sL, 2H, NH₂), 7.20-7.09 (m, 2H, H-Ar), 5.96 (s, 1H, H-4), 3.97 (s, 3H, N-CH₃).

RMN ^{13}C (75.4 MHz, DMSO-*d*6) : δ 161.3 (C), 156.8 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 130.5 (C), 129.2 (C), 128.1 (CH), 125.7 (CH), 123.6 (CH), 122.7 (CH), 122.4 (CH), 121.0 (C), 119.4 (C), 117.5 (CH), 113.5 (CH), 111.0 (CH), 53.7 (C), 32.1 (CH), 30.7 (CH₃).

Microanalyse (CHN) : calculé pour C₂₂H₁₆N₄O : C, 74.98; H, 4.58; N, 15.90. Trouvé : C, 75.20; H, 3.99; N, 15.70.

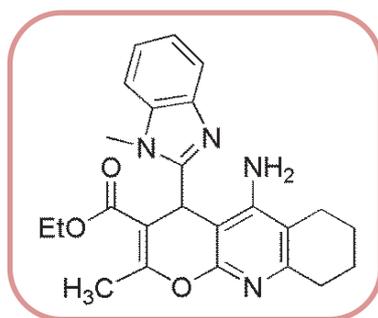
3. Préparation des dérivés de benzimidazopyranotacrines (10-14)

Mode opératoire général : Dans un bicol équipé d'un réfrigérant, on introduit, sous atmosphère d'argon, 1.7-2.0 éq. d'AlCl₃ anhydre, le 1,2-dichloroéthane (ex: 1.4 mmol/10 mL), 1.7 éq. de cycloalcanone et 1.0 équivalent (0.7 mmol) du dérivé benzimidazol-4*H*-pyrane ou -naphthopyrane. La réaction est chauffée au reflux sous atmosphère d'argon jusqu'à disparition du produit de départ. Après refroidissement, 10 mL d'un mélange THF/H₂O (1:1) sont ajoutés et le mélange est laissé sous agitation pendant 20 minutes. Après neutralisation du mélange réactionnel par une solution aqueuse de NaOH (10%), le produit est extrait deux fois avec 50 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées, filtrées puis le solvant est évaporé. Le produit brut est purifié sur une colonne de gel de silice (éluant acétate d'éthyle /cyclohexane 1:2).

5-amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-carboxylate d'éthyle

10

Selon le protocole général, à partir de 150 mg de 6-amino-5-cyano-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-pyran-3-carboxylate d'éthyle (**5**), 117.4 mg (0.88 mmol, 2.0 éq.) de AlCl₃ et 74 mg (0.74 mmol, 1.7 éq.) de cyclohexanone, on obtient 95 mg de 5-amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazole-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléine-3-carboxylate d'éthyle.



10

Rdt= 51% ; solide jaune; T.fusion > 260°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3433, 2935, 2356, 1708, 1215, 752 cm^{-1} .

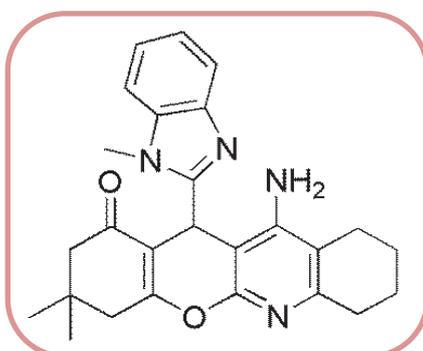
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7,76-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.20 (m, 3H, H-Ar), 5.66 (s, 1H, H-4), 5.38 (s_L, 2H, NH₂), 4.14-4.00 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3.62 (s, 3H, N-CH₃), 2.83-2.65 (m, 2H, H-cyclohexyle), 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.39-2.11 (m, 2H, H-cyclohexyle), 1.90-1,70 (m, 4H, H-cyclohexyle), 1.06 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 166.2 (C), 161.8 (C), 154.7 (C), 153.4(C), 153,2(C), 152.2 (C), 141.3 (C), 136.6 (C), 122.6 (CH), 122.1 (CH), 119.3 (C) 113.6 (CH), 109.1 (CH), 93.4 (C), 62.5 (CH₂), 35.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 29.8 (CH₃), 29.9 (CH₃), 22.7 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.4 (CH), 18.8 (CH₃), 14.6 (CH₃).

11-amino-3,3-diméthyl-12-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1H-chroméno[2,3-b]quinoléin-1-one

11

Selon le protocole général, et à partir de 250 mg (0.7mmol) de 2-amino-7,7- diméthyl-4-(1-méthyl-1H-benz[d]imidazol-2-yl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3 carbonitrile **6**, 117.4 mg (1.19 mmol, 1.7 éq.) de cyclohexanone et 187 mg (1.4 mmol, 2.0 éq.) d'AlCl₃, on obtient 90 mg de 90 mg du 11-amino-3,3-diméthyl-12-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2 yl)-2,3,4,7,8,9,10,12-octahydro-1H-chroméno[2,3-b]quinoléin-1-one.



11

Rdt= 30% ; solide blanc; T.fusion > 260°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3406, 2950, 2360, 1635, 1458, 1234, 740 cm^{-1} .

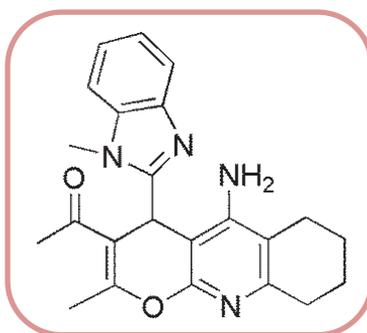
RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) : δ 7.77-7.74 (m, 1H, H-Ar), 7.35-7.23 (m, 3H, H-Ar), 5.60 (s, 1H, H-4), 5.14 (sL, 2H, NH_2), 3.59 (s, 3H, N- CH_3), 2.82-2.62 (m, 4H, CH_2), 2.41-2.13 (m, 4H, CH_2), 1.87-1.69 (m, 4H, CH_2), 1.17 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (250 MHz, CDCl_3) : δ 154.8, 123.9, 123.5, 121.6, 119.2, 110.9, 51.3, 42.1, 33.1, 30.8, 30.4, 28.8, 23.9, 23.3

5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-yl) éthanone

12

Selon le protocole général, et à partir de 200 mg (0.55mmol) de 5-acétyl-3-amino-6-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-4H-pyran-2-carbonitrile (7), 80.47 mg (0.82 mmol, 1.5 éq.) de cyclohexanone et 68 mg (0.93 mmol, 1.7 éq.) d' AlCl_3 , on obtient 60 mg du 5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4H-pyrano[2,3-b]quinoléin-3-yl) éthanone (12).



12

Rdt= 28% ; solide jaune; T.fusion= 176°C.

FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3386, 2931, 2356, 1620, 1218, 948 cm^{-1} .

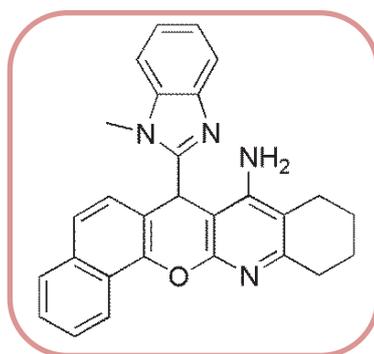
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.72-7.70 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.26 (m, 3H, H-Ar), 5.65 (s, 1H, H-4), 5.15 (sL, 2H, NH_2), 3.58 (s, 3H, N- CH_3), 2.73-2.69 (m, 2H, H-cyclohexyle), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.29-2.27 (m, 2H, H-cyclohexyle), 1.90-1.70 (m, 4H, H cyclohexyle).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ 198.6 (C), 159.7 (C), 155.0 (C), 153.2(C), 152.4(C), 152.2 (C), 141.2(C), 136.6 (C), 123.0 (CH), 122.5 (CH), 119.4 (C), 113.6 (CH), 109.3 (CH), 93.2 (C), 36.3 (CH_2), 32.4 (CH_2), 30.3 (CH_3), 29.9 (CH_3), 22.7 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.2 (CH), 19.7 (CH_3)

7-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-7,9,10,11-tétrahydrobenzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]cyclopenta[*e*]pyridin-8-amine

13

Selon le protocole général, et à partir de 200 mg (0.57mmol) de 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile (**8**), 94.9 mg (0.96 mmol, 1.7 équ.) de cyclohexanone et 129 mg (0.96 mmol, 1.7 équ.) d'AlCl₃, on obtient 69 mg du 7-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-7,9,10,11-tétrahydrobenzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]cyclopenta[*e*]pyridin-8-amine.



13

Rdt= 28% ; solide blanc ; T. fusion > 260°C

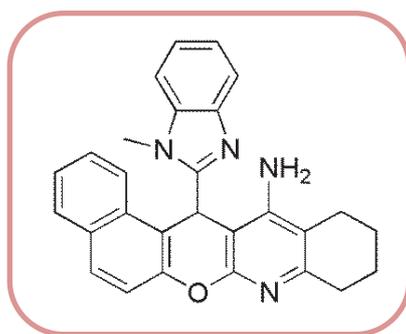
FT-IR (KBr, ν_{\max}) : 3425, 2931, 2356, 1639, 1234, 975 cm⁻¹.

RMN 1H (250 MHz, CDCl₃): δ 8.41-8.37- (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.93-7.90 (d, J = 7.8Hz, 1H, H-naph), 7.70-7.95 (m, 2H, H-naph), 7.42-7.38 (m, 2H, H-naph), 7.27-7.19 (m, 3H, H-Ar), 6.08 (s, 1H, H4), 5.76 (s_L, 2H, NH₂), 3.43 (s, 3H, N-CH₃), 2.67-2.51 (m, 2H, H-cyclohexyle), 2.37-2.26 (m, 2H, H-cyclohexyle), 1.99-1.72 (m, 4H, H-cyclohexyle).

7-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-9,10,11,12-tétrahydro-7*H*-benzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]quinoléin-8-amine

14

Selon le protocole général, et à partir de 200 mg (0.57mmol) de 2-amino-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile (**9**), 94.9 mg (0.96 mmol, 1.7 équ.) de cyclohexanone et 129 mg (0.96 mmol, 1.7 équ.) d'AlCl₃, on obtient 70 mg de 7-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-9,10,11,12-tétrahydro-7*H*benzo[7,8]chroméno[2,3-*b*]quinoléin-8-amine.



14

Rdt= 30% ; solide blanc ; T. fusion > 260°C

FT-IR (KBr, ν_{\max}): 3425, 2931, 2356, 1639, 1234, 975 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8.41-8.37 (d, $J= 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 7.93-7.90 (d, $J= 7.8$ Hz, 1H, H-naph), 7.70-7.95 (m, 2H, H-naph), 7.42-7.38 (m, 2H, H-naph), 7.27-7.19 (m, 3H, H-Ar), 6.08 (s, 1H, H4), 5.76 (sL, 2H NH_2), 3.43 (s, 3H N-CH_3), 2.67-2.51 (m, 2H, H-cyclohexyle), 2.37-2.26 (m, 2H, H-cyclohexyle), 1.99-1.72 (m, 4H, H-cyclohexyle).

4. Evaluation *in vitro* de l'activité anti-oxydante (méthode des puits)

4.1. Préparation de l'échantillon

La solution-mère ($c=1\text{mg/mL}$) est préparée par ajout de 1 mg de chaque composé à tester (**10-14**) dans 1 mL du DMSO.

L'expérience est effectuée sur 7 concentrations différentes de chaque échantillon (composés **10-14**) en ordre décroissant, en d'autres termes à partir de la solution-mère (E1) on effectue une dilution au 1/2 (E2 au 1/2), puis à partir de la solution E2, on effectue une dilution au 1/2 (E3 au 1/4), ..., à partir de E6 on dilue au 1/2 (soit E7 au 1/64). Les différentes concentrations des standards (BHT et BHA), sont préparées de la même manière. Chaque échantillon de concentration donnée est déposé dans trois puits (triplicate) sur une plaque qui en contient 96. La méthode des puits est schématiquement décrite dans la figure 2.14.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
E1	A	0,079	0,084	0,082	0,325	0,308	0,318	0,094	0,093	0,092	0,248	0,239	0,241
E2	B	0,076	0,079	0,079	0,479	0,459	0,480	0,084	0,076	0,081	0,421	0,404	0,411
E3	C	0,255	0,245	0,233	0,624	0,601	0,623	0,401	0,410	0,403	0,609	0,601	0,605
E4	D	0,541	0,557	0,549	0,729	0,726	0,718	0,530	0,615	0,610	0,809	0,748	0,786
E5	E	0,723	0,599	0,713	0,781	0,769	0,754	0,792	0,804	0,802	0,830	0,842	0,851
E6	F	0,813	0,802	0,795	0,842	0,785	0,804	0,837	0,818	0,830	0,837	0,832	0,877
E7	G	0,883	0,891	0,859	0,831	0,831	0,826	0,868	0,848	0,842	0,830	0,843	0,843
Contrôle	H	0,918	0,902	0,875	0,883	0,870	0,859	0,862	0,814	0,845	0,846	0,846	0,873

Figure 2.14 : Descriptif de la méthode des puits (plaque à 96 puits).

4.2. Protocole utilisé dans la mesure de l'activité DPPH

➤ Préparation de la solution DPPH :

Dissoudre 6 mg de DPPH dans un volume de 100 ml de méthanol, le radical DPPH est dissous dans le méthanol et gardé à -20°C à l'abri de la lumière. L'absorbance est 0.5 nm (517 nm) dans le spectrophotomètre.

➤ Procédure :

160 μl (DPPH) + 40 μl (extrait) + lecture à 517nm.

Un volume de 40 μL de chaque échantillon à différentes concentrations ainsi que les antioxydants BHT et BHA utilisés comme standards, est déposé en trois fois (triplicata) sur une microplaque à 96 puits, en ajoutant dans chaque puits un volume de 160 μL d'une solution méthanolique de DPPH (0,4m M).¹⁸⁶ Le contrôle négatif est préparé en parallèle, en mélangeant 40 μL du méthanol avec 160 μL de la solution méthanolique de DPPH. Après incubation à température ambiante à l'obscurité pendant 30 min, la microplaque est insérée dans le spectrophotomètre Spectra Max 340PC) (lecteur de microplaques à 96 puits/ logiciel PRO v5.2 software) pour mesurer l'absorption à 517 nm.

¹⁸⁶ M. Öztürk, U. Kolak, G. Topcu, S. Oksuz, M.I. Choudhary, *Food Chem.* **2011**, 126, 31–38.

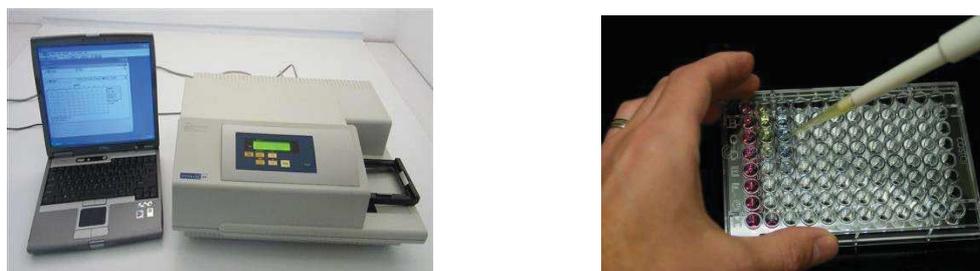


Figure 2.15 : Test antioxydant : Matériel utilisé (dispositif et lecteur de microplaques).

4.3. Protocole utilisé dans la mesure de l'activité ABTS

➤ Préparation de l'ABTS⁺⁺:

Une solution aqueuse de l'ABTS est mélangée à celle du persulfate de potassium, le mélange est mis à l'abri de la lumière pendant 12- 16H ; l'absorbance de la solution ainsi obtenue est ajustée par (Ethanol ou H₂O) à 0.700 ± 0.020 à 734 nm avant l'usage.

(ABTS⁺) → 19,2 mg (7 mM) ABTS + 5 ml H₂O + 3,3 mg (2.45 mM) (K₂S₂O₈) +5 ml H₂O + attendre 16 heures à l'abri de la lumière

$$A = 0.70 - 0.75 \text{ nm de l'ABTS}^{++}$$

➤ Procédure :

160 μ l (ABTS⁺⁺) + 40 μ l (extrait) + attendre 10 mn + lecture à 734 nm.

Le radical cation ABTS⁺⁺ est généré en mélangeant 7 mM d'une solution aqueuse d'ABTS avec 2,45 mM de persulfate de potassium, le tout est conservé à l'abri de la lumière et à la température ambiante durant 16 h avant utilisation. La solution obtenue est diluée avec l'éthanol pour obtenir une absorbance de $0,7 \pm 0,025$ à 734 nm. 160 μ L de cette solution fraîchement préparée sont ajoutés à 40 μ L de chaque échantillon à différentes concentrations ainsi qu'au standard, et déposés en triplicata sur la microplaque à 96 puits. Le contrôle négatif est préparé en parallèle suivant le même protocole en remplaçant l'échantillon par le solvant (Figure 2.14). Après 10 minutes d'incubation, l'absorbance est mesurée à 734 nm en utilisant le lecteur de microplaque à 96 puits¹⁸⁶.

Conclusion Générale

Au cours de cette thèse deux thèmes ont été développés, un réservé à la chimie de coordination où un certain nombre de complexes de métaux de transition (11) ont été préparés, identifiés et soumis à une analyse biologique, le second a trait à la synthèse et l'évaluation du pouvoir antioxydant de composés analogues, les benzimidazopyranotacrines (5), de la Tacrine, composé bioactif utilisé dans le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.

La première partie, qui est subdivisée en deux chapitres, concerne la synthèse, la caractérisation (spectroscopie IR et UV-Vis, diffraction des rayons X, et autres analyse élémentaire) et l'évaluation biologique de complexes de métaux de transition divalents basés sur le (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**L1/Hmbm**) (complexes **1-4**) ou (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (**L2/Hmim**) (complexes **5-11**). Dans les deux séries de composés de coordination, chacun des deux ligands **L1** (chapitre 1) et **L2** (chapitre 2) est lié à l'ion central selon le mode monodentate ou bidentate affichant une géométrie tétraédrique ou octaédrique.

Dans les complexes (**1-3**), deux molécules de **L1** (Hmbm) sont coordonnées en mode bidentate à l'ion M(II) (M=Co, Cu) par le biais des atomes d'azote et d'oxygène. L'ion métallique M(II) est aussi lié à une paire de groupement carboxylate (M=Co, Cu) ou à deux molécules d'eau (M=Co). Ces composés hexacoordonnés affichent géométrie octaédrique déformée. En revanche, dans le quatrième complexe [Zn(Hmbm)₂(OAc)₂], l'ion Zn(II) est entouré par quatre atomes donneurs (2 azotes provenant de 2 ligands **L1**, et 2 atomes d'oxygène carboxyliques) exhibant une géométrie tétraédrique déformée. Pour confirmer les résultats expérimentaux, ces complexes ont été soumis à une étude théorique complète qui a eu pour objet la détermination des paramètres géométriques, structures de l'état fondamental, orbitales frontières et les propriétés optiques en utilisant les méthodes DFT et TD-DFT en niveaux B3LYP et CAM-B3LYP. Les calculs théoriques sont en bon accord avec les valeurs expérimentales. La mesure *in vitro* de l'activité anti-oxydante du ligand ses complexes métalliques contre le piègeur de radicaux libre DPPH à faible concentration (100 µg/mL), a montré un pouvoir antioxydant modéré comparé à celui du standard (Asc).

La deuxième série est constituée de 07 composés de métaux de transition (complexes **5-11**) dérivés du ligand **L2** (Hmim) de formule [M(Hmim)₂(OAc)₂, M = Cd, Zn, Co] (**5**, **6**, **11**), [Co(Hmim)₂Cl₂] (**7**), [Ni(Hmim)₂(H₂O)₂] Cl₂ (**8**), [Cu(Hmim)₃] Cl₂ (**9**) et [Cu(Hmim)₃(OAc)] AcOH (**10**). Dans les complexes e type [M(Hmim)₂X₂, M = Cd, Co, Zn, Cu; X = OAc, Cl] (**5-7**, **10**), quatre atomes donneurs entourent l'ion métallique donnant des composés tétra-coordonnés dans une géométrie tétraédrique déformée, où **L2** est coordonné au centre métallique selon le mode monodentate. Dans les complexes **8**, **9** et **11** [M = Ni, Cu, Co], le ligand **L2** agit comme un

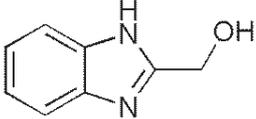
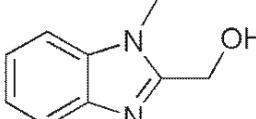
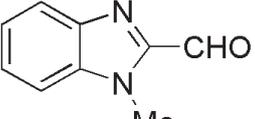
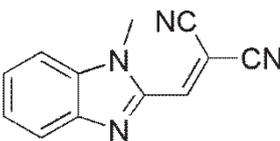
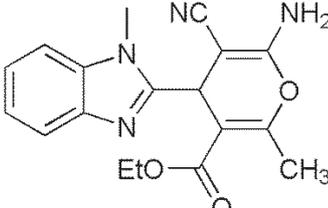
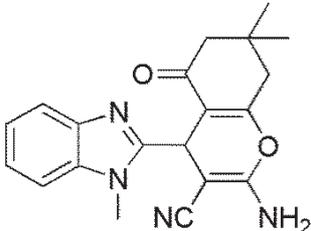
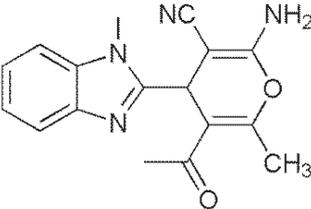
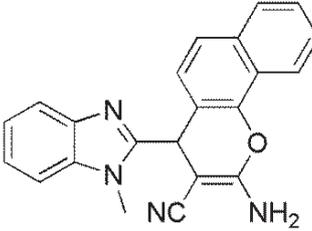
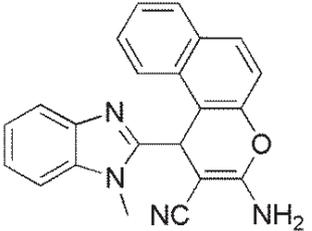
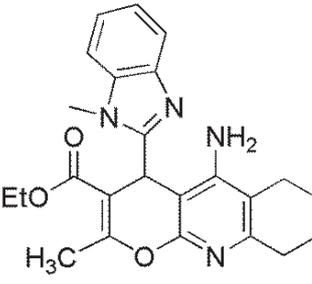
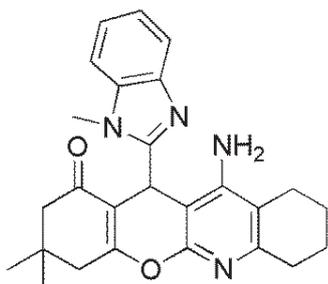
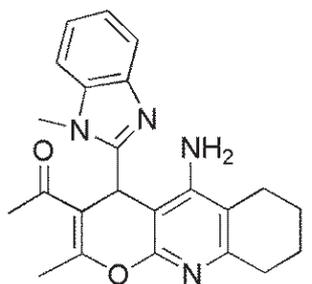
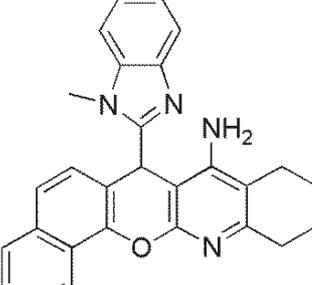
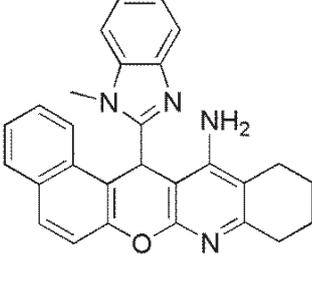
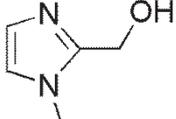
chélateur bidentate à travers ses deux sites N et O, favorisant la formation de composés tétra-coordonnés dans une géométrie octaédrique.

L'évaluation *in vitro* de l'activité antimicrobienne du ligand **L2** (Hmim) et ses complexes **5-11** contre cinq souches pathogènes : des bactéries animales à Gram (+) (*Staphylococcus aureus*) et à Gram (-) (*Klebsiella pneumoniae*), une bactérie phytopathogène à Gram (+) (*Pseudomonas syringae*), une levure (*Pichia caribbica*) et un champignon (*Trichoderma sp*), par la méthode de diffusion sur disque (agar), a révélé une différence significative dans leur profil d'inhibition de la croissance des souches sélectionnées. Le complexe **5** et à un degré moindre le complexe **6**, ont donné les meilleurs résultats affichant des activités inhibitrices significatives sur pratiquement toutes les souches pathogènes (spectre large). Le ligand **L2** et ses complexes **5-11** ont également été évalués *in vitro* pour leur potentiel comme piègeurs de radicaux libres DPPH à faible concentration (100 µg/mL). Ces composés ont montré, pour la plupart, un pouvoir antioxydant intéressant (> 26%) comparé au standard (Asc. : 81%). Le complexe **5** [Cd(Hmim)₂(OAc)₂] est l'agent antimicrobien et antioxydant le plus prometteur (spectre large avec une activité comparable aux standards sinon supérieure), et un pouvoir antioxydant intéressant (> 30%).

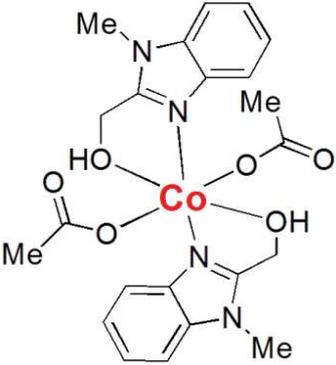
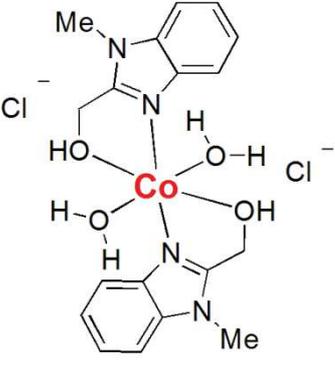
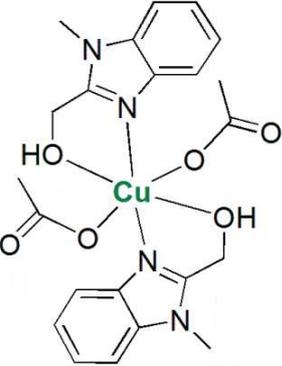
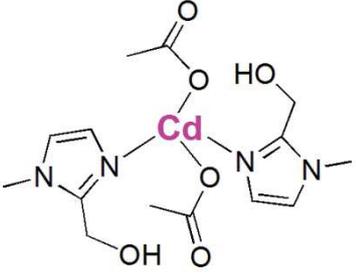
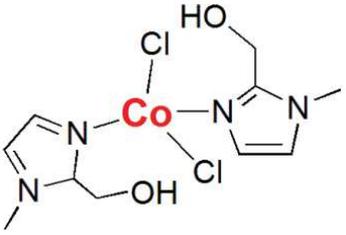
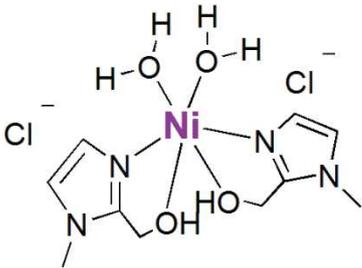
Dans la seconde partie réservée à la synthèse d'analogues structuraux de composés bioactifs, toute une série de composés poly-hétérocycliques nouveaux contenant comme structure de base le motif 1-méthylbenzimidazole, a été préparée à partir des 4*H*-pyranes correspondants (**5-9**) lesquels sont obtenus par addition de dérivés 1,3-dicarbonylés au 2-((1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)méthylène) malononitrile (**4**). La réaction d'addition-cyclisation de cyclohexanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*, donnent les benzimidazopyranotacrines correspondantes (**10-14**). Ces derniers, soumis à une évaluation *in vitro* de leur capacité à piéger les radicaux libres par deux méthodes, le test DPPH et l'essai ABTS, possèdent un pouvoir antioxydant, et le composé **12** (5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-yl) éthanone) est le composé le plus performant, exhibant *in vitro* un pouvoir inhibiteur de radicaux libres comparable à celui des composés références (témoins).

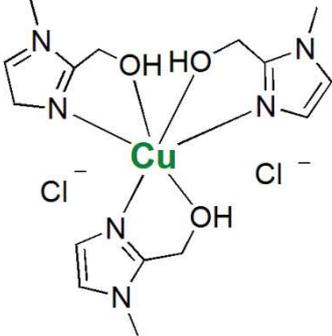
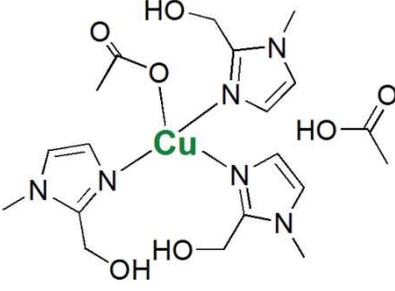
En perspective, nous envisageons de soumettre ces benzimidazopyranotacrines à une étude biologique plus approfondie dans l'objectif est de déterminer leur éventuel impact sur la maladie d'*Alzheimer* (hépatotoxicité, inhibition de l'*acétylcholine estérase (AChE)* et *butyrylcholine estérase (BuChE)*, pouvoir neuro-protecteur, ...).

Annexes

		
Composé 1	Composé 2	Composé 3
		
Composé 4	Composé 5	Composé 6
		
Composé 7	Composé 8	Composé 9
		
Composé 10	Composé 11	Composé 12
		
Composé 13	Composé 14	Composé 15

Formulaire des complexes

	
Complexe 1	Complexe 2
	
Complexe 3	Complexe 4
	
Complexe 5	Complexe 6
	
Complexe 7	Complexe 8

	
<p>Complexe 9</p>	<p>Complexe 10</p>
	
<p>Complexe 11</p>	

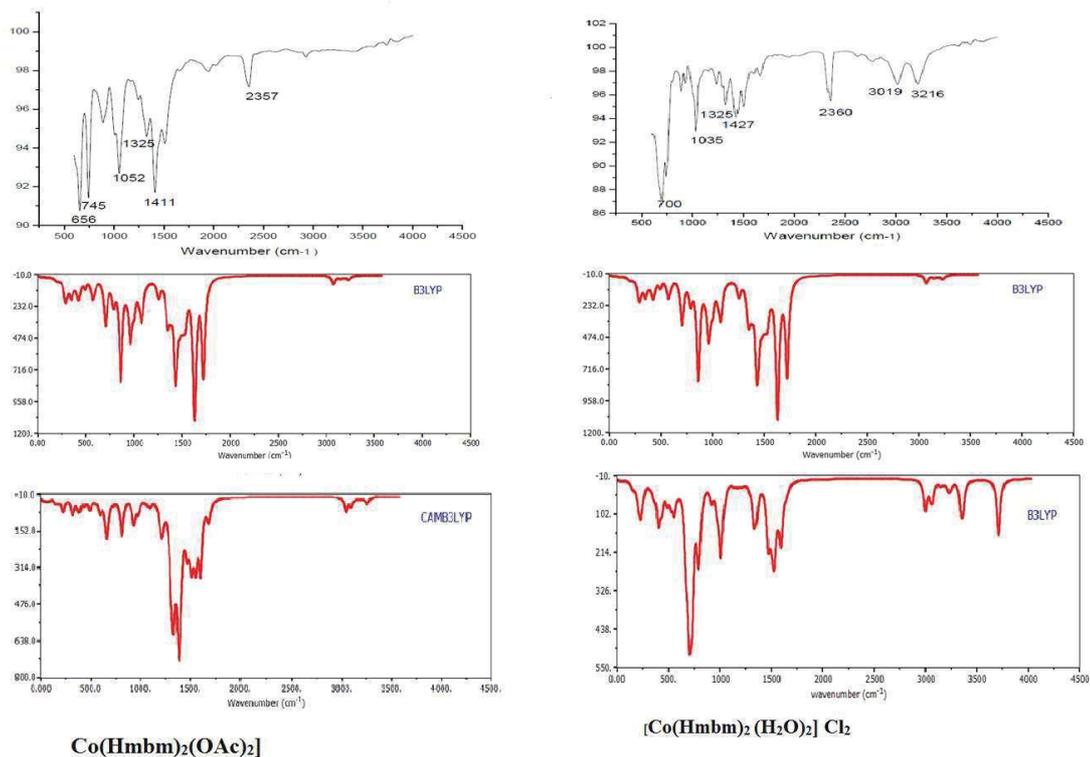


Figure A-1. Spectres IR expérimentaux et théoriques de $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (1) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (2).

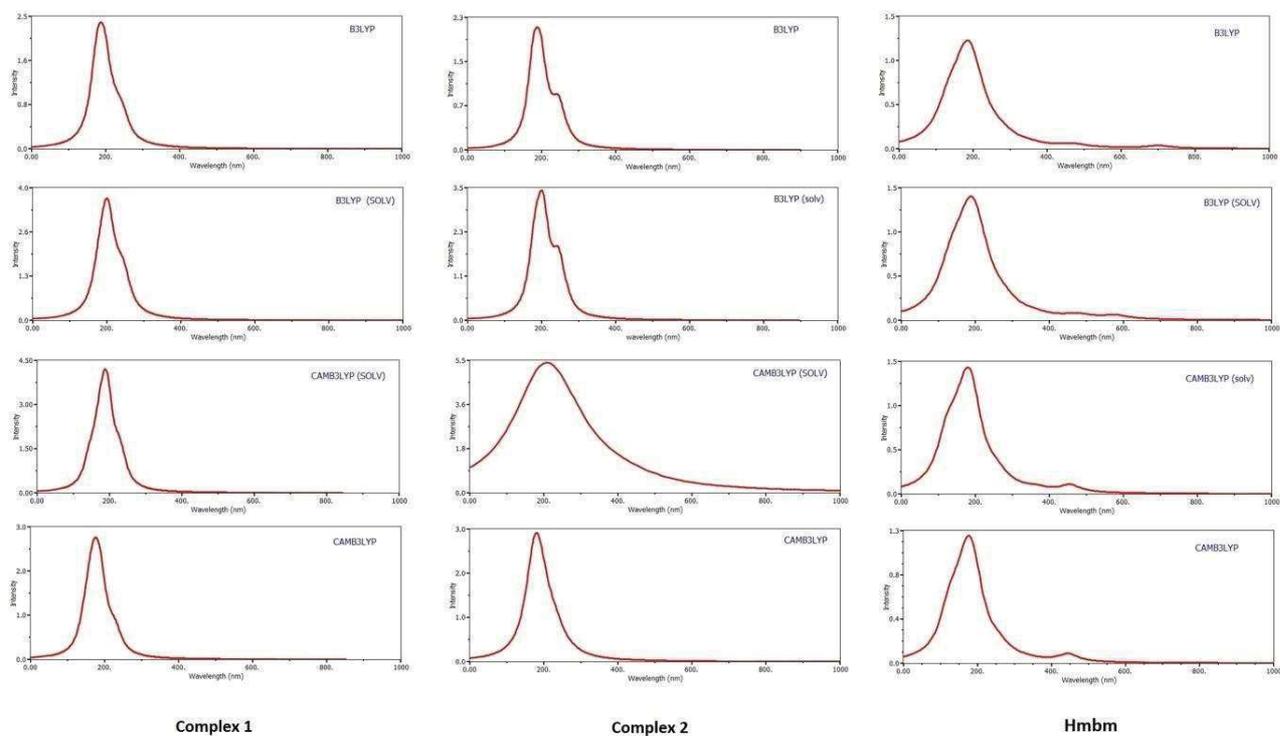
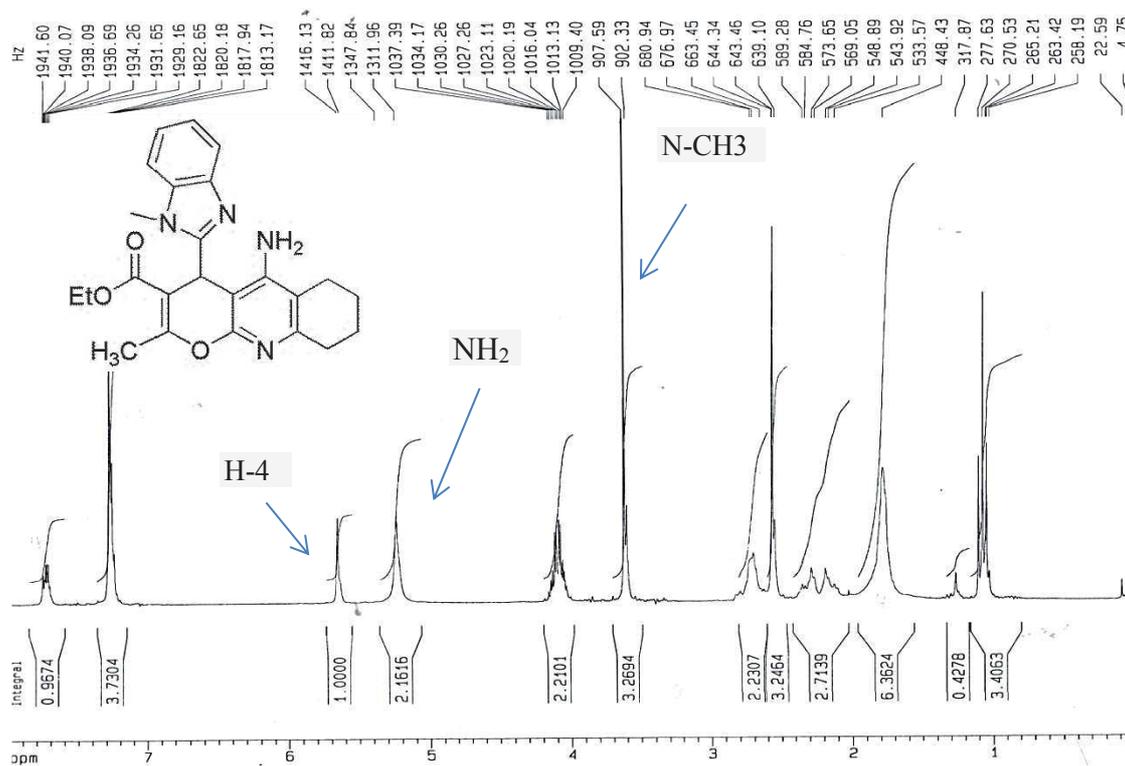
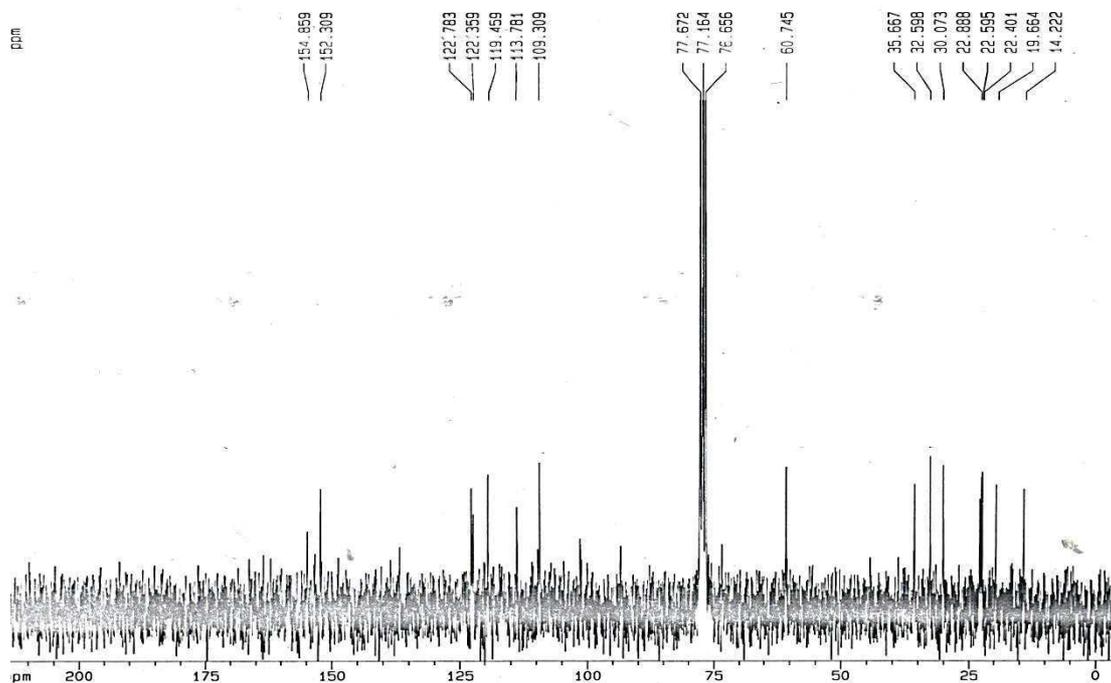


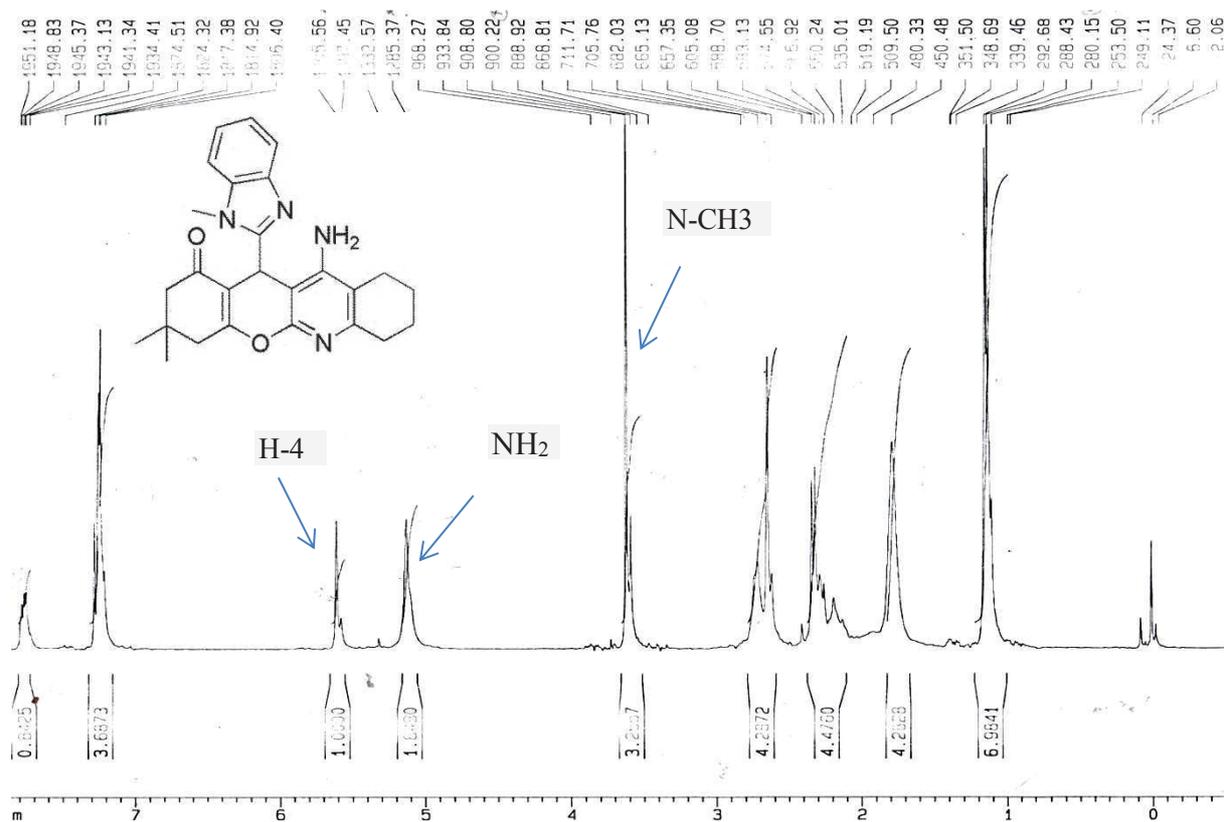
Figure A-2. Spectres théoriques UV-Vis de **Hmbm**, $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (1) et $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (2) avec le niveau TD-DFT.



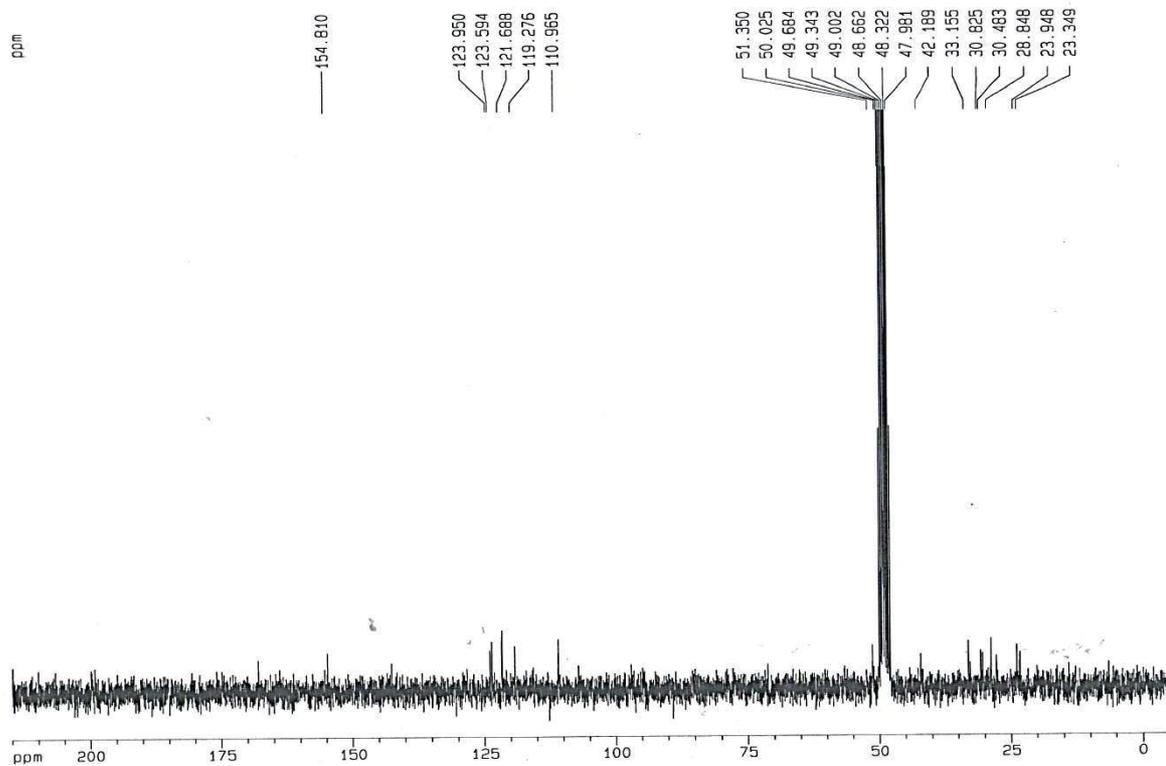
Spectre RMN 1H (250 MHz, CDCl₃) du composé 10



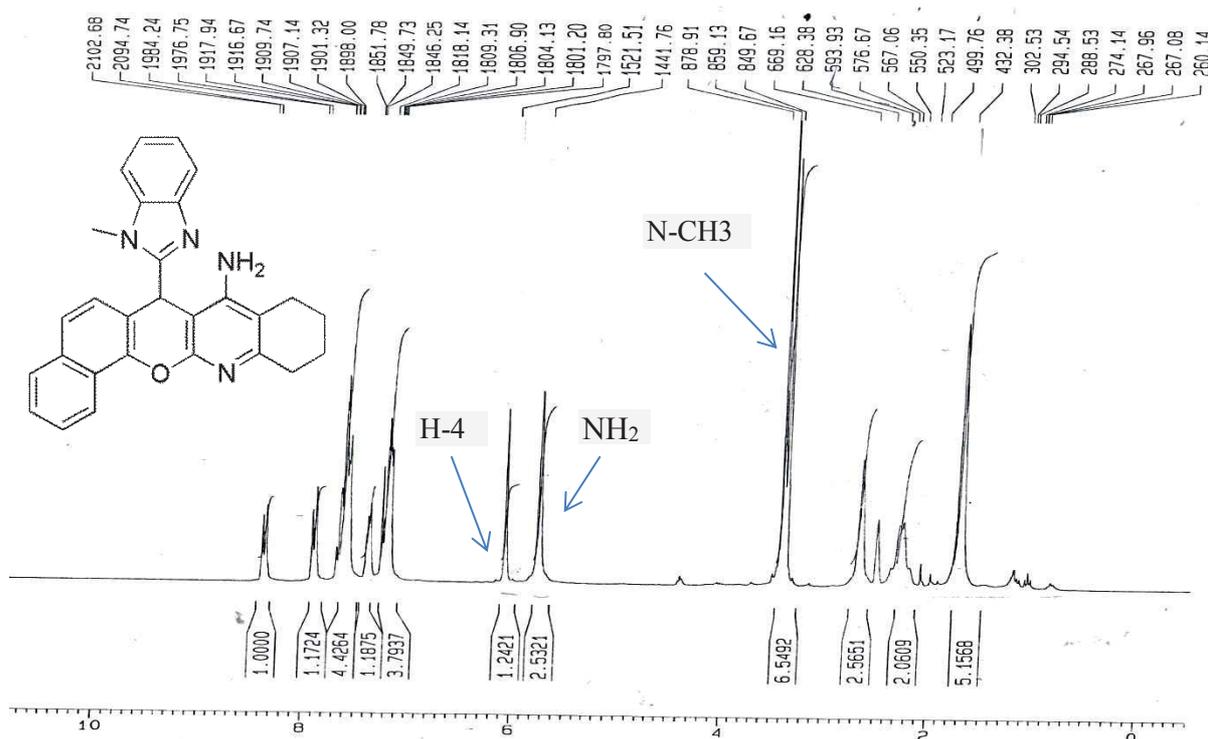
Spectre RMN 13C (75 MHz, CDCl₃) du composé 10



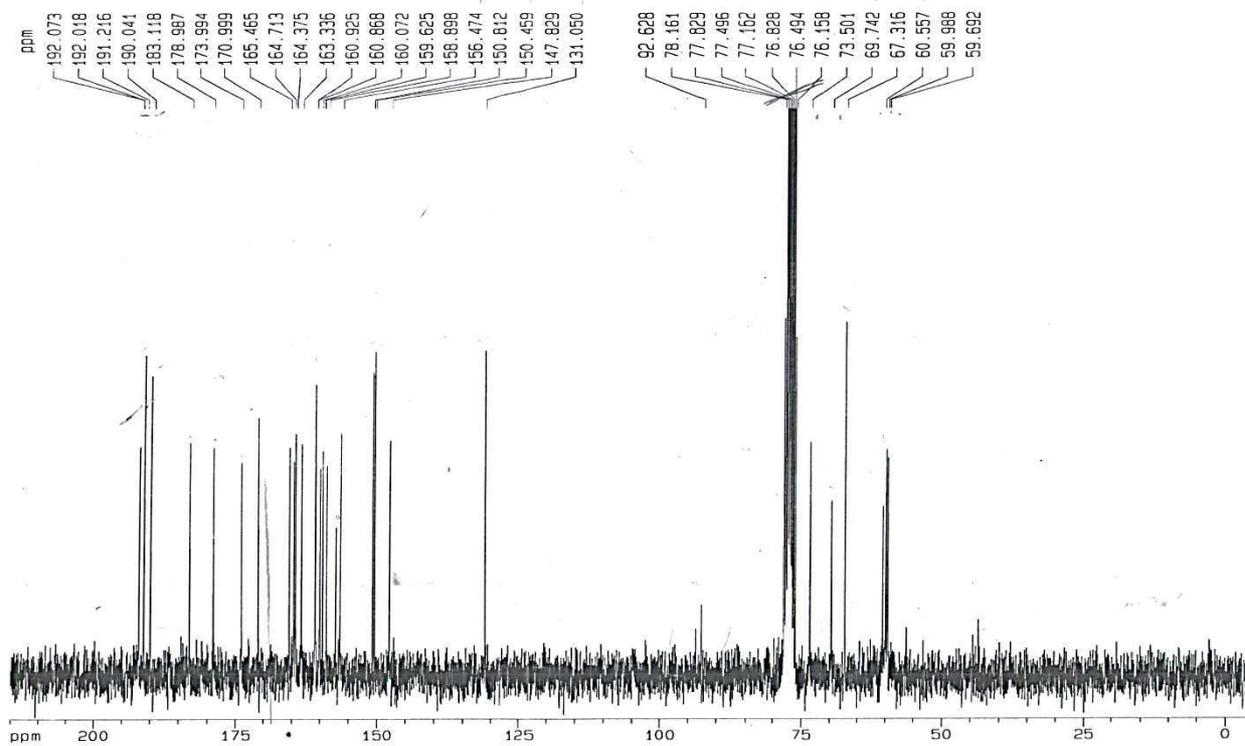
Spectre RMN 1H (250 MHz, CDCl₃) du composé 11



Spectre RMN 13C (75 MHz, MeOD) du composé 11



Spectre RMN 1H (250 MHz, DMSO) du composé 13



Spectre RMN 13C (75 MHz, DMSO) du composé 13

Tableau A-1. Identification des orbitales moléculaires frontières et énergie (eV) pour les complexes **1** et **2** calculées avec la DFT.

[Co(Hmbm)₂(OAc)₂] (1)				
	B3LYP		CAM-B3LYP	
	E (eV)	Orbitals	E (eV)	Orbitals
L+4	-2.86	π^* (Hmbm)	-1.84	d(Co)+ π^* (Oac)
L+3	-3.57	π^* (Hmbm)	-2,35	π^* (Hmbm)
L+2	-3.59	π^* (Hmbm)	-2.36	π^* (Hmbm)
L+1	-4.69	d(Co)+ π^* (Oac)	-5.59	d(Co)+ π^* (Oac)
Lumo	-5.11	d(Co)+ π^* (Oac)	-6.17	d(Co)+ π^* (Oac)
Δ_{H-L}	-3.98		-4.51	
Homo	-9.10	π (Hmbm)	-10.69	π (Hmbm)
H-1	-9.17	π (Hmbm)	-10.70	π (Hmbm)
H-2	-9.32	π (Hmbm)	-10.83	π (Hmbm)
H-3	-9.33	π (Hmbm)	-10.83	π (Hmbm)
H-4	-10.18	d(Co)+ π^* (Oac)	-11.35	d(Co)+ π^* (Oac)

[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂]Cl₂ (2)				
	B3LYP		CAM-B3LYP	
	E (eV)	Orbitals	E (eV)	Orbitals
L+4	-5.15	π^* (Hmbm)	-5.91	π^* (Hmbm)
L+3	-5.67	π^* (Hmbm)	-7.37	π^* (Hmbm)
L+2	-6.32	π^* (Hmbm)	-7.40	π^* (Hmbm)
L+1	-6.32	d(Co)+ π^* (OH ₂)	-8.61	d(Co)+ π^* (OH ₂)
Lumo	-7.11	d(Co)+ π^* (OH ₂)	-8.90	d(Co)+ π^* (OH ₂)
Δ_{H-L}	-5.73		-4.14	
Homo	-12.84	π (Hmbm)	-12.75	π (Hmbm)+d(Co)
H-1	-13.06	π (Hmbm)	-12.85	π (Hmbm)+d(Co)
H-2	-14.30	π (Hmbm)+d(Co)	-12.95	π (Hmbm)+d(Co)
H-3	-14.81	π (Hmbm)	-12.96	π (Hmbm)+d(Co)
H-4	-15.19	d(Co)+ π^* (OH ₂)	-13.18	d(Co)+ π^* (OH ₂)

Tableau A-2. Données cristallographiques et paramètres de structure affinés des complexes **1** et **2**.

	[Co(Hmbm)₂(OAc)₂] (1)	[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂]Cl₂ (2)
Formule empirique	C ₂₂ H ₂₆ CoN ₄ O ₆	C ₁₈ H ₂₄ CoN ₄ O ₄ , 2Cl ⁻
Poids moléculaire	501.4	490.24
T°(K)		150
Longueur d'onde (Å)		λ= 70103
Système cristallin	Triclinique	Triclinique
Groupe d'espace	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$
<i>a</i> (Å)	7.88238(8)	7.2796(2)
<i>b</i> (Å)	8.8916(9)	8.7097(2)
<i>c</i> (Å)	9.4686(9)	9.4966(2)
α (°)	107.423(4)	69.212(10)
β (°)	109.813(4)	72.505(10)
γ (°)	102.834(5)	74.418(10)
V (Å ³)	551.46(10)	527.92(2)
Z	1	1
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	0.826	1.098
D _{calc} (Mg.m ⁻³)	1.51	1.542
θ (°)	0.987	0.991
Nbre de réflexions mesurées	8235	6592
Nbre de réflexions indépendantes	2463	2379
Correction d'absorption	T _{min} = 0.677	T _{min} = 0.631
Méthode d'affinement	Full-matrix least-square on F ²	
R _{int}	0.025	0.024
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.034	0.033
wR(F ²)	0.091	0.088
Goodness-of-fit on F ²	1.074	1.052
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0.569	0.312
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0.319	-0.294

Tableau A-3 : Coordonnées cartésiennes optimisées des complexes **1** et **2****[Co(Hmbm)₂(OAc)₂] (1)**

Atome	B3LYP			CAM-B3LYP		
Co	0.000003	-0.000014	-0.000014	0.000045	-0.000200	0.000296
O	0.033886	1.731016	-0.882445	-0.024648	-1.757615	0.777865
O	0.023269	-0.763613	-1.779294	-0.035468	0.652380	-1.798037
O	0.071633	-2.961293	-1.187541	-0.103302	2.865225	-1.342099
N	1.912801	0.171186	-0.103894	-1.894012	-0.184644	-0.087279
N	3.675945	1.184251	-1.018673	-3.644478	-1.235016	-0.951026
C	4.517481	-1.850833	1.675976	-4.489566	1.913534	1.581076
H	4.681578	-2.651855	2.387900	-4.656199	2.747301	2.251962
C	5.636237	-1.212196	1.094161	-5.603369	1.248342	1.030781
H	6.633185	-1.535333	1.37167	-6.599573	1.584350	1.291001
C	4.180440	0.196998	-0.149505	-4.149152	-0.210846	-0.134388
C	3.055737	-0.439850	0.430408	-3.034107	0.449720	0.412753
C	0.092812	-2.405826	-3.532586	-0.120845	2.175897	-3.640867
H	-0.345403	-1.619271	-4.148220	0.430929	1.416968	-4.195298
H	-0.430370	-3.351371	-3.686784	0.282312	3.168016	-3.840142
H	1.136260	-2.549333	-3.839560	-1.162180	2.158939	-3.979747
C	3.212654	-1.477282	1.356533	-3.190849	1.527679	1.283825
H	2.348629	-1.960435	1.792849	-2.326549	2.030459	1.695081
C	5.488643	-0.176206	0.170808	-5.454481	0.174700	0.163625
H	6.351121	0.309002	-0.271044	-6.314441	-0.332054	-0.256168
C	0.051758	-2.033190	-2.081096	-0.075335	1.893981	-2.176667
C	1.265351	1.931186	-1.649007	-1.239963	-2.004149	-1.535665
H	1.494531	3.001460	-1.677458	-1.465309	-3.073711	-1.511734
H	1.086404	1.570428	-2.664715	-1.063074	-1.690790	2.565631
C	2.315019	1.125444	-0.950280	-2.292440	-1.171582	0.882216
C	4.489767	2.099969	-1.822401	-4.452913	-2.184764	1.707165

H	3.840976	2.785457	-2.368397	-3.804717	-2.903319	2.207608
H	5.092488	1.53779	-2.540894	-5.044925	-1.661787	-2.461005
H	5.150056	2.681576	-1.173674	-5.121367	-2.725606	1.034529
H	-0.049131	2.443976	-0.010935	0.074852	-2.424129	0.138161
O	-0.033887	-1.731039	-0.882424	0.024732	1.757222	0.778499
O	-0.023267	0.763597	-1.779268	0.035610	-0.652739	1.798666
O	-0.071639	2.961275	1.187510	0.102949	-2.865594	1.342772
N	-1.912799	-0.171213	0.103870	1.894090	0.184257	0.087792
N	-3.675940	-1.184239	1.018699	3.644638	1.235285	0.950563
C	-4.517482	1.850840	1.675954	4.489484	-1.913055	1.581881
H	-4.681581	2.651859	2.38788	4.656054	-2.746809	2.252798
C	-5.636236	1.212228	1.09410	5.603348	-1.247399	-0.032265
H	-6.633185	1.535380	1.37160	6.599532	-1.583062	1.293009
C	-4.180437	-0.196980	0.149539	4.149238	0.211332	0.133608
C	-3.055736	0.439842	-0.430406	3.034135	-0.449690	-0.412864
C	-0.092842	2.405840	3.532549	0.120351	-2.176217	3.641542
H	0.344057	1.618696	4.148352	-0.433370	-1.418440	4.195639
H	0.431610	3.350662	3.686932	-0.280845	-3.169168	3.840557
H	-1.136196	2.550897	3.839107	1.161423	-2.156899	3.981095
C	-3.212654	1.477267	-1.356538	3.190789	-1.527677	-1.283916
H	-2.348629	1.960400	-1.792877	2.326441	-2.030804	-1.694646
C	-5.488641	0.176243	-0.170749	5.454545	-0.173750	-0.165105
H	-6.351118	-0.308947	0.271124	6.314550	0.333329	0.254201
C	-0.051772	2.033170	2.081069	0.075097	-1.894323	2.177336
C	-1.265340	-1.931183	1.649010	1.240131	2.003771	1.536183
H	-1.494516	-3.001456	1.677508	1.465397	3.073347	1.512354
H	-1.086374	-1.570382	2.664698	1.063353	1.690272	2.566124
C	-2.315015	-1.125456	0.950275	2.292582	1.171363	0.882483
C	-4.489760	-2.099944	1.822444	4.453151	2.185260	1.706332

H	-3.840970	-2.785466	2.368399	3.804974	2.903494	2.207257
H	-5.092433	-1.537759	2.540972	5.045819	1.662422	2.459753
H	-5.150095	-2.681517	1.173733	5.120990	2.726443	1.033359
H	0.049124	-2.443994	-0.010945	-0.074925	2.423690	-0.137331
[Co(Hmbm)₂(H₂O)₂Cl₂ (2)						
Atome	B3LYP			CAMB3LYP		
Co	0.000016	0.000048	0.000008	-0.000001	0.000003	-0.000001
O	0.511068	-2.834614	0.008592	0.519324	-2.824946	0.047624
O	-0.511169	2.834699	-0.008169	-0.519323	2.824955	-0.047674
O	0.139686	0.974168	1.714662	0.163676	1.015526	1.672591
O	-0.139545	-0.974181	-1.714560	-0.163711	-1.015555	-1.672556
N	1.946863	-0.364639	0.041826	1.936745	-0.373003	0.042711
N	-1.946865	0.364707	-0.041807	-1.936743	0.373009	-0.042712
C	1.944297	-2.895971	0.224783	1.948495	-2.891347	0.212220
H	0.123642	-2.094074	0.567597	0.142088	-2.102075	0.622537
C	-1.944480	2.896111	-0.223895	-1.948497	2.891354	-0.212234
H	-0.123904	2.094114	-0.567320	-0.142108	2.102076	-0.622591
H	0.956783	0.884970	2.234921	0.962722	0.922143	2.214379
H	-0.073644	1.917218	1.482947	-0.048123	1.951789	1.425355
H	-0.956250	-0.884766	-2.235373	-0.962766	-0.922177	-2.214331
H	0.073723	-1.917186	-1.483038	0.048045	-1.951815	-1.425270
C	2.957361	0.628758	-0.029324	2.936092	0.623677	-0.026072
C	2.589204	-1.544116	0.084760	2.582399	-1.538162	0.088040
C	-2.957325	-0.628770	0.028964	-2.936086	-0.623674	0.026063
C	-2.589279	1.544162	-0.084312	-2.582398	1.538168	-0.088042
H	2.324873	-3.594964	-0.524287	2.308202	-3.565124	-0.567577
H	2.154121	-3.319629	1.216405	2.193785	-3.338968	1.182917
H	-2.324861	3.594731	0.525626	-2.308188	3.565136	0.567567
H	-2.154618	3.320231	-1.215251	-2.193801	3.338971	-1.182929

C	4.217678	-0.011726	-0.021042	4.192214	-0.004390	-0.016996
C	2.884715	2.028043	-0.097085	2.852508	2.017857	-0.091573
N	3.954698	-1.383934	0.045789	3.939033	-1.372549	0.058743
C	-4.217672	0.011662	0.020964	-4.192209	0.004390	0.017006
C	-2.884638	-2.028081	0.096178	-2.852494	-2.017854	0.091546
N	-3.954760	1.383904	-0.045362	-3.939031	1.372551	-0.058726
C	5.422967	0.695062	-0.073241	5.389176	0.707491	-0.075652
H	1.938918	2.553668	-0.113788	1.903170	2.535673	-0.104960
C	4.083248	2.739542	-0.147945	4.039682	2.733788	-0.145171
C	4.981249	-2.427790	0.095180	4.964492	-2.409057	0.075079
C	-5.422935	-0.695187	0.072933	-5.389168	-0.707495	0.075667
H	-1.938837	-2.553698	0.112659	-1.903152	-2.535664	0.104916
C	-4.083145	-2.739642	0.146805	-4.039666	-2.733789	0.145149
C	-4.981354	2.427737	-0.094338	-4.964493	2.409056	-0.075046
H	6.384069	0.194305	-0.062739	6.352094	0.212115	-0.075427
C	5.334508	2.085131	-0.136501	5.291463	2.089525	-0.138119
H	4.054355	3.822061	-0.201342	4.004534	3.815010	-0.198741
H	4.531444	-3.406816	-0.069896	4.526220	-3.369520	0.342483
H	5.486305	-2.429052	1.065998	5.723424	-2.163043	0.820061
H	5.718497	-2.252470	-0.692152	5.439818	-2.497247	-0.904788
H	-6.384053	-0.194457	0.062656	-6.352088	-0.212122	0.075456
C	-5.334429	-2.085276	0.135653	-5.291449	-2.089529	0.138118
H	-4.054208	-3.822181	0.199790	-4.004513	-3.815011	0.198708
H	-4.531560	3.406730	0.070968	-4.526227	3.369523	-0.342449
H	-5.486512	2.429260	-1.065103	-5.723431	2.163044	-0.820023
H	-5.718513	2.252167	0.693022	-5.439811	2.497239	0.904825
H	6.243071	2.675070	-0.178257	6.194322	2.685813	-0.185298
H	-6.242970	-2.675265	0.177212	-6.194306	-2.685821	0.185301

Tableau A-4. Données cristallographiques et paramètres de structure affinés des complexes **3** et **4**.

	[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂] (3)	[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂] (4)
Formule empirique	C ₂₂ H ₂₆ CuN ₄ O ₆	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₆ Zn
Poids moléculaire	506.01	507.86
T°(K)		150
Longueur d'onde (Å)		λ= 70103
Système cristallin	Triclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	Pī	C2/c
a (Å)	7.8124(2)	34.8415(7)
b (Å)	8.9553(2)	7.9270(2)
c (Å)	9.3874(2)	16.9244(4)
α (°)	107.164(10)	90
β (°)	109.959(10)	105.525(10)
γ (°)	103.194(10)	90
V (Å ³)	548.82(2)	4503.78(18)
Z	1	8
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	1.043	1.137
D _{calc} (Mg.m ⁻³)	1.531	1.498
θ (°)	0.995	0.998
Nbre de réflexions mesurées	8075	31707
Nbre de réflexions	2438	8093
Correction d'absorption		T _{min} = 0.666 T _{max} = 0.745
Méthode d'affinement	Full-matrix least-square on F ²	
R _{int}	0.025	0.04
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.032	0.057
wR(F ²)	0.087	0.185
Goodness-of-fit on F ²	1.075	1.022
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0.363	1.427
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0.223	-0.551

Tableau A-5 : Données cristallographiques et paramètres de structure affinés des complexes 5 -7.

	5	6	7
Formule empirique	C ₁₄ H ₂₂ CdN ₄ O	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₆ Zn	C ₁₀ H ₁₆ CoCl ₂ N ₄
Poids moléculaire	454.76	407.75	354.10
T°(K)	150(2)	150(2)	295(2)
Longueur d'onde (Å)		0.71073 Mo K α	
Système cristallin	triclinic	triclinic	Monoclinic
Groupe d'espace	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P21/n
<i>a</i> (Å)	7.7597(9)	7.7121(8)	8.2361(7)
<i>b</i> (Å)	8.4166(10)	7.7649(9)	13.7982(16)
<i>c</i> (Å)	13.6819(17)	15.27.12(17)	13.3219(16)
α (°)	97.735(6)	96.676(2)	90
β (°)	91.084(6)	95.193(5)	102.739(4)
γ (°)	90.724(6)	101.103(4)	90
V (Å ³)	885.18(18)	885.29(17)	1476.4(3)
Z	2	2	4
Coefficient d'absorption (mm ⁻¹)	1.272	1.425	1.526
D _{calc} (Mg.m ⁻³)	1.706	1.53	1.595
θ (°)	0.976		0.997
Nbre de réflexions mesurées	42031	8707	11761
Nbre de réflexions	11264	4814	2968
Correction d'absorption		T _{min} = 0.666, T _{max} = 0.745	
Méthode d'affinement		Full-matrix least-square on F ²	
R _{int}	0.033	0.021	0.034
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0.030	0.032	0.030
wR(F ²)	0.066	0.081	0.070
Goodness-of-fit on F ²	1.037	1.03	1.022
$\Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	0.813	0.811	0.248
$\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	-0.673	-0.36	-0.259

Tableau A-6 : Données cristallographiques et paramètres de structure affinés des complexes **8-11**.

	8	9	10	11
Formule empirique	C ₁₀ H ₂₀ N ₄	C ₁₇ H ₂₄ CuN ₆ O ₃ C	C ₁₇ H ₂₆ CuN ₆ O ₄ ,C ₂	C ₁₄ H ₂₀ CoN ₄
Poids moléculaire	389.91	470.84	518.03	399.24
T°(K)	295(2)	295(2)	150(2)	150(2)
Longueur d'onde (Å)	0.71073 Mo K α			
Système cristallin	monoclin	Monoclinic	monoclinic	Monoclinic
Groupe d'espace	C2/c	P21/n	P21/n	C2/c
<i>a</i> (Å)	21.0787(7.4729(3)	8.2596(7)	16.1251(15)
<i>b</i> (Å)	6.8881	26.1510(12)	13.8106(12)	7.4337(7)
<i>c</i> (Å)	12.3237(10.6037(5)	20.5914(18)	14.9903(15)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	110.8330	99.495(2)	94.584(4)	106.751(3)
γ (°)	90	90	90	90
V (Å ³)	1672.32(2043.83(16)	2358.3(4)	1720.6(3)
Z	4	4	4	4
Coefficient	1.498	1.358	0.977	1.036
D _{calc} (Mg.m ⁻³)	1.549	1.53	1.459	1.541
θ (°)	0.999	0.993	0.997	0.992
Nbre de réflexions	10444	25609	47626	7481
Nbre de réflexions	2918	6556	6862	1917
Correction	T _{min} = 0.666, T _{max} = 0.745			
Méthode	Full-matrix least-square on F ²			
R _{int}	0.015	0.025	0.030	0.023
R[F ² > 2 σ (F ²)]	0.029	0.037	0.033	0.033
wR(F ²)	0.083	0.104	0.088	0.088
Goodness-of-fit on	1.056	1.036	1.059	1.078
$\Delta\rho_{\max}$ (eÅ ⁻³)	0.402	0.38	1.58	0.624
$\Delta\rho_{\min}$ (eÅ ⁻³)	-0.336	-0.307	-0.63	-0.241

Résumé :

La première partie, qui est subdivisée en deux chapitres, concerne la synthèse, la caractérisation (IR et UV-Vis, diffraction des rayons X, et autres analyse élémentaire) et l'évaluation biologique de complexes de métaux de transition divalents (M=Co, Cu, Cd, Zn, Ni) basés sur le (1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) méthanol (**L1/Hmbm**) (complexes **1-4**) ou le (1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl) méthanol (**L2/Hmim**) (complexes **5-11**). Dans les deux séries de composés de coordination, le ligand (**L1** ou **L2**) donne lieu à une variété de modes de coordination métal-ligand (monodentate ou bidentate) affichant une géométrie tétraédrique ou octaédrique. La mesure *in vitro* de l'activité anti-oxydante des ligands **L1** et **L2** et leurs complexes métalliques contre le piègeur de radicaux libre DPPH à faible concentration (100 µg/mL), a montré un pouvoir antioxydant modéré à significatif, comparé au standard (Asc). Les complexes (**5-11**) et le ligand **L2** ont été soumis à une 'évaluation *in vitro* de leur activité antimicrobienne envers cinq souches pathogènes : des bactéries animales à Gram (+) (*S. aureus*) et à Gram (-) (*K. pneumoniae*), une bactérie phytopathogène à Gram (+) (*P. syringae*), une levure (*P. caribbica*) et un champignon (*Trichoderma*), par la méthode de diffusion sur disque (agar). L'analyse des résultats a révélé une différence significative dans leur profil d'inhibition de la croissance des souches sélectionnées. Le complexe **5** et à un degré moindre le complexe **6**, ont donné les meilleurs résultats affichant des activités inhibitrices significatives sur pratiquement toutes les souches pathogènes (spectre large).

Dans la seconde partie réservée à la synthèse d'analogues structuraux de la Tacrine, toute une série de composés poly-hétérocycliques nouveaux (**10-14**) a été préparée à partir des 4*H*-pyranes correspondants (**5-9**) par une réaction d'addition-hétéro-cyclisation de cyclohexanone dans les conditions standards de la réaction de *Friedländer*. Les tests antioxydants *in vitro* (DPPH et ABTS) des composés polycycliques (benzimidazopyranotacrines), ont montré que les cinq composés préparés possèdent une activité anti-oxydante, et que le 5-Amino-2-méthyl-4-(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*]quinoléin-3-yl) éthanone (composé **12**), est le plus performant, exhibant un pouvoir inhibiteur de radicaux libres comparable à celui des composés références (témoins).

La structure de tous les complexes (**1-11**) a été déterminée par diffraction des rayons X, IR, UV et autre analyse élémentaire, et confirmée pour les complexes **1-4**, par une étude théorique (DFT et TD-DF). Les benzimidazopyranotacrines (**10-14**) (analogues structuraux de la Tacrine), et leurs intermédiaires, les 4*H*-pyranes (**5-9**) ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et ¹³C).

Mots-clé : Imidazole, Benzimidazole, Complexation, Métaux de transition divalents, DFT, orbitales frontières, Tacrine, réaction de Friedländer, poly-hétérocycles, DPPH, ABTS, activité antimicrobienne.

Abstract:

The first part, which is subdivided into two chapters, concerns the synthesis, characterization (IR and UV-Vis, X-ray diffraction, and other elemental analysis) and biological evaluation of divalent transition metal complexes (M = Co, Cu, Cd, Zn, Ni) based on (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) methanol (**L1/Hmbm**) (complexes **1-4**) and (1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl) methanol (**L2/Hmim**) (complexes **5-11**). In both series of coordination compounds, the ligand (**L1** or **L2**) gives rise to a variety of metal-ligand coordination modes (monodentate or bidentate) exhibiting tetrahedral or octahedral geometry. The *in vitro* measurement of the antioxidant activity of the **L1** and **L2** ligands and their respective metal complexes against the free radical scavenger DPPH at low concentration (100 µg / mL), showed a moderate to significant antioxidant activities, compared to the standard (Asc). The complexes (**5-11**) and the ligand **L2** were submitted to an *in vitro* evaluation of their antimicrobial activity against five pathogenic strains: animal bacteria: Gram (+) (*S. aureus*) and Gram (-) (*K pneumonia*), a Gram (+) phytopathogenic bacterium (*P. syringae*), a yeast (*P. caribbica*) and a fungus (*Trichodermsp*), using the disk diffusion method (agar). The analysis of the results revealed a significant difference in the inhibition profile of the selected strains. The complex **5** and to a lesser extent the complex **6**, gave the best results displaying significant inhibitory activities on mostly all pathogenic strains (broad spectrum).

In the second part dedicated to the synthesis of structural analogs of Tacrine, a whole series of new poly-heterocyclic compounds (**10-14**) was prepared from the corresponding 4*H*-pyrans (**5-9**) by an addition-hetero-cyclization reaction of cyclohexanone under the Friedländer's standard conditions reaction. The *in vitro* antioxidant tests (DPPH and ABTS) of benzimidazopyranotacrines, showed that the five compounds have an antioxidant activities, and the 5-Amino-2-methyl-4-(1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrano [2,3-*b*]quinolin-3-yl) ethanone (compound **12**) is the most efficient, exhibiting a comparable inhibitory power of free radicals to that of reference compounds (controls).

The structure of all the complexes (**1-11**) was determined by X-ray diffraction, IR, UV and other elemental analysis. For complexes **1-4**, theoretical studies using DFT and TD-DFT calculations have been performed and confirmed the experimental results. Benzimidazopyranotacrines (**10-14**) as structural Tacrine's analogues and their intermediates 4*H*-pyrans (**5-9**), were identified by the usual spectroscopic methods (IR, ¹H NMR and ¹³C).

Keywords: Imidazole, Benzimidazole, Complexation, Divalent transition metals, DFT calculations, Frontier orbitals, Friedländer's reaction, poly-heterocyclic compounds, Tacrine, DPPH, ABTS, antimicrobial activity.

المخلص:

الجزء الأول ، الذي ينقسم إلى فصلين ، يتعلق بإصطناع ، تحديد البنية (الأشعة تحت الحمراء والأشعة فوق البنفسجية ، حيود الأشعة السينية ، وتحاليل أخرى) والتقييم البيولوجي لمعقدات المعادن الانتقالية ثنائية التكافؤ (Zn ، Cd ، Cu ، $Co = M$) ، Ni) مبنية على (1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methanol (L1/Hmbm) (معقدات 4-1) أو على (-1-methyl-1H-imidazol-2-yl) methanol (L2 / Hmim) كعنصر اساسي (معقدات 11-5). (L1) أو (L2) يعطيان مجموعة متنوعة من أنماط التنسيق بين المعدن والربطة (أحادية أو ثنائية النمط) مع هندسة تتراهيدرية أو اوكتاهيدرية. أظهر القياس المخبري للنشاط المضاد للأكسدة لدى L1 و L2 ومعقداتهما المعدنية الموافقة ضد الراديكال الحر DPPH بتركيز منخفض (100 ميكروغرام / مل)، نشاط مضاد للأكسدة معتدل إلى معتبر ، مقارنة بالمعيار المرجعي (Asc). خضعت المعقدات (11-5) و L2 لتقييم نشاطها المضاد للميكروبات ضد خمس سلالات مسببة للأمراض: البكتريا الحيوانية (*S. aureus*) Gram (+) و (*K pneumonia*) Gram (-) ، والبكتيريا النباتية الجرثومية (*P. syringae*) Gram (+) ، والخميرة (*P. caribbica*) والفطر (*Trichoderma sp*) ، عن طريق طريقة انتشار القرص (أجار). كشف تحليل النتائج عن اختلاف معتبر في مظهر تثبيط نمو السلالات المختارة أعطى المعقد 5 وبدرجة أقل المعقد 6 أفضل نتائج الأنشطة المثبطة تقريبا على جميع الميكروبات المدروسة (طيف واسع).

في الجزء الثاني المخصص لإصطناع النظائر البنيوية للتاكرين (Tacrine)، تم تحضير سلسلة من المركبات الغير المتجانسة متعددة الحلقات (10-14) انطلاقا من 4H-pyrans الموافقة (5-9) ، تحت الظروف القياسية لتفاعل Friedländer. أظهرت الاختبارات المضادة للأكسدة (DPPH و ABTS) للمركبات (بنزوبرانوتاكرين) benzimidazopyranotacrines أن المركبات الخمسة المحضرة لها نشاط مضاد للأكسدة ، وأن (المركب 12) ، هو الأكثر فعالية مظهرا طاقة تثبيط راديكالية حرة مماثلة لتلك الخاصة بالمركبات المرجعية (الضوابط).

تم تحديد بنية جميع المعقدات (1-11) بواسطة حيود الأشعة السينية (RX)، الأشعة تحت الحمراء (IR) ، الأشعة فوق البنفسجية (UV-Vis) والتحليل العنصري (AE) ، وتم تأكيد بنية للمعقدات 4-1 بواسطة دراسة نظرية كاملة (DFT) و (TD-DFT) . وتم تحديد بنية مركبات البنزوبرانوتاكرين (10-14) (نظائر البنيوية التاكرين) و الوسائط (5-9) بإستعمال الطرق الطيفية المعتادة (1H و ^{13}C RMN ، IR).

مفاتيح اللفظ:

إيميدازول، بنزيميدازول، المعقدات، المعادن الانتقالية ثنائية التكافؤ، النشاط المضاد للأكسدة ABTS, DPPH, DFT و TD- DFT ، التاكرين، البنزوبرانوتاكرين، النشاط المضاد للميكروبات.



Cobalt(II) complexes based on (1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methanol derivative: synthesis, crystal structure, spectroscopy, DFT calculations, and antioxidant activity

Anfel Benhassine, Housseem Boulebd, Barkahem Anak, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mustapha Bencharif & Ali Belfaitah

To cite this article: Anfel Benhassine, Housseem Boulebd, Barkahem Anak, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mustapha Bencharif & Ali Belfaitah (2018) Cobalt(II) complexes based on (1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methanol derivative: synthesis, crystal structure, spectroscopy, DFT calculations, and antioxidant activity, *Journal of Coordination Chemistry*, 71:2, 311-328

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1428742>

 View supplementary material 

 Published online: 26 Feb 2018.

 Submit your article to this journal 

 View related articles 

 View Crossmark data 



Cobalt(II) complexes based on (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) methanol derivative: synthesis, crystal structure, spectroscopy, DFT calculations, and antioxidant activity

Anfel Benhassine^a, Housseem Boulebd^a, Barkahem Anak^b, Abdelmalek Bouraiou^c, Sofiane Bouacida^{c,d}, Mustapha Bencharif^b and Ali Belfaitah^a

^aLaboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Faculté des Sciences Exactes, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, Algeria; ^bLaboratoire de chimie des matériaux de Constantine, Faculté des Sciences Exactes, Campus de ChaabatErsas, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, Algeria; ^cUnité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Faculté des Sciences Exactes, Université des Frères-Mentouri, Constantine, Algeria; ^dFaculté des Sciences Exactes, Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, Constantine, Algeria

ABSTRACT

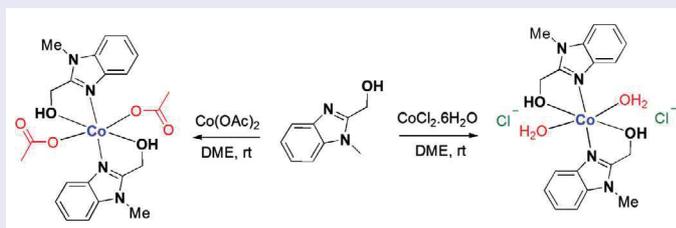
In this paper, we present a combined experimental and computational study of two new cobalt(II) complexes as $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (Hmbm = (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol). Both complexes were characterized by FT-IR and UV-vis spectroscopy, elemental analysis, and single-crystal X-ray crystallography. The molecular geometries, electronic transitions, and vibrational frequencies of the two complexes and the ligand (Hmbm) in the ground state have been calculated using global hybrid (B3LYP) and range-separated hybrid (CAM-B3LYP) density functional. Qualitative description of excited states and charge transfer character of electronic transitions states were carried out by plotting the Natural Transition Orbitals (NTOs) for main states, and were assigned to LMCT. The ligand and its Co(II) complexes have been evaluated for their potential as DPPH radical scavengers.

ARTICLE HISTORY

Received 2 October 2017
Accepted 3 January 2018

KEYWORDS

2-Substituted benzimidazole; Cobalt(II) complexes; X-ray crystal structures; DPPH, DFT calculations



CONTACT Mustapha Bencharif ✉ m_bencharif@umc.edu.dz; Ali Belfaitah ✉ abelbelfaitah@yahoo.fr, ali.belfaitah@umc.edu.dz

 Supplemental data for this article can be accessed at <https://doi.org/10.1080/00958972.2018.1428742>.

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

1. Introduction

Over recent decades, metal coordination compounds have shown increased interest because of their potential as functional materials and their structural diversity. Structures of complexes can be designed depending on the nature of metal ion, atom-donor connecting ligand, and reaction conditions [1]. Recently, the coordination chemistry of benzimidazole-based ligands has rapidly developed, as illustrated by an increasing number of reports highlighting their properties as versatile N-donors exhibiting various coordination modes [2–5].

The benzimidazole core is a privileged substructure and present in a number of bio-molecules including DNA purine bases and vitamin B12 as well as in a range of therapeutic agents [6]. This heterocyclic scaffold is also found in potent antifungal [7], antimicrobial [8], anti-hypertensive [9], anti-HIV [10], antioxidant, and antitumor agents [11, 12]. The coordination of bioactive benzimidazoles and related compounds, with transition metal ions, often results in discovery and/or enhancement of their biological properties [13, 14]. Transition metal complexes of benzimidazole derivatives remain an important and popular area of research due to their simple synthesis, versatility, and diverse range of medicinal applications such as anticancer agents [15], antioxidant [16], and enzyme inhibitors [17, 18].

A number of interesting reports related to the synthesis and characterization of coordination compounds of 2-substituted benzimidazole bearing additional nitrogen, oxygen, or sulfur atoms as potential bonding sites toward transition metal ions have been described by several groups [19]. These ligands provide a variety of metal-ligand coordination modes. In some cases, bidentate ligands give a six-coordinate compound by inclusion of the central ion in a planar delocalized system [20]. In four-coordinate compounds, type $[M(L)_2X_2]$, $M(II)=Co, Zn, Cu$, $L=ubz$ (uroylbenzimidazole), mbc (2-methylcarbamatebenzimidazole), $X=Cl, Br$, the central ion acquires a tetrahedral geometry [21–23]. The selection of the anion is important because the topology of the resulting structure can be controlled by changing the structure of the anion even for structures containing the same ligand and metal ion [24].

Following our previous work related to the use of (benz)imidazole as a medicinal scaffold for the synthesis of new compounds with biological interest [25–28], we describe in this paper the synthesis, characterization, and antioxidant evaluation of new cobalt(II) coordination complexes derived from (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol. Different physicochemical analyses were used to characterize the new synthesized complexes including elemental analysis, FT-IR and UV–vis spectroscopy and single-crystal X-ray analysis. The experimental results have been compared with computational studies by DFT method using global hybrid (B3LYP) and range-separated hybrid (CAM-B3LYP) density functional. To assign the bands observed in electronic spectra, theoretically possible electronic transitions were determined using TD-DFT calculations. The antioxidant potential of the two cobalt(II) complexes and Hmbm has been investigated and evaluated by DPPH free radical scavenging method.

2. Experimental

2.1. Measurements and materials

IR spectra were recorded by means of a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrophotometer with KBr pellets. UV–visible spectra were recorded on a UV–visible spectrophotometer Jeway 6300. Elemental analyses for C, H, and N were recorded on a Carlo-Erba CHNS apparatus/O.

EA 1108. Melting points were determined on a Köfler melting point apparatus and are uncorrected. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel aluminum sheets 60 F254, and detection by UV light at 254 nm. Anhydrous 1,2-dimethoxyethane (DME) was freshly distilled under argon from sodium/benzophenone. Commercial grade reagents were used as supplied: *o*-phenylenediamine 98% (Alfa Aesar), glycolic acid 98% (Alfa Aesar), dimethyl sulfate 99% (Sigma-Aldrich), Co(OAc)₂ (Sigma-Aldrich), CoCl₂·6H₂O (Sigma-Aldrich).

2.2. Synthesis of the ligand (Hmbm)

The ligand (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol was prepared in two steps as follows:

2.2.1. Synthesis of (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol

To 5.0 g (0.046 mol) of *o*-phenylenediamine dissolved in 100 mL of a solution of hydrochloric acid (4 N), 3 equiv. (10.48 g, 0.138 mol) of glycolic acid were added, and the mixture was refluxed for 18 h. After completion of the reaction (TLC), the mixture was allowed to cool to room temperature, and alkalization with NH₄OH (10%) was achieved (pH = 9). The resulting precipitate was isolated by filtration, washed with water (3 × 5 mL), and dried on air. White solid; Yield: 6.02 g (88%); M.p. 114–116 °C.

2.2.2. Synthesis of (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol (Hmbm)

To 1.2 eq. (2.3 g, 0.041 mol) of KOH dissolved in a 50% (v/v) water–ethanol mixture (14 mL), 5.1 g (0.034 mol) of 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl) methanol was added. The solution was cooled to 0 °C, and 5 mL of dimethyl sulfate was added dropwise over 30 min (the temperature of the mixture did not exceed 5 °C). The mixture was kept under stirring at 0 °C for 30 min and at room temperature for additional 15 min. The solid obtained was recovered by filtration and washed with water, giving the title compound as a white solid. It was purified by recrystallization from a mixture of CH₃CN/EtOH. White solid; Yield: 4 g (72%); M.p. 122–124 °C; ¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.76–7.64 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 3H), 5.13 (OH, br s, 1H), 4.88 (CH₂, s, 2H), 3.81 (N-CH₃, s, 3H); FT-IR (4000–600 cm⁻¹): 3450–2800, 1639, 1454, 1312, 1007, 860, 744, 567; UV–vis (MeOH) (λ_{max}, nm (logε, M⁻¹ cm⁻¹): 280(5.35), 268(5.18), 244(5.14), 219(5.06).

2.3. Synthesis of complexes 1 and 2

General procedure: To a stirred solution of 1 equiv of Hmbm dissolved in anhydrous DME (0.15 M) (e.g. 0.2 g in 10 mL), 0.5 equiv of the appropriate metal salt was added. The solution was stirred at room temperature for 72 h for **1** and 48 h for **2**. The resulting solid was recovered by filtration and washed with cold DME (3 × 5 mL) and then dried in air. Suitable crystals for X-ray diffraction were collected by slow evaporation at rt from a concentrated CH₃CN solution.

2.3.1. Synthesis of diacetatobis(1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol cobalt(II) [Co(Hmbm)₂(OAc)₂] (1)

0.2 g of Hmbm and 0.112 g of Co(OAc)₂ in 10 mL of DME gave 0.134 g (44%) of the title compound as pink crystals; M.p. > 260 °C; Anal. Calcd. for C₂₂H₂₆CoN₄O₆ (%): C, 52.70; H, 5.23;

N, 11.17. Found: C, 53.19; H, 5.31; N, 11.59; FT-IR (4000–500 cm^{-1}): 3409, 2929, 2353, 1631, 1415, 1334, 1238, 1060, 744, 659; UV-vis (MeOH) (λ_{max} , nm (log ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeOH): 284(5.33), 276(5.30), 269(5.25), 254(5.33), 218(5.24).

2.3.2. Synthesis of diaquabis(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol cobalt(II) chloride $[\text{Co}(\text{Hmbm})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (**2**)

0.2 g of Hmbm and 0.147 g of $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 10 mL of DME gave 0.155 g (52%) of **2**. Blue crystals; M.p. 171–173 °C; Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{CoCl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ (%): C, 44.10; H, 4.93; N, 11.43. Found: C, 44.15; H, 5.04; N, 11.50; FT-IR (4000–500 cm^{-1}): 3406, 3224, 3028, 2353, 1631, 1535, 1446, 1334, 1238, 1037, 941, 709; UV-vis (MeOH) (λ_{max} , nm (log ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 285(5.26), 276(5.33), 270(5.29), 255(5.37), 218(5.37).

2.4. Crystallographic analyses

X-ray data were collected with a Bruker APEX II diffractometer equipped with a CCD area detector at 150 K with a graphite-monochromated MoK_α radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$. The crystal was coated with Paratone oil and was mounted on loops for data collection. All refinements were done by full-matrix least-squares on F^2 using the SHELX-97 program and absorption corrections were performed using SADABS [29–33]. The DIAMOND package and ORTEP-3 for Windows programs were used for generating figures of structures [34, 35]. Crystal data, structure refinement parameters, some selected geometrical parameters, some intra and intermolecular interactions hydrogen bonds, C–H... π and π – π stacking for **1** and **2** are listed in Tables 1–4.

2.5. Electronic spectra

In the UV-vis experiments, the absorbance of Hmbm (as reference sample) and metal complexes were measured at rt in methanol solution at $c = 10^{-5} \text{ M}$. ϵ (molar extinction coefficient) was determined as follows:

$$\epsilon = \frac{A}{L(\text{cm})} \times c(\text{M})$$

where A is the absorbance, L is the thickness of cell, and c the molar concentration.

2.6. In vitro antioxidant activity

The *in vitro* antioxidant activity of the free ligand and its Co(II) complexes was evaluated using the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil) free radical scavenging method, as described in a previous paper [27]. To 3 mL of a DPPH free radical solution in MeOH (0.1 mM), 1 mL of each test sample and standard (Asc: ascorbic acid) in methanolic solution was added at a concentration of 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The absorbance was measured at $t = 0 \text{ min}$, 30 min, 3 h, and 24 h incubation in the dark at room temperature with a UV-visible spectrophotometer operating at $\lambda = 517 \text{ nm}$. All sample tests were performed in triplicate and the results are expressed as mean \pm standard deviation (SD). Percentage inhibition of DPPH free radical (I%) was calculated using the following equation:

$$I(\%) = \frac{\text{Abs Control} - \text{Abs Sample}}{\text{Abs Control}} \times 100$$

Table 1. Crystal data and structure refinement parameters for complexes **1** and **2**.

	1	2
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₆ CoN ₄ O ₆	C ₁₈ H ₂₄ CoN ₄ O ₄ ·2Cl ⁻
Formula weight	501.4	490.24
T (K)	150	
Wavelength (Å)	λ = 70,103	
Crystal system	Triclinic	Triclinic
Space group	Pī	Pī
a (Å)	7.88238(8)	7.2796(2)
b (Å)	8.8916(9)	8.7097(2)
c (Å)	9.4686(9)	9.4966(2)
α (°)	107.423(4)	69.212(10)
β (°)	109.813(4)	72.505(10)
γ (°)	102.834(5)	74.418(10)
V (Å ³)	551.46(10)	527.92(2)
Z	1	1
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.826	1.098
D _{calc} (Mg·m ⁻³)	1.51	1.542
θ (°)	0.987	0.991
Measured reflections	8235	6592
Independent reflections	2463	2379
Absorption correction	T _{min} = 0.677 T _{max} = 0.758	T _{min} = 0.631 T _{max} = 0.757
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
R _{int}	0.025	0.024
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.034	0.033
wR(F ²)	0.091	0.088
Goodness-of-fit on F ²	1.074	1.052
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0.569	0.312
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0.319	-0.294

Table 2. Distances (Å) and angles (°) of hydrogen bond for **1** and **2**.

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D–A)	D–H–A	Symmetry
1					
C1–H1a...O2	0.97	2.51	3.446(3)	162	x, -1+y, z
C11–H11a...O1	0.96	2.59	3.539(3)	171	-1-x, -y, -z
O3–H10...O1	0.86(3)	2.59(3)	3.036(2)	113(3)	-x, -y, -z
O3–H10...O2	0.86(3)	1.67(3)	2.526(2)	172(3)	-x, -y, -z
2					
C1–H1b...Cl1	0.97	2.74	3.684(3)	166	x, y, z
O1–H1O...Cl1	0.77(3)	2.33(3)	3.082(2)	167(3)	1-x, 1-y, -z
O1w–H1w...Cl1	0.79(4)	2.29(3)	3.072(3)	167(3)	1-x, 1-y, -z
O1w–H1w...Cl1	0.74(4)	2.39(4)	3.107(2)	164(4)	x, -1+y, z

Table 3. Intermolecular and intramolecular interactions C–H...Cg (C–H...π; Å, °) operating in the crystal structure of **1** and **2**.

C–H...Cg	d(C–H)	d(H...Cg)	d(C–Cg)	C–H–Cg	Symmetry
1					
C3–H3a...Cg2 (C4–C9)	0.97	2.94	3.639(3)	131	-x, -y, 1-z
2					
C3–H3c...Cg3 (C4–C9)	0.97	2.91	3.720(3)	143	2-x, -y, 1-z

Table 4. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for **1** and **2**. Experimental bond distances and angles are given in parentheses.

	1		2	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
Bond lengths (Å)				
Co–N	1.909 (2.091)	1.956 (2.091)	1.923 (2.055)	1.989 (2.055)
Co–O _{OH}	1.829 (2.191)	2.200 (2.191)	1.961 (2.206)	2.006 (2.206)
Co–O _{OCO}	1.926 (2.104)	1.960 (2.104)	–	–
Co–O _W	–	–	1.926 (2.078)	1.944 (2.078)
Bond angles (°)				
N–Co–O _{OH}	86.545 (87.55)	88.28 (87.55)	84.11 (78.25)	83.14 (78.25)
N–Co–O _{OCO}	88.48 (92.45)	91.83 (92.45)	–	–
O _{OH} –Co–O _{OCO}	93.43 (90.08)	91.72 (90.08)	–	–
N–Co–O _W	–	–	88.50 (92.10)	91.83 (92.10)
O _{OH} –Co–O _W	–	–	98.58 (94.36)	96.91 (94.36)

where Abs Control is the absorbance of DPPH radical + methanol and Abs Sample is the absorbance of DPPH radical + test sample/standard Asc.

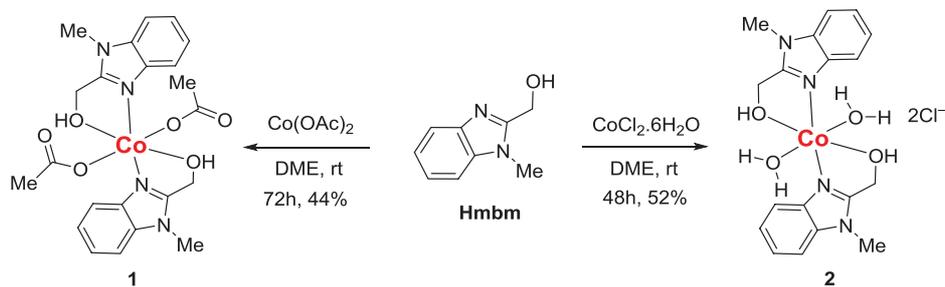
2.7. Computational methods

The theoretical study of the structure, electronic, and optical properties of **1** and **2** was carried out in the framework of the density-functional theory (DFT) using the second generation of type generalized gradient approximation (GGA), the global hybrid (B3LYP) [36] and the range-separated hybrid (CAM-B3LYP) functional [37]. The latter include 65% of exact Hartree–Fock exchange at long range. The Co atom was described through Stuttgart–Dresden effective core potential ECPs, designated as SDD. These energy-consistent ECPs are constructed to reproduce experimental observables of a single atom, such as ionization potentials and excitation energies, within relativistic Dirac–Fock theory [38], and only the valence electrons were treated explicitly, namely the electrons of shells $n = 3$ and 4. The 6–31G+(d) basis sets were used for non-metal atoms (N,C,O) [39]. Further analysis of electronic and optical properties were performed by calculations of both vertical and adiabatic ionization potentials, the natural population analysis [40, 41], and by the calculation of the visible-UV absorption spectra in the framework of Time-Dependent DFT (TD-DFT) [42, 43]. Excited states and charge transfer character of electronic transitions were characterized by plotting the electron density between the excited and ground states for the main peaks of natural transition orbitals (NTOs) [44]. All calculations have been performed using the Gaussian 09 version E.01 suite of programs [45].

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

(1-Methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol (Hmbm) was prepared from (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methanol according to the procedure described by Popov *et al.* [46]. The synthesis of Co(II) complexes **1** and **2** was carried out in dry DME at room temperature by addition of the appropriate cobalt salt (1 equiv.) to 2 equiv. of Hmbm (Scheme 1). The synthesized complexes are air stable with high melting points. The molecular structures of



Scheme 1. Synthesis of metal complexes **1** and **2**.

complexes were characterized by IR and UV–vis spectroscopy, elemental analysis, and single crystal X-ray diffraction analysis.

3.2. Crystal structure descriptions

Complexes **1** and **2** crystallize in the space group $P\bar{1}$ with one crystallographically independent molecule per asymmetric unit (Table 1). The crystal structure of these complexes indicates that in the mononuclear unit cell, two Hmbm are coordinated in bidentate mode to the Co(II) ion through nitrogen and oxygen atoms, and one pair of carboxylate group or two water molecules, displaying a six-membered ring around the divalent metal center in distorted octahedral geometry. The Co(II) ion, located on an inversion center, is surrounded by two Hmbm in the equatorial plane; the two axial positions are occupied by two carboxylic oxygen atoms or two water molecules (Figure 1). In **1**, the bond lengths are Co–N at 2.0785(17) Å, Co–O_{OH} at 2.1911(13) Å, and Co–O_{OCO} at 2.1045(13) Å, while in **2** Co–N at 2.055(16) Å, Co–O_{OH} 2.206(15) Å, and Co–O_w at 2.078(17) Å. The bond lengths of Co–X in **1** and **2** are identical (Table 4). In **1**, the bond angles $\text{O}_{\text{OCO}}\text{O1–Co–O3}_{\text{OH}}$ and $\text{N1–Co–O1}_{\text{OCO}}$ are 90.08(5)° and 92.45(6)°, respectively, while in **2** $\text{O1}_{\text{w}}\text{–Co–O3}_{\text{OH}}$ and $\text{N1–Co–O1}_{\text{w}}$ are 94.36(8)° and 92.10(7)°, respectively (Table 4). In **1** and **2**, the bond angle values of N1–Co–N1 , $\text{HO3–Co–O3}_{\text{OH}}$, $\text{O1}_{\text{OCO}}\text{–Co–O1}_{\text{OCO}}$, and $\text{w1O–Co–O1}_{\text{w}}$ are very close to 180°, due to the crystallographic inversion center.

In **1**, the crystal packing can be described as double layers in $b = 0$ and $b = 1$ planes along the a axis (Figure 2(A)). The complex presents intermolecular C–H...O and intramolecular O–H...O hydrogen bonds (Table 2). The crystal structure is supported by intermolecular Cg...Cg (π – π stacking) interactions between phenyl–phenyl rings ($\text{Cg}\cdots\text{Cg} = 3.7391(15)$ Å) and phenyl–imidazole rings (3.8199(14) Å) (Table 3). A unique intermolecular interaction occurs, C3–H3a...Cg2 (C4–C9), with a distance $\text{C}\cdots\text{Cg}$ of 3.639(3) Å and a C–H...Cg angle of 131° (Table 3).

In the crystalline structure of **2**, the cations and anions are arranged in layers parallel to the (010) plane along the a axis (Figure 2(B)). The cations are bonded to the anions via an O–H...Cl hydrogen bond and there are significant π – π stacking interactions between cation layers with centroid–centroid distances in the range of 3.9115(16)–3.9114(16) Å between imidazole and phenyl rings. The packing is also consolidated by a weak intermolecular interaction C3–H3c...Cg3 (C4–C9) with a distance of $\text{C}\cdots\text{Cg}$ is 3.720(3) Å and the C–H...Cg angle of 143° (Table 3).

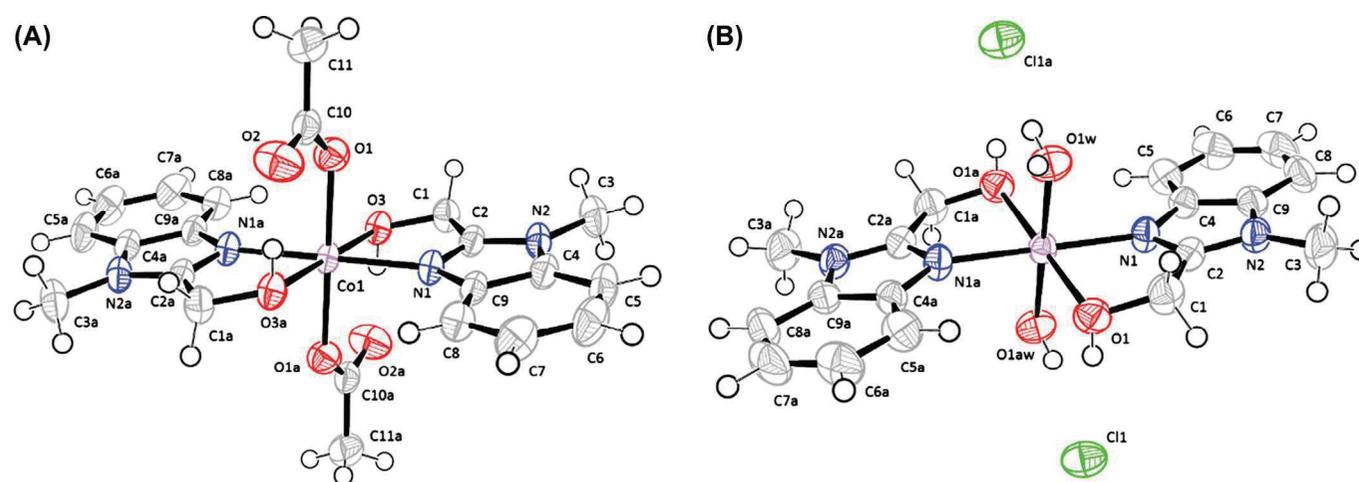


Figure 1. Oak ridge thermal ellipsoid plots (ORTEP) of the molecular structures of 1 (A) and 2 (B) in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50% probability level; hydrogens with arbitrary radii; blue: nitrogen, red: oxygen; green: chlorine).

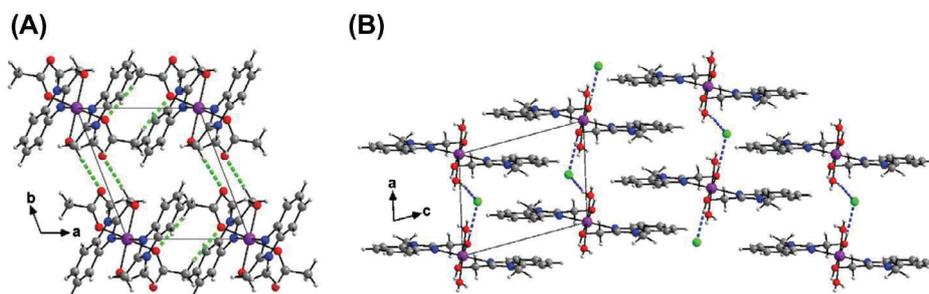


Figure 2. (A) View of the crystal structure of **1** showing double layers in $b = 0$ and $b = 1$ plane along the a axis. C–H...O and intramolecular O–H...O hydrogen bonds are shown as green dashed lines connecting these layers. (B) View of the crystal structure of **2** showing double layers in zigzag along the a axis. O–H...Cl hydrogen bonds are shown as blue dashed lines connecting these layers.

3.3. Spectroscopic studies

3.3.1. Infrared spectra

The $\nu(\text{O–H})$ stretching frequency of the free ligand merged with peaks assigned to C–H vibrations, appearing as a broadened and weak band in the range of $2800\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. A broad and more intense peak centered around 3409 and 3406 cm^{-1} was attributed to $\nu(\text{OH}, \text{H-bonded})$ for **1** and to coordinated water molecules for **2**. Bands at 3224 , 3028 , and 2819 cm^{-1} of **2** are due to $\nu(\text{OH})$, $\nu(\text{C–H aromatic})$ and $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$, respectively. In **1** only the $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$ appears as a discernible weak band at 2939 cm^{-1} . Upon coordination, the $\nu(\text{C=N})$ (1639 cm^{-1} of the free ligand) was shifted to lower frequency at 1531 and 1500 cm^{-1} for **1** and **2**, respectively, indicating the coordination of the benzimidazole nitrogen atom to the metal ion [47]. The strong absorption band at 1007 cm^{-1} , attributable to $\nu(\text{C–O})$ of Hmbm, was shifted to longer frequencies at 1060 and 1037 cm^{-1} for **1** and **2**, respectively. This is further supported by the upward shift to an extent of 16 cm^{-1} of the $\nu(\text{C–O})$ stretching vibration as compared to that of the ligand ($\nu(\text{C–O}) = 1222\text{ cm}^{-1}$). These variations of the $\nu(\text{C–O})$ confirm the participation of the oxygen atom in the coordination [47]. The peaks at 1454 , 1415 , and 1446 cm^{-1} are due to $\nu(\text{CH}_3/\text{CH}_2)$ bending vibrations of Hmbm, **1** and **2**, respectively. In **1**, the broad band at 1535 cm^{-1} was ascribed to $\nu(\text{C=O})$, while in **2**, the broad band centered at 3406 cm^{-1} was attributed to coordinated water molecules [48–50]. Overlapped IR spectra of Hmbm, **1** and **2** are shown in Figure 3 and spectral data are given in Table 5.

3.3.2. UV–vis study

The ligand spectrum exhibited four absorption bands: strong band absorption (I) with a maximum at $\lambda = 219\text{ nm}$, and 3 broad bands at 244 (II), 268 (III), and 280 (IV) nm. Upon complexation with cobalt ion, the sharp absorption band (I) remains practically unaltered ($\lambda_{\text{max}} = 218\text{ nm}$), while the others bands shifted to slightly longer wavelengths (red-shifted) as II ($245\text{--}253\text{--}254\text{ nm}$), III ($268\text{--}270\text{ nm}$), and IV ($280\text{--}284\text{--}285\text{ nm}$). A new broad band V appeared at 276 nm for **1** and **2**, as a consequence of the coordination to the metal center. Furthermore, the best evidence of the formation of cobalt(II) complexes was the broad charge transfer band, as a strong hump at 534.8 and 530.8 nm for **1** and **2**, respectively (see Figure 4, inset) [51, 52]. Almost strict overlap of intra-ligand transitions shows that they are of the same topology (Figure 4) [53, 54]. In addition, comparison of ϵ values (expressed in $\log\epsilon$) between

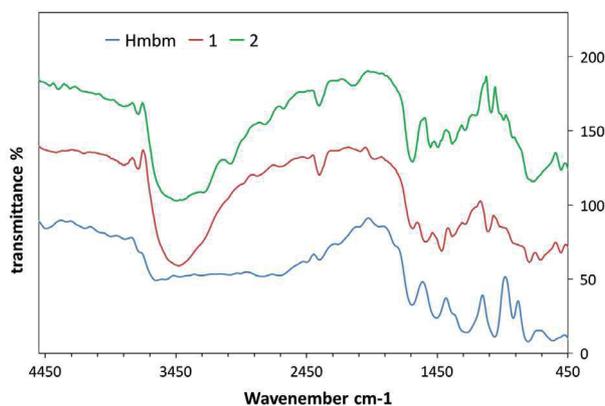


Figure 3. Overlapped IR spectra of Hmbm (blue), 1 (red), and 2 (green).

Table 5. Calculated and experimental (given in parentheses) vibrational frequencies (cm^{-1}) for Hmbm, 1 and 2.

Assignment	Hmbm		1		2	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
u(C-H)	3043–3242	3061–3252	3068–3262	3084–3279	3215–3253	3200–3271
(stretching)	(2800–3500)	(2800–3500)	(2935)	(2935)	(3028)	(3028)
u(C=N)	1666	1629	1646	1607	1646	1662
(stretching)	(1639)	(1639)	(1531)	(1531)	(1500)	(1500)
u(C-O)	1272	1235	1252	1223	1229	1241
(stretching)	(1222)	(1222)	(1238)	(1238)	(1238)	(1238)
u(C-H ₂)	1475	1475	1450	1450	1474	1487
(stretching)	(1454)	(1454)	(1415)	(1415)	(1446)	(1446)
u(C=O) (stretching)	–	–	1547	1528	–	–
			(1535)	(1535)		
u(H ₂ O)	–	–	–	–	3350	3379
(stretching)					(3406)	(3406)

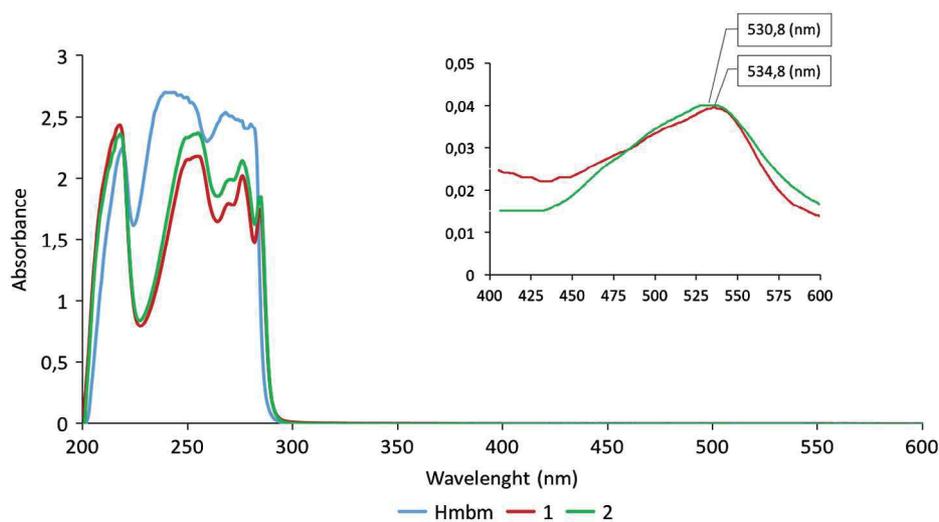


Figure 4. Overlapped electronic spectra of Hmbm, 1 and 2 (10^{-5} M) together with the insets (10^{-3} M), and are colored for Hmbm (blue), 1 (red), and 2 (green).

complexes and the free ligand indicates significant and sometimes very important variations, confirming the formation of the complexes [47]. The absorption bands are mostly in agreement with $\pi\text{-}\pi^*$ transitions. Overlapped electronic spectra recorded in MeOH at 10^{-5} M (10^{-3} M in insets) are shown in Figure 4 and spectral data are given in Table 6.

3.4. Computational details

3.4.1. Geometry parameters

The selected geometry parameters of **1** and **2** in the ground states were calculated using B3LYP and CAM-B3LYP functional density and are in good agreement with the experiments (Table 4). For example, the calculated Co-O_{OH} bond distance with CAM-B3LYP in **1** is 2.200 Å, and it correlates nicely with experimental 2.191 Å. The calculated bond lengths at the CAM-B3LYP and B3LYP levels are slightly shorter than the experimental values within 0.01–0.245 Å. The calculated bond angles for the two complexes at the B3LYP and CAM-B3LYP levels are similar to the experimental values with slight deviations within 0.27–5.86°. According to this observation, the calculations and experiments are in a good accordance, particularly with CAM-B3LYP level. Optimized Cartesian coordinates are collected in Table S1 in SI.

3.4.2. Frontier molecular orbitals (FMOs)

The frontier molecular orbitals (FMOs) play an important role in the optical and electric properties, particularly in UV–Vis spectroscopy. The energy gap between HOMO and LUMO

Table 6. The spin allowed singlet–singlet electronic transition calculated with TD-DFT method and the assignments to the experimental absorption bands for **1** and **2** (experimental wavelengths are given in parentheses).

	B3LYP				CAM-B3LYP			
	λ (nm)	E (eV)	f	Major contribution	λ (nm)	E (eV)	f	Major contribution
1								
Band I	215 (218)	5.77	0.019	H-5→L (39%) H-6→L+1 (26%)	217 (218)	5.70	0.187	H-9→L+2 (62%) H-5→L+2 (2%)
Band II	250 (254)	4.94	0.364	H-9→L+1 (58%) H→L+2 (11%) H-1→L+3 (3%)	243 (254)	4.94	0.055	H-8→L (60%) H-9→L (20%)
Band III	266 (269)	4.67	0.135	H-9→L (32%) H-8→L (30%)	261 (269)	4.75	0.124	H-9→L+2 (5%) H-5→L+2 (87%)
Band IV	272 (284)	4.55	0.013	H-5→L+1 (68%) H-8→L (30%)	273 (284)	4.53	0.180	H-8→L+1 (59%) H-5→L+1 (8%) H→L (8%)
Band V	276 (276)	4.48	0.012	H-9→L (56%) H-8→L (32%)	286 (276)	4.32	0.026	H-9→L+1 (58%) H-7→L+1 (10%)
2								
Band I	219 (218)	5.65	0.240	H-7→L (72%) H-3→L+4 (18%)	225 (218)	5.50	0.510	H-1→L+3 (32%) H→L+2 (50%)
Band II	255 (255)	4.84	0.173	H-1→L+2 (63%) H→L (8%)	234 (255)	5.30	0.440	H-3→L+3 (32%) H-2→L+2 (38%)
Band III	270 (270)	–	–	–	250 (270)	4.95	0.004	H-3→L (84%) H-1→L (3%)
Band IV	286 (285)	4.33	0.017	H-5→L+1 (38%) H-3→L+1 (50%)	275 (285)	4.50	0.006	H-5→L (46%) H-1→L (35%)
Band V	276 (276)	–	–	–	285 (276)	4.34	0.088	H-5→L (45%) H-1→L (38%)

is an indicator of the stability, the chemical reactivity, and the optical polarizability of a molecule [55]. In order to have a better understanding on the optical behavior of these cobalt-based complexes, the calculations were carried out in a solvent model. The ten important orbital energies of **1** and **2** including LUMO+4 to HOMO–4 molecular orbitals were calculated (Table S2 in SI). The contour plots and energy of selected frontier orbitals for **1** and **2** are reproduced in Figure 5.

As seen in Table S2, **2** has a lower HOMO energy (–12.84 eV) than **1** (–9.10 eV) in B3LYP level, and in CAM-B3LYP level (–12.75 eV *versus* (–10.69 eV)). The HOMO orbital in **1** is made up of d(Co) and more pronounced π (Hmbm) contributions than **2** that presents only pronounced d(Co) (see Figure 5). The LUMO energy of **2** is lower than that of **1** in both B3LYP (–7.11 eV *versus* (–5.11 eV)) and CAM-B3LYP levels (–8.90 eV *versus* (–6.17 eV)). The LUMO is made up of d(Co)+ π^* (OH₂) for **2**, while it is made up of d(Co)+ π^* (OAc) for **1**. The MO diagrams (Figure 5) show that the LUMO displays the most significant metal character in both structures and the major contribution in the HOMO originates from the ligand.

3.4.3. Vibrational analysis

Important absorption bands of IR spectra of Hmbm, **1** and **2** were calculated using the B3LYP and CAM-B3LYP levels. The calculated C–H bands show similar results with B3LYP and CAM-B3LYP and were observed in the ranges 3043–3252 and 3068–3279 cm^{–1} for Hmbm and **1**, respectively, while in **2** they are observed in the range 3200–3271 cm^{–1}. The experimental ν (C–O) stretching vibrations appear at 1222 and 1238 cm^{–1} for the ligand and complexes **1** and **2**, respectively. These bands were calculated at 1235 and 1223 cm^{–1} for the Hmbm and **1**, respectively, and at 1241 cm^{–1} for **2** with CAM-B3LYP. The peaks at 1454 (Hmbm), 1415 (**1**), and 1446 cm^{–1} (**2**) belong to the ν (CH₃/CH₂) bending vibrations, and the calculated values with CAM-B3LYP are 1475 and 1450 cm^{–1} for Hmbm and **1**, respectively, and 1474 cm^{–1} for **2** with B3LYP.

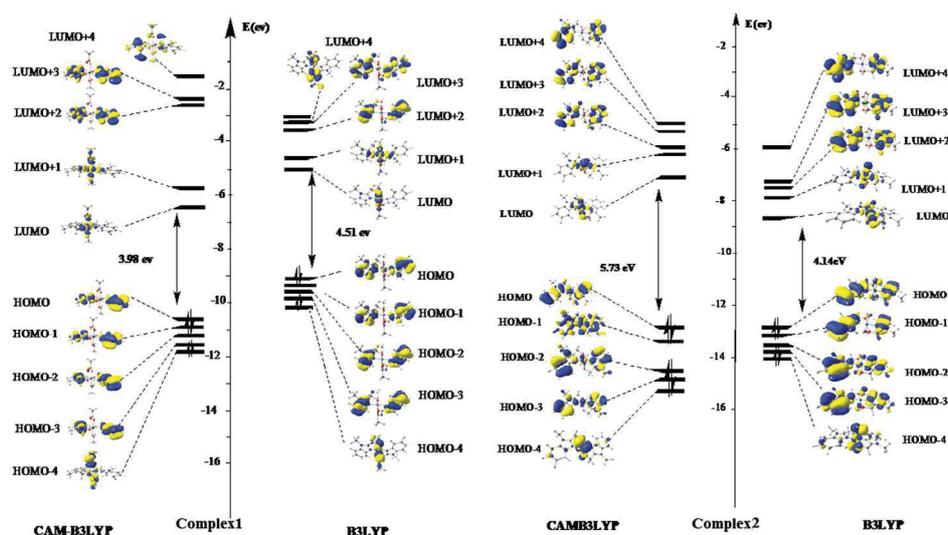


Figure 5. Contour plots and energy of selected frontier orbitals for **1** and **2**.

The experimental $\nu(\text{C}=\text{N})$ stretching vibration is 1639, 1531, and 1500 cm^{-1} for the ligand and complexes **1** and **2**, respectively, and the calculated frequency has been shown for Hmbm at 1629 cm^{-1} with CAMB3LYP, and 1646 cm^{-1} for **1** and **2** with B3LYP level. In **1**, the peak at 1535 cm^{-1} attributable to $\nu(\text{C}=\text{O})$ asymmetric stretching frequency occurs theoretically at 1528 cm^{-1} with CAM-B3LYP. For **2**, $\nu(\text{H}_2\text{O})$ stretching vibration occurs at higher frequency at 3406 cm^{-1} , and theoretical results corresponding to asymmetric and symmetric vibration with CAM-B3LYP gave 3379 cm^{-1} . The calculated vibrational frequencies are in reasonable agreement with experimental data. Experimental and theoretical IR spectra of **1** and **2** are pictured in Figure S1 in SI, and major lines are summarized in Table 5 together with the experimental values.

3.4.4. Electronic absorption spectra

Theoretical UV-vis absorption spectra of Hmbm, **1** and **2** using both B3LYP and CAM-B3LYP density functional are in clear agreement with experimental results (see Figure S2 in SI). The calculated excitation energies at the TD-DFT show that the ligand has a well-resolved experimental absorption band (I) at 219 nm that originates in the first excited state transition and is attributed to HOMO \rightarrow LUMO with $\pi-\pi^*$ character; this band was calculated at 218 nm (Figure 6). The transitions associated with excited states were described by a substantial list of orbital transitions with coefficients that are similar in magnitude than experimental results. A qualitative description of electronic excitations states was evidenced using the Natural transition orbitals (NTOs) [44]. For orbital contribution, the analysis of natural transition orbitals depicted in Figure 6 showed a spin allowed singlet-singlet electronic transition. An almost pure one natural orbital to one natural orbital transition was detected. For example, the natural orbital pairs contribute to the excitations for 68% at 272 nm and 87% at 261 nm for **1** (Figure 6b) and 72% and 84% at 219 nm and 285 nm, respectively, for **2** (Figure 6c). Calculated absorption wavelength λ (nm), excitation energy E (eV), oscillator strength (f), and main transitions with their major contribution (in percentage) of **1** and **2** are illustrated in Table 6.

Complex **1** shows an experimental absorption band at 218 nm which was calculated at 215 nm and attributed to HOMO-7 \rightarrow LUMO + 1 (Figure 6). Analysis on electronic structure and NTOs calculation shows that this transition is originating from π (Hmbm) orbitals to $d(\text{Co})$ charge transfer and assigned to ligand-metal charge transfer (LMCT). In **2**, this band was calculated at 221 nm with CAM-B3LYP, corresponding to HOMO-4 and LUMO + 4 transition character and was attributed to ligand-metal charge transfer (LMCT), as clearly represented in Figure 6. The absorption band (II) of Hmbm at 244 nm mainly involved the HOMO-1 to LUMO+1 transition state as an intra-ligand charge transfer $\pi-\pi^*$ (Figure 6). According to Figure 6, the bands (II) to (V) of **1** and **2** obtained with CAM-B3LYP have a charge transfer character because of the electron is transferred from a molecular orbital involving an π orbital on Hmbm to d -type orbital on Co atom. Consequently, these transitions correspond to a ligand-metal charge transfer (LMCT). The influence of the long-range exchange interaction in CAM-B3LYP level gives a HOMO-LUMO gap much more significant and accurate absorption spectra of cobalt-based complexes. The excited states and charge transfer character of electronic transitions were assigned to LMCT.

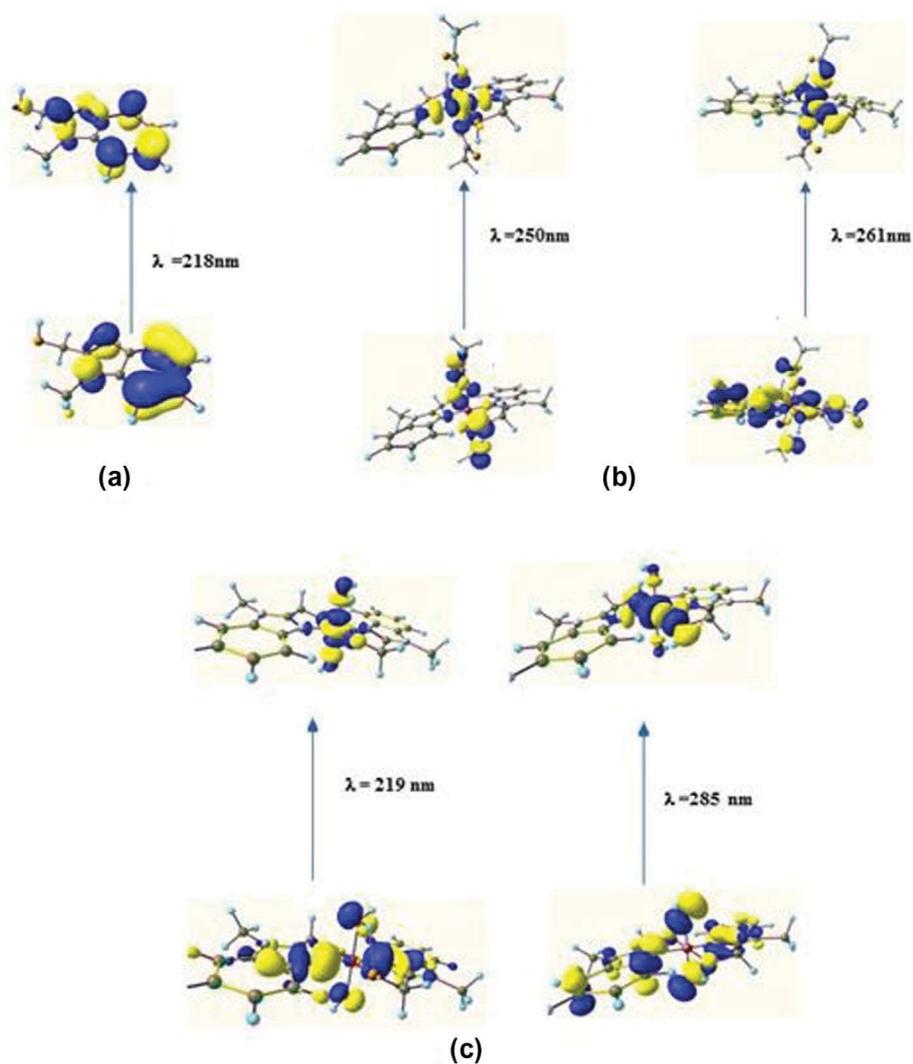


Figure 6. Contour plots of the selected molecular orbitals transitions of Hmbm, **1** and **2**; (a) $\pi-\pi^*$ transition of Hmbm, (b) NTO transitions of **1** in CAM-B3LYP levels, (c) NTO transitions of **2** in B3LYP and CAM-B3LYP levels.

3.4.5. Atomic charge analysis

Atomic charge distributions on atoms of the complexes and free ligand were calculated by natural population analysis (NPA) in the gas phase using B3LYP and CAM-B3LYP functional. The charge distribution results of near-neighboring atoms of the cobalt ion show that the electron density of N and O atoms slightly increased with respect to that of the free ligand, while the electron density of the cobalt cation significantly decreased. The formal charge of cobalt is +2, and upon complexation it decreased to +0.787/+0.723 and +0.652/+0.890 in **1** and **2**, respectively, using functional hybrids B3LYP/CAM-B3LYP, indicating charge transfer from Hmbm to the cobalt ion (Table 7).

Table 7. NPA atomic charge distribution for **1**, **2**, and Hmbm.

Atom	1		2		Hmbm	
	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP	B3LYP	CAM-B3LYP
Co	0.787	0.723	0.652	0.890	–	–
O _{OH}	–0.616	–0.679	–0.668	–0.570	–0.741	–0.748
O _{OCO}	–0.512	–0.540	–0.890	–0.849	–	–
N	–0.432	–0.433	–0.354	–0.455	–0.484	–0.496

Table 8. DPPH radical scavenging activity of Hmbm, **1**, **2**, Co(OAc)₂, and CoCl₂·6H₂O.

Entry	Compound	% Inhibition of DPPH free radical*			
		0 min	30 min	3 h	24 h
1	1	11.63 ± 5.04	27.60 ± 1.73	24.23 ± 3.11	22.67 ± 1.01
2	2	1.87 ± 0.96	3.10 ± 1.00	7.93 ± 3.24	16.32 ± 4.74
3	Hmbm	19.87 ± 3.64	24.80 ± 3.40	29.07 ± 2.96	23.23 ± 4.23
4	Co(OAc) ₂	1.45 ± 1.45	2.25 ± 1.77	2.77 ± 0.89	4.32 ± 2.65
5	CoCl ₂ ·6H ₂ O	1.86 ± 2.01	2.46 ± 0.09	3.07 ± 0.67	2.34 ± 3.48
	Ascorbic acid	83.33 ± 1.22	84.87 ± 1.18	82.47 ± 3.02	81.96 ± 0.82

*Data are an average for triplicate determinations.

3.5. In vitro DPPH radical scavenging essay

The *in vitro* antioxidant activity of Hmbm and complexes **1** and **2** have been carried out by the DPPH assay which measures the hydrogen donating ability or radical scavenging activity of antioxidants to convert stable DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) free radical to DPPH-H (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazine) or 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazine radical. Ascorbic acid (Asc) was used as a standard antioxidant. The results are summarized in Table 8, and the DPPH activity profiles of the Co(II) complexes and Hmbm as well as CoCl₂·6H₂O and Co(OAc)₂ are shown in Figure S3 in SI.

As shown in Table 8, the instantaneous antioxidant activity of the free ligand was 19.87 ± 3.64%. Upon coordination, it decreased to 11.63 ± 5.04% for **1**, and more significantly for **2** (1.87 ± 0.96% versus 19.87 ± 3.64%). After 24 h of incubation, the antioxidant activity of **1** increased from 11.63 ± 5.04% to 22.67 ± 1.01% (entry 1) and for **2** from 1.87 ± 0.96% to 16.32 ± 4.74% (entry 2). Thus, **1** has shown better antioxidant activity than **2**, but very close to that of the free ligand (23.23 ± 4.23%). In summary, the tested compounds exhibited relatively moderate antioxidant activities compared to the standard at the used concentration (c = 100 µg/mL). No significant antioxidant activity was observed with Co(OAc)₂ and CoCl₂·6H₂O, which exhibit an inhibition percentage lower than 5% at all incubation times (entries 4 and 5). The DPPH radical scavenging ability of the synthesized compounds can be ranked in the order ascorbic acid >> Hmbm ≥ **1** > **2** after 24 h of incubation.

4. Conclusion

Two Co(II) complexes derived from (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methanol (Hmbm) have been synthesized and characterized by single-crystal X-ray crystallography, elemental analysis, IR, and UV–vis spectroscopy. In these complexes, two molecules of Hmbm are coordinated in bidentate mode to the Co(II) ion through the nitrogen and oxygen atoms, and the metal is also bonded to one pair of carboxylate groups in **1**, while it is bonded to two water

molecules in **2**. The six-coordinate compounds display distorted octahedral geometries. The geometry parameters, ground state structures, frontier molecular orbitals, and optical properties of **1** and **2** were investigated by DFT and TD-DFT in B3LYP and CAM-B3LYP levels and are in good agreement with experimental values. The occupied orbitals display a d(Co) pronounced character, while the virtual orbitals display mostly π^* (Hmbm) character for both complexes. The antioxidant activity of the free ligand and its cobalt complexes against the free DPPH radical scavenger at low concentration (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) showed moderate antioxidant activities.

Supplementary information

Crystallographic data (excluding structure factors) have been deposited as supplementary publication number CCDC 1443908 for **1** and 1443910 for **2**. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Supplementary data associated with this article can be found in the online version.

Acknowledgements

A.B. thanks Dr. L. Ismaili at Laboratoire de Chimie Organique et Thérapeutique, Neurosciences intégratives et cliniques EA 481, Université Bourgogne Franche-Comté, France, for elemental analyses, and Prof. A. Zertal at Laboratoire TIPE (Techniques Innovantes de Préservation de l'Environnement), Université des frères Mentouri-Constantine, Algeria, for the UV-vis recording.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

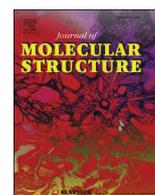
This work was supported by the MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique), Algeria.

References

- [1] D. Sun, L.L. Han, S. Yuan, Y.K. Deng, M.Z. Xu, D.F. Sun. *Cryst. Growth Des.*, **13**, 377 (2013).
- [2] I. Castillo, B.N. Sanchez-Eguia, P.R. Martinez-Alanis, V.M. Ugalde-Saldivar, M. Flores-Alamo. *Polyhedron*, **85**, 824 (2015).
- [3] I. Castillo, A.C. Neira, E. Norlander, E. Zeglio. *Inorg. Chem. Acta*, **422**, 152 (2014).
- [4] W.W. Yang, Y.W. Zhong, S. Yoshikawa, J.-Y. Shao, S. Masaoka, K. Sakai, J. Yao, M. Haga. *Inorg. Chem.*, **51**, 890 (2012).
- [5] R. Loganarhan, S. Ramakrishnan, E. Suresh, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, M. Palaniandavar. *Inorg. Chem.*, **51**, 5512 (2012).
- [6] P. Singla, V. Luxami, K. Paul. *RSC Adv.*, **4**, 12422 (2013).
- [7] Y.B. Bai, A.L. Zhang, J.J. Tang, J.M. Gao. *J. Agric. Food Chem.*, **61**, 2789 (2013).
- [8] S.B. Deepthi, P. Ramesh, R. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham. *Inorg. Chim. Acta*, **435**, 200 (2015).
- [9] Y. Yan, Z. Liu, J. Zhang, R. Xu, X. Hu, G. Liu. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 4189 (2011).
- [10] A. Kamal, M.P.N. Rao, P. Swapna, V. Srinivasulu, C. Bagul, A.B. Shaik, K. Mullagiri, J. Kovvuri, V.S. Reddy, K. Vidyasagar, N. Nagesh. *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 2370 (2014).

- [11] A. Kamal, S. Ponnampalli, M.V.P.S. Vishnuvardhan, M.P.N. Rao, K. Mullagiri, V.L. Nayak, B. Chandrakant. *Med. Chem. Comm.*, **5**, 1644 (2014).
- [12] A.P. Singh, N.K. Kaushik, A.K. Verma, G. Hundal, R. Gupta. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1607 (2009).
- [13] K. Vasantha, G. Basavarajaswamy, M.V. Rai, P. Boja, V.R. Pai, N. Shruthi, M. Bhat. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 1420 (2015).
- [14] M. Hanif, M.A.H. Nawaz, M.V. Babak, J. Iqbal, A. Roller, B.K. Keppler, C.G. Hartinger. *Molecules*, **19**, 8080 (2014).
- [15] A. Kumar, A. Kumar, R.K. Gupta, R.P. Paitandi, K.B. Singh, S.K. Trigun, M.S. Hundal, D.S. Pandey. *J. Organomet. Chem.*, **801**, 68 (2016).
- [16] X.B. Fu, Z.H. Lin, H.F. Liu, X.Y. Le. *Spectrochim. Acta, Part A*, **122**, 22 (2014).
- [17] S. Hirashima, T. Oka, K. Ikegashira, S. Noji, H. Yamanaka, Y. Hara, H. Goto, R. Mizojiri, Y. Niwa, T. Noguchi, I. Ando, S. Ikeda, H. Hashimoto. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 3181 (2007).
- [18] T. Ishida, T. Suzuki, S. Hirashima, K. Mizutani, A. Yoshida, I. Ando, S. Ikeda, T. Adachi, H. Hashimoto. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1859 (2006).
- [19] F. Téllez, H. Lopez-Sandoval, S.E. Castillo-Blum, N. Barba-Behrens. *ARKIVOC*, **V**, **245**, (2008).
- [20] D. Luneau, P. Rey. *Coord. Chem. Rev.*, **249**, 2591 (2005).
- [21] F. Téllez, A. Cruz, H. Lopez-Sandoval, I. Ramos-García, R. Castillo-Sierra, B. Paz-Michel, N. Nöth, A. Flores-Parra, R. Contreras. *Eur. J. Org. Chem.*, **20**, 4203 (2004).
- [22] F. Téllez, N. Barba-Behrens, A. Flores-Parra, R. Contreras. *Polyhedron*, **22**, 2481 (2004).
- [23] F.J. Yoe-Reyes, S. Bernes, N. Barba-Behrens. *Acta Crystallogr.*, **E61**, m875 (2005).
- [24] H.Y. Gong, B.M. Rambo, W. Cho, V.M. Lynch, M. Oh, J.L. Sessler. *Chem. Commun.*, **47**, 5973 (2011).
- [25] H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles. *Molecules*, **21**, 400 (2016).
- [26] M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou. *Polyhedron*, **119**, 248 (2016).
- [27] H. Boulebd, S. Zama, I. Betaiche, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Romero, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah. *Monatsh. Chem.*, **147**, 2209 (2016).
- [28] H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah. *Future, Med. Chem.*, **9**, 8 (2017).
- [29] G.M. Sheldrick. *SHELXL-97.*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, Program for the Refinement of Crystal Structures (1997).
- [30] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozini, G.L. Cascarano, L. DeCaro, C.G. Polidori, R. Spagna. *J. Appl. Crystallogr.*, **38**, 381 (2003).
- [31] G.M. Sheldrick. *Acta Cryst. A*, **64**, 112 (2008).
- [32] L.J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **45**, 849 (2012).
- [33] G.M. Sheldrick. *SADABS Bruker AXS Inc.*, Madison, Wisconsin, USA (2002).
- [34] K. Brandenburg, M. Berndt. *DIAMOND.*, Crystal Impact, Bonn, Germany (2001).
- [35] L.J. Farrugia. *J. Appl. Cryst.*, **30**, 565 (1997).
- [36] A.D. Becke. *J. Chem. Phys.*, **98**, 1372 (1993).
- [37] D. Yanai, D.P. Tew, N.C. Handy. *Chem. Phys. Lett.*, **393**, 51 (2004).
- [38] A. Alkauskas, A. Baratoft, C. Bruder. *J. Phys. Chem. A*, **108**, 6863 (2004).
- [39] A.E. Reed, F. Weinhold. *J. Chem. Phys.*, **78**, 4066 (1983).
- [40] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold. *J. Chem. Phys.*, **83**, 735 (1985).
- [41] E. Runge, E.K.U. Gross. *Phys. Rev. Lett.*, **52**, 997 (1984).
- [42] M.E. Casida, Time-Dependent Density-Functional Response Theory for Molecules, in: *Recent Advances in Density Functional Methods. Part I*, D.P. Chong (Ed.), World Scientific, Singapore (1995).
- [43] R. van Leeuwen. *Int. J. Mod. Phys. B*, **15**, 1969 (2001).
- [44] R.L. Martin. *J. Chem. Phys.*, **118**, 4775 (2003).
- [45] Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT (2009).
- [46] I.I. Popov, V.N. Narezhnaya, A.A. Zubenko. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **14**, 891 (1978).
- [47] P.E. Ikechukwu, P.A. Ajibade. *Molecules*, **20**, 9788 (2015).
- [48] S. Munde, A.N. Jagdale, S.M. Jadhav, T.K. Chondhekar. *J. Korean Chem. Soc.*, **53**, 407 (2009).
- [49] D.P. Shoemaker, C.W. Galand, *Experiments in Physical Chemistry*, Fifth Edn., McGraw-Hill Inter. Ed., New York, NY, USA (1989).

- [50] A.A. Osowole, G.A. Kolawole, O.E. Fagade. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Nano-Met. Chem.*, **35**, 829 (2005).
- [51] S. Demir, A. Güder, T.K. Uazicilar, S. Çağlar, O. Büyükgüngör. *Spectrochim. Acta, Part A*, **150**, 821 (2015).
- [52] Z. Xinde, W. Chenggang, L. Zhiping. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.*, **26**, 955 (1996).
- [53] K. Mounika, B. Ampama, J. Pragathi, C. Gyanakunarym. *J. Sci. Res.*, **2**, 513 (2010).
- [54] R.A.A. Ammar, A.M.A. Alaghaz. *Int. J. Electrochem. Sci.*, **8**, 8686 (2013).
- [55] A.M. Asiri, M. Karabacak, M. Kurt, K.A. Alamry. *Spectrochim. Acta, Part A*, **82**, 444 (2011).



Copper(II) and zinc(II) as metal-carboxylate coordination complexes based on (1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl) methanol derivative: Synthesis, crystal structure, spectroscopy, DFT calculations and antioxidant activity

Anfel Benhassine ^a, Houssef Boulebd ^a, Barkahem Anak ^b, Abdelmalek Bouraiou ^c, Sofiane Bouacida ^{c,d}, Mustapha Bencharif ^b, Ali Belfaitah ^{a,*}

^a Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique, Faculté des Sciences Exactes, Campus de Chaabat Ersas, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, 25000, Algeria

^b Laboratoire Chimie des Matériaux, Faculté des Sciences Exactes, Campus de Chaabat Ersas, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, 25000, Algeria

^c Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Campus de Chaabat Ersas, Université des frères Mentouri-Constantine, Constantine, 25000, Algeria

^d Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000, Oum El Bouaghi, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 October 2017

Received in revised form

5 February 2018

Accepted 8 February 2018

Available online 9 February 2018

Keywords:

2-Substituted benzimidazole

Copper(II) complexes

Zn(II) complexes

X-ray crystal structure

DPPH

DFT calculations

Frontier molecular orbitals

ABSTRACT

This work presents a combined experimental and theoretical study of two new metal-carboxylate coordination compounds. These complexes were prepared from (1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)methanol under mild conditions. The structures of the prepared compounds were characterized by single-crystal X-ray analysis, FTIR and UV–Vis spectroscopy. In the Copper complex, the Cu(II) ion is coordinated by two ligands, which act as bidentate chelator through the non-substituted N and O atoms, and two carboxylic oxygen atoms, displaying a hexa-coordinated compound in a distorted octahedral geometry, while in the Zinc complex the ligand is ligated to the Zn(II) ion in monodentate fashion through the N atom, and the metal ion is also bonded to carboxylic oxygen atoms. The tetra-coordinated compound displays a distorted tetrahedral shape. The density functional theory calculations are carried out for the determination of the optimized structures. The electronic transitions and fundamental vibrational wave numbers are calculated and are in good agreement with experimental. In addition, the ligand and its Cu(II) and Zn(II) complexes were screened and evaluated for their potential as DPPH radical scavenger.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

In recent years, metal-organic coordination compounds have attracted much attention because of their structural novelty, their potential as functional materials, as well as their biological importance. The design of new organic-metal coordination complexes depends on the atom-donor connecting ligand, the nature of metal ion and reaction conditions [1]. In this context, the chemistry ofazole-based ligand has known a rapid development as evidenced by the increasing number of reports that highlight their properties as versatile N-donors [2–5]. Benzimidazole-based compounds

have gained a remarkable importance firstly, because of their presence in biomolecules [6], and for their wide potential applications such as supramolecular ligands [7], medicinal drugs [8], agrochemicals [9], donor-acceptor-donor type polymers [10] and biomimetic catalysts [11]. Benzimidazole and its derivatives exhibited various coordination modes upon their ligation to metal ions [12–14], and some of them have been the subject of medicinal applications such as antimicrobial agents [15,16], anticancer [17], antioxidant [18,19] and enzyme inhibitors [20]. Moreover, the biological properties of organic-metal complexes are often related to metal ion coordination [21,22]. On the other hand, conception and synthesis of metal-carboxylate coordination compounds have been the subject of many efforts due to their potential applications in various fields such as medicine, heterogeneous catalysis, electrochemical, electronic, etc. [23–25].

* Corresponding author.

E-mail address: ali.belfaitah@umc.edu.dz (A. Belfaitah).

In connection with our research on the use of benzimidazole core as a privileged scaffold for the synthesis of new compounds with medicinal interest [26,27], we describe herein the synthesis, characterization and antioxidant properties of (1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (**Hmbm**) and its Cu(II) and zinc(II) complexes. We also present in this study an accurate and detailed description of structures, spectroscopic assignments of the IR and UV–vis. and molecular binding using the DFT method, which has proved its usefulness in the efficient reproduction of experimental structures, geometric parameters, binding analysis and other properties of monometallic complexes [27–29].

2. Experimental

2.1. Measurements and materials

IR spectra were recorded in the range [4000–500] cm^{-1} by means of a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrophotometer with KBr pellets. X-ray data were collected with a Brüker Apex II CCD area detector diffractometer with a graphite-monochromatized MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) at $T = 298 \text{ K}$. Melting points were determined on a Köfler melting point apparatus, and are uncorrected. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on precoated Merck silica gel aluminum sheets 60 F254, and detection by UV light at 254 nm. Anhydrous 1,2-dimethoxyethane (DME) was freshly distilled under argon from sodium/benzophenone. Commercial grade reagents were used as supplied.

2.2. Crystallographic analyses

The reported structure was solved by direct methods with SIR2002 [30] to locate all the non-H atoms which were refined anisotropically with SHELXL97 [31] using full-matrix least-squares on F2 procedure from within the WinGX [32] suite of software used to prepare material for publication. All absorption corrections were performed with the SADABS program [33]. All the H atoms were placed in the calculated positions and constrained to ride on their parent atoms. In Zn complex, hydroxyl group are refined with disordered atom with minor component = 0.4. The DIAMOND package and ORTEP-3 for Windows programs were used for generating figures of structures [34,35].

2.3. Synthesis

2.3.1. Synthesis of (1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol [36]

To 5.0 g (0.04 mol) of *o*-phenylenediamine dissolved in 100 mL of a solution of chlorhydric acid (4 N), 3 equiv (10.48 g, 0.138 mol) of glycolic acid was added, and the mixture was refluxed for 18 h. After completion of reaction (TLC), the mixture was allowed to cool to room temperature, and an alkalization with NH_4OH (10%) was achieved (pH = 9). The resulting precipitate was isolated by filtration, washed with water ($3 \times 5 \text{ mL}$), dried on air affording a White solid. Yield: 88%. M.p. 114–116 °C.

2.3.2. Synthesis of (1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (**Hmbm**) [37]

To 1.2 eq. (2.3 g, 0.041 mol) of KOH dissolved in 50% (v/v) water-ethanol mixture (14 mL), 5.1 g (0.03 mol) of 1-(1*H*-benzimidazol-2-yl)methanol was added. The solution was cooled to 0 °C, and 5 mL of dimethyl sulfate was added dropwise over 30 min (the temperature of the mixture does not exceed 5 °C). The mixture was allowed under stirring at 0 °C for 30 min and at room temperature for additional 15 min. The solid obtained was filtered, washed with water giving the title compound as white solid. It was purified by

crystallization from a mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$.

White solid. Yield: (72%). M.p. 122–124 °C. ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 7.76–7.64 (m, 1H), 7.29–7.19 (m, 3H), 5.13 (OH, br s, 1H), 4.88 (CH_2 , s, 2H), 3.81 (N– CH_3 , s, 3H). FT-IR (4000–600 cm^{-1}): 3450–2800, 1639, 1454, 1312, 1007, 860, 744, 567. UV–Vis (MeOH) (λ_{max} , nm ($\log \epsilon / \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 280(5.35), 268(5.18), 244(5.14), 219(5.06).

2.3.3. Synthesis of complexes

General procedure: To a stirred solution of 1 eq of **Hmbm** dissolved in anhydrous DME (0.15 M) (e.g. 0.200 g in 10 mL), 0.5 eq. of appropriate metal salt was added. The solution was stirred at room temperature for required time (TLC: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1). The resulting solid was filtered, washed with cold DME ($3 \times 5 \text{ mL}$), dried on air and then purified by crystallization from $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (1/1) for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and from CH_3CN solution for compounds $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ giving diffraction quality crystals in good yields.

2.3.3.1. Synthesis of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. **Hmbm** (0.200 g, 1.23 mmol) in anhydrous DME (10 mL) and 0.5 eq (0.112 g, 0.61 mmol) of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ gave 195 mg (0.385 mmol) of diffraction quality crystals of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. Dark blue crystals. M.p. 251–253 °C. Yield 64%. FT-IR (4000–600 cm^{-1}): 3418, 2357, 1628, 1555, 1447, 1393, 1084, 933, 752, 679, 633; UV–Vis (MeOH) (λ_{max} nm ($\log \epsilon \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 718.4(1.977), 553.4(1.544), 280(4.872), 273(4.872), 245(4.877), 212(5.290).

2.3.3.2. Synthesis of $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. **Hmbm** (0.400 g, 2.46 mmol) in anhydrous DME (15 mL) and 0.5 eq (0.226 g, 1.23 mmol) of $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ gave 374 mg (0.738 mmol) of diffraction quality crystals of $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. Colorless crystals. M.p. 241–243 °C. Yield 60%. FT-IR (4000–600 cm^{-1}): 3421, 2357, 1647, 1585, 1450, 1393, 1079, 937, 748, 660, 621; UV–Vis (MeOH) (λ_{max} nm ($\log \epsilon \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$): 542.8(0.954), 285 (5.066), 277 (5.146), 270 (5.146), 255 (5.185), 216 (5.357).

2.4. Electronic spectra

In the UV–vis experiment, the absorbance of **Hmbm** as reference sample and metal complexes was measured at rt in methanol solution at concentration of 10^{-5} M . ϵ (molar extinction coefficient) was determinate as follows:

$$\epsilon = \frac{A}{L(\text{cm})} \times c(\text{M})$$

where A is the absorbance, L is the thickness of cell, and c the molar concentration.

2.5. Antioxidant activity

To evaluate the antioxidant activity of the free ligand and its metal complexes, the usually free DPPH radical scavenger as substrate was chosen [38–40]. The analysis was performed according to Vijesh's procedure [41]. The absorbance was measured with Spectrophotometer UV–Visible at 517 nm at $t = 0 \text{ min}$ and after 30 min, 3 h and 24 h incubation in dark at room temperature. The experiments were carried out at $c = 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ in triplicate to minimize the deviations. Percentage inhibition of DPPH free radical (%) was calculated by using the following equation:

$$I(\%) = \frac{\text{Abs Control} - \text{Abs Sample}}{\text{Abs Control}} \times 100$$

where Abs Control is the absorbance of DPPH radical + methanol; Abs Sample is the absorbance of DPPH radical + test sample/standard Asc.

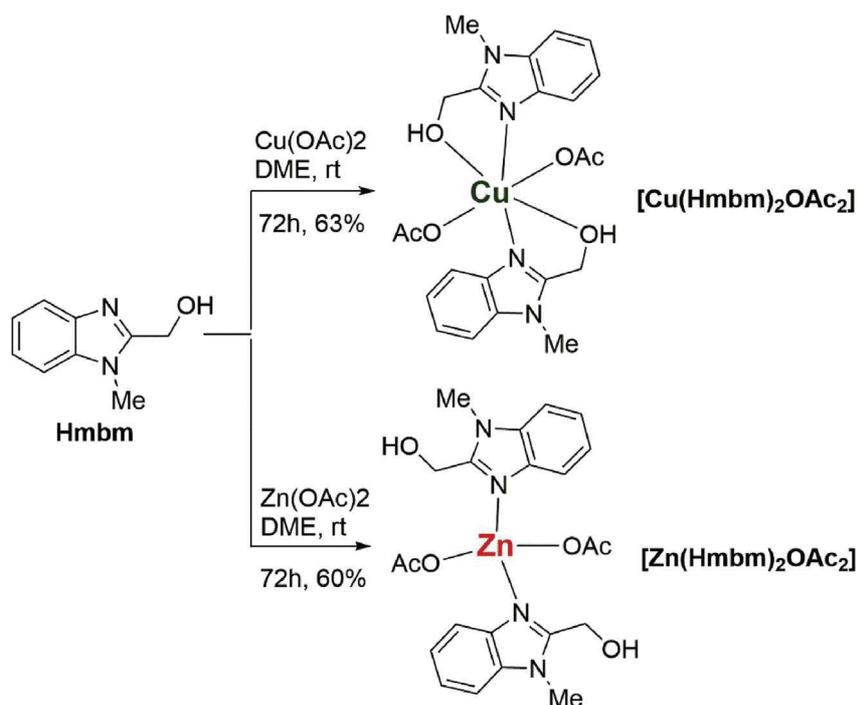
2.6. Computational methods

A theoretical study of the structure, electronic and optical properties of complexes $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ was carried out in the framework of the density-functional theory (DFT) using the second generation of type generalized gradient approximation (GGA) the range-separated hybrid (CAM-B3LYP) functional [42]. This latter includes 65% amount of exact Hartree-Fock exchange at long range. The initial geometry was taken from the experimental data of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. Harmonic frequency analysis was performed to guarantee that the optimized structures are local minima. Further analysis and characterizations concerning electronic and optical properties were performed with calculations of both vertical and adiabatic ionization potentials, the natural population analysis [43,44], and the calculation of the visible-UV absorption spectra in the framework of Time-Dependent DFT (TD-DFT) [45,46]. Excited states and charge transfer character of electronic transitions were characterized by plotting the electron density between the excited and ground states for the main peaks of natural transition orbitals (NTOs) [47]. All calculations have been performed using the Gaussian 09 version E.01 suite of programs [48].

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ were prepared



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

in good yields under mild conditions, by addition of 1 equiv of $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ or $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ to 2 equiv of **Hmbm** dissolved in dry DME for 72 h (TLC: eluent $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1). The synthesized complexes were air stable with high melting points. The synthetic pathways adopted for the preparation of **Hmbm** and its Cu(II) and Zn(II) complexes are outlined in Scheme 1. Suitable diffraction quality crystals were obtained by slow evaporation from a concentrated mixture of $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ 1:1 for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and from a CH_3CN solution for $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$. IR and UV–vis. measurements confirmed the proposed structures.

3.2. Crystal structures

The Crystal data, structure refinement parameters, some selected geometrical parameters, intra and intermolecular interactions hydrogen bonds, C–H ... π and π – π stacking for complexes $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ are listed in Tables 4–7.

3.2.1. Crystal structure of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$

The Cu(II) complex crystallizes in the triclinic space group $P\bar{1}$ (Table 1). The asymmetric unit consists of one-half of the molecule, the other half being generated by an inversion center. Six donor atoms surround the metal ion displaying a hexa-coordinated compound. The Cu(II) ion is coordinated by two **Hmbm** in a bidentate mode through the nitrogen and oxygen atoms, and it is also bounded to two carboxylic oxygen atoms, the copper (II) complex exhibits octahedral coordination geometry (Fig. 1a). The Cu–N (1.9848(15) Å), and Cu–O_{1oco} (1.9929(14) Å) bond distances are very close, and shorter than the bond length Cu–O_{3OH} (2.524(15) Å). The difference of bond lengths is due to the Jahn–Teller distortion effect as observed in octahedral complex of hexa-coordinated Cu(II) complex [49]. The Cu–N and Cu–O_{1oco} bonds, define the equatorial plane, and the Cu–O_{3OH} bonds complete the octahedron in axial position. Bond angles N1–Cu–N1 = O_{1oco}–Cu–O_{1oco} = O_{3OH}–Cu–O_{3OH} = 180° for N1–Cu–O_{1oco} and for N1–Cu–O_{3OH} are 91.15(7)° and 74.34(6)°,

Table 1
Crystal data and structure refinement parameters for **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**.

	[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]	[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₆ CuN ₄ O ₆	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₆ Zn
Formula weight	506.01	507.86
Crystal system	triclinic	Monoclinic
Space group	P1	C2/c
a(Å)	7.8124(2)	34.8415(7)
b(Å)	8.9553(2)	7.9270(2)
c(Å)	9.3874(2)	16.9244(4)
α(°)	107.164(10)	90
β(°)	109.959(10)	105.525(10)
γ(°)	103.194(10)	90
V(Å ³)	548.82(2)	4503.78(18)
Z	1	8
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	1.043	1.137
D _{calc} (mg.m ⁻³)	1.531	1.498
θ (°)	0.995	0.998
Measured reflections	8075	31707
Independent reflections	2438	8093
Absorption correction	T _{min} = 0.666 T _{max} = 0.745	T _{min} = 0.666 T _{max} = 0.745
R _{int}	0.025	0.04
R[F ² > 2σ(F ²)]	0.032	0.057
wR(F ²)	0.087	0.185
Goodness-of-fit on F ²	1.075	1.022
Δρ _{max} (eÅ ⁻³)	0.363	1.427
Δρ _{min} (eÅ ⁻³)	-0.223	-0.551

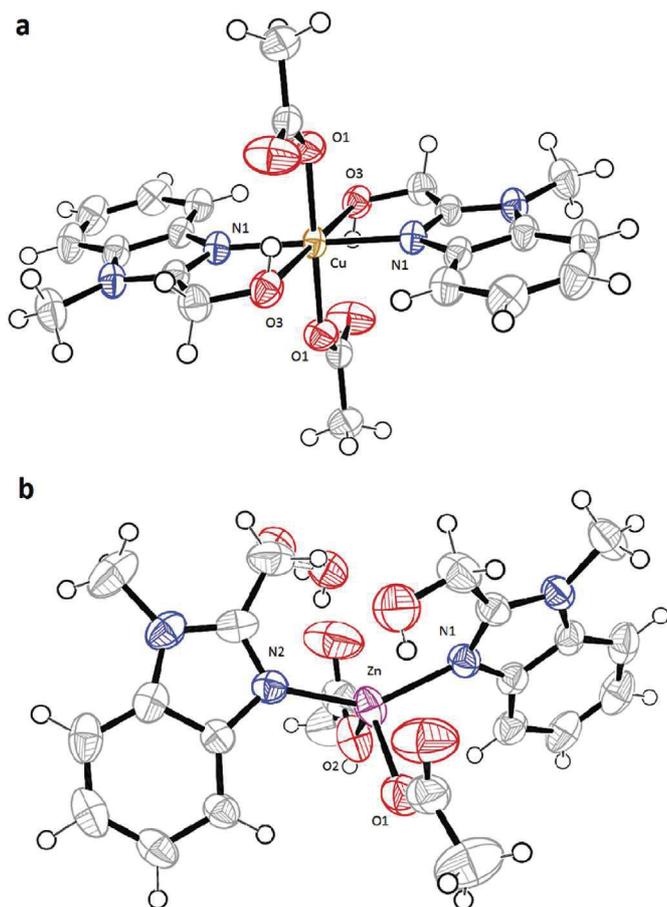


Fig. 1. Oak ridge thermal ellipsoid plots (ORTEP) of molecular structure of **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** (a) and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** (b) in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50% probability level; H atoms with arbitrary radii; blue: nitrogen, red: oxygen). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Table 2
Selected experimental (with estimated standard deviations) and calculated bond lengths (Å) and angles (°) with CAMB3LYP level for **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**.

	Experimental	Calculated	
		Gaz	Solvent
[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]			
Bond length(Å)			
Cu–O3	1.9929(14)	1.996	2.014
Cu–O2	1.9929(14)	1.996	1.974
Cu–N4	1.9848(15)	1.971	1.974
Cu–N3	1.9848(15)	1.971	2.014
Cu–O3	2.524(15)	2.467	2.460
Cu–O1	2.524(15)	2.467	2.460
Angles (°)			
O2–Cu–O1	88.86(7)	88.05	88.95
N3–Cu–O2	91.15(7)	91.85	91.22
O3–Cu–N4	91.15(7)	91.85	91.22
N3–Cu–O2	91.15(7)	91.85	91.22
O3–Cu–N4	105.66	104.60	104.49
[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]			
Bond length(Å)			
Zn–O3	1.983(2)	1.985	2.012
Zn–N8	2.006(2)	2.015	2.031
Zn–N9	2.039(2)	2.038	2.031
Zn–O2	2.002(2)	1.975	1.995
Angles (°)			
O3–Zn–O2	101.54(11)	109.11	101.45
O2–Zn–N9	108.37(9)	103.25	104.72
N9–Zn–O3	97.20(10)	99.55	95.68
O3–Zn–N8	102.54(9)	100.45	100.33
N9–Zn–N8	141.40(9)	138.12	142.05

respectively (Table 2). The deviation of these values from the ideal 90° indicates a distorted octahedral geometry. The crystal packing can be described as double layers along the c axis (at b = 0 and b = 1) parallel to (010) plane. These layers are connected with C–H...O interactions hydrogen bonds (Fig. 2). Additional hydrogen-bonding parameters are listed in Table 3. The packing is consolidated by slipped π–π stacking with centroid to centroid distance of 3.7324(17) Å to 3.9323(16) Å and a weak intermolecular interaction C3–H3c ... Cg1 (C4–C9) with a distance of C ... Cg is 3.613(4) Å and the C–H ... Cg angle of 133° (Table 4). These interactions link the molecule within the layers and also link layers together and reinforcing the cohesion of the structure.

3.2.2. Crystal structure of **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**

The Zn (II) complex **2** crystallizes in a monoclinic system with C2/c space group (Table 1). The refinement shows that the oxygen atom of **Hmbm** is disordered over two sites (O6A and O6B) with occupancy factors 0.68/0.32 respectively. Two **Hmbm** are bonded to the metal ion in a monodentate fashion through the nitrogen atom, and also two acetate ions through the carboxylic oxygen atom. The tetra-coordinated compound exhibits a distorted tetrahedral environment (Fig. 1b). The bonds lengths around the metals centers are in the range of 2.006(2)–2.039(2) Å (N–Zn) and 1.983(2)–2.002(2) Å (O–Zn). Bond angles for N1–Zn–O1_{OCO} and N1–Zn–N1a are 102.54(9)° and 141.40(9)°, respectively (Table 2). The crystal packing can be described as alternating layers parallel to (001) plane (Fig. 3). In these layers, the arrangement of each molecule induces a strong π–π staking between two phenyl rings (3.6066(17) Å) and between imidazole and phenyl rings (3.5884(18) Å). The complex presents O–H...O and C–H...O hydrogen bonds. Additional hydrogen-bonding parameters are listed in Table 4. The packing is also reinforced by C11–H11c ... Cg3 (C4–C9) interactions with a distance of C ... Cg is 3.695(6) Å and the

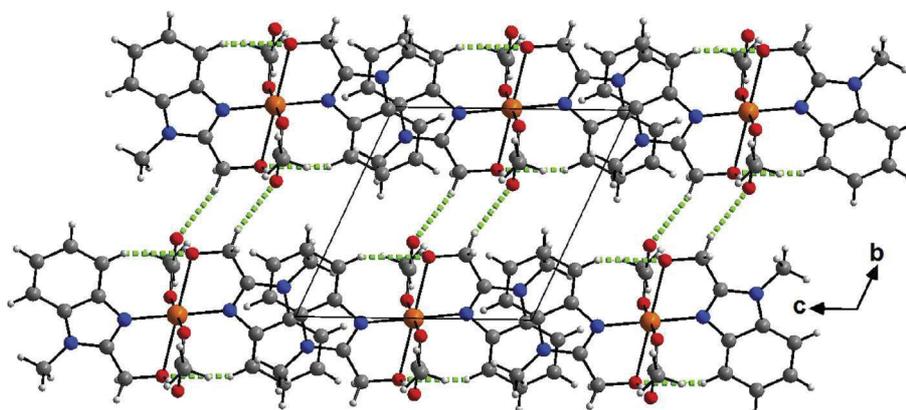


Fig. 2. View of the crystal structure of **1** showing double layers parallel to (010) plane at $b = 0$ and $b = 1$ along the c axis. C–H...O hydrogen bonds are shown as green dashed lines connecting these layers. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Table 3
Distances (Å) and angles ($^{\circ}$) of hydrogen bond for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

D–H ... A	$d(\text{D–H})$	$d(\text{H ... A})$	$d(\text{D–A})$	D–H–A	Symmetry
$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$					
C1–H1b ... O2	0.97	2.52	3.466(4)	163	1-x,1-y,1-z
C5–H1 ... O3	0.93	2.59	3.407(3)	147	1-x,-y,1-z
C11–H11b ... O1	0.96	2.58	3.515(3)	165	-x,-y,1-z
O3–H3...O2	0.82	1.76	2.573(3)	175	-1+x, y, z
$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$					
C6–H6b ... O6b	0.93	2.44	3.246(5)	144	1/2-x,3/2-y,1-z
C9–H9 ... O2	0.93	2.50	3.194(4)	131	x,y,z
O5a–H5a ... O4	0.82	1.71	2.534(4)	177	x,y,z
O5b–H5b ... O3	0.82	1.71	2.491(6)	158	x,y,z

C–H ... Cg angle of 136° (Table 3).

3.3. Spectral characterizations

3.3.1. Infrared spectra

Significant absorption data of IR spectra of **Hmbm**,

$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$, supported by theoretical calculations using CAM-B3LYP functional hybrids, were performed in order to find out points of attachment of the ligand to the metal in the complex. The spectrum of the free ligand shows a broadened and weak band in the range of $2900\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ attributable to $\nu(\text{O–H})$ merged with peaks assigned to C–H aromatic vibrations frequencies. The complexes show two intense broad peaks centered at 3418 and 3421 cm^{-1} , respectively (Fig. 4). The calculated C–H bands were observed in the range of $3061\text{--}3252\text{ cm}^{-1}$ for the ligand, and at 3256 cm^{-1} for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$, while in $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ they are observed at 3273 cm^{-1} . The broad band at 1636 cm^{-1} attributed to $\nu(\text{C=N})$ stretching vibration of **Hmbm** underwent a bathochromic shift at 1555 and 1585 cm^{-1} for Cu and Zn complexes respectively, indicating the coordination of the ligand to the metal ion through the nitrogen atom [50]. The calculated frequencies have been noticed for the ligand at 1629 cm^{-1} , for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ at 1548 cm^{-1} and for $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ at 1568 cm^{-1} . This shift can be explained by donation of electrons from nitrogen to the empty d-orbitals of the metal ion [51]. The complexation is further supported by the upward shift to an extend of 77 and 72 cm^{-1} as a

Table 4
Inter- and intra-molecular interactions C–H ... Cg (C–H ... π ; Å, $^{\circ}$) operating in the crystal structure of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

C–H ... Cg	$d(\text{C–H})$	$d(\text{H ... Cg})$	$d(\text{C–Cg})$	C–H–Cg	Symmetry
$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (1)					
C3–H3c ... Cg1 (C4–C9)	0.97	2.89	3.613(4)	133	1-x,-y,-z
$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (2)					
C20–H20c ... Cg3 (C4–C9)	0.97	2.95	3.695(6)	136	x,1 + y,z

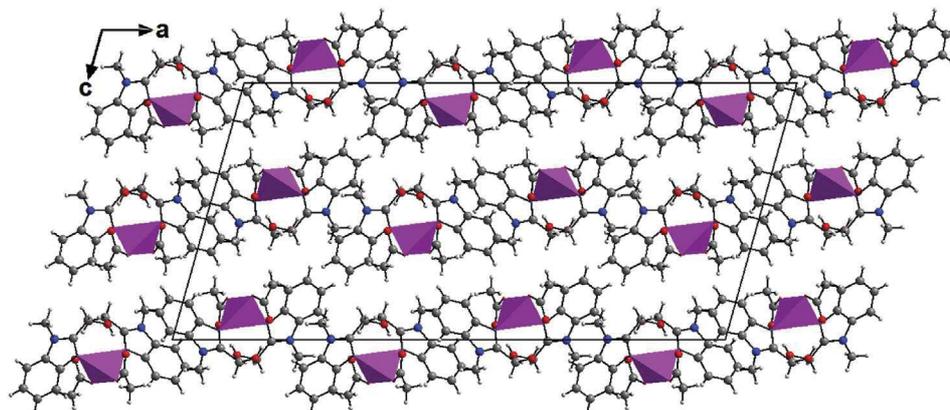


Fig. 3. View of the crystal structure of **2** showing layers in $c = 0$, $c = 1/2$ and $c = 1$ parallel to (001) plane.

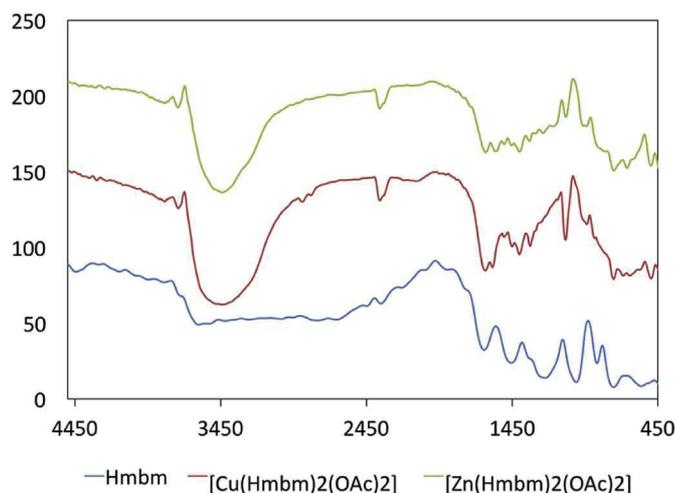


Fig. 4. Overlapped IR spectra of **Hmbm**, **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**.

sharp peak attributable to $\nu(\text{C}-\text{OH})$ stretching vibration in Cu and Zn complexes respectively with respect to that of the free ligand ($\nu(\text{C}-\text{OH}) = 1007 \text{ cm}^{-1}$), confirming the participation of the oxygen atom in the coordination (Fig. 4). Theoretical calculations occur at 1235 , 1084 and 1046 cm^{-1} for **Hmbm**, **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**, respectively. The appearance of new medium vibration band at 1628 and 1647 cm^{-1} in the spectrum of Cu and Zn complexes respectively, assignable to $\nu(\text{C}=\text{O})$ asymmetric stretching vibrations, indicated the coordination of carboxylate group through the oxygen atom to the metal center, as revealed by X-ray crystallographic analyses. These bands occur theoretically, at 1615 cm^{-1} for **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]**, while in **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**, it was calculated at 1619 cm^{-1} . The peak at 1454 cm^{-1} attributable to the $\nu(\text{CH}_3)$ bending vibration of **Hmbm**, was not substantially altered upon complexation, it appears at 1447 and 1450 cm^{-1} for Cu and Zn complexes, respectively. The calculated values are 1475 , 1434 and 1440 cm^{-1} for **Hmbm**, **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**, respectively. The experimental $\nu(\text{OH})$ bending vibration appears at 1312 cm^{-1} for **Hmbm** and 1393 cm^{-1} for Cu and Zn complexes. These bands were calculated at 1312 cm^{-1} for **Hmbm** and at 1399 cm^{-1} for the complexes. The calculated vibrational frequencies are in reasonable agreement with the experimental data. Overlapped IR spectra of **Hmbm** and its complexes are given in Fig. 4, and spectral data are given in Table 5. The IR spectral information thus supports the suggestion of the coordination of N and O atoms of **Hmbm** and carboxylic oxygen atoms to the transition metal ion.

3.3.2. Electronic spectra

Electronic spectra of **Hmbm** and its metal complexes were performed at room temperature in MeOH solution. The ligand

spectrum exhibited a strong band absorption at $\lambda_{\text{max}} = 219$ (band **IV**) nm, and 3 broad bands at around 244 (band **II**), 268 (band **III**) and 280 nm (band **I**) attributable to intra-ligand $\pi-\pi^*$ transitions. The sharp absorption band of the ligand at $\lambda_{\text{max}} = 219$ nm was shifted to lower wavelength in Cu ($\lambda_{\text{max}} = 212$ nm), and Zn ($\lambda_{\text{max}} = 216$ nm) complexes, respectively. The three broad bands were slightly shifted to longer wavelengths (red-shifted) for bands **II** and **III** at $244 \rightarrow 245-255$ nm and $268 \rightarrow 270-273$ nm, respectively, and band **I** was blue-shifted ($280 \rightarrow 277-278$ nm). The calculated excited energies at the TD-DFT with CAM-B3LYP (Table 6), shown that the ligand have a well resolved experimental absorption (band **IV**) at 219 nm that originates in the first excited state transition and attributed to HOMO \rightarrow LUMO with $\pi-\pi^*$ character, this band is theoretically obtained at 218 nm. For the two complexes, the calculated wavelengths in gas phase or in solvent model are in the same magnitude, and exhibited a good accordance with the experimental values (Table 6). For instance, the experimental value of the sharp band (band **IV**) is 210 nm and it was calculated at $213/208$ nm in gas phase/solvent. For **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**, the calculated wave numbers in gas phase of band **IV** as well the three others (band **III-I**) remain intact with respect to experimental values, and exhibited a slight variation of $1-5$ nm in solvent model (Table 6). The complex **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** shows an experimental absorption band **III** at 245 nm, and theoretically obtained at $244/247$ nm. This band is attributed to HOMO \rightarrow LUMO/HOMO-7 \rightarrow LUMO in gas phase/solvent, while in **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** the experimental and theoretical values at 255 nm and $250/253$ nm respectively, were assigned to HOMO-4 \rightarrow LUMO/HOMO-7 \rightarrow LUMO transition in gas phase/solvent. These bands at $210-285$ nm region were assigned to $\pi-\pi^*$ transitions. Further, in concentrated solutions (10^{-3} M) a broad charge transfer band attributable to $[\text{M}(\text{II})-\text{N}]$ band centered at $553,4$ and $542,8$ nm for Cu and Zn complexes, respectively (Fig. 5), as consequences of coordination to the metal center [52]. The frequently Cu-originated low intensity $d \rightarrow d$ transitions for octahedral Cu(II) complexes [53] was also observed at $718,9$ nm as a strong hump (Fig. 5). In addition, the values of molar extinction coefficient ϵ (expressed in $\log \epsilon$) displayed significant and sometimes very important variations with respect to those of the free ligand, indicating the formation of the complexes. The absorption bands are mostly in consistent with $\pi-\pi^*$ transitions. For the complexes, the transitions associated with excited states are described by a substantial list of orbital transitions with coefficients that are similar in magnitude than the obtained results. Overlapped electronic spectra of **Hmbm** and its complexes recorded in MeOH at 10^{-5} M (10^{-3} M in insets) are illustrated in Fig. 5. Experimental and calculated absorption wavelength λ (nm), excitation energy E (eV) together with state number in parentheses, oscillator strength (f), main transitions of the complexes in gas phase/solvent are listed in Table 6.

A qualitative description of electronic excitations states using the Natural transition orbitals (NTOs) [48] illustrated by the isodensity plots of selected molecular orbitals of **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** is shown in Fig. 6.

Table 5

Experimental and calculated vibrational frequencies (cm^{-1}) with CAMB3LYP level for **Hmbm**, **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**.

Assignment	Hmbm		[Cu(Hmbm) ₂ (OAc) ₂]		[Zn(Hmbm) ₂ (OAc) ₂]	
	Exp.	Calculated	Exp.	Calculated	Exp.	Calculated
$\nu(\text{C}-\text{H})$ (stret.)	2900–3500	3061–3252	3418	3256	3421	3273
$\nu(\text{C}=\text{N})$ stret.)	1639	1629	1555	1548	1585	1568
$\nu(\text{C}-\text{OH})$ (stret.)	1007	1235	1084	1084	1079	1046
$\nu(\text{C}-\text{H}_3)$ (stret.)	1454	1475	1447	1434	1450	1440
$\nu(\text{C}=\text{O})$ (stret.)	–	–	1628	1615	1647	1619
$\nu(\text{HO})$ (bend.)	1312	–	1393	1312	1393	1399

Table 6
Experimental and calculated absorption wavelength λ (nm) with CAMB3LYP level, excitation energy E (eV) together with state number in parentheses, oscillator strength (f), main transitions of the complexes in gas phase/solvent.

	$\lambda_{Exp.}(nm)$	$\lambda_{calcd.}(nm)$		Excitation energy(eV)		Oscillator strength (f)		Major contribution		
		Gaz	solvent	Gaz	solvent	Gaz	solvent	Gaz	solvent	
[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]										
Band I	280	285	286	4.35 (S:7)	4.33 (S:7)	0.0001	0.0001	H-2 → L+2 (19%)	H-3 → L+2 (23%)	
Band II	273	266	269	4.65 (S:9)	4.608 (S:9)	0.0815	0.109	H-9 → L (40%)	H-1 → L (52%)	
Band III	245	244	247	5.07 (S:14)	5.006 (S:14)	0.0106	0.040	H → L (48%)	H-7 → L (54%)	
Band IV	212	213	208	5.805 (S:33)	5.951 (S:33)	0.0013	0.024	H-3 → L (76%)	H-10 → L (89%)	
[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]										
Band I	285	282	285	4.391 (S:9)	4.338 (S:9)	0.0016	0.0004	H-3 → L (40%)	H → L (30%)	
Band II	270	274	276	4.512 (S:10)	4.478 (S:12)	0.0002	0.0007	H-5 → L (31%)	H → L (61%)	
Band III	255	250	253	4.952 (S:15)	4.898 (S:15)	0.0007	0.0021	H-4 → L (28%)	H-7 → L (32%)	
Band IV	216	217	219	5.705 (S:31)	5.638 (S:32)	0.0762	0.139	H-2 → L+2 (31%)	H-1 → L+1 (20%)	

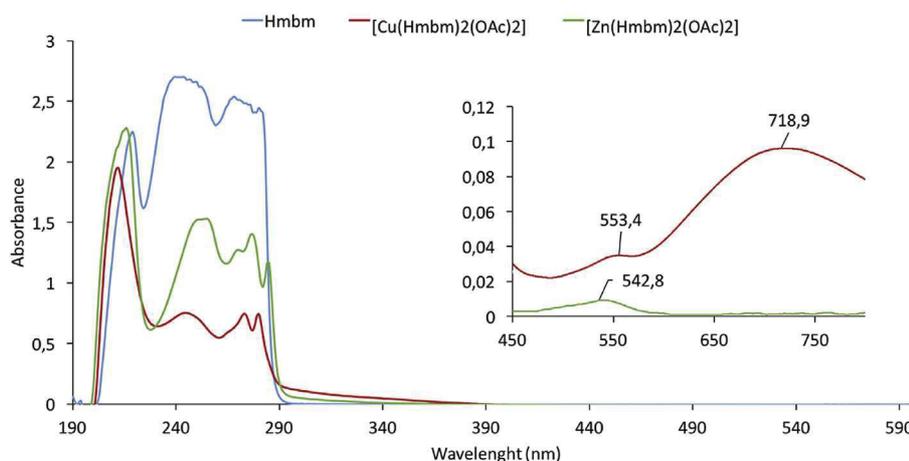


Fig. 5. Overlapped electronic spectra of **Hmbm**, **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** (10^{-5} M) together with the insets (10^{-3} M).

Analysis on electronic structure and NTOs calculations show that this transition is originating from π (**Hmbm**) orbitals to d(Cu) charge transfer and it assigned to ligand-metal charge transfer (LMCT). The low energy band at 212 nm (213 nm for CAM-B3LYP) of **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** corresponds to HOMO-3 and LUMO transition character attributed to ligand-metal charge transfer (LMCT) clearly represented in Fig. 6. The absorption band II of **Hmbm** at 244 nm mainly involved the HOMO to LUMO state of transition as an intraligand charge transfer π - π^* (Fig. 6). The bands II to IV of Cu and Zn complexes obtained with CAM-B3LYP have a charge transfer character because the electron is transferred from a molecular orbital involving an π orbital on **Hmbm** ligand to d-type orbital on Cu atom. Consequently, the transitions correspond to a ligand-metal charge transfer (LMCT). The influence of the long-range exchange interaction in CAM-B3LYP level gives a HOMO-LUMO gap much more significant and accurate absorption spectra of copper based complex. Excited states and charge transfer character of electronic transitions were characterized by plotting the Natural Transition Orbitals for main states, and were assigned to LMCT complexes.

3.3.3. Atomic charge analysis

Atomic charge distributions on atoms of the studied complexes and the free ligand were calculated using CAM-B3LYP functional hybrids. Charge distributions between atoms of ligands and atoms of complexes were evaluated by natural population analysis (NPA) in gas phase (Table 7).

The charge distribution results of near-neighboring atoms of Cu and Zn complexes showed that the electron density of N and O atoms increased with respect to the free ligand, while the electron

density of the metal ion decreased. The formal charge of Cu and Zn is +2, and upon complexation the charge of the metal center is +0.723 and + 0.890 in **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** respectively, at CAM-B3LYP levels, indicating charges transfer from **Hmbm** to metal ions.

3.3.4. Optimized structures

The optimized structures of **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]** and **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]** with atoms numbering are shown in Figure S1 and S2 in SI. The selected geometry parameters of the complexes in the ground state were calculated in DFT levels by CAM-B3LYP functional densities in gas phase and in solvent, and compared to experimental data are shown in Table 2. The calculated values are in good agreement with the experiments. The calculated bond lengths are almost similar to the experimental values within 0.001–0.057 Å (Table 2). Detailed comparison of the calculated bond angles with experimental values for the two complexes using CAM-B3LYP levels shows that the best results were obtained using the solvent model. The theoretical calculations are almost similar to the experimental values with slight deviations within (-1.17°) ($+0.09^\circ$) for **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]**, and within (-0.65°) ($+3.65^\circ$) for **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**. The calculated structural parameters for the complexes are in very good agreement with the experimental values, particularly using the solvent model with CAM-B3LYP levels.

3.4. Antioxidant activity

The antioxidant activity of the free ligand and its metal

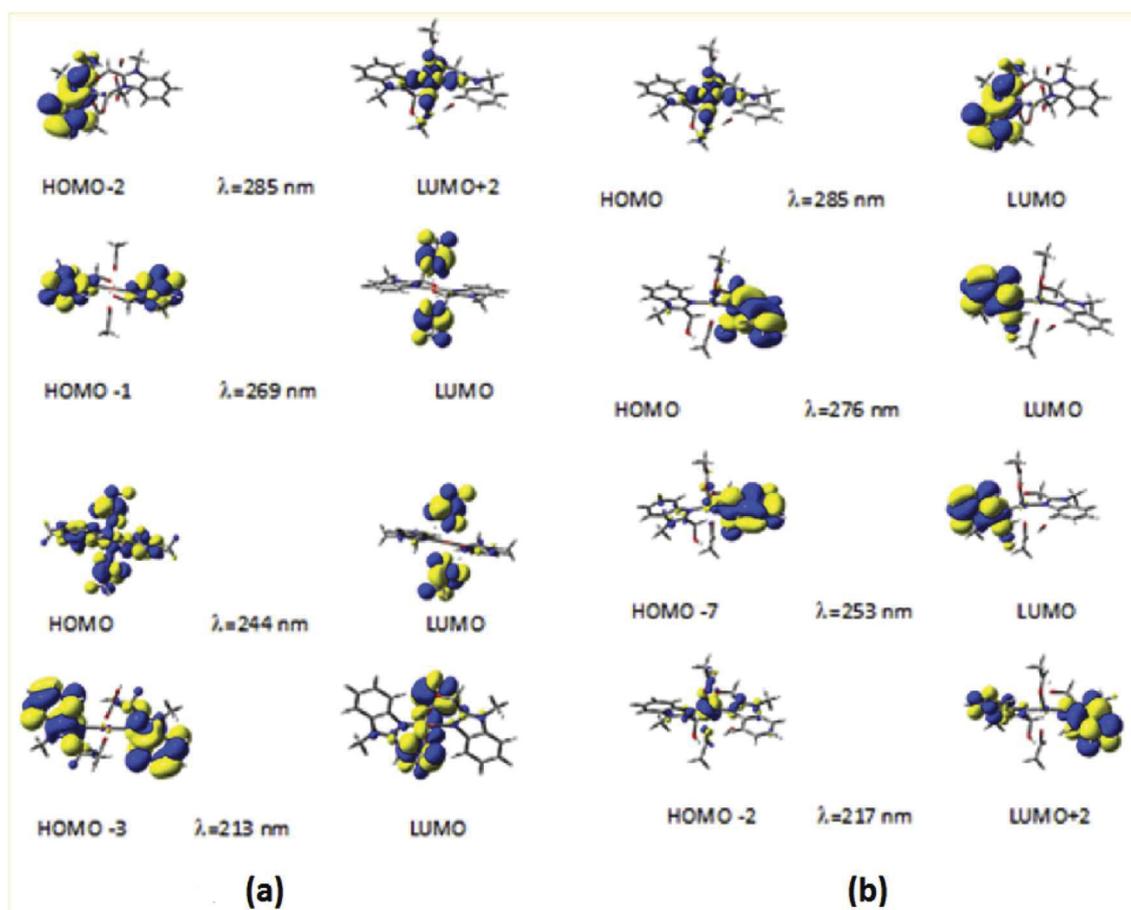


Fig. 6. Isodensity plots of selected molecular orbitals of $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (a), and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ (b).

Table 7
NPA atomic charge distribution for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$, $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and **Hmbm**.

	$[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$	$[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$	Hmbm
M	0.723	0.890	–
O _{OH}	–0.679	–0.570	–0.748
O _{OCO}	–0.540	–0.849	–
N	–0.433	–0.455	–0.496

complexes was determined *in vitro* by the measure of their ability to scavenge the widely stable radical DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyle), and for comparison ascorbic acid (vitamin C) was used as control. Fig. 7 and Table S1 in SI shown DPPH activity profile of **Hmbm**, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

As shown in Table S1, the percent of inhibition of DPPH radical of the free ligand at $t = 0$ min was found to be $19.87 \pm 3.64\%$ (entry 4), and upon complexation it decreased to $12.33 \pm 4.71\%$ and $11.37 \pm 2.64\%$ for $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ respectively. Prolonged incubation periods did not increase significantly the percent of inhibition for both complexes and the free ligand (**Hmbm**) (entries 2–4). After 24 h of incubation, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ shown better antioxidant activity than complex $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ ($16.00 \pm 0.56\%$ vs $9.86 \pm 0.37\%$), but lower to that of the free ligand (23.23 ± 4.23). Cu(II) and Zn(II) complexes and the free ligand showed a moderate antioxidant activity at the concentrated used ($c = 100 \mu\text{g}/\text{mL}$) with respect to that of the control. **Hmbm** showed a higher antioxidant activity than its complexes, whatever incubation times (entry 4 vs entries 2–3). The DPPH radical scavenging ability can be ranked in the order Vitamin

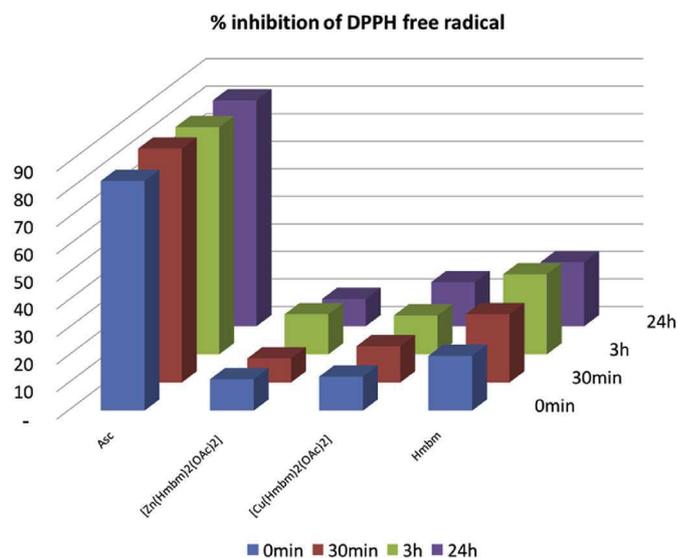


Fig. 7. DPPH radical scavenger activity profile of **Hmbm**, $[\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ and $[\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$.

$\text{C} \gg \text{Hmbm} > [\text{Cu}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2] > [\text{Zn}(\text{Hmbm})_2(\text{OAc})_2]$ after 24 h incubation.

4. Conclusions

Two new carboxylate-coordination compounds of Cu(II) and Zn(II) derived from (1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)methanol (**Hmbm**) have been successfully synthesized and characterized by single-crystal X-ray analysis, FT-IR and UV–vis spectroscopy. The spectral data revealed that in **[Cu(Hmbm)₂(OAc)₂]**, **Hmbm** is bonded to the Cu(II) ion in a chelating mode through its nitrogen and oxygen atoms, and two carboxylic oxygen atoms complete the octahedron. The hexa-coordinated compound exhibits distorted octahedral shape. In **[Zn(Hmbm)₂(OAc)₂]**, four donor atoms surround the Zn(II) ion, two nitrogens and two carboxylic oxygen atoms, displaying a distorted tetrahedral geometry. FT-IR as well as electronic spectral data of the ligand and its metal complexes supported by DFT calculations confirmed the structural assignment. The *in vitro* screening of the ligand and its metal complexes against the free DPPH radical scavenger at low concentration (100 µg/mL), showed moderate antioxidant activities.

Acknowledgments

We thank MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique), Algeria, for financial support. A.B thanks Pr A. Zertal Laboratoire TIPE (Techniques Innovantes de Préservation de l'Environnement), Université des frères Mentouri-Constantine, Algeria, for the UV–Vis recording.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.02.033>.

References

- [1] D. Sun, L.L. Han, S. Yuan, Y.K. Deng, M.Z. Xu, D.F. Sun, *Cryst. Growth Des.* 13 (2013) 377.
- [2] A. Majumbar, U.P. Apfel, Y. Jiang, P. Moëne-Loccoz, S.J. Lippard, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 167.
- [3] J.R. Frich, R. McDonnell, E.V. Rybak Akimiva, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* 52 (2013) 2627.
- [4] H. Fabiola, L. Horacio, E. Silvia, B. Castillo, B. Norah, *Arxiv* 5 (2008) 245.
- [5] S.A. Deepthi, P. Ramesh, R. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, *Inorg. Chem. Acta* 435 (2015) 200.
- [6] P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* 4 (2015) 12422.
- [7] J.M. Hu, Y.G. Liu, Z.C. Hao, G.H. Cui, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 26 (2016) 598.
- [8] M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 173.
- [9] M. Tunçbilek, H. Göker, R. Ertan, R. Eryigit, E. Kendi, N. Altanlar, *Arch. Pharm.* 330 (1997) 372.
- [10] A.C. Ozelcaglayan, M. Sendur, N. Akbasoglu, D.H. Apaydin, A. Cirpan, L. Toppare, *Electrochim. Acta* 67 (2012) 224.
- [11] M. Devereux, D. O Shea, A. Kellett, M. McCann, M. Walsh, D. Egan, C. Deegan, K. Keidziora, G. Rosair, H. Muller-Bunz, *J. Inorg. Biochem.* 101 (2007) 881.
- [12] I. Castillo, B.N. Sanchez-Eguia, P.R. Martinez-Alanis, V.M. Ugalde-Saldivar, M. Flores, *Alamo Polyhedron* 85 (2015) 824.
- [13] I. Castillo, A.C. Neira, E. Norlander, E. Zeglio, *Inorg. Chem. Acta* 422 (2014) 152.
- [14] W.-W. Yang, Y.-W. Zhong, S. Yoshikawa, J.-Y. Shao, S. Masaoka, K. Sakai, J. Yao, M. Haga, *Inorg. Chem.* 51 (2012) 890.
- [15] A. Ashraf, W.A. Siddiqui, J. Akbar, G. Mustafa, H. Krautscheid, N. Ullah, B. Mirza, F. Sher, M. Hanif, C.G. Hartinger, *Inorg. Chim. Acta.* 443 (2016) 179.
- [16] H. Kucukbay, S. Gunal, E. Orhan, R. Durmaz, *Asian J. Chem.* 22 (2010) 7376.
- [17] M. Hanif, M.V. Babak, C.G. Hartinger, *Drug Discov. Today* 19 (2014) 1640.
- [18] M. Hanif, M.A.H. Nawaz, M.V. Babak, J. Iqbal, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Molecules* 19 (2014) 8080.
- [19] M. Hanif, A.A. Nazarov, C.G. Hartinger, *Inorg. Chem. Acta* 380 (2012) 211.
- [20] H. Khalid, M. Hanif, M.A. Hashmi, T. Mahmood, K. Ayub, Munim-ul-Mehboub, *Mini Rev. Med. Chem.* 13 (2013) 1944.
- [21] T.A. Youcef, G.M. Abu El-Reash, O.A. El-Gammal, S.F. Ahmed, *Polyhedron* 81 (2014) 749.
- [22] N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 1.
- [23] N. Ahmed, A.H. Chughtai, H.A. Younus, F. Verpoort, *Coord. Chem. Rev.* 208 (2014) 1.
- [24] R.N. Patel, D.K. Patel, K.K. Shukla, Y. Singh, *J. Coord. Chem.* 66 (2013) 4131.
- [25] R.N. Patel, V.P. Sondhiya, K.K. Shukla, D.K. Patel, Y. Singh, *Polyhedron* 50 (2013) 139.
- [26] H. Boulebd, S. Zama, I. Betaiche, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Romero, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Monatsh. Chem.* 147 (2016) 2209.
- [27] M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron* 119 (2016) 248.
- [28] T.H. Wang, C.H. Hsiao, S.H. Chen, Y.T. Cheng, L.Y. Chen, *Polyhedron* 102 (2015) 216.
- [29] A. Wojciechowska, I. Janczak, W. Zierkiewics, A. Dylong, A. Matczak-Jon, *Polyhedron* 85 (2015) 665.
- [30] M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. DeCaro, C.G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 38 (2003) 381.
- [31] (a) G.M. Sheldrick, SHELXL 97. Program for Solution of Crystal Structures, University of Göttingen, Germany, 2002; (b) G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112.
- [32] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849.
- [33] G.M. Sheldrick, SADABS, Bruker AXS Inc, Madison, Wisconsin, USA, 2002.
- [34] K. Brandenburg, M. Berndt, DIAMOND, Crystal Impact, Bonn, Germany, 2001.
- [35] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565.
- [36] H.B. Woo, Y.W. Eom, K.S. Park, J. Ham, C.M. Ahn, S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 22 (2012) 933.
- [37] I.I. Popov, V.N. Narezhnaya, A.A. Zubenko, *Chem. Heterocycl. Compds* 14 (1978) 891.
- [38] J. Ancerewicz, E. Migliavacca, P.A. Carrupt, B. Testa, F. Bree, R. Zini, J.P. Tillement, S. Labidelle, D. Guyot, A.M. Chauvet-Monges, A. Crevat, A. Le Ridant, *Free Radical Biol. Med.* 25 (1998) 113.
- [39] P. Arulpria, P. Laltha, S. Hemalatham, *Der. Chem. Sinica* 1 (2010) 73.
- [40] A. Choudary, R. Sharma, R. Nagar, M.H.S. Meena, J. Chil, *Chem. Soc.* 56 (2011) 911.
- [41] A.M. Vijesh, M.A.M. Isloor, S.K. Peethambar, K.N. Arulmoli, N.A. Isloor, *Euro. J. Med. Chem.* 46 (2011) 5591.
- [42] M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* 86 (1987) 866.
- [43] A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 735.
- [44] E. Runge, E.K.U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* 52 (1984) 997.
- [45] M.E. Casida, Time-dependent density-functional response theory for molecules, in: D.P. Chong (Ed.), *Recent Advances in Density Functional Methods. Part I*, World Scientific, Singapore, 1995.
- [46] R. van Leeuwen, *Int. J. Mod. Phys B* 15 (2001) 1969.
- [47] R.L. Martin, Natural transition orbitals, *JCP* 118 (2003) 4775.
- [48] Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009.
- [49] G.L. Miessler, D.A. Tarr (Eds.), *Inorganic Chemistry*, third ed., Pearson Prentice Hall, St Olaf College Northfield, Minnesota, 2004.
- [50] P. Iejidike, P.A. Ajibade, *Molecules* 20 (2015) 9788.
- [51] P.A. Ajibade, G.A. Kolawole, P. O'Brien, M. Holliwel, J. Raftery, *Inorg. Chem. Acta* 359 (2006) 3111.
- [52] Abd-Elzar, *J. Chin. Chem. Soc.* 48 (2001) 153.
- [53] S. Demir, A. Güder, T.K. Yazicilar, O. Büyükgüngör, *Spectrochim. Acta A* 150 (2015) 82.

Références

- 1.(a) A. G. Montalban, "Heterocycles in Natural Product Synthesis"; Ed.; Wiley-VCH: New York, **2011**, pp. 299-339; (b) D. Lednicer, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis"; Vol.7. Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 84-216;.
- 2.(a) S. M. Budavan, N. J. Rahway, "The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, Biologicals", 11th Ed. **1989**; (b) C.W. Wright, J. Jaddac-Kyereme, A.G. Breen, J.E. Brown, M.F. Cox, S.L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R.M. Phillips, P.L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; (c) N.S. Sahu, C. Pal, N.B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A.P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S.A. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687.
- 3.(a) H. Alliouche, A. Bouraiou, S. Bouacida, M. Bahnous, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 174-179; (b) S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5605-5607
- 4.M. Bahnous, A. Bouraiou, M. Chelghoum, S. Bouacida, T. Roisnel, F. Smati, C. Bentchouala, P.C. Gros, A. Belfaitah, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1274-1278.
- 5.H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, *21*, 400-416.
- 6.(a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. deLuca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett* **2006**, *7*, 965-992; (d) A. Das, S.A. Trammell, M. H. Hecht, *Biophys. Chem.* **2006**, *123*, 102-112; (e) P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **2013**, *4*, 12422.
- 7.T. T. Wang, G.C. Zeng, H.P. Zeng, P.Y. Liu, R.X. Wang, Z.J. Zhang, Y.L. Xiong, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6325-6329.
- 8.P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805-814.
- 9.(a) Y.B. Bai, A.L. Zhang, J.J. Tang, J.M. Gao, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 2789; (b) D. Zampieri, M.G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermeglia, M. Ferrone, S. Pricl, *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7444-7458.
- 10.(a) L. Srikanth, V. Varun-Raj, N. Raghumandan, L. Venkateshwerlu, *Der Pharma. Chem.* **2011**, *3*, (d) Y. Yan, Z. Liu, J. Zhang, R. Xu, X. Hu, G. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189.
- 11.A. Kamal, M.P.N. Rao, P. Swapna, V. Srinivasulu, C. Bagul, A.B. Shaik, K. Mullagiri, J. Kovvuri, V.S. Reddy, K. Vidyasagar, N. Nagesh, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2370.
- 12.G. Navarrete-Vasquez, L. Yopez, A. Hernandez-Campos, A. Tapia, F. Hernandez-Luis, R. Cedillo, J. Gonzalez, J. Martinez-Fernandez, M. Martinez-Grueiro, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4189.
- 13.(a) A. Kamal, S. Ponnampalli, M.V.P.S. Vishnuvardhan, M.P.N. Rao, K. Mullagiri, V.L. Nayak, B. Chandrakant, *Med. Chem. Comm.* **2014**, *5*, 1644; (b) A.P. Singh, N.K. Kaushik, A.K. Verma, G. Hundal, R. Gupta, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1607; (c) N. Shrivastava, M.J. Naim, M.J. Alam, F. Nawaz, S. Ahmed, O. Alam, *Arch Pharm.* **2017**, *350*, e201700040.
- 14.(a) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Hetrocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295.
- 15.(a) K.R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatakrishna, *anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) F. Bentiss, M. Traisnel, M. Lagrenée, *J. Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8.

- 16.(a) I. Castillo, N. Sanchez-Eguia, P.R. Martinez-Alanis, V.M. Ugalde-Saldivar, M. Flores-Alamo, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 824-829; (b) I. Castillo, A.C. Neira, E. Norlander, E. Zeglio, *Inorg. Chem. Acta*. **2014**, *422*, 152-159;
- 17.H. Fabiola, L. Horacio, E. Silvia, B. Castillo, B. Norah, *Arkivoc*,**2008**,*V*,245; (b) A. Majumbar, U.P. Apfel, Y. Jiang, P. Moëne-Loccoz, S.J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 167-181; (c) J.R. Frich, R. McDonnel, E.V. Rybak, Akimiva, L. Que Jr, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 2627-2639; (d) S.A. Deepthi, P. Ramesh, R. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, *Inorg. Chem. Acta*,**2015**, *435*, 200-205.
- 18.A. S. Abd El-All, A. A. Magd-El-Din, F. A. F. Ragab, M. ElHefnawi, M. M. Abdalla, S. A. Galal, A. A. El-Rashedy, *Arch Pharm*, **2015**, *348*, 475–486
- 19.D. Sun, L.L. Han, S. Yuan, Y.K. Deng, M.Z. Xu, D.F. Sun, *Cryst. Growth Des.* **2013**,*13*,377-385.
- 20.P. Singla, V. Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **2015**, *4*, 12422-12440.
- 21.J.M. Hu, Y.G. Liu, Z.C. Hao, G.H. Cui, *J. Inorg. Organometal. Polymers& Mater.***2016**, *26*, 598.
- 22.M. Gaba, C. Mohan, *Med. Chem. Res.***2016**, *25*, 173.
- 23.M. Tunçbilek, H. Göker, R. Ertan, R.Eryigit, E. Kendi, N. Altanlar, *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 372.
- 24.A.C.Ozelcaglayan, M. Sendur, N. Akbasoglu, D. H.Apaydin, A. Cirpan, L.Toppare,*ElectrochimicaActa*,**2012**, *67*, 224–229
- 25.M. Devereux, D. O'Shea, A. Kellett, M. McCann, M. Walsh, D. Egan, C. Deegan, K. Keidziora, G. Rosair, H. Muller-Bunz, *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 88.
- 26.(a) K. Vasantha, G. Basavarajaswamy, M. V. Rai, P. Boja, V. R. Pai, N. Shruthi, M. Bhat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1420; (b) S.B. Bukhari, S. Memon, M. Mahroof-Tahir, M.I. Bhangar. *Spectrochim. Acta, Part A*, **2009**, *71*, 1901-1906.
- 27.M. Hanif, M.A.H. Nawaz, M.V. Babak, J. Iqbal, A. Roller, B.K. Keppler, C.G. Hartinger, *Molecules*, **2014**, *19*, 8080.
28. (a) T.A. Youcef, G.M. Abu El-Reash, O.A. El-Gammal, S.F. Ahmed, *Polyhedron*, **2014**, *81*, 749-763; (b) N. Farrell, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 1-4.
- 29.C.J. Cramer, D.C. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.***2009**, *11*, 10757-10816.
- 30.W. Koch, M.C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, second ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
- 31.Dyrupe, J. A. "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed.; Willey Inter-sciences: New York, **1983**.
- 32.H. Boulebd, S. Zama, I. Betaiche, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Romero, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*(12), 2209-2220.
- 33.H. Boulebd, S. Zama, A. Bouraiou, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4701-4704; (b) S. Ladraa, F. Berrée, A. Bouraiou, S. Bouacida, T. Roisnel, B. Carboni A Belfaitah, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 749-752.
- 34.H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, A. Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, *10*, 2017-2019.
- 35.G A. Lawrance "Introduction to Coordination Chemistry".1stedition, eds John Wiley& Sons Ltd, (Australia), **2010**.
- 36.R.H. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals". 5th ed. edition, JohnWiley & Sons, Inc., Hoboken, USA. **2009**.
- 37.R.B.King, "Encyclopaedia of InorganicChemistry". Ed. JohnWiley& Sons, Ltd, Chichester, UK.**2005**

- 38.D. Luneau, P. Rey, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2591.
- 39.F. Téllez, A. Cruz, H. Lopez-Sandoval, I. Ramos-Garcia, R. Castillo-Sierra, B. Paz-Michel, N. Nöth, A. Flores-Parra, R. Contreras, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *20*, 4203; (b)F. Téllez, N. Barba-Behrens, A. Flores-Parra, R. Contreras, *Polyhedron*, **2004**, *22*, 2481.
- 40.F.J. Yoe-Reyes, S. Bernes, N. Barba-Behrens, *Acta Crystallogr.* **2005**, *E61*, m875.
- 41.H.Y. Gong, B.M. Rambo, W. Cho, V.M. Lynch, M. Oh, J.L. Sesler, *Chem. Compds.* **2011**, *47*, 5973.
- 42.P. Singla, V.Luxami, K. Paul, *RSC Adv.* **2013**, *4*, 12422-12440.
- 43.Britton, R. ; de Olivera, J. H. H. L.; Andersen, R. j.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 254.
- 44.Y.B. Bai, A.L. Zhang, J.J.Tang, J.M. Gao, *Agric. J. Food Chem.* **2013**, *61*, 2789-2795.
- 45.S.B. Deepthi, P. Ramesh, R.I. Trivedi, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, *Inorg. Chim. Acta*, **2015**, *435*, 200–205.
- 46.Y. Yan, Z.Liu, J.Zhang, R.Xu, X.Hu, G. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4189-4192.
- 47.A. Kamal, M.P.N. Rao, P.Swapna, V.Srinivasulu, C.Bagul, A.B.Shaik, K.Mullagiri, J.Kovvuri, V.S.Reddy, K. Vidyasagar, N. Nagesh, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2370-2387.
- 48.A.Kamal, S.M.Ponnampall, V.P.S.Vishnuvardhan, M.P.N. Rao, K. Mullagiri, V.L.Nayak, B. Chandrakant, *Med. Chem. Comm.* **2014**, *5*, 1644-1650.
- 49.F. Cotton, A. Willkinson, G. Gauss, L. Paul, *Basic Inorganic Chemistry*, second edition, John Wiley & Sons Editions, **1987**.
- 50.G.Ayhan-Kilcigil, N. Altanlar, *Turk. J. Chem.* **2006**, *30*, 223.
- 51.(a) R. Balamurugan, M.Palaniandavar, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2246-2255 ; (b) M.Vaidyanathan, R. Balamurugan, U. Sivagnanam, M. Palaniandavar, *J. Chem. Soc.* **2001**, *40*, 3498-3506 ; (c) R.Loganarhan, S. Ramakrishnan, E. Suresh, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, M. Palaniandavar, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 5512-5532.
- 52.A. Bhatnagar, P.K. Sharma, N. Kumar, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2011**, *3*, 268; (b) M.N. Khan, S. Pal, S. Karamthulla, L.H. Choudhury, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3732.
- 53.F. Téllez, H. Lopez-Sandoval, S.E. Castillo-Blum, N. Barba-Behrens, *ARKIVOC*, **2008**, *5*, 245.
- 54.M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.
- 55.A.M. Mansour, E.M. El Bakry, N.T.Abdel-Ghani, *J. Mol.Struct.* **2016**, *11*, 100-107.
- 56.A. Kumar, A. Kumar, R. K. Gupta, R. P. Paitandi, K. B. Singh, S. K. Trigun, M. S. Hundal, D. S. Pandey, *J. Organomet. Chem.* **2016**, *801*, 68.
- 57.X.B. Fu, Z.H. Lin, H.F. Liu, X.Y. Le, *Spectrochimica Acta Part A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, *122*, 22.
- 58.S. Hirashima, T. Oka, K. Ikegashira, S. Noji, H. Yamanaka, Y. Hara, H. Goto, R. Mizojiri, Y. Niwa, T. Noguchi, I. Ando, S. Ikeda, H. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3181.
- 59.T. Ishida, T. Suzuki, S. Hirashima, K. Mizutani, A. Yoshida, I. Ando, S. Ikeda, T. Adachi, H. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1859.
- 60.A. Ashraf, W.A. Siddiqui, J. Akbar, G. Mustafa, H. Krautscheid, N. Ullah, B. Mirza, F. Sher, M. Hanif, C.G. Hartinger, *Inorg. Chem. Acta.* **2016**, *443*, 179-185.
- 61.P. Arulpria, P. Laththa, S. Hemalatham, *Der Chem. Sinica.* **2010**, *1*, 73.
- 62.A. Choudary, R. Sharma, R. Nagar, M.H.S. Meena, *J. Chil. Chem. Soc.* **2011**, *56*, 911.
- 63.X.B. Fu, J.J. Zhang, D.D. Liu, Q. Gan, H.W. Gao, Z.W. Mao, X.Y. Le, *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *143*, 77–87.
- 64.K.E. Prosser, S.W. Chang, F. Saraci, P.H. Lê, C.J. Walsby, *J. Inorg. Biochem.* **2017**, *167*, 89-99.

- 65.S.B. Kedare, R.P. Singh, *J. Food Sci. Technol.* **2011**, *48*, 412-422
- 66.M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.
- 67.T.H. Wang, C.H. Hsiao, S.H. Chen, Y.T. Cheng, L.Y. Chen, *Polyhedron*, **2015**, *102*, 216-223.
- 68.A. Wojciechowska, I. Janczak, W. Zierkiewics, A. Dylong, A. Mateczak-Jon, *Polyhedron*, **2015**, *85*, 665-674
- 69.Woo, H. B.; Eom, Y. W.; Park, K. S.; Ham, J.; Ahn, C. M.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 933.
- 70.I. I. Popov, V. N. Narezhnaya, A. A. Zubenko, *Chem. Heterocycl. Compds.* **1978**, *14*, 891.
- 71.S. Munde, A.N. Jagdale, S.M. Jadhav, T.K. Chondhekar, *J. Korean Chem. Soc.* **2009**, *53*, 407-414.
- 72.D.P. Shoemaker, C.W. Galand, *Experiments in Physical Chemistry*, Fifth ed. McGraw-Hill Inter. Ed., New York, N-Y, USA, **1989**.
- 73.A.O.Osowole, G.A.Kolawole, E.Obasola, O.E. Fagade, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **2005**, *35*, 829-836.
- 74.P.E.Ikechukwu, P.A. Ajibade, *Molecules*. **2015**, *20*, 9788-9802.
- 75.S. Demir, A.Güder, T.K. Uazicilar, S.Çaglar, O. Büyükgüngör, *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**, *150*, 821-828.
- 76.Z. Xinde, W. Cheng-gang, L. Zhiping, *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* **1996**, *26*, 955-966.
- 77.K. Mounika, B.Ampama, J.Pragathi, C.Gyanakunarym, *J. Sci. Res.* **2010**, *2*, 513-524.
- 78.M.M. Abd-Elzar, *J. Chin. Chem. Soc.* **2001**, *48*, 153-158.
- 79.A.M. Asiri, M. Karabacak, M. Kurt, K.A. Alamry, *Spectrochim. Acta A*, **2011**, *82*, 444.
- 80.N. Ahmed, A.H. Chughtai, H.A. Younus, F. Verpoort, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *208*, 1.
- 81.R.N. Patel, D.K. Patel, K.K. Shukla, Y. Singh, *J. Coord. Chem.* **2013**, *66*, 4131.
- 82.P.A. Ajibade, G.A. Kolawole, P. O'Brien, M. Holliwel, J. Raftery, *Inorg. Chem. Acta*, **2006**, *359*, 3111-3116.
- 83.R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775.
- 84.G.L. Miessler, D.A. Tarr, *Inorganic Chemistry*. Third ed. Pearson Prentice Hall, St Olaf College Northfield, Minnesota, 2004.
- 85.C. R Groom, F. H Allen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 662-671.
- 86.J. Ancerewicz, E. Migliavacca, P.A. Carrupt, B. Testa, F. Bree, R. Zini, J.P. Tillement, S. Labidelle, D. Guyot, A.M. Chauvet-Monges, A. Crevat, A. Le Ridant, *Free Radical Biol. Med.* **1998**, *25*, 113.
- 87.A.M. Vijesh, M. Isloor, S.K. Peethambar, K.N. Arulmoli, N.A. Isloor, *Euro. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5591.
- 88.T. Eicher, S. Hauptmann, "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Syntheses and Applications". 2nd edition, eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, (Germany). **2003**.
89. (a) S.J. Dalgarno, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B.* **2009**, *105*, 190-205; (b) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo. *Mar. Drugs.* **2009**, *7*, 705-753; (c) Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1143-1191.
- 90.H.Y. Jiang, C.H. Zhou, K. Luo, H. Chen, J.B. Lan, R.G. Xie, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *260*, 288-294; (b) J.M.D. Storey, G. Williamson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7337-7339; (c) J.S. You, G.L. Zhang, J.B. Lan, X.Q. Yu, Q.X. Xiang, R.G. Xie, *Chem. Com.* **2001**, *18*, 1816-1817.
- 91.(a) B. Nasimham, D. Sharma, P. Kimar, *Med. Chem. Res.* **011**, *20*, 1111-1118; (b) A.G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, Ed., Wiley-VCH., New York, 2011.
- 92.(a) F. Bellina, S. Causeruccio, R. Rossi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4571-4624; (b) E.V Aleksandrova, A.N. Kravchenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 261-289.

- 93.(a) M. Boiani, M. Gonzalez, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, *5*, 409-424; (b) L. de Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1-23; (c) H. Du, Y. He, S. Rasapalli, C.J. Lovely, *Synlett.* **2006**, *7*, 965-992.
- 94.M. Sanchez-Moreno, F. Gomez-Contreras, P. Navarro, C. Marin, I. Ramirez-Macias, F. Olmo, A.M. Sanz, L. Campayo, C. Cano, M.J.R. Yunta, *J. Antimicrob. Chemother.* **2012**, *67*, 387-397.
- 95.T. Scior, D.M. Domeyer, K. Cuanalo-Contreras, S.A. Laufer, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1526-1539.
- 96.J. J. Chen, C.M. Li, J. Wang, S. Ahn, Z. Wang, Y. Lu, J.T. Dalton, D.D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4782-4795
- 97.(a) H. Koga, Y. Nanjoh, K. Makimura, R. Tsuboi, *Med. Mycol.* **2009**, *47*, 640-647; (b) E. Kotteas, C. Alamara, M. Kiagia, K. Pantazopoulos, A. Boufas, A. Provata, A. Charpidou, K.N. Syrigos, *Anticancer Res.* **2008**, *28*,529-533; (c) I. Ali, M.N. Lone, H. Y. Aboul-Enein, *Med. Chem. Commun.* **2017**, *8*, 1742.
- 98.M. Baumann, I.R. Baxendale, S.V. Ley, N. Nikbin, *J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 442-495.
- 99.S. Singh, N. Bharti, P.P. Mohapatra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1900-1947
- 100.S.J. Dominianni, T.T. Yen, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2301-2306.
- 101.T. Nakamura, H. Kakinuma, H. Umemiya, H. Amada, N. Miyata, K. Taniguchi, K. Bando, M. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *4*, 333-336.
- 102.(a) R.A. Katritzky, W.C. Rees, E.F.V. Scriven, "Comprehensive Hetrocyclic Chemistry II", 1st Ed. Elsevier sciences Ltd, Oxford, **1996**, Vol. 5, pp. 277-295; (b) L. Heide, V. Bogl, *Food Lab. Newsl.* **1986**, *5*, 12.
- 103.(a) K.R Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351-356; (b) S. Muralidharane, S. Lyervenkatakrishna, *anticorros. Met. & Mat.* **1997**, *44*, 100-106; (c) F. Bentiss, M. Traisnel, M. J. Lagrenée, *Appl. Electrochem.* **2001**, 31-41; (d) S.H. Lee, D.T. Dang, S.H. Ha, W.J. Chang, Y.M. Koo, *Biotechnol. Bioeng.* **2007**, *99*, 1-8.
104. (a) F. Semerci, O.Z. Yesilel, F. Yüksel, *Polyhedron*, **2015**, *102*, 1-7.
- 105.Y. Yan, J. Zhang, L. Ren, C. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5232-5263.
- 106.H. Zhou, M. Yu, G.-X. Liu, *Inorg. Chim. Acta.* **2016**, *439*, 130-137
- 107.M. Xiao, S. Ahn, J. Wang, J. Chen, D.D. Miller, J.T. Dalton, W. Li, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3318-3329.
- 108.(a) F. Aman, M. Hanif, W.A. Siddiqui, A. Ashraf, L.K. Filak, J. Reynisson, T. Sohnel, S.M.F. Jameyson, C.G. Hartinger, *Organometallics*, **2014**, *33*, 5546-5553; (b) M. Hanif, M.V. Babak, C.G. Hartinger, *Drug Discovery To day*, **2014**, *19*, 1640-1648.
- 109.A.A. Nazarov, C.G. Hartinger, P.J. Dyson, *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 251-260.
- 110.(a) B. Bertrand, P.E. Doulain, C. Goze, E. Bodio, *Dalton Trans*, **2016**, *45*, 13005-13011; (b) S. Tetteh, D.K. odo, R. Appiah-Opong, I. Tuffour, *Trans. Met. Chem.* **2014**, *39*, 667-674.
- 111.(a) A. Choudhary, R. Sharma, M. Nagar, M. Mohsin, H. S. Meena, *J. Chilean Chem. Soc.* **2011**, *56*, 911-917; (b) P.E. Ikechukwu, P.E. Ajibade, *Rev. Org. Chem.* **2015**, *35*, 191-224.
- 112.(a) E. Alesio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. Wiley-VCH, Weinhein, 2011; (b) S. Medici, M. Paena, V.M. Nurchi, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *284*, 329-350.
- 113.K. P. Bhabak, K. S. Kumar, S. Jayavelu, G. Muges, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7343.
- 114.V.V. Dhayabaran, T.D. Prakash, R. Renganathan, E. Friehs, D.W. Bahnemann, *J. Fluoresc.* **2017**, *27*(1), 135-150.
- 115.S. Demir, A. Guder, T. K. Yazıcılar, S. Caglar, O. Buyukgungore, *Spectrochim. Acta Part A*, **2015**, *150*, 821-828.

- 116.D.H. Nakahata, M.A. Ribeiro, P.P. Corbi, D. Machado, M. Lancellotti, W.R. Lustri, A.M. da Costa-Ferreira, A.I.B. Formiga, *Inorg. Chem. Acta*, **2017**, doi/10.1016/j.ica.2017.01.05.
- 117.P. Vanelle, J. Maldonado, M.P. Crozet, B. Savornin, F. Delmas, L. Gasquet, P. Timon-David, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 55.
- 118.S. Demir, A. Güder, T.K. Yazicilar, O. Büyükgüngör, *Spectrochim. Acta A*, **2015**, *150*, 821.
- 119.K. Mounika, B. Ampama, J. Pragathi, C. Gyanakunarym, *J. Sci. Res.* **2010**, *2*, 513.
- 120.J.E. Ancerewicz, P.A. Migliavacca, B. Carrupt, F. Testa, R. Bree, J.P. Zini, S. Tillement, D. Labidelle, A.M. Guyot, A. Chauvet-Monges, A. Crevat, *Le Ridant, Free Radical Biol. Med.* **1998**, *25*, 113.
- 121.Arulpria, P.; Lahtha, S.; Hemalatham, Der. *Chem. Sin.* **2010**, *1*, 73.
- 122.Boulebd, H.; Zama, S.; Baitache, I.; Bouraiou, A.; Bouacida, S.; Merazig, H.; Romero, A.; Chioua, Marco-Contelles, J.; Belfaitah, A. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 2209.
- 123.S.A. Burt, R.D. Reinders, *Lett. Appl. Microbiol.* **2003**, *36*, 162-167.
- 124.*Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria*. Approved standard MII-A2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, **1991**.
- 125.M. Bouchouit, M.E.H. Said, M. Kara-Ali, S. Bouacida, H. Merazig, N. Kacem-Chaouche, A. Chibani, B. Zouchoune, A. Belfaitah, A. Bouraiou, *Polyhedron*, **2016**, *119*, 248-259.
- 126.M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. de Caro, C. Giacobozzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381-388
- 127.G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112-122.
- 128.L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, *45*, 849-854
- 129.K. Brandenbourg, M. Berndt, *DIAMOND. Crystal impact*, Bonn, Germany, **2001**.
- 130.A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
- 131.T. Yanai, D. Tew, N. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
- 132.Gaussian 09.; Revision E.01.; Gaussian, Inc., Wallingford CT. **2009**.
- 133.A. Alkauskas, A. Baratoff, C. Bruder *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 6863.
- 134.A.E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066-4073.
- 135.A.E. Reed, R. B. Weinstock, F. J. Weinhold, *Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
- 136.E. Runge, E. K. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997-1000.
- 137.M.E. Casida, *Time-Dependent Density-Functional Response Theory for Molecules*, in: *Recent Advances in Density Functional Methods*. Part I; Chong, D. P., Ed.; World Scientific, Singapore, **1995**, 155.
- 138.V. R. Leeuwen, *Int. J. Mod. Phys.* **2001**, *B 15* 1969-2023.
- 139.R. L. Martin, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 4775-4777.
- 140.J. A. Dyrup "Small Ring Heterocycles", Part 1. A. Hassner, ed.; Willey Inter-sciences: New York, **1983**, 11.
- 141.D. K. Lahiri, M. R. Farlow, N. Hintz, T. Utsuki, N.H. Greig, *Acta Neurol. Scand.* **2000**, *17*, 660-667.
- 142.J. L. Signoret, J. J. Hauw, "Maladie d'Alzheimer et autres démences"; eds. Médecine sciences, Flammarion, Paris (France), **1983**.
- 143.P. Francotte, E. Graindorgea, S. Boveriea, P. de Tullioa, B. Pirottea, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757-1778.
- 144.R.T.; Bartus, R. I. Dean, B. Beer, A.S. Lippa. *Sciences*, **1982**, *217*, 408
- 145.S.O. Bachurin, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 48.

- 146.P.B. Watkins, H.J. Zimmerman, M.J. Knapp, S.I. Gracon, K.W. Lewis, *J. Am. Med. Assoc.* **1994**, *271*, 992-998.
- 147.M. Decker, *Recent Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 221-229.
- 148.M.B.H. Youdim, J.J. Buccafusco, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 27-35.
- 149.R. León, C. de los Ríos, J.L. Marco-Contelles, O. Huertas, X. Barrile, J.F. Luque, M.G. López, A.G. García, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7759-7769.
- 150.C. Martins, C.M. Carreiras, R. León, C. de los Ríos, M. Bartolini, V. Andrisano, I. Iriepa, I. Moraleda, E. Gálvez, M. García, J. Egea, A. Samadi, M. Chioua, J. Marco-Contelles, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6119-6130.
- 151.M.J. Oset-Gasque, M. Pilar-González, J. Pérez-Peña, N. García-Font, A. Romero, J. del Pino, E. Ramos, D. Hadjipavlou-Litina, E. Soriano, M. Chioua, A. Samadi, D.S. Raghuvanshi, K.N. Singh, J. Marco-Contelles, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 491-501, et références incluses.
- 152.G.M. Schutske, F.A. Pierrat, K.J. Kapples, M.L. Cornfeldt, M.R. Szewczak, F.P. Huger, G.M. Bores, V. Haroutunian, K.L. Davis, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.
- 153.A. Samadi, C. Valderasa, C. de los Ríos, A. Bastida, M. Chioua, L. González-Lafuente, I. Colmena, L. Gandiab, A. Romero, L. del Barrio, M.D. Martín-de-Saavedra, G.M. López, M. Villarroya, J.L. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122-133.
- 154.A. Badia, J.E. Banos, P. Camps, J. Contreras, D.M. Gorbis, D. Muñoz-Torrero, M. Simon, M.N. Vivas, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 427-440.
- 155.Y. P. Pang, P. Quiram, T. Jelacic, F. Hong, S. Brimijoin, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 236-246.
- 156.S. Rizzo, M. Bartolini, L. Ceccarini, L. Piazzini, S. Gobbi, A. Cavalli, M. Recanatini, V. Andrisano, A. Rampa, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1749-1760.
- 157.S. Rizzo, A. Bisi, M. Bartolini, F. Mancini, F. Belluti, S. Gobbi, V. Andrisano, A. Rampa, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4336-4343.
- 158.A. Minarini, A. Milelli, V. Tumiatti, M. Rosini, E. Simoni, M.L. Bolognesi, V. Andrisano, M. Bartolini, E. Motori, C. Angeloni, S. Hrelia, *Neuropharmacology*, **2012**, *62*, 997-1003.
- 159.N. Garcia-Font, H. Hayour, A. Belfaitah, J. Pedraz, I. Moraleda, I. Iriepa, A. Bouraiou, M. Chioua, J. Marco-Contelles, M.J. Oset-Gasque, *Euro. J. Med. Chem.* **2016**, *118*, 178-192.
- 160.H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, *21*, 400.
- 161.H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco-Contelles, Ali Belfaitah, *Future Med. Chem.* **2017**, *10*, 2017-2019.
- 162.S. Zama, Thèse de Doctorat 3^{ème} Cycle (LMD) en Chimie, université des frères Mentouri-Constantine. Décembre 2015.
- 163.F. J. LaRonde, M.A. Brook, *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, *296*, 208-221.
- 164.N. Yu, J.M. Aramini, M.W. Germann, Z. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6993-6996.
- 165.M.H. Elnagdi, N.M. Abed, M.R.H. Elmoghayar, D.H. Fleita, *Indian J. Chem.* **1976**, *14B*, 422.
- 166.Y.M. Litvinov, A.M. Shestopalov, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *103*, 175.
- 167.(a) E.A.A. Hafez, M.H. Elnagdi, A.G.A. Elagami, F.M.A. El-Taweel, *Heterocycles*, **1987**, *26*, 903; (b) A.A. Elagami, S.Z. Sewllim, F.M.A. El-Taweel, M.H. Elnagdi, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 1534
- 168.S.I. Aziz, B.Y. Riad, H.A. Elfahham, M.H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1982**, *19*, 2251.

- 169.M. Quinteiro, C. Seoane, J.L. Soto, *Revue Roumaine de Chimie*, **1979**, 24, 859.
- 170.R.A. Mekhaeimer, N.H. Mohamed, K.U. Sadek, *Bull. Chem. Soc. Jpn.***1997**, 70, 1625.
- 171.S. Abdou, S.M. Fahmy, K.U. Sadek, M.H. Elnagdi, *Heterocycles*, **1981**, 16, 2177.
- 172.M. T. Mc Kenna, G. R. Proctor, L. C. Young, A. L. Harvey, *J. Med. Chem.***1997**, 40, 3516-3523.
- 173.A. Martinez-Grau, J. L. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.***1997**, 7, 3165-3170.
- 174.A.M. Shestopalov, Z. I. Niazimbetova, D.H. Evans, M. Niyazymbetov, *Heterocycles*, **1999**, 51, 101.
- 175.R. Leon, J.L. Marco-Contelles, A.G. Garcia, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167-1175.
- 176.J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, J.O. Defraigne, *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **2002**, 16(4): 233
- 177.Finaud, J.; Lac, G.; Filaire, E. *Sports Medicine*. **2006**, 36 (4), 327-58.
- 178.M. Goto, K. Ueda, T. Hashimoto, S. Fujiwara, K. Matsuyama, T. Kometani, K.Kanazaw *Biology and Medicine*. **2008**, 45, 1318–1325.
- 179.J. Goudable, A. Favier, *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **1997**, 11(2), 115–120.
- 180.A. Moure, J.M. Cruz, *Food Chem.* **2001**, 72(2), 145-171.
- 181.I. Wolinsky, ''*Nutrition in Exercise and Sport*'' . 3th edition. New York: CRC Press. **1998**
- 182.J. Koolman, K.H. Rohm, 'Atlas de Poche de Biochimie'. Flammarion : Paris. **1999**
- 183.R. Yu, S. Mandlekar, A.N. Tony- Kong, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 431-437.
- 184.C. Sanchez-Moreno, A. Larrauri-Jose, F. Saura-Calixto, *J. Sci. Food Agric.***1998**, 76(2), 270-276.
- 185.R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang, C. Rice-Evans, *Biology and Medicine*. **1999**, 26 , 1231-1237.
- 186.M. Öztürk, U. Kolak, G. Topcu, S. Oksuz, M.I. Choudhary, *Food Chem.* **2011**, 126, 31–38.