

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Frères Mentouri-Constantine 1
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat troisième cycle (LMD)
Spécialité : Chimie Organique

Synthèse, caractérisation, évaluation de l'activité biologique et étude du pouvoir catalytique de nouveaux complexes à base de ligands carbènes N-hétérocycliques

Par :

Sarra Lasmari épouse Ikhlef

Devant le jury :

Président	S. AKKAL	Pr. U. frères Mentouri - Constantine 1
Directeur de thèse	R. BOULCINA	Pr. U. Mostefa Benboulaïd - Batna 2
Examinatrice	S. CHABANI	Dr. U. Mostefa Benboulaïd - Batna 2
Examinatrice	N. SEGUENI	Dr. U. Salah Boubnider - Constantine3
Examinatrice	N. Khiri-Meribout	Dr. U. frères Mentouri - Constantine 1

Soutenue le : 13/07/2021

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Frères Mentouri-Constantine 1
Faculté des Sciences Exactes
Département de Chimie

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de
Doctorat troisième cycle (LMD)
Spécialité : Chimie Organique

Synthèse, caractérisation, évaluation de l'activité biologique et étude du pouvoir catalytique de nouveaux complexes à base de ligands carbènes N-hétérocycliques

Par :

Sarra Lasmari épouse Ikhlef

Devant le jury :

Président	S. AKKAL	Pr. U. frères Mentouri - Constantine 1
Directeur de thèse	R. BOULCINA	Pr. U. Mostefa Benboulaïd - Batna 2
Examinatrice	S. CHABANI	Dr. U. Mostefa Benboulaïd - Batna 2
Examinatrice	N. SEGUENI	Dr. U. Salah Boubnider - Constantine3
Examinatrice	N. Khiri-Meribout	Dr. U. frères Mentouri - Constantine 1

Soutenue le : 13/07/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Je dédie ce travail

À mes parents,

À mon mari,

À mes sœurs,

Et à toutes mes amies.

Remerciements

Ce travail a été effectué d'abord au Laboratoire des Produits Naturels d'Origine Végétale et de Synthèse Organique (*PHYSYNOR*) du Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université frères Mentouri-Constantine¹ puis au laboratoire du centre de Recherche en Catalyse et Applications du Département de Chimie, Université Inonu de Malatya 44280 Turquie, avant d'être achevé au Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques du Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université frères Mentouri-Constantine 1.

Je dédie ce travail à la mémoire de Monsieur le professeur feu **Dahmane TEBBANI**. Qu'il me soit permis de le remercier très sincèrement et de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'aide précieuse, les orientations et les nombreux conseils qu'il m'a sans cesse prodigués.

Mes remerciements vont tout d'abord à Monsieur le Professeur **Raouf BOULCINA**, mon directeur de thèse qui a bien voulu m'accueillir au sein du Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques. Je le remercie infiniment pour sa grande disponibilité, son optimisme et sa très grande pédagogie.

Je remercie également chaleureusement Monsieur le Professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, pour m'avoir donné la possibilité de rejoindre son groupe de recherche.

Mes vifs remerciements vont également à Monsieur le professeur **Ismail OZDEMIR** qui a dirigé mes travaux durant mes séjours dans son laboratoire, qui m'a beaucoup appris lors de nos discussions scientifiques. Je le remercie également pour sa patience, sa gentillesse et sa disponibilité.

C'est un honneur pour moi de les avoir dans le jury de ma thèse : J'adresse mes remerciements et ma gratitude à Monsieur **Salah AKKAL**, Professeur à l'Université frères Mentouri-Constantine 1, d'avoir accepté de présider ce jury, à Mme **Sonia CHABANI**, Docteure à l'université Mostefa Benboulaid Batna 2, à Mme **Narimane SEGUENI**, Docteure à l'université Salah Bounider-Constantine 3 et à Mme **Naima KHIRI-MERIBOUT**, Docteure à l'Université frères Mentouri-Constantine 1, qui ont accepté de juger ce travail.

Un grand merci à tous mes collègues de laboratoire *PHYSYNOR* étudiants et enseignants particulièrement à Azza, Linda, Aoutef, Houriya, Zineb, A celles et ceux que j'ai côtoyés à la paillasse.

Mes remerciements vont en premier à Selma, Ouissem, Moufida, Chama, Rania qui ont toujours été là dans les moments difficiles. Merci pour votre amitié, votre gentillesse et tout ce que m'avez appris.

Je tiens à exprimer un remerciement tout à fait spécial à mon mari Dr. Sofiane Ikhlef pour son aide considérable à la paillasse et à la rédaction des publications et de la thèse.

En fin je termine mes remerciements à ceux que j'ai de plus cher ma Mère et mon Père à qui je souhaite longue vie.

Liste des figures

Figure 1: Structure générale des complexes PEPPSI-Pd-NHCs	1
Figure 2: Complexes d'argent en catalyse.....	42
Figure 3: Complexes d'argent pour la polymérisation	43
Figure 4: Exemples de complexes d'argent biologiquement actifs.....	43
Figure 5: Spectres RMN ^1H du sel de benzimidazolium 5 et du complexe de PEPPSI-Pd NHCs 21 enregistrés dans le CDCl_3	47
Figure 6: Spectres RMN ^{13}C du sel de benzimidazolium 5 et du complexe de PEPPSI-Pd-NHCs 21 enregistrés dans le CDCl_3	48
Figure 7: Structure moléculaire de 18	49
Figure 8: Structure moléculaire de 21	50
Figure 9: Structure moléculaire de 22	50
Figure 10: Spectres RMN ^1H du sel 14 et du complexe 25 enregistrés dans le CDCl_3	55
Figure 11: Spectres RMN ^{13}C du sel 14 et du complexe 25 enregistrés dans CDCl_3	56
Figure 12: Spectres RMN ^1H du sel de benzimidazolium et du complexe d'argent NHCs enregistrés dans le CDCl_3	60
Figure 13: Spectres RMN ^{13}C du sel de benzimidazolium et du complexe d'argent NHCs enregistrés dans le CDCl_3	61
Figure 14: Exemples des dérivés du furane, de thiophène et de thiazole bioactif	84
Figure 15: Positionnement de la galantamine (a) et (25) dans le site actif AChE	142
Figure 16: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et le produit (25).....	143
Figure 17: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et (26) dans la totalité de la poche active de la BChE. Le même code couleur que celui de la figure 2 est utilisé.....	143
Figure 18: Positionnement de la galantamine (a) et (26) dans le site actif de la BChE. Le même code de couleur que celui de la figure	144
Figure 19: Positionnement de la galantamine (a) et le produit (31) dans le site actif de l'AChE	146
Figure 20: Positionnement de la galantamine (a) et le produit (31) dans le site actif de l'AChE entière.....	147
Figure 1: Positionnement de la galantamine (a) et (33) dans le site actif de la BChE.....	147
Figure 22: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et (33) dans la totalité de la poche active de la BChE.....	148

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	14
Tableau 2 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	18
Tableau 3 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	18
Tableau 4 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	19
Tableau 5 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés (18-23).....	45
Tableau 6 : les différents pics caractéristiques des sels (2-7) et des complexes (18-23)..	48
Tableau 7 : Données cristallines et paramètres de raffinement des complexes 18, 21 et 22	51
Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	52
Tableau 9 : les différents pics caractéristiques des sels (13-17) et des complexes (24-28)	56
Tableau 10 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.....	58
Tableau 11 : les différents pics caractéristiques des sels (2-8) et des complexes (29-34)...	62
Tableau 12 : Influence des conditions réactionnelles pour l'arylation directe catalysée en C-5 du 2-acétylfurane par le <i>p</i> -bromobenzaldéhyde.....	94
Tableau 13 : C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylfurane avec des bromures d'aryle.....	95
Tableau 14 : C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylthiophène avec des bromures d'aryle.....	96
Tableau 15 : Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-aldéhydefurane avec des bromures d'aryle.....	98
Tableau 16 : C5-arylation directe catalysée au palladium du 2-acétylfurane.....	101
Tableau 17 : Influence des conditions réactionnelles pour l'arylation directe catalysée en C-5 et C-2 de différents hétérocycles par le <i>p</i> -bromobenzaldéhyde.....	103
Tableau 18 : C2-arylation directe catalysée par le palladium (II)-NHC du 4,5-diméthylthiazole avec des bromures d'aryle.....	105
Tableau 19 : C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylthiophène avec des bromures d'aryle.....	106
Tableau 20 : Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylfurane avec des bromures d'aryle.....	107
Tableau 21 : Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du	

2-aldéhydefurane avec des bromures d'aryle.....	108
Tableau 22 : Activités antibactérienne et antifongique (CMI en µg /mL) des sels 2-8 et complexes 29-34	133
Tableau 23 : Activités antibactérienne et antifongique (CMI en µg /mL) des sels 2-8 et complexes 29-34	135
Tableau 24 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀) des complexes 18-23 anti-BChE.....	136
Tableau 25 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀) des complexes 24-28 anti-AChE.....	137
Tableau 26 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀) des complexes 24-28 anti-BChE.....	138
Tableau 27 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀) des complexes 29-34 anti-AChE.....	139
Tableau 28 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀) des complexes 29-34 anti-BChE.....	140
Tableau 29 : Concentration inhibitrice expérimentale (IC ₅₀), résultats du <i>docking</i> moléculaire et sélectivité des composés 24-28 vis-à-vis l'AChE et la BChE.....	141
Tableau 30 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC ₅₀), résultats du <i>docking</i> moléculaire et la sélectivité des composés 29-34 vis -à-vis l'AChE et la BChE.....	144

Liste des schémas

Schéma 1 : Première réaction mettant en évidence le carbène comme intermédiaire réactionnel.....	6
Schéma 2 : Différents types de NHCs 1-7 décrits dans la littérature.....	6
Schéma 3 : Synthèse du premier complexe de chrome portant un carbène <i>N</i> -hétérocyclique par Öfele.....	7
Schéma 4 : Synthèse du premier complexe de mercure portant un carbène <i>N</i> -hétérocyclique par Wanzlick.....	8
Schéma 5 : Préparation d'un complexe de platine par la méthode de Lappert.....	8
Schéma 6 : Représentation de l'équilibre de Wanzlick dans le cas de l'oléfine décrite par Hahn.....	9
Schéma 7 : Synthèse du premier carbène libre par déportation de son précurseur imidazolium à l'aide d'une base par Arduengo.....	10
Schéma 8 : Synthèse de complexes métalliques par déprotonation puis métallation.....	11
Schéma 9 : Synthèse de complexes métalliques par chauffage puis métallation.....	12
Schéma 10 : Synthèse de complexes métalliques par isolation du carbène puis métallation...	12
Schéma 11 : Synthèse de complexes métalliques par Transmétallation.....	13
Schéma 12 : Synthèse des sels de benzimidazoles.....	13
Schéma 13 : Synthèse des adamantyl-toluènes.....	17
Schéma 14 : Synthèse des bromoadamantanes.....	18
Schéma 15 : Synthèse des sels d'imidazoles.....	19
Schéma 16 : Préparation de complexes du palladium par abstraction de proton.....	40
Schéma 17 : Préparation de complexes de palladium par transmétallation.....	41
Schéma 18 : Synthèse de complexes métalliques NHC-Ag (I).....	42
Schéma 19 : Synthèse des complexes de type PEPPSI de palladium.....	44
Schéma 20 : Synthèse des complexes de type PEPPSI-Pd-NHCs.....	52
Schéma 21 : Synthèse des complexes d'argent.....	57
Schéma 22 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des complexes Ag(I)-NHCs...	63
Schéma 23 : Arylation directe de Nakamura.....	85
Schéma 24 : Arylation directe d'Ohta.....	85
Schéma 25 : Arylation directe d'Ohta.....	86

Schéma 26 : Arylation directe de Kumar.....	86
Schéma 27 : Arylation directe Bellaina.....	87
Schéma 28 : Arylation directe de Kumpulainen et Pohjakallio.....	87
Schéma 29 : Arylation régiosélective des thiophènes substitués en C3 avec des iodures d'aryles.....	88
Schéma 30 : Influence de l'encombrement stérique sur l'arylation directe du thiophène..... substitué en C3.....	89
Schéma 31 : Arylation en C4 d'un furane possédant un atome de fluor sur la position 3.....	90
Schéma 32 : Influence du ligand utilisé sur la régiosélectivité de l'arylation de 2-aryl-3-méthoxythiophène.....	90
Schéma 33 : Arylation directe catalysée au ruthénium.....	91
Schéma 34 : Arylation directe catalysée au rhodium.....	91
Schéma 35 : Arylation directe catalysée au cuivre.....	92
Schéma 36 : Arylation directe catalysée au nickel.....	92
Schéma 37 : Arylation directe catalysée à l'iridium.....	92
Schéma 38 : Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation directe C-2 et C-5.....	110
Schéma 39 : Structures des sels et complexes testés.....	132
Schéma 40 : Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base de benzimidazole inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	135
Schéma 41 : Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	137
Schéma 42 : Structures des complexes Ag-NHCs testés.....	139

Liste des abréviations et symboles chimiques

AChE: Acétylcholinestérase
Ad: Adamantyle
AIBN: 2, 2'-Azobisisobutyronitrile
Å: Angstrom
BChE : Butyrylcholinestérase
Cat: Catalyseur
CCM : Chromatographie sur couche mince
°C: Degré Celsius
Cp: cyclopentadiène
DCM: Dichlorométhane
DMF: *N, N*-diméthylformamide
DMSO: Diméthylsulfoxyde
DMAc: Diméthylacetamide
 δ : Déplacement chimique
Éq.: Équivalent
Et₂O: Ether diéthylique
g, mg: Gramme, milligramme
h : Heure
Hz, MHz: Hertz, Mégahertz
IC₅₀: Concentration inhibitrice médiane.
InCl₃: Chlorure d'indium
IR: Spectrométrie infrarouge
J: Constante de couplage
KBr: Bromure de potassium
K₂CO₃: Carbonate de potassium
KOH: Hydroxyde de potassium
L, mL: Litre, millilitre
MgSO₄: Sulfate de magnésium
min: Minute
mmol: Millimole

NaH: Hydrure de sodium

NaOH: Hydroxyde de sodium

NBS: *N*-bromosuccinimide

NHCs: Carbènes *N*-hétérocycliques

PCy₃: Tricyclohexylphosphine

PdCl₂: Chlorure de palladium

PEPPSI: *Pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation*

pH: Potentiel d'hydrogène

PPh₃: Triphénylphosphine

ppm: Partie par million

Py: Pyridine

Rdt: Rendement

RMN: Résonance magnétique nucléaire

T.a: Température ambiante

***t*-BuOK:** *Tert*-butylate de potassium

THF: Tétrahydrofurane

T_{fus}: Température de fusion

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur :

Un spectromètre Bruker 400, fonctionnant à 400 MHz pour RMN ^1H et 100 MHz pour RMN ^{13}C .

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle δ et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé comme référence interne ($\delta = 0$). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme CDCl_3 .

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

J = constante de couplage en Hz, **s** = singulet, **d** = doublet, **t** = triplet, **dd** = doublet de doublets, **td** = triplet de doublets, **tt** = triplet de triplets, **m** = multiplet.

Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer 100 Gladi ATR FT / IR.

Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion :

Les points de fusion des différents produits ont été déterminés en utilisant un appareil à point de fusion automatique Stuart (SMP-40).

Chromatographies :

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Merck 60 (70-230 mesh ASTM), préparatives sur plaques en verre recouvertes de gel de silice HF254, analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 et 365 nm.

Analyses élémentaires :

Les analyses élémentaires ont été effectuées par ElementarVario EL III Carlo Erba 1108.

Activité biologique :

DS-11 FX + (UV, Blue, rouge, vert) Spectrophotomètre / Fluoromètre, Allsheng AMR-100 Microplate Reader AC120 ~ 240V, 50/60 Hz plate reader, Daihan WIS 20 et 20 R Agitateurs-

Incubateurs avec refroidissement, NF 800 Centrifuge, plaque à 96 puits, tubes Eppendorf, micro pipette.

Solvants et réactifs utilisés :

Les solvants et les réactifs sont utilisés sans purification préalable.

Table des matières

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

Partie I : Synthèse des carbènes N-hétérocycliques à base d'imidazole et de benzimidazole et complexation au moyen de palladium et d'argent

Chapitre 1 : La chimie des carbènes N-hétérocycliques

1. Introduction.....	6
2. Historique.....	7
3. Utilisation des NHCs en catalyse homogène	10
4. Synthèse des complexes à base de ligands carbènes N-hétérocycliques.....	11
4.1. Déprotonation puis métallation	11
Dans cette voie de synthèse on utilise souvent des bases t-BuOK et les hydrures métalliques. Cette méthode est la plus générale.	11
4.2. Chauffage puis métallation	12
4.3. Isolation du carbène puis métallation	12
4.4. Transmétallation	12
5. Résultats et discussion.....	13
5.1. Synthèse des sels de benzimidazoles.....	13
5.2. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés	15
5.2.1. Spectroscopie infrarouge.....	16
5.2.2. Résonance magnétique nucléaire du proton	16
5.2.3. Résonance magnétique nucléaire du carbone-13.....	16
5.3. Synthèse des sels d'imidazoles.....	17
5.3.1. Synthèse de 1-(4-méthylphényl) adamantane (1) et 1,3-diméthyl -5-adamantanetoluène.....	17
5.3.2. Synthèse de 1-(4-bromométhylphényl)adamantane et 1-(4-bromométhyl)-3,5-diméthyladamantane	18
5.3.3. Synthèse des sels N-hétérocycliques adamantylés.....	19
5.3.4. Spectroscopie infrarouge.....	20
5.3.5. Résonance magnétique nucléaire du proton	20
5.3.6. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13	21
6. Conclusion.....	21

Partie expérimentale.....	23
---------------------------	----

Chapitre 2 : Synthèse des complexes Métal-carbènes N-hétérocycliques

1. Le palladium.....	40
1.1. Méthodes de préparation des complexes du palladium	40
1.1.1. Préparation de complexes du palladium par abstraction de proton	40
1.1.2. Préparation de complexes de palladium par transmétallation.....	41
2. L'argent.....	41
2.1. Utilisation des complexes d'argent	42
2.1.1. Catalyse.....	42
2.1.2. Polymérisation	43
2.1.3. Dans le domaine biologique	43
3. Résultats et discussion.....	44
3.1. Synthèse et activité catalytique des complexes [PdBr ₂ (benzimidazole-2-ylidène) (Pyridine)].....	44
3.1.1. Synthèse des complexes de type PEPPSI palladium	44
3.1.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés	44
3.1.3. Caractéristiques spectroscopiques des complexes synthétisés.....	46
3.1.3. a. Spectroscopie infrarouge.....	46
3.1.3. b. Résonance magnétique nucléaire du proton.....	46
3.1.3. c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.....	47
3.1.4. Etude cristallographique	48
3.2. Synthèse des complexes N-benzyladamantyl et N-benzyl diméthyladamantyl [PdBr ₂ (imidazol-2-ylidène) (pyridine)] et étude de leur d'activité catalytique.....	52
3.2.1. Synthèse des complexes de type PEPPSI-Pd-NHCs	52
3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés	52
3.2.3. Caractéristiques spectroscopiques des complexes synthétisés	53
3.2.3. a. Spectroscopie infrarouge.....	53
3.2.3. b. Résonance magnétique nucléaire du proton.....	54
3.2.3. c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.....	55
3.3. Synthèse de nouveaux complexes d'argent N-hétérocycliques.....	57
3.3.1. Préparation des complexes Ag(I)-NHCs	57
3.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés	57
3.3.2. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés.....	59

3.3.2. a. Spectroscopie infrarouge.....	59
3.3.2. b. Résonance magnétique nucléaire du proton.....	59
3.3.2.c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13.....	61
3.3.3. Mécanisme de formation de complexes	62
4. Conclusion.....	63
Partie expérimentale.....	64
1. Synthèse des complexes 18-33	64
2. Synthèse des complexes d'argent 23-34.....	75
Mode opératoire	75
Partie II : Activité biologique, modélisation moléculaire et pouvoir catalytique des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques	
Chapitre 1 : Arylation directe pallado-catalysée de la liaison C-H des composés hétéroaromatiques	
Les réactions d'arylation directe pallado-catalysées.....	83
1. Introduction	83
2. Historique de la réaction.....	84
3. Sélectivité de l'arylation directe d'hétéroaromatiques catalysée par des complexes de palladium	87
3.1. Arylation sélective en C2/C5	87
3.2. Arylation sélective en C3/C4	89
4. L'utilisation d'autres métaux autre que le palladium (Ru, Rh, Ni, Ir, Cu) dans l'arylation directe	91
4.1. Le ruthénium	91
4.2. Le rhodium.....	91
4.3. Le cuivre	91
4.4. Le nickel.....	92
4.5. L'iridium	92
5. Résultats et discussion.....	93
5.1. Activité catalytique des complexes [PdBr ₂ (benzimidazol-2-ylidène) (Pyridine)]	93
5.2. Optimisation	93
5.2. Généralisation de la réaction	95
Remarque.....	100

5.3. Teste d'empoisonnement au mercure	101
6. Activité catalytique des complexes <i>N</i> -benzyladamantyl et <i>N</i> -benzyl diméthyladamantyl [PdBr ₂ (imidazol-2-ylidène) (pyridine)]	102
6.1. Optimisation	102
6.2. Généralisation de la réaction	104
6.3. Mécanisme réactionnel proposé	109
7. Conclusion	111
Parte expérimentale	112
1. Synthèses de C-2 et C-5 arylés	112
Chapitre 2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes	
<i>N</i>-hétérocycliques	
1. Introduction	126
2. Rappel sur l'activité antibactérienne	126
2.1. Généralités sur les bactéries	127
2.2. Techniques d'études in-vitro du pouvoir antimicrobien	127
3. Rappel sur l'activité anticholinestérase (AChE/BChE).....	128
3.1. Mesure de l'activité enzymatique	128
3.2. Evaluation in vitro de l'activité enzymatique	129
3.3. Mesure de la concentration inhibitrice médiane (IC ₅₀).....	129
4. La modélisation moléculaire des complexes NHCs	129
4.1. Les simulations de docking.....	130
5. Résultats et discussions	131
5.1. Activité antimicrobienne	131
5.2. L'activité anticholinestérase (AChE/BChE)	134
5.2.1. Evaluation de l'activité anti-cholinestérase de complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs ...	134
5.2.1.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base de benzimidazole 18-23	134
5.2.1.2. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole testés	136
5.3. Les complexes d'argent	139
6.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs	141
6.1.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole	141
6.2. Les complexes d'argent	144
7. Conclusion	148
Partie expérimentale	149

1. Protocole expérimental d'activité antimicrobienne	149
2. Mode opératoire de l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase	149
3. <i>Docking</i> moléculaire	150
Conclusion générale	153
Annexe	155
Publications	171

Introduction générale

Introduction générale

La chimie organométallique est l'union entre la chimie organique et inorganique au sein d'une même molécule. L'association d'un centre métallique avec un ligand organique *via* une liaison carbone-métal modifie profondément les propriétés de ces deux sous-unités prises séparément.

D'autre part, la catalyse homogène constitue un outil de choix pour le développement et l'élaboration des molécules complexes. Elle implique l'utilisation de métaux de transition associés à des ligands. Bien que de faibles quantités de complexes soient généralement utilisées, les métaux catalytiques restent souvent coûteux. Les complexes de type PEPPSI (*Pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation*) présentent deux avantages importants. Le premier et le plus important est le comportement labile de coordination du groupe pyridine qui facilite la liaison des substrats au complexe lors de l'étape d'addition oxydante (Figure 1). Deuxièmement, les complexes de carbènes *N*-hétérocycliques au palladium (Pd-NHCs) de type PEPPSI sont plus faciles à manipuler car ils ont une stabilité élevée à l'oxygène et à l'eau.¹ Au cours de la dernière décennie, la synthèse et les propriétés catalytiques de divers complexes PEPPSI-Pd-NHCs de ont été rapportés en raison de ces avantages.²

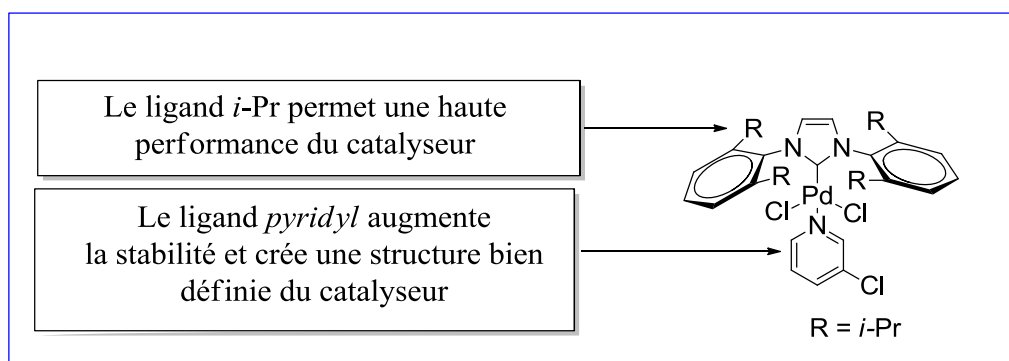


Figure 2: Structure générale des complexes PEPPSI-Pd-NHCs

La réaction d'arylation directe représente une alternative idéale aux réactions de couplage croisé conventionnelles. Ce processus minimise non seulement la formation de sous-produits, mais aussi présente un grand avantage car il facilite énormément le protocole

¹ C. J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743.

² C. Valente, S. Çalimsiz, K.H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M.G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3314.

opérateur de cette réaction assez importante en synthèse organique.³ En effet, à ce jour, la procédure fournit une technique précieuse et simple pour la synthèse des hétéroaryles.⁴ La formation de liaisons C (sp²) -C (sp²) a pris une place prodigieuse en synthèse organique contemporaine, en raison des nombreuses applications des composés hétéroaromatiques tels que les produits pharmaceutiques, cosmétiques et produits naturels.⁵ Les dérivés de thiophène, de furane et de thiazole présentent une activité biologique intéressante et un intérêt considérable en chimie pharmaceutique. En raison de ces propriétés, la découverte de voies simples et directes pour accéder aux dérivés d'hétéroarènes à l'aide d'un système catalytique simple reste un défi important pour les chimistes organiques.

Par ailleurs, les complexes d'argent de carbènes *N*-hétérocycliques (Ag-NHCs) ont également attiré l'attention des chercheurs depuis les dernières décennies. Pour lesquelles de nombreux complexes étaient synthétisés et testés pour leur potentiel antimicrobien et anticancéreux.

L'objectif de nos travaux de thèse était la synthèse de plusieurs séries de complexes de palladium et d'argent de carbènes *N*-hétérocycliques à base de benzimidazole et d'imidazole Ag-NHCs et Pd-NHCs) afin de tester d'une part leur activité biologique éventuelle, et d'autre part leur potentiel catalytique dans des réactions d'arylation directe.

Les résultats de ces travaux sont répartis en deux parties, chacune est scindée en deux chapitres en plus d'une introduction et de conclusion générales :

Le premier chapitre sera consacré à la préparation de ligands carbènes *N*-hétérocycliques de benzimidazoles et d'imidazole. .

Dans le deuxième volet de ce chapitre, nous allons procéder à la préparation d'autres carbènes *N*-hétérocycliques encombrés comportant le motif adamantyl.

Dans le deuxième chapitre, nous allons discuter la synthèse d'une nouvelle série de complexes Pd-NHCs de type PEPPSI à base de benzimidazole ou d'imidazole par une méthode similaire à celle rapportée dans la littérature.

Les complexes Ag-NHCs ont été par la suite synthétisés selon la méthode décrite par Lin et Wang.⁶

³ a) M. Miura, T. Satoh, L. Ackermann (Ed.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, pp, 335.

b) J.Q. Yu, Z. Shi (Eds.), Springer, Berlin, Heidelberg **2010**, 292.

⁴ F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2680.

⁵ İ. Özdemir, O. Çiftçi, E. Evren, N. Gürbüz, N. Kaloğlu, N. B. Türkmen, Ş. Yaşar, E. Üstün, N. Hamdi, L. Mansour, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* **2020**, 506, 119530.

⁶ H. M. J. Wang, I. B. J. Lin, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 17, 972.

Dans la deuxième partie de la thèse, nous allons tester dans un premier lieu le pouvoir catalytique de ces complexes dans la réaction d'arylation directe. Cette réaction d'arènes avec des halogénures d'aryle, catalysée habituellement par des métaux de transition est apparue comme une méthode efficace pour la préparation des dérivés hétéroarène telle que les thiophènes, les furanes et les thiazoles. Jusqu'à présent, toutes les procédures rapportées pour l'arylation *via* l'activation de la liaison C–H d'hétéroarènes utilisent des catalyseurs au palladium associé à des ligands sophistiqués. Par conséquent, la découverte de conditions plus efficaces et plus sélectives permettant des rendements élevés de produits, pour cette réaction serait un avantage considérable.

La stratégie poursuivie consiste à étudier la réactivité de 2-acétylthiophène, 2-acétylfurane et 2-carboxaldéhydefurane dans l'arylation directe en C-5 catalysée par les complexes Pd-NHC préparés ultérieurement.

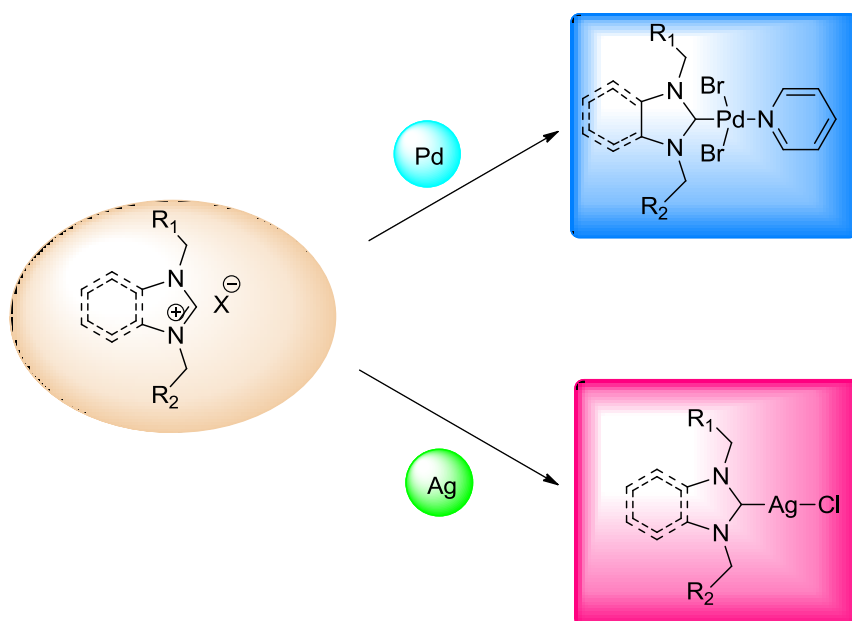
Le dernier chapitre de ce travail sera consacré aux tests des activités biologiques des produits préparés. Par ailleurs, une étude théorique au moyen du Docking moléculaire a été effectuée. A l'issue de ces calculs purement théoriques, nous avons pu confirmer les résultats expérimentaux de l'activité anticholinestérase réalisée précédemment sur les complexes NHCs.

Ainsi, toutes les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que la RMN ^1H , la RMN ^{13}C , l'analyse élémentaire et les RX.

Ces travaux ont fait l'objet de deux publications internationales :

- "Synthesis of [PdBr₂ (Benzimidazole-2-ylidene)(Pyridine)] complexes and their catalytic activity in the direct C-H bond activation of 2-Substituted heterocycles", *Polyhedron* 199 (2021) 115091.
- "New Silver *N*-Heterocyclic Carbenes Complexes: Synthesis, Molecular Docking Study and Biological Activities Evaluation as cholinesterases inhibitors and antimicrobials", *Journal of Molecular Structure* 1238 (2021) 130399.

Partie I : Synthèse des carbènes N-hétérocycliques à base d'imidazole et de benzimidazole et complexation au moyen de palladium et d'argent



Chapitre 1 : La chimie des carbènes N-hétérocycliques

1. Introduction

La fonction carbène correspond à un atome de carbone divalent neutre, ayant deux électrons non contraignants. Cet atome ne respecte pas la règle de l'octet, car il n'en a que six électrons de valence. La forte réactivité des carbènes s'explique principalement par leur structure électronique. Ils sont à la fois électrophiles et nucléophiles. Leur existence comme intermédiaires réactionnels a longtemps été postulée, mais la première démonstration de carbènes date des années 50 lors d'une réaction de cyclo-propanation du cyclohexène avec du chloroforme (**Schéma 1**).⁷

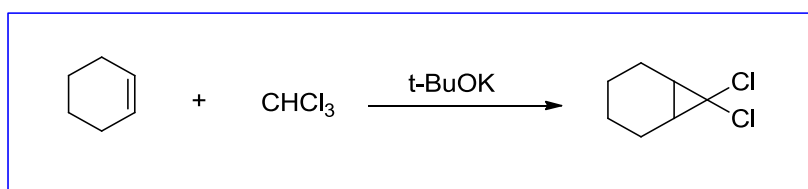


Schéma 1: Première réaction mettant en évidence le carbène comme intermédiaire réactionnel.

Les carbènes *N*-hétérocycliques (*N*-hétérocycliques carbènes nous les abrégons NHCs), inclus dans un hétérocycle comprenant au moins un atome d'azote, et constituent une sous-classe de diaminocarbènes, dans lesquels les deux atomes d'azote sont en position α et α' du carbone carbène,⁸ et sont liés par une chaîne généralement carbonée. Depuis une quinzaine d'années, ces composés font l'objet d'un grand intérêt pour leur aptitude en tant que ligands aux métaux de transition et leurs propriétés catalytiques qui en résultent. Ces espèces sont en effet connues depuis un demi-siècle, période pendant laquelle elles ont été relativement peu étudiées. Des tailles d'hétérocycle variant de 4 à 7 atomes ont été synthétisées ces dernières années (**Schéma 2**).

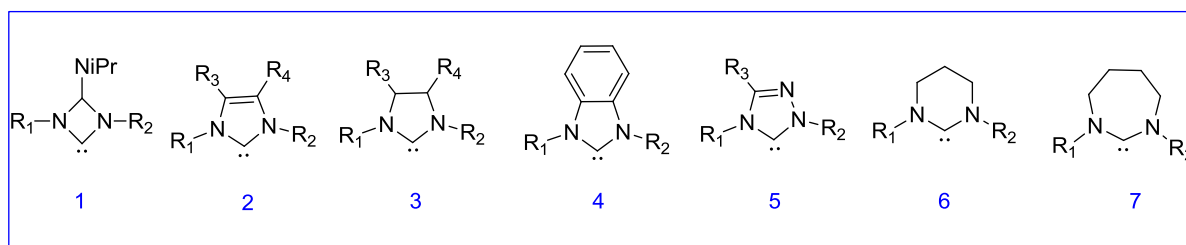


Schéma 2 : Différents types de NHCs **1-7** décrits dans la littérature.

⁷ Von E. Doering, W. Hoffmann, A. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.

⁸ M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 13384.

2. Historique

La chimie des carbènes *N*-hétérocycliques est connue depuis les années 60. En effet, Wanzlick et Öfele.⁹ ont isolé les premiers complexes présentant des carbènes *N*-hétérocycliques. A cette époque, Öfele travaillait sur les réactions de décomposition des complexes ioniques de chrome (**Schéma 3**). Il a utilisé des hydrures de chrome pour réduire les ions pyridinium par transfert d'hydrogène. Cependant, en essayant d'étendre cette méthode aux sels d'imidazolium, il a utilisé une réaction d'abstraction de protons au lieu du transfert d'hydrure attendu.

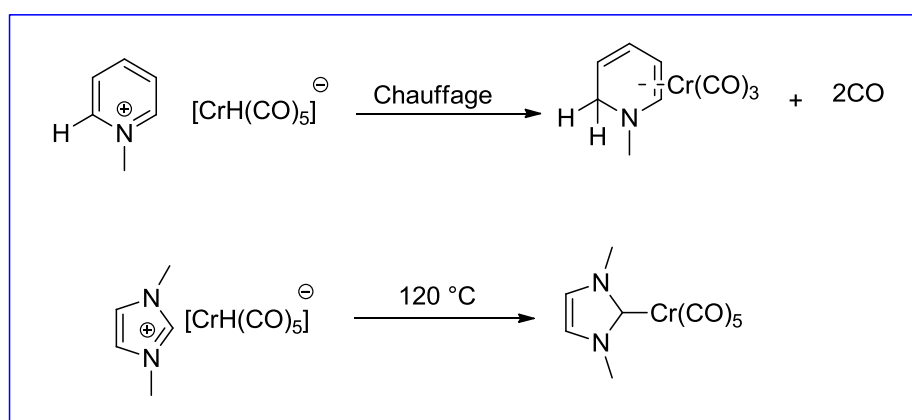


Schéma 3 : Synthèse du premier complexe de chrome portant un carbène *N*-hétérocyclique par Öfele.

Par la suite, Wanzlick a développé une méthode inédite pour la synthèse d'un complexe de carbène en une seule étape. En effet, l'addition du sel d'imidazolium sur l'acétate de mercure a entraîné une réaction d'abstraction de protons, suivi de la coordination du carbène *N*-hétérocyclique ainsi généré (**Schéma 4**).¹⁰

⁹ a) H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141.

b) K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42.

¹⁰ a) H. J. Schönherr, W. Wanzlick, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 1037.

b) H.J. Schönherr, H. W. Wanzlick, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1037.

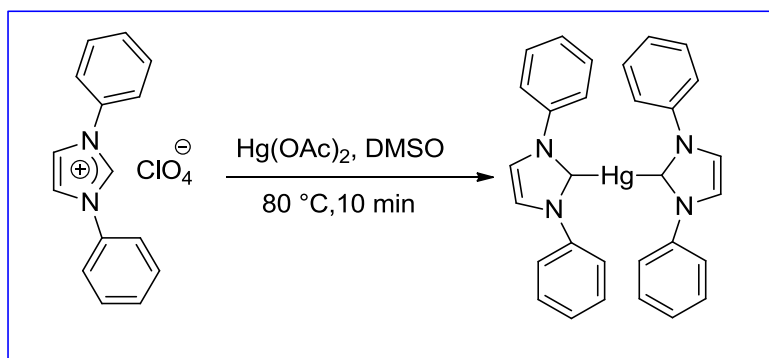


Schéma 4 : Synthèse du premier complexe de mercure portant un carbène *N*-hétérocyclique par Wanzlick.

Au début des années soixante-dix, le groupe de Lappert¹¹ s'est intéressé à la chimie de coordination de ces ligands. Le travail de ce groupe porte principalement sur des composés dérivés du platine,¹² de palladium et de ruthénium.¹³ Ainsi, ils ont décrit la formation d'un complexe de platine (II) par la dissociation des oléfines du bis-(*N, N*-diphényl)-imidazole (**Schéma 5**). Ce type de réaction n'a pas été observé auparavant avec des composés acycliques similaires. La coordination de ces composés n'est obtenue qu'entre l'oléfine et le métal. Cette méthode a été étendue par la suite à d'autres métaux et à différentes oléfines.¹⁴

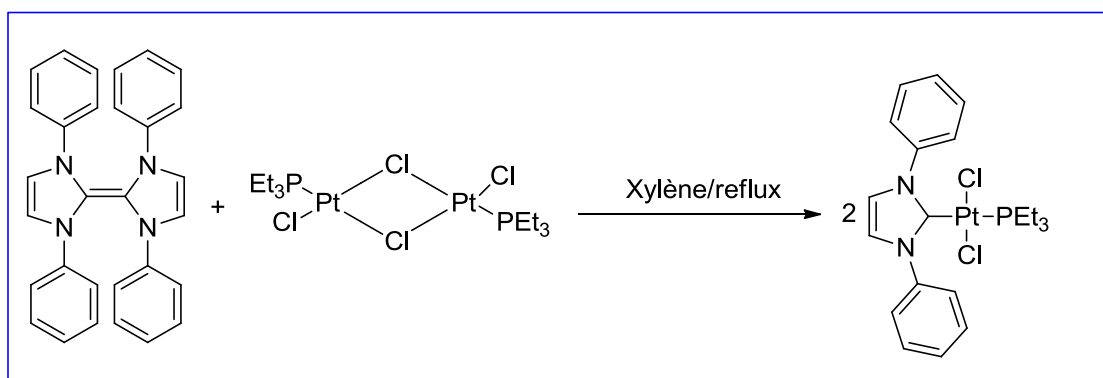


Schéma 5 : Préparation d'un complexe de platine par la méthode de Lappert.

¹¹ D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545.

¹² J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, Lj. Manojilovi-Muir, K.W. Muir, *J. Chem. Soc.* **1971**, 400.

¹³ a) D. J. Cardin, B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1973**, 514.

b) B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1973**, 906.

c) B. Cetinkaya, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1974**, 514.

¹⁴ a) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1976**, 644.

b) A. J. Hartshorn, M. F. Lappert, K. Turner, *J. Chem. Soc.* **1978**, 348.

c) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1978**, 826.

d) M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1978**, 837.

e) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, S. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1979**, 1929.

Par la suite Denk et Hahn.¹⁵ ont prouvé la dissociation de l'oléfine en deux espèces carbéniques puis complexation avec le métal. Cependant, à cette période, la théorie accentuée par l'existence de cet équilibre en utilisant des oléfines avec des substituants volumineux sur les atomes d'azote.¹⁶ L'exemple décrit par Hahn est le plus significatif dans son cas, l'oléfine évolue spontanément, à température ambiante, vers la forme carbène (**Schéma 6**).¹⁷

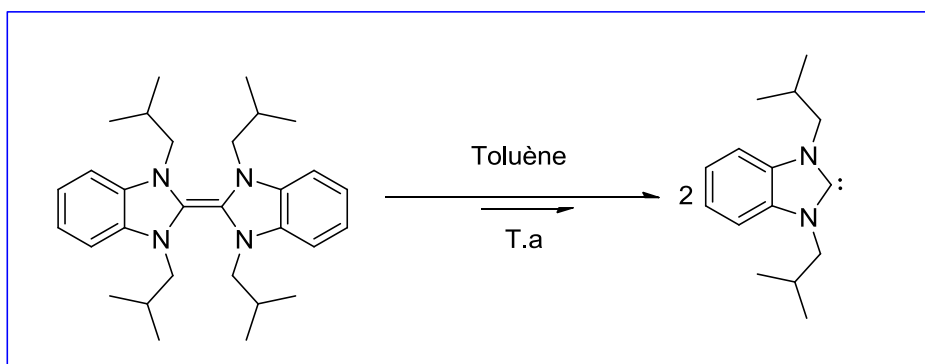


Schéma 6 : Représentation de l'équilibre de Wanzlick dans le cas de l'oléfine décrite par Hahn.

Au début des années 1990, Arduengo et *al.*¹⁸ ont décrit d'abord la formation d'un carbène N-hétérocyclique stable et cristallin (**schéma 7**).¹⁹ Ce composé a été obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium correspondant. La stabilité du carbène préparé est renforcée par les deux groupements adamantyles très volumineux, positionnés sur l'azote, empêchant la réaction de dimérisation qui avait été observée jusqu'à là.

¹⁵ D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2518

¹⁶ H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2055.

¹⁷ a) M. K. Denk, K. Hatano, M. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2057.

b) F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 541.

¹⁸ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. A. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361

¹⁹ a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. A. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530.

b) A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11027.

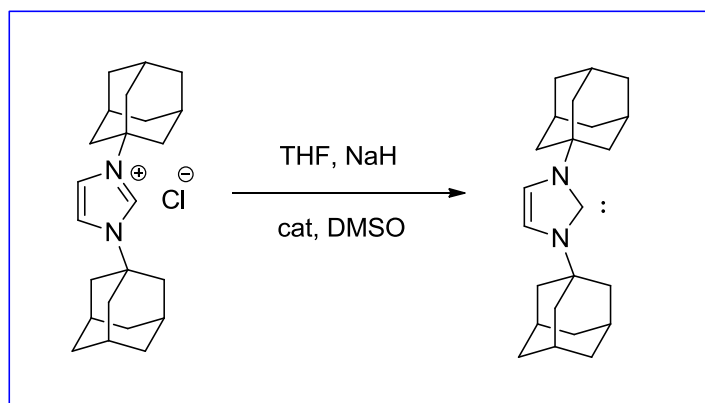


Schéma 7: Synthèse du premier carbène libre par déportation de son précurseur imidazolium à l'aide d'une base par Arduengo.

Cette découverte a conduit à un regain d'intérêt pour les carbènes *N*-hétérocycliques. Actuellement, un très grand nombre de précurseurs de NHCs ont été développés et il est même possible de trouver des structures de carbènes libres.²⁰ De plus, la chimie de coordination autour de ces ligands a également été bien développée, permettant de définir certaines de leurs propriétés. De nombreuses revues rassemblent les principaux travaux qui ont été réalisés sur ce sujet au cours des vingt dernières années.²¹

3. Utilisation des NHCs en catalyse homogène

En 1995, Herrmann et *al.* ont décrit pour la première fois l'activité des complexes de carbènes en catalyse.²² Depuis lors, le nombre de réactions catalysées par les complexes des métaux de transitions ayant des ligands NHCs ont augmenté de façon spectaculaire.²³ Les complexes carbéniques présentent des caractéristiques très avantageuses pour une catalyse homogène. Premièrement, les catalyseurs incorporant de tels ligands sont particulièrement robustes en raison de la densité électronique élevée induite par le NHC et de son encombrement stérique. De plus, les précurseurs des NHCs sont généralement stables vis-à-vis de l'eau et de l'air, ce qui est un avantage par rapport aux phosphines souvent sensibles à l'air. Les NHCs peuvent être considérés à première vue comme des analogues des phosphines

²⁰ X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Meyer, *Organometallics*. **2003**, 22, 3016.

²¹ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.

²² W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371.

²³a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.

b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768.

qu'ils remplacent également avantageusement dans plusieurs réactions de manière très efficace.²⁴

En 2006 Organ et al.²⁵ ont ensuite optimisé une série de complexes de type Pd(NHC) (Cl)₂(3-chloropyridine) et sont parvenus à développer l'un des systèmes les plus actifs connus à ce jour pour le couplage entre des halogénures d'aryles et des acides boroniques très encombrés.²⁶ Les NHCs sont maintenant devenus extrêmement populaires car de nouveaux systèmes catalytiques originaux utilisant les NHCs comme ligands apparaissent continuellement dans la littérature.²⁷

4. Synthèse des complexes à base de ligands carbènes N-hétérocycliques

Les carbènes N-hétérocycliques peuvent former des complexes avec tous les types de métaux. Il existe de nombreuses voies de synthèse de ces complexes, les plus utilisées sont les suivantes :

4.1. Déprotonation puis métallation

Dans cette voie de synthèse on utilise souvent des bases *t*-BuOK et les hydrures métalliques. Cette méthode est la plus générale.²⁸

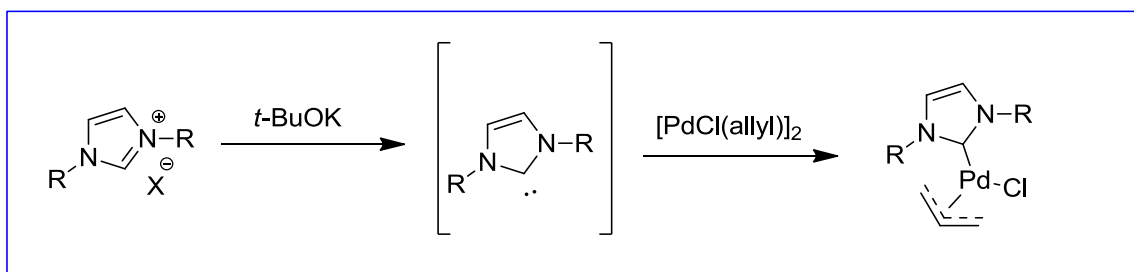


Schéma 8 : Synthèse de complexes métalliques par déprotonation puis métallation.

²⁴ T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 582, 362.

²⁵ C. J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743.

²⁶ M. G. Organ, S. Calimsiz, M. Sayah, K. H. Hou Hoi, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1.

²⁷ a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14190.

b) N. Marion, R. S. Ramon, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 448.

c) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5792.

²⁸ T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12.

4.2. Chauffage puis métallation

Il existe plusieurs méthodes qui permettent de générer le carbène par simple chauffage suivi d'une métallation.²⁹

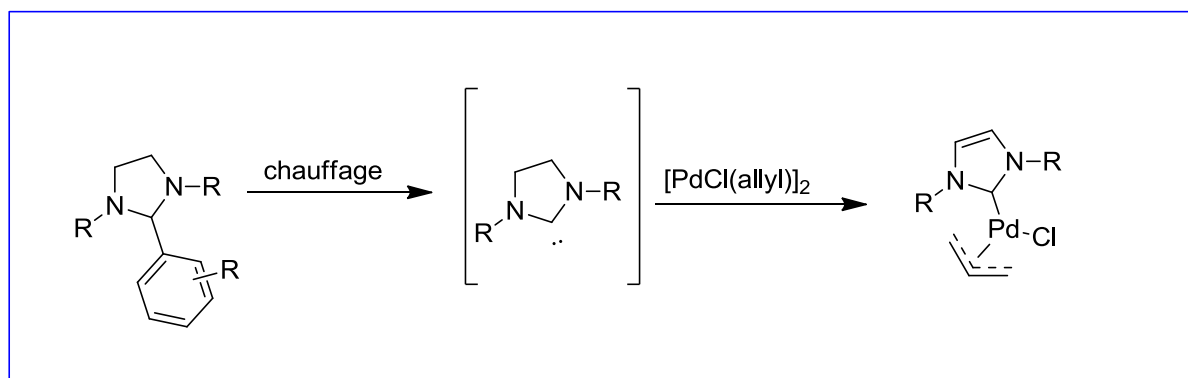


Schéma 9 : Synthèse de complexes métalliques par chauffage puis métallation.

4.3. Isolation du carbène puis métallation

Cette méthode consiste à déprotoner le carbène par une base forte telle que NaH. Le carbène obtenu peut alors être directement métallé.³⁰

Les précurseurs imidazolium précédemment cités permettent également d'isoler le carbène par simple chauffage. La métallation peut ensuite se faire par différentes méthodes y compris le clivage des complexes dimériques ou des clusters.³¹

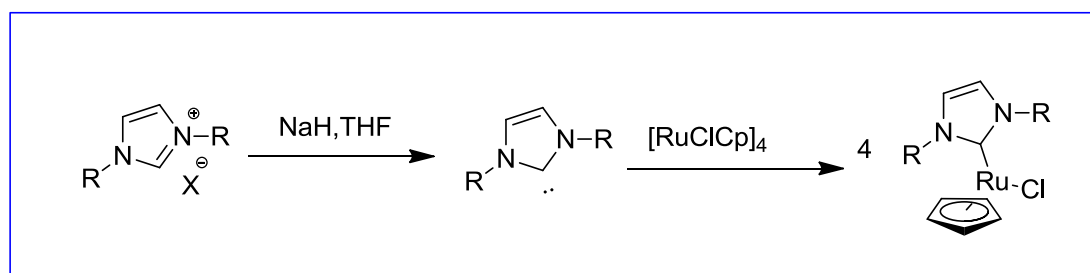


Schéma 10 : Synthèse de complexes métalliques par isolation du carbène puis métallation.

4.4. Transmétallation

Cette méthode très efficace, qui permet, généralement à partir du complexe d'argent, d'obtenir plusieurs complexes avec différents métaux à différents degrés d'oxydation : Au,

²⁹ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Chem. Eur.* **2004**, 10, 4073.

³⁰ A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, 12, 3405.

³¹ J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674.

Cu, Ni, Pd, Pt, Rh, Ir, Ru. Cette réaction peut généralement se faire à l'air et en présence d'eau, et se déroule mieux avec des carbènes insaturés qu'avec des carbènes saturés.

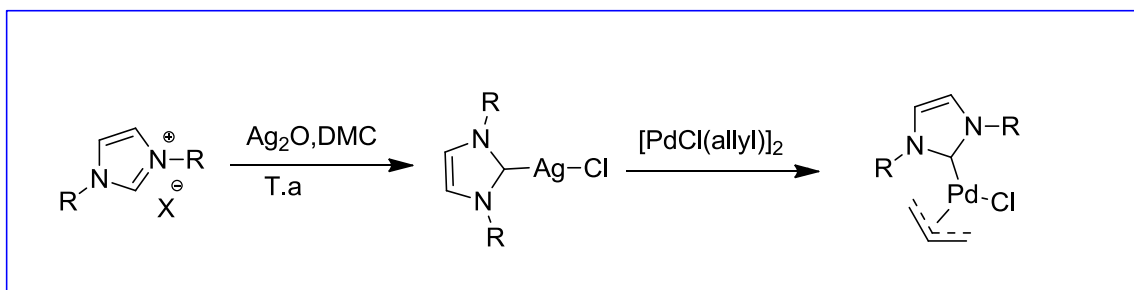


Schéma 11 : Synthèse de complexes métalliques par Transmétallation.

5. Résultats et discussion

5.1. Synthèse des sels de benzimidazoles

Les sels de benzimidazoles 1,3-disubstitués sont obtenus par *N*-alkylation des benzimidazoles. En effet les cibles **2-8** ont été préparées *via* la réaction de *N*-alkylation en deux étapes comme c'est illustré sur le **Schéma 12**. Dans la première étape nous avons impliqué le benzimidazole dans une réaction d'alkylation avec le 2-chlorométhyl-1,3-dioxalane dans le DMSO et en présence du KOH à 80 °C pendant 72h. La première *N*-alkylation du benzimidazole augmente la réactivité de deuxième atome d'azote. L'addition de l'autre agent alkylant sur l'atome d'azote restant donne accès aux les sels de benzimidazolium 1,3-disubstitués désirés (**Schéma 12**).

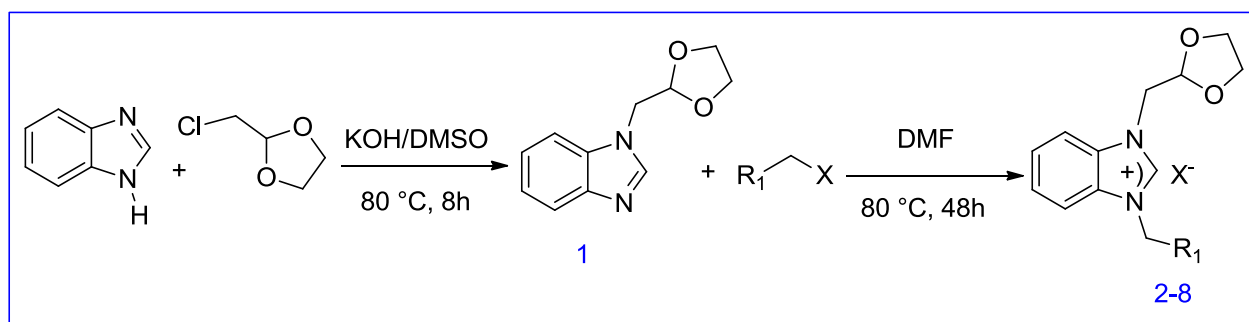
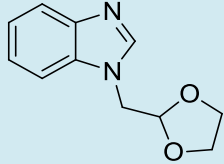
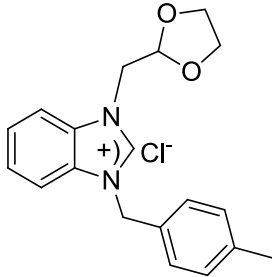
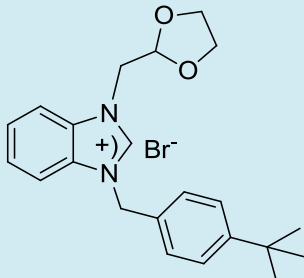
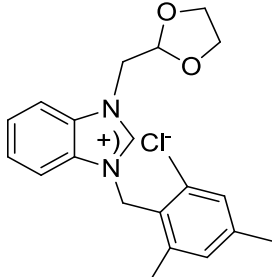


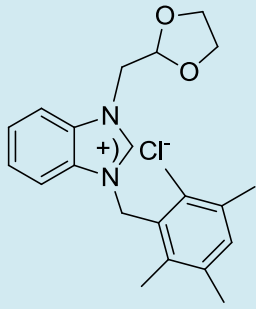
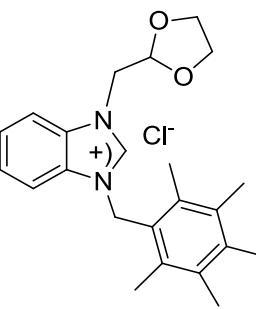
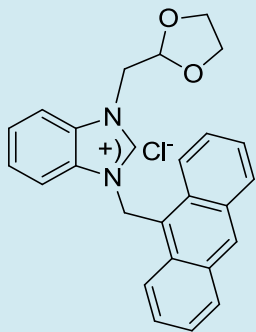
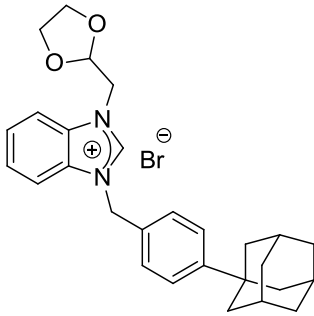
Schéma 12 : Synthèse des sels de benzimidazoles.

Les nouveaux sels de benzimidazolium 1,3-disubstitués ont été préparés en faisant réagir le 1-(1,3-dioxalan-2-yl méthyl)-benzimidazole **1** avec différents halogénures d'alkyles dans le DMF à 80°C pendant 48h. Les sels de benzimidazolium **2-8** sont stables à l'air et à l'humidité à l'état solide et en solution. Les sels obtenus sont solubles dans les solvants polaires tels que : le méthanol, l'éthanol, le DMSO et l'eau. D'autre part, ils sont insolubles

dans les solvants moyennement polaires aprotiques comme l'éther diéthylique.

Tableau 1 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

N°	Composé	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Aspect et Couleur
1		94	-	Huile marron
2		72	142-143	Solide blanc
3		94	140-141	Solide blanc
4		71	188-189	Solide blanc

5		78	167-168	Solide blanc
6		78	167-168	Solide blanc
7		58	197-198	Solide blanc
8		56	150-151	Solide blanc

5.2. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés

Les sels de benzimidazolium ont été caractérisés par spectroscopie IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et par analyse élémentaire. Ces techniques ont bien confirmé les structures des sels préparés. Les spectres RMN de tous les composés ont été enregistrés dans le CDCl_3 .

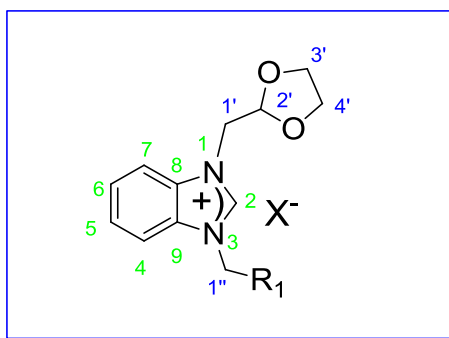
5.2.1. Spectroscopie infrarouge

La formation des sels de benzimidazolium a été mise en évidence par leurs spectres IR, et ce par la présence d'une bande d'absorption caractéristique de la liaison C=N vers 1557, 1551, 1552, 1555, 1558, 1564 et 1557 cm^{-1} pour les sels (**2-8**) respectivement.

5.2.2. Résonance magnétique nucléaire du proton

- Sur les spectres RMN ^1H , les protons caractéristiques de la fonction (NCHN) des sels de benzimidazolium (**2-8**), ont été observés à 11.62, 11.32, 11.08, 10.68, 10.52, 11.51 et 11.11 ppm respectivement, sous forme de singulet.
- Les signaux apparaissant dans l'intervalle [7.56-6.86] ppm correspondent aux protons des cycles aromatiques.
- Les signaux qui sortent dans l'intervalle [6.0-4.5] ppm correspondent aux protons des groupements CH_2 et CH du radical méthyl-1,3-dioxalane.
- Les signaux qui raisonnent sous forme de triplets dans l'intervalle [4.0-3.5] ppm sont caractéristiques aux CH_2 du radical méthyl-1,3-dioxalane.
- Les signaux singulets qui apparaissent à champ fort vers [2.5-1.0] ppm correspondent aux groupements CH_3 portés par le noyau benzène.

5.2.3. Résonance magnétique nucléaire du carbone-13



Sur les spectres RMN ^{13}C des sels de benzimidazolium (**2-8**), le carbone C2 est détecté à 144.8, 144.2, 145.5, 144.4, 144.3, 143.4 et 144.0 ppm respectivement. Ces valeurs sont semblables à celles décrites dans la littérature.³²

³² a) Y. Junli, Y. Ma, Y. Li, Yi-Peng Zhang, H.C. Tian, Y. Huang, W. Chen, L. Yang, *ACS Omega* **2019**, 4, 20381.

b) R. S. Botella, E. Peris, *Organometallics* **2014**, 33, 5509.

c) K. Özgül, N. Gençer, M. O. Karataş, A. Ergün, Kübra Çıkrıkçı, O. Arslan, B. Alıcı, I. Kılıç-Cıkla, N. Özdemir, *Arch. Pharm* **2019**, 352.

d) G. Türkmen, A. Atik, Z.S. Şahin, H. Türkmen, *Tetrahedron* **2015**, 71, 4770.

- Les carbones C4 et C7 du cycle benzimidazole apparaissent à [131.1-130.0] ppm, tandis que les pics des carbones C5 et C6 sortent à environ [130.7-127.8] ppm et enfin les carbones C8 et C9 résonnent vers [115.8-113.2] ppm.
- Les pics des carbones du noyau 1,3-dioxalane apparaissent à [101.0-99.9] ppm pour le carbone C1', à [53.5-49.0] ppm pour le carbone C2' et à [51.3-44.7] ppm pour les carbones C3' et C4'.
- Le pic du carbone C1'' apparaît vers [65.9-65.1] ppm.

5.3. Synthèse des sels d'imidazoles

Notre but dans cette partie consiste à synthétiser des carbènes *N*-hétérocycliques encombrés. Ces derniers ont été obtenus à partir du bromure de 4-adamantylbenzyle (**11**), ou bromure de diméthyladamantylbenzyle (**12**). La stratégie retenue est représentée sur le Schéma 9. Les sels **13-17** ont été identifiés par IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et par analyse élémentaire.

5.3.1. Synthèse de 1-(4-méthylphényl) adamantane (**1**) et 1,3-diméthyl-5-adamantanetoluène

La première étape consiste à adamantyler le toluène en l'utilisant comme réactif et solvant en présence d' InCl_3 comme catalyseur selon la réaction d'adamantylation,³³ une réaction s'est déroulée dans des bonnes conditions.

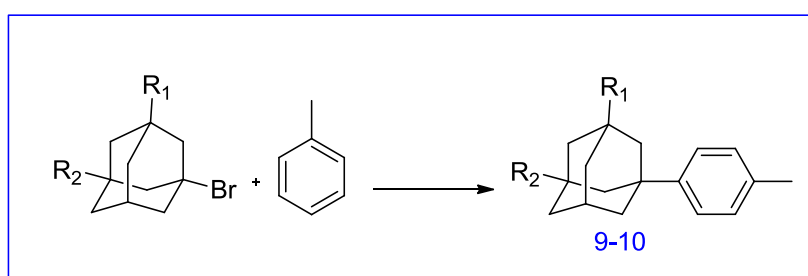
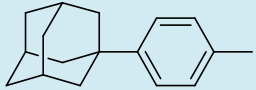
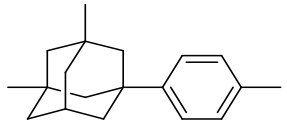


Schéma 13: Synthèse des adamantyl-toluènes.

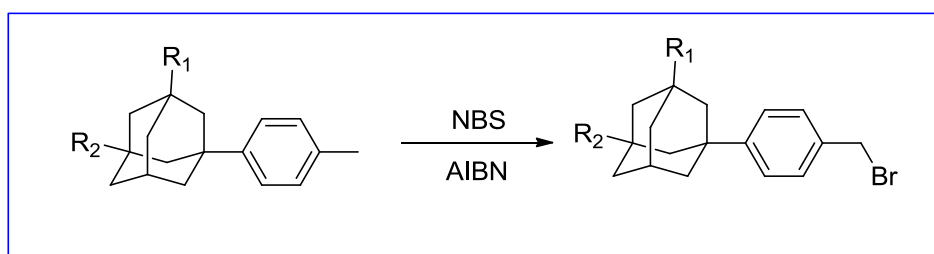
³³ Z. I. Dehimat, A. Paşahan, D. Tebbani, S. Yaşar, I. Özdemir, *Tetrahedron* **2017**, 73, 5940.

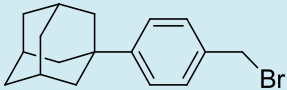
Tableau 2: Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

N°	Composé	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Aspect et couleur
9		93	98	Solide blanc
10		73	-	Huile blanche

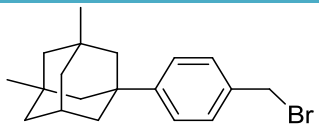
5.3.2. Synthèse de 1-(4-bromométhylphényl)adamantane et 1-(4-bromométhyl)-3,5-diméthyladamantane

Comme deuxième étape pour la formation des sels d'imidazolium, nous avons procédé à la bromation des composés (**9-10**) qui se fait par l'utilisation de la *N*-bromosuccinimide en présence d'AIBN dans le cyclohexane à reflux pendant 2h, les produits obtenus ont été purifiés sur colonne chromatographique.³⁴

**Schéma 14 :** Synthèse des bromoadamantanes.**Tableau 3:** Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

N°	Composé	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Aspect et couleur
11		63	52	Solide blanc

³⁴ P. Mosset, R. Gree, *Synlett* **2013**, 24, 1142.

12		58	-	Huile blanche
----	---	----	---	---------------

5.3.3. Synthèse des sels N-hétérocycliques adamantylés

Nous avons procédé à la synthèse de ces sels à partir de 1-(4-bromométhylphényl)adamantane et 1-(4-bromométhyl)-3,5-diméthyladamantane avec l'imidazole dans le DMF en chauffant le mélange à 70°C pendant 3 jours.

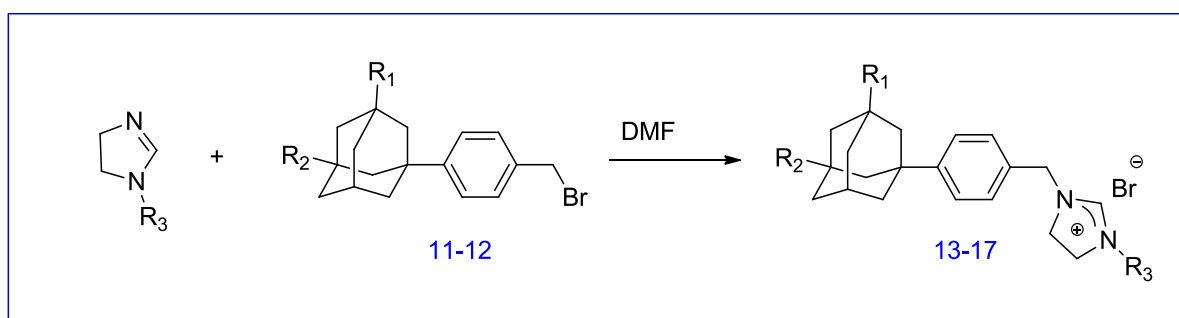
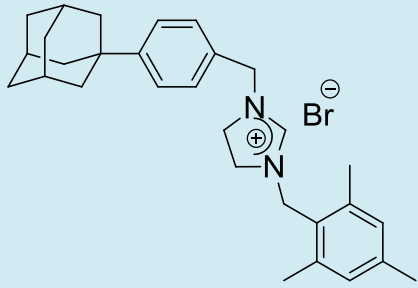
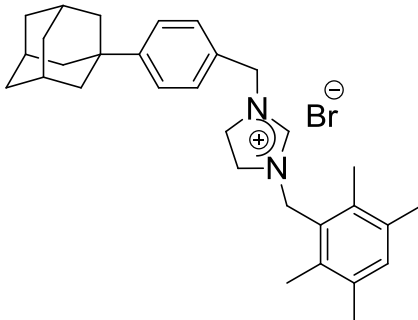
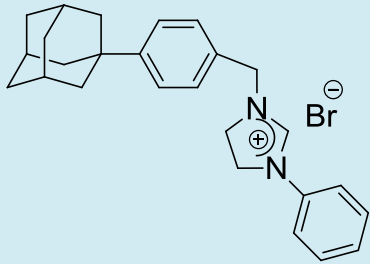
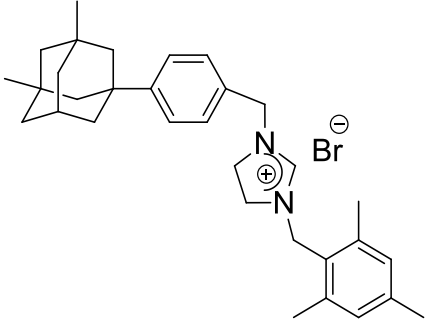
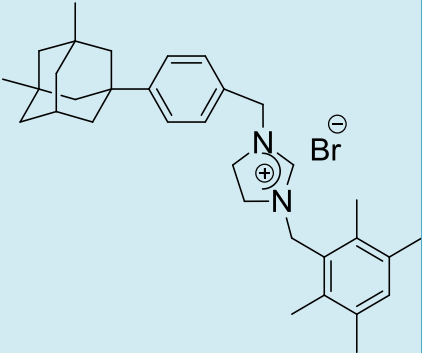


Schéma 15 : Synthèse des sels d'imidazoles.

Tableau 4: Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

N°	Composé	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Aspect et couleur
13		66	220	Solide blanc
14		70	249	Solide blanc

15		66	188	Solide marron
16		68	201	Solide blanc
17		71	210	Solide blanc

5.3.4. Spectroscopie infrarouge

Les spectres FT-IR des sels d'imidazolium ont montré une bande caractéristique avec des valeurs allant de 1635 à 1651 cm^{-1} , ce qui correspond à la vibration de la liaison C=N des sels **13-17**.

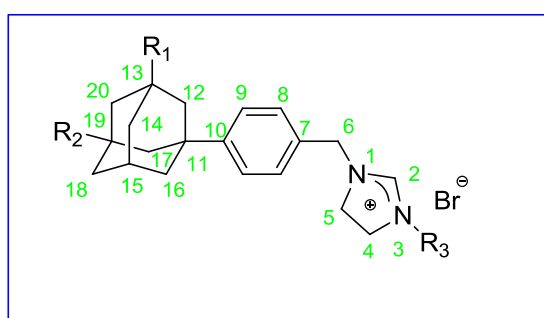
5.3.5. Résonance magnétique nucléaire du proton

Les spectres RMN ^1H ont confirmé les structures du carbènes *N*-hétérocycliques substitués par les groupements benzyladamantyle et benzyldiméthyladamantyle (**13-17**). Les parties NCHN ont été détectées à 9.88, 9.59, 10.85, 9.60 et 9.70 ppm respectivement.

- Les signaux qui raisonnent sous forme de multiplets dans l'intervalle [7.75-6.65] ppm correspondent aux protons des cycles aromatiques.

- Un singulet qui sort dans l'intervalle [5.12-4.80 ppm] correspond aux 2CH₂ de groupements benzyliques, benzyle, adamantane et benzylediméthyladamantane.
- Les signaux apparaissant dans l'intervalle [4.49-3.71] ppm correspondent aux deux CH₂ du groupement imidazole.
- Les signaux du groupement adamantane apparaissent dans l'intervalle [2.5-1.6] ppm.
- Les deux CH₃ du groupement diméthyladamantane raisonnent ensemble sous forme de singulet à 0.87 ppm.

5.3.6. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13



Pour les spectres RMN ¹³C, le pic de carbone C2 caractéristique apparaisse à 157.2, 157.3, 154.5, 157.9 et 157.4 ppm. Ces valeurs sont similaires à celles décrites dans la littérature.³⁵

- Les carbones C10, C8, C9 et C7 du noyau phényle lié au noyau adamantane apparaissent dans les intervalles [152.4-151.1], [137.9-135.5], [129.4-128.6] et [125.9- 125.2] ppm respectivement.
- Les carbones du noyau adamantane C19, C15 et C13 apparaissent dans l'intervalle [29.8-28.2] ppm, tandis que le carbone C11 sort vers [36.2-36.0] ppm, C14, C18, C20 résonnent à [38.0-36.7] ppm et C12, C14, C16 vers [45.8-42.1] ppm.
- Les carbones C4 et C5 du noyau imidazole résonnent vers [49.4- 47.7] ppm.

6. Conclusion

Les benzimidazoles et les imidazoles constituent une classe très importante de composés possédant une large gamme d'activités biologiques, pharmaceutiques et catalytiques.

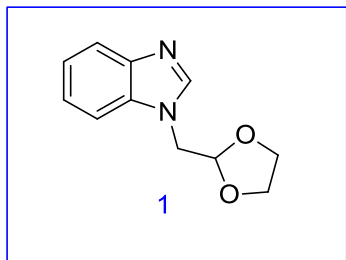
Dans ce chapitre, nous avons préparé deux nouvelles séries de nouveaux sels de carbènes N-hétérocycliques en l'occurrence les sels de benzimidazolium et d'imidazolium. Nous avons utilisé pour la première fois des ligands 1,3-dioxalane mais aussi des ligands adamantylés

³⁵ a) X.X. He, Y. Li, B.B. Ma, Z. Ke, F. S. Liu, *Organometallics* **2016**, 35, 2655.
b) W. Chen, J. Yang, *J. Organometal. Chem.* **2018**, 872, 24.

pour préparer les sels **(2-8)** et **(13-17)** respectivement. Les réactions se sont déroulées dans de bonnes conditions en utilisant le DMF comme solvant. Les structures des carbènes *N*-hétérocycliques synthétisés ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles: IR, RMN ^1H et ^{13}C et par microanalyse. Les sels obtenus feront ultérieurement l'objet d'une autre étude dont l'objectif principal sera la synthèse des complexes correspondants ainsi que l'évaluation de leurs activités biologiques et catalytiques dans la réaction d'arylation directe.

Partie expérimentale

1. Synthèse de 1-(1,3-dioxolan-2-yl) méthyl)-1H-benzimidazole



Mode opératoire

Un mélange de benzimidazole (7 g, 0.06 mol) et d'hydroxyde de potassium (8.5 g, 0.15 mol) est dissous dans du DMSO (10 mL) puis chauffé à 50 °C pendant 2 h, après avoir ajouté du 2-chlorométhyl 1,3-dioxalane (7.26 g, 0.06 mol), la mixture est abandonnée sous agitation magnétique à 80 °C pendant 2 jours. A la fin de réaction, le mélange est laissé revenir à température ambiante puis la solution est lavée à l'eau distillée plusieurs fois jusqu'à pH neutre, puis extraite au dichlorométhane (3×15 mL). Après séchage de la phase organique sur MgSO₄, le solvant est évaporé sous vide pour donner le composé **1** (6.6 g, 94%).

Aspect du produit : Huile marron.

Rdt = 94%

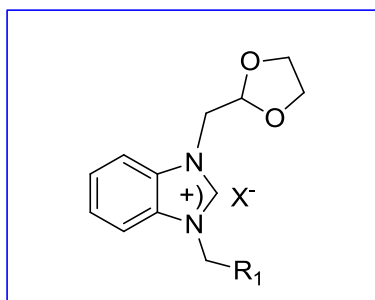
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) :

7.92 (s, 1H, NCHN), 7.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.19 (m, 2H), 5.26 – 5.15 (m, 1H, CHCH₂), 4.31 (s, 2H, CHCH₂), 3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.68- 3.58 (m, 2H, OCH₂CH₂O).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

144.2 (C), 143.4 (CH), 134.7 (C), 123.1 (CH), 122.1 (CH), 120.2 (CH), 110.2 (CH), 101.6 (CH₂), 65.5 (2CH₂), 47.4 (CH₂).

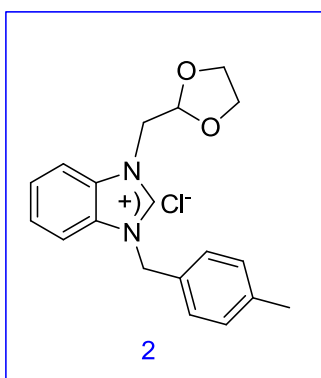
2. Synthèse des sels de benzimidazolium



Mode opératoire

On dissout 1.0 mmol du 1-(1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-1*H*-benzimidazole **1** dans le diméthylformamide dégazé (3 mL) puis on ajoute 1.0 mmol d'halogénure d'alkyle. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80 °C pendant 48 h sous argon. A la fin de la réaction, le solvant est éliminé sous vide et 15 ml d'Et₂O sont ajoutés pour obtenir un solide, qui sera filtré. Le solide est lavé avec Et₂O (3 x 10 mL) et séché sous vide. Le produit brut est recristallisé dans un mélange DCM / Et₂O (1:5) à température ambiante et complètement séché sous vide.

Chlorure de 1-(1,3-dioxalan-2-yl-méthyl)-3-(4-méthylbenzyl)benzimidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 72%.

T_{fus.} = 142-143 °C.

FT-IR ν (CN) = 1557 cm⁻¹

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

11.62 (s, 1H, NCHN) 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C₆H₄), 7.63-7.48 (m, 3H, C₆H₄), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.85 (s, 2H,

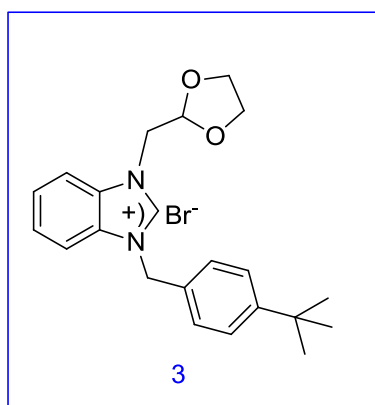
$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.40 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H, CHCH_2), 3.88-3.86 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.85-3.83(m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

144.8 (NCH), 139.2 (C), 132.3 (C), 130.8 (C), 130.0 (C), 129.7 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 113.8 (C), 113.4 (C), 99.9 (CH), 65.5 (CH_2), 51.3 (CH_2), 48.7 (CH_2), 21.1 (CH_3).

Analyse élémentaire: Calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$: C 62.89, H 6.39, N 7.72, Trouvée : C 61.81, H 6.29, N 7.89%.

Bromure de 1-((1,3-dioxolan-2-yl) méthyl)-3-(4-*tert*-butylbenzyl) benzimidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 94%.

T_{fus.} = 140-141 °C.

FT-IR ν (CN) = 1551 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

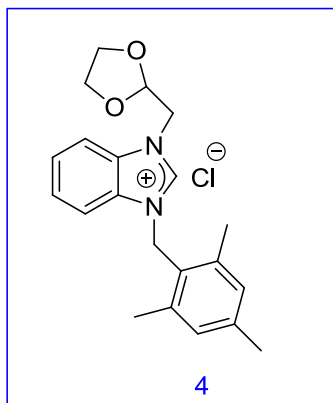
11.32 (s, 1H, NCHN), 7.81 (m, 1H, C_6H_4), 7.66 – 7.53 (m, 3H, C_6H_4), 7.44-7.38 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 5.84 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$), 5.39 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H, CHCH_2), 4.91 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, CHCH_2), 3.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.27 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

152.6 (C), 144.2 (NCH), 132.4 (C), 130.9 (C), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 113.9 (C), 113.5 (C), 100.0 (CH), 65.6 (CH_2), 53.5 (CH_2), 51.3 (CH_2), 48.9 (C), 34.8 (CH_3), 31.3 (CH_3).

Analyse élémentaire: Calculée pour $C_{22}H_{27}N_2O_2Br$: C 57.83, H 6.30, N 6.06, Trouvée : C 58.37, H 6.60, N 6.64%.

Chlorure de 1-((1,3-dioxolan-2-yl) méthyl-3-(2, 4,6-triméthylbenzyl)benzimidzolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 71%.

T_{fus.} = 188-189 °C.

FT-IR ν (CN) = 1552 cm^{-1} .

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz)

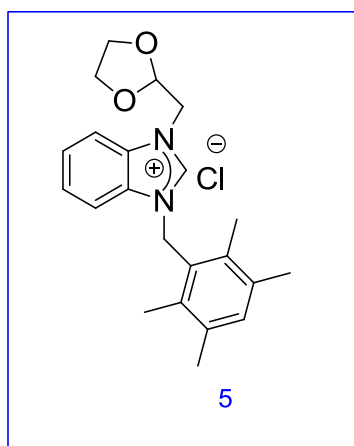
11.08 (s, 1H, NCHN), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.94 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.86 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H, CHCH₂), 4.96 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CHCH₂), 3.89 – 3.83 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.81 – 3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 6H, CH₂C₄H₂(CH₃)₂CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₂C₄H₂(CH₃)₂CH₃).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

145.5 (CNH), 140.2 (C), 138.4 (C), 132.8 (C), 131.4 (CH), 130.7 (CH), 127.3 (CH), 125.5 (CH), 114.3 (C), 113.8 (C), 100.3 (CH), 65.9 (CH₂), 49.0 (CH₂), 47.8 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.6 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour $C_{21}H_{25}N_2O_2$: C 64.52, H 6.96, N 7.17, Trouvée : C 65.67, H 6.68, N 7.34%.

Chlorure de 1-((1,3-dioxolan-2-méthyl)-3-(2,3,5, tétraméthylbenzyl)benzimidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 78%.

T_{fus.} = 167-168 °C.

FT-IR ν (CN) = 1555 cm^{-1} .

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

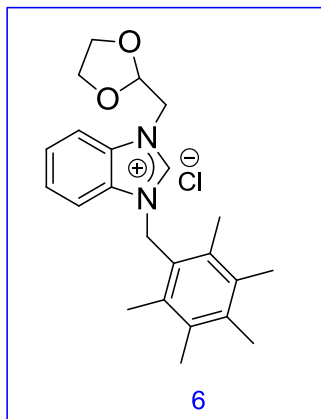
10.68 (s, 1H, NCHN), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.09 (s, 1H, C₆H₄), 5.87 (s, 2H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 5.34 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHCH₂), 5.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CHCH₂), 3.86 - 3.83 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.79-3.75 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.27 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₂CH₃)₂), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₂CH₃)₂).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

144.2 (NCH), 134.9 (C), 133.8 (C), 133.4 (C), 132.2 (CH), 130.7 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 113.7 (C), 113.0 (C), 99.7 (CH), 65.1 (CH₂), 53.1 (CH₂), 48.4 (CH₂), 47.5 (CH₂), 20.3 (CH₃), 15.8 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₁H₂₅N₂O₂Cl: C 64.52, H 6.96, N 7.17, Trouvée : C 65.67, H 6.68, N 7.34%.

Chlorure de 1-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(2,3,4,5,6-pentaméthylbenzyl)benzimidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 78%.

T_{fus.} = 175-176 °C.

FT-IR ν (CN) = 1558 cm^{-1} .

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

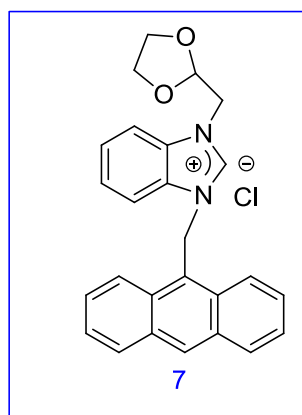
10.52 (s, 1H, NCHN), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 5.83 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₅), 5.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CHCH₂), 3.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 2.29 (s, 9H, CH₂C₆(CH₃)₃(CH₃)₂), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₃(CH₃)₂).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

144.3 (CNH), 137.4 (C), 133.9 (C), 132.5 (C), 131.0 (CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 124.7 (CH), 114.0 (C), 113.2 (C). 99.9 (CH), 65.3 (CH₂), 48.6 (CH₂), 48.1 (CH₂), 17.3 (CH₃), 17.0 (CH₃), 17.0 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₁H₂₅N₂O₂Cl: C 64.52, H 6.96, N 7.17, Trouvée : C 65.67, H 6.68, N 7.34%.

Chlorure de 1-(1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(anthracèn-9-ylméthyl) benzimidazolium



Aspect du produit : solide jaune.

Rdt = 58%.

T_{fus.} = 197-198 °C.

FT-IR ν (CN) = 1564 cm^{-1} .

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz)

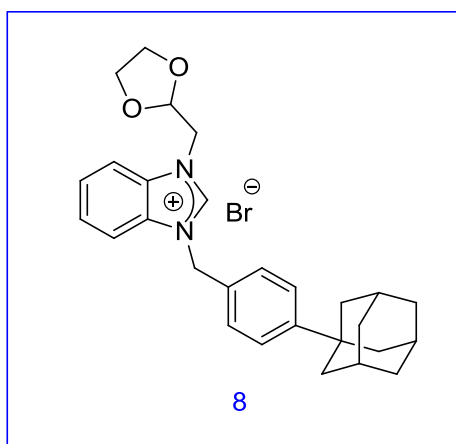
11.51 (s, 1H, NCHN), 8.61 (s, 1H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 8.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄ et C₆H₄), 7.73 – 7.65 (m, 3H, C₆H₄), 7.57-7.51 (m, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 6.96 (s, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 5.33 (t, J = 2.8 Hz, 1H, CHCH₂), 4.87 (d, J = 2.8 Hz, 2H, CHCH₂), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₂O).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

143.4 (NHC), 133.5 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 131.7 (C), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 124.5 (CH), 123.2 (CH), 115.8 (C), 115.2 (C), 101.0 (CH), 65.94 (CH₂), 48.7 (CH₂), 44.7 (CH₂).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₆H₂₃N₂O₂Cl: C 69.56, H 5.61, N 6.24, Trouvée : C 67.66, H 5.62, N 6.11%.

Bromure de ((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(4-adamantylbenzyl)benzimidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 56%.

T_{fus.} = 150-151°C.

FT-IR ν (CN) = 1557 cm^{-1} .

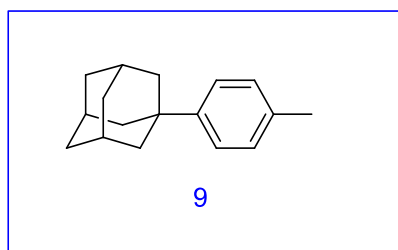
RMN¹H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz)

11.11 (s, 1H, NCHN), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H, C₆H₄), 7.59 – 7.45 (m, 4H, CH₂C₆H_{4Ad}), 7.42 – 7.34 (m, 1H, C₆H₄), 7.31 – 7.24 (m, 2H, C₆H₄), 5.80 (s, 1H, CH₂C₆H_{4Ad}), 5.34 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCH₂), 4.87 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, CHCH₂), 3.79 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.76 (dd, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 2.01 (s, 3H, H_{Ad}), 1.78 (dd, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 6H, H_{Ad}), 1.73 – 1.61 (m, 6H, H_{Ad})

RMN¹³C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

152.7 (C), 144.0 (NCHN), 132.3 (C), 130.8 (C), 129.6 (C), 129.6 (C), 129.1 (C), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 99.9 (CH), 65.5 (CH₂), 51.9 (CH₂), 48.7 (CH₂), [43.0, 36.6, 28.8] (C_{Ad}).

3. Synthèse de 1-(4-méthylphényl)adamantane



Mode opératoire

Dans un ballon de 25 ml, on introduit 0.215 g (1.0 mmol) de 1-bromoadamantane anhydre, 11mg (0.05 mmol) d' InCl_3 et 3.5 mL de toluène. On purge sous argon, bouche et laisse à température ambiante sous agitation magnétique pendant 48h. On ouvre pour laisser la fumée de HBr s'échapper. Le mélange est lavé à l'eau distillée plusieurs fois jusqu'à pH neutre, puis extrait à l'éther. Après séchage de la phase organique sur MgSO_4 , on évapore le solvant sous vide, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'éther de pétrole. On obtient 200 mg du produit pur.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 93%.

T_{fus.} = 98°C.

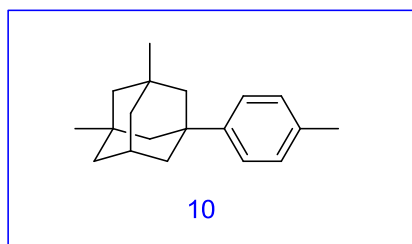
RMN¹H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) :

7.23 – 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 2.25 (s, 3H, -CH₃), 2.01 (s, 3H, Ad-H), 1.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, Ad-H), 1.76 – 1.62 (m, 6H, Ad-H).

RMN¹³C (100MHz, CDCl_3 , δ ppm):

[148.4, 134.9, 128.8, 124.7] (Ar-C), [43.2, 36.8, 35.8, 29.0] (Ad-C), 20.8 (-CH₃)

4. Synthèse de 1,3-diméthyl-5-adamantanetoluène



Selon le mode opératoire général, à partir 0.245 g (1.0 mmol) de 1-bromo-3,5-diméthyladamantane anhydre, 12.5 mg (0.05 mmol) d' InCl_3 dans 3.5 mL de toluène on obtient 0.178 g de produit **10**.

Aspect du produit : Huile blanche.

Rdt = 73%

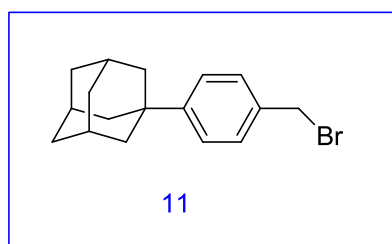
RMN¹H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz)

7.23 – 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, Ad-H), 1.83 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H, Ad-H), 1.76-1.62 (m, 6H, Ad-H).

RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃, δ ppm)

[148.4, 134.9, 128.8, 124.7] (Ar-C), [43.2, 36.8, 35.8, 29.0] (C_{Ad}), 20.8 (CH₃).

5. Synthèse de 1-(4-bromométhylphényl) adamantane



Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml, on introduit 1g (4.42 mmol) de 1-(4-méthylphényl) adamantane dilué avec 7 mL de cyclohexane, 0.866 g (4.86 mmol) de *N*-bromosuccinimide (NBS) et 0.018g (0.11 mmol) d'AIBN. Le mélange est ensuite chauffé à reflux sous agitation. L'évolution de la réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction, on laisse revenir à température ambiante, on dilue avec de l'acétate d'éthyle. Le mélange est lavé à l'eau, après séparation, la phase organique est séchée sur MgSO₄. Le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice. On obtient 0.63 g du produit pur.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 63%.

T_{fus.} = 52-53 °C.

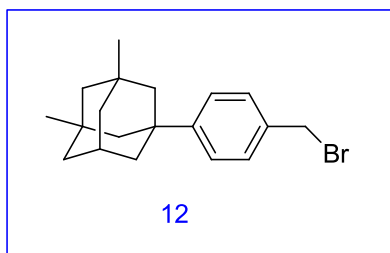
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

7.34 (s, 4H, Ar-H), 4.50 (s, 2H, CH₂), 2.09 (s, 3H, Ad-H), 1.90 (t, $J = 4.7$ Hz, 6H, Ad-H), 1.77 (dd, $J = 12.2, 2.3$ Hz, 6H, Ad-H)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

[151.7, 134.7, 128.8, 125.3] (C_{Ar}), [43.0, 36.7, 36.1, 28.8] (C_{Ad}), 33.7 (CH₂).

6. Synthèse de 1-(4-bromométhyl)-3,5-diméthyladamantane



Selon le mode opératoire général, en utilisant 1.2 g (4.42 mmol) de 1-(4-méthylphényl) adamantane dilué avec 7 ml de cyclohexane, 0.9 g (4.86 mmol) de *N*- bromosuccinimide (NBS) et 0.018 g (0.18 mmol) d'AIBN, on obtient 0.69 g de produit **12**.

Aspect du produit : Huile blanche.

Rdt = 58%.

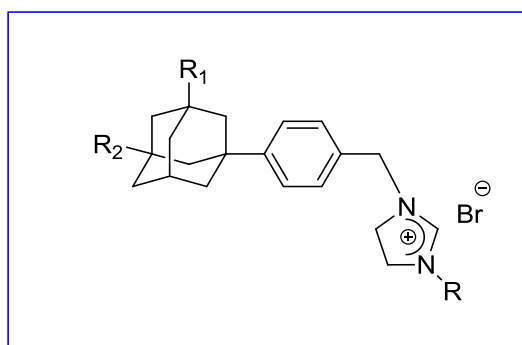
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

7.34 (s, 4H, CH₂C₆H₄Ad), 4.50 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.01 (s, 3H, Ad-H), 1.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H, Ad-H), 1.76-1.62 (m, 6H, Ad-H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

[151.7, 134.7, 128.8, 125.3] C_{Ad}, [43.0, 36.7, 36.1, 33.7] C_{Ad}, 28.8 (2 x CH₃).

7. Synthèse sels d'imidazolium

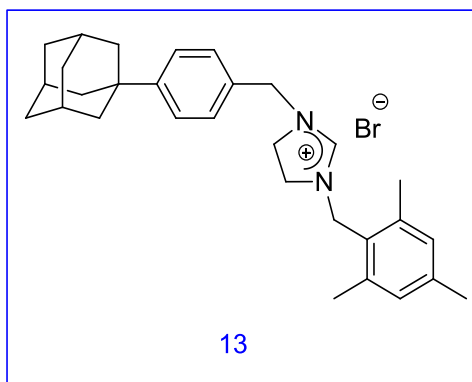


Mode opératoire

Dans un Schlenk contenant un barreau magnétique, on ajoute sous argon 1.0 mmol du 1-(benzyl substituée)-imidazoline dissoute dans du DMF dégazé (3 mL) puis 0.5 g (1.1 mmol) du bromure du benzyladamantyle est ajouté sous argon. La solution est abandonnée

sous agitation magnétique à 70 °C pendant 48 h. Une fois la réaction terminée, on ajoute 15 mL de d'éther diéthylique pour obtenir un solide. Le solide est filtré, lavé à l'éther (3 x 10 mL) puis séché sous vide. Le produit brut est recristallisé dans un mélange composé de DMC / Et₂O (1/5) à température ambiante et complètement séché sous vide.

Bromure de 1-(4-adamantylbenzyl)-3-(2,4,6-triméthylbenzyl)-imidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 66%.

T_{fus.} = 220°C.

FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1643 cm⁻¹.

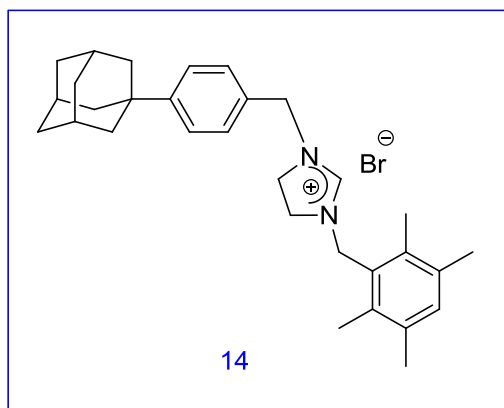
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

9.88 (s, 1H, NCHN), 7.37-7.30 (m, 4H, CH₂C₆H₄Ad), 6.88 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 4.91 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 4.83 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 3.83-3.71 (m, 4H, NCH₂CH₂N), 2.37 (s, 6H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.26 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.09 (s, 3H, H_{Ad}), 1.87 (s, 6H, H_{Ad}), 1.76 (q, *J* = 12.2 Hz, 6H, H_{Ad}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

157.2 (NHCN), 151.1 (C_{Ad}), 138.4 (C), 137.3 (C), 137.0 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (CH), 51.4 (CH₂), 48.0 (CH₂), 47.1 (CH₂), [45.8, 42.4, 36.1, 35.6, 28.2, 20.3] (C_{Ad} et CH_{Ad}), 19.7 (CH₃), 19.3 (CH₃).

Bromure de 1-(4-adamantylbenzyl)-3-(2,3,5,6-tétraméthylbenzyl)-imidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 70%.

T_{fus.} = 249 °C.

FT-IR ν (CN) = 1651 cm⁻¹.

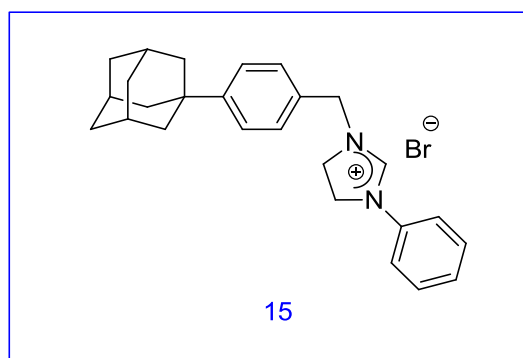
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

9.59 (s, 1H, NCHN), 7.39 – 7.29 (m, 5H, CH₂C₆H(CH₃)₄ et CH₂C₆H₄Ad), 4.95 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 4.82 (s, 2H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 3.81 (s, 4H, NCH₂CH₂N), 2.31 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 2.21 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 2.09 (s, 3H, H_{Ad}), 1.86 (s, 6H, H_{Ad}), 1.76 (q, *J* = 12.2 Hz, 6H, H_{Ad}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

157.3 (NCHN), 152.4 (C_{Ad}), 136.6 (C), 133.6 (C), 133.5 (C), 129.6 (C), 128.6 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 52.1 (CH₂), 48.1 (CH₂), 47.9 (CH₂), 47.5 (CH₂), [43.1, 36.7, 36.2, 28.9] (C_{Ad} et CH_{Ad}), 17.2 (CH₃), 17.0 (CH₃).

Bromure de 1-(4-adamantantylbenzyl)-3-phénylimidazolium



Aspect du produit : solide marron.

Rdt = 66 %.

T_{fus.} = 188 °C.

FT-IR ν (CN) = 1635 cm⁻¹.

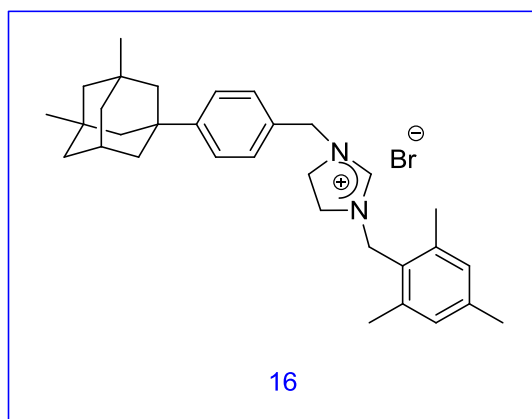
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz)

10.85 (s, 1H, NCHN), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.44 – 7.35 (m, 6H, C₆H₅ and CH₂C₆H₄Ad), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, C₆H₅), 5.12 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 4.49 – 4.30 (m, 2H, NCH₂CH₂N), 4.15 – 3.87 (m, 2H, NCH₂CH₂N), 2.09 (s, 3H, H_{Ad}), 1.88 (s, 6H, H_{Ad}), 1.76 (q, $J = 12.2$ Hz, 6H, H_{Ad}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

154.5 (NCHN), 152.4 (C_{Adamantane}), 135.5 (C), 129.9 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.7 (CH), 125.6 (CH), 117.5 (CH), 52.3 (CH₂), 47.9 (CH₂), 47.7 (CH₂), [42.8, 36.4, 36.0, 28.6] (C_{Ad} et CH_{Ad}).

Bromure de 1-(4-(3,5-diméthyladamantyl)benzyl)-3-(2,4,6 triméthylbenzyl)-imidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 68%.

T_{fus.} = 201 °C.

FT-IR ν (CN) = 1645 cm⁻¹.

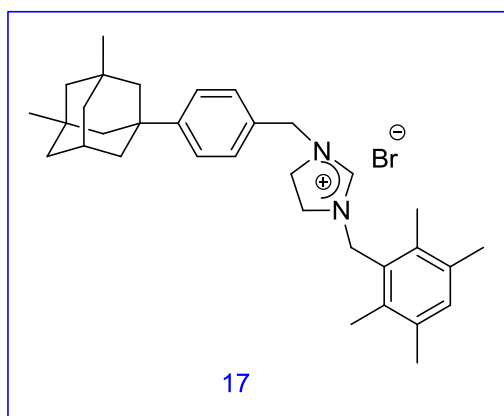
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.60 (s, 1H, NCHN), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂), 7.28 (d, J = 9.3 Hz, 2H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂), 6.88 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 4.88 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂), 4.80 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 3.75 (s, 4H, NCH₂CH₂N), 2.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H, H_{Ad}), 2.36 (s, 6H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.26 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 1.94 (s, 1H, H_{Ad}), 1.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{Ad}), 1.48 (q, J = 12.6 Hz, 5H, H_{Ad}), 1.40 (s, 3H, H_{Ad}), 1.23 – 1.18 (m, 2H, H_{Ad}), 0.87 (s, 6H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

157.9 (NCHN), 151.8 (C_{Ad}), 139.1 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 130.0 (C), 129.8 (C), 129.5 (C), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 52.1 (CH₂), 50.7 (CH₂), 49.4 (CH₂), 47.8 (CH₂), [46.48, 42.8, 41.6, 38.0, 31.5] (C_{Ad} et CH_{Ad}), 30.7 (2CH_{3Ad}), 29.9 (CH_{Ad}), 20.2 (CH₃), 19.9 (CH₃).

Bromure de 1-(4-(3,5-diméthyladamantylbenzyl)-3-(2,3,5,6-tétraméthylbenzyl)-imidazolium



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 71%.

T_{fus.} = 210 °C.

FT-IR ν (CN) = 1644 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz)

9.70 (s, 1H, NCHN), 7.41-7.34 (m, 5H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂ et CH₂C₆H(CH₃)₄), 4.95(s, 2H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂), 4.88 (s, 2H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 3.80 (s, 4H, NCH₂CH₂N), 2.24 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 2.24 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 2.21 (s, 6H, CH₂C₆H₄Ad(CH₃)₂), 1.93 (s, 1H, H_{Ad}), 1.69 (s, 1H, H_{Ad}), 1.47 (q, *J* = 12.4 Hz, 3H, H_{Ad}), 1.39 (s, 2H, H_{Ad}), 1.24 – 1.11 (m, 2H, H_{Ad}), 0.87 (s, 4H, H_{Ad}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

157.4 (NCHN), 151.7 (C_{Ad}), 136.6 (C), 133.9 (C), 133.6 (C), 133.4 (C), 132.9 (C), 132.65(C), 129.0 (C), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 52.3 (CH₂), 49.4 (CH₂), 47.7 (CH₂), 47.4 (CH₂), [42.8 , 41.5 , 38.0 , 31.5] (C_{Ad} et CH_{Ad}), 30.6 (2CH_{3Ad}), 29.8 (CH_{Ad}), 17.1 (CH₃), 16.9 (CH₃).

*Chapitre 2 : Synthèse des complexes Métal-
carbènes N-hétérocycliques*

1. Le palladium

Le palladium a été découvert en 1803 par le britannique *Wallston*, le nom de palladium dérive du mot anglais *Pallas* et a été choisi pour rappeler la découverte de l'astéroïde Pallas en 1802, un an avant la découverte du métal. Il existe principalement dans les degrés d'oxydation Pd(0) et Pd(II) et Pd(IV) ce dernier étant plutôt rare.

1.1. Méthodes de préparation des complexes du palladium

1.1.1. Préparation de complexes du palladium par abstraction de proton

Les complexes de palladium peuvent être obtenus par diverses méthodes, La plus courante est l'abstraction du proton sur le carbone 2 d'un sel d'imidazolium, puis la complexation de carbène.³⁶ Cette voie peut être abordée de plusieurs manières, il est possible de générer le carbène par action d'une base sur l'imidazolium puis de le faire réagir sur le métal,³⁷ ou de mélanger les trois réactifs en synthèse *one pot* (Schéma 16).³⁸

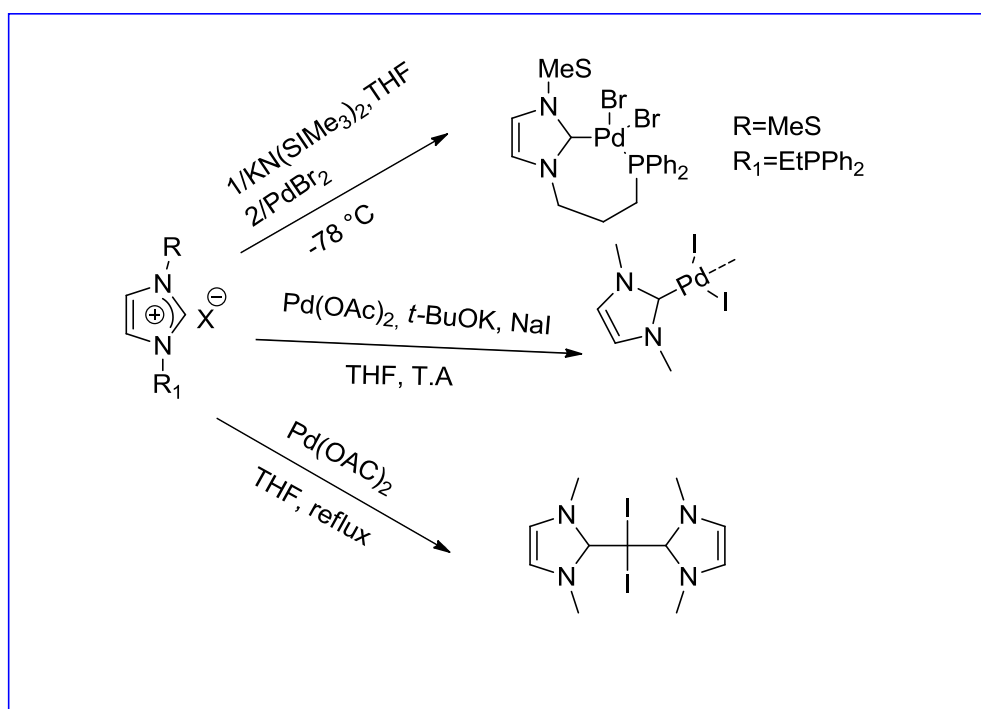


Schéma 16 : Préparation de complexes du palladium par abstraction de proton.

Enfin, les complexes peuvent être obtenus en faisant réagir un sel d'imidazolium avec un précurseur métallique portant des ligands basiques. Dans les cas où le carbène libre est

³⁶ M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1977**, 1283.

³⁷ N. Tsoureas, A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, M. E. Light, *Organometallics* **2003**, 22, 4750.

³⁸ W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 616.

suffisamment stable pour être isolé, des complexations ont souvent été réalisées à partir du carbène purifié. En fait, cela permet de limiter les impuretés dans les réactions et de réduire le risque de réactions secondaires.³⁹

1.1.2. Préparation de complexes de palladium par transmétallation

Une autre voie consiste en l'addition oxydante d'un sel d'imidazolium sur un métal à bas degré d'oxydation.⁴⁰ Cependant, cette méthode est limitée par le nombre de précurseurs métalliques disponibles, et ne permet d'obtenir que des complexes de métaux de transition à haut degré d'oxydation. Enfin, la transmétallation à partir d'un complexe d'argent est une méthode de plus en plus utilisée. Premièrement décrite par Wang et Lin à la fin des années 90, elle permet d'obtenir des complexes de métaux de transition par une réaction très propre (Schéma 17). Toutefois, elle nécessite la synthèse du complexe intermédiaire d'argent, qui est généralement effectuée par abstraction de proton.

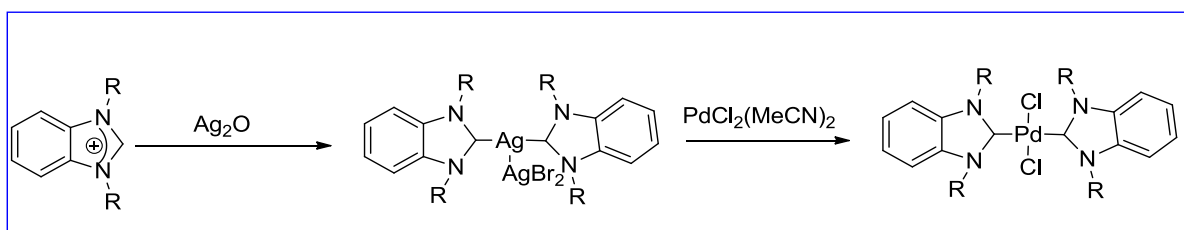


Schéma 17: Préparation de complexes de palladium par transmétallation.

2. L'argent

L'argent est un métal de transition de la onzième colonne du tableau périodique. Il présente une configuration électronique analogue du cuivre et l'or. Sa couche de valence *d* entièrement remplie contient 10 électrons. Tandis que la couche de valence *s* contient un seul électron. Le degré d'oxydation (+1) de ce métal est donc facilement accessible.⁴¹

Les complexes d'argent sont d'une importance considérable parmi les complexes NHC-métal. L'action d'AgOTf sur un carbène libre a conduit au premier complexe NHC-Ag (I) isolé en 1993 par Arduengo et *al.*⁴² La méthode de synthèse la plus couramment rapportée est la déprotonation par une base d'argent telle qu'Ag₂O, Ag₂CO₃ et AgOAc.⁴³ Les complexes

³⁹ A. J. Arduengo, M. Tamm, S. J. McLain, J. C. Calabrese, F. Davidson, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7927.

⁴⁰ D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. F. Yates, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8317.

⁴¹ R. H. Hertwig, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12253.

⁴² A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, 12, 3405.

⁴³ a) K. Xia, W. Yang, X. Sun, J. Xie. Lu, *J. Coord. Chem.* **2017**, 70, 615.

NHC-Ag (I) ont été largement utilisés comme sources de différents complexes métalliques par transmétallation.⁴⁴

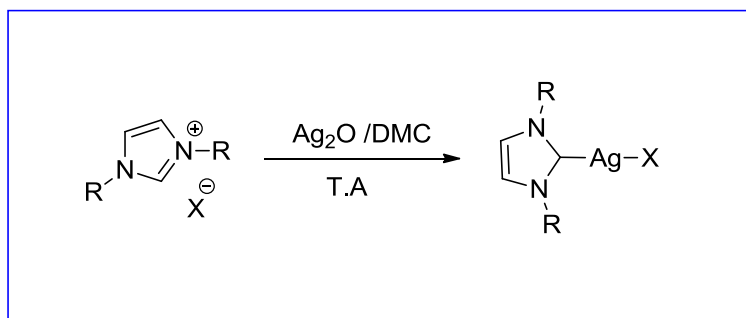


Schéma 18: Synthèse de complexes métalliques NHC-Ag (I).

2.1. Utilisation des complexes d'argent

2.1.1. Catalyse

Les réactions catalysées par les complexes d'argent sont rares. L'équipe de Peris et Fernandez ont étudié les propriétés catalytiques de complexes Ag-NHC.⁴⁵ Dans la littérature il y a eu un nombre limité de rapports sur l'utilisation des complexes Ag (I) NHC en catalyse.⁴⁶

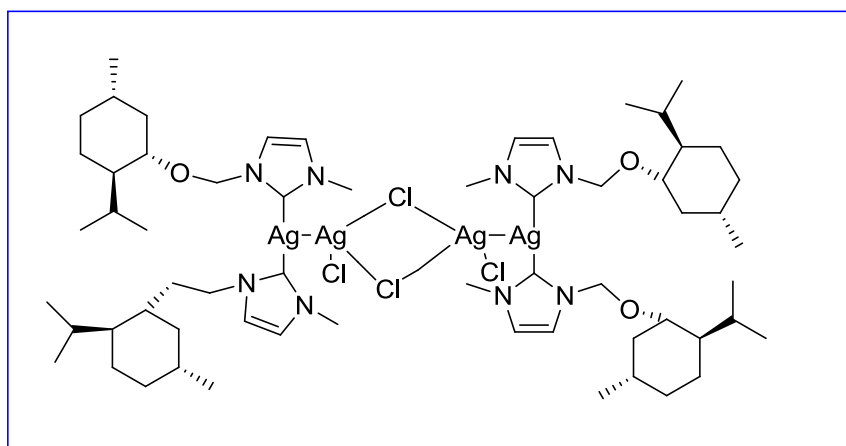


Figure 3: Complexes d'argent en catalyse

⁴⁴ a) T. S. Nakamura, Y. Ogushi, K. Arikawa, Umakoshi. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 103, 67.

b) J. Deng, H. Gao, F. Zhu, Q. Wu, *Organometallics* **2013**, 32, 4507.

⁴⁵ J. Ramirez, R. Corberan, M. Sanau, E. Peris, E. Fernandez, *Chem. Commun.* **2005**, 3056.

⁴⁶ R. Kilincarslan, N. Sadic, B. Cetinkaya, *Turk. J. Chem.* **2016**, 40, 681.

2.1.2. Polymérisation

En 2005 l'équipe de Hedrick a proposé que le complexe d'argent ionique représenté ci-dessous soit un donneur de carbène responsable d'une réaction de polymérisation d'ouverture de cycle par organocatalyse.⁴⁷

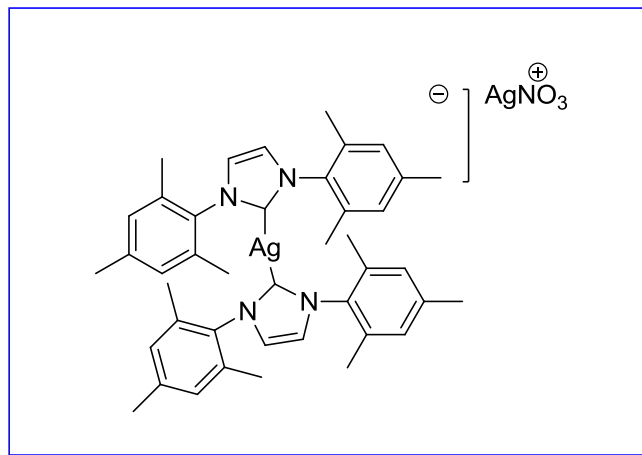


Figure 4: Complexes d'argent pour la polymérisation

2.1.3. Dans le domaine biologique

La présence de complexes d'argent dans une molécule lui confère plusieurs activités biologiques. Ces complexes ont plusieurs propriétés antimicrobiennes,⁴⁸ anticancéreuses⁴⁹ et antioxydantes.⁵⁰

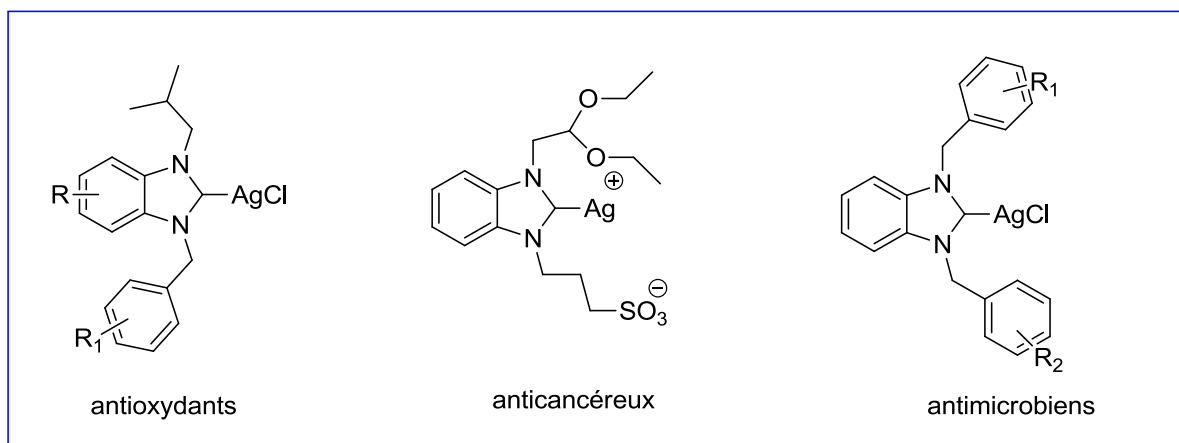


Figure 5: Exemples de complexes d'argent biologiquement actifs

⁴⁷ A. C. Sentman, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J.org.Chem.* **2005**, 70, 2391.

⁴⁸ a) C.R Shahini, G.Achar, S.Budagumpi, M.Tacke, S.A.Patil, *Organometallics* **2017**, 31, 3819.

b) M.O. Karatas, B.Olgundeniz, S.Gunal, I.Ozdemir, B.Alici, E.cetinkaya, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 643.

⁴⁹ İ. Özdemir, O. Çiftçi, E. Evren, N. Gürbüz, N.Kaloğlu, N. Türkmen, Ş. Yaşar, E Üstün, N.Hamdi, L.Mansour, İ. Özdemir, *Inorganica Chim. Acta.* **2020**, 506, 119530.

⁵⁰ I. Slimani, L. Mansour, N. Abutaha, A. Halim Harrath, J. Al-Tamimi, N. Gürbüz, I. Özdemir, N. Hamdi, *J. King Saud Univ. Sci.* **2019**, 12, 10.

3. Résultats et discussion

3.1. Synthèse et activité catalytique des complexes [PdBr₂ (benzimidazole-2-ylidène) (Pyridine)].

3.1.1. Synthèse des complexes de type PEPPSI palladium

Les complexes Pd-NHCs de type PEPPSI (**18-23**) ont été synthétisés d'une manière similaire à celle rapportée par Organ et *al.*⁵¹ La procédure générale pour la préparation des complexes est présentée sur le schéma 19. Les sels de benzimidazolium (**2-7**) ont été incorporés dans les complexes de palladium-NHCs de type PEPPSI (**18-23**) par une réaction avec le PdCl₂ dans de la pyridine chauffée à 80 ° C pendant 10 h, en présence de K₂CO₃, comme base et le KBr comme source de brome.

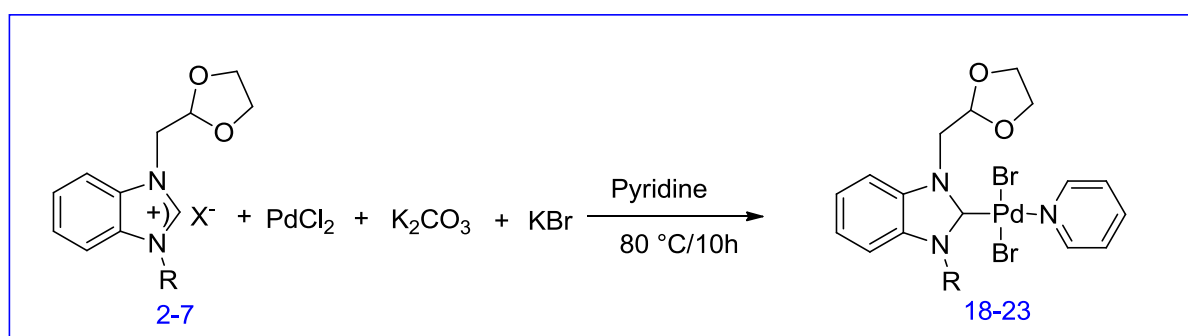


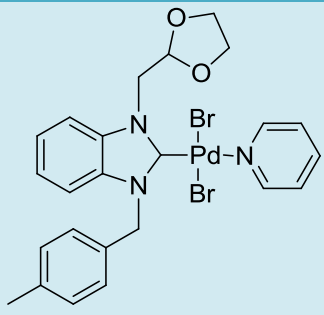
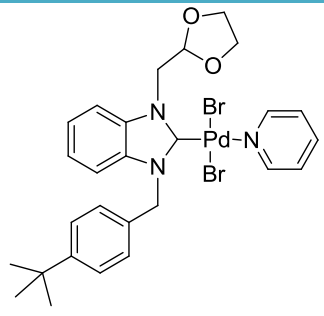
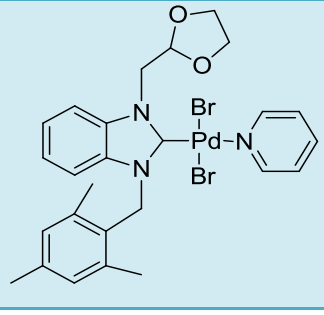
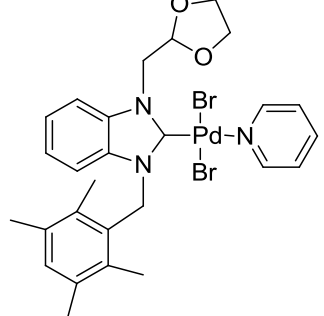
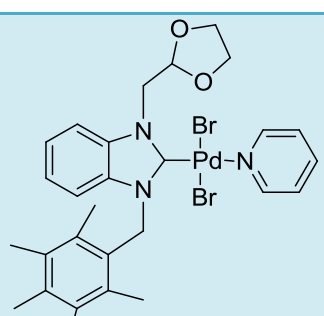
Schéma 19. Synthèse des complexes de type PEPPSI de palladium.

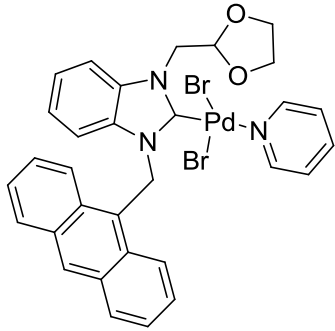
3.1.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Les complexes palladium-NHCs de type PEPPSI sont stables à l'air et à l'humidité et sont de couleur jaune et solubles dans les solvants organiques courants tels que l'acétone, le dichlorométhane, le chloroforme, le DMF, l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile.

⁵¹ C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, *J. Chem. Eur.* **2006**,12 ,4743.

Tableau 5 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés (18-23).

Produit	N°	Rdt (%)	T _{fus.} (°C)	Aspect et Couleur
	18	90	217-218	Cristaux jaunes
	19	68	219-220	Cristaux jaunes
	20	72	262-263	Cristaux jaunes
	21	70	226-227	Cristaux jaunes
	22	77	268-269	Cristaux jaunes

	23	92	291-292	Cristaux jaunes
---	----	----	---------	-----------------

3.1.3. Caractéristiques spectroscopiques des complexes synthétisés

3.1.3. a. Spectroscopie infrarouge

La formation de complexes palladium-NHCs de type PEPPSI est confirmée par un déplacement de la bande d'absorption de la liaison C=N de [1551-1564] cm^{-1} dans les sels de benzimidazolium à [1376-1407] cm^{-1} dans les carbènes coordonnés.⁵²

3.1.3. b. Résonance magnétique nucléaire du proton

Sur les spectres RMN ^1H des complexes (**18-23**), les signaux dans le champ faibles caractéristiques des protons acides des sels de benzimidazolium (**2-7**) sont disparus ce qui indique clairement Ceci suggère la formation des complexes PEPPSI-Pd-NHCs désirés.

On peut distinguer par ailleurs l'apparition de nouveaux signaux qui correspondent aux protons du groupement pyridine dans l'intervalle [9.04-7.34] ppm sous forme de :

- doublet dédoublé dans l'intervalle [9.04-9.00] ppm d'intégration 2H.
- triplet des triplets dans l'intervalle [8.65-7.75] ppm correspondant à 1H.
- doublet dans l'intervalle [7.57-7.34] ppm correspondant à 2 protons.

Les autres signaux sont semblables à ceux des sels de benzimidazolium de départ.

⁵² N. Kaloglu, İ. Özdemir, S. Günal, *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 31, 3812.

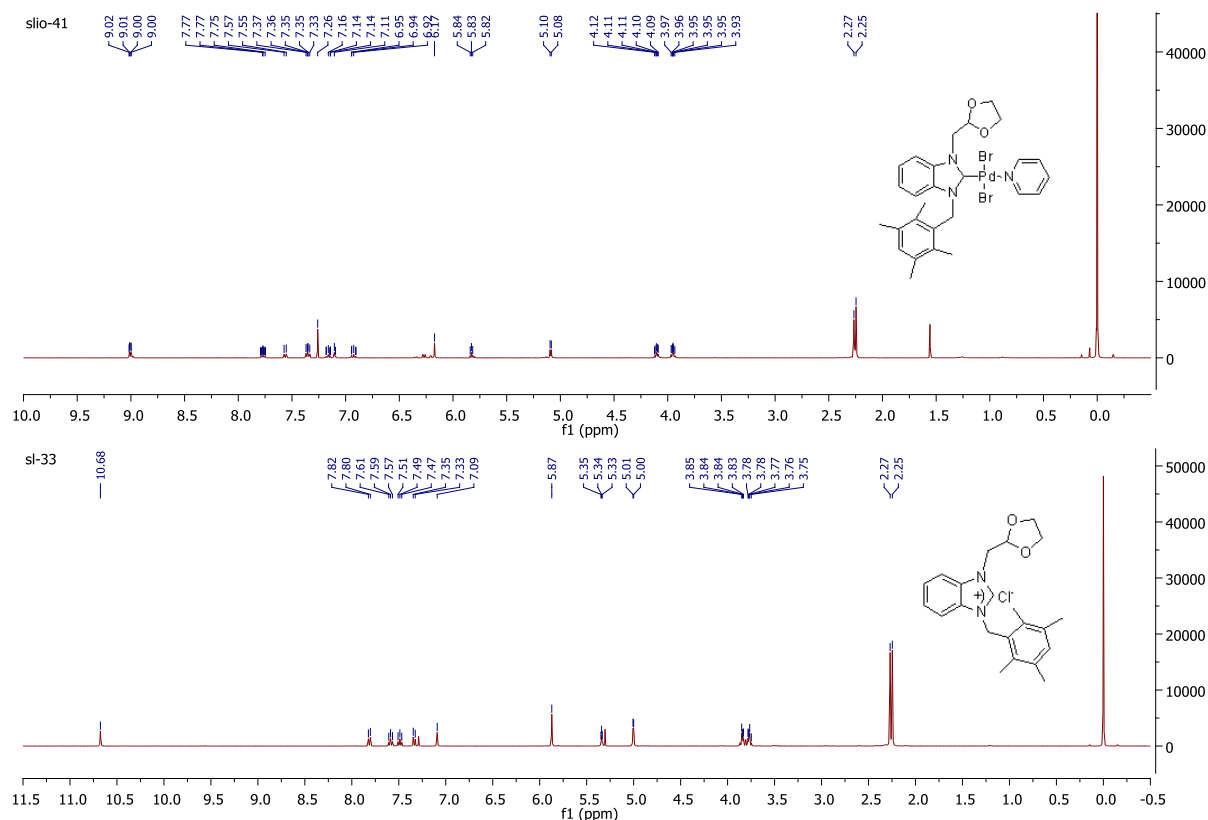


Figure 6: Spectres RMN ¹H du sel de benzimidazolium **5** et du complexe de PEPPSI-Pd-NHCs **21** enregistrés dans le CDCl₃

3.1.3. c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

En spectroscopie RMN ¹³C, le pic caractéristique du carbone C₂ dans ces nouveaux complexes PEPPSI-Pd-NHCs **18-23** sort un peu décalées vers la zone de blindage et ils résonnent à 164.5, 164.5, 164.2, 164.0, 164.7 et 164.5 ppm respectivement.

Les valeurs des déplacements chimiques des carbones de noyau pyridine apparaissent à [152.6-152.4], [135.8-135.6] et [123.3-123.0] ppm.

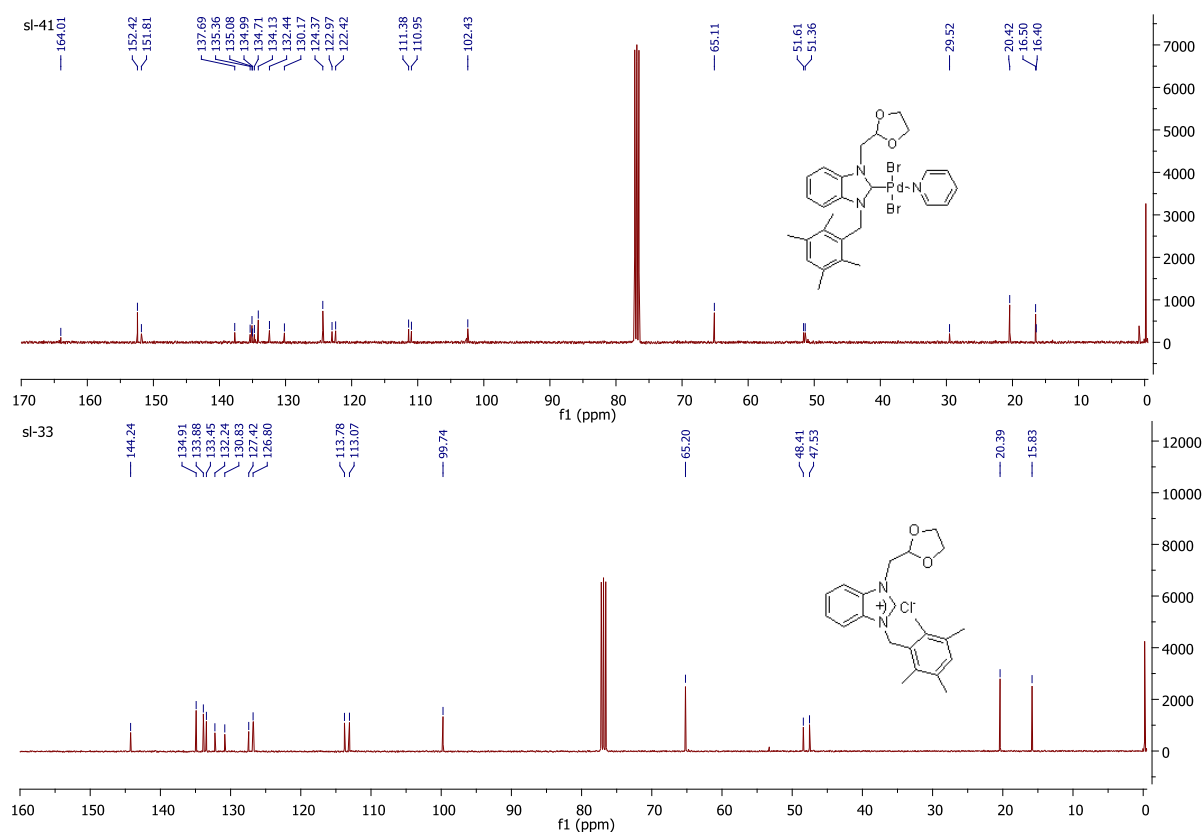


Figure 7: Spectres RMN ^{13}C du sel de benzimidazolium **5** et du complexe de PEPPSI-Pd-NHCs **21** enregistrés dans le CDCl_3

Tableau 6 : les différents pics caractéristiques des sels (**2-7**) et des complexes (**18-23**)

Produit	Formule	FT-IR $\nu(\text{CN}) (\text{cm}^{-1})$	$\text{C}(2) \text{H}^1\text{RMN}$ (ppm)	$\text{C}(2)^{13}\text{C RMN}$ (ppm)
2	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1557	11.62	144.8
3	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_2\text{O}_2$	1551	11.32	144.2
4	$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1552	11.08	145.5
5	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1555	10.68	144.2
6	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1558	10.52	144.3
7	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2$	1564	11.51	143.4
18	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1407	-	164.5
19	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1404	-	164.5
20	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1403	-	164.2
21	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1376	-	164.0
22	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1394	-	164.7
23	$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Pd}$	1405	-	164.5

3.1.4. Etude cristallographique

Les données de rayons X des complexes **18**, **21** et **22** ont été recueillies avec un diffractomètre STOE IPDS II à température ambiante en utilisant un rayonnement $\text{Mo K}\alpha$

monochromateur au graphite en appliquant la méthode w-scan. La collecte des données et le raffinement des cellules ont été réalisés à l'aide de X-AREA, tandis que les données ont été appliquées à l'aide de X-RED32.⁵³ Les structures ont été résolues en utilisant l'algorithme de basculement de charge de SUPERFLIP et affinées en utilisant les calculs des moindres carrés à matrice complète sur F2 en utilisant SHELXL-2018.⁵⁴ Tous les atomes d'hydrogène ont été placés géométriquement et traités en utilisant un modèle d'équitation, fixant les longueurs de liaisons C-H à 0.93, 0.98, 0.97 et 0.96 Å pour les CH aromatique, CH, CH₂ et CH₃, respectivement. Les paramètres de déplacement des atomes H ont été fixés à Uiso (H) = 1,2Ueq (1,5Ueq CH₃) de leurs atomes parents. En 3D, le cycle dioxolane était désordonné sur deux positions avec des facteurs d'occupation de 0.597 (9) / 0.403 (9)%. Les données cristallines, la collecte des données et les détails de raffinement de la structure sont rassemblés dans le T 7. Des graphiques moléculaires ont été générés à l'aide d'OLEX2.⁵⁵

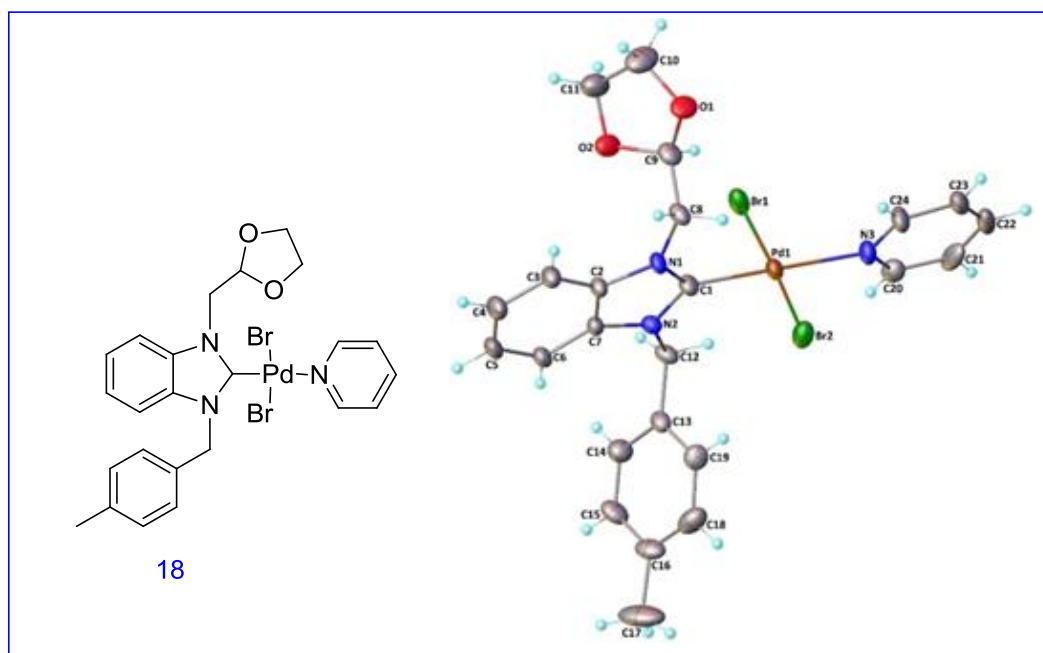


Figure 8: Structure moléculaire de 18

⁵³ X-AREA (Version 1.18) , X-RED32 (Version 1.04), Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, **2002**.

⁵⁴ a) L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 790.

b) G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, 71, 8.

⁵⁵ O.V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.

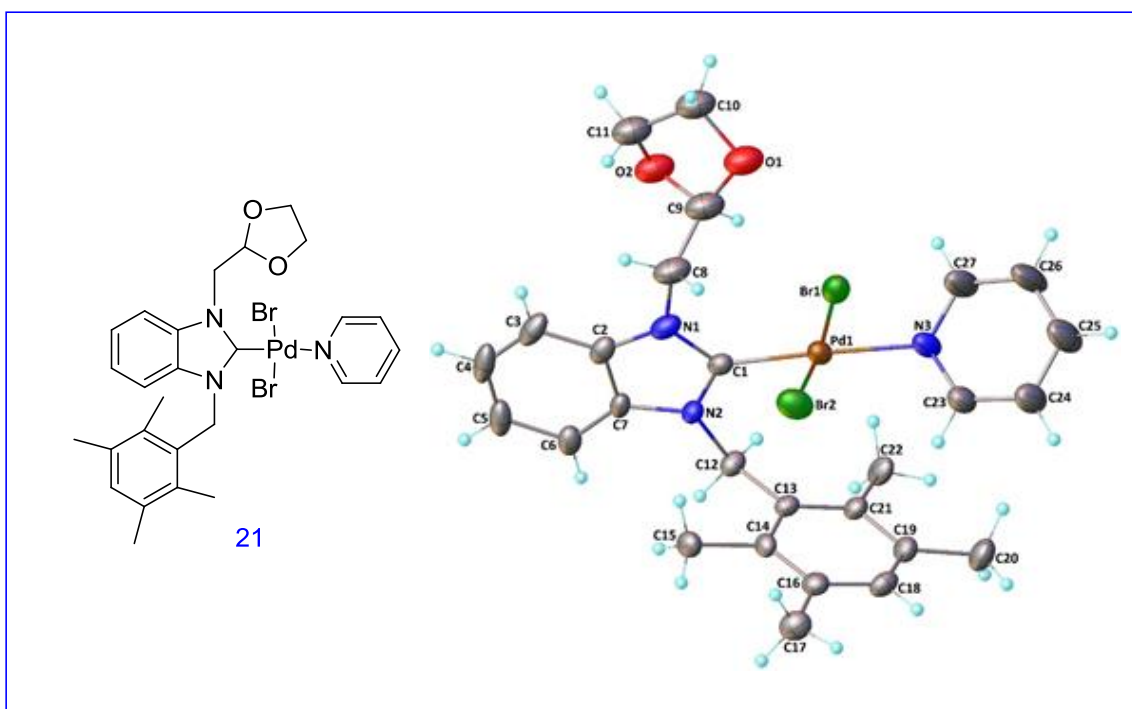


Figure 9: Structure moléculaire de 21

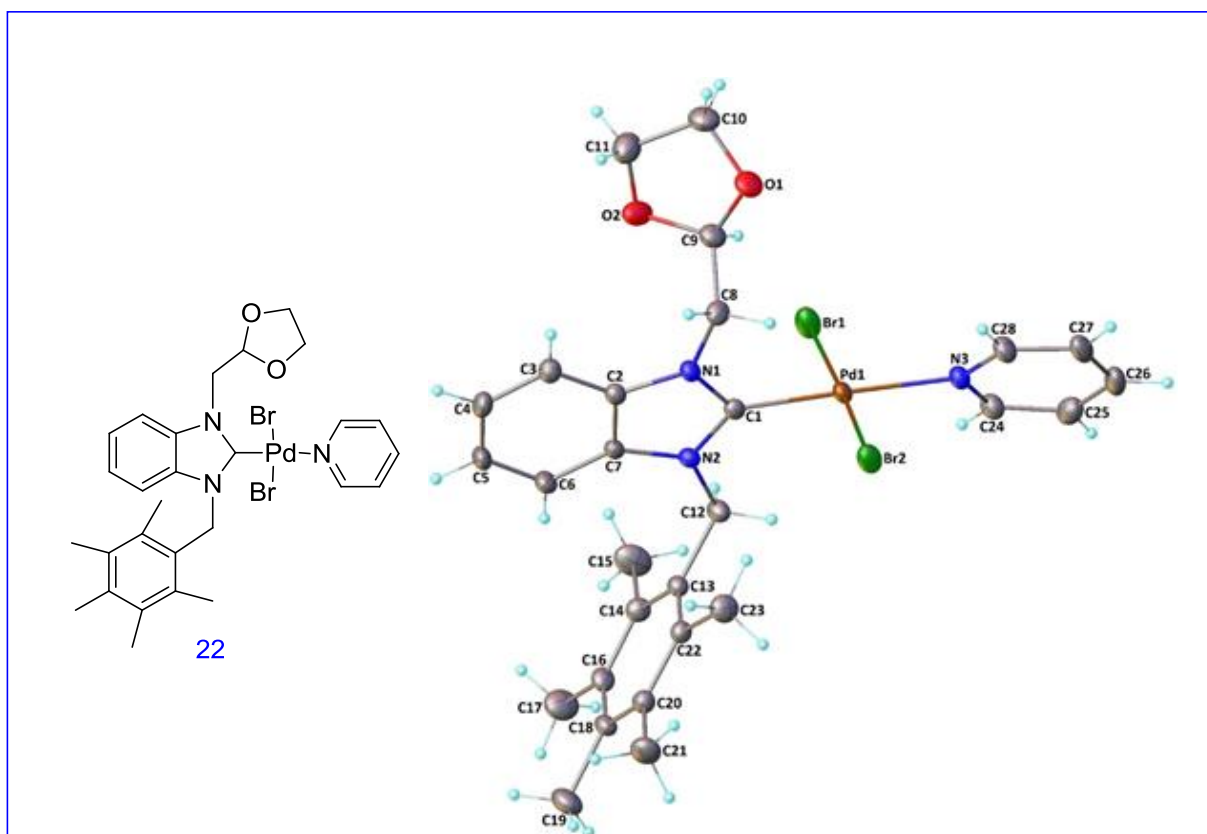


Figure 10: Structure moléculaire de 22

Tableau 7: Données cristallines et paramètres de raffinement des complexes **18**, **21** et **22**.

Paramètres	18	21	22
Dépôt CCDC	2042615	2042616	2042617
Couleur / forme	Jaune / prisme	Jaune / prisme	Jaune / prisme
Formule chimique	[PdBr ₂ (C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂) (C ₅ H ₅ N)]	[PdBr ₂ (C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂) (C ₅ H ₅ N)]	[PdBr ₂ (C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂) (C ₅ H ₅ N)]
Poids moléculaire	653,69	695,77	709,79
Température (K)	296 (2)	296 (2)	296 (2)
Longueur d'onde (Å)	0,71073 Mo K α	0,71073 Mo K α	0,71073 Mo K α
Système cristallin	Orthorhombique	Monoclinique	Monoclinique
Groupe d'espace	P212121 (n° 19)	C2 / c (n° 15)	P21 / c (N° 14)
Paramètres de cellule unitaire			
a, b, c (Å)	11.5282 (7), 13.3631 (8), 16.5657 (9)	22,6751 (10), 8,4460 (3) et 28,5415	13.8789 (9), 13.6413 (11), 15.3642
α, β, γ (°)	90, 90, 90	90, 96,922 (3) et 90	90, 102,057 (5) et 90
Volume (Å ³)	2552,0 (3)	5426,3 (4)	2844,7 (4)
Z	4	8	4
D _{calc} (g / cm ³)	1,701	1,703	1,657
μ (mm ⁻¹)	3,883	3,658	3,491
Correction d'absorption	L'intégration	L'intégration	L'intégration
T _{min} , T _{max}	0,2587, 0,6374	0,4302, 0,8061	0,2679, 0,7310
Taille du cristal (mm ³)	0,63 × 0,20 × 0,15	0,41 × 0,14 × 0,07	0,48 × 0,44 × 0,07
Diffractomètre / méthode de mesure	Scans STOE IPDS II / ω	Scans STOE IPDS II / ω	Scans STOE IPDS II / ω
Plages d'index	-13 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -19 ≤ l ≤ 19	-29 ≤ h ≤ 29, -10 ≤ k ≤ 10, -36 ≤ l ≤ 36	-14 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 18
θ plage pour la collecte de données (°)	1,958 ≤ θ ≤ 25,049	1,437 ≤ θ ≤ 27,443	2,016 ≤ θ ≤ 25,047
Réflexions indépendantes / observées	4528/3354	6179/3230	5035/4172
Méthode de raffinement	Moindres carrés à matrice complète	Jaune / prisme	Moindres carrés à matrice complète
Données / contraintes / paramètres	4528/0/290	[PdBr ₂ (C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂) (C ₅ H ₅ N)]	5035/0/325
Qualité d'ajustement sur F ²	1,058	695,77	1,106
Indices R finaux [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0,0798, wR ₂ = 0,1665	296 (2)	R ₁ = 0,0462, wR ₂ = 0,1092
Indices R (toutes les données)	R ₁ = 0,1067, wR ₂ = 0,1810	0,71073 Mo K α	R ₁ = 0,0585, wR ₂ = 0,1148
$\Delta\rho_{max.}, \Delta\rho_{min.}$ (e / Å ³)	2,16 - 0,70	Monoclinique	1,27, -0,70

3.2. Synthèse des complexes N-benzyladamantyl et N-benzylméthyladamantyl [PdBr₂ (imidazol-2-ylidène) (pyridine)] et étude de leur d'activité catalytique

3.2.1. Synthèse des complexes de type PEPPSI-Pd-NHCs

Les complexes de type PEPPSI de palladium (**24-28**) ont été synthétisés par la réaction de sels d'imidazolium (**13-17**) avec le PdCl₂ et la pyridine en présence de bromure de potassium. Les réactions ont été effectuées dans l'acétonitrile à 80 ° C pendant 10 h (**Schéma 20**).

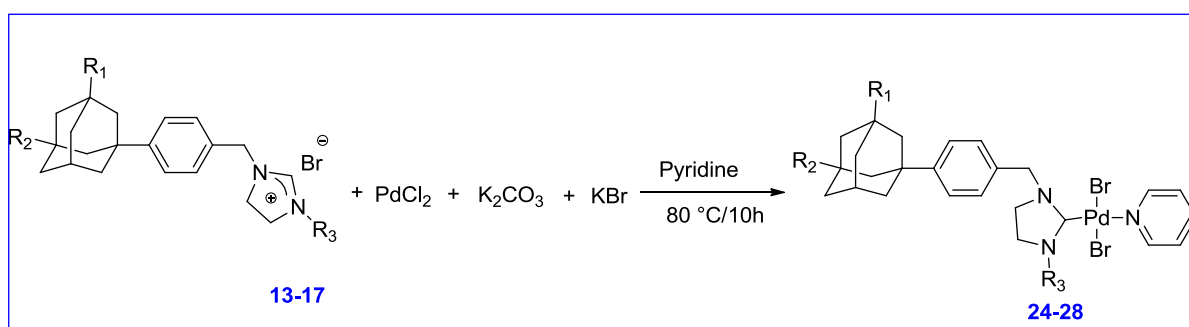


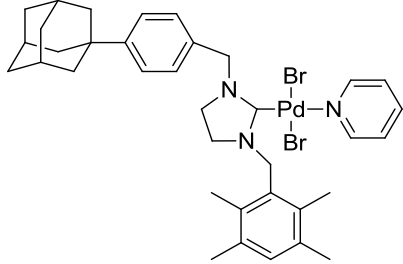
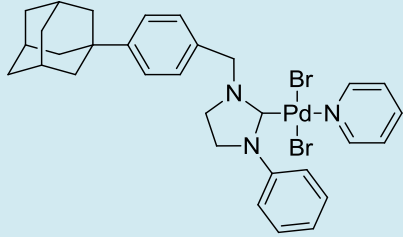
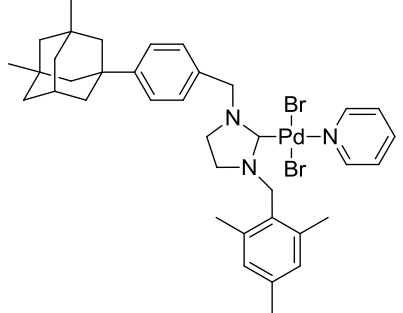
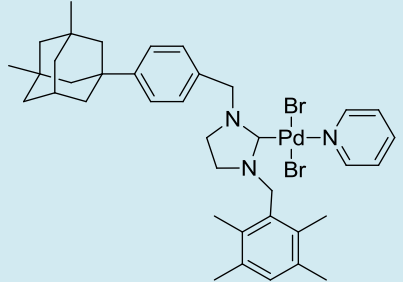
Schéma 20: Synthèse des complexes de type PEPPSI-Pd-NHCs

3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Les complexes de palladium en solution ou à l'état solide sont très stables à la lumière et l'humidité, ils pouvant être conservés à température ambiante pendant des mois sans aucune baisse de leur efficacité catalytique. Ils sont solubles dans la plupart des solvants organiques, tels que le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétate d'éthyle et le diméthylsulfoxyde, à l'exception des solvants non-polaires, comme le pentane et l'héxane.

Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

Produit	N°	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	Aspect et Couleur
	24	66	211	Cristaux jaunes

	25	80	216	Cristaux jaunes
	26	73	260	Cristaux jaunes
	27	56	236	Cristaux jaunes
	28	69	260	Cristaux jaunes

3.2.3. Caractéristiques spectroscopiques des complexes synthétisés

3.2.3. a. Spectroscopie infrarouge

Les données FT-IR indiquent clairement que les complexes de palladium (**24-28**) présentent une bande d'absorption caractéristique ν (CN) typique à 1596-1606 cm^{-1} . En raison du flux d'électrons du ligand carbène vers le centre palladium, la liaison C-N sera affaiblie, et par conséquent, une décroissance de la fréquence d'élongation est attendue par rapport aux sels de départ.

3.2.3. b. Résonance magnétique nucléaire du proton

En spectroscopie RMN¹H des complexes (**24-28**), on observe la disparition de pic caractéristique du proton de la fonction imine (NCHN), ce qui confirme la formation des complexes PEPPSI-palladium-NHCs.

D'autres protons du noyau pyridine apparaissent dans l'intervalle [9.04-7.46] ppm :

- Un doublet dédoublé dans l'intervalle [9.04-8.84] ppm attribué à 2 protons du cycle pyridine.
- Un doublet dans l'intervalle [7.76-7.70] ppm d'intégration 1H de la pyridine.
- Un triplet dans l'intervalle [7.60-7.46] ppm correspond à 2H de la pyridine.

Des signaux dans l'intervalle [8.16 - 6.88] ppm correspondent aux protons des cycles aromatiques.

Un singulet dans l'intervalle [5.31 - 4.04] ppm correspond à 4H (2CH₂) équivalents.

Un triplet dans l'intervalle [4.16-3.13] ppm caractéristique des 4H des groupements méthylènes (2CH₂).

Pour les complexes **24**, **25** et **26** contenant le noyau adamantane, les protons de ce dernier apparaissent dans l'intervalle [2.10-1.76.] ppm sous forme de :

- Un singulet dans l'intervalle [2.10-2.07] ppm correspond aux 3H équatoriaux.
- Un singulet dans l'intervalle [1.91 -1.89] ppm attribué à 6H (3CH₂).
- Un quadruplet dans l'intervalle [1.77-1.74] ppm correspond aux 6protons.

Dans le cas des complexes **27** et **28**, les protons du noyau diméthyladamantane apparaissent dans l'intervalle [2.30-0.87] ppm.

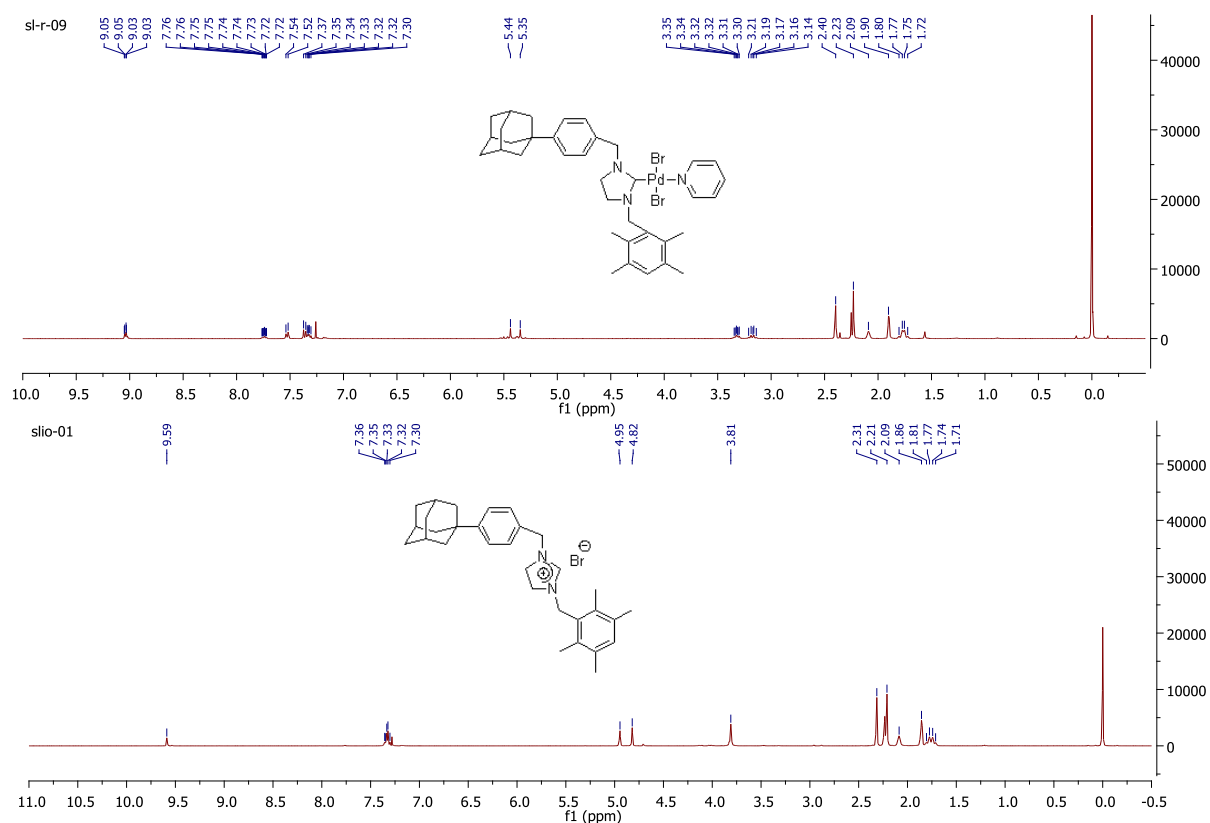


Figure 11: Spectres RMN ¹H du sel **14** et du complexe **25** enregistrés dans le CDCl₃

3.2.3. c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

Les signaux caractéristiques des complexes PEPPSI-Pd-NHCs (**24-28**) sont observés à $\delta = 181.5, 181.0, 180.8, 181.4$ et 181.1 ppm, respectivement.

Les valeurs des déplacements chimiques des carbones de noyau pyridine apparaissent dans les intervalles : $[152.6- 151.4]$, $[137.9-135.2]$ et $[126.4- 125.2]$ ppm.

Les valeurs des déplacements chimiques des carbones du noyau adamantane apparaissent dans les intervalles : $[151.4- 150.5]$, $[55.4 -54.9]$ et $[47.2, 14.1]$ ppm.

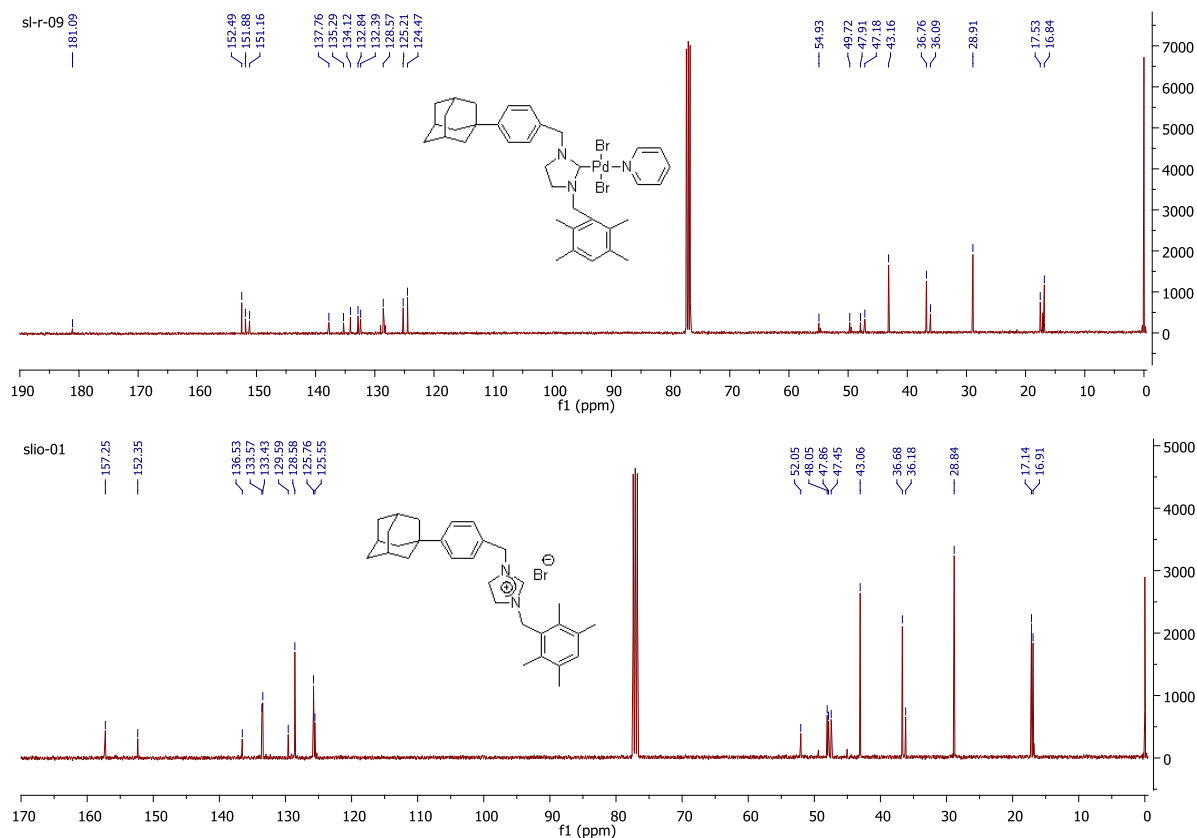


Figure 12: Spectres RMN ^{13}C du sel **14** et du complexe **25** enregistrés dans CDCl_3

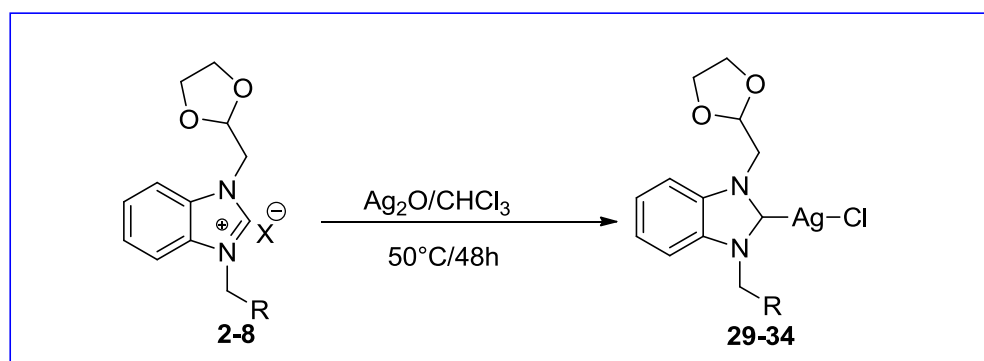
Tableau 9 : les différents pics caractéristiques des sels (**13-17**) et des complexes (**24-28**)

Produit	Formule	FT-IR $\nu(\text{CN})$ (cm^{-1})	$\text{C}(2) \text{H}^1$ RMN (ppm)	$\text{C}(2) \text{ }^{13}\text{C}$ RMN (ppm)
13	$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{BrN}_2$	1643	9.88	157.2
14	$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BrN}_2$	1651	9.59	157.3
15	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{BrN}_2$	1635	10.85	154.5
16	$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{BrN}_2$	1645	9.60	157.9
17	$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{BrN}_2$	1644	9.70	157.4
24	$\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$	1606	-	181.5
25	$\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$	1605	-	181.0
26	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$	1596	-	180.8
27	$\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$	1605	-	181.4
28	$\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{Br}_2\text{N}_3\text{Pd}$	1605	-	181.1

3.3. Synthèse de nouveaux complexes d'argent N-hétérocycliques

3.3.1. Préparation des complexes Ag(I)-NHCs

Les complexes Ag-NHCs ont été synthétisés selon diverses approches; nous avons choisi la méthode décrite par Lin et Wang.⁵⁶ Généralement, Ag₂O est le réactif le plus utilisé dans ce processus. Les complexes Ag(I)-NHCs **29-34** ont été synthétisés dans l'obscurité par action de chlorure de benzimidazolium sur l'oxyde d'argent Ag₂O (1.4 équiv) dissous dans le chloroforme pendant 72 h, les produits correspondants ont été obtenus avec des rendements bons à excellents (56-92%) (**Schéma 21**).

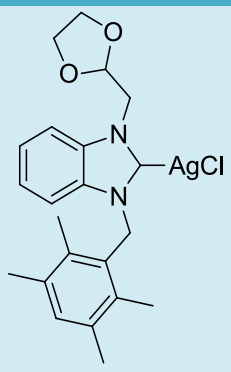
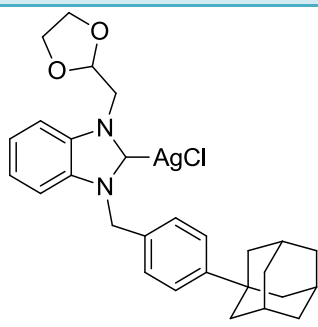
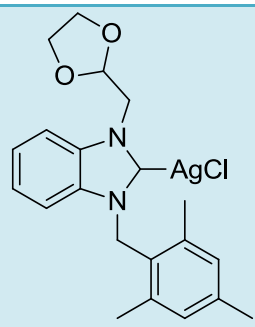
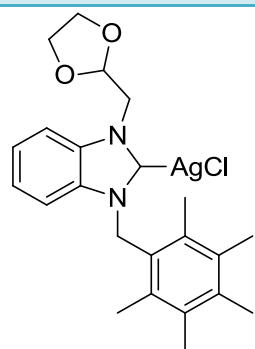


3.3.2. Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés

Les complexes d'argent Ag(I)-NHCs **29-34** sont stables à l'air et à l'humidité à l'état solide mais instables à la lumière. Ces nouveaux complexes sont solubles dans les solvants halogénés tels que le dichlorométhane, le chloroforme et les solvants polaires tels que le diméthylsulfoxyde et l'acétate d'éthyle. Cependant ils sont moins solubles dans les solvants polaires protiques tels que le méthanol et l'éthanol.

⁵⁶ H. M. J. Wang, I. B. J. Lin, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 17, 972.

Tableau 10: Caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés.

Composé	N°	Rdt (%)	T _{fus} (°C)	Aspect et Couleur
	29	76	239	Solide blanc
	30	56	194	Solide blanc
	31	61	225	Solide blanc
	32	80	217	Solide blanc

	33	81	171	Solide jaune
	34	92	190	Solide blanc

3.3.2. Caractéristiques spectroscopiques des composés synthétisés

Les complexes d'argent Ag(I)-NHCs **29-34** ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et par analyse élémentaire.

3.3.2. a. Spectroscopie infrarouge

La spectroscopie FT-IR a été utilisée pour identifier la création du groupement imino dans les produits finaux désirés. En effet, les composés **29-34** ont montré une liaison symétrique C-N qui présente sur les spectres FT-IR des bandes d'absorption dans l'intervalle de $[1478-1471] \text{ cm}^{-1}$.

3.3.2. b. Résonance magnétique nucléaire du proton

Sur les spectres RMN ^1H , le pic CH-N caractéristique des sels de benzimidazolium est détecté dans la zone de 10.52 à 11.62 ppm. Comme illustré sur la **Figure 11**, ce pic n'a pas été observé sur les spectres RMN ^1H des complexes Ag-NHCs ce qui confirme leur formation.

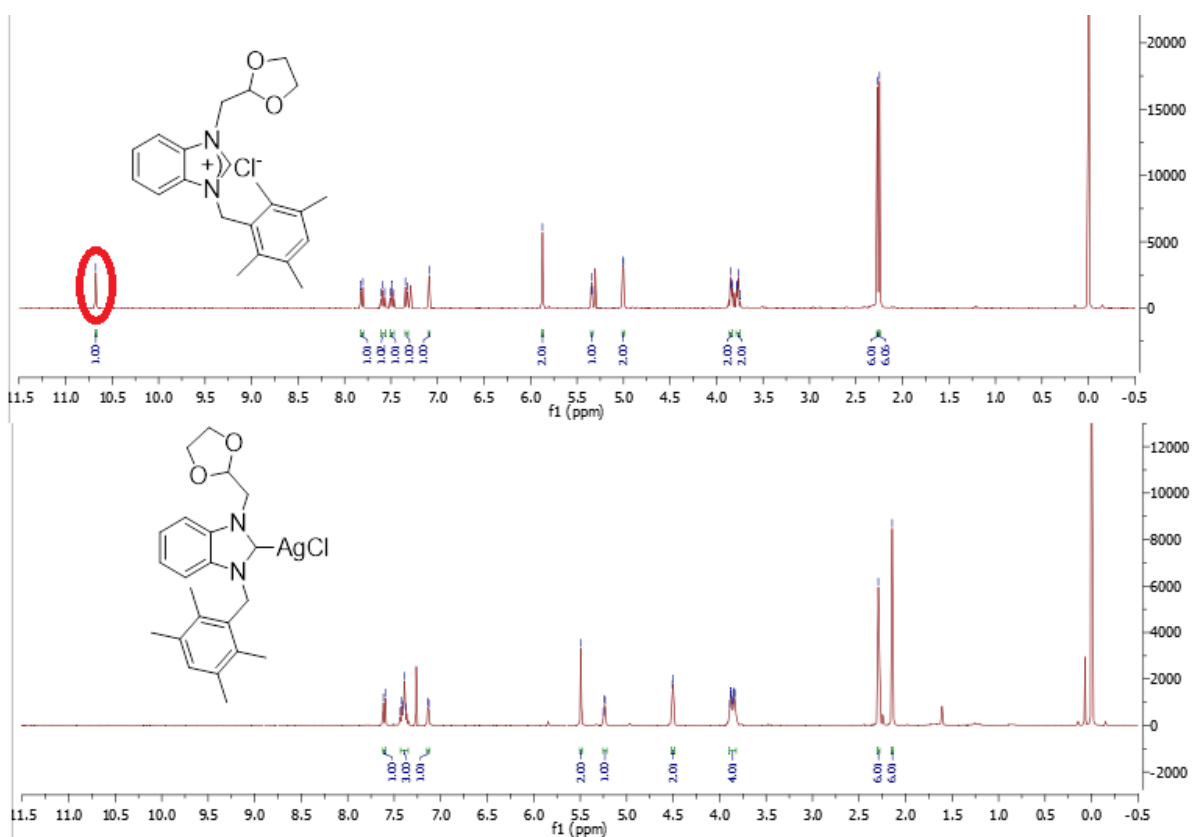


Figure 13: Spectres RMN ^1H du sel de benzimidazolium et du complexe d'argent NHCs enregistrés dans le CDCl_3

- Le signal situé dans l'intervalle [8.63-7.85] ppm sous forme d'un singulet correspond aux protons des cycles aromatiques.
- Le signal situé dans l'intervalle [6.50-4.49] ppm qui apparaît sous forme d'un singulet correspond au méthylène du groupement benzyle.
- Un multiplet enregistré vers 5.32 à 5.28 ppm correspond au proton du groupement méthyl-1,3-dioxalane.
- Le signal apparaissant dans l'intervalle [4.61-4.49] ppm sous forme de doublet correspond aux 2H du méthyl-1,3-dioxalane.
- Un multiplet qui sort dans l'intervalle [3.85-3.75] ppm est attribué aux 4H du groupement méthyl-1,3-dioxalane.
- Les signaux singlets qui raisonnent dans l'intervalle [2.34-2.07] ppm correspondent aux groupements méthyles sur le cycle aromatique.

L'analyse spectrale du complexe **30** en particulier montre la présence de trois signaux caractéristiques du noyau adamantane :

- Un singulet à 2.07 ppm correspond à 3H équatoriaux.

- Un multiplet entre 1.88 et 1.84 ppm correspond aux protons des trois groupements méthylènes (3 CH₂).
- Un quadruplet situé vers 1.77 ppm est caractéristique de 6H des groupements méthylènes (3 CH₂) du cycle adamantane.

3.3.2.c. Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

D'après les données spectroscopiques en RMN ¹³C, un signal caractéristique du carbone NCHN a été observé à environ 144 ppm pour les sels de benzimidazolium. En revanche, la formation des complexes d'argent est confirmée par la disparition de ce signal sur les spectres RMN ¹³C (Figure 12).

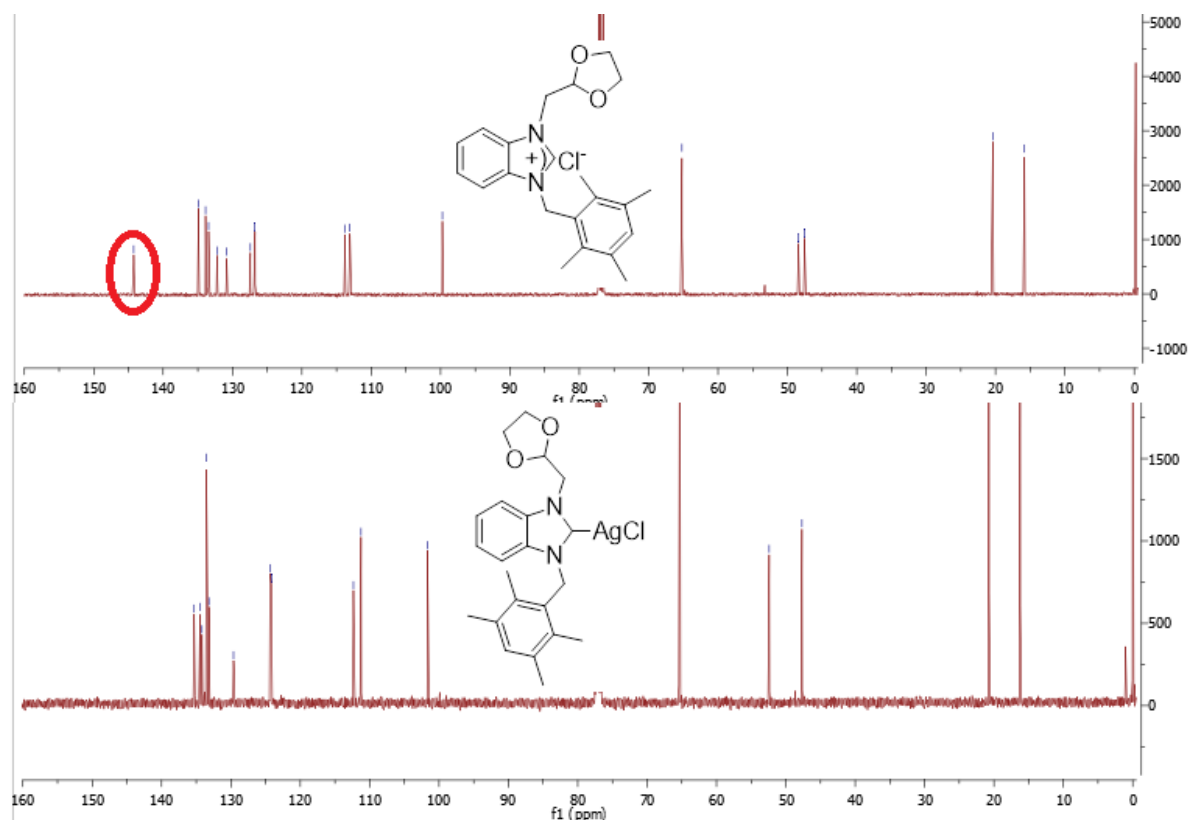


Figure 14: Spectres RMN ¹³C du sel de benzimidazolium et du complexe d'argent NHCs enregistrés dans le CDCl₃

- Les carbones des cycles aromatiques (Benzyle et benzimidazole) apparaissent dans l'intervalle [137.2-111.2] ppm.
- Les carbones du noyau méthyl-1,3-dioxalane et le CH₂ du groupement benzyle raisonnent vers [101.4-46.9] ppm.

- Les groupements méthyles (CH₃) apparaissent dans l'intervalle [21.1-16.2] ppm.
- Les carbones du complexe **30** contenant un noyau adamantane apparaissent à 152.3, 53.8, 43.0, 36.6 et 28.8 ppm.

Tableau 11: les différents pics caractéristiques des sels (**2-8**) et des complexes (**29-34**)

Composé	Formule	FT-IR $\nu(\text{CN})$ (cm^{-1})	C(2) H ¹ RMN (ppm)	C(2) ¹³ C RNM (ppm)
2	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	1555	10.68	144.24
8	C ₂₈ H ₃₃ BrN ₂ O ₂	1557	11.11	144.05
4	C ₂₁ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	1552	11.08	145.53
5	C ₂₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	1558	10.52	144.30
6	C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	1564	11.51	143.49
7	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₂	1557	11.62	144.86
29	C ₂₂ H ₂₇ AgClN ₂ O ₂	1472	-	-
30	C ₂₈ H ₃₃ AgBrN ₂ O ₂	1477	-	-
31	C ₂₁ H ₂₅ AgClN ₂ O ₂	1471	-	-
32	C ₂₃ H ₂₉ AgClN ₂ O ₂	1476	-	-
33	C ₂₈ H ₂₃ AgClN ₂ O ₂	1476	-	-
34	C ₁₉ H ₂₁ AgClN ₂ O ₂	1478	-	-

3.3.3. Mécanisme de formation de complexes

Le mécanisme de formation des complexes d'argent **29-34** fait intervenir une réaction de déprotonation des sels benzimidazolium correspondants pour obtenir d'abord l'intermédiaire **A**. La deuxième étape, est un transfert d'argent vers le sel, qui est également un processus très favorable pour donner le complexe **B**. La formation de la liaison argent-carbone (métallation) conduit à la formation d'un autre intermédiaire **C**. La libération d'AgOH donne finalement accès aux complexes d'argent désirés.

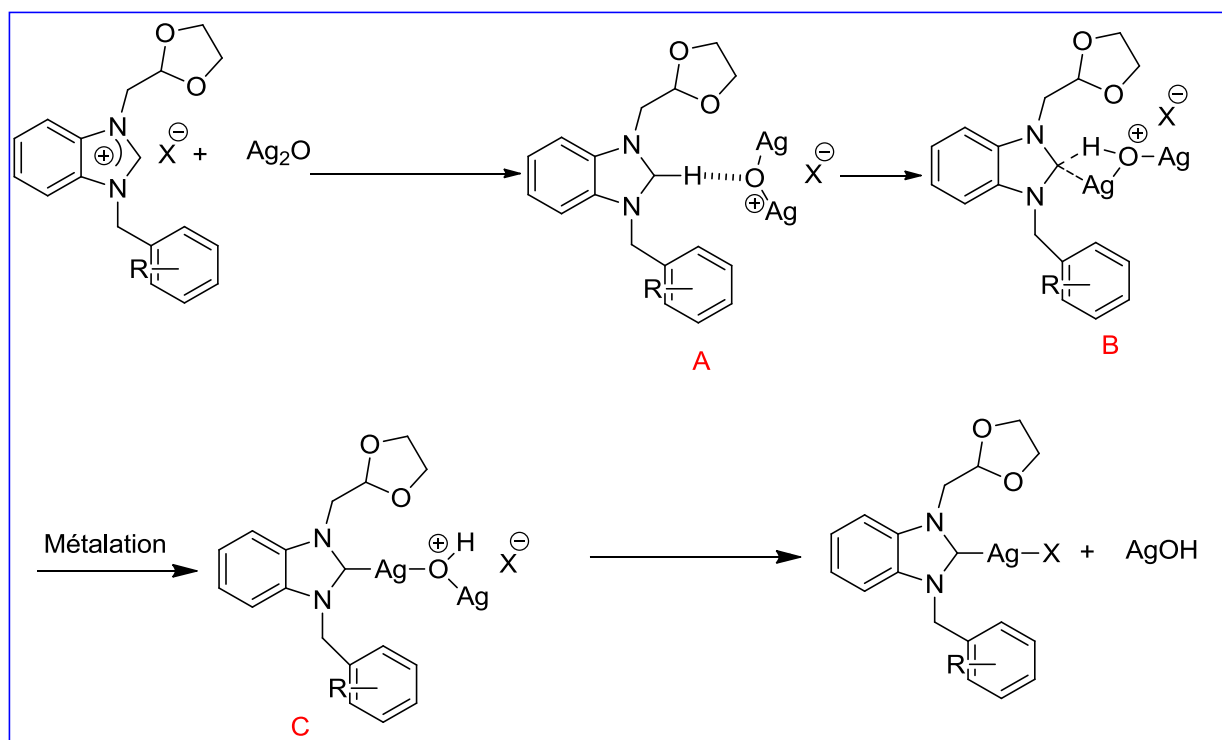


Schéma 22: Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des complexes Ag(I)-NHCs.

4. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons préparé de nouveaux complexes PEPSI-Pd-NHCs à base de benzimidazole ou d'imidazole (contenant le motif adamantyl) avec bons rendements. Par ailleurs, une nouvelle série de complexes NHCs d'argent a été également préparée à partir des ligands de départ **2-8** en présence d'Ag₂O. Les structures de tous les complexes ont été déterminées sans ambiguïté par les méthodes spectroscopiques usuelles (Infrarouge, RMN ¹H et ¹³C, et par analyse élémentaire). Tous les composés synthétisés ont été obtenus en quantités suffisantes pour les tests catalytiques et biologiques.

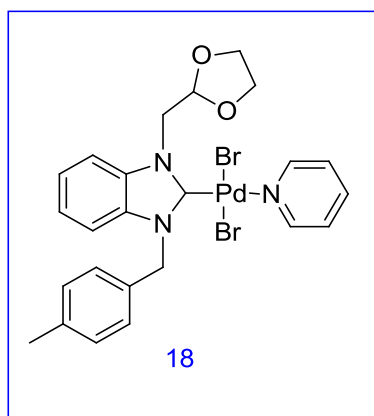
Partie expérimentale

1. Synthèse des complexes 18-33

Mode opératoire

Dans un Schlenk on ajoute successivement, (257 mg, 1 mmol) de PdCl₂ (500 mg, 1 mmol) de sel **2**, (1 g, 5 mmol) de K₂CO₃ et (229mg, 2 mmol) de pyridine et KBr (1.72 g, 10 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation vigoureuse pendant 10 h à 80 °C. La fin de la réaction, le mélange est alors refroidi à température ambiante, dilué avec du dichlorométhane et filtré sur une petite colonne de silice. Après évaporation sous vide, le résidu obtenu est lavé à l'hexane (2 x 10 mL). Le solide obtenu est recristallisé dans le mélange Hexane/ dichloromethane (5: 1) à température ambiante pour donner le complexe **18**.

Dibromo[1-((1,3-dioxolan-2-yl)-3-(4-méthylbenzyl)benzimidazol-2-ylidène)](pyridine) palladium (II)



Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 90%.

T_{fus.} = 217-218 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN}) = 1407 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

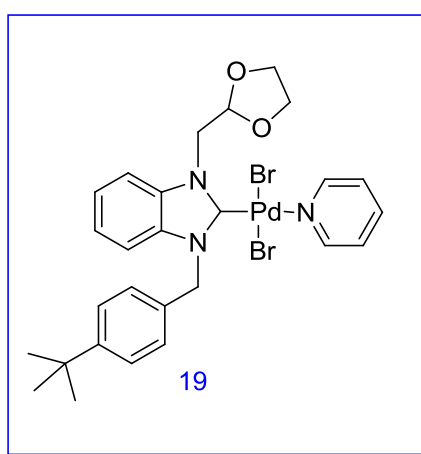
9.04 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.76 (tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 5.0, 1.4 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.25-7.21 (m, 1H, C₆H₄), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.12-7.07 (m, 1H, C₆H₄), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C₆H₄), 6.14 (s, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.82 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H,

CHCH₂), 5.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, CHCH₂), 4.12-4.08 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.98-3.94 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 3H, CH₂C₆H₄CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

164.5 (NCH), 152.6 (C_{pyridine}), 137.9 (C), 137.8 (C), 135.8 (C), 134.2 (C), 131.7 (C), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 124.5 (CH), 123.1(CH), 123.0 (CH), 111.7 (CH), 111.3 (CH), 102.4 (CH), 65.3 (CH₂), 53.5 (CH₂), 51.7 (CH₂), 21.1 (CH₃).

Dibromo[1-((1,3-dioxolan-2-yl)-3-(4-(tert-butyl)benzyl) benzimidazol-2-ylidène)] (pyridine)palladium (II)



La synthèse de **19** été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 68%.

T_{fus.} = 219-220 °C.

FT-IR ν (CN) = 1404 cm⁻¹.

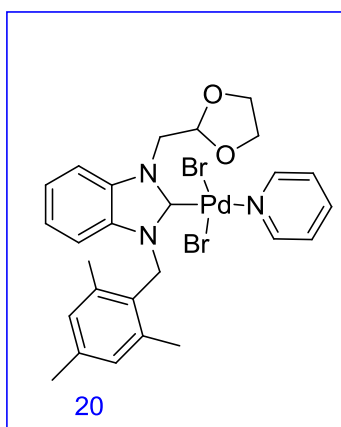
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.03 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 2H, NC₅H₅), 7.75 (tt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, NC₅H₅), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C₆H₄), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, NC₅H₅), 7.38 – 7.30 (m, 4H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃), 7.25 – 7.20 (m, 1H, C₆H₄), 7.14 – 6.98 (m, 2H, C₆H₄), 6.13 (s, 2H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃), 5.81 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, CHCH₂), 4.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, OCH₂CH₂O), 1.28 (s, 9H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

164.5 (NCH), 152.6 (C), 151.1 (C pyridine), 137.9 (C), 135.8 (C), 134.2 (C), 131.7 (CH), 127.8 (CH), 125.7 (CH), 124.5 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 111.7 (CH), 111.4 (CH), 102.5 (CH), 65.3 (CH₂), 53.5 (CH₂), 51.7 (CH₂), 34.5 (CH₃), 31.3 (CH₃).

Dibromo [1-((1,3-dioxolan-2-yl)-3-(2,4,6-triméthylbenzyl) benzimidazol-2-ylidène] (pyridine) palladium (II)



La synthèse de **20** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 72%.

T_{fus.} = 262-263 °C.

FT-IR ν (CN) = 1403 cm⁻¹.

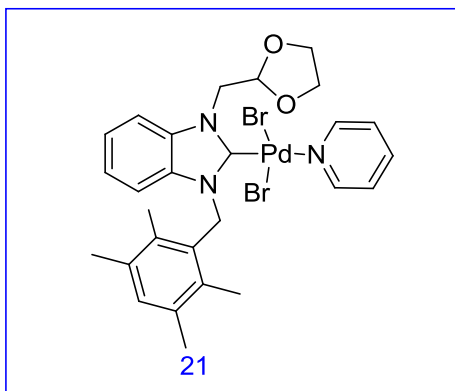
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

9.04 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.78 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.36 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.18-7.14 (m, 1H, C₆H₄), 6.95 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 6.94-6.89 (m, 1H, C₆H₄), 6.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.14 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CHCH₂), 4.12-4.04 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.97-3.93 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.35 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.33 (s, 6H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

164.2 (NCH), 152.6 (C_{pyridine}), 139.0 (C), 138.7 (C), 137.9 (C), 135.6 (C), 134.6 (C), 129.5 (CH), 127.3 (CH), 124.5 (CH), 123.1 (CH), 122.6 (CH), 111.5 (CH), 111.1 (CH), 102.5 (CH), 65.2 (CH₂), 51.7 (CH₂), 51.1 (CH₂), 22.6 (CH₃), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃).

Dibromo-[1-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(2,3,5,6-tétraméthylbenzyl)benzimidazol-2-ylidène] (pyridine) palladium(II)



La synthèse de **21** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 70%.

$T_{\text{fus.}}$ = 226-227 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN})$ = 1376 cm^{-1} .

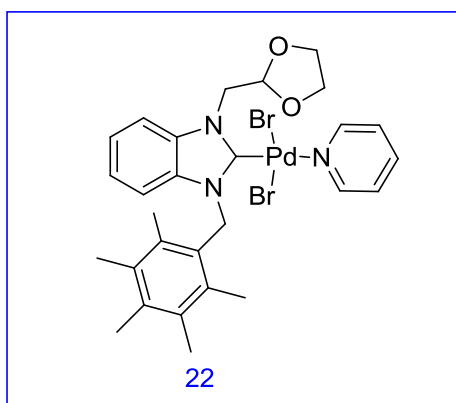
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

9.01 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H, NC_5H_5), 7.77 (tt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC_5H_5), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NC_5H_5), 7.38-7.33 (m, 2H, C_6H_4), 7.26 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 7.16 (ddd, J = 8.2, 3.2, 1.6 Hz, 1H, C_6H_4), 7.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H, C_6H_4), 6.97-6.90 (m, 1H, C_6H_4), 6.17 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 5.83 (t, J = 4.6 Hz, 1H, CHCH_2), 5.09 (d, J = 4.6 Hz, 2H, CHCH_2), 4.12-4.09 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.97-3.93 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.27 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 2.25 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

164.0 (NCH), 152.4 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$), 151.5 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$), 137.6 (C), 135.6 (C), 135.0 (C), 134.9 (C), 134.7 (C), 134.1 (CH), 132.4 (CH), 130.1 (CH), 124.3 (CH), 122.9 (CH), 122.4 (CH), 111.38 (CH), 110.9 (CH), 102.4 (CH), 65.1 (CH_2), 51.6 (CH_2), 51.3 (CH_2), 29.5 (CH_3), 20.4 (CH_3), 16.5 (CH_3), 16.4 (CH_3).

Dibromo[1-((1,3-dioxolan-2-yl)-3-(2,3,4,5,6-pentaméthylbenzyl)benzimidazol-2-ylidène)](pyridine) palladium (II)



La synthèse de **22** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 77%.

T_{fus.} = 268-269 °C.

FT-IR ν (CN) = 1394 cm⁻¹.

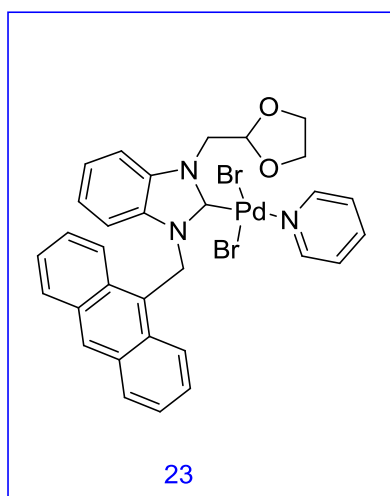
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

9.02 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.77 (tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.35 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.17-7.12 (m, 1H, C₆H₄), 6.93-6.84 (m, 1H, C₆H₄), 6.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.20 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₅), 5.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CHCH₂), 4.14-4.08 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.98-3.90 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 3H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.29 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

164.7 (NCH), 153.4 (C_{pyridine}), 138.6 (C), 136.9 (C), 136.3 (C), 135.7 (C), 135.7 (C), 135.6 (C), 133.9 (CH), 128.4 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 123.3 (CH), 112.2 (CH), 112.1 (CH), 103.4 (CH), 66.0 (CH₂), 53.1 (CH₂), 52.5 (CH₂), 18.4 (CH₃), 18.1 (CH₃), 17.7 (CH₃).

**Dibromo[1-((1,3-dioxalan-2-yl)-3-(anthracèn-9-ylméthyl)benzimidazol-2-ylidène]
(pyridine) palladium (II)**



La synthèse de **23** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 92%.

$T_{\text{fus.}}$ = 291-292 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN}) = 1405 \text{ cm}^{-1}$.

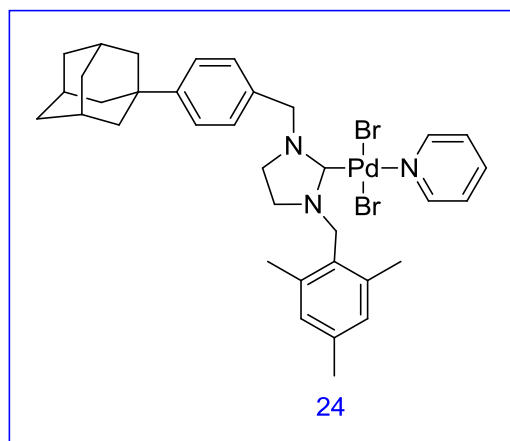
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

9.00 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 2H, NC_5H_5), 8.65 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 8.62 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$ et C_6H_4), 8.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.75 (tt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, NC_5H_5), 7.57 – 7.44 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$ and C_6H_4), 7.34 (ddd, $J = 7.6, 5.1, 1.4$ Hz, 2H, NC_5H_5), 7.11 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.07 – 6.97 (m, 1H, C_6H_4), 6.67 – 6.51 (m, 1H, C_6H_4), 5.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, C_6H_4), 5.87 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHCH_2), 5.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, CHCH_2), 4.16 – 4.04 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.02-3.89 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

164.5 (NCH), 152.6 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$), 137.9 (C), 135.7 (C), 134.5 (C), 131.6 (C), 131.3 (C), 130.2 (C), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (CH), 124.8 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 123.0 (CH), 122.6 (CH), 111.5 (CH), 102.5 (CH), 65.3 (CH_2), 51.7 (CH_2), 49.3 (CH_2).

Dibromo [1-(4-adamantylbenzyl) -3-(2, 4, 6-triméthylbenzyl) imidazolidin-2ylidène] (pyridine) palladium(II)



La synthèse de **24** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 66%.

$T_{\text{fus.}}$ = 211 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN})$ = 1606 cm^{-1} .

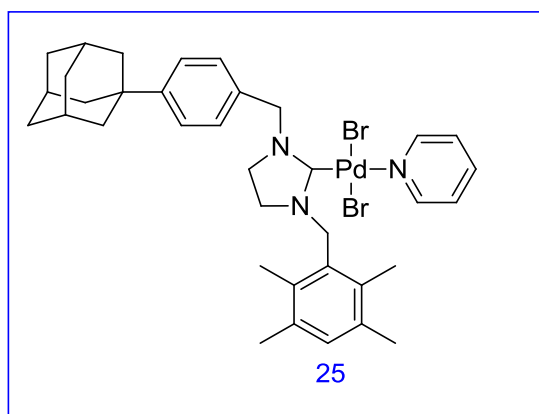
RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.72 (t, J = 7.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.37-7.26 (m, 4H, CH₂C₆H₄Ad), 6.86 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.32 (s, 4H, CH₂C₆H₄Ad and CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 3.31 (t, J = 9.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂N), 3.14 (t, J = 9.8 Hz, 2H, NCH₂CH₂N), 2.42 (s, 6H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.25 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.07 (s, 3H, H_{Ad}), 1.89 (t, J = 6.5 Hz, 6H, H_{Ad}), 1.74 (q, J = 12.3 Hz, 6H, H_{Ad}).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

181.5 (NCHN), 152.6 (C_{pyridine}), 151.3 (C_{Ad}), 138.6 (C), 138.0 (C), 137.9 (C), 132.4 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 55.0 (CH₂), 49.0 (CH₂), 47.9 (CH₂), 47.3 (CH₂), [43.2, 36.8, 36.2, 31.7, 29.0] (C Ad), 22.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Dibromo [1-(4-adamantylbenzyl) -3- (2, 3, 5, 6-tetraméthylbenzyl) imidazolidin-2ylidène] (pyridine) palladium(II)



La synthèse de **25** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 80%.

$T_{\text{fus.}}$ = 216 °C.

FT-IR ν (CN) = 1605 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

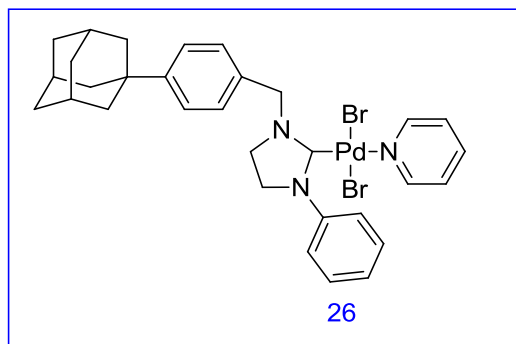
9.04 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 2H, NC_5H_5), 7.76-7.72 (m, 1H, NC_5H_5), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, NC_5H_5), 7.39-7.30 (m, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}$ and $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 5.44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}$), 5.35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 3.36-3.28 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.21-3.13 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 2.23 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 2.09 (s, 3H, H_{Ad}), 1.90 (s, 6H, H_{Ad}), 1.76 (q, $J = 12.2$ Hz, 6H, H_{Ad})

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

181.0 (NCH), 152.4 -151.8 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$), 151.1 (C_{Ad}), 137.7 (C), 135.2 (C), 134.1 (C), 132.8 (C), 132.3 (C), 128.5 (C), 125.2 (CH), 124.4 (CH), 54.9 (CH_2), 49.7 (CH_2), 47.9 (CH_2), 47.18 (CH_2), [43.1, 36.7, 36.0, 28.9] C_{Ad} , 17.5 (CH_3), 16.8 (CH_3).

Dibromo [1-(4-adamantylbenzyl)-3-benzyl] imidazolidin-2-ylidène] (pyridine) palladium

(II)



La synthèse de **26** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 73%.

T_{fus.} = 260 °C.

FT-IR ν (CN) = 1596 cm^{-1} .

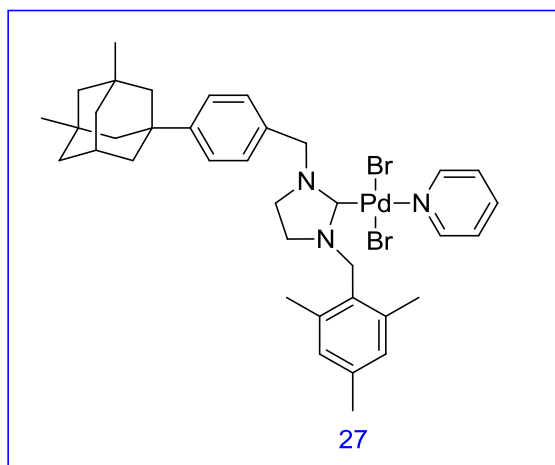
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

8.84 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, NC₅H₅), 8.16 (*J* = 8.0 Hz, 2H, C₆H₅), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.49 (dd, *J* = 15.4, 7.9 Hz, 3H, C₆H₅), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 7.33-7.28 (m, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 5.51 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 4.16-4.09 (m, 2H, NCH₂CH₂N), 3.65-3.58 (m, 2H, NCH₂CH₂N), 2.10 (s, 3H, H_{Ad}), 1.91 (s, 6H, H_{Ad}), 1.77 (q, *J* = 12.3 Hz, 6H, H_{Ad}).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

180.8 (NCHN), 152.4 (C_{pyridine}), 151.4 (C_{Ad}), 141.0 (C), 137.7 (C), 131.7 (C), 129.7 (C), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.4 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 121.2 (CH), 55.4 (CH₂), 51.0 (CH₂), 47.5 (CH₂), [43.1, 36.7, 36.5, 28.9, 22.6, 14.1] C_{Ad}.

Dibromo [1-(4-(3, 5-diméthyladamantylbenzyl)-3-(2, 4, 6-triméthylbenzyl) imidazolidin-2-ylidène] (pyridine) palladium (II)



La synthèse de **27** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 56%.

$T_{\text{fus.}}$ = 236 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN}) = 1605 \text{ cm}^{-1}$.

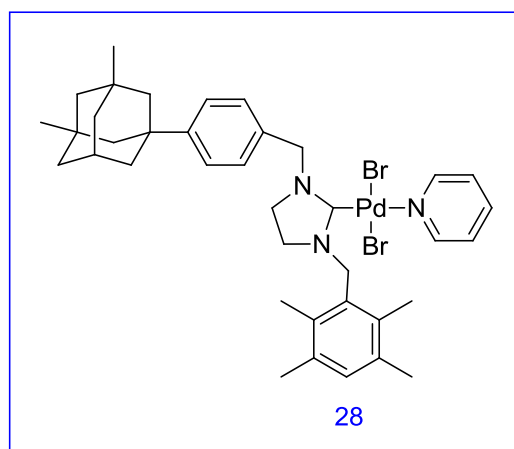
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

9.03 (dd, $J = 6.4, 1.5$ Hz, 2H, NC_5H_5), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, NC_5H_5), 7.62-7.46 (m, 2H, NC_5H_5), 7.33 (dd, $J = 9.0, 6.6, 5.0$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$), 6.88 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 5.34 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$ and $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 3.33 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.16 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.44 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 2.19-2.16 (m, 1H, H_{Ad}), 1.79-1.69 (m, 2H, H_{Ad}), 1.56-1.49 (m, 5H, H_{Ad}), 1.39 (s, 3H, H_{Ad}), 0.87 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

181.4 (NCHN), 152.5 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$) 150.6 (C_{Ad}), 138.4 (C), 137.8 (C), 137.7 (C), 132.4 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (C), 128.7 (C), 128.5 (CH), 125.3 (CH), 124.4 (CH), 54.9 (CH_2), 50.8 (CH_2), 49.6 (CH_2), 48.9 (CH_2), [47.2 , 42.9, 41.6, 37.9]CH et C_{Ad} , 29.9 (2 CH_3), 29.7 (CH_{Ad}), 20.9 (CH_3), 20.8 (CH_3).

Dibromo[1-(4-(3,5-diméthyladamantylbenzyl)-3-(2,3,5,6-tétraméthylbenzyl)imidazolidin-2ylidène] (pyridine) palladium(II)



La synthèse de **28** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **18**.

Aspect du produit : cristaux jaunes.

Rdt = 69%.

$T_{\text{fus.}}$ = 260 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN})$ = 1605 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

9.03 (dd, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H, NC_5H_5), 7.74 (t, J = 7.6 Hz, 1H, NC_5H_5), 7.62-7.46 (m, 2H, NC_5H_5), 7.33 (dd, J = 9.0, 6.6, 5.0 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$), 6.88 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 5.34 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$ and $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 3.33 (t, J = 9.7 Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.16 (t, J = 9.5 Hz, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.44 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 2.27 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}_2(\text{CH}_3)_3$), 2.19-2.16 (m, 1H, H_{Ad}), 1.79-1.69 (m, 2H, H_{Ad}), 1.56-1.49 (m, 5H, H_{Ad}), 1.39 (s, 3H, H_{Ad}), 0.87 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm)

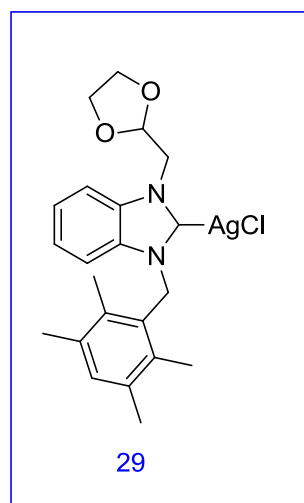
181.1 (NCHN), 152.5 ($\text{C}_{\text{pyridine}}$) 150.5 (C_{Ad}), 137.7 (C), 135.2 (C), 134.1 (C), 132.8 (CH), 132.4 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 125.3 (CH), 124.4 (CH), 54.9 (CH_2), 50.8 (CH_2), 49.6 (CH_2), [42.6, 41.6, 37.9, 31.5, 17.5] CH et C_{Ad} , 30.7 (2 CH_3), 29.9 (CH_{Ad}), 17.0 (CH_3), 16.8 (CH_3).

2. Synthèse des complexes d'argent 23-34

Chloro [1-((1, 3-dioxolan-2-yl) méthyl)-3-(1,2,5,6-tétraméthylbenzyl) benzimidazol-2-ylidène] argent (I)

Mode opératoire

Dans un un Schlenk muni d'un barreau magnétique, on met sous atmosphère d'argon 500 mg (1.0 mmol) du sel **2**, 420 mg (1.4 mmol) d'Ag₂O et 15 mL du chloroforme. On laisse le mélange réactionnel dans l'obscurité sous agitation magnétique pendant 72h à 50 °C. On filtre le mélange sur célite puis le solvant sera éliminé sous pression réduite. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange de chloroforme / éther diéthylique (1: 5).



Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 76%.

T_{fus.} = 239 °C.

FT-IR $\nu(\text{CN}) = 1472 \text{ cm}^{-1}$.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

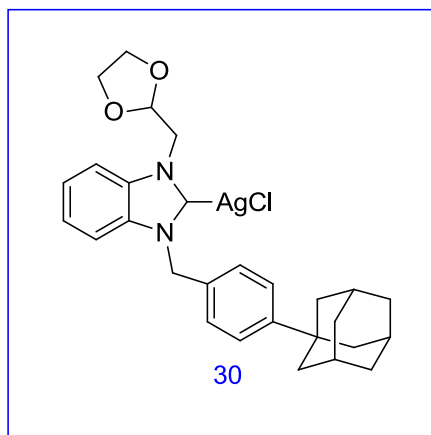
7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.44 – 7.35 (m, 3H, C₆H₄, CH₂C₆(CH₃)₄H), 7.13 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, C₆H₄), 5.49 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₄H), 5.27 – 5.16 (m, 1H, CHCH₂), 4.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.90 – 3.80 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.29 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₄H), 2.14 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₄H).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

135.3 (C), 134.4 (C), 134.1 (C), 133.5 (C), 133.1 (C), 129.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 101.6 (CH), 65.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 47.6 (CH₂), 20.7 (CH₃), 16.2 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour $C_{22}H_{26}AgClN_2O_2$: C, 53.51; H, 5.31; N, 5.67%.
Trouvée: C, 53.71; H, 5.47; N, 5.78.%.

Chloro [1-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(4-adamantylbenzyl) benzimidazole] argent (I):



La synthèse de **30** a été réalisée selon le même protocole utilisé pour la préparation de **29**.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 56%.

$T_{fus.}$ = 194°C.

FT-IR ν (CN) = 1477 cm^{-1}

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

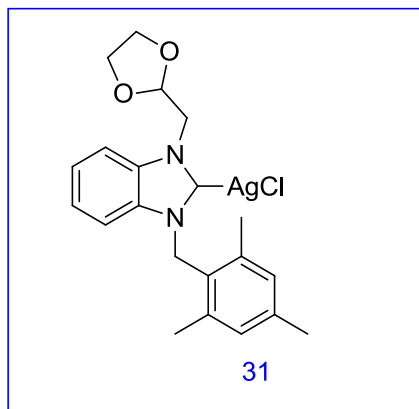
7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C₆H₄), 7.40 – 7.28 (m, 6H, C₆H₄ and CH₂C₆H₄Ad), 7.25 – 7.21 (m, 1H, C₆H₄), 5.61 (s, 2H, CH₂C₆H₄Ad), 5.32 – 5.28 (m, 1H, CHCH₂), 4.61 (t, J = 4.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.87 (m, 3.2 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 2.07 (s, 3H, H_{Ad}), 1.88 – 1.84 (m, 6H, H_{Ad}), 1.77 (q, J = 12.7, Hz, 6H, H_{Ad})

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

152.3 (C), 134.7 (C), 134.4 (C), 133.4 (C), 131.8 (C), 129.0 (C), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 125.1 (CH), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 112.3 (CH), 111.9 (CH), 101.5 (CH), 65.3 (CH₂), 53.8 (CH₂), 53.1 (CH₂), 51.6 (CH₂), [43.0, 36.6, 28.8 C_{Ad}].

Analyse élémentaire: Calculée pour $C_{28}H_{32}AgClN_2O_2 \times 0.5 CH_2Cl_2$: C, 56.20; H, 5.51; N, 4.93%. Trouvée : C, 55.72; H, 5.41; N, 4.56%.

Chloro [1-((1, 3-dioxolan-2-yl) méthyl)-3-(2, 4, 6-triméthylbenzyl) benzimidazole] argent (I)



La synthèse de **31** a été réalisée selon le même protocole utilisé pour la préparation de **29**.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 61%.

T_{fus.} = 225 °C.

FT-IR ν (CN) = 1471 cm⁻¹

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C₆H₄), 7.30 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 6.97 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₃H₂), 5.51 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₃H₂), 5.26 – 5.22 (m, 1H, CHCH₂), 4.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H, CHCH₂), 3.85 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.34 (s, 3H, CH₂C₆(CH₃)₃H₂), 2.23 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₃H₂)

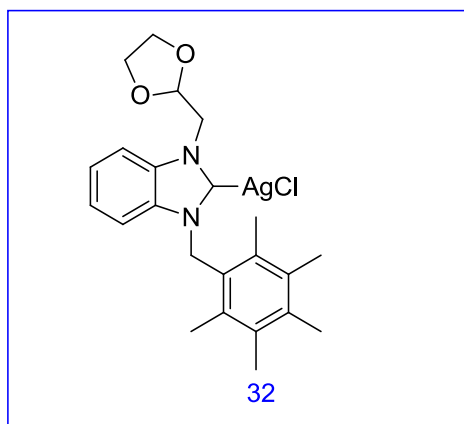
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

139.5 (C), 137.9 (C), 137.5 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 130.2 (CH), 126.5 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.2 (CH), 111.5 (CH), 101.5 (CH), 65.3 (CH₂), 52.1 (CH₂), 48.0 (CH₂), 21.1 (CH₃), 20.4 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₁H₂₄AgClN₂O₂: C, 52.58; H, 5.04; N, 5.84%.

Trouvée: C, 52.77; H, 5.00; N, 5.83%.

Chloro [1-((1,3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(2,3,4,5,6-pentaméthylbenzyl)benzimidazole] argent (I)



La synthèse de **32** a été réalisée selon la même procédure utilisée pour la préparation de **29**.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 80%

T_{fus.} = 217 °C.

FT-IR ν (CN) = 1476 cm^{-1} .

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C₆H₄), 7.50 – 7.38 (m, 3H, C₆H₄), 5.48 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₅), 5.23 – 5.21 (m, 1H, CHCH₂), 4.49 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHCH₂), 3.89 – 3.80 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 3H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.28 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.18 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅)

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

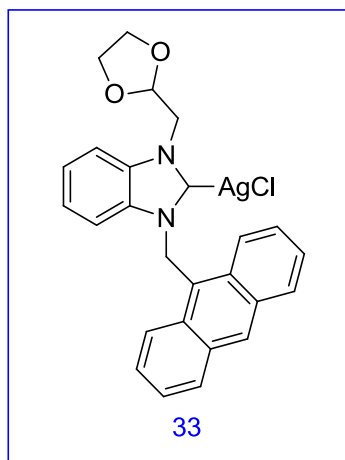
137.2 (C), 134.5 (C), 134.1 (C), 134.0 (C), 133.6 (C), 132.9 (C), 126.5 (C), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 101.7 (CH), 65.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 47.9 (CH₂), 17.3 (CH₃), 17.1 (CH₃), 17.0 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₃H₂₈AgClN₂O₂: C, 54.40; H, 5.56; N, 5.52%.

Trouvée: C, 53.97; H, 5.64; N, 5.55%.

Chloro [1-((1, 3-dioxolan-2-yl) méthyl)-3-(anthracèn-9-ylméthyl)benzimidazole]

argent (I)



La synthèse de **33** a été réalisée selon le même protocole utilisé pour la préparation de **29**.

Aspect du produit : solide jaune.

Rdt = 81%.

T_{fus.} = 171 °C.

FT-IR ν (CN) = 1476cm⁻¹.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz):

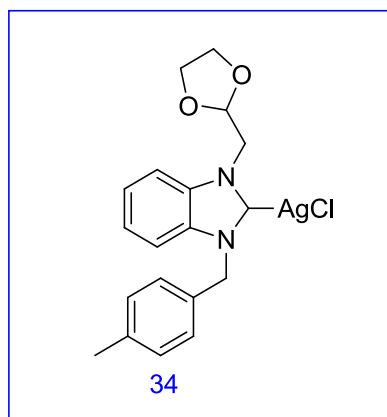
8.63 (s, 1H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 8.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 8.11 – 7.93 (m, 2H, C₆H₄ et CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 7.52 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 5H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 7.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C₆H₄), 7.11 (dd, *J* = 7.7, 4.3 Hz, 1H, C₆H₄), 7.07 – 6.98 (m, 1H, C₆H₄), 6.50 (s, 2H, CH₂C₆H₄C₆HC₆H₄), 5.27 – 5.20 (m, 1H, CHCH₂), 4.53 – 4.43 (m, 2H, CHCH₂), 3.79 (d, *J* = 9.8 Hz, 4H, OCH₂CH₂O)

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

134.6 (C), 133.8 (C), 131.4 (C), 131.1 (C), 130.3 (C), 129.9 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 125.5 (CH), 113.8 (CH), 112.2 (CH), 111.9 (CH), 101.4 (CH), 99.81 (CH), 65.3 (CH₂), 52.0 (CH₂), 46.7 (CH₂).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₂₆H₂₂AgClN₂O₂: C, 58.07; H, 4.12; N, 5.21%.
Trouvée: C, 58.94; H, 4.10; N, 5.34%.

Chloro [1-((1, 3-dioxolan-2-yl)méthyl)-3-(4-méthylbenzyl) benzimidazole] argent (I)



La synthèse de **34** a été réalisée selon le même protocole utilisé pour la préparation de **29**.

Aspect du produit : solide blanc.

Rdt = 92%.

T_{fus} = 190 °C.

FT-IR ν (CN) = 1478 cm⁻¹.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

7.61 – 7.54 (m, 1H, C₆H₄), 7.42 – 7.28 (m, 3H, C₆H₄), 7.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.57 (s, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.33 – 5.24 (m, 1H, CHCH₂), 4.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H, CHCH₂), 3.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 2.28 (s, 3H, CH₂C₆H₄CH₃).

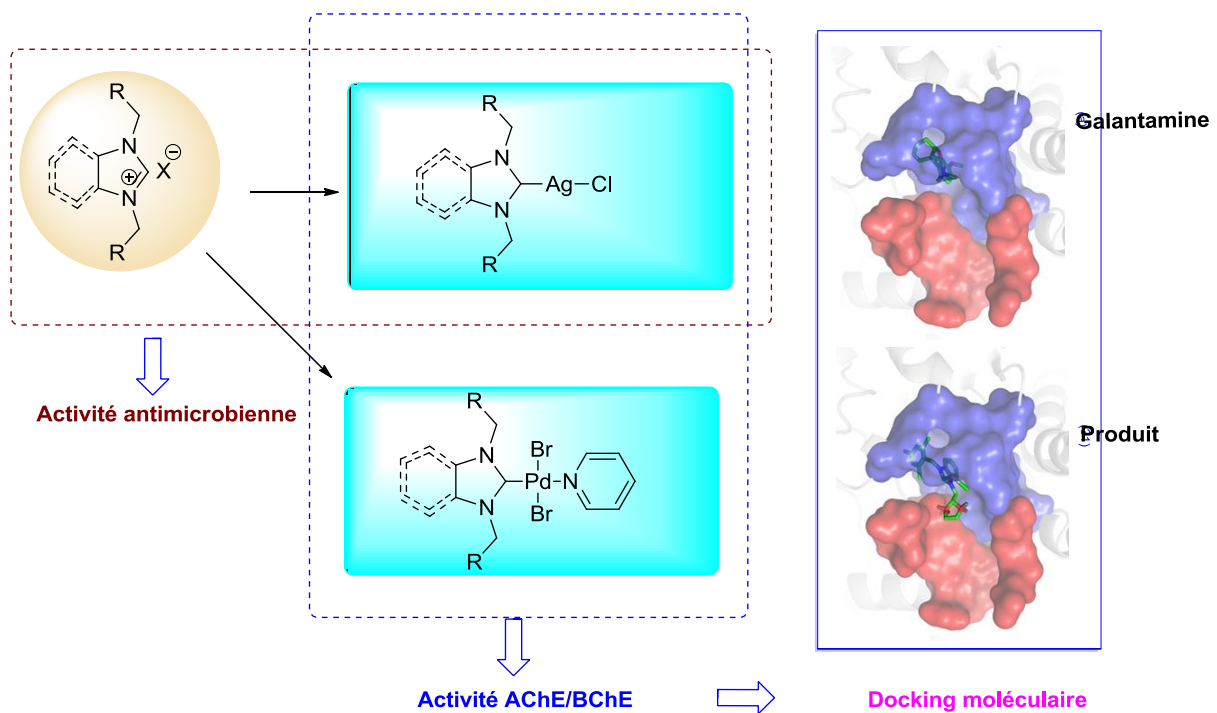
RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm)

138.3 (C), 134.7 (C), 133.3 (C), 131.9 (C), 129.6 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 124.2 (CH), 112.3 (CH), 111.9 (CH), 101.6 (CH), 65.3 (CH₂), 53.3 (CH₂), 51.6 (CH₂), 21.1 (CH₃).

Analyse élémentaire: Calculée pour C₁₉H₂₀AgClN₂O₂: C, 50.52; H, 4.46; N, 6.20%.

Trouvée: C, 50.85; H, 4.40; N, 6.33%.

*Partie II : Activité biologique, modélisation moléculaire
et pouvoir catalytique des complexes métal-carbènes N-
hétérocycliques*



*Chapitre 1 : Arylation directe pallado-catalysée de la liaison C-
H des composés hétéroaromatiques*

Les réactions d'arylation directe pallado-catalysées

1. Introduction

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu une très forte croissance dans le développement de méthodes pour activer / fonctionnaliser la liaison C-H et appliquer ces techniques à la synthèse de molécules cibles telles que des produits naturels et des composés pharmaceutiques. L'arylation directe d'hétéroarènes avec des halogénures d'aryle a devenu une méthode des plus précieuses pour la formation de liaisons C (sp²) -C (sp²) dans la synthèse organique contemporaine, en raison des nombreuses applications de composés hétéroaromatiques,⁵⁷ tels que les produits pharmaceutiques, cosmétiques, produits naturels, composés biologiquement actifs et matériaux fonctionnels.⁵⁸ Les dérivés du thiophène, de furane et les dérivés de thiazole présentent un intérêt considérable en biologie et en chimie pharmaceutique.⁵⁹ On peut citer la canagliflozine,⁶⁰ la nitrofurantoïne,⁶¹ le Febuxostat,⁶² le Vaborbactam⁶³ et le motapizone⁶⁴ (**Figure 13**).

⁵⁷ a) L. Ackermann, *Wiley-Weinheim Germany*, **2009**.

b) I. Capanec, *Elsevier. New York*, **2004**.

⁵⁸ Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions; Springer: Berlin*, **2013**.

⁵⁹ I. Concetta, M. Scuto, M. Valadan, Elisa Riviaccio, Assunta Saide, A. Russo, C. Altucci, M. Menna, A. Ramunno, L. Mayol, G. Russo and M. Varra, *J. Photochem. Photobiol.* **2019**, 37, 118.

⁶⁰ W. M. Kenneth, B. Neal, V. Perkovic, D. de Zeeuw, G. Fulcher, N. Erond, W. Shaw, E. Fabbrini, T. Sun, Q. Li, M. Desai, D. Matthews, *Circulation.* **2018**, 137, 334.

⁶¹ B. Gardiner, A. Stewardson, I. Abbott, A. Peleg, *Aust. Prescr.* **2019**, 421, 19.

⁶² Hosoya, S. Uchida, M. Inaba, H. Makino, S. Maruyama, S. Ito, T. Yamamoto, Y. Tomino, I. Ohno, Y. Shibagaki, S. Iimuro, N. Imai, M. Kuwabara, H. Hayakawa, H. Ohtsu, Y. Ohashi, *Am. J. Kidney Dis.* **2018**, 726, 810.

⁶³ R. Shields, K. Erin McCreary, R. V. Marini, E. G. Kline, C. Jones, B. Hao, L. Chen, B. N. Kreiswirth, Y. Doi, C. Clancy, M. Nguyen, *Clin. Infect Dis.* **2020**, 71, 671.

⁶⁴ P. S. Volker, K. Werner U. H. Fischer, W. Huhmann and V. Zietsch, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, 31, 414

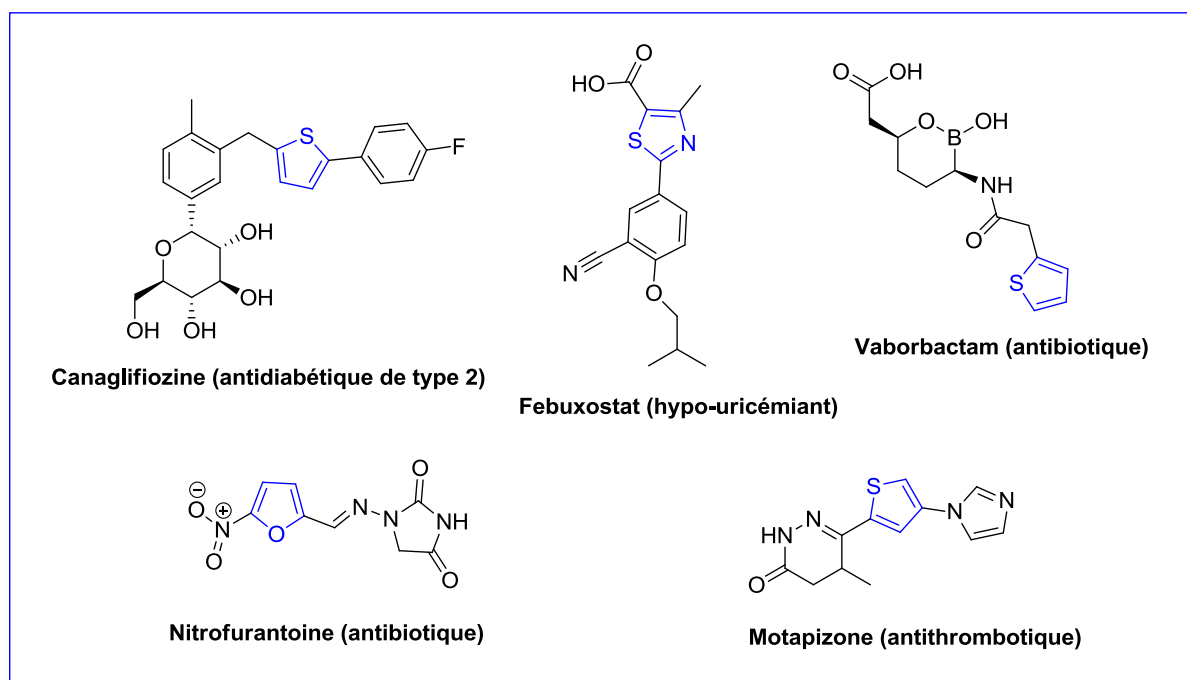


Figure 15: Exemples des dérivés du furane, de thiophène et de thiazole bioactif

En raison de ces propriétés, trouver des voies simples et directes pour accéder aux dérivés hétéroarènes à l'aide d'un système catalytique simple reste un défi important pour les chimistes organiciens.

2. Historique de la réaction

L'arylation directe des composés hétéroaromatiques avec des halogénures d'aryle en utilisant des catalyseurs à base de palladium a été développée de manière significative en tant que méthode efficace pour la formation de liaisons aryl-hétéroaryle. La plupart des méthodes développées pour l'arylation directe sont effectuées avec des catalyseurs au palladium. Dans ce qui suit nous allons donner un rappel chronologique sur la réaction d'arylation :

En 1982, Nakamura et *al.* ont réalisé les premiers exemples d'arylation directe (**Schéma 23**),⁶⁵ par une réaction de couplage oxydant entre un oxazole et le benzène. Les conditions de la réaction consistent à utiliser comme solvant le DMSO à 90 °C en présence d'acétate de palladium, d'acétate de cuivre et d'oxygène.

⁶⁵ N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles*. **1982**, 17, 245.

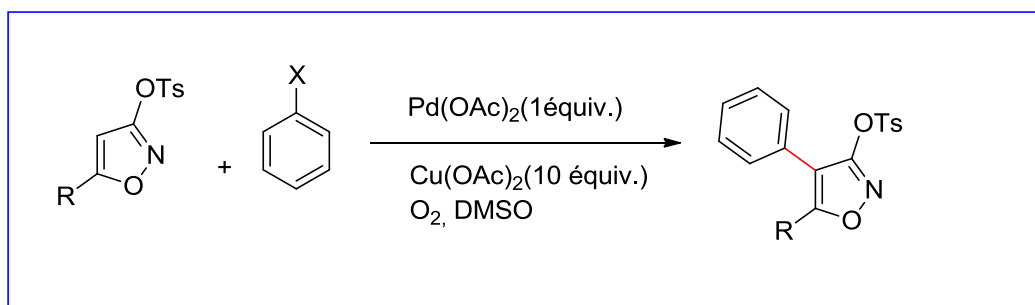


Schéma 23 : Arylation directe de Nakamura

En 1985, Ohta et *al.*⁶⁶ Ont réalisé le deuxième exemple d'arylation directe d'hétéroaromatiques par des halogénures, en faisant réagir des chloropyrazines avec l'indole. La réaction utilise des complexes de palladium tels que Pd(PPh₃)₄ ou PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseurs (5 mol%), dans le DMAc à reflux (**Schéma 24**).

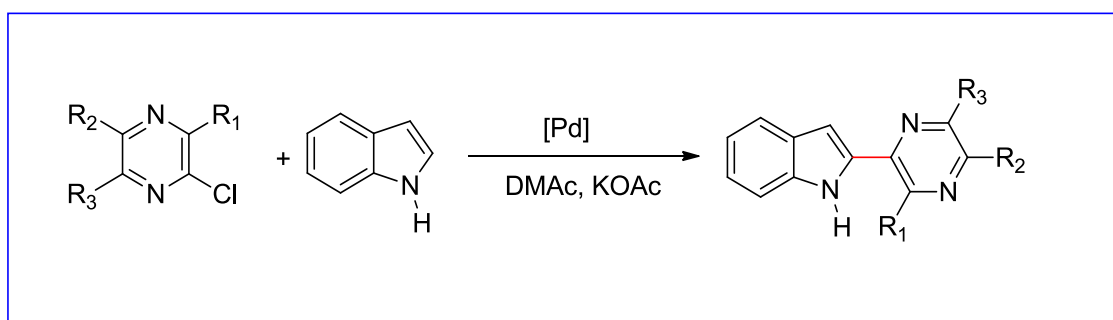


Schéma 24 : Arylation directe d'Ohta.

En 1990, le même groupe de chercheurs cité précédemment (Ohta et *al.*) a développé une autre méthode d'arylation directe de thiophènes, furanes, benzothiophènes et benzofuranes catalysée par des complexes de palladium (**Schéma 25**). Cette méthode a montré que l'arylation de ces hétéroaromatiques par des bromures d'aryle *via* l'activation des liaisons C-H conduit à des produits arylés en position 2 avec des rendements moyens à bons en utilisant seulement 5 mol% de Pd (PPh₃)₄.

⁶⁶ Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocyclic* **1985**, 23, 2333.

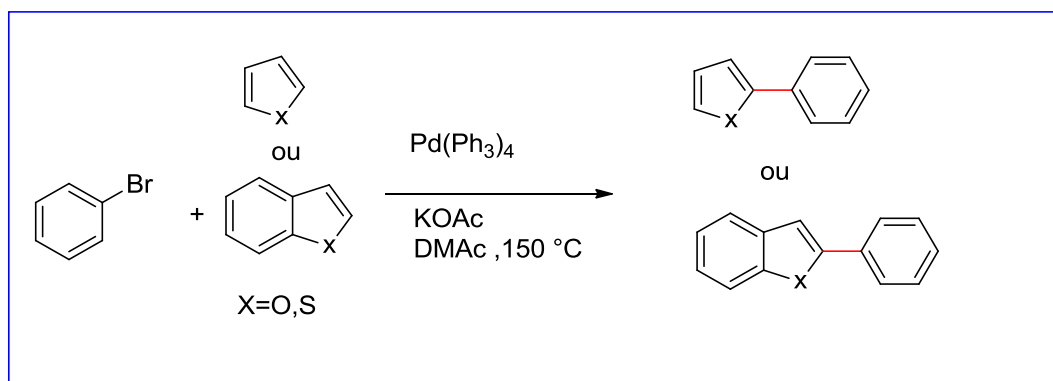


Schéma 25 : Arylation directe d'Ohta.

En 2011, Kumar et *al.*⁶⁷ ont constaté que l'emploi des irradiations micro-ondes augmente efficacement le couplage, tout en diminuant le temps de réactions à 2 heures seulement et avec de bons rendements (Schéma 26).

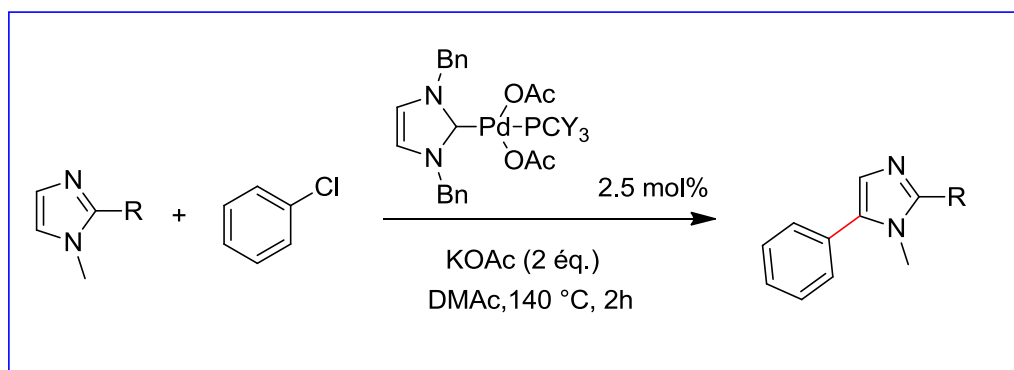


Schéma 26 : Arylation directe de Kumar.

En 2013, Bellina et *al.*⁶⁸ ont développé l'arylation directe des hétérocycles à cinq chaînons à savoir la pyrazole, l'oxazole et la thiazole, en utilisant l'acétate de tétrabutylammonium (*n*-Bu₄NOAc). Les bromures d'aryle pauvres ou riches en électrons réagissent à 70 °C dans le DMAc, ce qui permet d'isoler les hétérocycles 5-arylés correspondants avec de bons rendements. (Schéma 27).

⁶⁷ P. V. Kumar, W.S. Lin, J.S. Shen, D. Nandi, H.M. Lee, *Organometallics* **2011**, 30, 5169.

⁶⁸ F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5630.

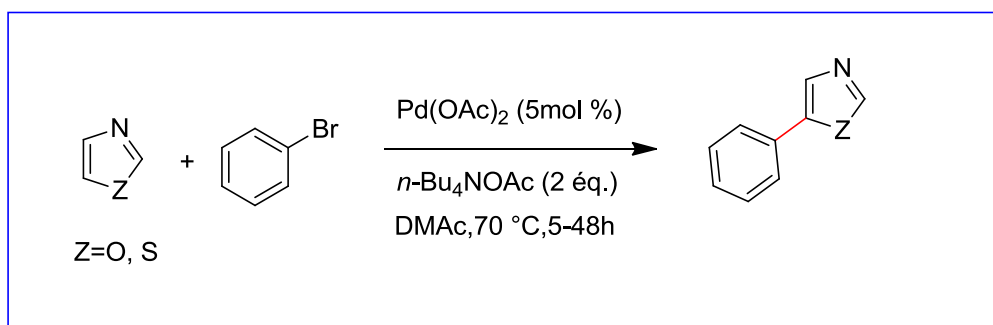


Schéma 27 : Arylation directe Bellaina.

En 2014, Kumpulainen et Pohjakallio.⁶⁹ ont rapporté une méthode d'arylation efficace pour l'arylation en position 5 de pyrazoles protégés par le *N*-diméthylaminosulfamoylé. La réaction se déroule en présence de 5 mol% de Pd(OAc)₂ et 20 mol% de PPh₃, utilisant comme base le K₂CO₃ et un additif d'acide carboxylique (**Schéma 28**).

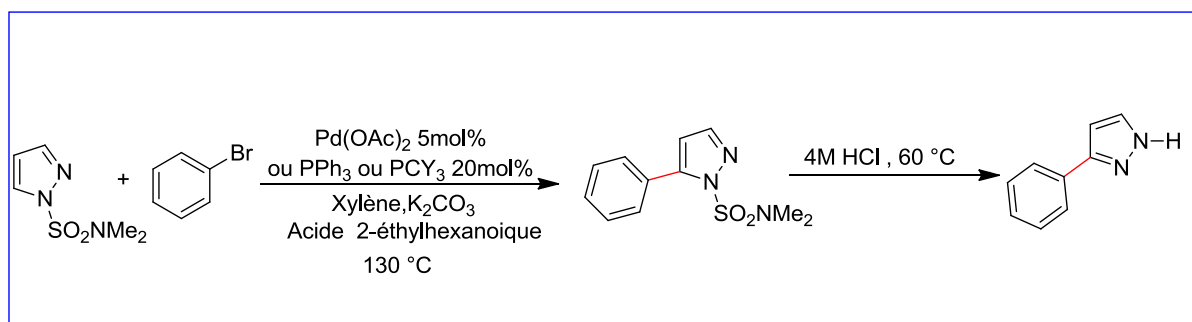


Schéma 28 : Arylation directe de Kumpulainen et Pohjakallio.

3. Sélectivité de l'arylation directe d'hétéroaromatiques catalysée par des complexes de palladium

3.1. Arylation sélective en C2/C5

La richesse électronique de l'hétérocycle lui-même est souvent suffisante pour surveiller la régiosélectivité de la réaction d'arylation directe.⁷⁰ Lors de l'utilisation des thiophènes, furanes, thiazoles, oxazoles ou imidazoles substitués en position 2, les produits 5-arylés ont été obtenus de manière régiosélective dans la plupart des cas. De même, les thiazoles ou oxazoles substitués en position 5, ont conduit à des dérivés 2-arylés. L'arylation sélective des hétéroaromatiques non substitués en position 2 a également été décrite.⁷¹

⁶⁹ E.T. Kumpulainen, A. Pohjakallio, *Adv. synth. catal.* **2014**, 356, 1561.

⁷⁰ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174

⁷¹ a) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta.* **2007**, 40, 35.

b) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269.

c) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2447.

Mais le principal défi réside dans le contrôle de la régiosélectivité entre les positions 2 et 5 lorsque la molécule n'est pas symétrique. Lemaire et *al.* se sont intéressés particulièrement à cette régiosélectivité. Lorsque les substituants électro-attracteurs occupent la position 3 en utilisant des iodures d'aryle déficients en électrons, l'activation de la position 5 n'a pas été observée, indiquant une possible chélation-assistance du groupe en C3 sur la régiosélectivité de la réaction.⁷²

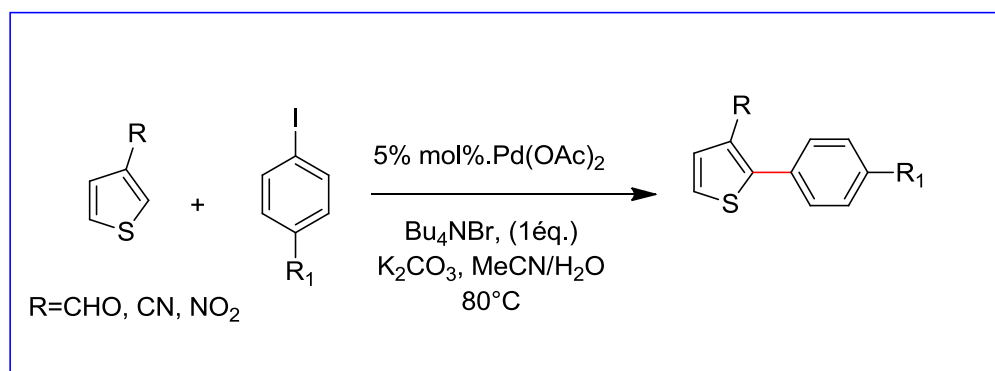


Schéma 29 : Arylation régiosélective des thiophènes substitués en C3 avec des iodures d'aryles.

En 2009, Doucet et Dong se sont également intéressés à la régiosélectivité d'arylation du 3-formylthiophène (**Schéma 30**). Avec un système catalytique identique, ils ont cherché à contrôler la régiosélectivité en protégeant la fonction aldéhyde avec un acétal. Dans le cas du substituant non protégé, l'arylation est orientée vers le carbone 2, l'acétal, pour sa part favorise l'arylation sur le carbone 5 principalement par son encombrement stérique.⁷³

⁷² L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49.

⁷³ J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 611.

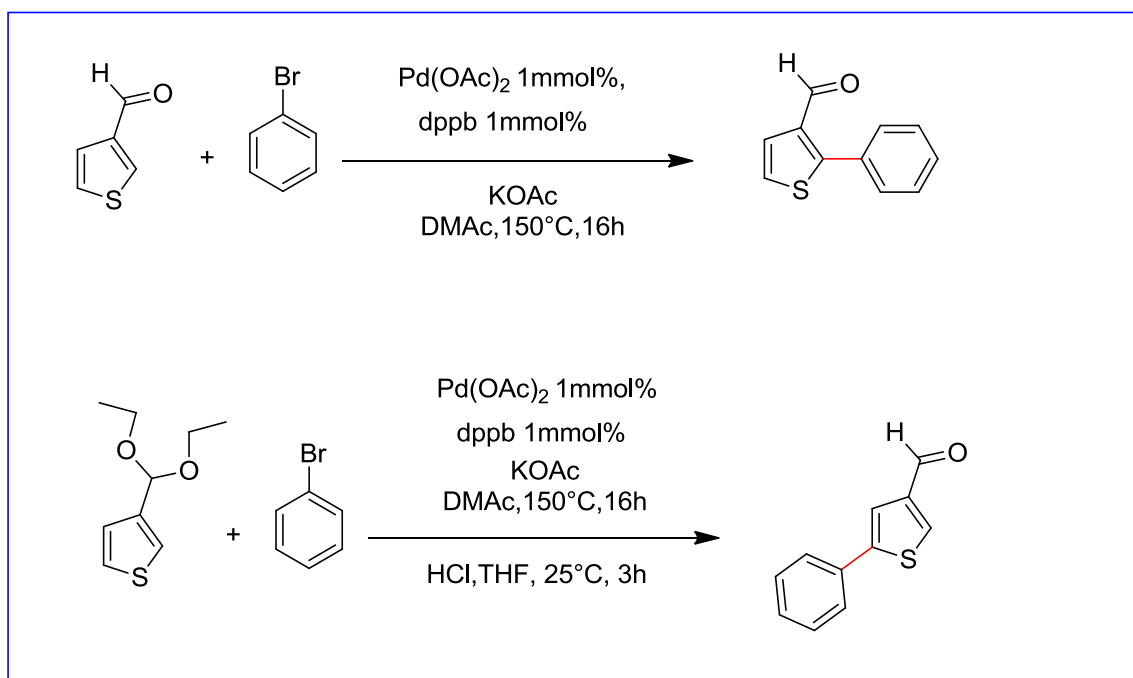


Schéma 30. Influence de l'encombrement stérique sur l'arylation directe du thiophène substitué en C3.

3.2. Arylation sélective en C3/C4

Bien que l'arylation directe des hétéroaromatiques aux positions 2 et 5, catalysée par le palladium, est fortement favorisée, la régiosélectivité est également influencé par les substituants présents sur l'hétérocycle, la nature du catalyseur, de la base, du solvant ou des additifs utilisés. Jusqu'à récemment, peu d'exemples d'arylations directes pour la synthèse des hétéroaromatiques 3- ou 4-aryliques ont été décrits. C'est probablement dû au fait que les réactions avec de tels composés sont généralement considérées comme beaucoup plus lentes et conduisent à des mélanges d'isomères. Cependant, de telles arylation en C3 ou C4 sont en général possibles, notamment en présence de pyrroles, furanes ou thiophènes 2,5 disubstitués, isoxazoles, pyrazoles ou triazoles 5-substitués. Depuis quelques années, de nouveaux catalyseurs tels que le palladium associé à des ligands phosphines et de nouvelles conditions réactionnelles ont été utilisées pour donner les produits de couplage avec rendements modérés à élevés.⁷⁴ Cette procédure est particulièrement intéressante, car relativement peu des hétéroaromatiques arylés en C3 / C4 sont facilement disponibles pour un coût abordable.⁷⁵

⁷⁴ P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S.-Z. Zhu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1678.

⁷⁵ E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Synthesis* **2008**, 136.

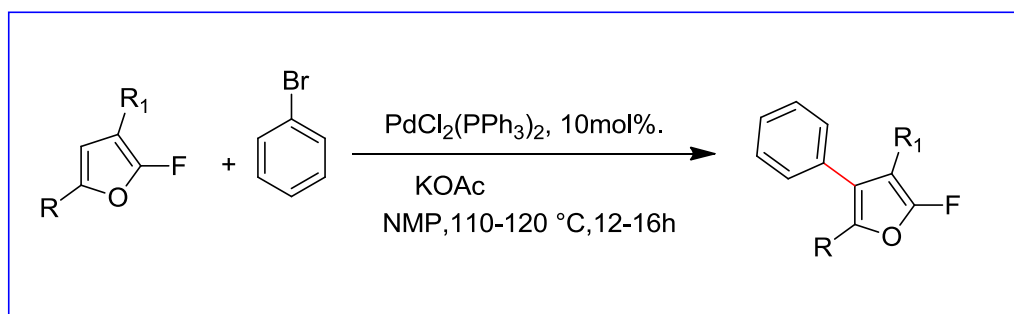


Schéma 31. Arylation en C4 d'un furane possédant un atome de fluor sur la position 3

En 2009 Itami et *al.*⁷⁶ sont intéressés au développement de tétra arylthiophènes. Dans cette étude, ils ont développé deux méthodes spécifiques pour l'arylation régiosélective du 2-aryl-3-méthoxythiophène (Schéma 32). Ils ont démontré l'influence du ligand utilisé pour l'activation de la liaison C-H entre les positions 4 ou 5. En effet, lors de l'utilisation du phosphite P [OCH(CF₃)₂]₃ en xylène à 120 °C, en présence de PdCl₂ et Ag₂CO₃, Ces méthodes se sont avérées très efficaces avec les iodures d'aryle déficients ou riches en électrons tout en conservant la régiosélectivité.

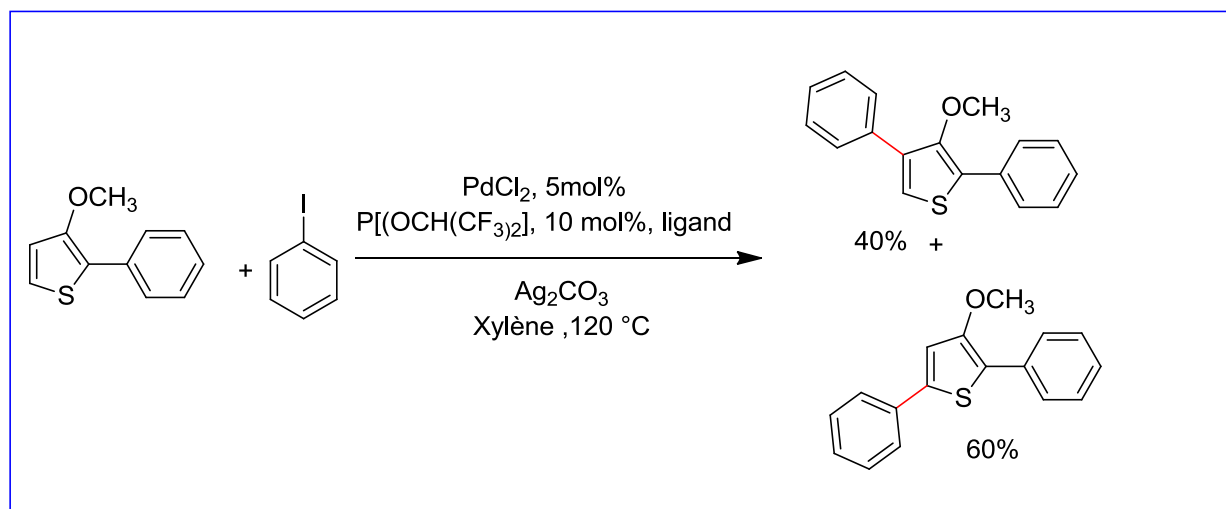


Schéma 32 : Influence du ligand utilisé sur la régiosélectivité de l'arylation de 2-aryl-3-méthoxythiophène

⁷⁶ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.

4. L'utilisation d'autres métaux autre que le palladium (Ru, Rh, Ni, Ir, Cu) dans l'arylation directe

4.1. Le ruthénium

La plupart des réactions entre aromatiques ou hétéroaromatiques catalysées par le ruthénium impliquent un mécanisme d'arylation directe assistée où l'hétéroatome se comporte comme un groupe directeur.⁷⁷

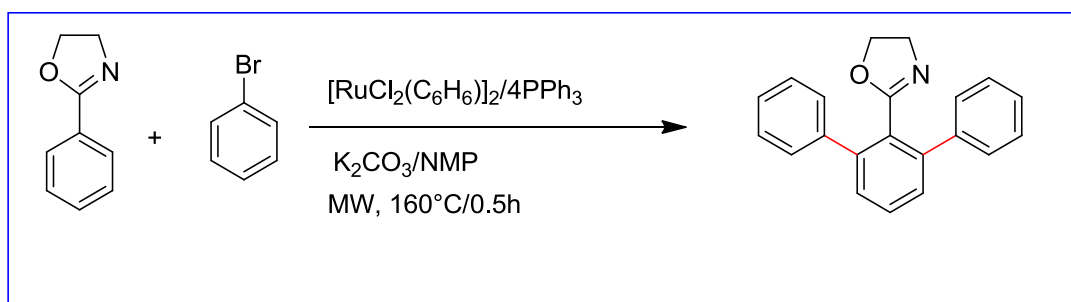


Schéma 33 : Arylation directe catalysée au ruthénium

4.2. Le rhodium

L'arylation directe des hétéro-aromatiques utilisant des catalyseurs à base de rhodium a été étudiée sur une large gamme de substrats. Quoique le rhodium a été principalement employé pour l'arylation directe des arènes.⁷⁸

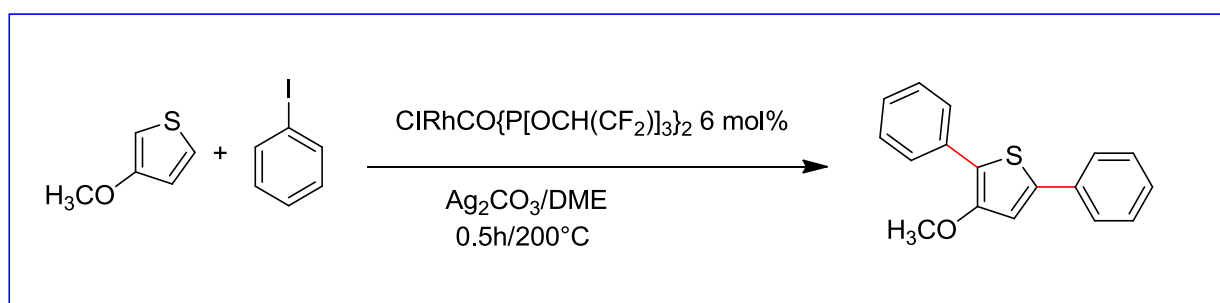


Schéma 34 : Arylation directe catalysée au rhodium

4.3. Le cuivre

L'arylation catalysée au cuivre a été réalisée avec succès par Daugulis et ses collaborateurs en 2007 sur les dérivés d'oxazole et de thiazole.⁷⁹

⁷⁷ F. Pozgan, P. H. Dixneuf, *Adv.Synth.Catal.* **2009**, 351, 1737

⁷⁸ A. Berman, J. Lewis, R. Bergman, J. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14926.

⁷⁹ L. Liebeskind, S. Liu, *J. Am. Chem.Soc.* **2008**, 130, 6918.

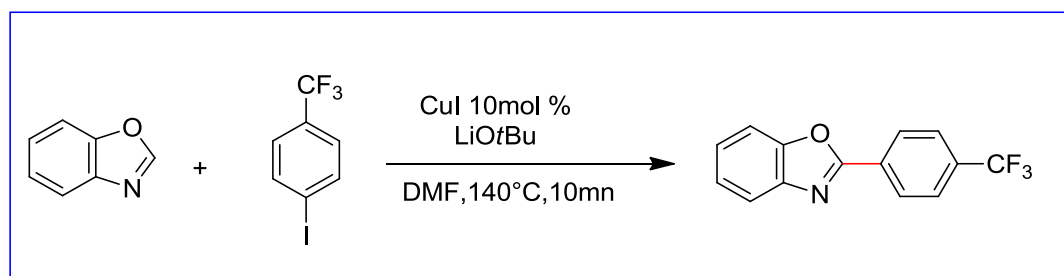


Schéma 35 : Arylation directe catalysée au cuivre

4.4. Le nickel

L'arylation directe catalysée au nickel est très peu étudiée par comparaison à celle catalysée au palladium, en effet, quelques exemples seulement ont décrit l'utilisation du nickel comme catalyseur dans ce genre de réactions.⁸⁰

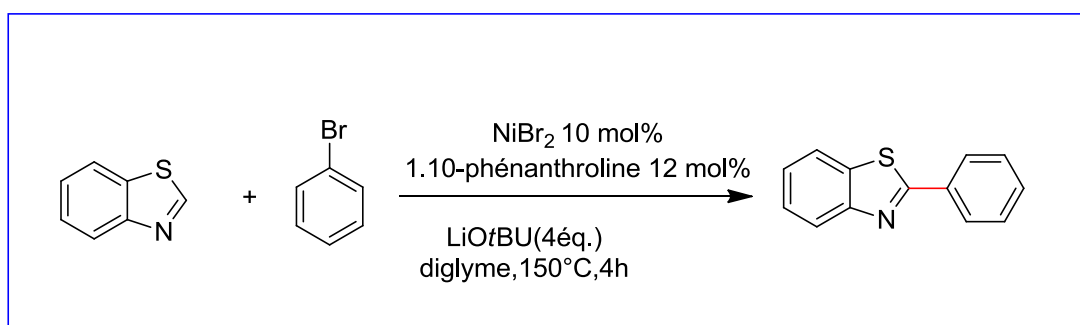


Schéma 36 : Arylation directe catalysée au nickel

4.5. L'iridium

Fujita et Yamaguchi ont étudié pour la première fois l'utilisation de l'iridium pour l'activation de liaisons C-H dans le but de former des biaryles.⁸¹

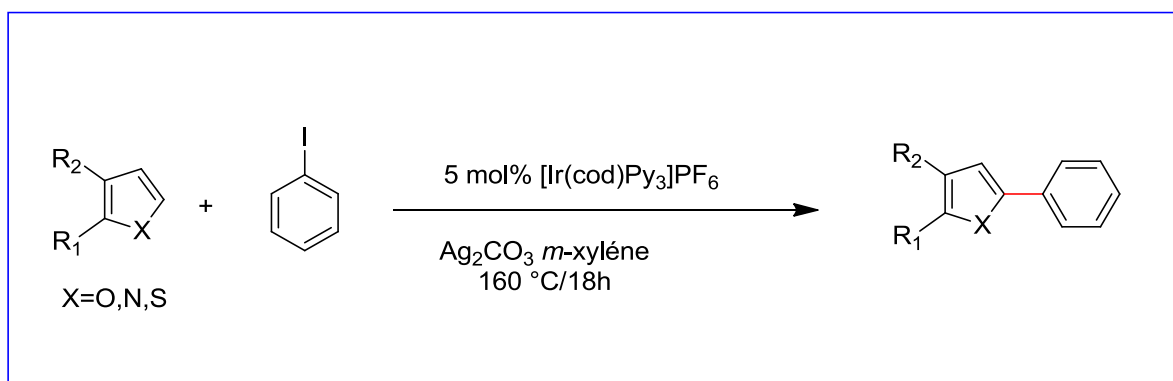


Schéma 37 : Arylation directe catalysée à l'iridium

⁸⁰ G. Huang, H. Sun, X. Qiu, C. Jin, C. Lin, Y. Shen, J. Jiang, L. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5224.

⁸¹ M. Zeng, Y. Du, L. Shao, C. Qi, X.M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2556e2563

5. Résultats et discussion

5.1. Activité catalytique des complexes [PdBr₂ (benzimidazol-2-ylidène) (Pyridine)]

Au cours des deux dernières décennies, l'arylation directe d'arènes avec des halogénures d'aryle catalysée par un métal de transition est apparue comme une méthode efficace pour la préparation des dérivés hétéroarènes tel que les thiophènes, les furanes et les thiazoles.⁸² En 1990, Ohta et *al.* ont rapporté l'arylation de thiophènes, furanes ou thiazoles avec des halogénures d'aryle, via une activation de la liaison C-H, avec des rendements modérés à bons en utilisant 5 mol% de Pd(PPh₃)₄ comme catalyseur. Depuis ces résultats passionnants, l'arylation directe catalysée au palladium des dérivés hétéroaryles avec des halogénures ou triflates d'aryle s'est avérée comme une méthode puissante pour la synthèse d'hétérocycles arylés.⁸³ Jusqu'à présent et selon notre connaissance, toutes les procédures rapportées pour l'arylation *via* l'activation de la liaison C-H d'hétéroarènes en utilisant des catalyseurs sans ligands nécessitaient 5 à 10 mol% de catalyseur,⁸⁴ sauf une méthode qui n'emploie que 1 mol%.⁸⁵ De tels couplages à faible concentration de catalyseur utilisent souvent du palladium associé à des ligands sophistiqués. Par conséquent, la découverte de conditions plus efficaces pour le couplage direct des dérivés du furane avec des halogénures d'aryle sous des conditions simples par l'emploi d'une faible quantité de catalyseur en un temps de réaction plus court (moins de 2 mol% et 15 heures), serait un avantage considérable pour les applications industrielles de ce genre de réaction. Ainsi, trouver une procédure efficace et sélective permettant des rendements élevés de produits d'arylation et utilisant une faible quantité de catalyseur et des temps de réaction courts est encore sujet à une amélioration significative.

5.2. Optimisation

Les différents essais sont décrits dans le tableau ci-dessous. Pour trouver les meilleures conditions nous avons choisi 2-acétylfurane et le *p*-bromobenzaldéhyde comme réactifs modèles.

⁸² Y. Uozumi, A. E. Putra, *Synfacts*. **2019**, 15, 0540.

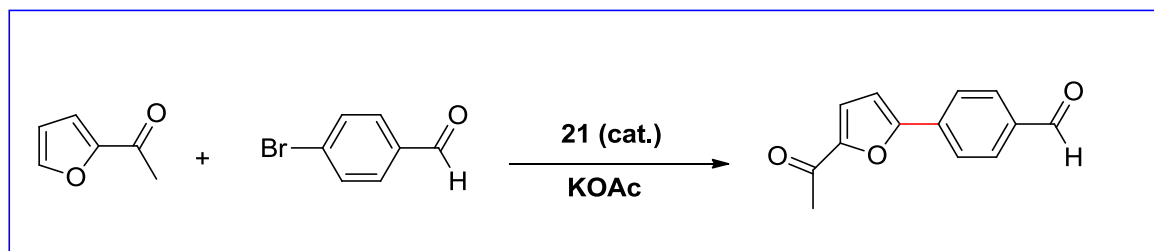
⁸³ a) Oscar, M. Maetani, Bruno Melillo, J. Zoller, S. Schreiber, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4427.

b) F. Belkessam, M. Aidene, J. Soulé, H. Doucet, *ChemCatChem*, 2017, 9, 2249.

⁸⁴ D. Toan, M. Haider, F. Glatz, M. Schnürch, M. Mihovilovic, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 8125.

⁸⁵ J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, 11, 432.

Tableau 12: Influence des conditions réactionnelles pour l'arylation directe catalysée en C-5 du 2-acétylfurane par le *p*-bromobenzaldéhyde.



Entrée	Solvent	T (h)	Temp. (°C)	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	H ₂ O/DMAc	1	130	39	33
2	DMAc	1	130	100	90
3	DMAc	1	120	83	73
4	DMAc	1	150	50	48
5	DMAc	4	130	90	83

[a] **Conditions:** 2-acétylfurane (2.0 mmol), *p*-bromobenzaldéhyde (1.0 mmol), **21** cat. (0.01 mmol), base (2.0 mmol), solvant (2 ml). [b] **Les conversions :** ont été calculées en fonction du bromure d'aryle par GC. [c] **Rendements :** déterminés par GC.

Dans le but de déterminer les meilleures conditions de la réaction d'arylation en C-5 du furane substitué en position 2, nous avons choisi le complexe (**21**) comme catalyseur modèle et KOAc comme base. Tout d'abord, nous avons essayé d'utiliser un mélange de solvant H₂O / DMAc (1/1) mais malheureusement le résultat n'était pas satisfaisant (**Tableau 12, entrée 1**). La réaction effectuée dans le DMAc seul à 130 °C à donner en revanche le produit du couplage avec 1h excellent rendement de 90% (**Tableau 12, entrée 2**) Lorsque on a augmenté la température de la réaction de 130 °C jusqu'à 150 °C dans le DMAc, on a remarqué une diminution de la conversion à la moitié (**Tableau 12, entrée 4**).

Dans les mêmes conditions de (**Tableau 12, entrée 5**) mais après 4 heures, le produit C5-arylé est obtenu avec un rendement de 83%. Tous les résultats obtenus ont été rassemblés dans le **Tableau 12**. Nous avons utilisé les conditions optimisées pour la réaction d'arylation catalytique, tout en prenant en compte les résultats obtenus dans nos travaux précédents.⁸⁶

⁸⁶ a) M. Kaloglu, N. Kaloglu, I. Özdemir, *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 844.

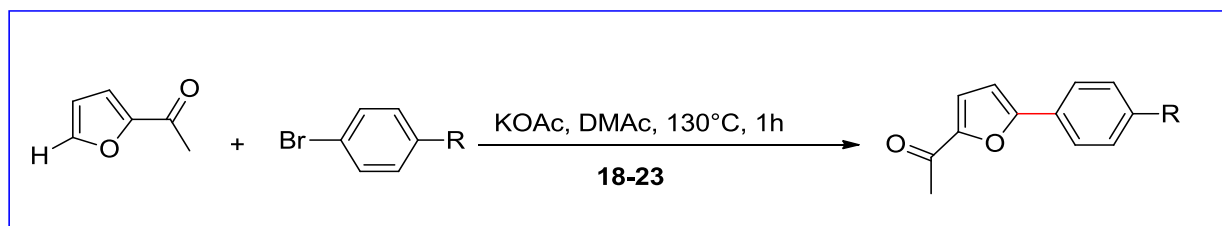
b) N. Kaloglu, I. Özdemir, *Tetrahedron* **2019**, 75, 2313.

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

Dans un premier temps, et sous les conditions optimales, l'arylation directe du 2-acétylfurane avec du 4-bromobenzaldéhyde et du bromobenzène a été examinée pour la préparation des dérivés furaniques C5-arylés.

5.2. Généralisation de la réaction

Tableau 13: C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylfurane avec des bromures d'aryle.



Entrée	Cat	Bromure d'aryle	Produits	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	18			100	86
2	19			100	90
3	20			100	82
4	21			88	78
5	22			100	86
6	23			98	85
7	18			100	85
8	19			100	89
9	20			96	72
10	21			100	88
11	22			95	86
12	23			98	82

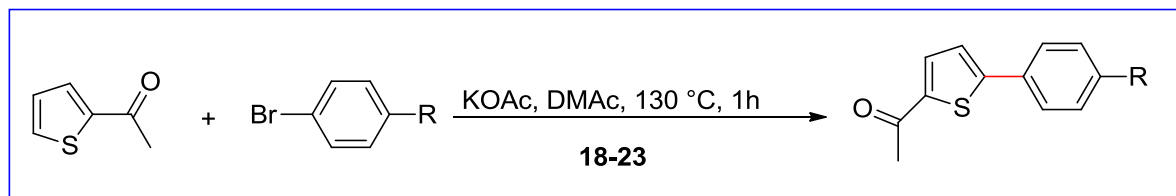
[a]: **Conditions:** [Pd] **18-23** (0.01mmol), 2-acétylfurane (2.0 mmol), Bromure d'aryle (1 mmol équiv), KOAc (2.0 mmol.), DMA (2 ml), 130°C. [b] **Les conversions :** ont été calculées en fonction du bromure d'aryle par GC. [c] **Rendements :** déterminés par GC.

Nous avons observé de bons rendements en produits désirés. En effet lorsque nous avons utilisé le 4-bromobenzaldéhyde avec le 2-acétylfurane (78 à 90%) (**Tableau 13, entrées 1 - 6**). Des résultats similaires ont été obtenus lorsque le bromobenzène a été utilisé. Dans ce cas,

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

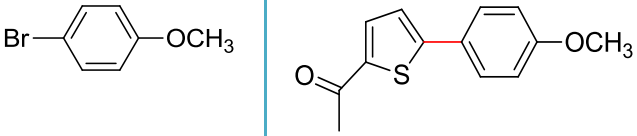
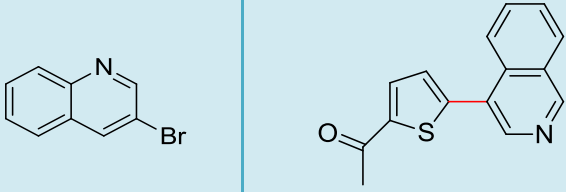
le 2-acétyl-5-phénylfurane a été obtenu avec des rendements de 72 à 89% (Tableau 13, entrées 7 - 12).

Tableau 14: C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylthiophène avec des bromures d'aryle.



Entrée	Cat.	Bromure d'aryle	Produits	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]
1	18			92	86
2	19			95	87
3	20			90	85
4	21			100	84
5	22			91	86
6	23			90	82
7	18			99	92
8	19			75	76
9	20			76	68
10	21			86	83
11	22			78	77
12	23			80	83
13	18			95	92
14	19			95	84
15	20			96	85
16	21			93	80
17	22			98	94
18	23			92	80

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

19	18		94	64
20	19		92	62
21	20		92	62
22	21		96	70
23	22		91	60
24	23		92	62
25	18		100	77
26	19		90	86
27	20		98	94
28	21		92	92
29	22		100	92
30	23		100	94

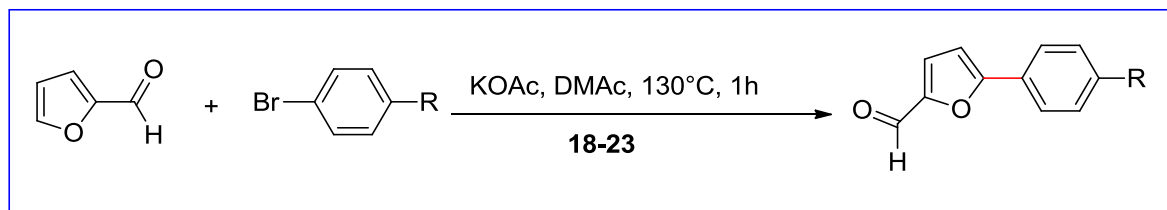
[a]: **Conditions:** [Pd] **18-23** (0.01 mmol), 2-acétylfurane (2.0 mmol), Bromure d'aryle (1.0 mmol), KOAc (2.0 équiv.), DMA (2 ml), 130°C. [b] **Les conversions** : ont été calculées en fonction du bromure d'aryle par GC. [c] **Rendements** : déterminés par GC

En utilisant les mêmes conditions de la réaction, nous avons étudié la réactivité du 2-acétylthiophène dans l'arylation directe en C-5 catalysée par les complexes de [Pd]. Comme le montre le **Tableau 14**, des produits C (5) arylés à haut rendement ont été obtenus. Lorsque le 2-acétylthiophène a été arylé avec du 4-bromobenzotrifluorure, du 4-bromobenzaldéhyde, du bromobenzène, du 4-bromoanisole et de la 3-bromoquinoléine, les produits ont été obtenus en utilisant seulement 1 mol% de complexes de Pd (**18-23**) comme catalyseurs, et des rendements à 82–87 , 68–92, 80–92, 62–70 et 77–94% ont été observés, respectivement (**Tableau 14, entrées 1–30**). Lorsque la réaction du 2-acétylthiophène avec le 4-bromobenzotrifluorure a été étudiée, le produit arylé en C-5 a été obtenu avec un rendement de 87% en présence du catalyseur **19** (**Tableau 14, entrée 2**). La réaction du 2-acétylthiophène avec le 4-bromobenzaldéhyde a donné le produit attendu avec un rendement de 92% en présence de catalyseur **18** (**Tableau 14, entrée 7**). La réaction du 2-acétylthiophène avec le bromobenzène a généré le 5-phényl-2-acétylthiophène par un rendement allant de 92 à 94%, et dans le cas du 4-bromoanisole, le produit C (5)arylé a été obtenu avec un rendement de 70% (**Tableau 14, entrées 13, 17 et 22**). Nous avons examiné par ailleurs les réactivités des hétérocycles déficients en électrons tels que la 3-bromoquinoléine. Une réaction sélective avec ce substrat a été observée et le 5- (quinoléine-3-yl)2-acétythiophène cible a été obtenu avec un rendement

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

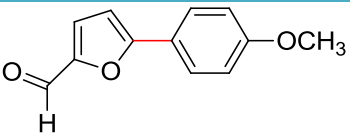
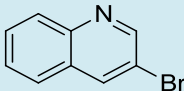
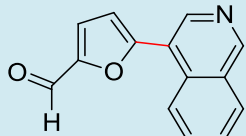
élevé de 94% en présence de catalyseurs **20** et **23** après seulement 1 h de réaction (**Tableau 14, entrées 27 et 30**).

Tableau 15: Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-aldéhydefurane avec des bromures d'aryle.



Entrée	Cat	bromures d'aryle	Produit	Conv. (%) ^[b]	Rdt (%) ^[c]		
1	18			84	74		
2	19			95	80		
3	20			88	81		
4	21			96	88		
5	22			82	75		
6	23			85	79		
7	18					99	72
8	19					100	87
9	20	100	83				
10	21	100	80				
11	22	100	70				
12	23	99	81				
13	18			90	83		
14	19			79	79		
15	20			73	67		
16	21			79	64		
17	22			84	78		
18	23			81	71		
19	18			83	73		
20	19			98	79		
21	20			90	75		
22	21			92	79		

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

23	22			91	77
24	23			94	77
25	18			98	95
26	19			98	90
27	20			96	71
28	21			94	60
29	22			96	78
30	23			98	85

[a]: **Conditions:** [Pd] **18-23** (0.01 mmol), 2-acétylfurane (2.0 mmol), Bromure d'aryle (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol.), DMA (2 ml), 130 °C. [b] **Les conversions** : ont été calculées en fonction du bromure d'aryle par GC. [c] **Rendements** : déterminés par GC.

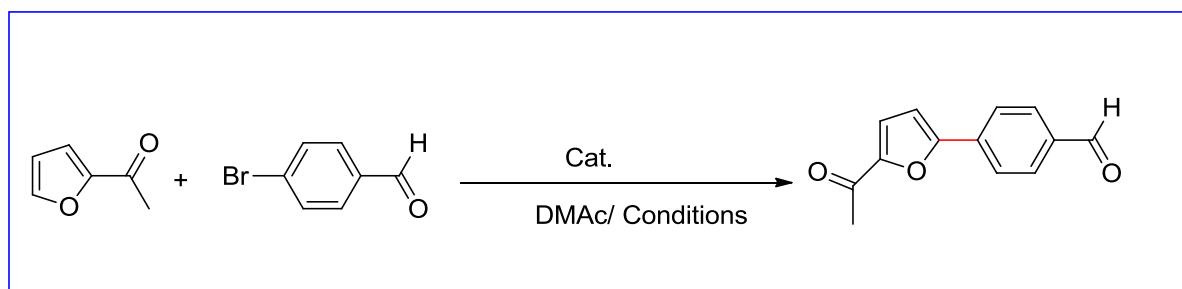
Par la suite, nous avons essayé d'évaluer la portée et les limites des catalyseurs au palladium (**18-23**) pour l'arylation directe en C-5 du 2-carboxaldéhydefurane avec des halogénures d' (hétéro)aryle. Les résultats de la réaction sont résumés dans le **Tableau 15**. Lorsque le 2-carboxaldéhydefurane réagit avec des bromures d'aryle comportent des groupements electro-attracteurs en position para, les produits ont été obtenue avec de bons rendements.

Dans le cas où le 4-bromobenzotrifluorure et le 2-carboxaldéhydefurane ont été mis à réagir en présence des catalyseurs Pd-NHCs (**18-23**), des rendements de 74 à 88% ont été obtenus (**Tableau 15, entrées 1-6**). Lorsque le 4-bromobenzaldéhyde était utilisé comme halogénure d'aryle, après 1 h, des rendements modérés à élevés ont été obtenus en présence de (**18-23**) (**Tableau 15, entrées 7 à 12**). Lorsque le 4-bromobenzaldéhyde a été utilisé comme halogénure d'aryle, un rendement excellent (83%) a été obtenu en présence du catalyseur **18** (**Tableau 15, entrée 13**). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'utilisation du 4-bromoanisole. Dans ce cas, le 2-carboxaldéhyde-5-(4-méthoxyphényle) a été isolé avec desrendement de 73 à 79% (**Tableau 15, entrées 19 à 24**). Lorsque la réaction du 2-carboxaldéhydefurane avec la 3-bromoquinoline a été étudiée, le produit C (5)-arylé a été obtenu à un rendement de 90% en GC en présence de catalyseur **18** (**Tableau 15, entrée 25**).

Remarque

L'arylation directe catalysée par les complexes du palladium du furane et du thiophène avec une variété de réactifs électrophiles a été précédemment décrite.⁸⁷ Dans des études précédentes, des substrats similaires ou étroitement apparentés ont été utilisés avec une quantité du catalyseur plus élevée (1 à 20% en moles) en un temps de réaction plus élevé (1 à 48 h), ces conditions ont été choisies pour l'arylation directe du furane et du thiophène en présence de Pd-Catalyseurs. Dans notre cas, une quantité de catalyseur de 1 mol% a été utilisée, et le temps de réaction a été raccourci à 1 h seulement. De plus, les dérivés du thiophène et du furane peuvent être efficacement et sélectivement arylés en position C-5. Enfin, l'arylation directe catalysée au palladium de l'acétylfurane avec des bromures d'aryle a été comparée à des complexes publiés antérieurement. Par exemple, la réaction entre le 2-acétylfurane et le 4-bromobenzaldéhyde a été choisie pour cette comparaison. Sur la base de rapports précédents de la littérature, des méthodes s'effectuaient en temps de réactions un peu plus élevé 2 h.⁸⁸ Mais dans le présent travail, le temps de réaction a été raccourci à 1h (**Tableau 16**). De plus, dans notre cas, des rendements meilleurs ont été obtenus par rapport aux travaux précédents.

Tableau 16 : C5-arylation directe catalysée au palladium du 2-acétylfurane.



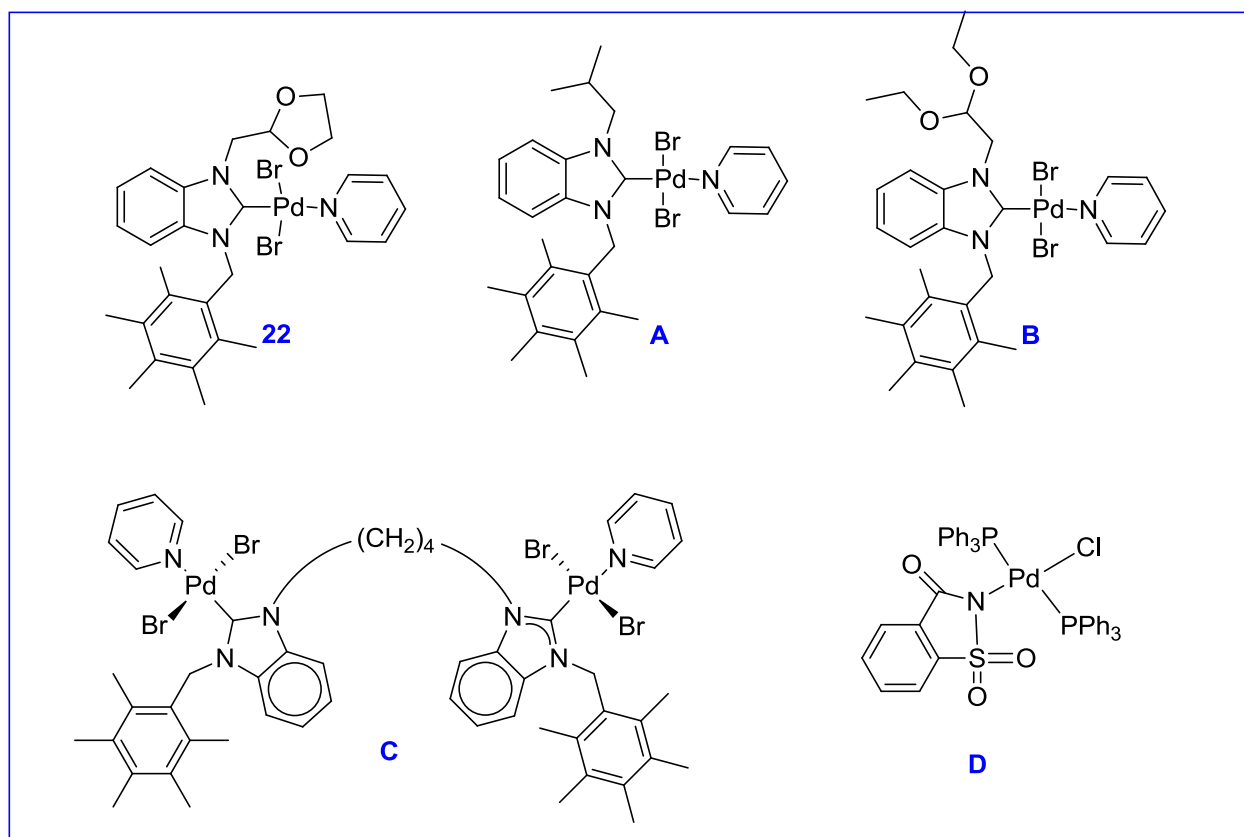
⁸⁷ N.Kaloğlu, M. Kaloğlu, M.Nawaz Tahir, C. Arıcı, C.Bruneau, H. Doucet, P. H. Dixneuf, B. Çetinkaya, İ.Özdemir, *j. organomet. chem.* **2017**, 10, 019.

⁸⁸ a) I. Slimani, L. Mansour, İ. Özdemir, N. Gürbüz, N.Hamdi, *Inorg. Chim. Acta.* **2021**, 515, 120043.

b) M. Kaloğlu, N. Gürbüz, İ. Yıldırım, N. Özdemir, İ. Özdemir, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5387.

c) M. Kaloğlu, S.D. Düşünceli, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* **2020**, 915, 121236.

d) V. T. Yılmaz, C. İçsel, Ö.R.Turgut, M. Aygün, E. Evren, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta.* **2020**, 500, 119220.



Entrée	Cat	Conditions	Conv.[%]	Rdt[%]	Ref
1	22	130 °C, 1h	100	86	Ce travail
2	A	150 °C, 2h	93	79	89a
3	B	120 °C, 2h	100	75	89b
4	C	120 °C, 2h	100	74	89c
5	D	120 °C, 2h	100	75	89d

5.3. Teste d'empoisonnement au mercure

La capacité du mercure Hg (0) à empoisonner des catalyseurs de particules métalliques hétérogènes, en amalgamant le métal ou en s'adsorbant sur la surface métallique, est connue depuis plus de 90 ans et est un test largement utilisé.⁸⁹ Cette expérience est réalisée en

⁸⁹ a) J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A* **2003**, 198, 341.

b) U. Hintermair, J. Campos, T. P. Brewster, L. M. Pratt, N. D. Schley, R. H. Crabtree, *ACS Catal.* **2014**, 4, 108.

ajoutant du Hg (0) à la solution réactionnelle. La suppression de la catalyse par Hg (0) est la preuve d'un catalyseur hétérogène; si Hg (0) ne supprime pas la catalyse, c'est la preuve d'un catalyseur homogène. Nous avons également réalisé l'expérience d'empoisonnement au mercure pour évaluer si le système réactionnel est homogène ou hétérogène. Les expériences d'empoisonnement à Hg (0) ont été réalisées avec le catalyseur **22** en présence d'un excès d'Hg. Les résultats n'ont montré aucune inhibition significative de la conversion en produits lorsque le complexe **22** a été utilisé comme catalyseur. Ainsi, la présente catalyse semble être homogène.

6. Activité catalytique des complexes *N*-benzyladamantyl et *N*-benzyl diméthyladamantyl [PdBr₂ (imidazol-2-ylidène) (pyridine)]

6.1. Optimisation

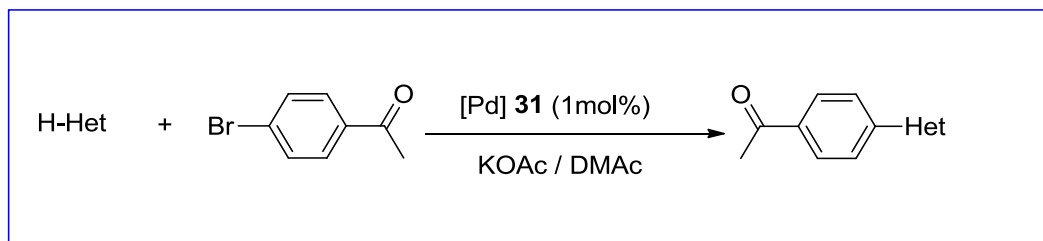
Cette étude concerne deux types d'arylation (arylation en C-2 et en C-5), nous avons exploré la (C-2)-arylation directe du 4,5-diméthylthiazole, puis la (C-5)-arylation du furane substitué en position 2 et des dérivés du thiophène, par des halogénures d'aryle en utilisant les complexes de [Pd] comme catalyseurs. L'optimisation des conditions de la réaction en utilisant la *p*-bromoacétophénone avec différents composés hétérocycliques pour donner les produits souhaités a été examiné (**Tableau 17**). Dans la poursuite des travaux précédents dans ce domaine, nous avons constaté que l'arylation directe en C-2 et en C-5 se produit très doucement en présence de KOAc comme base et de DMAc comme solvant.⁹⁰ Tout d'abord, nous avons employé la 4,5-diméthylthiazole dans la réaction de (C-2)-arylation (**Tableau 17, entrées 1-5**) à différentes températures. Le meilleur résultat a été obtenu avec la réaction effectuée à 150 °C pendant 2 h. Lorsqu'on a diminué la température de 150 °C à 130 °C puis 120 °C respectivement (**Tableau 17, entrées 4 et 5**) tout en gardant. Le même temps de réaction (2h) on a observé une baisse des rendements (76, 79%). Dans un deuxième temps, et en raison de la similitude des conditions d'arylation en C-2 et en C-5, nous avons fixé la température à 150 °C dans tous les tests suivants. Nous avons ensuite évalué la réaction de C5-arylation de différents hétéroarènes à savoir le 2-acétylthiophène, le 2-acétylfurane et le 2-carboxaldéhydfurane à 150 °C pendant 1 à 2 heures. Nous avons constaté que le produit attendu a été obtenu avec d'excellents rendements avec des valeurs de 92, 84 et 98% respectivement après une heure seulement (**Tableau 17, entrées 6, 8 et 10**). Il convient de

⁹⁰ N. Sahin, N. Gürbüz, H. Karabıyık, H. Karabıyık, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* **2020**, 121076.

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

mentionner que lorsque nous avons arrêté la réaction après deux heures (**Tableau 17, entrées 7, 9, 11**), nous avons détecté une baisse significative des rendements.

Tableau 17 : Influence des conditions réactionnelles pour l'arylation directe catalysée en C-5 et C-2 de différents hétérocycles par le *p*-bromobenzaldéhyde.



Entrée	Dérivé hétéro aromatique	T (°C)	Temps (h)	Conv. (%)	Rdt (%) ^[c]
1	4,5-diméthylthiazole	150	2	100	99 ^[a]
2	4,5-diméthylthiazole	150	1	86	82
3	4,5-diméthylthiazole	150	0.5	65	52
4	4,5-diméthylthiazole	130	2	85	76
5	4,5-diméthylthiazole	120	2	80	79
6	2-acétylthiophène	150	1	99	92 ^[b]
7	2-acétylthiophène	150	2	72	70
8	2-acéthylfurane	150	1	98	84
9	2-acéthylfurane	150	2	74	62
10	2-carboaldéhydfurane	150	1	100	98
11	2-carboxaldéhydfurane	150	2	72	60

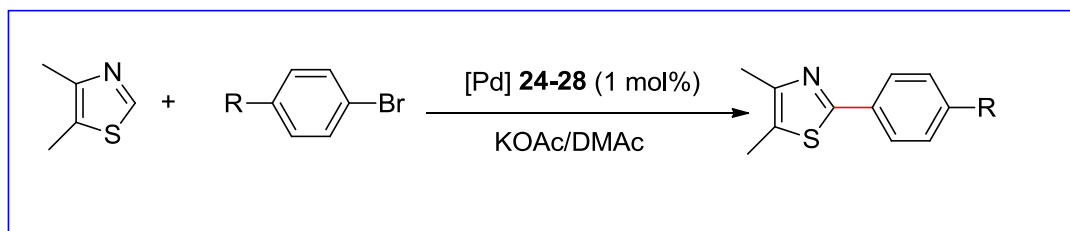
[a] Conditions: dérivé hétéroaromatique (2.0 mmol), *p*-bromoacétophénone (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol), DMAc (1 ml), 2 h. **[b] Conditions:** dérivé hétéroaromatique (2.0 mmol), *p*-bromoacétophénone (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol), DMAc (1 ml), 1h. **[c] Rendement** : La pureté du produit a été vérifiée par GC.

6.2. Généralisation de la réaction

Une fois les conditions optimales déterminées, la généralisation de cette réaction a été examinée. En général, tous les complexes préparés pourraient fournir les produits arylés en C-2 et en C-5 avec des bons à excellents rendements. Les résultats sont obtenus rassemblés dans les **Tableaux 18, 19, 20 et 21**. Nous avons observé que les complexes NHCs ont tous une activité catalytique équivalente, malgré quelques petites différences très infimes. La (C-2)-arylation de 4,5-diméthylthiazole avec la 3-bromoquinoléine (**Tableau 18, entrée 4**) a donné un excellent rendement. Dans le cas des bromures d'aryle substitués par des groupements déficients en électrons, la réaction a fourni de meilleurs rendements par rapport à ceux substitué par des groupes électron-donneurs (**Tableau 18, entrées 19 et 7**). De même, les réactions d'arylation en C-5 du 2-acétylthiophène, de 2-acétylfurane et du 2-alddcarboxéhydfurane, ont également été très efficaces avec les bons rendements réalisés mais aussi par les temps de réaction plus courts (1 h) que ceux enregistrés avec la 4,5-diméthylthiazole. Par ailleurs des faibles rendements (**Tableau 19, entrées 6-10**) ont été enregistrés en utilisant des bromures d'aryle substitués par des groupes donneurs d'électrons tels que le méthoxy avec le 2-acétylthiophène. La réaction d'arylation en C-5 avec des bromures d'aryle substitués par des groupements électro-attracteurs tels que l'acétophénone a donné des rendements excellents en produit de couplage attendu (92-100%). De plus, le thiophène et le furane substitués en positions 2 couplés avec les bromures d'aryle ayant des groupes électro-donneurs substitués tels que le benzène (**Tableau 19, 4 et 5**) ont donné les produits correspondants avec de bons à excellents rendements (81 à 98%). Dans le **Tableau 21**, des conversions complètes ont été obtenues dans toutes les réactions catalysées par les complexes **24-28**, lorsque le 2-carboxaldéhydfurane est mis en réaction avec la *p*-bromoacétophénone, le produit désiré ont été obtenu avec 100% de rendements (**Tableau 21, entrées 17, 19 et 20**).

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

Tableau 18 : C2-arylation directe catalysée par le palladium (II)-NHC du 4,5-diméthylthiazole avec des bromures d'aryle.

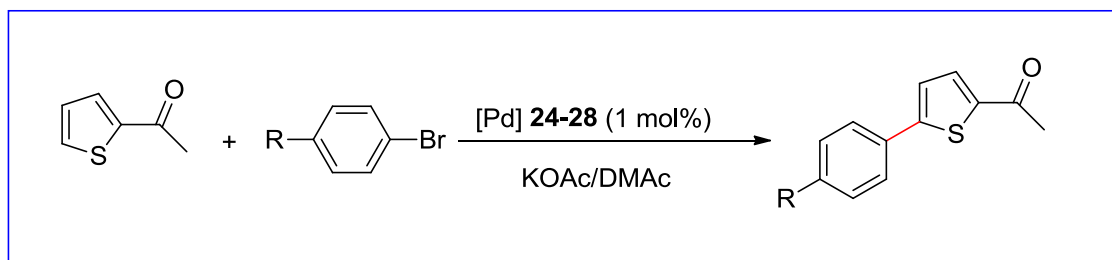


Entrée	Cat	Bromure d'aryle	Produit	Conv. (%)	Rdt (%) ^[b]
1	24			100	84
2	25			99	97
3	26			99	92
4	27			100	97
5	28			100	94
6	24			98	91
7	25			92	91
8	26			89	84
9	27			93	89
10	28			94	86
11	24			96	96
12	25			97	97
13	26			95	87
14	27			96	83
15	28			93	86
16	24			99	97
17	25			99	93
18	26			99	92
19	27			99	99
20	28			98	98

[a] Conditions: PEPPSI-Pd-NHCs (0.01 mmol), 4,5-diméthylthiazole (2.0 mmol), bromure d'aryle (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol), DMAc (1 ml), 150 ° C, 2 h. **[b] Rendements :** déterminés par GC.

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

Tableau 19 : C5-arylation directe catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylthiophène avec des bromures d'aryle.

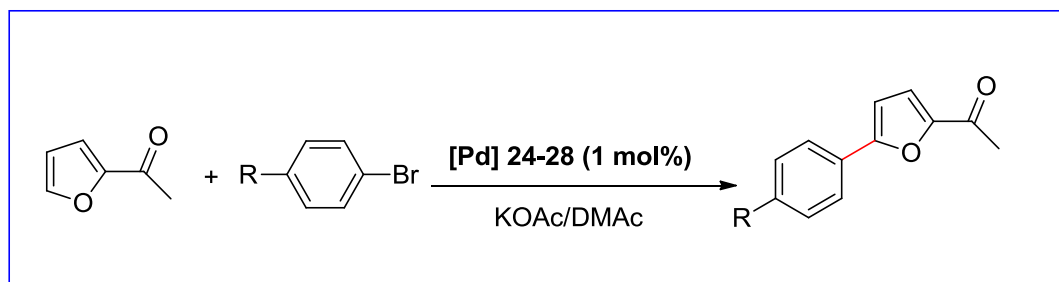


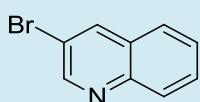
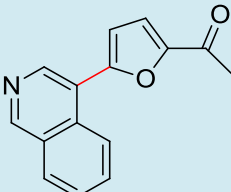
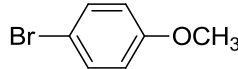
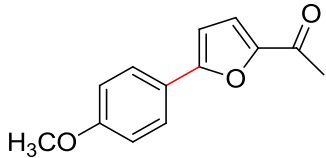
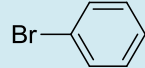
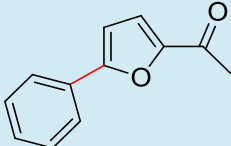
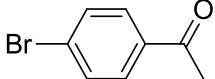
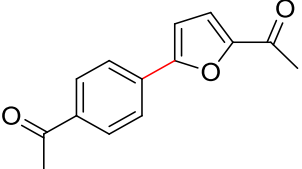
Entrée	Cat	Bromure d'aryle	Produit	Conv. (%)	Rdt (%) ^[b]
1	24			100	93
2	25			100	97
3	26			100	99
4	27			100	83
5	28			100	100
6	24			68	68
7	25			61	61
8	26			61	61
9	27			65	65
10	28			68	68
11	24			99	97
12	25			99	93
13	26			99	92
14	27			99	99
15	28			97	98
16	24			99	92
17	25			98	90
18	26			98	90
19	27			98	88
20	28			99	88

[a] Conditions: PEPPSI-Pd-NHCs (0.01 mmol), 4,5-diméthylthiazole (2.0 mmol), bromure d'aryle (1,0 mmol), KOAc (2,0 mmol), DMAc (1 ml), 150 ° C, 2 h. **[b] rendements :** déterminées par GC.

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

Tableau 20 : Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-acétylfurane avec des bromures d'aryle.

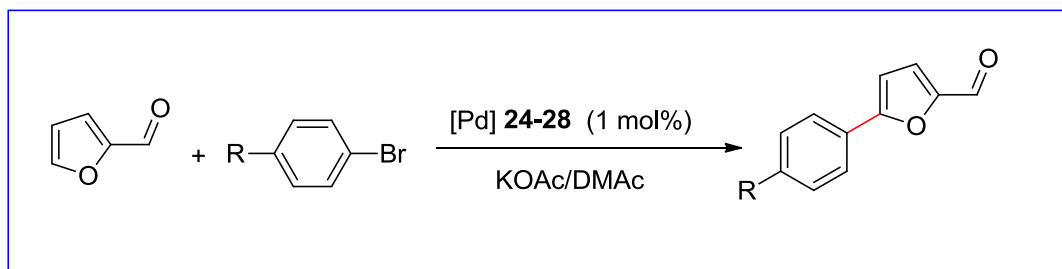


Entrée	Cat.	Bromure d'aryle	Produit	Conv. (%)	Rdt (%) [b]
1	24			87	65
2	25			98	96
3	26			93	90
4	27			100	91
5	28			95	94
6	24			94	87
7	25			78	78
8	26			79	79
9	27			99	99
10	28			94	94
11	24			100	81
12	25			99	95
13	26			99	94
14	27			99	98
15	28			97	92
16	24			100	98
17	25			100	100
18	26			100	79
19	27			100	100
20	28			100	100

[a] Conditions: PEPPSI-Pd-NHCs (0,01 mmol), 2-acétylfurane (2,0 mmol), bromure d'aryle (1,0 mmol), KOAc (2,0 mmol), DMAc (1 ml), 150 ° C, 2 h. **[b] Rendements :** déterminées par GC.

Chapitre II-1: Fonctionnalisation directe pallado-catalysée de la liaison C-H de composés hétéroaromatiques

Tableau 21 : Arylation directe en C5 catalysée par les complexes de palladium (II)-NHCs du 2-aldéhydefurane avec des bromures d'aryle.



Entrée	Cat.	Bromure d'aryle	Produit	Conv. (%)	Rdt (%) ^[b]
1	24			87	65
2	25			98	96
3	26			93	90
4	27			100	91
5	28			95	80
6	24			94	87
7	25			78	78
8	26			79	79
9	27			99	99
10	28			94	94
11	24			100	81
12	25			99	95
13	26			99	94
14	27			99	98
15	28			97	92
16	24			100	98
17	25			100	100
18	26			100	79
19	27			100	100
20	28			100	100

[a] Conditions: PEPPSI-Pd-NHCs (0.01 mmol), 4,5 diméthylthiazole (2.0 mmol), bromure d'aryle (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol), DMAc (1 mL), 150 ° C, 2 h. **[b] Rendements :** déterminés par GC.

6.3. Mécanisme réactionnel proposé

Le mécanisme proposé par l'activation de la liaison C-H (**Schéma 38**) dépend fortement du type de substrat, du métal de transition, du solvant, de la base et du ligand utilisé. Lorsque le cycle catalytique proposé est examiné, on note dans un premier temps, l'addition oxydative d'halogénures d'aryle aux espèces préactivées [(NHC) Py-Pd⁰] qui donne un intermédiaire [(NHC) PyX-Pd^{II}-Aryl]. Dans cette étape, les ligands NHCs augmentent la densité électronique autour du centre métallique et l'étape d'addition oxydante aura lieu plus facilement. Cette étape est suivie par l'échange du ligand X avec KOAc pour donner des espèces de type [(NHC) Py(AcO)-Pd^{II}-Aryl]. Notant ici que la nature de la base utilisée dans cette étape est très importante. Ensuite, l'intermédiaire [(NHC) Py(AcO)-Pd^{II}-Aryl] réagit avec le substrat pour donner [(NHC) Py (substrat)-Pd^{II}-Aryl] par activation C-H. Dans cette étape, la nature du ligand favorise la production de complexes hautement stables. Enfin, l'élimination réductrice de l'intermédiaire [(NHC) (Py) (substrat)-Pd^{II}-Aryl] donne accès aux produits arylés en C-2 ou C-5.

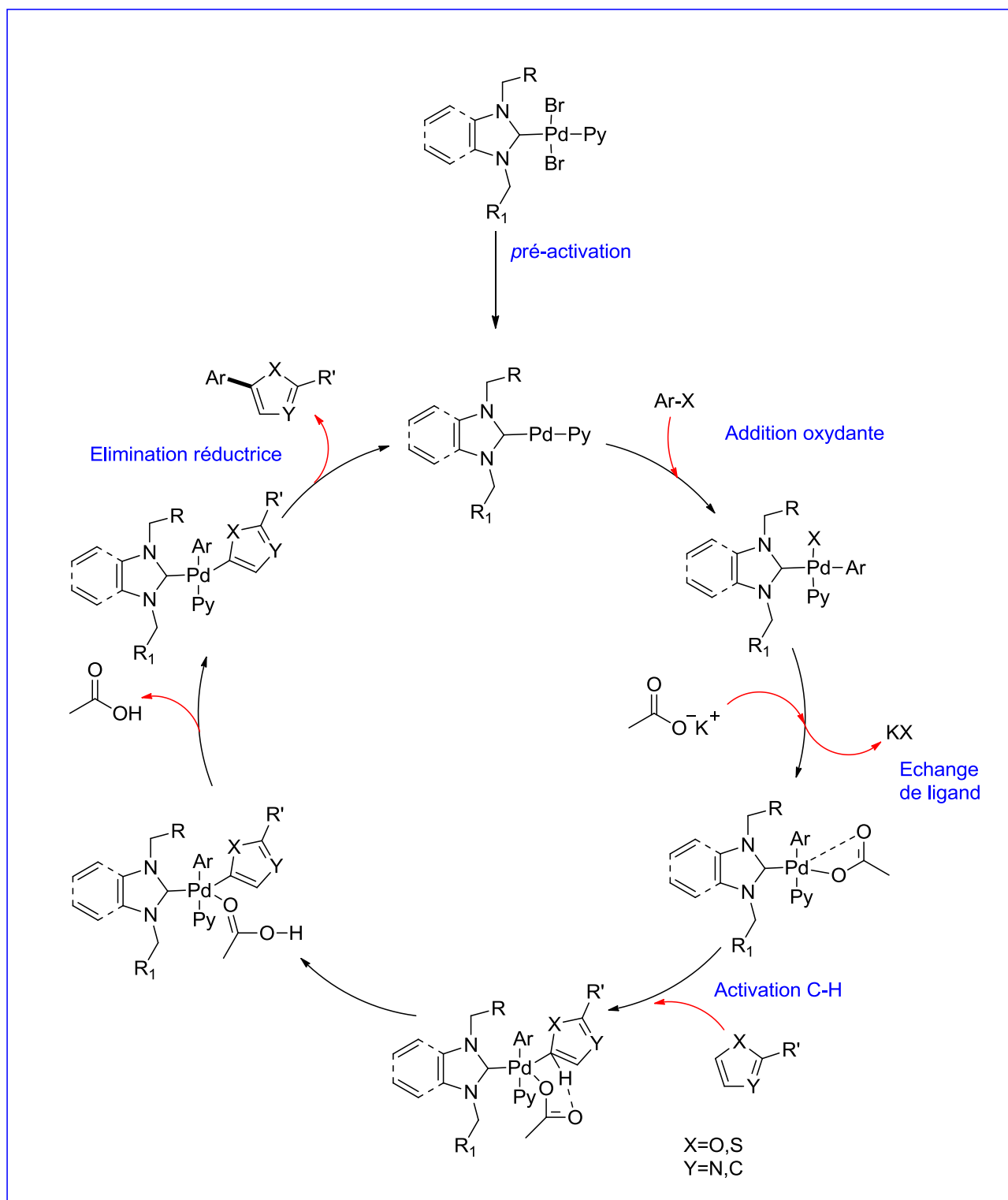


Schéma 38 : Mécanisme proposé pour la réaction d'arylation directe C-2 et C-5.

7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons testé l'activité catalytique de nouveaux complexes PEPPSI-Pd-NHCs de benzimidazole et PEPPSI-Pd-NHCs d'imidazole. Nous avons remarqué que l'effet catalytique des complexes de palladium (II) à base d'imidazole était meilleur que celui des complexes de palladium (II) à base de benzimidazole, ceci peut être expliqué par l'effet stérique du catalyseur et des ligands adamantyles qui facilitent l'élimination de l'agent réducteur. Le principe général montre que les propriétés stérique et électronique doivent être équilibrées pour créer un système catalytique plus efficace.

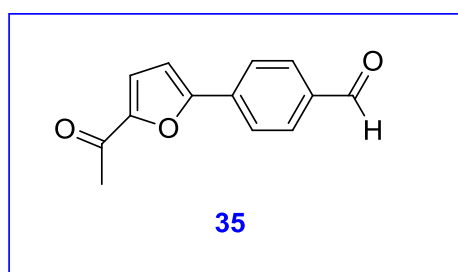
Parte expérimentale

1. Synthèses de C-2 et C-5 arylés

Mode opératoire

Dans un Schlenk muni d'un barreau aimanté et maintenu sous atmosphère inerte sont introduits dans l'ordre, les bromures d'aryle (1 mmol), KOAc (2 mmol), cat Pd 1 mmol %, et les dérivés hétéroaromatiques (2 mmol) dans le DMAc (2 ml). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation magnétique à une température de 130-150°C pendant 1-2 h. Le solvant est évaporé sous vide puis le produit est purifié sur colonne de silice avec l'éluant DCM.

4-(5-acétylfuran-2-yl)benzaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 100%.

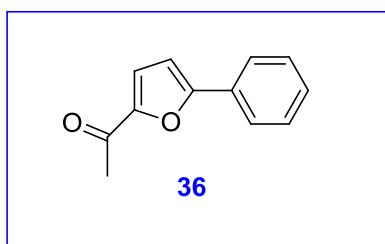
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.98 (s, 1H, CHO), 8.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C₆H₂H₂), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C₆H₂H₂), 7.33 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.28 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 2.68 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

191.0 (COH), 188.2 (C=O), 160.3 (C_{furan}), 150.6 (C_{furan}), 136.9 (C), 135.1 (C), 132.0 (CH), 130.2 (CH), 115.2 (CH_{furan}), 110.3 (CH_{furan}), 29.9 (CH₃).

1-(5-phénylfuran-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 95%.

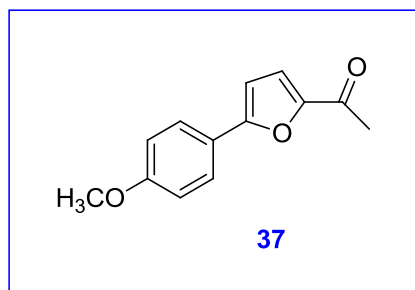
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.40-7.88 (m, 5H, C₆H₅), 7.39 (d, J = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.23 (d, J = 3.8, 1H, C₅H₂O), 2.61 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

187.1(C=O), 160.1 (C_{furan}), 151.2 (C_{furan}), 135.2 (C), 130.1 (CH), 129.3 (CH), 125.3 (CH), 115.1 (CH_{furan}), 110.1 (CH_{furan}), 29.6 (CH₃).

1-(5-(4-méthoxyphényl) furan-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 99%.

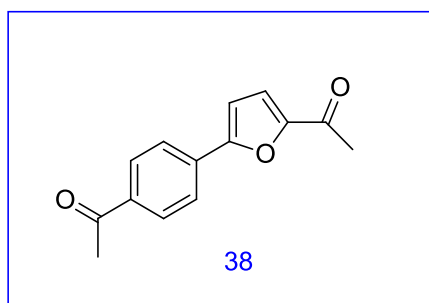
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

7.88 (d, J = 8.3, 2H, C₆H₂H₂), 7.38 (d, J = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.20 (d, J = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.08 (d, J = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.52 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

186.1 (C=O), 160.8(C), 159.2 (C_{furan}), 150.9 (C_{furan}), 127.8(CH), 125.3 (C), 116.1 (CH_{furan}), 114.3 (CH), 109.1 (CH_{furan}), 58.3 (OCH₃), 29.6 (CH₃).

1-(4-(5-acétylfuran-2-yl) phényl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 100%.

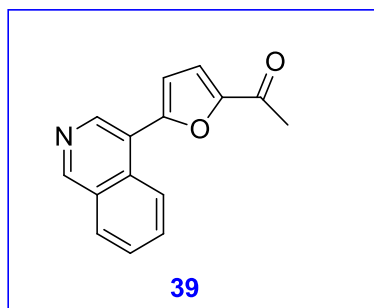
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.3 (d, *J* = 8.2, 2H, C₆H₂H₂), 7.98 (d, *J* = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.36 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.25 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

189.3 (C=O), 188.1 (C=O), 160.2 (C_{furan}), 151.8 (C_{furan}), 136.9(C), 129.8 (CH), 125.3 (C), 117.1 (CH_{furan}), 114.3(CH), 109.9 (CH_{furan}), 26.6 (CH₃), 25.1(CH₃).

1-(5-(isoquinoléin-4-yl)furan-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 91%.

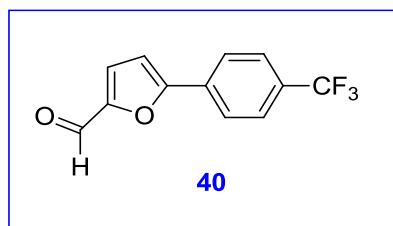
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.97 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 8.43 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.93-7.72 (m, 4H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.38 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.28 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 2.58 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

187.1 (C=O), 160.0 (C_{furan}), 151.8 (C_{furan}), 150.3 (CH), 142.6 (CH), 130.9 (C), 129.3 (C), 127.8 (CH), 124.5 (CH), 121.5 (CH), 118.1 (CH_{furan}), 110.9 (CH_{furan}), 25.5(CH₃).

5-(4-(trifluorométhyl) phényl) furane-2-carbaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 86%.

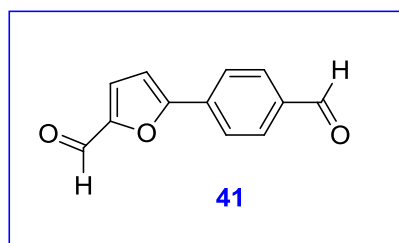
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.86 (s, 1H, CHO), 7.78 (d, *J* = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.72 (d, *J* = 8.4, 2H, C₆H₂H₂), 7.39 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.28 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

180.0 (C=O), 163.2 (C_{furane}), 150.1 (C_{furane}), 133.9 (C), 130.8 (C), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 118.1 (CH_{furane}), 110.9 (CH_{furane}).

5-(4-formylphényl) furane-2-carbaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 87%.

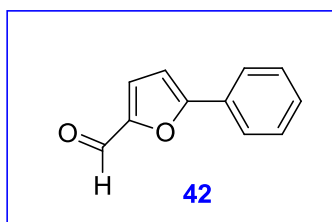
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.84 (s, 1H, CHO), 9.56 (s, 1H, CHO), 8.16 (d, *J* = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.85 (d, *J* = 8.4, 2H, C₆H₂H₂), 7.38 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.26 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

189.3 (C=O), 178.0 (C=O), 160.7 (C_{furane}), 150.8 (C_{furane}), 136.9 (C), 136.2 (C), 130.3 (CH), 124.2 (CH), 116.1 (CH_{furane}), 111.2 (CH_{furane}).

5-phénylfurane-2-carbaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 94%.

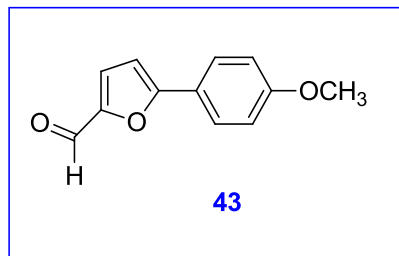
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.70 (C=O), 8.30-7.41 (m, 5H, C₆H₅), 7.36 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.26 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

180.1 (C=O), 160.5 (C_{furane}), 150.8 (C_{furane}), 130.2 (C), 129.1 (CH), 128.1 (CH), 125.4 (CH), 115.5 (CH_{furane}), 111.1 (CH_{furane}).

5-(4-méthoxyphényl) furane-2-carbaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 79%.

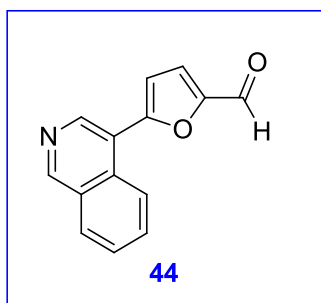
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

9.68 (C=O), 7.86 (d, *J* = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.60 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.38 (d, *J* = 3.8, 1H, C₅H₂O), 7.03 (d, *J* = 8.4, 2H, C₆H₂H₂), 3.68 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

178.1 (C=O), 160.3 (C), 160.1 (C_{furane}), 151.0 (C_{furane}), 127.5 (CH), 124.1 (C), 117.1 (CH_{furane}), 114.8 (CH), 109.2 (CH_{furane}), 56.6 (OCH₃).

5-(isoquinoléin-4-yl) furane-2-carbaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 95%.

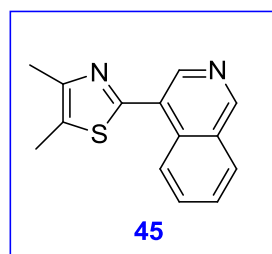
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

9.67 (C=O), 8.98 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 8.44 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.83-7.62 (m, 4H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.66 (d, $J = 3.8$, 1H, C₅H₂O), 7.26 (d, $J = 3.8$, 1H, C₅H₂O).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

178.9 (C=O), 160.9 (C_{furane}), 152.8 (C_{furane}), 150.8 (CH), 142.9 (CH), 131.9(C), 130.3(C), 128.8 (CH), 125.5 (CH), 122.5 (CH), 116.1 (CH_{furane}), 110.9 (CH_{furane}).

2-(isoquinoléin-4-yl)-4, 5-diméthylthiazole



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 97%.

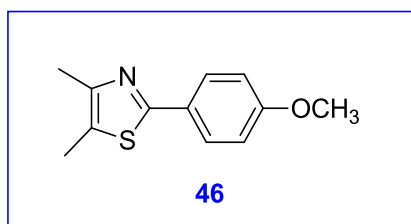
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

8.88 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 8.46 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.82-7.62 (m, 4H, NCHCHC₃C₄H₄), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 1H, CH₃).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

152.9 (C), 150.9(C), 150.8 (CH), 142.8 (CH), 142.9 (CH), 131.9 (C), 130.9 (C), 129.1 (CH), 126.5(CH), 123.0 (CH), 122.6 (C), 19.3 (CH₃), 15.5 (CH₃).

2-(4-méthoxyphényl)-4, 5-diméthylthiazole



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 91%.

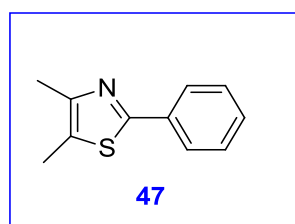
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

7.68 (d, J = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.06 (d, J = 8.4, 2H, C₆H₂H₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.48 (CH₃), 2.32 (CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

168.3 (C), 160.1 (C), 152.6 (C), 135.4 (C), 128.5 (CH), 123.2 (C), 114.2 (CH), 56.6 (OCH₃), 20.3 (CH₃), 15.0 (CH₃).

4, 5-diméthyl-2-phénylthiazole



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 97%.

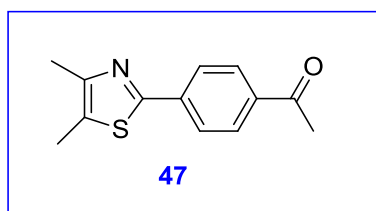
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.30-7.41 (m, 5H, C₆H₅), 2.58 (CH₃), 2.31 (CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

168.5 (C), 151.8 (C), 143.2 (C), 130.4 (CH), 129.9 (CH), 128.4 (CH), 123.3 (C), 20.3 (CH₃), 15.1 (CH₃).

1-(4-(4, 5-diméthylthiazol-2-yl) phényl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 99%.

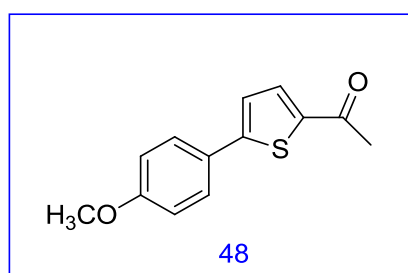
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.03 (d, J = 8.6, 2H, C₆H₂H₂), 7.99 (d, J = 8.4, 2H, C₆H₂H₂), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.45(CH₃), 2.30 (CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

190.0 (C=O), 168.4 (C), 152.4 (C), 147.3 (C), 136.2 (C), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 123.2 (C), 56.6 (OCH₃), 26.3 (CH₃), 21.0 (CH₃), 15.1 (CH₃).

1-(5-(4-méthoxyphényl) thiophèn-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 70%.

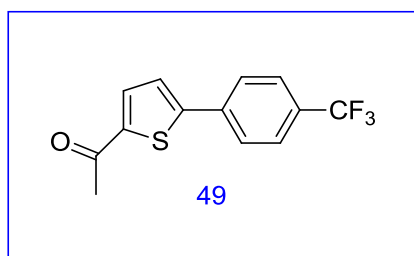
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

7.99 (d, J = 8.4, 2H, C₅H₂S), 7.72 (d, J = 4.0, 1H, C₅H₂S), 7.58 (d, J = 8.6, 1H, C₆H₂H₂), 7.08 (d, J = 4.0, 2H, C₆H₂H₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

189.1 (C=O), 160.7 (C), 147.3 (C), 141.1 (C), 134.2 (CH), 129.0 (CH), 128.0 (C), 114.3 (CH), 55.3 (OCH₃), 26.6 (CH₃).

1-(5-(4(trifluorométhyl)phényl) thiophène-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 87%.

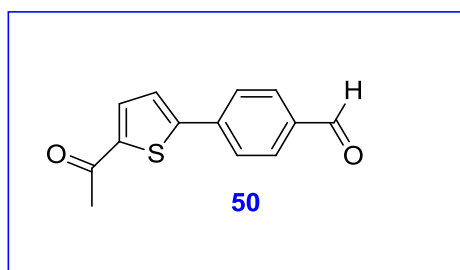
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

7.94 (d, $J = 4.0$, 2H, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$), 7.89 (d, $J = 4.0$, 1H, $\text{C}_5\text{H}_2\text{S}$), 7.74 (d, $J = 8.6$, 1H, $\text{C}_6\text{H}_2\text{H}_2$), 7.64 (d, $J = 8.4$, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2\text{H}_2$), 2.52 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

190.1 (C=O), 147.7 (C), 141.3 (C), 137.2 (C), 134.4 (CH), 130.1 (CH), 129.2 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (C), 26.6 (CH_3).

4-(5-acétylthiophène-2-yl) benzaldéhyde



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 92%.

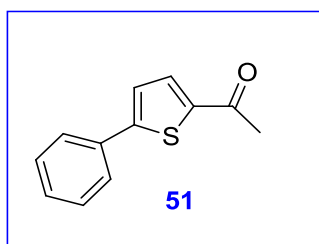
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz):

9.80 (CHO), 7.92-7.88 (m, 6H, $\text{C}_4\text{H}_2\text{S}$ et C_6H_4), 2.50 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm):

190.4 (C=O), 188.2 (CHO), 147.0 (C), 141.4 (C), 139.2 (C), 134.5 (CH), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 26.6 (CH_3).

1-(2-phénylthiophène-5-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 98%.

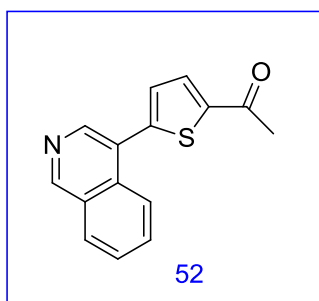
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

7.88-7.51 (m, 7H, C₄H₂S et C₆H₅), 2.58 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

190.0 (C=O), 147.1 (C), 141.2 (C), 134.5 (CH), 133.0 (C), 130.7 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 26.8 (CH₃).

1-(5-(isoquinolin-4-yl) thiophène-2-yl) éthanone



Aspect du produit : Huile incolore.

Rdt = 94%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz):

8.90 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 8.44 (s, 1H, NCHCHC₃C₄H₄), 7.92-7.88 (m, 3H, NCHCHC₃C₄H₄ et C₄H₂S), 7.59-7.42 (m, 3H, NCHCHC₃C₄H₄), 2.50 (CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm):

190.1 (C=O), 150.8 (CH), 147.2 (C), 142.6 (CH), 141.0 (C), 134.2 (CH), 131.9 (C), 130.0 (C), 128.1(CH), 125.2 (CH), 123.5 (CH), 26.8 (CH₃).

*Chapitre 2 : Évaluation biologique et Docking
moléculaire des complexes métal-carbènes N-
hétérocycliques*

1. Introduction

L'état présent des connaissances sur la structure d'une molécule biologique confère à cette dernière une structure générale type : une partie chimiofonctionnelle contribuant à la liaison de la molécule avec le récepteur correspondant et une partie biofonctionnelle responsable de l'activité biologique. Chaque molécule douée d'une activité biologique prend une structure spécifique de cette action, et dont la détermination permet d'obtenir un modèle, ou pharmacophore, qu'on retrouve chez toutes les molécules aux propriétés analogues. Les forces d'interactions entre la drogue et le récepteur peuvent être, suivant les cas, de nature polaire, ionique, ou bien dues à des liaisons hydrogène ou à des forces de Van der Waals.

En effet, l'étude pharmacologique de complexes et ses dérivés a permis de mettre en évidence des propriétés pharmacologiques, particulièrement intéressantes dans plusieurs domaines.⁹¹ En outre, des activités médicales intéressantes des complexes NHCs, tel que l'activité anti-oxydant, antimicrobienne, anticancéreuse, anti-inflammatoire et inhibitrice des enzymes ont été également décrites.⁹²

Dans ce contexte, nous avons donc envisagé de procéder, la synthèse des sels et complexes NHCs de l'imidazole ou du benzimidazole substitués par différent agents alkylants, puis la détermination de leur pouvoir inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) ainsi que leur activité antimicrobienne.

2. Rappel sur l'activité antibactérienne

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique d'amplitude croissante, notamment avec l'accroissement des maladies infectieuses de plus en plus difficiles à traiter.⁹³ Cette résistance augmente à un rythme alarmant, particulièrement suite à l'apparition de multi résistances parmi les bactéries à Gram négatif associées à la production de β -lactamases, qui sont devenues une préoccupation réelle dans le monde entier. Cependant, la résistance microbienne croissante aux antibiotiques utilisés, nécessite aujourd'hui la recherche de nouveaux composés ayant des effets potentiels contre les bactéries pathogènes.

⁹¹ D. Pizzirani, A. Bach, N. Realini, A. Armirotti, L. Mengatto, I. Bauer, S. Girotto, C. Pagliuca, M. De Vivo, M. Summa, A. Ribeiro, D. Piomelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 485

⁹² J. Zhong, L. Li, X. Zhu, S. Guan, Q. Yang, Z. Zhou, Z. Zhang, Y. Huang, *Biomater.Sci.* **2015**, 6, 43.

⁹³ Winum, J-Y.; Scozzafava, A.; Montero. J-L.; Supuran, C. T. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, 16, 1.

2.1. Généralités sur les bactéries

La bactérie est un microorganisme unicellulaire de petite taille. La cellule bactérienne présente une organisation procaryote et diffère de façon marquée des cellules eucaryotes des animaux et des plantes.

La composition de la bactérie varie selon le groupe bactérien. Il est possible de distinguer des affinités tinctoriales par coloration, ainsi il existe des bactéries à Gram positif et celles à Gram négatif.⁹⁴

Comme toute cellule, les bactéries sont constituées d'une membrane cellulaire, d'un cytoplasme qui contient de nombreux ribosomes et un chromosome fait d'ADN à double brin, en général unique, circulaire, c'est le patrimoine génétique de la cellule, des protéiques et éventuellement des plasmides d'une paroi, ou membrane, lui donnant sa forme, sa rigidité et ses antigènes. Certaines bactéries sont mobiles grâce à des cils vibratiles.⁹⁵

2.2. Techniques d'études *in-vitro* du pouvoir antimicrobien

Dans la littérature il y a divers méthodologies utilisées pour prouver l'activité antimicrobienne. En générale, l'insolubilité de certains composés dans les milieux aqueux est largement utilisée en microbiologie, ce qui explique la variété des techniques utilisées.

En fonction de la souche microbienne, les échantillons testés et la méthode choisie, différents milieux de culture peuvent être employés. Les différents protocoles peuvent ainsi être classés selon le milieu dans lequel se fait la diffusion du composé, soit liquide ou solide.^{96,97} Les différentes méthodes d'évaluation de l'activité antimicrobienne sont indirectement liées entre eux. On peut citer quelques techniques comme l'étude en milieu liquide⁹⁸ et l'étude sur milieu solide.⁹⁹

⁹⁴ M. F. Beylier-Maurel, *RivistaItalia*, **2000**, 283, 58.

⁹⁵ Baser K.H.C and Buchbauer G, **2010**. Handbook of essential oils: Science, Technology, and Applications. Ed. Taylor and Francis Group, LLC. United States of America. 994p.

⁹⁶ M. D. Smith, P. L. Navilliat, *J. Microbiol. Meth.* **1997**, 28, 21.

⁹⁷ M. Lahlou, *Phytotherap. Research.* **2004**, 18, 435.

⁹⁸ M. F. Beylier-Maurel, *RivistaItalia*. **2000**, 58, 283

⁹⁹ J. L. Fauchère, J. L. Avril, *Ellipses*, **2002**.

3. Rappel sur l'activité anticholinestérase (AChE/BChE)

L'acétylcholinestérase (AChE) est une protéine exprimée dans le système nerveux et sanguin des eucaryotes et appartient à une famille d'enzyme qui catalyse l'hydrolyse du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) en choline et en acide acétique, elle est située principalement dans la fente synaptique. Le principal rôle biologique de l'acétylcholinestérase est la régulation de la transmission de l'influx nerveux en assurant l'hydrolyse rapide de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques centrales et périphériques, afin de permettre aux neurones cholinergiques de revenir à l'état de repos après leur activation par des influx nerveux.¹⁰⁰

Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la concentration d'acétylcholine est diminuée, ce qui explique les troubles cognitifs observés. L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage. La solution pour augmenter le taux d'acétylcholine au niveau synaptique consiste alors à diminuer sa dégradation, ceci en inhibant l'action de l'acétylcholinestérase.¹⁰¹

Il existe aujourd'hui, sur le marché, plusieurs médicaments différents qui inhibent l'acétylcholinestérase comme par exemple le donepezil, la physostigmine, la galantamine, la rivastigmine, et la tacrine dont le rôle essentiel est de bloquer l'action de l'acétylcholinestérase afin de limiter la diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral et donc améliorer les fonctions cérébrales chez les patients.¹⁰²

3.1. Mesure de l'activité enzymatique

L'activité enzymatique est influencée à la fois par des propriétés spécifiques à l'enzyme (concentrations des substrats, activateurs, et inhibiteurs) et par des effets non spécifiques. L'activité enzymatique se mesure par la vitesse de la réaction de transformation du substrat S en produit P. Si la spécificité de l'enzyme est large, c'est-à-dire si elle tolère plusieurs substrats, la vitesse de la réaction est généralement caractéristique d'un substrat

¹⁰⁰ A. A. Brett, A. Webster Andrew, *Third Edition*, 2011, 631.

¹⁰¹ F. Nourhashémi, *La Revue de Médecine Interne* 2006, 27, 8, 585.

¹⁰² T. G. Grossberg, *Curr. Ther. Res.* 2003, 64, 216.

donné. Dans ce cas assez répandu, l'expression des résultats de la mesure d'une activité enzymatique dépendra au premier chef de la nature du substrat choisi.¹⁰³

3.2. Evaluation *in vitro* de l'activité enzymatique

L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur métabolisée par deux enzymes, l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE). L'AChE localisée dans la région terminale du nerf est responsable de la métabolisation de l'acétylcholine libérée lors de la "mise à feu" neuronale. La BChE, également connu sous le nom de pseudocholinestérase, cholinestérase non spécifique, a une fonction physiologique incertaine. Ceci a été démontré par l'identification d'une petite population d'individus qui ne produisent pas l'enzyme BChE due à une variation génétique, mais dont l'organisme semble fonctionner normalement.

3.3. Mesure de la concentration inhibitrice médiane (IC₅₀)

La concentration maximale inhibitrice médiane (IC₅₀) représente la concentration d'un médicament requise pour une inhibition *in vitro* maximale de 50%. C'est une mesure quantitative de l'efficacité d'une substance pour inhiber une fonction biologique ou biochimique spécifique.

4. La modélisation moléculaire des complexes NHCs

La chimie théorique est devenue un partenaire indispensable de la synthèse organique grâce au développement des moyens informatiques et la puissance des ordinateurs qui n'a cessé d'évoluer d'une année à une autre. Au cours de ces dernières années, l'importante évolution dans le domaine informatique et le progrès réalisés dans les méthodes de calcul de chimie quantique ont permis de donner une bonne prédiction et une bonne description des propriétés électroniques d'une entité donnée.

La modélisation moléculaire est le terme générique regroupant les méthodes qui permettent de simuler le comportement d'un système de particules, elle exploite des lois de la chimie, de la physique et de la biologie dans des programmes informatiques spécifiques afin de calculer des paramètres et des propriétés d'entités chimiques et biochimiques (protéines, acides nucléiques, complexes moléculaires, solides, cristaux, etc...)¹⁰⁴ La modélisation

¹⁰³ Cornish-Bowden « *Cinétique enzymatique* », Collection Grenoble Sciences, EDP Science, **2005**.

¹⁰⁴ A.R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Prentice Hall, New Jersey, **2001**.

moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules.¹⁰⁵

Par contre le Docking moléculaire *in silico* a pour but de prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, ce qui est considérablement plus facile à mettre en œuvre, moins cher et plus rapide que l'utilisation des méthodes biologiques expérimentales.

4.1. Les simulations de *docking*

Le *docking* moléculaire vise à prédire la structure d'un complexe moléculaire à partir des molécules isolées, dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interaction entre deux molécules. Les logiciels de *docking* sont donc des outils très utiles en biologie, pharmacie et médecine, car la plupart des principes actifs sont de petites molécules (ligands) qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique. Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine, le terme *docking* seul est couramment utilisé pour désigner un « *docking* protéine-ligand ». ¹⁰⁶ Le *docking* moléculaire a pour but de déterminer le mode d'interaction d'un complexe formé de deux ou plusieurs molécules, en cherchant des orientations dans l'espace et des conformations favorables pour la fixation d'un ligand à un récepteur.¹⁰⁷ Une simulation par le *docking* comprend essentiellement deux étapes : le *docking* proprement dit et le scoring.

1. La première (le *docking*) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celles qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.
2. La deuxième (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de *docking*. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées.

¹⁰⁵ J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, **2004**, 37.

¹⁰⁶ G. L. Warren, C. W. Andrews, A. M. Capelli, B. Clark, J. LaLonde, M. H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S. F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I. D. Wall, J. M. Woolven, C. E. Peishoff, M. S. Head, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5912.

¹⁰⁷ D. Duhovny, R. Nussinov, H. J. Wolfson, *Efficient unbound docking of rigid molecules*, **2002**.

5. Résultats et discussions

5.1. Activité antimicrobienne

La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI ou MICs) permet de confirmer en général les résultats des tests de la diffusion sur disque. La CMI est définie comme la concentration minimale à laquelle aucune poussée bactérienne n'est observée. Cette méthode, complémentaire de la méthode de diffusion sur disque, est également considérée comme un indicateur fiable de la mesure de l'activité antibactérienne, et peut être utilisée en milieu solide ou liquide, mais la plus économique est celle en milieu solide.

Les résultats obtenus montrent que tous les complexes testés présentent un potentiel antimicrobien. Les CMI des différents produits ont été déterminés et rassemblées dans le

Tableau 20.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

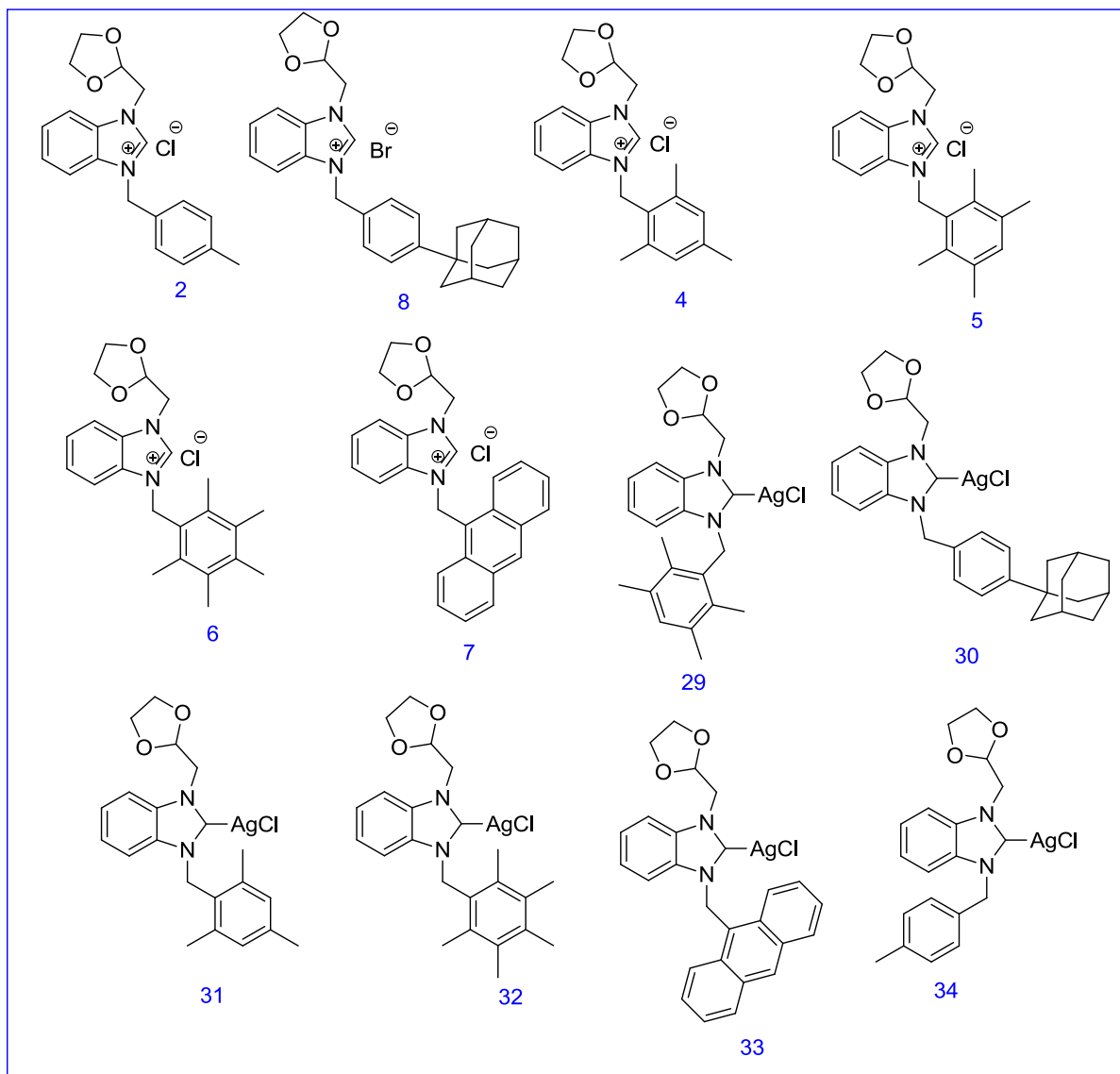


Schéma 39 : Structures des sels et complexes testés.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

Tableau 22. Activités antibactérienne et antifongique (CMI en µg /mL) des sels **2-8** et complexes **29-34**.

Produits	Bactérie			Fungi	
	Gram-négative		Gram-positive		
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
2	NA	800	100	200	800
4	NA	800	100	200	400
5	NA	800	NA	800	NA
6	NA	200	NA	400	400
7	NA	800	NA	NA	NA
8	NA	25	NA	0.78	3.12
29	6.25	6.25	25	200	3.12
30	50	25	25	12,5	6,25
31	12.5	12.5	25	25	1.56
32	12.5	12.5	25	100	3.12
33	12.5	6.25	12.5	50	1.56
34	25	25	25	400	1.56
<i>Ampicilline</i>	12.5	400	3.12	-	-
<i>Tétracycline</i>	0.78	12.5	0.2	-	-
<i>Amphotericine B</i>	-	-	-	0.05	0.1
<i>Voriconazole</i>	-	-	-	0.4	0.4

Les produits **2-8** et **29-34** ont été évalués pour leur activité antibactérienne contre des souches à Gram positif (*Staphylococcus aureus*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*, *P. Aeruginosa*). L'activité antifongique contre deux souches de levure (*Candida albicans* et *C. glabrata*) a été également testée. L'*Ampicilline* et la *Tétracycline* ont été utilisées comme médicaments standards pour les souches bactériennes et l'*Amphotéricine B* et le *Voriconazole* pour les souches fongiques respectivement. L'étude a été réalisée dans le DMSO qui représente un solvant stérile, ne favorisant pas la croissance des bactéries. L'activité antimicrobienne de nos échantillons a été évaluée à une concentration 1,56 à 800µg / mL contre les bactéries et les champignons.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

Au préalable, nous avons évalué l'activité antibactérienne de nos sels de benzimidazolium contre la *P. Aeruginosa*; les composés **2-8** n'ont montré aucune activité antibactérienne car ils n'ont pas inhibé la croissance des bactéries. Ensuite, nous avons examiné les sels avec *E. coli* et *S. aureus* mais les résultats restent également insatisfaisants. Comme nous l'avons illustré dans le **Tableau 20**, tous les autres composés ont inhibé la croissance de toutes les bactéries et les souches fongiques. Parmi tous les complexes Ag (I) NHCs étudiés, une très bonne activité antibactérienne a été observée dans le cas du le complexe **33** avec une concentration entre 6.25 à 12.5 µg / mL. De même, le complexe **29** présente une bonne activité inhibitrice (25 µg / mL) contre les bactéries à Gram négatif. La plupart des complexes testés ont démontré une bonne activité contre les bactéries à Gram positives et à Gram négatifs avec des valeurs de CMI entre 6,25 et 25 µg / mL. Néanmoins, dans cette étude, le complexe **29** s'est montré très actif même que le médicament standard Ampicillin envers la *Pseudomonas aeruginosa*, enregistrant une concentration minimale inhibitrice (CMI) de 6.25 µg / mL. La faible activité de certains composés observés lors de nos tests est due probablement à l'existence d'une résistance de ces souches.

Parmi les champignons testés, la *C. glabrata* a montré une sensibilité relativement élevée vis-à-vis des complexes **34-29**. Les composés **29** et **30** ont donné par contre une meilleure activité inhibitrice contre la *C. albicans* avec des CMI de 12,5 à 25 µg / mL. En conclusion, les résultats indiquent que les complexes Ag-NHCs sont plus actifs que les sels de benzimidazolium correspondants.

5.2. L'activité anticholinestérase (AChE/BChE)

5.2.1. Evaluation de l'activité anti-cholinestérase de complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs

5.2.1.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base de benzimidazole 18-23

Dans cette partie nous allons évaluer l'activité inhibitrice de la cholinestérase des complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs **18-23**, en utilisant la méthode décrite par Ellman et *al.* Tous les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 21**.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

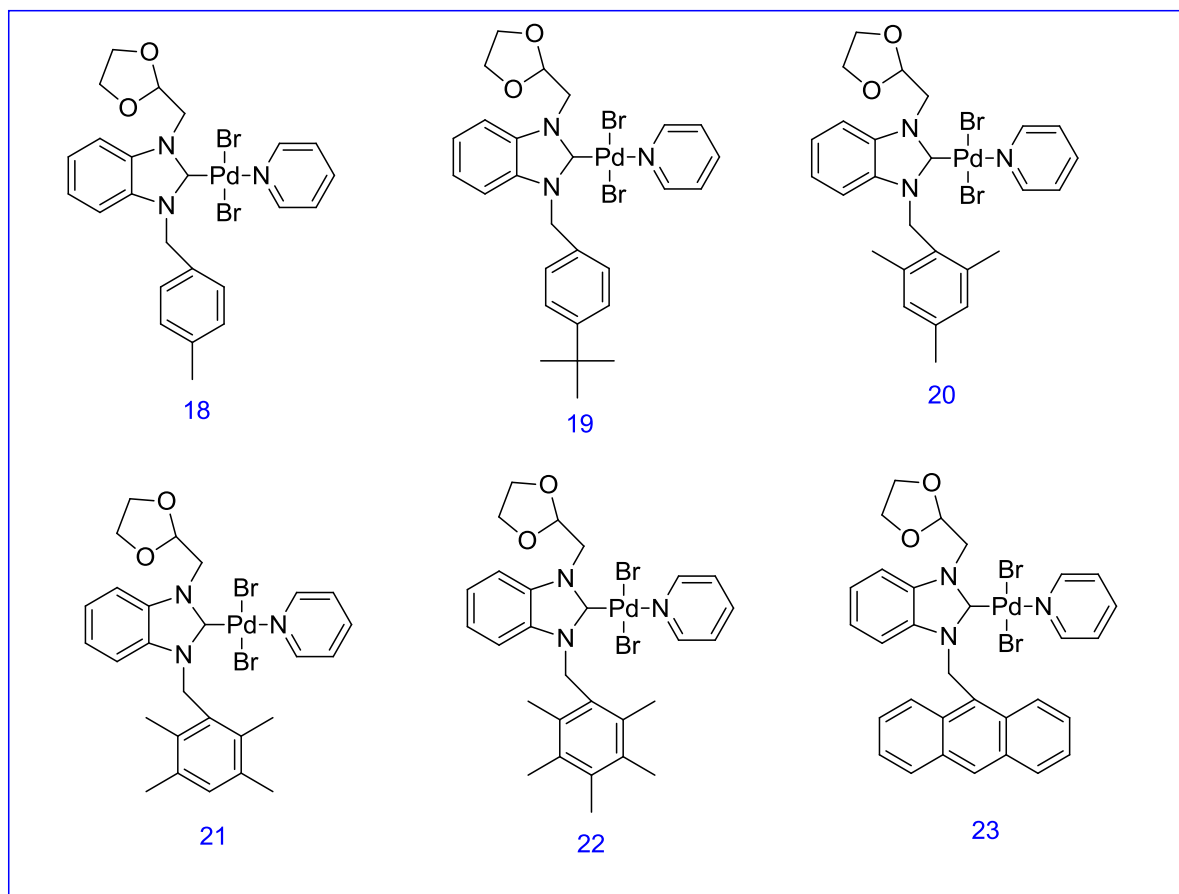


Schéma 40 : Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base de benzimidazole inhibiteurs du cholinestérase.

Tableau 23. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC_{50}) des complexes **18-23** anti-AChE

Produits	Activité inhibitrice de l'AChE
	IC_{50} μ M/mL
18	4.94 \pm 0.28
19	40.03 \pm 1.40
20	30.23 \pm 0.66
21	13.15 \pm 1.13
22	9.06 \pm 0.21
23	7.38 \pm 0.33
Ref ^a	6.27 \pm 1.15

a : Galantamine

À partir des données de l'activité anti-cholinestérase présentés dans le **Tableau 21**, on peut constater que tous nos complexes ont montré des activités inhibitrices remarquables avec

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 4.94 ± 0.28 et 40.03 ± 1.40 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Le composé **18** a montré une inhibition très puissante à la fois contre l'AChE et la BChE dont les valeurs d'IC₅₀ sont de 4.94 ± 0.28 $\mu\text{M}/\text{mL}$ et 5.73 ± 0.22 $\mu\text{M}/\text{mL}$ respectivement, il représente en effet une activité plus élevée que le médicament standard galantamine. Une très bonne activité a été enregistrée vis-à-vis l'AChE pour les complexes **21**, **22** et **23** avec des valeurs d'IC₅₀ très proches entre 7.38 ± 0.33 $\mu\text{M}/\text{mL}$ et 13.15 ± 1.13 $\mu\text{M}/\text{mL}$. De même, les deux complexes **19** et **20** ont exhibé une bonne activité anticholinestérase vis-à-vis l'AChE avec des IC₅₀ comprises entre 30.23 ± 0.66 $\mu\text{M}/\text{mL}$ et 40.03 ± 1.40 $\mu\text{M}/\text{mL}$.

Tableau 24. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC₅₀) des complexes **18-23** anti-BChE.

Produits	Activité inhibitrice de la BChE
	IC ₅₀ $\mu\text{M}/\text{mL}$
18	5.73 ± 0.22
19	21.28 ± 0.74
20	10.04 ± 0.10
21	16.99 ± 0.35
22	4.21 ± 0.11
23	19.00 ± 0.16
Ref ^b	34.75 ± 1.99

a : Galantamine

Pour la BChE tous les complexes **18-23** ont des activités inhibitrices meilleures que le médicament standard galantamine. Les complexes **18** et **22** montrent une très forte activité contre la BChE avec une concentration d'inhibition de 5.73 ± 0.22 $\mu\text{M}/\text{mL}$ et 4.21 ± 0.11 $\mu\text{M}/\text{mL}$ respectivement. De même, les autres quatre composés **19**, **20**, **21**, **23** ont des activités inhibitrices meilleurs que le médicament standard avec des valeurs d'IC₅₀ égales à 21.28 ± 0.74 $\mu\text{M}/\text{mL}$, 10.04 ± 0.105 $\mu\text{M}/\text{mL}$, 16.99 ± 0.35 $\mu\text{M}/\text{mL}$, 19.00 ± 0.16 $\mu\text{M}/\text{mL}$ respectivement.

5.2.2. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole testés

A la fin de cette partie, nous avons évalué l'activité anticholinestérase des complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole **24-28**, en utilisant la méthode décrite

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

précédemment (méthode d'Ellman). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

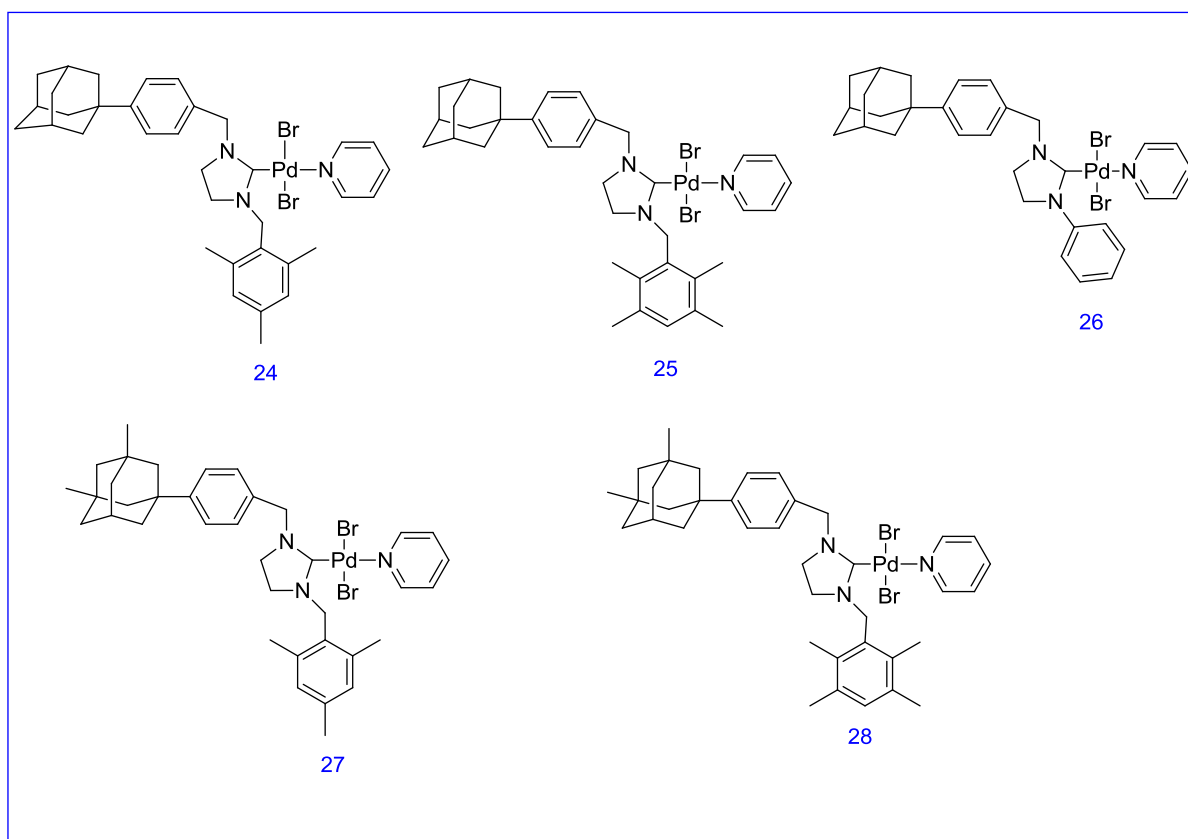


Schéma 41 : Les complexes PEPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

Tableau 25. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC_{50}) des complexes **24-28** anti-AChE.

Produits	Activité inhibitrice de l'AChE
	IC_{50} μ M/mL
24	68.54±6.20
25	21.57±0.23
26	32.68±0.40
27	59.94±4.16
28	136.33±3.62
Ref^b	6.27±1.15

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

Tous nos produits présentés une bonne d'inhibition de l'AChE avec des valeurs d'IC₅₀ comprises entre 21.57 et 136.33 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Comme nous avons mentionné dans le tableau ci-dessus, l'échantillon **25** montre une activité inhibitrice de l'AChE plus puissante avec une valeur d'IC₅₀ égale à $21.57 \pm 0.23 \mu\text{M}/\text{mL}$. En outre, les autocomposés (**24-28**) offrent une bonne activité inhibitrice contre l'AChE avec des valeurs d'IC₅₀ égal à 32.68 ± 0.40 , $59.94 \pm 4.16 \text{ Mm}$ respectivement.

Tableau 26. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC₅₀) des complexes **24-28** anti-BChE.

Produits	Activité inhibitrice de la BChE
	IC ₅₀ $\mu\text{M}/\text{mL}$
24	143.57 ± 1.45
25	37.03 ± 1.34
26	15.78 ± 0.39
27	108.14 ± 1.58
28	183.98 ± 3.25
Ref ^a	34.75 ± 1.99

a : Galantamine

En ce qui concerne l'activité inhibitrice de la BChE, le complexe **26** a présenté une activité inhibitrice plus élevée que le médicament standard avec une valeur égale à $15.78 \pm 0.39 \mu\text{M}/\text{mL}$, il est donc 2.2 fois plus actif que la galantamine. Par ailleurs, les échantillons **24** et **27** ont donné une inhibition modérée de la BChE en comparaison avec la galantamine avec une IC₅₀ entre 108.14 ± 1.58 et $143.57 \pm 1.45 \mu\text{M}/\text{mL}$. Les échantillons **24** et **28** ont été estimés comme étant les produits les moins actifs aussi bien pour l'AChE et la BChE avec des valeurs d'IC₅₀ égales à 143.57 ± 1.45 et $183.98 \mu\text{M}/\text{mL}$ respectivement. Tous les complexes testés se sont montrés comme inhibiteurs sélectifs de l'AChE, avec des indices de sélectivités comprises entre 0.48 et 5.54.

5.3. Les complexes d'argent

Tableau 27. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC_{50}) des complexes **29-34** anti AChE.

Produit	Activité inhibitrice de l' AChE
	IC_{50} μ M/MI
29	10.84 ± 0.25
30	27.57 ± 1.19
31	8.56 ± 1.17
32	9.06 ± 0.21
33	41.20 ± 4.50
34	40.03 ± 1.40
Ref ^a	6.27 ± 1.15

a : Galantamine

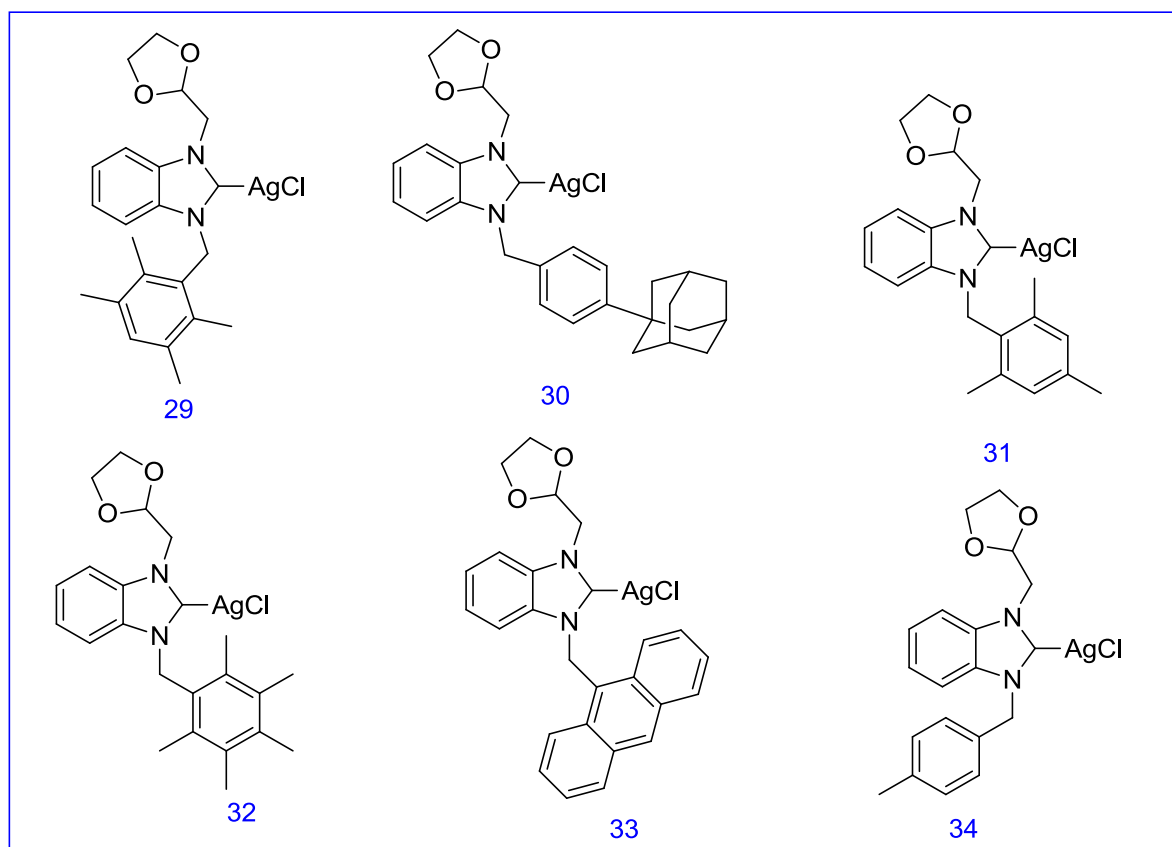


Schéma 42 : Structures des complexes Ag-NHCs testés

Les résultats exposés dans le **Tableau 25** indiquent que les valeurs des IC_{50} sont situés entre $8.56 \pm 1.17 \mu$ M et $41.20 \pm 4.50 \mu$ M pour l'AChE. Le complexe le plus actif parmi tous

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

les complexes testés était le **31** avec une valeur de IC_{50} égale à $8.56 \pm 1.17 \mu\text{M}$, suivi par les composés **29**, **30** et **31** qui ont montré également de bonnes activités inhibitrices avec des valeurs de IC_{50} de $9.06 \pm 0.21 \mu\text{M}$, $10.84 \pm 0.25 \mu\text{M}$ et de $27.57 \pm 1.19 \mu\text{M}$ respectivement. En revanche, le complexe **32** ($IC_{50} = 41.20 \pm 4.50 \mu\text{M}$) et le complexe **33** ($IC_{50} = 40.03 \pm 1.40 \mu\text{M}$) sont les moins actifs par rapport à la galantamine ($IC_{50} = 6.27 \pm 1.15 \mu\text{M}$).

Tableau 28. Concentrations inhibitrices expérimentales (IC_{50}) des complexes **29-34** anti BChE.

Produit	Activité inhibitrice de la BChE
	$IC_{50} \mu\text{M/mL}$
29	30.66 ± 0.49
30	39.92 ± 0.45
31	12.48 ± 0.21
32	21.28 ± 0.74
33	5.05 ± 0.30
34	23.34 ± 0.27
Ref ^a	34.75 ± 1.99

a : Galantamine

Pour l'activité inhibitrice de la BChE, presque tous les complexes ont montré des activités meilleures que celle de la galantamine (produit standard). En effet, le composé **33** est le meilleur inhibiteur de la BChE avec une $d'IC_{50}$ égale à $5.05 \pm 0.30 \mu\text{M}$.

De même, le composé **30** a montré une puissante activité d'inhibition avec valeur d' IC_{50} plus élevée ($13.27 \pm 1.20 \mu\text{M}$). En outre, les composés **29**, **31** et **33** ont aussi présenté une excellente activité inhibitrice de la BChE avec des valeurs d' IC_{50} allant de $21.28 \pm 0.74 \mu\text{M}$, $29.58 \pm 0,71$; 29.58 ± 0.71 à $30.66 \pm 0.49 \mu\text{M}$ respectivement. En revanche, seul le composé **30** a montré une activité inférieure à celle du produit de référence ($IC_{50} = 39.92 \pm 0.45 \mu\text{M}$).

D'autre part, tous les complexes testés ont montré une affinité inférieure pour la BChE que pour la galantamine à l'exception du composé **33** qui était 8.16 fois plus sélectif. Par ailleurs, les autres complexes se sont révélés comme inhibiteurs sélectifs de l'AChE plus que le médicament standard. On remarque l'augmentation de la sélectivité vis-à-vis de l'AChE plus particulièrement pour le composé **29**, qui était 2.83 fois plus sélectif que le médicament standard, et le produit **32** qui était 2.35 fois plus sélectif que la galantamine.

6. Docking moléculaire

6.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs

6.1.1. Les complexes PEPPSI-Pd(II)-NHCs à base d'imidazole

La réalisation de la modélisation par le *Docking* moléculaire a pour objectif principal d'étudier le mode de liaisons possibles des cinq complexes de palladiums (II) NHC aux sites actifs de l'AChE et de la BChE. L'ensemble des résultats obtenus sont réunis dans le **Tableau 29**.

Tableau 29: Concentration inhibitrice expérimentale (IC₅₀), résultats du *docking* moléculaire et sélectivité des composés 24-28 vis-à-vis l'AChE et la BChE.

Produits	AChE			BChE		
	IC ₅₀ (μM/mL)	Selectivité	Score <i>Docking</i>	IC ₅₀ (μM/mL)	Selectivité	Score <i>Docking</i>
24	68,54±6,20	2.09	52.37	143,57±1,45	0.48	47.9
25	21,57±0,23	1.71	55.4	37,03±1,34	0.58	52.54
26	32,68±0,40	0.48	54.8	15,78±0,39	2.07	67.31
27	136,33±3,62	1.34	49.87	183,98±3,25	0.74	48.13
28	59,94±4,16	1.80	52.04	108,14±1,58	0.55	48.7
Galantamine	6.27 ± 1.15	5.54	57.02	34.75 ± 1.99	0.18	53.04

Les résultats du *docking* moléculaires montrent un accord satisfaisant avec les données expérimentales de l'activité inhibitrice des enzymes *in vitro*. Une analyse approfondie du mode d'interaction pour les composés les plus actifs (composé **25** pour l'AChE et composé **26** pour la BChE) est détaillée. On remarque que le composé **25** a donné une meilleure activité inhibitrice de l'AChE parmi les cinq complexes PEPPSI-Pd-NHCs, cependant il présente un pouvoir inhibiteur 4 fois inférieur à celui de la galantamine car il n'est pas bien positionné dans le site anionique catalytique (CAS) de l'AChE comme dans le cas du produit standard (**Figure 14**).

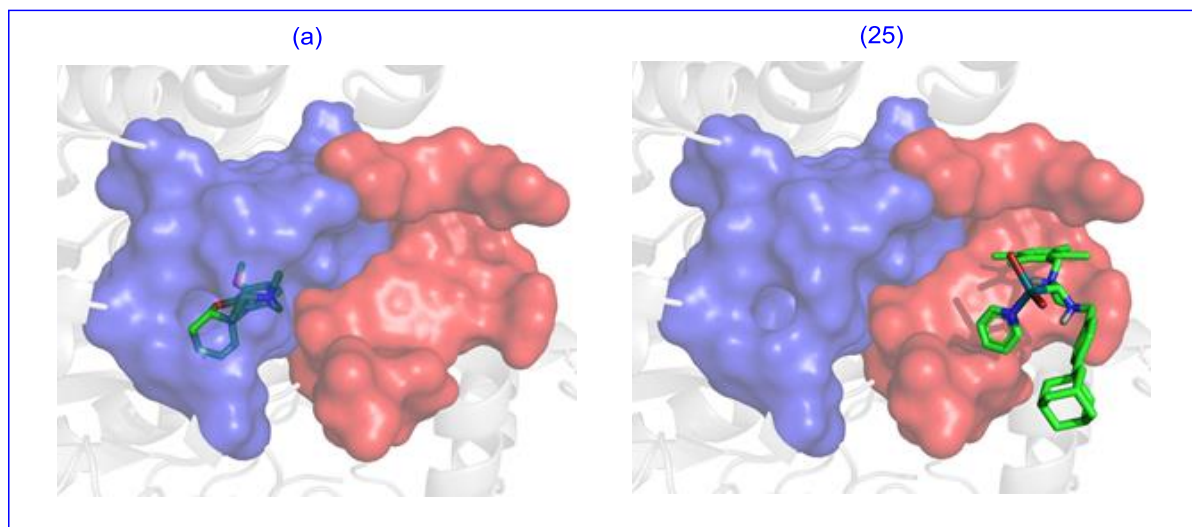


Figure 16: Positionnement de la galantamine (a) et (25) dans le site actif AChE

Le positionnement le plus plausible de chaque composé est présenté comme obtenu par le docking avec de l'or. Le même code couleur que celui de la **Figure 13** est utilisé.

De plus la différence du pouvoir inhibiteur entre ces deux composés peut s'expliquer par le nombre différent d'interactions entre eux et le site actif de l'AChE. En effet, la galantamine est impliquée dans quatre interactions :

- Deux empilements π -cation.
- Un empilement π - π .
- Une liaison hydrogène.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

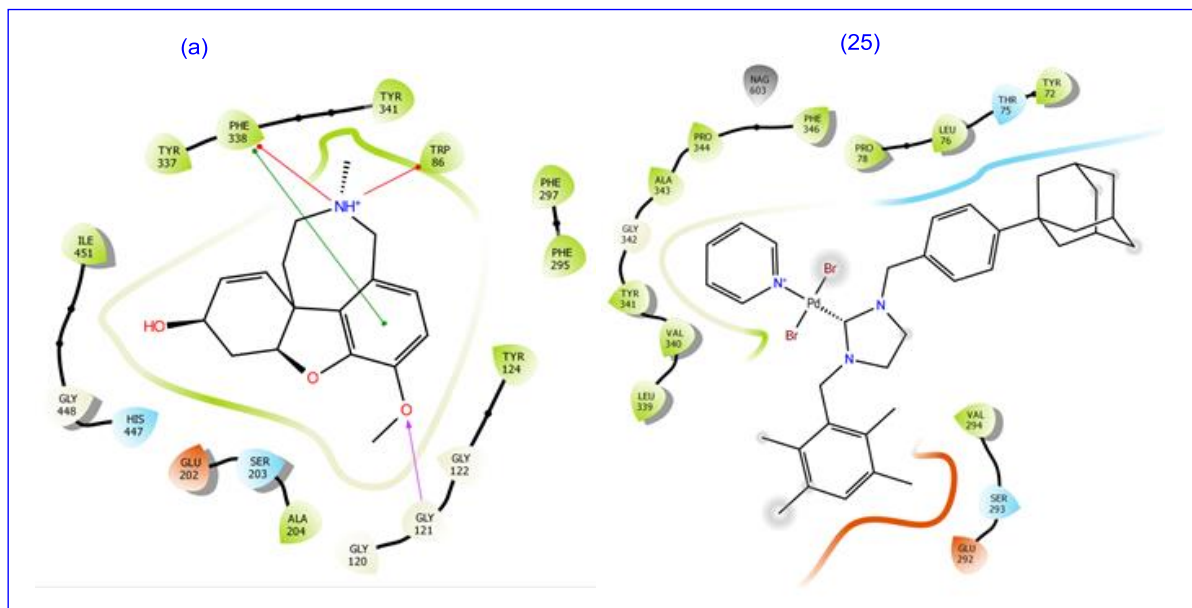


Figure 17: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et le produit (25)

Pour le composé **26** on remarque des interactions plus nombreuses que celles de la galantamine (**Figure 16**).

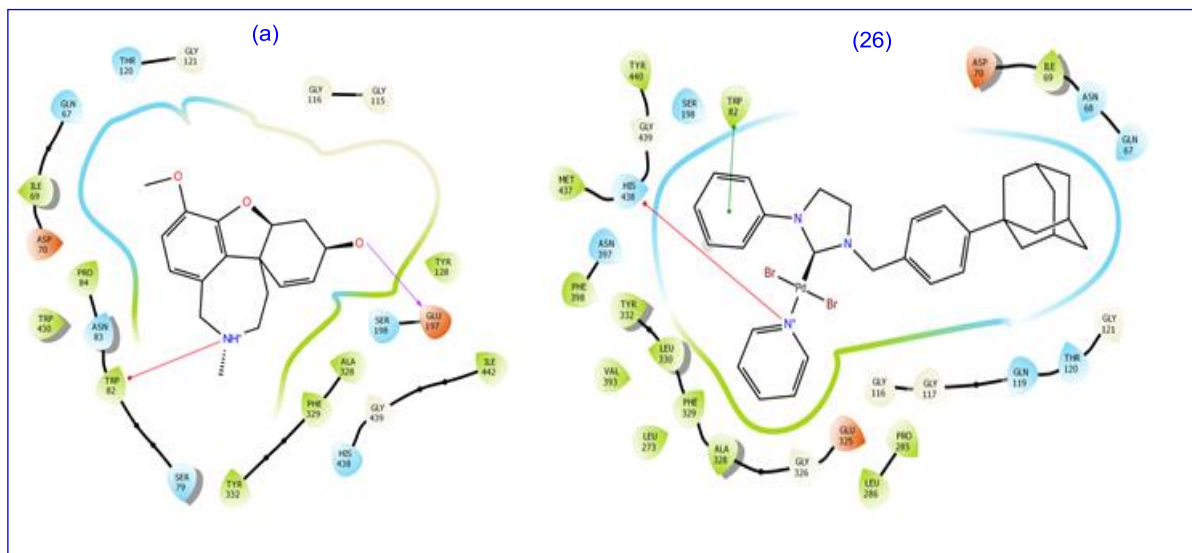


Figure 18: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et (26) dans la totalité de la poche active de la BChE. Le même code couleur que celui de la figure 2 est utilisé

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

Le complexe **26** présente un pouvoir inhibiteur expérimental 2 fois supérieur à la galantamine car il couvre à la fois le CAS et le site anionique périphérique (PAS) de la BChE contrairement à la molécule référence qui se lie uniquement au CAS (**Figure 16**).

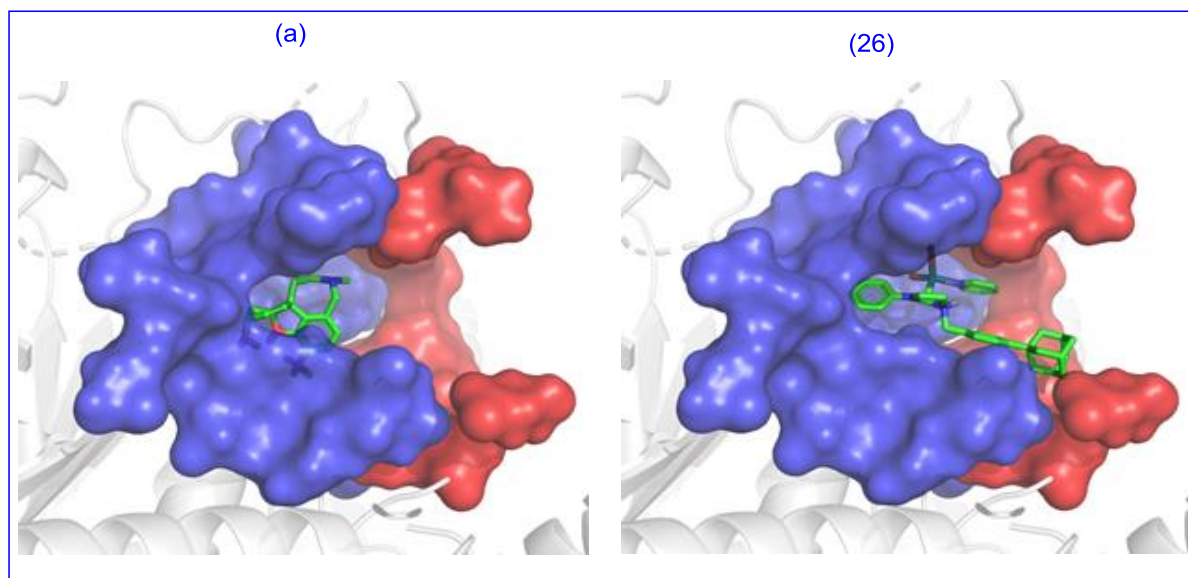


Figure 19: Positionnement de la galantamine (**a**) et (**26**) dans le site actif de la BChE. Le même code de couleur que celui de la figure

6.2. Les complexes d'argent

La modélisation par le *Docking* moléculaire a été réalisée afin d'explorer l'interaction entre les liaisons des composés synthétisés et les sites actifs d'AChE et de la BChE. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le **Tableau 30**.

Tableau 30 : Concentrations inhibitrices expérimentales (IC_{50}), résultats du *docking* moléculaire et la sélectivité des composés **29-34** vis-à-vis l'AChE et la BChE.

Produit	AChE			BChE		
	IC_{50} μ M/mL	Selectivité	Score <i>Docking</i>	IC_{50} μ M/mL	Selectivité	Score <i>Docking</i>
29	10.84 ± 0.25	2.83	54.56	30.66 ± 0.49	0.35	61.67
30	27.57 ± 1.19	1.45	52.20	39.92 ± 0.45	0.69	51.74
31	8.56 ± 1.17	1.55	55.97	13.27 ± 1.20	0.65	66.67

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

32	9.06 ± 0.21	2.35	55.19	21.28 ± 0.74	0.43	63.82
33	41.20 ± 4.50	0.12	50.97	5.05 ± 0.30	8.16	70.99
34	40.03 ± 1.40	0.74	50.93	29.58 ± 0.71	1.53	62.07
Galantamine	6.27 ± 1.15	5.54	57.02	34.75 ± 1.99	0.18	53.04

Les résultats expérimentaux de l'activité anticholinestérase ont montré un accord satisfaisant avec les résultats de la modélisation par le *docking* moléculaire. En effet, le résultat le plus élevé de test *in vitro* a présenté le score du *docking* le plus élevé (**31** pour l'AChE et **33** pour la BChE). Ces composés ont été sélectionnés pour une étude plus approfondie de leur mode de liaison à la fois contre les sites actifs de l'AChE et de la BChE. Le composé **31** montre une activité inhibitrice de l'AChE comparable à celle de la galantamine. Comme illustré dans la **Figure 18**, ces composés couvrent principalement le site anionique catalytique (CAS) de l'AChE. Cependant, la légère différence du pouvoir inhibiteur entre ces deux molécules peut s'expliquer par le nombre de différentes interactions entre elles et le site actif de l'AChE. De même, la galantamine est impliquée dans quatre interactions :

- Deux empilements π -cation.
- Un empilement π - π .
- Une liaison hydrogène.

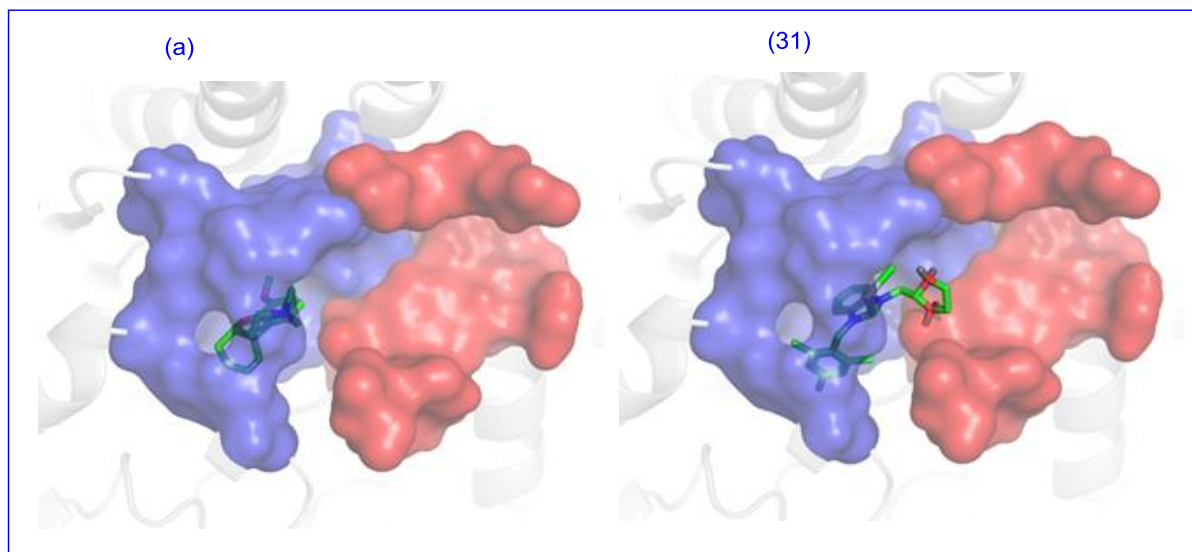


Figure 20: Positionnement de la galantamine (**a**) et le produit (**31**) dans le site actif de l'AChE.

Le positionnement le plus plausible de chaque composé est présenté comme dans le cas de la modélisation avec l'or. Le résidu **Tyr341**, qui recouvre le ligand dans la poche, est négligé pour plus de clarté. La région CAS de la cavité est représentée en bleu et le PAS en rouge. La couleur des atomes de ligand est la suivante: le carbone en vert, l'oxygène en rouge et l'azote en bleu. Les images ont été dessinées à l'aide de PyMol.

Le composé **31** est impliqué dans deux empilements π - π . Les flèches violettes passent à partir du groupement donneur vers le groupement accepteur des liaisons hydrogène, les lignes rouges représentent les interactions π -cation et les lignes vertes l'empilement π - π . Les images ont été réalisées avec le script Ligand Interaction Diagramme de *Schrödinger* suite.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

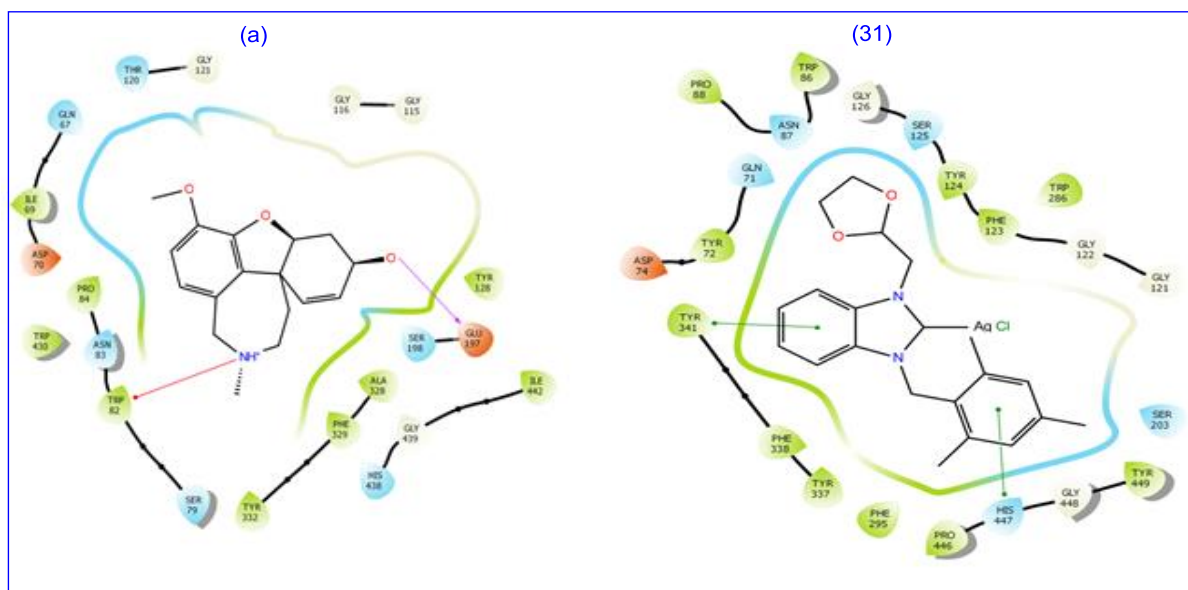


Figure 21: Positionnement de la galantamine (a) et le produit (31) dans le site actif de l'AChE entière.

D'autre part, la galantamine offre un pouvoir inhibiteur expérimental 7 fois plus inférieur que le composé **33** car elle ne couvre que le CAS, contrairement au composé **33** qui se lie principalement au CAS et à une partie du site anionique périphérique (PAS) (**Figure 19**).

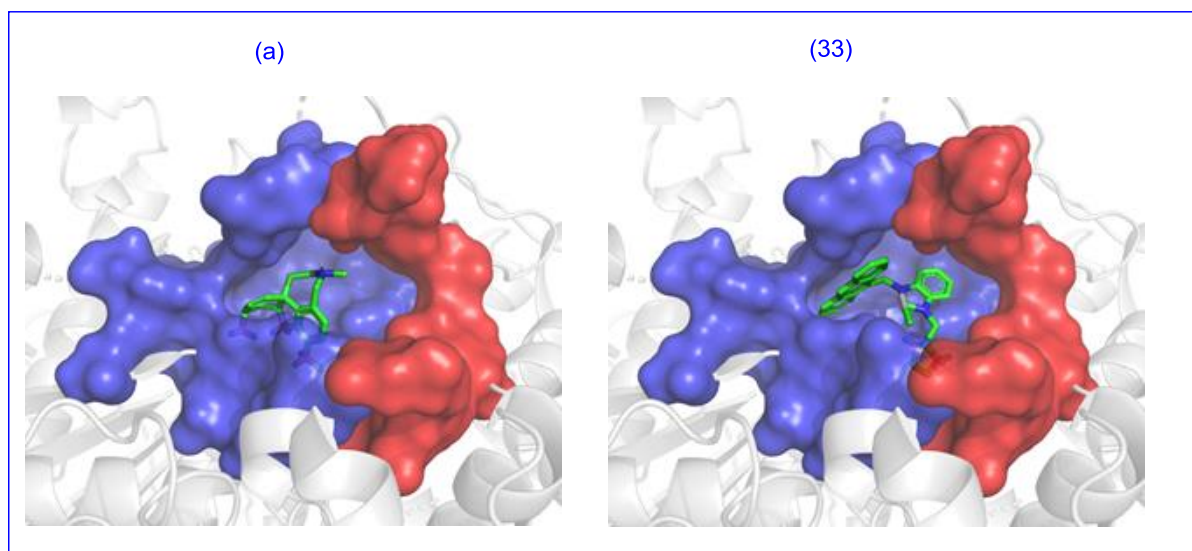


Figure 22: Positionnement de la galantamine (a) et (33) dans le site actif de la BChE

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

De plus, ce dernier composé établit un nombre d'interactions aux sites actifs de la BChE plus élevé que celui de la galantamine. Comme le montre la **Figure 20**, le composé **33** forme cinq empilements π - π avec **Trp82** et une interaction avec **Phe392**, tandis que la galantamine ne forme qu'une liaison hydrogène avec **Glu197** et un empilement π -cation avec **Trp82**.

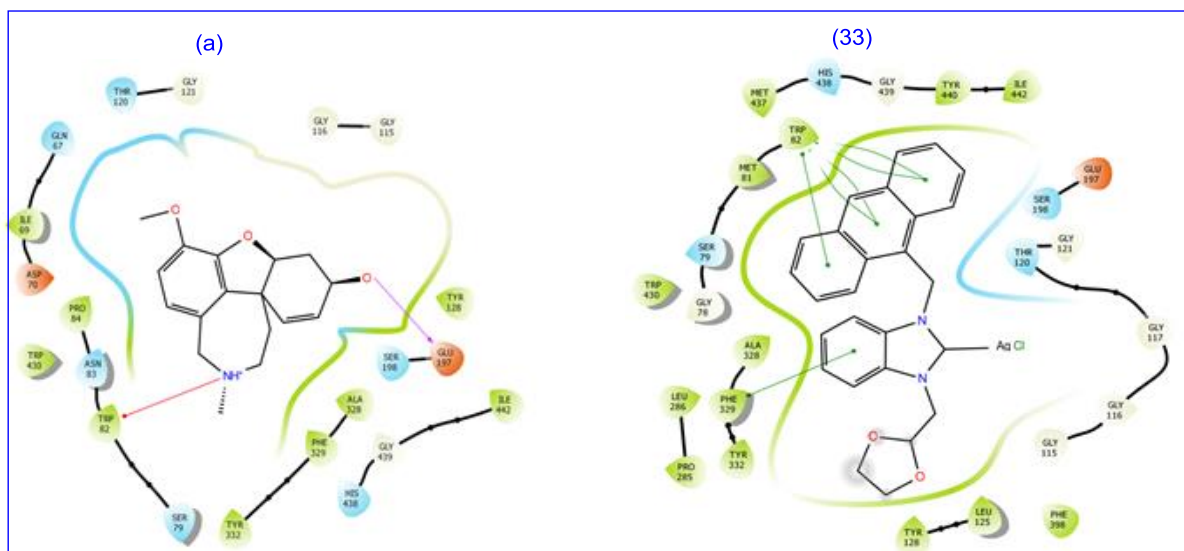


Figure 23: Prédiction du mode de liaison de la galantamine (a) et (33) dans la totalité de la poche active de la BChE

7. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons testées les activités antibactérienne et antifongique sur les sels et complexes d'argent. Les résultats ont indiqué que les complexes Ag-NHCs sont généralement plus actifs que les sels de benzimidazolium de départ.

Par la suites, l'étude de l'activité inhibitrice de la cholinestérase a été réalisé seulement pour les complexes **18-23**, **24-28** et **29-34** à cause des mauvais résultats obtenus précédemment avec les sels de benzimidazolium **2-8** et les sels de imidazolium **13-17**. Nous concluons que les complexes PEPPSI-palladium-NHCs de benzimidazolium présentait des inhibitions anticholinestérase plus élevées que les complexes d'imidazolium.

Partie expérimentale

1. Protocole expérimental d'activité antimicrobienne

Les analyses de CMI des tests antifongiques et antibactériennes ont été réalisées par la méthode décrite par le comité EUCAST EDef 7.3.2 pour l'Europe en utilisant le test BMD (Broth Microdilution)¹⁰⁸ pour les levures, tandis que la méthode CLSI M07-A10¹⁰⁹ a été utilisée pour les bactéries. Les solutions mères du produit à tester sont préparées dans le DMSO (100%) avec une série des dilutions dans des plaques à 96 puits à fond plat.

Pour les levures, un milieu de SDB contient (1% peptone, 2% glucose, pH = 5,6),¹¹⁰ et pour les bactéries, un milieu bouillon LB (Luria-Bertani) contient (1% tryptone, 1% NaCl, 0,5% extrait de levure, pH 7.0).¹¹¹

- Préparation de l'inoculum

Une suspension de levure ($1-5 \times 10^5$ CFU / mL) et de bactéries (1×10^6 CFU / mL) dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) a été préparée. Dans des plaques à 96 puits contenant différentes concentrations des composés synthétisés, on ajoute des volumes égaux pour obtenir la densité cellulaire requise et les concentrations de composés chimiques à tester. Après l'ajout de la solution, les concentrations finales sont comprises entre 0,8-800 mg / L, et les concentrations cellulaires requises pour le test sont de $0.5-2.5 \times 10^5$ CFU / mL pour les levures et de 5×10^5 CFU / mL pour les bactéries. Les plaques sont laissées à température ambiante puis incubées à 37 °C pendant 24 heures pour les levures et à 37 °C pendant 16-18 heures pour les bactéries. Après incubation, la CMI est déterminée par spectrophotométrie à 530 nm pour les levures, et la lecture se fait à l'œil nu.

2. Mode opératoire de l'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase

L'activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et la butyrylcholinestérase (BChE) a été évaluée par la méthode d'Ellman.¹¹² La Galantamine est utilisée comme référence.

¹⁰⁸ M. C. Arendrup, J. Meletiadis, J. W. Mouton, K. Lagrou, P. Hamal, J. Guinea, *Eucast Definitive Document Edef*. **2020**, 7, 2.

¹⁰⁹ CLSI. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition*. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, **2015**.

¹¹⁰ R. Sabouraud, *Ann. Dermatol. Syphil*, **1892**, 3, 1061.

¹¹¹ J. Sambrook, D.W. Russell, *Cold Spring Harbor, NY*. **2001**.

¹¹² G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

La réaction est réalisée dans des boîtes de Pétri à multi-puits (96 puits) de volume total 500 μM . Premièrement, on prépare la solution tampon du phosphate de sodium ($\text{pH} = 8$) avec une concentration de 100 mM, et on prend de 150 μL ce dernier, et 10 μL du substrat dissout dans l'éthanol avec différentes concentrations avec 20 μL d'AChE (5.32×10^{-3} U) ou de BChE (6.85×10^{-3} U). La solution est mélangée et incubée pendant 20 min à 36 °C, puis on ajoute 10 μL de 0.5 mM de (DTNB (acide 5.5-dithiobis-2-nitrobenzoïque). Ensuite, on introduit 10 μL d'iodure de l'acétylthiocholine (0.71 mM) ou 10 μL du chlorure de butyrylthiocholine (0.2 mM). Après, on mesure l'absorbance à l'aide d'un spectrophotomètre BioTek Power Wave XS à 410 nm. L'absorption est enregistrée à 412 nm, pendant 0 min à 15 min, en utilisant un lecteur de microplaques de trois expériences répétées. La concentration des produits nécessaires. Pour inhiber l'activité AChE ou BChE de 50% (IC_{50}) est déterminée par comparaison du taux de réaction des échantillons par rapport à l'échantillon blanc, en utilisant l'équation suivante:

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{E-S}{E} \times 100$$

E: l'activité de l'enzyme sans l'échantillon test.

S: l'activité de l'enzyme avec l'échantillon test.

3. Docking moléculaire

Les coordonnées 3D de l'AChE humain (ID PDB: 4M0E),¹¹³ et BChE (ID PDB: 2XQF), ont été extraites de la banque de données sur les protéines (<http://www.rcsb.org/pdb>). Plus précisément, les résidus dans un rayon de 6 Å autour des inhibiteurs dans les structures cristallines ont été sélectionnés comme site actif.¹¹⁴ Cette sélection a été affinée en ajoutant tout résidu au-delà de 6 Å considéré comme essentiel pour la continuité de la cavité.¹¹⁵ Pour chaque enzyme, la chaîne catalytique et les molécules d'eau situées dans le site de liaison ont

¹¹³ I. Orhan, B. Şener, M. I. Choudhary, A. Khalid, *Journal of Ethnopharmacol.* **2004**, 91, 57.

¹¹⁴ E.H. Mokrani, A. Bensegueni, L. Chaput, C. Beauvineau, H. Djeghim, L. Mouawad. *Mol. inf.* **2019**, 38, 1800118.

¹¹⁵ Demmak R. G, Bordage S., Bensegueni A., Boutaghane N., Hennebelle T., Mokrani E.H., Sahpaz S, *Nat. Prod.Sci.* **2019**, 25, 115.

Chapitre II-2 : Évaluation biologique et Docking moléculaire des complexes métal-carbènes N-hétérocycliques

été conservées. Ensuite, l'assistant de préparation de protéines de Schrödinger ¹¹⁶a été utilisé pour contrôler l'orientation de la chaîne latérale des résidus du site actif, pour définir leur protonation et pour ajouter tous les atomes d'hydrogène. Enfin, l'énergie intramoléculaire a été minimisé et un fichier mol2 a été exporté et utilisé comme structure de départ pour l'amarrage. Les structures 3D des composés étudiés ont été dessinées, minimisées et exportées sous forme de fichiers mol2 à l'aide de Chem3D 16.0 (<http://www.cambridgesoft.com>).

¹¹⁶ Schrödinger Suite 2009 Protein Preparation Wizard. In., Epik version 2.0; Impact version 5.5; Prime version 2.1 edn: Schrodinger, LLC, New York; **2009**.

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était le développement des complexes d'intérêt biologique et catalytique, comportant une unité carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs). Les NHCs constituent une famille de composés hétérocycliques possédant des propriétés chimiques intéressantes, offrant la catalyse des différentes réactions organométalliques et plus précisément la réaction d'arylation des hétéroaryles avec succès.

De notre part, nous avons développé dans la première partie de ce travail, la synthèse de deux nouvelles séries de sels de benzimidazolium **2-8** et d'imidazolium comme précurseurs carbènes *N*-hétérocycliques adamantylés **13-17** avec de bons rendements. Tous les sels sont stables à l'air et à l'humidité. Dans un deuxième lieu, nous avons préparés des complexes Pd-NHCs de type PEPPSI et des complexes d'argent Ag-NHCs à partir des ligands NHCs de départ. Tous les complexes sont originaux et obtenus avec de bons rendements.

La deuxième partie est consacrée à l'étude de pouvoir catalytique et biologique de tous les complexes synthétisés.

Dans le premier chapitre, nous avons évalué l'effet catalytique des complexes de palladium dans la réaction d'arylation directe en position C5 et C2 à partir de 2-acétylfurane, 2-acétylthiophène, 2-carboxaldéhydefurane et 4,5-diméthylthiazole par des halogénures d'aryle. Nous avons constaté que tous les complexes de palladium ont donné un très bon effet catalytique dans le processus d'activation de la liaison C-H. Par ailleurs, Les complexes de palladium (II) à base de benzimidazole sont des catalyseurs homogènes, et par le test d'empoisonnement du catalyseur en présence de mercure nous n'avons observé aucun empoisonnement.

Le deuxième chapitre de cette partie est consacré à l'étude de l'activité biologique et la modélisation moléculaire de nos produits. L'évaluation de l'activité antimicrobienne *in vitro* des complexes Ag (I)-NHCs montrent que la molécule **33** était plus active vis-à-vis des souches comme *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aeruginosa* avec des valeurs de CMI variant entre 6,25 à 12,5 µg / mL. Par contre, les composés **30** et **31** ont donné une meilleure activité inhibitrice des champignons de *C. albicans* avec des valeurs de CMI entre 12,5 à 25 µg / mL.

En ce qui concerne l'activité anticholinestérase (AChE/BChE), les complexes Ag-NHCs ont montré une bonne activité inhibitrice des deux enzymes. Le complexe **33** a présenté

une valeur d'inhibition élevée vis-à-vis l'AChE avec une IC_{50} égale à $8,56 \pm 1,17 \mu\text{M}$. Presque tous nos complexes ont une activité inhibitrice de BChE meilleure que le médicament standard Galantamine. Le composé **33** est considéré comme l'inhibiteur le plus efficace contre la BChE avec une valeur d' IC_{50} de $5,05 \pm 0,30 \mu\text{M}$. Les résultats expérimentaux de l'activité anticholinestérase ont montré un très bon accord avec les résultats du *Docking moléculaire*. En effet, le résultat le plus élevé de test *in vitro* a présenté le score *docking* le plus élevé (**31** pour l'AChE et **33** pour la BChE).

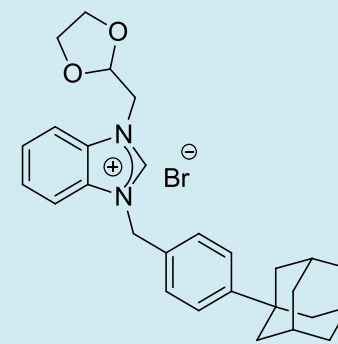
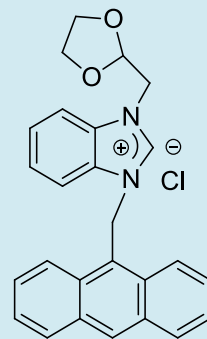
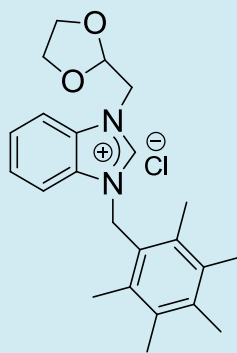
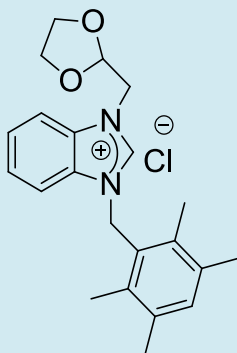
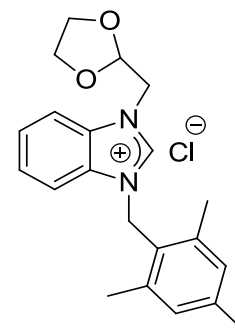
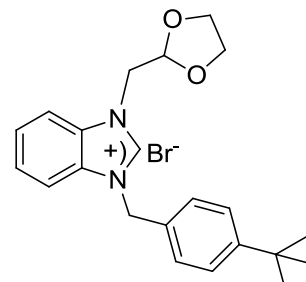
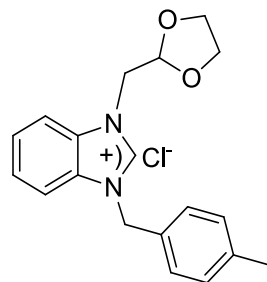
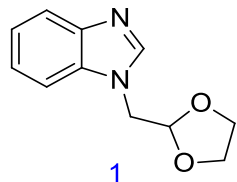
Concernant l'activité anticholinestérase des complexes de type PEPPSI de palladium (II), nous avons remarqué que les PEPPSI-Pd-NHCs imidazole-2-ylidènes ont présenté des activités modérées vis-à-vis l'AChE, par contre leur homologues benzimidazole-2-ylidènes ont des activités plus élevées.

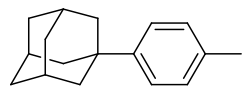
Par ailleurs, toutes les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que la RMN ^1H , la RMN ^{13}C , l'analyse élémentaire et les RX.

Perspectives

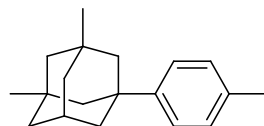
Les résultats obtenus dans le présent travail s'avèrent très encourageants et nous permettent d'envisager de nouvelles perspectives dans lesquelles d'autres complexes analogues à base de platine, cuivre et ruthénium pourraient être élaborées et caractérisées. Des études plus approfondies de leurs activités antimicrobiennes et enzymatiques seront développées. Le potentiel catalytique de ces complexes dans d'autres réactions de couplage tels que les couplages de Suzuki, Sonogashira ou de Heck sera également étudié.

Annexe

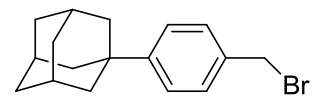




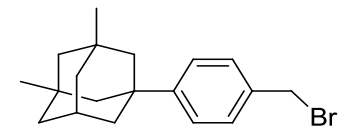
9



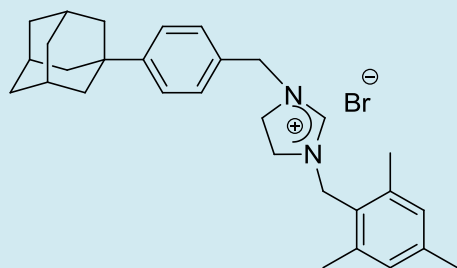
10



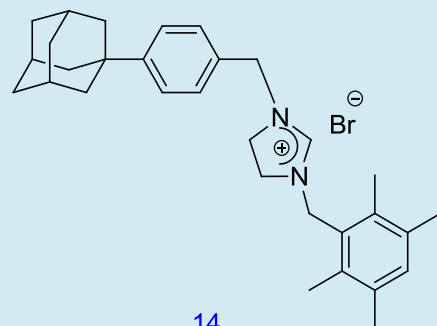
11



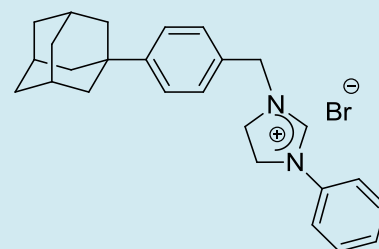
12



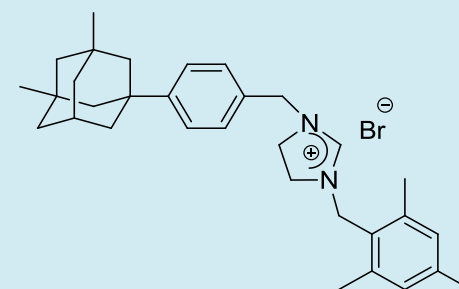
13

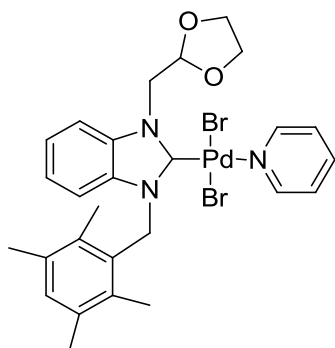


14

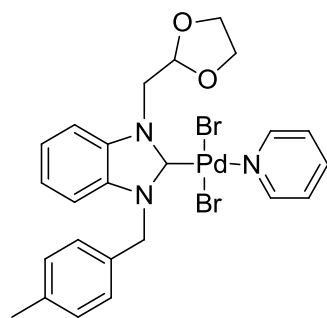


15

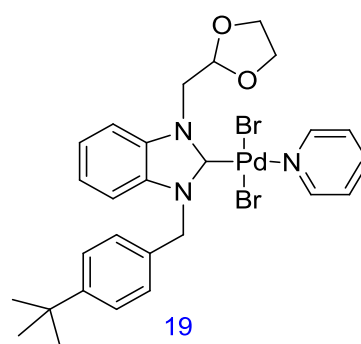




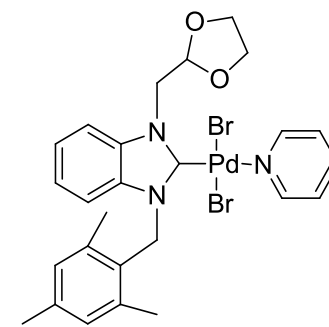
21



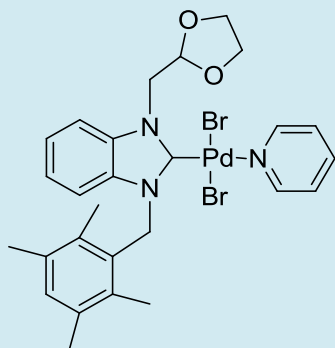
18



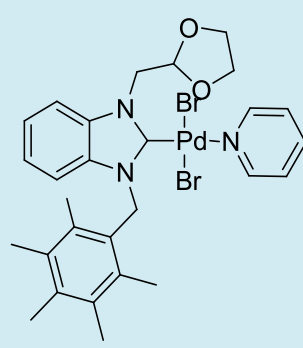
19



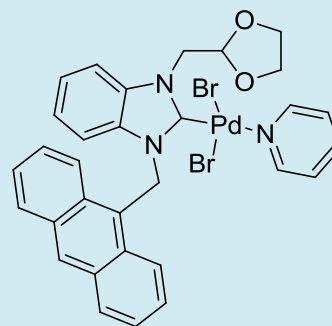
20



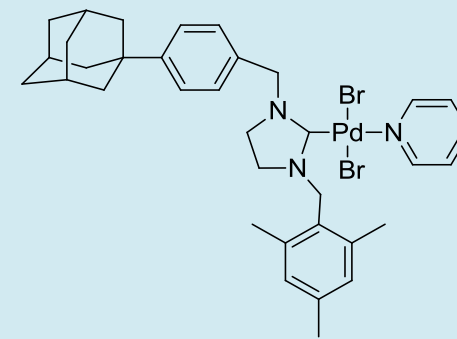
21



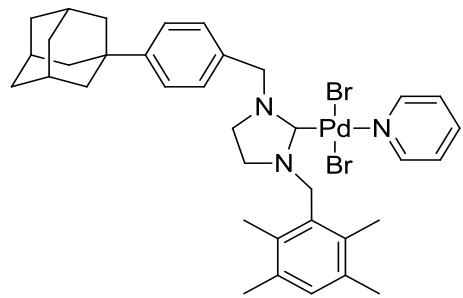
22



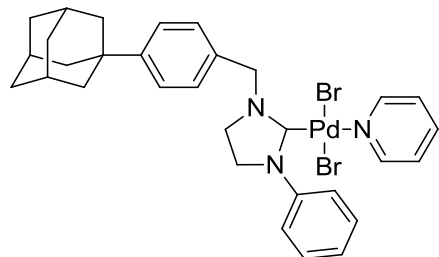
23



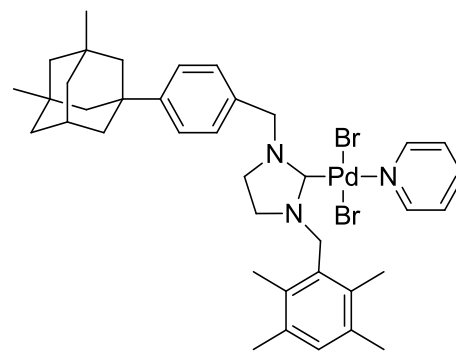
24



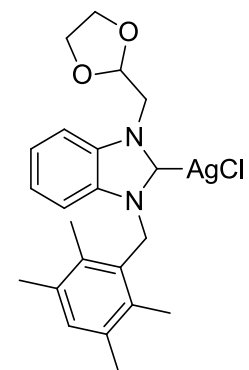
25



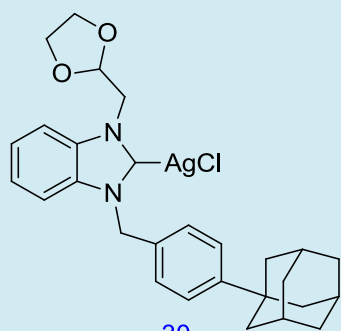
26



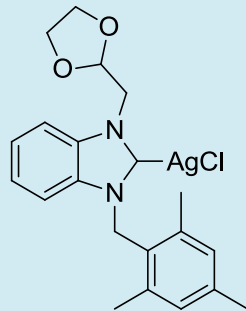
28



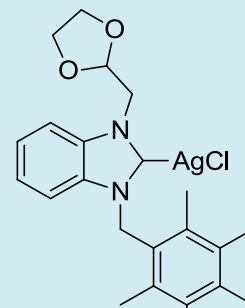
29



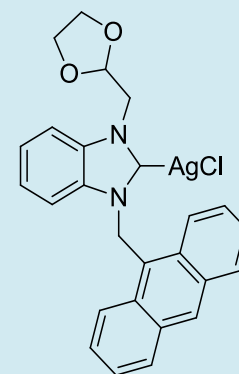
30



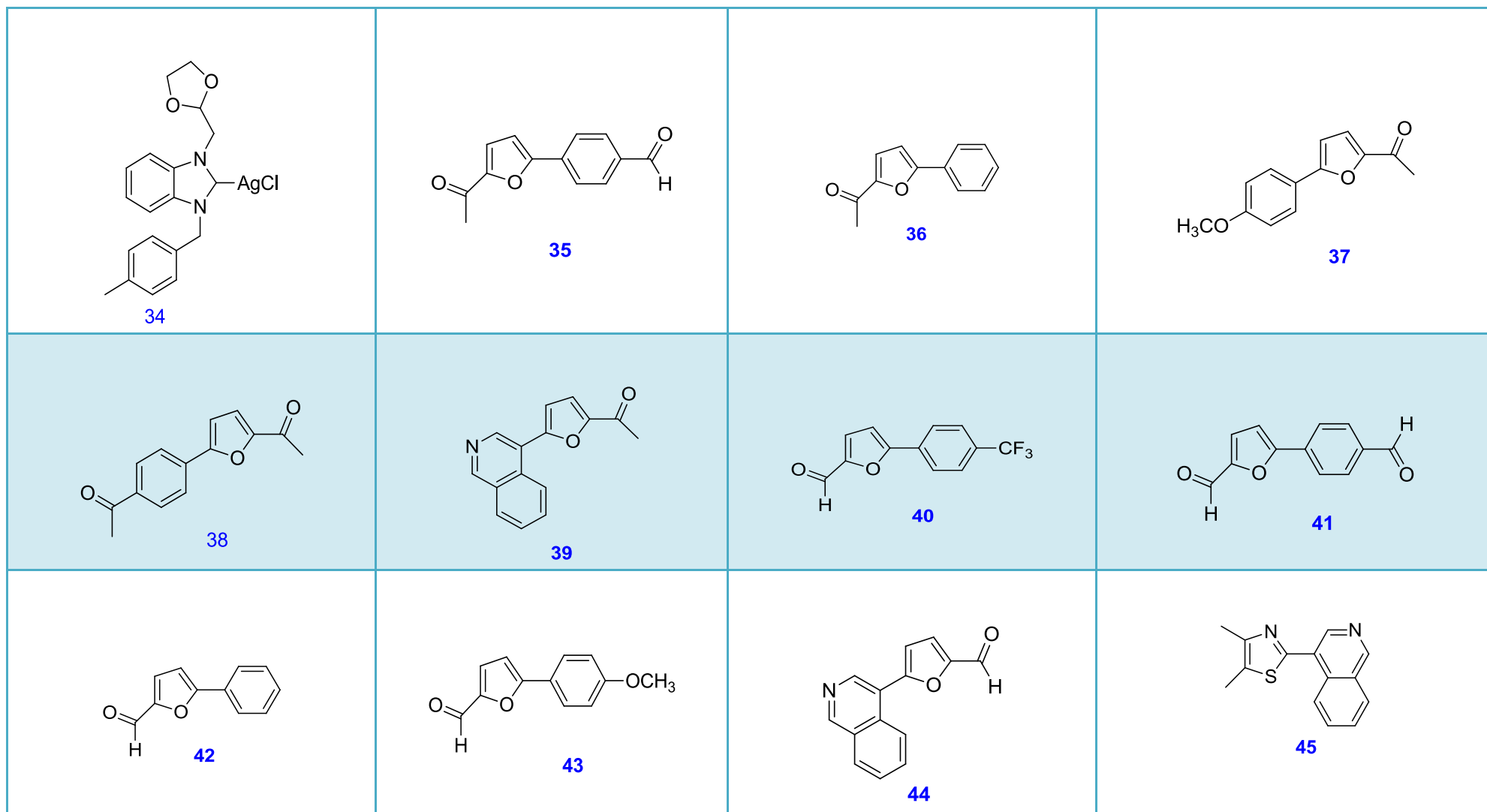
31

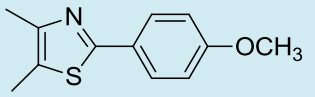
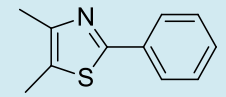
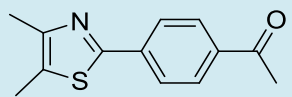
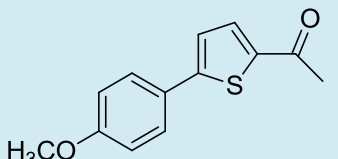
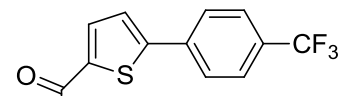
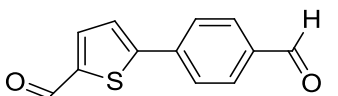
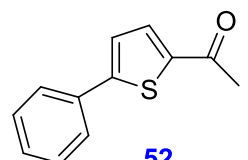
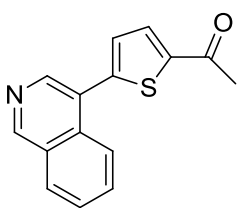


32



33



 46	 47	 48	 49
 50	 51	 52	 53

Résumé

L'objectif principal de ce travail était le développement des complexes d'intérêt biologique et catalytique, comportant des carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs).

En effet, nous avons développé dans la première partie de ce travail, la synthèse de deux nouvelles séries de carbènes *N*-hétérocycliques à base de benzimidazolium et d'imidazolium, avant de procéder par la suite à la préparation des complexes Pd-NHCs de type PEPPSI et des complexes d'argent Ag-NHCs à partir des ligands NHCs de départ. Tous les complexes synthétisés sont originaux et obtenus avec de bons rendements.

La deuxième partie est consacrée à l'étude du pouvoir catalytique et biologique de tous les complexes synthétisés. Dans un premier lieu, nous avons évalué l'effet catalytique des complexes de palladium dans la réaction d'arylation directe en position C5 et C2 à partir de 2-acétylfurane, 2-acétylthiophène, 2-carboxaldéhydefurane et 4,5-diméthylthiazole par des halogénures d'aryle. Nous avons constaté que tous les complexes de palladium ont donné un très bon effet catalytique dans le processus d'activation de la liaison C-H.

L'activité antibactérienne des sels **2-8** et les complexes Ag-NHCs correspondants **29-34** ainsi que l'activité anticholinestérase (AChE/BChE) effectuée sur tous les complexes préparés **18-34** ont donné des résultats prometteurs. Les résultats expérimentaux de l'activité inhibitrice de l'AChE et BChE ont montré un accord satisfaisant avec les résultats du *docking* moléculaire.

Mots-clés : benzimidazole, imidazole, complexes PEPPSI, activité catalytique, carbènes *N*-hétérocycliques, activité biologique, *Docking* moléculaire.

ملخص

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تطوير معقدات ذات أهمية بيولوجية وتحفيزية ، تشتمل على كربينات حلقيه غير متجانسة (NHCs).

في الجزء الأول من هذا العمل ، قمنا بتطوير اصطناع سلسلتين جديدتين من الكربينات الحلقيه الغير متجانسة (NHCs) المبنية على البنزيميدازول و الايميدازول ، قبل أن نقوم لاحقاً بتحضير معقدات Pd-NHCs من النوع PEPSI و ومعقدات الفضة Ag-NHCs انطلاقاً من مركبات NHCs الأولية . جميع المعقدات المصنعة أصليه وتم الحصول عليها بمردودات جيدة.

الجزء الثاني مخصص لدراسة الفعالية التحفيزية والبيولوجية لجميع المعقدات المصنعة. أولاً ، قمنا بتقييم التأثير التحفيزي لمعقدات البلاديوم في تفاعل الأريل المباشر في الموضع C5 و C2 من 2-أسيتيل فوران ، و 2-أسيتيل ثيوفين ، و 2-كاربوكسالديهيديفوران ، و 4،5-ثنائي ميثيل ثيازول بواسطة هاليدات الأريل. و قد وجدنا أن جميع معقدات البلاديوم أعطت تأثيراً تحفيزياً جيداً جداً في عملية تنشيط الرابطة كربون-هيدروجين.

أعطى النشاط المضاد للبكتيريا للأملاح 2-8 والمعقدات Ag-NHCs المقابلة 29-34 بالإضافة إلى نشاط مضادات الكولينستراز (AChE / BChE) الذي تم إجراؤه على جميع والمعقدات المحضرة 18-34 نتائج واعدة. أظهرت النتائج التجريبية للنشاط التثبيطي لـ AChE و BChE توافقاً مرضياً مع نتائج الالتحام الجزيئي.

مفاتيح اللفظ : البنزيميدازول، الايميدازول، معقدات بيبيسي، كربينات حلقيه غير متجانسة ، النشاط البيولوجي، الالتحام الجزيئي.

Abstract

The main objective of this work was the development and the synthesis of complexes of biological and catalytic interest, comprising *N*-heterocyclic carbenes (NHCs).

In fact, in the first part of this work, we have developed the synthesis of two new series of *N*-heterocyclic carbenes bearing benzimidazolium and imidazolium moieties, before proceeding subsequently to the preparation of Pd-NHCs complexes of type PEPPSI and Ag-NHCs silver complexes from the starting NHCs ligands. All the synthesized complexes are original and obtained with good yields.

The second part is devoted to the study of the catalytic and biological power of all the synthesized complexes. First, we evaluated the catalytic effect of palladium complexes in the direct arylation reaction at position C5 and C2 of 2-acetylfuran, 2-acetylthiophene, 2-carboxaldehydefuran and 4,5-dimethylthiazole by aryl halides. We found that all of the palladium complexes gave a very good catalytic effect in the process of activating the C-H bond.

The antibacterial activity of salts **2-8** and the corresponding Ag-NHCs **29-34** complexes as well as the anticholinesterase activity (AChE / BChE) performed on all the prepared complexes **18-34** gave promising results. The experimental results of the inhibitory activity of AChE and BChE showed satisfactory agreement with the results of molecular docking.

Keywords: benzimidazole, imidazole, PEPPSI complexes, catalytic activity, carbenes, biological activity, Molecular docking.

Références Bibliographiques

- ¹ C. J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743.
- ² C. Valente, S. Çalimsiz, K.H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M.G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3314.
- ³ a) M. Miura, T. Satoh, L. Ackermann (Ed.) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**, pp, 335.
b) J.Q. Yu, Z. Shi (Eds.), Springer, Berlin, Heidelberg **2010**, 292.
- ⁴ F. Shibahara, E. Yamaguchi, T. Murai, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2680.
- ⁵ İ. Özdemir, O. Çiftçi, E. Evren, N. Gürbüz, N. Kaloğlu, N. B. Türkmen, Ş. Yaşar, E. Üstün, N. Hamdi, L. Mansour, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* **2020**, 506, 119530.
- ⁶ H. M. J. Wang, I. B. J. Lin, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 17, 972.
- ⁷ Von E. Doering, W. Hoffmann, A. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.
- ⁸ M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, 13384.
- ⁹ a) H. W. Wanzlick, H. J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141.
b) K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, 42.
- ¹⁰ a) H. J. Schönherr, W. Wanzlick, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 731, 1037.
b) H.J. Schönherr, H. W. Wanzlick, *Chem. Ber.* **1970**, 103, 1037.
- ¹¹ D. J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 545.
- ¹² J. Cardin, B. Cetinkaya, M. F. Lappert, Lj. Manojilovi-Muir, K.W. Muir, *J. Chem. Soc.* **1971**, 400.
- ¹³ a) D. J. Cardin, B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1973**, 514.
b) B. Cetinkaya, E. Cetinkaya, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1973**, 906.
c) B. Cetinkaya, P. Dixneuf, M. F. Lappert, *J. Chem. Soc.* **1974**, 514.
- ¹⁴ a) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1976**, 644.
b) A. J. Hartshorn, M. F. Lappert, K. Turner, *J. Chem. Soc.* **1978**, 348.
c) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1978**, 826.
d) M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc.* **1978**, 837.
e) P. B. Hitchcock, M. F. Lappert, P. L. Pye, S. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1979**, 1929
- ¹⁵ D. M. Lemal, R. A. Lovald, K. I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2518
- ¹⁶ H. E. Winberg, J. E. Carnahan, D. D. Coffman, M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2055.
- ¹⁷ a) M. K. Denk, K. Hatano, M. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2057.
b) F. E. Hahn, L. Wittenbecher, D. Le Van, R. Fröhlich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 541.
- ¹⁸ A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. A. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 361
- ¹⁹ a) A. J. Arduengo III, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. A. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5530.
b) A. J. Arduengo III, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11027.

- ²⁰ X. Hu, I. Castro-Rodriguez, K. Meyer, *Organometallics*. **2003**, 22, 3016.
- ²¹ D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 39.
- ²² W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher. G. R. J. Artus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 2371.
- ²³ a) W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.
b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2768.
- ²⁴ T. Weskamp, F. J. Kohl, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 582, 362.
- ²⁵ C. J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4743.
- ²⁶ M. G. Organ, S. Calimsiz, M. Sayah, K. H. Hou Hoi, A. J. Lough, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1.
- ²⁷ a) K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14190 .
b) N. Marion, R. S. Ramon, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 448.
c) T. Ohishi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5792.
- ²⁸ T. Weskamp, V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 600, 12.
- ²⁹ G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Chem. Eur.* **2004**, 10, 4073.
- ³⁰ A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, 12, 3405.
- ³¹ J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan, J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2674.
- ³² a) Y. Junli, Y. Ma, Y. Li. Yi-Peng Zhang, H.C. Tian, Y. Huang, W. Chen , L. Yang, *ACS Omega*. **2019**, 4, 20381.
b) R. S. Botella, E. Peris, *Organometallics* **2014**, 33, 5509.
c) K. Özgül, N. Gençer, M. O. Karataş, A. Ergün, Kübra Çıkrıkçı, O. Arslan, B. Alıcı, I. Kılıç-Cıkla , N. Özdemir, *Arch. Pharm* **2019**, 352.
d) G. Türkmen, A. Atik, Z.S. Şahin, H. Türkmen, *Tetrahedron* **2015**, 71, 4770.
- ³³ Z. I. Dehimat, A. Paşahan, D. Tebbani, S. Yaşar, I. Özdemir, *Tetrahedron* **2017**, 73, 5940
- ³⁴ P. Mosset, R. Gree, *Synlett* **2013**, 24, 1142.
- ³⁵ a) X.X. He, Y. Li, B.B. Ma, Z. Ke, F. S. Liu, *Organometallics* **2016**, 35, 2655.
b) W. Chen, J. Yang, *J. Organometal. Chem.* **2018**, 872, 24.
- ³⁶ M. F. Lappert, P. L. Pye, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1977**, 1283.
- ³⁷ N. Tsoureas, A. A. Danopoulos, A. A. D. Tulloch, M. E. Light, *Organometallics* **2003**, 22, 4750.
- ³⁸ W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm., C. W. K. Gstöttmayr, M. Grosche, C.P. Reisinger, T. Weskamp, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 616.
- ³⁹ A. J. Arduengo, M. Tamm, S. J. McLain, J. C. Calabrese, F. Davidson, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7927.
- ⁴⁰ D. S. McGuinness, K. J. Cavell, B. F. Yates, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8317.
- ⁴¹ R. H. Hertwig, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12253.

- ⁴² A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, J. C. Calabrese, F. Davidson, *Organometallics* **1993**, 12, 3405.
- ⁴³ a) K. Xia, W. Yang, X. Sun, J. Xie, Lu, *J. Coord. Chem.* **2017**, 70, 615.
- ⁴⁴ a) T. S. Nakamura, Y. Ogushi, K. Arikawa, Umakoshi, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 103, 67.
b) J. Deng, H. Gao, F. Zhu, Q. Wu, *Organometallics* 2013, 32, 4507.
- ⁴⁵ J. Ramirez, R. Corberan, M. Sanau, E. Peris, E. Fernandez, *Chem. Commun.* **2005**, 3056.
- ⁴⁶ R. Kilincarslan, N. Sadic, B. Cetinkaya, *Turk. J. Chem.* **2016**, 40, 681.
- ⁴⁷ A. C. Sentman, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2391.
- ⁴⁸ a) C. R. Shahini, G. Achar, S. Budagumpi, M. Tacke, S. A. Patil, *Organometallics* **2017**, 31, 3819.
b) M. O. Karatas, B. Olgundeniz, S. Gunal, I. Ozdemir, B. Alici, E. Cetinkaya, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 643.
- ⁴⁹ İ. Özdemir, O. Çiftçi, E. Evren, N. Gürbüz, N. Kaloğlu, N. Türkmen, Ş. Yaşar, E. Üstün, N. Hamdi, L. Mansour, İ. Özdemir, *Inorganica Chim. Acta.* **2020**, 506, 119530.
- ⁵⁰ I. Slimani, L. Mansour, N. Abutaha, A. Halim Harrath, J. Al-Tamimi, N. Gürbüz, I. Özdemir, N. Hamdi, *J. King Saud Univ. Sci.* **2019**, 12, 10.
- ⁵¹ C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *J. Chem. Eur.* **2006**, 12, 4743.
- ⁵² N. Kaloglu, İ. Özdemir, S. Günal, *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 31, 3812.
- ⁵³ X-Area (Version 1.18), X-RED32 (Version 1.04), Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, **2002**.
- ⁵⁴ a) L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, 40, 790.
b) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, 71, 8.
- ⁵⁵ O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
- ⁵⁶ H. M. J. Wang, I. B. J. Lin, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 17, 972.
- ⁵⁷ a) L. Ackermann, *Wiley-Weinheim Germany*, **2009**.
b) I. Capanec, *Elsevier. New York*, **2004**.
- ⁵⁸ Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions; Springer: Berlin*, **2013**.
- ⁵⁹ I. Concetta, M. Scutto, M. Valadan, Elisa Riviaccio, Assunta Saide, A. Russo, C. Altucci, M. Menna, A. Ramunno, L. Mayol, G. Russo and M. Varra, *J. Photochem. Photobiol.* **2019**, 37, 118.
- ⁶⁰ W. M. Kenneth, B. Neal, V. Perkovic, D. de Zeeuw, G. Fulcher, N. Erond, W. Shaw, E. Fabbrini, T. Sun, Q. Li, M. Desai, D. Matthews, *Circulation.* **2018**, 137, 334.
- ⁶¹ B. Gardiner, A. Stewardson, I. Abbott, A. Peleg, *Aust. Prescr.* **2019**, 421, 19.
- ⁶² Hosoya, S. Uchida, M. Inaba, H. Makino, S. Maruyama, S. Ito, T. Yamamoto, Y. Tomino, I. Ohno, Y. Shibagaki, S. Iimuro, N. Imai, M. Kuwabara, H. Hayakawa, H. Ohtsu, Y. Ohashi, *Am. J. Kidney Dis.* **2018**, 726, 810.
- ⁶³ R. Shields, K. Erin McCreary, R. V. Marini, E. G. Kline, C. Jones, B. Hao, L. Chen, B. N. Kreiswirth, Y. Doi, C. Clancy, M. Nguyen, *Clin. Infect Dis.* **2020**, 71, 671.

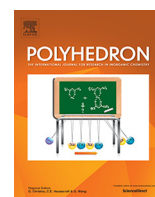
- ⁶⁴ P. S. Volker, K. Werner U. H. Fischer, W. Huhmann and V. Zietsch, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2004**, 31, 41.
- ⁶⁵ N. Nakamura, Y. Tajima, K. Sakai, *Heterocycles*. **1982**, 17, 245.
- ⁶⁶ Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, T. Kurihara, M. Shimizu, *Heterocyclic* **1985**, 23, 2333.
- ⁶⁷ P.V. Kumar, W.S. Lin, J.S. Shen, D. Nandi, H.M. Lee, *Organometallics* **2011**, 30, 5169.
- ⁶⁸ F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5630.
- ⁶⁹ E.T. Kumpulainen, A. Pohjakallio, *Adv.synth.catal.* **2014**, 356, 1561.
- ⁷⁰ D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174
- ⁷¹ a) L.-C. Campeau, D. R. Stuart, K. Fagnou, *Aldrichimica Acta*. **2007**, 40, 35.
b) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 10269.
c) G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2447.
- ⁷² L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 49.
- ⁷³ J. J. Dong, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 611.
- ⁷⁴ P. Li, Z. Chai, G. Zhao, S.-Z. Zhu, *Tetrahedron* **2009**, 65, 1678.
- ⁷⁵ E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Synthesis* **2008**, 136.
- ⁷⁶ S. Yanagisawa, K. Ueda, H. Sekizawa, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.
- ⁷⁷ F. Pozgan, P. H. Dixneuf, *Adv.Synth.Catal.* **2009**, 351, 1737
- ⁷⁸ A. Berman, J. Lewis, R. Bergman, J. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14926.
- ⁷⁹ L. Liebeskind, S. Liu, *J. Am. Chem.Soc.* **2008**, 130, 6918.
- ⁸⁰ G. Huang, H. Sun, X. Qiu, C. Jin, C. Lin, Y. Shen, J. Jiang, L. Wang, *Org. Lett* **2011**, 13, 5224.
- ⁸¹ M. Zeng, Y. Du, L. Shao, C. Qi, X.M. Zhang, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2556e2563
- ⁸² Y. Uozumi, A. E. Putra, *Synfacts*. **2019**, 15, 0540.
- ⁸³ a) Oscar, M. Maetani, Bruno Melillo, J. Zoller, S. Schreiber, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4427.
b) F. Belkessam, M. Aidene, J. Soulé, H. Doucet, *ChemCatChem*, 2017,9, 2249.
- ⁸⁴ D. Toan, M. Haider, F. Glatz, M. Schnürch, M. Mihovilovic, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 8125.
- ⁸⁵ J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.* **2009**, 11, 432.
- ⁸⁶ a) M. Kaloglu, N. Kaloglu, I. Özdemir, *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 844.
b) N. Kaloglu, I. Özdemir, *Tetrahedron* **2019**, 75, 2313.
- ⁸⁷ N. Kaloğlu, M. Kaloğlu, M. Nawaz Tahir, C. Arıcı, C. Bruneau, H. Doucet, P. H. Dixneuf, B. Çetinkaya, İ. Özdemir, *j. organomet. chem.* **2017**, 10, 019.
- ⁸⁸ a) I. Slimani, L. Mansour, İ. Özdemir, N. Gürbüz, N. Hamdi, *Inorg. Chim. Acta.* **2021**, 515, 120043.
b) M. Kaloğlu, N. Gürbüz, İ. Yıldırım, N. Özdemir, İ. Özdemir, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5387.
c) M. Kaloğlu, S.D. Düşünceli, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* **2020**, 915, 121236.
d) V. T. Yılmaz, C. İçsel, Ö.R. Turgut, M. Aygün, E. Evren, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta.* **2020**, 500, 119220.

- ⁸⁹ a) J. A. Widegren, R. G. Finke, *J. Mol. Catal. A.* **2003**, 198, 341.
b) U. Hintermair, J. Campos, T. P. Brewster, L. M. Pratt, N. D. Schley, R. H. Crabtree, *ACS Catal.* **2014**, 4, 108.
- ⁹⁰ N. Sahin, N. Gürbüz, H. Karabıyık, H. Karabıyık, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* **2020**, 121076.
- ⁹¹ D. Pizzirani, A. Bach, N. Realini, A. Armirotti, L. Mengatto, I. Bauer, S. Giroto, C. Pagliuca, M. De Vivo, M. Summa, A. Ribeiro, D. Piomelli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 485
- ⁹² J. Zhong, L. Li, X. Zhu, S. Guan, Q. Yang, Z. Zhou, Z. Zhang, Y. Huang, *Biomater.Sci.* **2015**, 6, 43.
- ⁹³ Winum, J-Y.; Scozzafava, A.; Montero, J-L.; Supuran, C. T. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2006**, 16, 1.
- ⁹⁴ M. F. Beylier-Maurel, *RivistaItalia*, **2000**, 283, 58.
- ⁹⁵ Baser K.H.C and Buchbauer G, **2010**. Handbook of essential oils: Science, Technology, and Applications. Ed. Taylor and Francis Group, LLC. United States of America. 994p.
- ⁹⁶ M. D. Smith, P. L. Navilliat, *J. Microbiol. Meth.* **1997**, 28, 21.
- ⁹⁷ M. Lahlou, *Phytotherap. Research.* **2004**, 18, 435.
- ⁹⁸ M. F. Beylier-Maurel, *RivistaItalia*. **2000**, 58, 283
- ⁹⁹ J. L. Fauchère, J. L. Avril, *Ellipses*, **2002**.
- ¹⁰⁰ A. A. Brett, A. Webster Andrew, *Third Edition*, **2011**, 631.
- ¹⁰¹ F. Nourhashémi, *La Revue de Médecine Interne* **2006**, 27, 8, 585.
- ¹⁰² T. G. Grossberg, *Curr. Ther. Res.* **2003**, 64, 216.
- ¹⁰³ Cornish-Bowden « *Cinétique enzymatique* », Collection Grenoble Sciences, EDP Science, **2005**.
- ¹⁰⁴ A.R. Leach. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Prentice Hall, New Jersey, **2001**.
- ¹⁰⁵ J. Debord, *Introduction à la modélisation moléculaire*, **2004**, 37.
- ¹⁰⁶ G. L. Warren, C. W. Andrews, A. M. Capelli, B. Clark, J. LaLonde, M. H. Lambert, M. Lindvall, N. Nevins, S. F. Semus, S. Senger, G. Tedesco, I. D. Wall, J. M. Woolven, C. E. Peishoff, M. S. Head, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5912.
- ¹⁰⁷ D. Duhovny, R. Nussinov, H. J. Wolfson, *Efficient unbound docking of rigid molecules*, **2002**.
- ¹⁰⁸ M. C. Arendrup, J. Meletiadis, J. W. Mouton, K. Lagrou, P. Hamal, J. Guinea, *Eucast Definitive Document Edef* . **2020**, 7, 2.
- ¹⁰⁹ CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, **2015**.
- ¹¹⁰ R. Sabouraud, *Ann. Dermatol. Syphil*, **1892**, 3, 1061.
- ¹¹¹ J. Sambrook, D.W. Russell, *Cold Spring Harbor, NY.* **2001**.
- ¹¹² G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.* **1961**, 7, 88.
- ¹¹³ I. Orhan, B. Şener, M. I. Choudhary, A. Khalid, *Journal of Ethnopharmacol.* **2004**, 91, 57.
- ¹¹⁴ E.H. Mokrani, A. Bensegueni, L. Chaput, C. Beauvineau, H. Djeghim, L. Mouawad. *Mol. inf.* **2019**, 38, 1800118.

¹¹⁵ Demmak R. G, Bordage S., Bensegueni A., Boutaghane N., Hennebelle T., Mokrani E.H., Sahpaz S, *Nat. Prod.Sci.* **2019**, 25, 115.

¹¹⁶ Schrödinger Suite 2009 Protein Preparation Wizard. In., Epik version 2.0; Impact version 5.5; Prime version 2.1 edn: Schrodinger, LLC, New York; **2009**.

Publications



Synthesis of [PdBr₂(benzimidazole-2-ylidene)(pyridine)] complexes and their catalytic activity in the direct C–H bond activation of 2-substituted heterocycles



Sarra Lasmari^{a,b}, Nevin Gürbüz^{a,c}, Raouf Boulcina^{b,d}, Namık Özdemir^e, İsmail Özdemir^{a,c,*}

^a Catalysis Research and Application Center, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^b Laboratory of Synthesis of Molecules with Biological Interest, Faculty of Exact Sciences, Mentouri -Constantine 1 University, 25000 Constantine, Algeria

^c Department of Chemistry, Faculty of Science and Art, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^d Department of Sciences and Technology, Faculty of Technology, Mostefa Benboulaïd-Batna 2 University, 5000 Batna, Algeria

^e Ondokuz Mayıs University, Faculty of Education, Department of Mathematics and Science Education, 9055139 Samsun, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 December 2020

Accepted 26 January 2021

Available online 14 February 2021

Dedicated to the memory of Professor Dahmane Tebbani.

Keywords:

N-Heterocyclic carbene

Benzimidazole

Palladium

C–H bond activation

Arylation

ABSTRACT

A series of unsymmetrical 1,3-disubstituted benzimidazolium chlorides, **2a–f**, having two nitrogen atoms substituted by various alkyl groups were synthesized as N-heterocyclic carbene (NHC) precursors in high yields. The benzimidazolium salts are readily converted into the corresponding PEPPSI-type palladium–NHC complexes **3a–f** (PEPPSI = pyridine-enhanced precatalyst preparation, stabilization and initiation). The structures of all the compounds have been characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and IR spectroscopy, as well as the X-ray diffraction technique (**3a**, **3d** and **3e**), which support the proposed structures. Next, the palladium–NHC–PEPPSI complexes were used as catalysts in the direct C(5)-arylation of 2-acetyl furan and 2-acetylthiophene with various aryl bromides. These complexes exhibited moderate to high catalytic activities and gave C–H activation selectively at the C(5)-position of 2-acetylfuran and 2-acetylthiophene.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Robust synthetic routes for the synthesis of bi(hetero)aryls are still a challenging area of interest due to the lower reactivity of heterocycles in some of the recent booming arenas of synthetic chemistry. Cross-coupling reactions, such as Heck [1], Suzuki–Miyaura [2], Stille [3], Sonogashira [4] and arylation reactions [5], generally required the use of palladium catalysts to form C–C [6], and carbon–heteroatom bonds [7], are one of the most important subjects of organic chemistry and have attracted great attention [8–11]. In the literature, many practical methods have been developed for the transition metal-catalyzed arylation of heterocyclic compounds, such as pyrrole, furan and thiophene at the C(2), C(4) and C(5) positions [12]. Arylation reactions by the cleavage of C–H bonds are considered to be a more attractive strategy [13]; in this process, a variety of arylating reagents are used, including aryl halides, aryl organometallic reagents [14] and unactivated arenes. Recently, the direct arylation of (hetero) arenes by catalyzed palladium–NHC–PEPPSI complexes, in particular five-

membered heterocycles such as furan and thiophene, has been widely described by a large number of researchers [15].

Organ et al. [16] are the pioneers of “Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation” (PEPPSI); this method has been applied in several fields. In particular, nucleophilic N-heterocyclic carbenes (NHCs) have become one of the best ligands for transition metal catalysis [17]. Generally, C5-arylation is achieved with the use of PEPPSI-type palladium–NHC complexes [18]; the excellent performance of these complexes on organic transformations is due to both the strong δ-donor and weak π-acceptor ability of the NHC ligand [19]. There are many advantages to palladium–NHC–PEPPSI complexes [20]. First, it has been affirmed that the use of the pyridine group facilitates the binding of substrates to the complex in the oxidative addition step. Secondly, PEPPSI-type Pd–NHCs have high stability against oxygen and water [21]. These properties of PEPPSI-type complexes are highly important for the efficiency of the catalyst.

The direct arylation of heteroarenes with aryl halides has become a most valuable method for the formation of C(sp²)-C(sp²) bonds in contemporary organic synthesis, because of the numerous applications of heteroaromatic compounds, such as pharmaceuticals, cosmetics, natural products, biologically active

* Corresponding author.

E-mail address: deposit@ccdc.cam.ac.uk (İ. Özdemir).

compounds and functional materials [22–25]. Thiophene, furan and thiazole derivatives show valuable biological activity and present considerable interest in pharmaceutical chemistry. For example, Canagliflozin [26] is a drug for the treatment of type-2 diabetes, Nitrofurantoin [27] is a nitrofuran antibiotic used to treat uncomplicated urinary tract infections, Febuxostat [28] is prescribed to patients with gout suffering from hyperuricemia and it is used for chronic management, Vaborbactam [29] has been used in trials investigating the treatment of bacterial infections in subjects with varying degrees of renal insufficiency and Motapizone [30–35] is used against platelet aggregation (Scheme 1). Because of these properties, the discovery of simple and direct routes to access heteroarene derivatives using a simple catalytic system remains an important challenge for organic chemists.

The palladium-catalyzed direct arylation of several heteroaromatics [36–48], via C–H bond activation using aryl halides has led to successes in recent years. For this reason, we synthesized some novel 1,3-disubstituted benzimidazolium salts (**2a–f**) and their palladium-NHC-PEPPSI complexes (**3a–f**). All the new compounds were characterized by different techniques, such as ^1H and ^{13}C NMR and IR. Also, the solid-state structures of the palladium complexes **3a**, **3d** and **3e** have been established by a single-crystal X-ray diffraction study. Next, the palladium-NHC-PEPPSI complexes were used as catalysts in the direct C(5)-arylation of 2-substituted heteroaryl derivatives (thiophene and furan) with various aryl bromides. The reactive C(2)-position of the heteroarenes was blocked to maximize the yields of the monoarylated products. The C(5)-arylated heteroaryl derivatives were selectively obtained in moderate to high yields.

Over the past few years, our research group has previously used palladium-NHC-PEPPSI complexes to catalyze organometallic reactions under different conditions [49].

2. Materials and methods

2.1. General remarks

All manipulations were performed in Schlenk-type flasks under an argon atmosphere. The melting point measurements were determined in open capillary tubes with an Electrothermal-9200 melting points apparatus. The IR spectra were recorded on a Gladi ATR unit (Attenuated Total Reflection) in the range 450–4000 cm^{-1} with a Perkin Elmer Spectrum 100 Fourier-transform infrared spectrometer. Routine ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker Ascend™ 400 Avance III HD NMR spectrometer with sample solutions prepared in CDCl_3 . The chemical shifts (δ) were reported

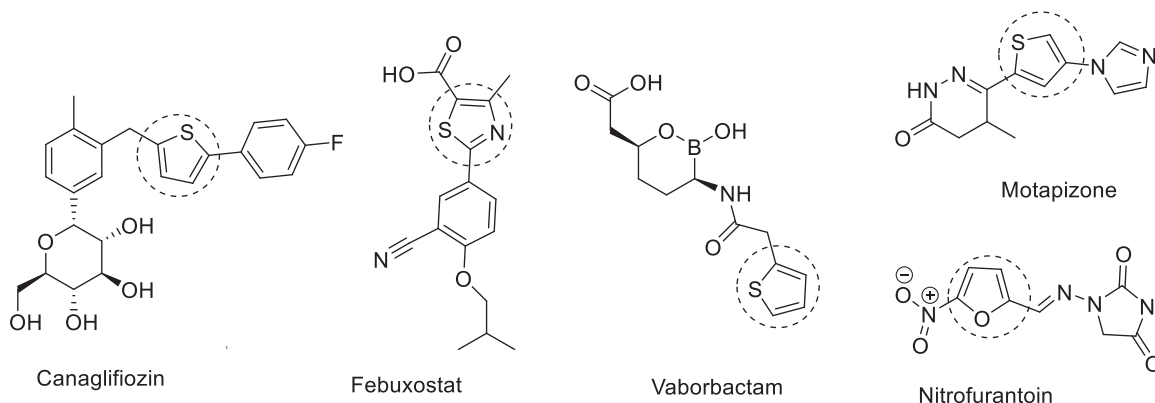
in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) as an internal standard. Coupling constants (J values) are given in hertz (Hz). NMR multiplicities were abbreviated as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, p = pentet, dd = doublet of doublets, tt = triplet of triplets, ddd = doublet of doublet of doublets, m = multiplet. ^1H NMR spectra were referenced to residual protiated solvents ($\delta = 7.28$ ppm for CDCl_3) and ^{13}C NMR chemical shifts were reported relative to deuterated solvents ($\delta = 77.16$ ppm for CDCl_3). The catalytic solutions were analyzed with a Shimadzu GC 2025 equipped with a GC-FID sensor and an RX-5 ms column of 30 m length, 0.25 mm diameter and 0.25 μm film thickness. The C, H and N elemental analyses were determined by an Elementar Vario MICRO CUBE.

2.2. Synthesis of 1-(1,3-dioxolane-2-yl)methyl)benzimidazole (1)

A mixture of benzimidazole (7 g, 0.06 mol) and potassium hydroxide (8.5 g, 0.15 mol) was dissolved in DMSO (10 mL) at 50 °C for 2 h, after which 2-chloromethyl 1,3-dioxolane (7.26 g, 0.06 mol) was added and the temperature was increased to 80 °C for 72 h. The mixture was cooled to room temperature and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL), then the solvent was removed by vacuum to give the title compound **1** (6.6 g, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 7.92 (s, 1H, NCHN), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, arom of benzimidazole), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, arom of benzimidazole), 7.32–7.19 (m, 2H, arom of benzimidazole), 5.26–5.15 (m, 1H, CHCH_2), 4.31 (s, 2H, CHCH_2), 3.77 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.68–3.58 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 144.28 (C), 143.49 (CH), 134.70 (C), 123.11 (CH), 122.16 (CH), 120.21 (CH), 110.27 (CH), 101.66 (CH_2), 65.59 (2CH_2), 47.43 (CH_2).

2.3. Synthesis of the benzimidazolium salts (2a–2f)

1-(1,3-Dioxolan-2-yl)methyl)benzimidazole (1.2 g, 1.0 mmol) was dissolved in degassed dimethylformamide (3 mL) and the alkyl halide derivative (1.0 mmol). The reaction mixture was stirred at 70 °C for 48 h under argon. After completion of the reaction, the solvent was removed by vacuum and Et_2O (15 mL) was added to the obtained solid, which was filtered off. The solid was washed with Et_2O (3 x 10 mL) and dried under a vacuum. The crude product was recrystallized from a DCM/ Et_2O mixture (1:5, v/v) at room temperature, then completely dried under vacuum. All the NHC ligand precursors (**2a–2f**) were isolated as air and moisture stable in high yields.



Scheme 1. Examples of bioactive furan thiophene and thiazole derivatives.

2.3.1. 1-(1,3-Dioxalane-2-yl-methyl)-3-(4-methylbenzyl)benzimidazolium chloride (2a)

Yield 72%, white solid, m.p.: 142–143 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1557. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 11.62 (s, 1H, NCHN), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C₆H₄), 7.63–7.48 (m, 3H, C₆H₄), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.85 (s, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.40 (t, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHCH₂), 4.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.88–3.86 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.85–3.83 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.32 (s, 3H, CH₂C₆H₄CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 144.86 (NCH), 139.24 (C), 132.30 (C), 130.80 (C), 130.01 (C), 129.74 (C), 128.21 (C), 127.01 (CH), 126.90 (CH), 113.89 (CH), 113.46 (CH), 99.98 (CH), 65.51 (CH₂), 51.39 (CH₂), 48.74 (CH₂), 21.19 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₁₉H₂₁N₂O₂Cl·H₂O: C 62.89, H 6.39, N 7.72; found: C 61.81, H 6.29, N 7.89%.

2.3.2. 1-(1,3-Dioxalane-2-yl)methyl)-3-(4-tet-butylbenzyl)benzimidazolium bromide (2b)

Yield 94%, white solid, m.p.: 140–141 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1551. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 11.32 (s, 1H, NCHN), 7.81 (m, *J* = 13.7 Hz, 1H, C₆H₄), 7.66–7.53 (m, 3H, C₆H₄), 7.44–7.38 (m, *J* = 8.3 Hz, 4H, CH₂C₆H₄(C(CH₃)₃)), 5.84 (s, 2H, CH₂C₆H₄(C(CH₃)₃)), 5.39 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, CHCH₂), 4.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, CHCH₂), 3.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 4H, OCH₂CH₂O), 1.27 (s, 9H, CH₂C₆H₄(C(CH₃)₃)). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 152.60 (C), 144.25 (NCH), 132.40 (C), 130.96 (C), 129.71 (CH), 128.11 (CH), 127.19 (CH), 126.46 (CH), 113.97 (CH), 113.59 (CH), 100.00 (CH), 65.69 (CH₂), 53.57 (CH₂), 51.36 (CH₂), 48.90 (C), 34.81 (CH₃), 31.31 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₂H₂₇N₂O₂BrxH₂Ox0.5CH₂Cl₂: C 57.83, H 6.30, N 6.06; found: C 58.37, H 6.60, N 6.64%.

2.3.3. 1-(1,3-Dioxalane-2-yl)methyl)-3-(2, 4,6-trimethylbenzyl)benzimidazolium chloride (2c)

Yield 71%, white solid, m.p.: 188–189 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1552. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 11.08 (s, 1H, NCHN), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.94 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.86 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.35 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHCH₂), 4.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CHCH₂), 3.89–3.83 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.81–3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 6H, CH₂C₄H₂(CH₃)₂CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₂C₄H₂(CH₃)₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 145.53 (CNH), 140.26 (C), 138.43 (C), 132.87 (C), 131.46 (C), 130.71 (C), 127.39 (CH), 125.50 (CH), 114.35 (CH), 113.85 (CH), 100.36 (CH), 65.91 (CH₂), 49.02 (CH₂), 47.83 (CH₂), 21.57 (CH₃), 20.65 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₁H₂₅N₂O₂ClxH₂O: C 64.52, H 6.96, N 7.17; found: C 65.67, H 6.68, N 7.34%.

2.3.4. 1-(1,3-Dioxolane-2- methyl)-3-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)benzimidazolium chloride (2d)

Yield 78%, white solid; m.p.: 167–168 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1555. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 10.68 (s, 1H, NCHN), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.09 (s, 1H, C₆H₄), 5.87 (s, 2H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 5.34 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHCH₂), 5.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CHCH₂), 3.86–3.83 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.79–3.75 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.27 (s, 6H, CH₂C₆CH(CH₃)₂CH₃)₂, 2.25 (s, 6H, CH₂C₆CH(CH₃)₂CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 144.24 (NCH), 134.91 (C), 133.88 (C), 133.45 (C), 132.24 (C), 130.76 (C), 127.83 (CH), 126.73 (CH), 113.78 (CH), 113.07 (CH), 99.74 (CH), 65.13 (CH₂), 53.19 (CH₂), 48.41 (CH₂), 47.53 (CH₂), 20.39 (CH₃), 15.83 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₁H₂₅N₂O₂ClxH₂O: C 64.52, H 6.96, N 7.17; found: C 65.67, H 6.68, N 7.34%.

2.3.5. 1-(1,3-Dioxalane-2-yl)methyl)-3-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzyl)benzimidazolium chloride (2e)

Yield 67%, white solid, m.p. 175–176 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1558. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 10.52 (s, 1H, NCHN), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C₆H₄), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 5.83 (s, 2H, CH₂C₆C(CH₃)₅), 5.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHCH₂), 5.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CHCH₂), 3.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 2.29 (s, 9H, CH₂C₆(CH₃)₃(CH₃)₂), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₃(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 144.30 (CNH), 137.42 (C), 133.98 (C), 132.53 (C), 131.03 (C), 126.97 (C), 126.89 (CH), 124.78 (CH), 114.00 (CH), 113.22 (CH), 99.99 (CH), 65.39 (CH₂), 48.64 (CH₂), 48.15 (CH₂), 17.36 (CH₃), 17.05 (CH₃), 17.01 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₃H₂₉N₂O₂Clx0.5CH₂Cl₂: C 63.66, H 6.82, N 6.32; found: C 63.44, H 6.96, N 6.74%.

2.3.6. 1-(1,3-Dioxalane-2-yl)methyl)-3-(anthracen-9-ylmethyl)benzimidazolium chloride (2f)

Yield 58%, yellow solid, m.p. 197–198 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1564. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 11.51 (s, 1H, NCHN), 8.61 (s, 1H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 8.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃ and C₆H₄), 7.73–7.65 (m, 3H, C₆H₄), 7.57–7.51 (m, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 6.96 (s, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 5.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHCH₂), 4.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, CHCH₂), 3.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₂O). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ , ppm: 143.49 (NHC), 133.52 (C), 133.42 (C), 133.24 (C), 131.79 (C), 130.17 (C), 129.11 (CH), 128.15 (CH), 127.88 (CH), 126.94 (CH), 124.57 (CH), 123.21 (CH), 115.82 (CH), 115.25 (CH), 101.02 (CH), 65.94 (CH₂), 48.78 (CH₂), 44.78 (CH₂). Elemental analysis, calcd for C₂₆H₂₃N₂O₂ClxH₂O: C 69.56, H 5.61, N 6.24; found: C 67.66, H 5.62, N 6.11%.

2.4. General procedure for the synthesis of the PEPPSI-type palladium-NHC complexes (3a–3f)

The benzimidazolium salts (**2a–2f**, 1.0 mmol) with PdCl₂ (1.0 eq) and pyridine (2.0 eq), in the presence of K₂CO₃ (5.0 eq) and KBr (10.0 eq), were dissolved in acetonitrile at 80 °C for 10 h. Next, all volatiles were removed under vacuum and the solid residue was washed with hexane (2 × 5 mL). The crude product was purified by column chromatography using CH₂Cl₂ to afford the corresponding Pd-PEPPSI-NHC complex. The palladium complex was crystallized from a CH₂Cl₂/hexane solvent mixture (1:6, v/v) at room temperature, and completely dried under vacuum. The benzimidazole-2-ylidene based Pd-PEPPSI-NHC complexes were isolated as air- and moisture-stable bright yellow solids.

2.4.1. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)-3-(4-methylbenzyl)benzimidazol-2-ylidene)](pyridine)palladium (II) (3a)

Yield 90%, yellow crystal; m.p.: 217–218 °C. FT-IR (cm⁻¹): $\nu_{(\text{CN})}$ 1407. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 9.04 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.76 (tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 5.0, 1.4 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.25–7.21 (m, 1H, C₆H₄), 7.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 7.12–7.07 (m, 1H, C₆H₄), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C₆H₄), 6.14 (s, 2H, CH₂C₆H₄CH₃), 5.82 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHCH₂), 5.10 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CHCH₂), 4.12–4.08 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.98–3.94 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 3H, CH₂C₆H₄CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ , ppm: 164.54 (NCH), 152.64 (C_{pyridine}), 137.94 (C), 137.87 (C), 135.83 (C), 134.24 (C), 131.72 (C), 129.48 (CH), 128.00 (CH), 124.56 (CH), 123.16 (CH), 123.09 (CH), 111.76 (CH), 111.38 (CH), 102.49 (CH), 65.32 (CH₂), 53.58 (CH₂), 51.72 (CH₂), 21.19 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₄-

H₂₅N₃O₂Br₂Pd: C 44.10, H 3.85, N 6.43; found: C 43.74, H 3.81, N 6.62%.

2.4.2. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)-3-(4-(tert-butyl)benzyl)benzimidazol-2-ylidene)](pyridine)palladium (II) (3b)

Yield 68%, yellow crystal; m.p.: 219–220 °C. FT-IR (cm⁻¹): ν(CN) 1404. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.03 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.75 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.38–7.30 (m, 4H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃), 7.25–7.20 (m, 1H, C₆H₄), 7.14–6.98 (m, 2H, C₆H₄), 6.13 (s, 2H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃), 5.81 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CHCH₂), 4.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂O), 3.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, OCH₂CH₂O), 1.28 (s, 9H, CH₂C₆H₄C(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 164.51 (NCH), 152.67 (C), 151.10 (C_{pyridine}), 137.92 (C), 135.83 (C), 134.29 (C), 131.74 (CH), 127.82 (CH), 125.73 (CH), 124.56 (CH), 123.14 (CH), 123.07 (CH), 111.76 (CH), 111.42 (CH), 102.51 (CH), 65.32 (CH₂), 53.50 (CH₂), 51.73 (CH₂), 34.58 (CH₃), 31.31 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₇H₃₁N₃O₂Br₂Pd: C 46.61, H 4.49, N 6.04; found: C 46.72, H 4.56, N 6.20%.

2.4.3. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzimidazol-2-ylidene)](pyridine)palladium (II) (3c)

Yield 72%, yellow crystal; m.p.: 262–263 °C. FT-IR (cm⁻¹): ν(CN) 1403. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.04 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.78 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.36 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.18–7.14 (m, 1H, C₆H₄), 6.95 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 6.94–6.89 (m, 1H, C₆H₄), 6.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.14 (s, 2H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 5.82 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CHCH₂), 4.12–4.04 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.97–3.93 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.35 (s, 3H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃), 2.33 (s, 6H, CH₂C₆H₂(CH₃)₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 164.25 (NCH), 152.64 (C_{pyridine}), 139.04 (C), 138.74 (C), 137.91 (C), 135.61 (C), 134.69 (C), 129.54 (CH), 127.36 (CH), 124.56 (CH), 123.17 (CH), 122.66 (CH), 111.57 (CH), 111.14 (CH), 102.59 (CH), 65.29 (CH₂), 51.73 (CH₂), 51.10 (CH₂), 22.66 (CH₃), 21.14 (CH₃), 20.94 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₆H₂₉N₃O₂Br₂Pd: C 45.81, H 4.29, N 6.16; found: C 47.13, H 4.56, N 6.15%.

2.4.4. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)methyl)-3-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl)benzimidazol-2-ylidene](pyridine)palladium(II) (3d)

Yield 70%, yellow crystal; m.p.: 226–227 °C. FT-IR (cm⁻¹): ν(CN) 1376. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.01 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.77 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.38–7.33 (m, 2H, C₆H₄), 7.26 (s, 1H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 7.16 (ddd, *J* = 8.2, 3.2, 1.6 Hz, 1H, C₆H₄), 7.10 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.97–6.90 (m, 1H, C₆H₄), 6.17 (s, 2H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 5.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CHCH₂), 4.12–4.09 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.97–3.93 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.27 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆H(CH₃)₄). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 164.01 (NCH), 152.42 (C_{pyridine}), 151.51 (C_{pyridine}), 137.69 (C), 135.63 (C), 135.08 (C), 134.99 (C), 134.71 (C), 134.16 (CH), 132.44 (CH), 130.17 (CH), 124.37 (CH), 122.97 (CH), 122.42 (CH), 111.38 (CH), 110.95 (CH), 102.43 (CH), 65.11 (CH₂), 51.61 (CH₂), 51.36 (CH₂), 29.52 (CH₃), 20.42 (CH₃), 16.50 (CH₃), 16.40 (CH₃).

2.4.5. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)-3-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzyl)benzimidazol-2-ylidene)](pyridine)palladium (II) (3e)

Yield 77%, yellow crystal; m.p.: 268–269 °C. FT-IR (cm⁻¹): ν(CN) 1394. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.02 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.77 (tt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C₆H₄), 7.35 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.17–7.12 (m,

1H, C₆H₄), 6.93–6.84 (m, 1H, C₆H₄), 6.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 6.20 (s, 2H, CH₂C₆(CH₃)₅), 5.83 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 5.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H, CHCH₂), 4.14–4.08 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.98–3.90 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 2.33 (s, 3H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.29 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅), 2.25 (s, 6H, CH₂C₆(CH₃)₅). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 164.79 (NCH), 153.42 (C_{pyridine}), 138.67 (C), 136.91 (C), 136.39 (C), 135.77 (C), 135.77 (C), 135.63 (C), 133.92 (CH), 128.42 (CH), 125.33 (CH), 123.89 (CH), 123.30 (CH), 112.26 (CH), 112.13 (CH), 103.42 (CH), 66.09 (CH₂), 53.11 (CH₂), 52.56 (CH₂), 18.45 (CH₃), 18.10 (CH₃), 17.73 (CH₃). Elemental analysis, calcd for C₂₈H₃₃N₃O₂Br₂Pd: C 47.38, H 4.69, N 5.92; found: C 46.53, H 4.52, N 5.81%.

2.4.6. Dibromo[1-((1,3-dioxalane-2-yl)-3-(anthracen-9-ylmethyl)benzimidazol-2-ylidene)](pyridine)palladium (II) (3f)

Yield 92%, yellow crystal; m.p.: 291–292 °C. FT-IR (cm⁻¹): ν(CN) 1405. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 9.00 (dd, *J* = 6.5, 1.6 Hz, 2H, NC₅H₅), 8.65 (s, 1H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 8.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃ and C₆H₄), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃ and C₆H₄), 7.75 (tt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, NC₅H₅), 7.57–7.44 (m, 5H, CH₂C₆H₄C₆H₃ and C₆H₄), 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 2H, NC₅H₅), 7.11 (s, 2H, CH₂C₆H₄C₆H₃), 7.07–6.97 (m, 1H, C₆H₄), 6.67–6.51 (m, 1H, C₆H₄), 5.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C₆H₄), 5.87 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHCH₂), 5.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, CHCH₂), 4.16–4.04 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 4.02–3.89 (m, 2H, OCH₂CH₂O). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 164.52 (NCH), 152.62 (C_{pyridine}), 137.90 (C), 135.71 (C), 134.59 (C), 131.67 (C), 131.31 (C), 130.25 (C), 129.74 (CH), 129.20 (CH), 127.34 (CH), 125.38 (CH), 124.81 (CH), 124.56 (CH), 124.30 (CH), 123.08 (CH), 122.61 (CH), 111.59 (CH), 102.58 (CH), 65.30 (CH₂), 51.79 (CH₂), 49.34 (CH₂). Elemental analysis, calcd for C₃₁H₂₇N₃O₂Br₂Pd: C 50.33, H 3.68, N 5.68; found: C 50.03, H 3.50, N 5.71%.

2.5. General procedure for the Pd-NHC catalyzed direct arylation of C2-substituted heteroarenes

Typically, the C(2)-substituted heteroarene (2.0 mmol), aryl bromide (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol) and DMA (2 mL) were added to an oven-dried Schlenk tube under an argon atmosphere. Subsequently, the Pd-carbene catalyst (**3a–3f**) (0.01 mmol, 1 mol %) was added to the stirred solution in the Schlenk tube, then the closed Schlenk tube was stirred at 130 °C for 1 h. (oil bath temperature). At the end of the reaction, the solution was cooled to room temperature and dichloromethane (2 mL) was added to the crude mixture. The solution was filtered through a pad of celite to remove the solid particles and then used for GC analysis. The yields were calculated according to the (hetero)aryl halide by GC analysis.

2.6. Mercury poisoning experiment

2-Acetylfuran (2.0 mmol), 4-bromobenzaldehyde (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol) and DMA (2 mL) were added to an oven-dried Schlenk tube under an argon atmosphere. Subsequently, the Pd-carbene catalyst **3e** (0.01 mmol, 1 mol %) was added to the stirred solution in the Schlenk tube and one drop of Hg was added with a syringe to the reaction mixture. The closed Schlenk tube was stirred at 130 °C for 1 h (oil bath temperature). At the end of the reaction, the solution was cooled to room temperature and dichloromethane (2 mL) was added to the crude mixture. The solution was filtered through a pad of celite to remove the solid particles and then used for GC analysis. The yields were calculated according to the (hetero)aryl halide by GC analysis.

2.7. X-ray analysis

X-ray data of the compounds were collected with an STOE IPDS II diffractometer at room temperature using graphite-monochromated Mo K α radiation by applying the ω -scan method. Data collection and cell refinement were carried out using X-AREA [50], while data reduction was applied using X-RED32 [50]. The structures were solved using the charge-flipping algorithm by SUPERFLIP [51] and refined using full-matrix least-squares calculations on F^2 using SHELXL-2018 [52]. All H atoms were placed geometrically and treated using a riding model, fixing the bond lengths at 0.93, 0.98, 0.97 and 0.96 Å for aromatic CH, methine CH, CH₂ and CH₃ atoms, respectively. The displacement parameters of the H atoms were fixed at $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}} (1.5U_{\text{eq}} \text{ CH}_3)$ of their parent atoms. In **3d**, the dioxolane ring was disordered over two positions with occupancy factors of 0.597(9)/0.403(9) %. Crystal data, data collection and structure refinement details are collected in Table 1. The molecular graphics were generated using OLEX2 [53].

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and spectral characterization of the benzimidazoles salts and their palladium complexes

The synthesis of the target 1,3-disubstituted benzimidazolium salts **2a–f** has been achieved via a two-step *N*-alkylation process, as depicted in Scheme 2. The step first involves the alkylation of benzimidazole with 2-chloromethyl-1,3-dioxolane in the presence of KOH in DMSO at 80 °C for 72 h to the corresponding benzimidazole, enhancing the reactivity of the other nitrogen atom. The addition of another alkylating agent to the remaining nitrogen atom gives the desired 1,3-disubstituted benzimidazolium salts **2a–f**.

The new 1,3-disubstituted benzimidazolium salts **2a–f** were prepared by reacting 1-(1,3-dioxolane-2-yl) methyl)-benzimidazole

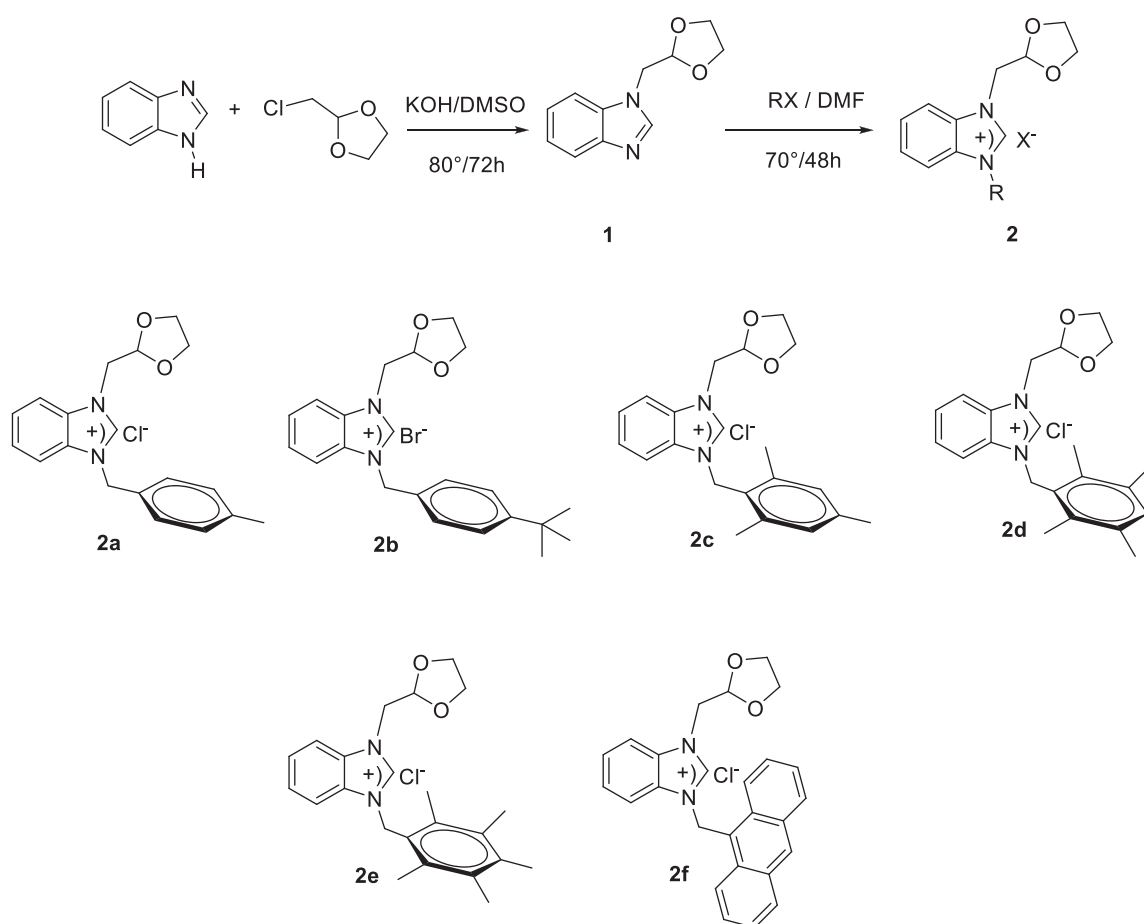
with various alkyl chlorides in DMF at 70 °C for 48 h, Scheme 2. The salts were soluble in polar solvents like methanol, ethanol, DMSO and DMF, but insoluble in non-polar solvents like diethyl ether, dichloromethane and chloroform. The benzimidazolium salts **2a–f** are air- and moisture-stable, both in the solid-state and in solution. The benzimidazolium salts were characterized using ¹H NMR, ¹³C NMR, elemental analysis and FT-IR spectroscopy, which confirmed the proposed structures. The NMR spectra of all the compounds were analyzed in d-CDCl₃. In the ¹H NMR spectra, the acidic protons (NCHN) for **2a–f** were seen at δ 11.62, 11.32, 11.08, 10.68, 10.52 and 11.51 ppm, respectively, as a characteristic sharp singlet. In the ¹³C NMR spectra of **2a–f**, the NCHN carbon atom was detected as a typical singlet at δ 144.86, 152.60, 145.53, 144.24, 144.30 and 143.49 ppm, respectively. These NMR values are in line with those found for other benzimidazolium salts in the literature [54]. The formation of the benzimidazolium salts was also evidenced by their IR spectra, which showed an absorption at 1557, 1551, 1552, 1555, 1558 and 1564 cm⁻¹ for the respective CN bond vibrations of **2a–f**.

The general procedure for the preparation of the PEPPSI-type palladium-NHC complexes **3a–f** is shown in Scheme 3. The reactions were carried out in the presence of pyridine as an *N*-donor ligand in acetonitrile (MeCN) at 80 °C for 10 h, and the target complexes were obtained. The benzimidazolium salts **2a–f** were incorporated into the PEPPSI-type palladium-NHC complexes **3a–f** by their reaction with PdCl₂ in pyridine, by heating at 80 °C for 10 h in the presence of K₂CO₃ as a base. The air and moisture-stable PEPPSI-type palladium-NHC complexes are yellow in color and soluble in common organic solvents such as acetone, dichloromethane, chloroform, DMF, ethyl acetate and acetonitrile (Scheme 3).

The complexes **3a–3f** were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and X-ray diffraction techniques. In the ¹H NMR spectra of the palladium-carbene complexes **3a–3f**, the characteristic

Table 1
Crystal data and structure refinement parameters for **3a**, **3d** and **3e**.

Parameters	3a	3d	3e
CCDC depository	2042615	2042616	2,042,617
Color/shape	Yellow/prism	Yellow/prism	Yellow/prism
Chemical formula	[PdBr ₂ (C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂)(C ₅ H ₅ N)]	[PdBr ₂ (C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂)(C ₅ H ₅ N)]	[PdBr ₂ (C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂)(C ₅ H ₅ N)]
Formula weight	653.69	695.77	709.79
Temperature (K)	296(2)	296(2)	296(2)
Wavelength (Å)	0.71073 Mo K α	0.71073 Mo K α	0.71073 Mo K α
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)	<i>C</i> 2/ <i>c</i> (No. 15)	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (No. 14)
Unit cell parameters			
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.5282(7), 13.3631(8), 16.5657(9)	22.6751(10), 8.4460(3), 28.5415(11)	13.8789(9), 13.6413(11), 15.3642(10)
α , β , γ (°)	90, 90, 90	90, 96.922(3), 90	90, 102.057(5), 90
Volume (Å ³)	2552.0(3)	5426.3(4)	2844.7(4)
<i>Z</i>	4	8	4
<i>D</i> _{calc.} (g/cm ³)	1.701	1.703	1.657
μ (mm ⁻¹)	3.883	3.658	3.491
Absorption correction	Integration	Integration	Integration
<i>T</i> _{min.} , <i>T</i> _{max.}	0.2587, 0.6374	0.4302, 0.8061	0.2679, 0.7310
<i>F</i> ₀₀₀	1288	2768	1416
Crystal size (mm ³)	0.63 × 0.20 × 0.15	0.41 × 0.14 × 0.07	0.48 × 0.44 × 0.07
Diffractometer/measurement method	STOE IPDS II/ ω scans	STOE IPDS II/ ω scans	STOE IPDS II/ ω scans
Index ranges	−13 ≤ <i>h</i> ≤ 13, −15 ≤ <i>k</i> ≤ 15, −19 ≤ <i>l</i> ≤ 19	−29 ≤ <i>h</i> ≤ 29, −10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, −36 ≤ <i>l</i> ≤ 36	−14 ≤ <i>h</i> ≤ 16, −16 ≤ <i>k</i> ≤ 16, −18 ≤ <i>l</i> ≤ 18
θ range for data collection (°)	1.958 ≤ θ ≤ 25.049	1.437 ≤ θ ≤ 27.443	2.016 ≤ θ ≤ 25.047
Reflections collected	23,213	23,339	26,921
Independent/observed reflections	4528/3354	6179/3230	5035/4172
<i>R</i> _{int.}	0.2157	0.0776	0.1479
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	4528/0/290	6179/223/366	5035/0/325
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.058	0.970	1.106
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> greater than 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0798, <i>wR</i> ₂ = 0.1665	<i>R</i> ₁ = 0.0695, <i>wR</i> ₂ = 0.1697	<i>R</i> ₁ = 0.0462, <i>wR</i> ₂ = 0.1092
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> ₁ = 0.1067, <i>wR</i> ₂ = 0.1810	<i>R</i> ₁ = 0.1380, <i>wR</i> ₂ = 0.2011	<i>R</i> ₁ = 0.0585, <i>wR</i> ₂ = 0.1148
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$. (e/Å ³)	2.16, −0.70	1.30, −1.08	1.27, −0.70



Scheme 2. Synthesis and structure of the benzimidazolium salts **2a-f**.

down-field signals for the acidic C(2)-H protons of the benzimidazolium salts **2a-2f** disappeared. This suggests the formation of the palladium-NHC-PEPPSI complexes. Also, the formation of carbenes is correlated by a shift of the (CN) vibration from 1551 to 1564 cm^{-1} in the benzimidazolium salts to 1376–1407 cm^{-1} in the coordinated carbenes [55]; the FT-IR data indicated $\nu(\text{CN})$ at 1407, 1404, 1403, 1376, 1394 and 1405 cm^{-1} for the PEPPSI Pd-NHC complexes **3a-f**, respectively. The Pd-carbene resonances of these novel PEPPSI Pd-NHC complexes in the ^{13}C NMR spectra appeared highly downfield shifted at δ 164.54, 164.51, 164.25, 164.01, 164.79 and 164.52 ppm for **3a-f**, respectively. The analytical data are in good agreement with the compositions proposed for all the newly prepared compounds.

3.2. Description of the crystal structures of the palladium-carbene complexes **3a**, **3d** and **3e**.

The molecular diagrams of **3a**, **3d** and **3e**, with the adopted atom-labelling scheme, are shown in Figs. 1–3, while important bond distances and angles are listed in Table 2.

The three complexes show slightly distorted square-planar geometries around the palladium center, which are encompassed by the carbonic carbon atom of NHC, the nitrogen atom of the pyridine ring and two bromo ligands in a *trans* configuration. The *cis* angles, varying from 87.3(6) to 93.12(11) $^\circ$, and the *trans* angles, changing from 173.04(5) to 179.6(7) $^\circ$, deviate from their expected values of 90 and 180 $^\circ$. The four-coordinate geometry index τ_4 (0 for an ideal square-planar geometry and 1 for a perfect tetrahedral geometry) [56] is 0.03 for **3a**, 0.07 for **3d** and 0.04 for **3e**. The τ_4 val-

ues show that the distortion in the coordination polyhedron of **3d** is a little more than for the other complexes.

The average Pd–C_{NHC} bond distance [1.961 Å] is smaller than the sum of the individual covalent radii of the palladium and carbon atoms (2.12 Å), while the average Pd–N_{pyridine} bond distance [2.116 Å] is close to the sum of the individual covalent radii of the palladium and nitrogen atoms (2.10 Å) [57]. The Pd–Br bond lengths are in the typical range and interestingly bent toward the NHC ligand rather than toward the non-bulky pyridine ligand. These values are in good agreement with those found in other Pd-NHC-pyridine-Br₂ complexes [58–64]. In the NHC ligands, the dioxolane ring adopts an envelope conformation and the internal N–C–N ring angle at the carbene centers vary from 106.9(7) to 107.2(4) $^\circ$. The carbene ring is nearly perpendicular to the PdCNBr₂ coordination plane, with a dihedral angle of 76.8(5) $^\circ$ in **3a**, 76.3(3) $^\circ$ in **3d** and 75.53(14) $^\circ$ in **3e**, which is typical for NHC complexes, reducing steric congestion. Furthermore, the dihedral angle between the pyridine ring and the coordination plane is found to be 68.9(8) $^\circ$ in **3a**, 53.7(6) $^\circ$ in **3d** and 58.3(2) $^\circ$ in **3e**.

3.3. Catalytic studies

Over the last two decades, the transition-metal-catalyzed direct C–H arylation of arenes with aryl halides has appeared as an efficient method for the preparation of heteroarene derivatives, such as arylated thiophenes, furans and thiazole [65]. In 1990, Ohta et al. reported the arylation of thiophenes, furans and thiazoles with aryl halides, via a C–H bond activation, in moderate to good yields using 5 mol% Pd(PPh₃)₄ as the catalyst [66]. Since these

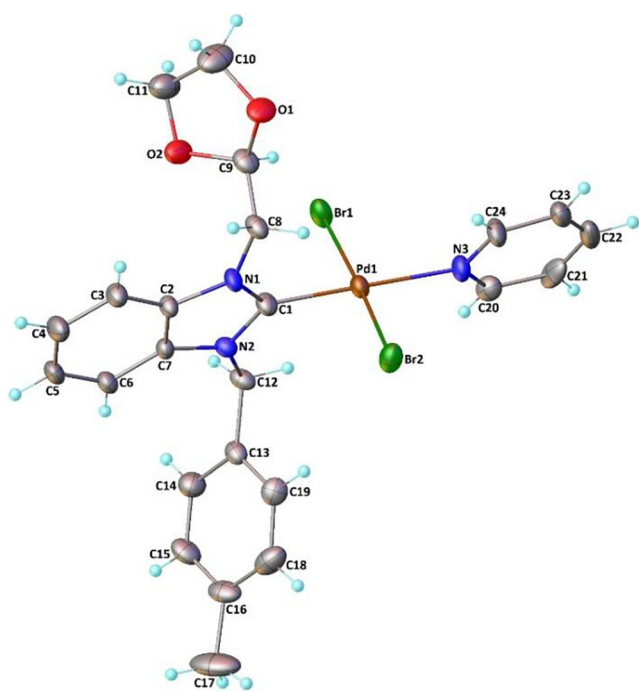
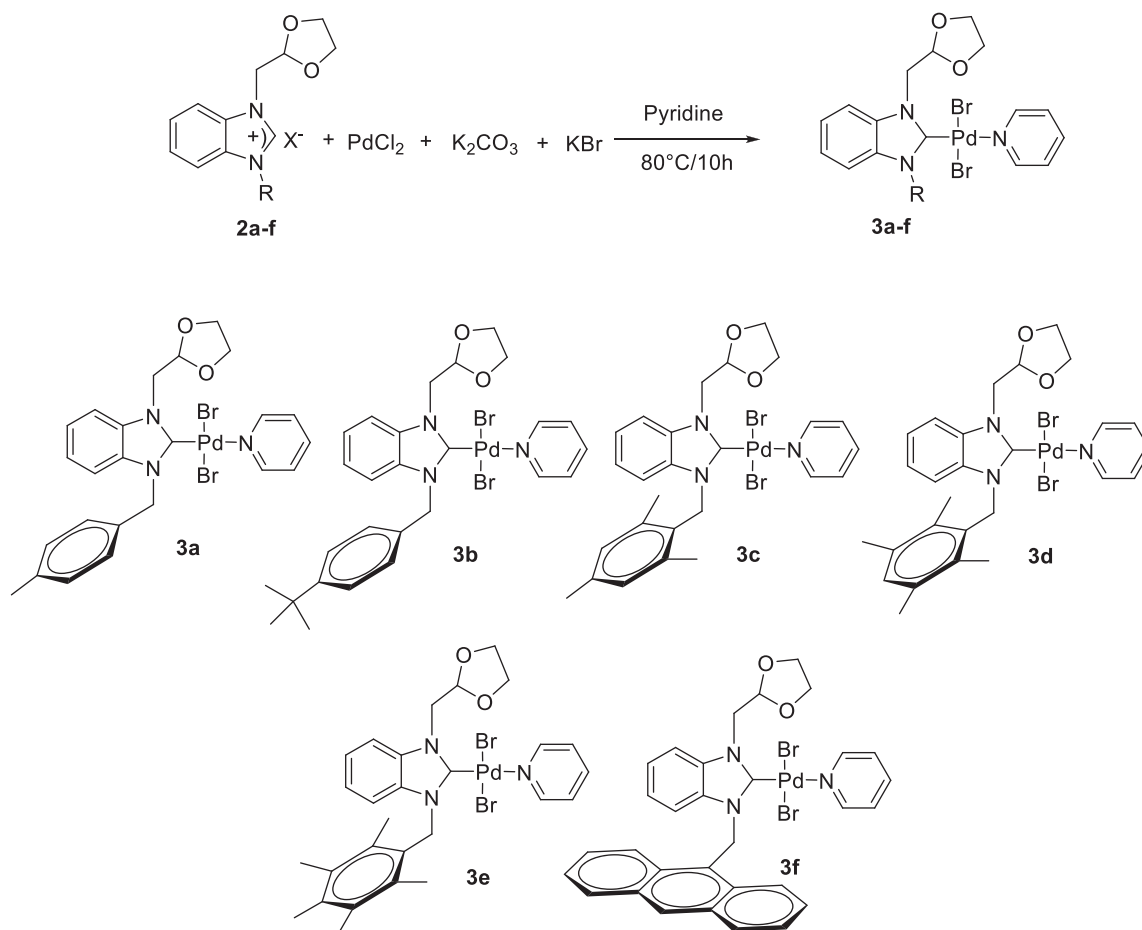


Fig. 1. Molecular structure of **3a**, showing the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 20% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

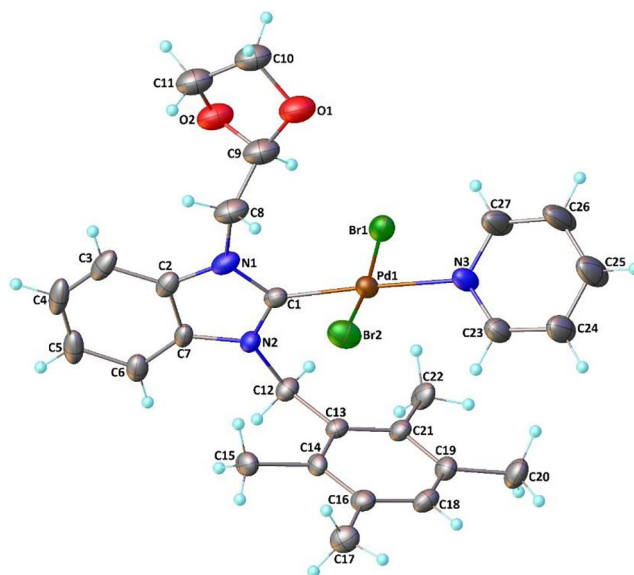


Fig. 2. Molecular structure of **3d**, showing the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 20% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii. For clarity, only the major part of the disordered dioxolane ring is shown.

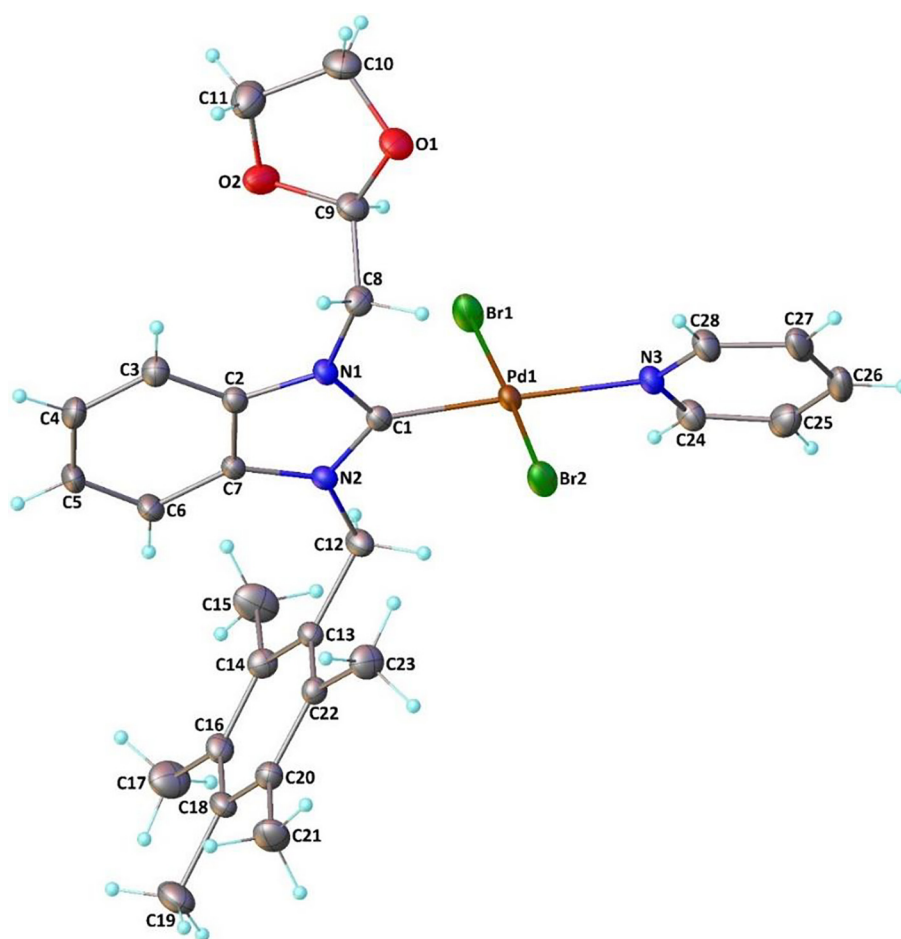


Fig. 3. Molecular structure of **3e**, showing the atom-labelling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 20% probability level and H atoms are shown as small spheres of arbitrary radii.

Table 2
Selected geometric parameters for **3a**, **3d** and **3e**.

Parameters	3a	3d	3e
<i>Bond lengths (Å)</i>			
Pd1—Br1	2.450(2)	2.4289(11)	2.4461(6)
Pd1—Br2	2.435(2)	2.4186(12)	2.4298(6)
Pd1—N3	2.132(12)	2.097(8)	2.120(4)
Pd1—C1	1.963(16)	1.957(9)	1.964(4)
N1—C1	1.37(2)	1.363(10)	1.354(5)
N1—C2	1.416(18)	1.392(12)	1.396(6)
N2—C1	1.348(19)	1.336(10)	1.358(6)
N2—C7	1.386(19)	1.385(10)	1.404(5)
<i>Bond angles (°)</i>			
Br1—Pd1—Br2	175.87(9)	173.04(5)	176.32(2)
Br1—Pd1—N3	93.0(4)	92.4(2)	93.12(11)
Br2—Pd1—N3	90.6(4)	90.6(2)	90.01(11)
Br1—Pd1—C1	87.3(6)	88.8(2)	87.88(12)
Br2—Pd1—C1	89.1(6)	88.4(2)	89.03(12)
N3—Pd1—C1	179.6(7)	177.6(3)	178.47(18)
N1—C1—N2	107.1(13)	106.9(7)	107.2(4)

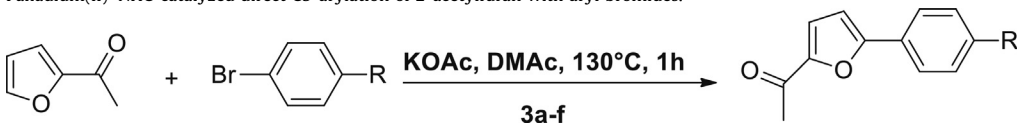
exciting results, the palladium-catalyzed direct arylation of heteroaryl derivatives with aryl halides or triflates has proved to be a powerful method for the synthesis of arylated heterocycles [67–77]. So far, to our knowledge, all the procedures reported for arylation via C–H bond activation of heteroarenes using ligand-free catalysts required 5–10 mol% catalyst, [76,77] except one which employs only 1 mol% [78]. Such couplings under a low catalyst concentration employ palladium associated with sophisticated ligands. Therefore, the discovery of more effective conditions for the direct coupling of furan derivatives with aryl halides under

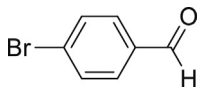
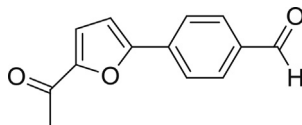
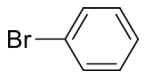
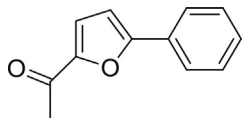
low catalyst loading and short-time reaction conditions (less than 2 mol% and 15 h) would be a considerable advantage for industrial applications and sustainable development. Thus, to find an effective and selective procedure allowing high yields of arylation products and using low catalyst loading and short reaction times is still subject to significant improvement.

Here, we used the optimized conditions for the catalytic reaction which were determined in our previous works [15,47,58]. In a standard experiment the C2-substituted heteroarene (2.0 mmol), aryl bromide (1.0 mmol), KOAc (2.0 mmol), DMA (2 mL) and the Pd-NHC complex **3a-f** (0.01 mmol) were added to a Schlenk tube under an inert atmosphere. The sealed Schlenk tube was stirred at 130 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled to room temperature at the end of the reaction, then CH₂Cl₂ (2 mL) was added and the resulting solution was filtered through a short SiO₂ pad. The filtrate was analyzed by GC. The yields were based on the corresponding (hetero)aryl halide. Initially, under the optimal conditions, the direct arylation of 2-acetylthiophene with 4-bromobenzaldehyde and bromobenzene was examined and the C(5)-arylated furan derivatives were obtained. We observed good yields of the target product when 4-bromobenzaldehyde was used with 2-acetylthiophene, with 78–90% GC yields (Table 3, entries 1–6). Similar results were obtained when bromobenzene was used. In this case, 2-acetyl-5-phenylthiophene was obtained in 72–89% GC yield (Table 3, entries 7–12).

Using the same reaction conditions, we investigated the reactivity of 2-acetylthiophene for the Pd-catalyzed direct C(5)-arylation. As shown in Table 4, high-yield C(5)-arylated products were

Table 3
Palladium(II)-NHC-catalyzed direct C5-arylation of 2-acetylfuran with aryl bromides.



Entry	Catalyst	Aryl bromide	Product	Conv (%)	Yield (%)
1	3a			100	86
2	3b			100	90
3	3c			100	82
4	3d			88	78
5	3e			100	86
6	3f			98	85
7	3a			100	85
8	3b			100	89
9	3c			96	72
10	3d			100	88
11	3e			95	86
12	3f			98	82

^a Conditions: [Pd] **3a–3f** (0.01 equiv., 1 mol%), 2-acetylfuran or 2-acetylthiophene (2 equiv.), (hetero)aryl halide (1 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMA (2 mL), 130 °C. ^b Yields were calculated with respect to the (hetero)aryl halide from the results of GC spectrometry.

obtained. When 2-acetylthiophene was arylated with 4-bromobenzotrifluoride, 4-bromobenzaldehyde, bromobenzene, 4-bromoanisole and 3-bromoquinoline, products were obtained using only 1 mol% of the Pd-complexes **3a–3f** as catalysts, and yields of 82–87, 68–92, 80–92, 62–70 and 77–94% were observed, respectively (Table 4, entries 1–30).

When the reaction of 2-acetylthiophene with 4-bromobenzotrifluoride was investigated, the C(5) arylated product was obtained in 87% GC yield in the presence of the catalyst **3b** (Table 2, entry 2). The reaction of 2-acetylthiophene with 4-bromobenzaldehyde gave the expected product in 92% yield in the presence of the catalyst **3a** (Table 4, entry 7). The reaction of 2-acetylthiophene with bromobenzene generated the 5-phenyl-2-acetylthiophene in 92 and 94% yields, and with 4-bromoanisole, the C(5)-arylated product was obtained in 70% yield (Table 4, entries 13, 17 and 22). We examined the reactivities of electron-deficient heterocycles, such as 3-bromoquinoline, as heteroaryl bromides. A selected reaction was observed using 3-bromoquinoline. With this substrate, the target product 5-(quinoline-3-yl)-2-acetylthiophene was obtained in 94% yield in presence of the **3c** and **3f** catalysts after 1 h (Table 4, entries 27, 30).

Also, we tried to evaluate the scope and limitations of the palladium-carbene catalysts **3a–3f** for the direct C(5)-arylation of 2-aldehydefuran with (hetero)aryl halides and the results are summarized in Table 5. When electron-withdrawing *para*-substituents such as aldehyde and trifluoromethyl on the aryl bromide were investigated with 2-aldehydefuran, the target products were obtained in moderate to high yields in presence of 1 mol% of the **3a–3f** catalysts after 1 h.

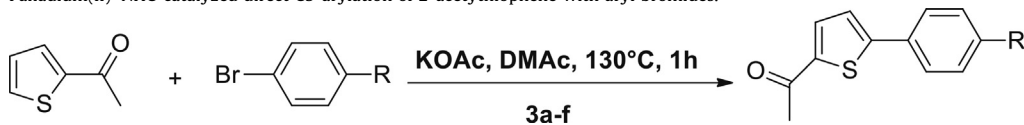
When 4-bromobenzotrifluoride and 2-aldehydefuran were reacted in the presence of the Pd-NHC catalysts (**3a–3f**), 74–88% yields were obtained (Table 5, entries 1–6). When 4-bromobenzaldehyde was used as the aryl halide, after 1 h, moderate to high yields of 72–87% were obtained in the presence of **3a–3f** (Table 5, entries 7–12). When 4-bromobenzaldehyde was used as the aryl halide, moderate yields (83%) were obtained in presence of the catalyst **3a** (Table 5, entry 13). Similar results were obtained

when 4-bromoanisole was used. In this case, 2-aldehyde-5-(4-methoxyphenyl) was obtained in 73–79% GC yield (Table 5, entries 19–24). When the reaction of 2-aldehydefuran with 3-bromoquinoline was investigated, the C(5)-arylated product was obtained in 90% GC yield in the presence of the catalyst **3a** (Table 5, entry 25).

The Pd-catalyzed direct arylation of furan and thiophene with a variety of electrophilic reagents has been previously described [79,80]. In the previous studies, similar or close substrates have been employed with higher catalyst loading (1–20 mol%), and a higher reaction time (1–48 h) has been chosen for the direct arylation of furan and thiophene in the presence of Pd-catalysts. In the present work, 1 mol% catalyst loading was used, and the reaction time was shortened to 1 h. Moreover, thiophene and furan derivatives can be efficiently and selectively arylated at the C(5)-position. Finally, the palladium-catalyzed direct arylation of acetyl furan with aryl bromides has been as compared to the previously published complexes. For example, 2-acetylfuran and 4-bromobenzaldehyde were chosen for comparison. Based on previous literature reports, similar substrates have been employed with higher reaction times, such as 2 h, for the direct arylation of 2-acetylfuran [81]. In the present work, the reaction time was shortened to 1 h for aryl bromides (Table 6). Moreover, in the present study satisfactory results were obtained as compared to previous results.

The ability of Hg(0) to poison metal-particle heterogeneous catalysts, by amalgamating the metal or adsorbing on the metal surface, has been known for more than 90 years and is a widely used test [82]. This experiment was performed by adding Hg(0) to the reaction solution. The suppression of the catalysis by Hg(0) is evidence for a heterogeneous catalyst; if Hg(0) does not suppress the catalysis that is evidence for a homogeneous catalyst. Hence we carried out the mercury poisoning experiment to assess whether the reaction system was homogeneous or heterogeneous. The Hg(0)-poisoning experiments were performed with the catalyst **3e** in the presence of excess Hg. The results showed no significant inhibition of conversion to products when complex **3e** was

Table 4
Palladium(II)-NHC-catalyzed direct C5-arylation of 2-acetylthiophene with aryl bromides.



Entry	Catalyst	Arylbromide	Product	Conv (%)	Yield (%)
1	3a			92	86
2	3b			95	87
3	3c			90	85
4	3d			100	84
5	3e			91	86
6	3f			90	82
7	3a			99	92
8	3b			75	76
9	3c			76	68
10	3d			86	83
11	3e			78	77
12	3f			80	83
13	3a			95	92
14	3b			95	84
15	3c			96	85
16	3d			93	80
17	3e			98	94
18	3f			92	80
19	3a			94	64
20	3b			92	62
21	3c			92	62
22	3d			96	70
23	3e			91	60
24	3f			92	62
25	3a			100	77
26	3b			90	86
27	3c			98	94
28	3d			92	92
29	3e			100	92
30	3f			100	94

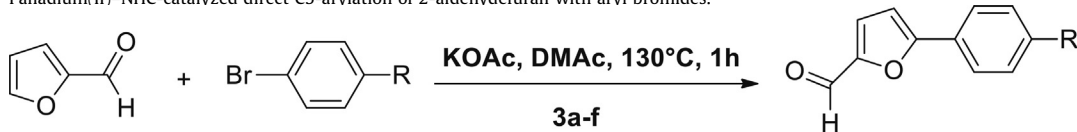
^a Conditions: [Pd] **3a-3f** (0.01 equiv., 1 mol%), 2-acetylthiophene (2 equiv.), (hetero)aryl halide (1 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMA (2 mL), 130 °C. ^b Yields were calculated with respect to the (hetero)aryl halide from the results of GC spectrometry.

used as a catalyst. Thus, the present catalysis appears to be homogeneous.

We attributed the performance differences to the well-accordance electronic and steric properties of the NHC ligand. It is known that oxidative additions of electron-withdrawing substrates to electron-rich palladium-complexes and reductive elimination of the product from large, sterically hindered palladium-complexes proceed more readily. Therefore, the presence of an NHC ligand bearing a different second donating group, such as

ether side chains, on the metal may radically increase the catalytic performance of the catalyst. The chelating nature of these ligands promotes the production of highly stable complexes. The hemilabile part of such ligands is capable of reversible dissociation to produce vacant coordination sites, allowing complexation of substrates during the catalytic cycle. In this direct C–H bond arylation, we believe that the NHC ligands bearing the 1,3-dioxalane group in complexes **3a-f** provide the synergetic steric and electronic effects to confer the metal center the appropriate properties

Table 5
Palladium(II)-NHC-catalyzed direct C5-arylation of 2-aldehydefuran with aryl bromides.



Entry	Catalyst	Arylbromide	Product	Conv (%)	Yield (%)
1	3a			84	74
2	3b			95	80
3	3c			88	81
4	3d			96	88
5	3e			82	75
6	3f			85	79
7	3a			99	72
8	3b			100	87
9	3c			100	83
10	3d			100	80
11	3e			100	70
12	3f			99	81
13	3a			90	83
14	3b			79	79
15	3c			73	67
16	3d			79	64
17	3e			84	78
18	3f			81	71
19	3a			83	73
20	3b			98	79
21	3c			90	75
22	3d			92	79
23	3e			91	77
24	3f			94	77
25	3a			98	95
26	3b			98	90
27	3c			96	71
28	3d			94	60
29	3e			96	78
30	3f			98	85

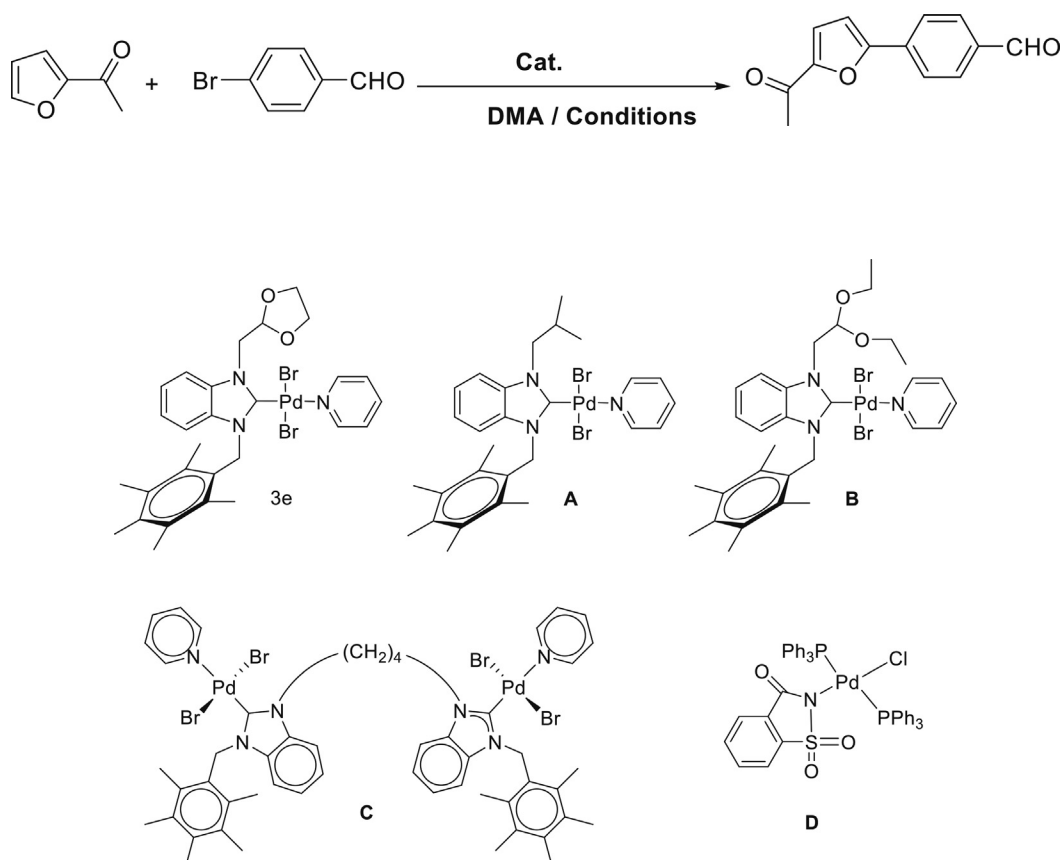
Note: ^a Conditions: [Pd] **3a-3f** (0.01 equiv., 1 mol%), 2-acetylthiophene or 2-acetylthiophene (2 equiv.), (hetero)aryl halide (1 equiv.), KOAc (2 equiv.), DMA (2 mL), 130 °C. ^b Yields were calculated with respect to the (hetero)aryl halide from the results of GC spectrometry.

to make the key steps of the catalytic cycles optimum. The proposed catalytic pathway according to the above explanations is shown in [Scheme 4](#).

When the proposed catalytic cycle is examined, initially, oxidative addition of the aryl halides to the pre-activated [(NHC)Py-Pd⁰] species affords the [(NHC)PyX-Pd^{II}-Aryl] intermediate. In this step, the NHC ligands increase the electron density around the metal

center and the oxidative addition step more readily takes place. Next, the exchange of the X ligand with KOAc gives [(NHC)Py(AcO)-Pd^{II}-Aryl]. The nature of the base used in this step is very important. Then, the intermediate [(NHC)Py(AcO)-Pd^{II}-Aryl] reacts with furan to give [(NHC)Py(furan)-Pd^{II}-Aryl] by C-H activation. In this step, the chelating nature of the 1,3-dioxalane substituent promotes the production of highly stable complexes. Finally, reductive

Table 6
Palladium-catalyzed direct C5-arylation of 2-acetylfuran.



Entry	Catalyst	Conditions	Conv. [%]	Yield [%]	Ref.
1	3e	130 °C, 1h	100	86	this work
2	A	150 °C, 2h	93	79	[81a]
3	B	120 °C, 2h	100	75	[81b]
4	C	120 °C, 2h	100	74	[81c]
5	D	120 °C, 2h	100	75	[81d]

elimination of the intermediate $[(\text{NHC})(\text{Py})(\text{furan})\text{-Pd}^{\text{II}}\text{-Aryl}]$ produces the desired C5-arylated furan products.

4. Conclusion

We have prepared a series of benzimidazolium salts as *N*-heterocyclic carbene precursors and their new Pd-PEPPSI-NHC complexes have been prepared in good yields. The benzimidazole ligands are easy to prepare and handle, and these ligands are most suitable to prepared PEPPSI catalysts. The catalytic activities of all the palladium complexes were investigated in the direct C(5)-arylation of 2-acetylfuran, 2-acetylthiophene and 2-aldehydefuran with (hetero)aryl halides. It was found that all the palladium complexes were effective catalysts for the C–H activation process. Also, no catalyst poisoning was observed in the presence of mercury, indicating homogeneous catalysis.

It was found that the new Pd-complexes were effective catalysts for this direct arylation. Overall, except in a few cases, satisfactory results were obtained. Since the newly prepared NHC ligands in this work are similar to each other, no significant differences were observed between the catalytic activities of the Pd-

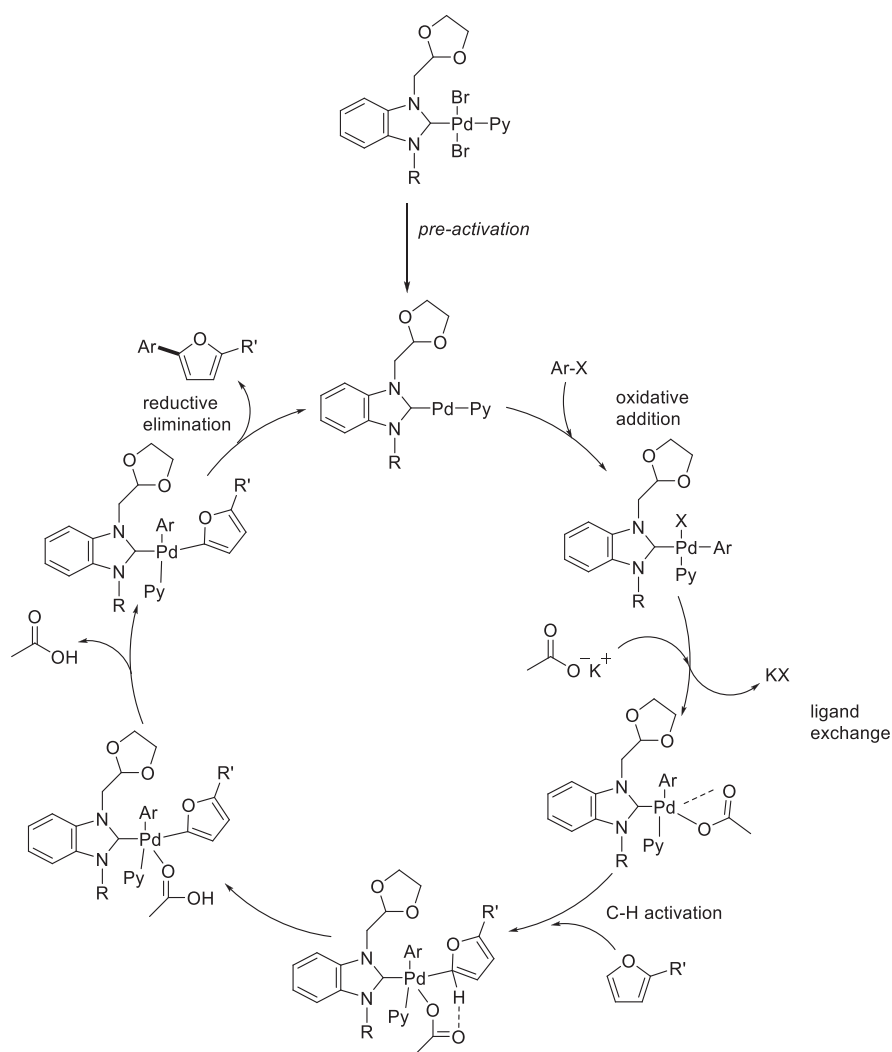
complexes. This study is of environmental and economic interest owing to the low catalyst loading and shorter reaction time. In this study, only AcOH and HBr were formed as a by-products by the use of the direct arylation method and thus by-product formation was minimized compared with the multistep traditional transition metal-catalyzed reactions. Further studies focusing on the synthesis of novel benzimidazole-2-ylidene linked palladium-PEPPSI complexes and their catalytic application for the C–H bond arylation of heteroarenes are currently underway by our research group.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

This study was supported by the Technological and Scientific Research Council of Turkey TÜBİTAK (Project No: 117R010).



Scheme 4. Proposed catalytic pathway for the C–H bond arylation of furans.

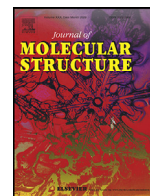
Appendix A. Supplementary data

CCDC 2042615–2042617 contain the supplementary crystallographic data for the compounds reported in this article. These data can be obtained free of charge on application to the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: (+44) 1223-336-033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk. Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115091>.

References

- [1] F.X. Felpin, L. Nassar-Hardy, F. Le Callonnec, E. Fouquet, *Tetrahedron* 67 (2011) 2815–2831.
- [2] R. Huang, K.H. Shaughnessy, *Organometallics* (2006) 254105.
- [3] L. Torun, S. Liu, B.K. Madras, P.C. Meltzer, *Tetrahedron* 47 (2006) 599.
- [4] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron* 16 (1975) 4467–4470.
- [5] N. Sahin, N. Gürbüz, H. Karabiyik, I. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* (2019) 121076–121077.
- [6] Z.I. Dehimat, A. Paşahan, D. Tebbani, S. Yaşar, I. Özdemir, *Tetrahedron* 73 (2017) 5940–5945.
- [7] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* 117 (2017) 8787–8863.
- [8] J. Hassan, M. Sevnignou, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1359–1469.
- [9] A.F. Littke, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 4176–4211.
- [10] F.S. Han, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 5270–5298.
- [11] (a) E. Rufino-Felipe, H. Valdés, J.M. Germán-Acacio, V. Reyes-Márquez, D. Morales-Morales, *J. Organomet. Chem.* 921 (2020) 121364–121378; (b) C.L. Sun, Z.J. Shi, *Chem. Rev.* 114 (2014) 9219–9280.
- [12] S.I. Gorelsky, *Organometallics* 31 (2012) 794–797.
- [13] N. Sahin, G. Serdaroglu, S. Demir Düşünceli, M.N. Tahir, C. Arıcı, İ. Özdemir, *J. Coord. Chem.* 72 (2019) 3258–3284.
- [14] S. Shia, M. Szostak, *Chem. Commun.* 53 (2017) 10584–10587.
- [15] (a) M. Kaloğlu, N. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Chin. J. Chem.* 36 (2018) 837–844; (b) N. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Tetrahedron* 75 (2019) 2306–2313.
- [16] (a) M.G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E.A.B. Kantchev, C.J. O'Brien, C. Valente, *Chem. A Eur. J.* 12 (18) (2006) 4749–4755; (b) C.J. O'Brien, E.A.B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G.A. Chass, A. Lough, A.C. Hopkinson, M.G. Organ, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 4743–4748.
- [17] (a) J.J. Dunsford, K.J. Cavell, *Organometallics* 33 (2014) 2902–2905; (b) Z.I. Dehimat, A. Paşahan, D. Tebbani, S. Yaşar, İ. Özdemir, *Tetrahedron* 73 (2017) 5940–5945.
- [18] X.X. He, Y. Li, B.B. Ma, Z. Ke, F.S. Liu, *Organometallics* 35 (2016) 2655–2663.
- [19] M.E. Thompson, M.S. Baxter, A.R. Bulls, J. Burger, M.C. Nolan, B.D. Santarsiero, W.P. Schaefer, J.E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 203–219.
- [20] (a) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* 33 (2000) 314–321; (b) C. Valente, S. Çalimsız, K.H. Hoi, D. Mallik, M. Sayah, M.G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 3314–3332.
- [21] M.O. Karataş, N. Özdemir, B. Alici, İ. Özdemir, *Polyhedron* 176 (2020) 114271–114278.
- [22] (a) L. Ackermann, *Modern Arylation Methods*, Wiley-Weinheim Germany (2009); (b) I. Cepanec, Elsevier, New York, (2004).
- [23] Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer, Berlin, 2013.
- [24] İ. Özdemir, O. Çiftçi, E. Evren, N. Gürbüz, N. Kaloğlu, N.B. Türkmen, Ş. Yaşar, E. Üstün, N. Hamdi, L. Mansour, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* 506 (2020) 119530–119536.
- [25] I. Concetta, M. Scutto, M. Valadan, E. Rivieccio, A. Assunta Saide, C. Russo, M. Altucci, A. Menna, L. Ramunno, G. Mayol, M.V. Russo, *J. Photochem. Photobiol. A* 377 (2019) 109–118.
- [26] (a) V. Perkovic, M. Jardine, B. Neal, H.L. Severine Bompont, D. Heerspink, R. Charytan, R. Edwards, G. Agarwal, S. Bakris, C. Bull, G.C. Cannon, D. de Pei-Ling

- Chu, T. Zeeuw, A. Greene, C. Levin, D. Pollock, Y. Wheeler, H. Yavin, B. Zhang, G. Zinman, B. Meiningner, K. Brenner, N.E. Mahaffey, *J. Med.* 380 (24) (2019) 2295–2306;
- (b) W.M. Kenneth, B. Neal, V. Perkovic, D. de Zeeuw, G. Fulcher, N. Erondy, W. Shaw, E. Fabbri, T. Sun, Q. Li, M. Desai, D. Matthews, *Circulation* 137 (2018) 323–334;
- (c) V. Perkovic, D. de Zeeuw, K. Mahaffey, G. Fulcher, N. Erondy, W. Shaw, T.D. Barrett, M. Weidner-Wells, H. Deng, D.R. Matthews, B. Neal, *Lancet Diabetes Endo.* 69 (2018) 691–704.
- [27] B. Gardiner, A. Stewardson, I. Abbott, A. Peleg, *Aust. Prescr.* 421 (2019) 14–19.
- [28] K. Kimura, T. Hosoya, S. Uchida, M. Inaba, H. Makino, S. Maruyama, S. Ito, T. Yamamoto, Y. Tomino, I. Ohno, Y. Shibagaki, S. Iimuro, N. Imai, M. Kuwabara, H. Hayakawa, H. Ohtsu, Y. Ohashi, *Am. J. Kidney Dis.* 726 (2018) 798–810.
- [29] R. Shields, K. Erin McCreary, R.V. Marini, E.G. Kline, C. Jones, B. Hao, L. Chen, B. N. Kreiswirth, Y. Doi, C. Clancy, M. Nguyen, *Clin. Infect Dis.* 71 (3) (2020) 667–671.
- [30] P.S. Volker, K. Werner, U.H. Fischer, W. Huhmann, V. Zietsch, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 31 (2004) 411–414.
- [31] L. McMurray, F. O'Hara, M.J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 1885–1898.
- [32] N. Kuhl, M.N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* 51 (2012) 10236–10254.
- [33] R. Rossi, F. Bellina, M. Lessi, C. Manzini, *Adv. Synth. Catal.* 356 (2014) 17–117.
- [34] M.S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M.H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* 3 (2001) 1677–1680.
- [35] B. Glover, K.A. Harvey, B. Liu, M.J. Sharp, M.F. Tymoschenko, *Org. Lett.* 5 (2003) 301–304.
- [36] T. Koji, H. Tanaka, K. Mikami, *Polym. Chem.* 10 (2019) 2647–2652.
- [37] X. Chen, W. Li, S. Li, J. Tang, X. Du, X. Zheng, M. Yuan, H. Fu, R.X. Li, H. Chen, *J. Org. Chem.* 85 (2) (2020) 622–632.
- [38] M. Wakioka, N. Yamashita, H. Mori, Y. Nishihara, F. Ozawa, *Molecules* 23 (4) (2018) 981–990.
- [39] S. Xinzhe, S. Mao, J. Soulé, H. Doucet, *J. Org. Chem.* 83 (7) (2018) 4015–4023.
- [40] G. Gao, X.-Z. Chen, Z.-Y. Wang, Y.-Y. Zhang, J.-J. Liu, S.C. Hou, *Chem. Select* 3 (2018) 2152–2156.
- [41] S. Taku, T. Araki, S. Sugiyama, A. Ohta, S. Ryuta Sekiguchi, T. Ito, K. Toyota Okujima, *J. Org. Chem.* 82 (3) (2017) 1657–1665.
- [42] C. Liu, Z. Wang, L. Wang, P. Li, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* 17 (2019) 9209–9216.
- [43] W. Masayuki, R. Takahashi, N. Ichihara, F. Ozawa, *Macromolecules* 50 (2017) 927–934.
- [44] B. Bilel, R. Salem, J. Soulé, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* 2019 (2019) 4581–4588.
- [45] Y. On Ying, M. Leung, C.M. So, R.W. Sun, F. Kwong, *J. Org. Chem.* 83 (16) (2018) 9008–9017.
- [46] Y.J. Lin, H.-S. Sun, H.-R. Yang, Y.-Y. Lai, K. Hou, Y.H. Liu, *Macromol. Rapid Commun.* 41 (2020) 2000021–2000027.
- [47] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Tetrahedron* 74 (2018) 2837–2845.
- [48] E.Ö. Karaca, N. Gürbüz, İ. Özdemir, H. Doucet, O. Şahin, O. Büyükgüngör, B. Çetinkaya, *Organometallics* 34 (2015) 2296–2304.
- [49] (a) M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta.* 504 (2020) 119454–119452; (b) N. Gürbüz, İ. Özdemir, B. Çetinkaya, *Tetrahedron* 46 (2005) 2273–2277.
- [50] X-AREA (Version 1.18) and X-RED32 (Version 1.04), Stoe & Cie, Darmstadt, Germany, 2002.
- [51] L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.* 40 (2007) 786–790.
- [52] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. C* 71 (2015) 3–8.
- [53] O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* 42 (2009) 339–341.
- [54] (a) Y. Junli, Y. Ma, Y. Li, Yi-Peng Zhang, Hong-Chang Tian, Y. Huang, W. Chen, L. Yang, *ACS Omega.* 4 (2019) 20381–20393; (b) R. S. Botella, E. Peris, *Organometallics* 33 (2014) 5509–5516.
- [55] N. Kaloğlu, İ. Özdemir, S. Günal, İ. Özdemir, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017) e3803–e3812.
- [56] L. Yang, D.R. Powell, R.P. Houser, *Dalton Trans.* 9 (2007) 955–964.
- [57] B. Cordero, V. Gomez, A.E. Platero-Prats, M. Reves, J. Echeverria, E. Cremades, F. Barragan, S. Alvarez, *Dalton Trans.* 21 (2008) 2832.
- [58] M. Kaloğlu, İ. Özdemir, V. Dorcet, C. Bruneau, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* 10 (2017) 1382–1391.
- [59] N. Kaloğlu, M. Kaloğlu, M.N. Tahir, C. Arıcı, C. Bruneau, H. Doucet, P.H. Dixneuf, B. Çetinkaya, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* 867 (2018) 404–412.
- [60] Y. Han, H.V. Huynh, G.K. Tan, *Organometallics* 26 (2007) 6447–6452.
- [61] H.V. Huynh, W. Sim, C.F. Chin, *Dalton Trans.* 40 (2011) 11690–11692.
- [62] Y.-C. Lin, H.-H. Hsueh, S. Kanne, L.-K. Chang, F.-C. Liu, I.J.B. Lin, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Organometallics* 32 (2013) 3859–3869.
- [63] L. Barbu, M.M. Popa, S. Shova, M. Ferbinteanu, C. Draghici, F. Dumitrascu, *Inorg. Chim. Acta* 463 (2017) 97–101.
- [64] M. Kaloğlu, N. Kaloğlu, İ. Yıldırım, N. Özdemir, İ. Özdemir, *J. Mol. Struct.* 1206 (2020) 127668–127669.
- [65] Y. Uozumi, A.E. Putra, *Synfacts.* 15 (2019) 0540.
- [66] A. Ohta, Y. Akita, T. Ohkuwa, M. Chiba, R. Fukunaga, A. Miyafuji, T. Nakata, N. Tani, Y. Aoyagi, *Heterocycles* 31 (1990) 1951–1958.
- [67] V. Oscar, M. Maetani, Bruno Melillo, J. Zoller, S. Schreiber, *Org. Lett.* 19 (17) (2017) 4424–4427.
- [68] F. Belkessam, M. Aidene, J. Soulé, H. Doucet, *ChemCatChem* 9 (2017) 2239–2249.
- [69] A. Wu, Q. Chen, W. Liu, L. You, Y. Fu, H. Zhang, *Org. Chem. Front* 5 (2018) 1811–1814.
- [70] M. Shuxin, X. Shi, J. Soulé, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* 2020 (2020) 91–97.
- [71] M. Halima Hadj, N. Laidou, D.E. Abed, J. Soulé, H. Doucet, *Catal. Commun* 92 (2017) 124–127.
- [72] D. Licheng, S. Han, X. Chen, L. Li, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* 61 (2020) (1952) 151948–152015.
- [73] S. Yanagisawa, K. Itami, *ChemInform* 42 (2011) 41.
- [74] T. Mitra, M. Kundu, B. Roy, *J. Org. Chem.* 85 (2) (2019) 345–359.
- [75] (a) A.H.M. de Vries, J.M.C.A. Mulders, J.H.M. Mommers, H.J.W. Henderickx, J.G. de Vries, *Org. Lett.* 5 (2003) 3285–3288; (b) M.T. Reetz, J.G. de Vries, *Chem. Commun.* (2004) 1559–1563; (c) J.G. de Vries, *Dalton Trans.* (2006) 421–429.
- [76] D. Toan, M. Haider, F. Glatz, M. Schnürch, M. Mihovilovic, *Eur. J. Org. Chem.* 2014 (2014) 8119–8125.
- [77] (a) B. Glover, K.A. Harvey, B. Liu, M.J. Sharp, M.F. Tymoschenko, *Org. Lett.* 5 (3) (2003) 301–304; (b) K.-F. Lindahl, A. Carroll, R.J. Quinn, J.A. Ripper, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 7493–7495; (c) A.L. Gottumukkala, H. Doucet, *Adv. Synth. Catal.* 350 (350) (2008) 2183–2188.
- [78] J. Roger, F. Pozgan, H. Doucet, *Green Chem.* 11 (2009) 425–432.
- [79] (a) E. David, C. Rangheard, S. Pellet, Rostaing, M. Lemaire, *Synlett.* 13 (2006) 2016–2020; (b) E. David, S.P. Rostaing, E. Lemaire, *Tetrahedron* 63 (2007) 8999–9006; (c) H.A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* 9 (2007) 1449–1451; (d) A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Adv. Synth. Catal.* 349 (2007) 2507–2516; (e) P. Amaladass, J.A. Clement, A.K. Mohanakrishnan, *Tetrahedron* 63 (2007) 10363–10371; (f) F. Derridj, A.L. Gottumukkala, S. Djebbar, H. Doucet, *Eur. J. Inorg. Chem.* 16 (2008) 2550–2559.
- [80] (a) M.S. McClure, B. Glover, E. McSorley, E. Millar, M.H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* 3 (2001) 1677–1680; (b) B. Glover, K.A. Harvey, B. Liu, M.J. Sharp, M.F. Tymoschenko, *Org. Lett.* 5 (2003) 301–304; (c) M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 7578–7584; (d) A. Battace, M. Lemhadri, T. Zair, H. Doucet, M. Santelli, *Organometallics* 26 (2007) 472–474; (e) F. Pozgan, J. Roger, H. Doucet, *ChemSusChem.* 1 (2008) 404–407; (f) M. Kaloğlu, İ. Özdemir, *Appl. Organometal. Chem.* 32 (2018) e4399–e4414.
- [81] (a) I. Slimani, L. Mansour, İ. Özdemir, N. Gürbüz, N. Hamdi, *Inorg. Chim. Acta* 515 (2021) 120043; (b) M. Kaloğlu, N. Gürbüz, İ. Yıldırım, N. Özdemir, İ. Özdemir, *Appl. Organomet. Chem.* 34 (2020) e5387; (c) M. Kaloğlu, S.D. Düşünceli, İ. Özdemir, *J. Organomet. Chem.* 915 (2020) 121236; (d) V.T. Yılmaz, C. İçsel, Ö.R. Turgut, M. Aygün, E. Evren, İ. Özdemir, *Inorg. Chim. Acta* 500 (2020) 119220.
- [82] (a) J.A. Widegren, R.G. Finke, *J. Mol. Catal. A* 198 (2003) 317–341; (b) U. Hintermair, J. Campos, T.P. Brewster, L.M. Pratt, N.D. Schley, R.H. Crabtree, *ACS Catal.* 4 (2014) 99–108.



New silver *N*-heterocyclic carbenes complexes: Synthesis, molecular docking study and biological activities evaluation as cholinesterase inhibitors and antimicrobials



Sarra Lasmari^{a,f}, Sofiane Ikhlef^b, Raouf Boulcina^{a,c,*}, El Hassen Mokrani^d,
Chawki Bensouici^e, Nevin Gürbüz^{f,g}, Muhammed Dünder^h, Hüseyin Karcıⁱ,
İlknur Özdemir^f, Ahmet Koç^h, Ismail Özdemir^{f,g}, Abdelmadjid Debache^a

^a Laboratory of Synthesis of Molecules with Biological Interest, Faculty of Exact Sciences, Mentouri - Constantine 1 University, 25000 Constantine, Algeria

^b Department of Technical Science, Institute of Sciences and Technology, Abd el Hafid Boussouf-Mila University Center, 43000 Mila, Algeria

^c Department of Sciences and Technology, Faculty of Technology, Mostefa Benboulaïd-Batna 2 University, 5000 Batna, Algeria

^d Laboratory of Applied Biochemistry, Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Mentouri - Constantine 1 University, 25000 Constantine, Algeria

^e Biotechnology Research Center, 25000 Constantine, Algeria

^f Catalysis Research and Application Center, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^g Department of Chemistry, Faculty of Science and Art, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^h Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Art, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

ⁱ İnönü University, Medical School, Department of Medical Biology and Genetics, Battalgazi, Malatya, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 January 2021

Revised 18 March 2021

Accepted 30 March 2021

Available online 4 April 2021

Keywords:

Benzimidazolium salts

N-heterocyclic carbenes

Ag(i)-nhc complexes

Antimicrobials

Cholinesterase inhibitors

Molecular docking

ABSTRACT

We focused our study for the conception and the synthesis of a new series of Silver (I) *N*-heterocyclic carbene complexes which were obtained from the corresponding *N*-heterocyclic carbene (NHC) precursors and their unsymmetrical benzimidazolium salts. These new Ag-NHC complexes were screened for their antibacterial, antifungal, and anti-cholinesterase activities. The biological activities of synthesized products were compared with standard drugs. *N*-heterocyclic carbenes **2a-f** and complexes **3a-f** exhibited moderate antibacterial and antifungal activities. The results proved that the compounds indicated moderate to excellent activity against both AChE and BuChE. It was found that most of the complexes displayed good AChE and BuChE inhibitory activities. In particular, compounds **3c** and **3e** were the most potent inhibitors in the series with IC₅₀ values of 8.56 ± 1.17 μM and 5.05 ± 0.30 μM against AChE and BChE, respectively. Docking studies revealed that compounds **3c** and **3e** bind mainly to the catalytic anionic site (CAS) of the AChE, and BChE respectively.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The development of new compounds for various biological targets with appropriate therapeutic importance is a main challenge in medicinal chemistry [1]. For centuries, infectious diseases affected by bacteria and fungi have developed antimicrobial resistance to drugs. For this reason researchers attempt to expand new and potent antimicrobial agents [2]. On the other hand, a large part of organometallic pharmacological study has been concentrated on platinum and gold compounds, however in the last decade, sil-

ver salts have exhibited significant activity as antimicrobial agents and have demonstrated low toxicity for humans [3,4]. In the 1960, Moyer used silver as an antimicrobial agent and popularized the process of silver nitrate solution for the treatment of burns [5], and it was revealed that at very little concentrations, silver products destroyed certain microorganisms. [6–10]

N-Heterocyclic Carbenes (NHCs) have become one of the most popular organometallic ligands [11]. A considerable attention has been paid to the synthesis NHCs complexes owing to their significant biological activity [12–15]. Many compounds containing the moiety (NHCs) have shown capacity in biomedical applications, including as antimicrobial [16,17], Antiproliferative [18], anticancer [19], anti-HIV [20], antiseptic [21], antioxidants [22], anti-inflammatory [23], and as antitumor agents [24–26]. The bioavail-

* Corresponding author.

E-mail address: r.boulcina@univ-batna2.dz (R. Boulcina).

ability of a silver-based drug makes it more efficient [27, 28], and their release must be slow and continuous for a timely manner.

Many years ago the researchers discovered the bioorganometallic chemistry of the silver metal [29]. On the other hand, there were an emergent number of publications have been widely studied bioorganometallic chemistry of the Ag (I) complexes of *N*-heterocyclic carbenes (NHCs). [30, 31] Silver (I)-NHC complexes used as potential curative applications, and also are useful as carbene transfer agents [32].

Currently, enormous field of cholinesterase (ChE) have been developed in the cure of Alzheimer's disease (AD) [33,34], such as physostigmine, Galantamine, rivastigmine, donepezil, and tacrine [35]. Furthermore, the inhibition of AChE and BChE enzymes that hydrolyse ACh and BCh neurotransmitters has an important role in the treatment of AD [36]. Suggestively, AChE main in the healthy mind, with BChE play a minor role in regulating brain ACh levels, also has a major role in cognition and memory [37–39]. In this way, many approaches have been investigated for the inhibitory activity for these enzymes which used to treat AD [40].

Our objective in this study was the synthesis of new benzimidazole-moieties NHC salts and their silver (I) complexes, with the aim of obtaining antibacterial, antifungal and cholinesterase inhibition activities of the silver compounds. Moreover, a molecular docking study was carried out to understand and confirmed the inhibition mechanisms.

2. Experimental

All reactions for the preparation benzimidazolium salts and their complexes were carried out under argon in flame-dried glassware using standard Schlenk techniques. Melting points were measured in open capillary tubes with an Electrothermal-9200 melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded using an ATR unit in the range 400–4000 cm^{-1} with a Perkin Elmer Spectrum 100 spectrophotometer. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded using a Varian As 400 Merkur spectrometer operating at 400 MHz (^1H), 100 MHz (^{13}C) in CDCl_3 and $\text{DMSO}-d_6$ with tetramethylsilane as an internal reference. Coupling constants (*J* values) are given in hertz. Elemental analyses were carried out on an Elementar Vario MICRO CUBE.

2.1. Preparation of benzimidazolium salts 2a-f

1-(1,3-dioxalan-2-yl)methyl-1H-benzimidazol (1.0 mmol) was added to alkyl halide derivative (1.0 mmol) and the mixture was dissolved in degassed dimethylformamide (3 mL) then stirred at 70 °C for 48 h under neat conditions. After completion of the reaction as monitored by TLC, the solvent was removed under vacuum and Et_2O (15 mL) was added to obtain solid, which was filtered off then washed with Et_2O (3×10 mL) and dried under vacuum. The crude product was recrystallized from $\text{DCM}/\text{Et}_2\text{O}$ mixture (1:5, v/v) at room temperature, and completely dried under vacuum. All NHC ligand precursors 2a-f were isolated in high yields as air- and moisture-stable.

2.1.1. 1-((1,3-Dioxalan-2-methyl)-3-(2,3,5,6-tetramethylbenzyl) benzimidazolium chloride

(2a): Yield 78%, white solid, m.p = 167–168°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})} = 1555 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.68$ (s, 1H, NCHN), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 7.09 (s, 1H, C_6H_4), 5.87 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 5.34 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHCH_2), 5.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CHCH_2), 3.86–3.83 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.79–3.75 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.27 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3)_2$), 2.25 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{CH}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.2$ (NCH), 134.9 (C), 133.9 (C), 133.5

(C), 132.2 (C), 130.8 (C), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 99.7 (CH), 65.1 (CH_2), 53.2 (CH_2), 48.4 (CH_2), 47.5 (CH_2), 20.4 (CH_3), 15.8 (CH_3).

2.1.2. 1-((1,3-Dioxalan-2-yl)methyl)-3-(4-adamantylbenzyl) benzimidazolium bromide

(2b): Yield 56%, white solid, m.p = 150–151°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})} = 1557 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.11$ (s, 1H, NCHN), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H, C_6H_4), 7.59–7.45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{4\text{Ad}}$), 7.42 – 7.34 (m, 1H, C_6H_4), 7.31–7.24 (m, 2H, C_6H_4), 5.80 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{4\text{Ad}}$), 5.34 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCH_2), 4.87 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, CHCH_2), 3.79 (dd, *J* = 3.6, 1.7 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.76 (dd, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.01 (s, 3H, H_{Ad}), 1.78 (dd, *J* = 11.8, 2.3 Hz, 6H, H_{Ad}), 1.73–1.61 (m, 6H, H_{Ad}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 152.8$ (C), 144.1 (NCHN), 132.3 (C), 130.9 (C), 129.7 (C), 129.7 (C), 129.2 (C), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 125.9 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 99.9 (CH), 65.6 (CH_2), 52.0 (CH_2), 48.8 (CH_2), [43.0, 36.6, 28.8] (C_{Ad}).

2.1.3. 1-((1, 3-Dioxalan-2-yl) methyl)-3-(2, 4,6-trimethylbenzyl) benzimidazolium chloride

(2c): Yield 71%, white solid, m.p = 188–189°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})} = 1552 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.08$ (s, 1H, NCHN), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 6.94 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$), 5.86 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$), 5.35 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H, CHCH_2), 4.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CHCH_2), 3.89–3.83 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.81–3.77 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.33 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_2(\text{CH}_3)_2 \text{CH}_3$), 2.31 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_4\text{H}_2(\text{CH}_3)_2 \text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 145.5$ (CNH), 140.3 (C), 138.4 (C), 132.9 (C), 131.5 (C), 130.7 (C), 127.4 (CH), 125.5 (CH), 114.4 (CH), 113.9 (CH), 100.4 (CH), 65.9 (CH_2), 49.0 (CH_2), 47.8 (CH_2), 21.6 (CH_3), 20.7 (CH_3).

2.1.4. 1-((1,3-Dioxalan-2-yl)methyl)-3-(2,3,4,5,6-pentamethylbenzyl) benzimidazolium chloride

(2d): Yield 67%, white solid, m.p = 175–176°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})} = 1558 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.52$ (s, 1H, NCHN), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C_6H_4), 5.83 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{C}(\text{CH}_3)_5$), 5.34 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHCH_2), 5.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, CHCH_2), 3.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.29 (s, 9H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$), 2.25 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.3$ (CNH), 137.4 (C), 134.0 (C), 132.5 (C), 131.0 (C), 127.0 (C), 126.9 (CH), 124.8 (CH), 114.0 (CH), 113.2 (CH), 100.0 (CH), 65.4 (CH_2), 48.6 (CH_2), 48.2 (CH_2), 17.4 (CH_3), 17.1 (CH_3), 17.0 (CH_3).

2.1.5. 1-((1,3-Dioxalan-2-yl)methyl)-3-(anthracen-9-ylmethyl) benzimidazolium chloride

(2e): Yield 58%, yellow solid, m.p = 197–198°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})} = 1564 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.51$ (s, 1H, NCHN), 8.61 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 8.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$ and C_6H_4), 7.73–7.65 (m, 3H, C_6H_4), 7.57–7.51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.42 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.18 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 6.96 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 5.33 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHCH_2), 4.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, CHCH_2), 3.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 143.5$ (NHC), 133.5 (C), 133.4 (C), 133.2 (C), 131.8 (C), 130.2 (C), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 115.8 (CH), 115.3 (CH), 101.0 (CH), 65.9 (CH_2), 48.8 (CH_2), 44.8 (CH_2).

2.1.6. 1-((1,3-Dioxolan-2-yl-methyl)-3-(4-methylbenzyl)benzimidazolium chloride

(2f): Yield 72%, white solid, m.p = 142–143°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1557 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 11.62 (s, 1H, NCHN), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C_6H_4), 7.63–7.48 (m, 3H, C_6H_4), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.85 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.40 (t, J = 3.1 Hz, 1H, CHCH₂), 4.93 (d, J = 3.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.88–3.86 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.85–3.83 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 144.9 (NCH), 139.2 (C), 132.3 (C), 130.8 (C), 130.0 (C), 129.7 (C), 128.2 (C), 127.0 (CH), 126.9 (CH), 113.9 (CH), 113.5 (CH), 100.0 (CH), 65.5 (CH₂), 51.4 (CH₂), 48.7 (CH₂), 21.2 (CH₃).

2.2. General procedure for preparation of Ag(I)-NHC complexes **3a-f**

A solution of benzimidazolium salt (1.0 mmol) **2a-f**, Ag_2O (1.40 mmol) in chloroform (15 mL) was stirred for 72 h at 50 °C in dark conditions. The obtained solid was filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was recrystallized from chloroform/diethyl ether (1:5).

2.2.1. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-(1,2,5,6-tetramethylbenzyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3a): Yield 76%, white solid, m.p = 239°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1472 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H, C_6H_4), 7.44–7.35 (m, 3H, C_6H_4 , $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_4\text{H}$), 7.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H, C_6H_4), 5.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_4$), 5.27–5.16 (m, 1H, CHCH₂), 4.50 (d, J = 3.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.90–3.80 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.29 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_4\text{H}$), 2.14 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_4\text{H}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 135.3 (C), 134.5 (C), 134.2 (C), 133.5 (C), 133.2 (C), 129.6 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 101.7 (CH), 65.38 (CH₂), 52.4 (CH₂), 47.7 (CH₂), 20.7 (CH₃), 16.2 (CH₃). Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{AgClN}_2\text{O}_2$: C, 53.51; H, 5.31; N, 5.67; Found: C, 53.71; H, 5.47; N, 5.78.

2.2.2. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-(4-adamantylbenzyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3b): Yield 56%, white solid, m.p = 194°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1477 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C_6H_4), 7.40–7.28 (m, 6H, C_6H_4 and $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}$), 7.25–7.21 (m, 1H, C_6H_4), 5.61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Ad}$), 5.32–5.28 (m, 1H, CHCH₂), 4.61 (t, J = 4.2 Hz, 2H, CHCH₂), 3.79–3.75 (m, 3.2 Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.07 (s, 3H, H_{Ad}), 1.88–1.84 (m, 6H, H_{Ad}), 1.77 (q, J = 12.7 Hz, 6H, H_{Ad}). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 152.3 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 133.5 (C), 131.9 (C), 129.17 (C), 128.89 (CH), 127.0 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 124.2 (CH), 124.0 (CH), 112.3 (CH), 112.0 (CH), 101.6 (CH), 65.49 (CH₂), 53.8 (CH₂), 53.2 (CH₂), 51.7 (CH₂), [43.0, 36.7, 28.8 C_{Ad}]. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{AgClN}_2\text{O}_2 \times 0.5 \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 56.20; H, 5.51; N, 4.93; Found: C, 55.72; H, 5.41; N, 4.56.

2.2.3. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-(2,4,6-trimethylbenzyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3c): Yield 61%, white solid, m.p = 225°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1471 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C_6H_4), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H, C_6H_4), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H, C_6H_4), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C_6H_4), 6.97 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3\text{H}_2$), 5.51 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3\text{H}_2$), 5.26–5.22 (m, 1H, CHCH₂), 4.53 (d, J = 3.8 Hz, 2H, CHCH₂), 3.89–3.84 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3\text{H}_2$), 2.23 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_3\text{H}_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 139.5 (C), 138.0 (C), 137.5 (C), 134.6 (C), 134.0 (C), 130.3 (CH), 126.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 112.3 (CH), 111.5 (CH), 101.6 (CH), 65.3 (CH₂), 52.1 (CH₂), 48.1 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.4 (CH₃). Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{AgClN}_2\text{O}_2$: C, 52.58; H, 5.04; N, 5.84; Found: C, 52.77; H, 5.00; N, 5.83.

2.2.4. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-

(2,3,4,5,6-pentamethylbenzyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3d): Yield 80%, white solid, m.p = 217°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1476 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, C_6H_4), 7.50–7.38 (m, 3H, C_6H_4), 5.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$), 5.23–5.21 (m, 1H, CHCH₂), 4.49 (d, J = 3.1 Hz, 1H, CHCH₂), 3.89–3.80 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$), 2.28 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$), 2.18 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{C}_6(\text{CH}_3)_5$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 137.23 (C), 134.6 (C), 134.2 (C), 134.0 (C), 133.6 (C), 133.0 (C), 126.5 (C), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 112.3 (CH), 111.2 (CH), 101.7 (CH), 65.3 (CH₂), 52.5 (CH₂), 48.0 (CH₂), 17.4 (CH₃), 17.2 (CH₃), 17.0 (CH₃). Anal. calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{AgClN}_2\text{O}_2$: C, 54.40; H, 5.56; N, 5.52; Found: C, 53.97; H, 5.64; N, 5.55.

2.2.5. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-(anthracen-9-ylmethyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3e): Yield 81%, yellow solid, m.p = 171°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1476 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.63 (s, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 8.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 8.11–7.93 (m, 2H, C_6H_4 and $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.52 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 5H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H, C_6H_4), 7.11 (dd, J = 7.7, 4.3 Hz, 1H, C_6H_4), 7.07–6.98 (m, 1H, C_6H_4), 6.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{HC}_6\text{H}_4$), 5.27–5.20 (m, 1H, CHCH₂), 4.53–4.43 (m, 2H, CHCH₂), 3.80–3.78 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 134.7 (C), 133.8 (C), 131.4 (C), 131.1 (C), 130.3 (C), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 113.8 (CH), 112.3 (CH), 111.9 (CH), 101.5 (CH), 99.8 (CH), 65.3 (CH₂), 52.0 (CH₂), 46.8 (CH₂). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{AgClN}_2\text{O}_2$: C, 58.07; H, 4.12; N, 5.21; Found: C, 58.94; H, 4.10; N, 5.34.

2.2.6. Chloro[1-((1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-3-(4-methylbenzyl)benzimidazole-2-ylidene]silver(I)

(3f): Yield 92%, white solid, m.p = 190°C. FT-IR $\nu_{(\text{CN})}$ = 1478 cm^{-1} . ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.61–7.54 (m, 1H, C_6H_4), 7.4–7.28 (m, 3H, C_6H_4), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 7.10 (d, J = 6.9 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.57 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 5.33–5.24 (m, 1H, CHCH₂), 4.59 (d, J = 3.7 Hz, 2H, CHCH₂), 3.85–3.75 (m, 4H, OCH_2CH_2), 2.28 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 138.3 (C), 134.7 (C), 133.4 (C), 131.9 (C), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 127.2 (CH), 124.2 (CH), 112.4 (CH), 112.0 (CH), 101.6 (CH), 65.4 (CH₂), 53.3 (CH₂), 51.7 (CH₂), 21.1 (CH₃). Anal. calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{AgClN}_2\text{O}_2$: C, 50.52; H, 4.46; N, 6.20; Found: C, 50.85; H, 4.40; N, 6.33.

2.3. Antibacterial and antifungal studies

Candida albicans (ATCC MYA-2876) and *Candida glabrata* (ATCC 2001), which are pathogenic yeast species, were used in antifungal tests, and for antimicrobial tests *Escherichia coli* (ATCC 25,922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29,213) and *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27,853) bacteria species were used. All types of bacteria and fungi used in the study were provided in the Laboratory of the Medical Biology and Genetics Department of İnönü University Faculty of Medicine (Battalgazi, Malatya, Turkey). Antifungal and antimicrobial MIC analyzes were performed using the BMD (Broth Microdilution) test, as described in EUCAST EDef 7.3.2 [41] for yeasts and CLSI M07-A10 [42] for bacteria within different mediums mentioned in these documents. Briefly, the stock solution of chemically synthesized powdered compounds (NHCs) to be used in antifungal and antimicrobial tests were prepared in 100% DMSO and serial dilutions were made in flat bottom 96-well plates, in SDB (Sabouraud Dextrose Broth) medium (1% peptone, 2% glucose, pH 5.6) [43] for yeasts, and LB (Luria-Bertani) broth medium (1% tryptone, 1% NaCl, 0.5% yeast extract, pH 7.0) [44] for bacteria. In sterile water, yeast ($1-5 \times 10^5$ CFU / mL) and bacteria (1×10^6 CFU / mL) cell solutions (inoculums) were prepared and added in equal

volumes to 96-well plates containing different concentrations of the compounds to obtain the required cell density and concentrations of chemical compounds to be tested. After the cell solutions were added, final concentrations of the compounds were between 0.8 and 800 mg / L, and the cell concentrations required for the test were $0.5\text{--}2.5 \times 10^5$ CFU / mL in yeasts and 5×10^5 CFU / mL in bacteria in the final step. Plates were incubated for 24 h at 37°C for yeasts and 16–18 h at 37°C for bacteria, and the MIC was determined spectrophotometrically at 530 nm after incubation in yeasts and analyzed by eyes for bacteria. The MIC value was measured as the lowest drug concentration causing at least 50% or more reduction in growth in yeasts compared to the control (no drug) cell group, and as the lowest drug concentration without visible growth in bacteria.

2.3.1. Equipment

DS-11 FX + (UV, Blue, Red, Green) Spectrophotometer / Fluorometer, Allsheng AMR-100 Microplate Reader AC120 ~ 240 V, 50/60 Hz plate reader, Daihan WIS 20 and 20 R Cooled Shaking Incubator, NF 800 Core brand Centrifuge tool used, 96-well plates, eppendorf tubes, micro pipette.

2.3.2. Chemical materials

Peptone, Glucose, Pure water, Tryptone, NaCl, dimethyl sulfoxide (DMSO), Yeast extract.

2.4. In vitro AChE and BChE activity assay

Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitory activities of our complexes have been tested by the spectrophotometric technique reported by Ellman et al. [45] and Galantamine was used as reference drug. Concisely, first we prepare sodium phosphate buffer (pH 8.0) with concentration 100 mM, we took 150 μ L of this tampon; and 10 μ L of substrate solution dissolved in ethanol at diverse concentrations and 20 μ L AChE (5.32×10^{-3} U) or BChE (6.85×10^{-3} U) solution were blended and incubated for 20 min at 36 °C, and added 10 μ L of 0.5 mM DTNB [5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid)]. Secondly, we introduce to the mixture 10 μ L of acetylthiocholine iodide (0.71 mM) or 10 μ L butyrylthiocholine chloride (0.2 mM). All the samples were examined spectrophotometrically by observing the formation of yellow 5-thio-2-nitrobenzoate anion. The absorption was recited instantly at 412 nm, from 0 min to 15 min, employing a microplate reader in triplicate experiments. The concentration of the exam products necessary to inhibit AChE or BChE activity by 50% (IC₅₀) was determined by comparison of reaction rates of samples relative to blank sample, by using the following equation:

$$\text{Anticholinesterase(\%)} = \frac{E - S}{E} \times 100$$

E: the activity of enzyme without test sample.

S: the activity of enzyme with test sample.

2.5. Docking study

Molecular docking was performed on the synthesized compounds, in order to comprehend their binding mode interaction with both of AChE and BChE active sites. The crystal structure of human AChE (PDB ID: **4M0E** at 2 Å resolution [46]) and BChE (PDB ID: **2XQF** [47] at 2.10 Å resolution) were downloaded from the Protein Data Bank. These two protein structures were the best ones in the PDB with their low resolutions values and thus were chosen for docking studies. These enzymes were prepared for docking using Visual molecular dynamics software (VMD) [48] and Schrödinger's protein preparation wizard [49]. The first program was used to define the binding site of AChE and BChE by selecting all the residues with at least one heavy atom within 6 Å from

the ligand of the crystal structure [50]. This selection was refined by adding every residue beyond 6 Å considered as essential for the continuity of the cavity [51]. Then, the catalytic chain A and water's molecules located in the binding site were kept. The second program, serves to control the side chain orientation of some residue of the active site, to define the protonation state of these residues and to add all hydrogen atoms. Finally, the intermolecular energy was minimized and a mol2 file was exported for each enzyme. The 3D structures of the synthesized compounds were drawn, minimized and exported as mol2 files using Chem3D 16.0 (<http://www.cambridgesoft.com>).

Molecular docking was performed using GOLD version 5.2.2 in which the target atoms are fixed and the ligands are flexible [52]. This program is based on the genetic algorithm, whose parameters were set to "GOLD Default". The GoldScore scoring function was selected for the ranking of molecules according to their score which is given as fitness positive numbers. The best docked conformation was selected and analyzed using both of Maestro software version 11.3 of Schrodinger suite [53] and PyMol molecular graphics system version 2.2.3 Schrodinger, LLC, available at <https://pymol.org>.

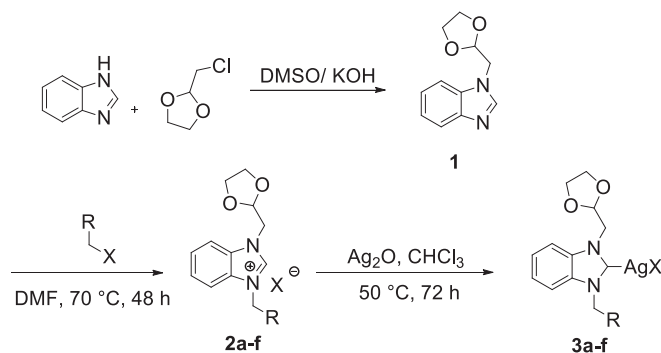
3. Results and discussion

3.1. Chemistry

The 1,3-dioxalan-2-yl methylbenzimidazole **1** was synthesized according to our previous studies [54]. The precursors **2a-f** were synthesized by the quaternization of intermediary **1** with a range of aryl bromides in DMF under 70°C (Scheme 1). Ag-NHC complexes were synthesized according to diverse approaches; we have chosen the method described by Lin and Wang [55]. Generally, Ag₂O is the most used reagent in this process. Silver NHC complexes **3a-f** were synthesized in the obscure by action of the benzimidazolium chlorides in the presence of 1.4 equiv of Ag₂O dissolved in chloroform for 72 h, the corresponding products were achieved in good to excellent yields (Table 1). All our complexes were kept in the dark. The salts **2a-f** and silver(I)-NHC complexes **3a-f** were characterized by IR spectroscopy, ¹H NMR and ¹³C NMR and by elemental analysis for new complexes.

Silver (I)-NHC complexes **3a-f** are air and moisture stables in their solid state but unstable to light. The new stable complex was soluble in halogenated solvents such as dichloromethane, chloroform and polar solvents such as dimethylsulfoxide and ethylacetate. But, these complexes were less soluble in polar solvents such as methanol and ethanol.

In ¹H NMR spectra, the characteristic proton peak of the starting benzimidazolium salts is detected in the range of 10.52–11.62 ppm. This peak was not detected in the ¹H NMR spectra of



Scheme 1. Synthetic route for the preparation of benzimidazolium salts **2a-f** and Ag(I)-NHC complexes **3a-f**.

Table 1
Synthesis of benzimidazolium salts **2a-f** and Ag(I)-NHC complexes **3a-f**.

Entry	R	Product (Yield ^a)	Product (Yield ^a)
1		2a (78%)	3a (76%)
2		2b (56%)	3b (56%)
2		2c (71%)	3c (61%)
4		2d (67%)	3d (80%)
5		2e (58%)	3e (81%)
6		2f (72%)	3f (92%)

^a Yields of pure isolated products.**Table 2**
Infrared data of C–N stretching frequencies, ¹H and ¹³C NMR data of carbene carbon of salts **2a-f** and complexes **3a-f**.

Compound	FT-IR $\nu_{(C-N)}$ (cm ⁻¹)	¹ H NMR chemical shifts (ppm)	¹³ C NMR chemical shifts (ppm)
2a	1555	10.68	144.2
2b	1557	11.11	144.1
2c	1552	11.08	145.5
2d	1558	10.52	144.3
2e	1564	11.51	143.5
2f	1557	11.62	144.9
3a	1472	–	–
3b	1477	–	–
3c	1471	–	–
3d	1476	–	–
3e	1476	–	–
3f	1478	–	–

novel Ag-NHC complex that confirmed the formation of the Ag-NHC complexes (Fig. 1 and Table 2). Likewise, in the ¹³C NMR spectra, the characteristic signals of carbon (NCHN) were observed at around 144 ppm for the starting benzimidazolium salts. However, the formation of silver NHC complexes is checked by the disappearance of the signal of (NCHN) (Fig. 2 and Table 2). By comparison with known silver-NHC complexes, the carbenic carbon appear in the range of 213–163 ppm. [56] However, in our case, the resonances for carbene carbon of complexes **3a-f** was not detected due to the fluxional behavior of the NHCs complexes. [57]

On the other hand, FT-IR spectroscopy has been used to identify the formation of the C–N group in the desired final products.

Indeed, compounds **3a-f** showed symmetrical C–N bond vibrations in the range of 1471–1478 cm⁻¹, however these vibrations for benzimidazolium salts **2a-f** were between 1552 – 1564 cm⁻¹ (Table 2).

3.2. In vitro antibacterial and antifungal properties of benzimidazolium salts and Ag(I)-NHC complexes

To check the potential antimicrobial candidates, all the newly synthesized compounds **2a-f** and **3a-f**, were screened for their in vitro antibacterial activity against one Gram positive bacterial strains *Staphylococcus aureus*; two Gram negative bacterial strains *E. coli*, *P. Aeruginosa* and in vitro antifungal activity against *Candida albicans* and *C. glabrata*. Zone of inhibition was determined by agar well diffusion method and MIC by broth dilution method. Ampicillin and Tetracycline was used as standard drug for bacterial strains and Amphotericin B and Voriconazole for fungal strains. Antimicrobial activities of our samples evaluated at a concentration of 800–1.56 μg/mL against bacteria and fungi. As demonstrate in Table 3, we first evaluated our benzimidazolium salts for their antibacterial activity against *P. aeruginosa* as described in materials and methods; compounds **2a-f** showed no antibacterial activity and did not inhibit growth. Then we examined the salts with *E. coli* and *S. aureus* but the results were unsatisfactory. As illustrate the results, all the other compounds inhibited the growth of all bacteria and fungi strains. Among the Ag(I)NHC complexes, the most antibacterial complex **3e** was found out as the most active one with effective concentration range of 6.25–12.5 μg/mL. Furthermore, complex **3a** presented good inhibitory activities (25 μg/mL) against Gram-negative bacteria. All the Ag-NHC complexes proved a good activity with MIC values of 6.25–25 μg/mL against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Furthermore, the complex **3a** was 2 times more active against *P. aeruginosa* than the standard drug Ampicillin with Minimal inhibitory concentrations (MICs) values 6.25 μg/mL. Among the Fungi tested; *C. glabrata* displayed a relatively high sensitivity concerning the complexes **3a-f**. Compounds **3b** and **3c** gave the best inhibitory activity against *C. albicans* with MIC values 12.5–25 μg/mL. Accordingly, the results indicate that the Ag-NHC complexes are more active than corresponding benzimidazolium salts.

3.3. Evaluation of AChE and BChE inhibition

To find out the potential importance of the complexes prepared, Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitory activities have been evaluated according to the method developed by Ellman et al. [45] using Galantamine as standard drug. After the worst results obtained with benzimidazolium salts **2a-f** (see Section 3.2), we proposed to perform cholinesterase inhibitory activity only of complexes **3a-f**. The results exposed in Table 4 of designated products indicate that IC₅₀ values of tested inhibitors are ranged from 8.56 ± 1.17 μM to 41.20 ± 4.50 μM for AChE.

The most active compound from all complexes was **3c** with IC₅₀ value of 8.56 ± 1.17 μM, followed by compounds **3d**, **3a** and **3b** showed also good inhibitory activities with IC₅₀ values of 9.06 ± 0.21 μM, 10.84 ± 0.25 μM, and 27.57 ± 1.19 μM respectively. However, compounds **3e** (IC₅₀ = 41.20 ± 4.50 μM) and **3f** (IC₅₀ = 40.03 ± 1.40 μM) were less actives compared to Galantamine (IC₅₀ = 6.27 ± 1.15 μM).

Interestingly, almost of all complexes have BChE inhibitory activities better than standard drug Galantamine. Indeed, compound **3e** has the best BChE inhibition with IC₅₀ value of 5.05 ± 0.30 μM which was even higher than Galantamine (34.75 ± 1.99 μM). Similarly, compound **3c** showed potent inhibition activity with highest IC₅₀ value of 13.27 ± 1.20 μM. Also, compounds **3d**, **3f** and **3a** displayed excellent BChE inhibitory activity with IC₅₀ values of

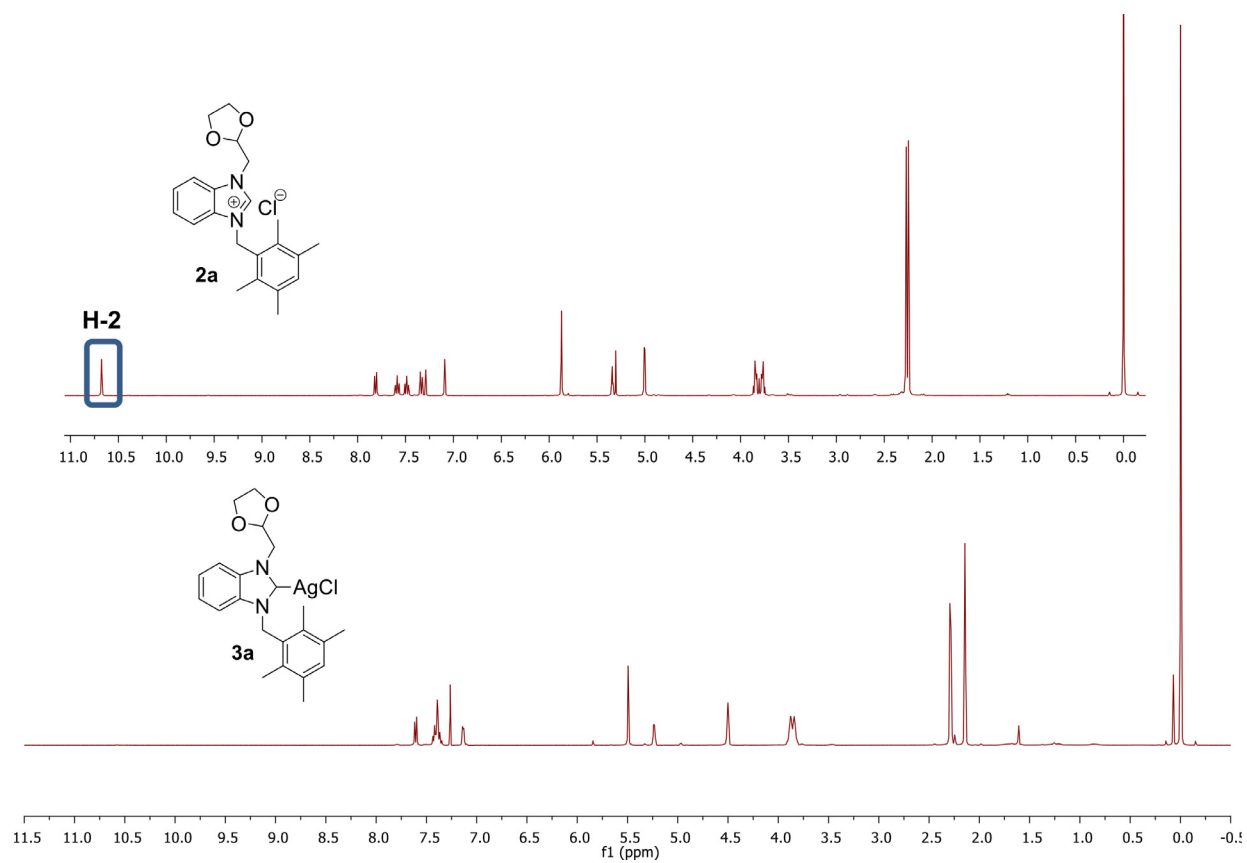


Fig. 1. ¹H NMR spectra of compound **2a** and silver complex **3a** in CDCl₃.

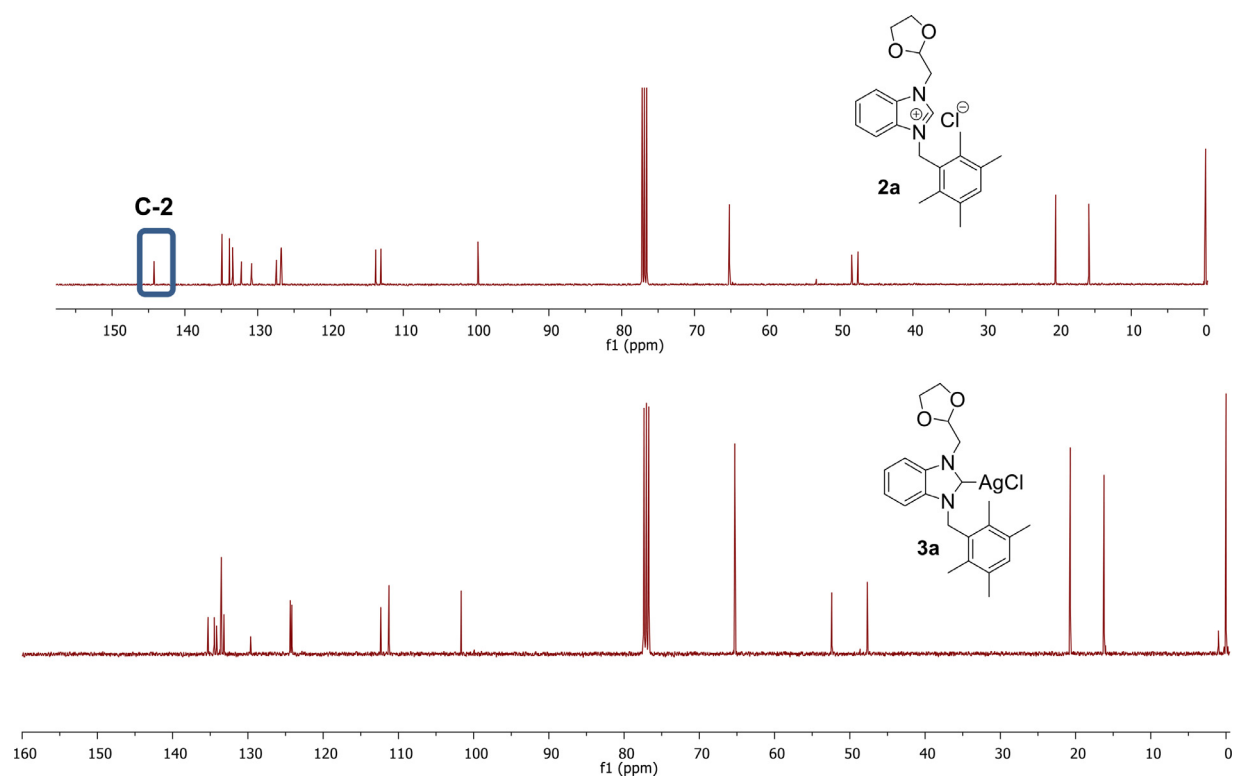


Fig. 2. ¹³C NMR spectra of compound **2a** and silver complex **3a** in CDCl₃.

Table 3
Antibacterial and antifungal activity (MIC $\mu\text{g}/\text{mL}$) of salts **2a-f** and complexes **3a-f**.

Compound	Bacteria			Fungi	
	Gram-negative			Gram-positive	
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
2a	NA	800	100	200	800
2b	NA	25	NA	0.78	3.12
2c	NA	800	100	200	400
2d	NA	800	NA	800	NA
2e	NA	200	NA	400	400
2f	NA	800	NA	NA	NA
3a	6.25	6.25	25	200	3.12
3b	5500	25	25	12.5	6.25
3c	12.5	12.5	25	25	1.56
3d	12.5	12.5	25	100	3.12
3e	12.5	6.2525	12.5	50	1.56
3f	25	2255	25	400	1.56
Ampicillin	12.5	400	3.12	–	–
Tetracycline	0.78	12.5	0.2	–	–
Amphotericin B	–	–	–	0.05	0.1
Voriconazole	–	–	–	0.4	0.4

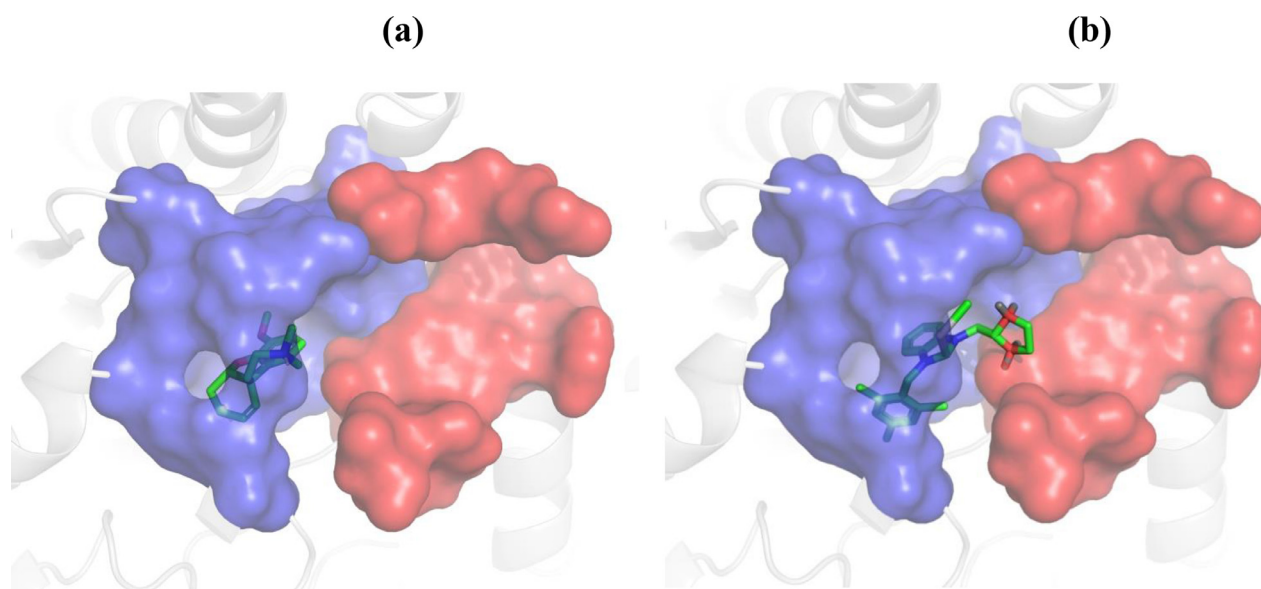


Fig. 3. Positioning of Galantamine **(a)** and **3c** **(b)** in AChE active site. The most plausible pose of each compound is presented as obtained by docking with Gold. Residue Tyr341, which covers the ligand in the pocket, is omitted for clarity. The CAS region of the cavity is represented in blue and the PAS in red. The color code of the ligand atoms is the following: carbon in green, oxygen in red and nitrogen in blue. The images were drawn using PyMol.

$21.28 \pm 0.74 \mu\text{M}$, $29.58 \pm 0.7129.58 \pm 0.71$ and $30.66 \pm 0.49 \mu\text{M}$ respectively. Contrastingly, only compound **3b** has presented minor inhibition activity than reference drug ($\text{IC}_{50} = 39.92 \pm 0.45 \mu\text{M}$).

On the other hand, all novel complexes had less affinity for BChE than Galantamine except for compound **3e** which was 8.16-fold more selective for BChE than standard drug Galantamine. Consequently, all four novel inhibitors were more selective AChE inhibitors than Galantamine. The increase in AChE selectivity was especially pronounced for compounds **3a**, which was 2.83-fold more selective for AChE than Galantamine and **3d** which was 2.35-fold more selective than Galantamine.

3.4. Molecular docking study

Molecular docking study was performed in order to explore the binding interaction of the synthesized compounds and both of AChE and BChE active site. As presented in Table 4, the experimental information for AChE and BChE inhibitory activities showed a satisfactory agreement with docking results. Indeed, the most po-

tent inhibitors from in vitro assays presented the highest docking score (compound **3c** for AChE and **3e** for BChE). These promising compounds were selected for further investigation of their binding mode against both of AChE and BChE active site. Compound **3c** and Galantamine were found to exhibit a comparable AChE inhibitory activity. As shown in Fig. 3, these compounds cover mainly the catalytic anionic site (CAS) of AChE. However, the slight difference of the inhibitory potency between these two compounds may be explained by the different number of interactions between them and the AChE active site. Indeed, whereas Galantamine is involved in four interactions (two π -cation stacking, one π - π stacking and one hydrogen bond), compound **3c** is involved in only two π - π stacking (Fig. 4).

In the other hand, Galantamine offerings an experimental inhibitory potency 7 fold less of compound **3e** because it covers only the CAS, in contrary to compound **3e** which binds to the CAS mainly and also a part of the peripheral anionic site (PAS) (Fig. 5). In addition, this last compound establishes a higher number of interactions against BChE active site than that of Galantamine. As

Table 4
Experimental inhibitory concentration (IC_{50}), docking results and selectivity of the designed compounds **3a-f** and Galantamine investigated against AChE and BChE.

Compound	AChE			BChE		
	IC_{50} (μM) ^a	Selectivity ^b	Docking score	IC_{50} (μM) ^a	Selectivity ^c	Docking score
3a	10.84 \pm 0.25	2.83	54.56	30.66 \pm 0.49	0.35	61.67
3b	27.57 \pm 1.19	1.45	52.20	39.92 \pm 0.45	0.69	51.74
3c	8.56 \pm 1.17	1.55	55.97	13.27 \pm 1.20	0.65	66.67
3d	9.06 \pm 0.21	2.35	55.19	21.28 \pm 0.74	0.43	63.82
3e	41.20 \pm 4.50	0.12	50.97	5.05 \pm 0.30	8.16	70.99
3f	40.03 \pm 1.40	0.74	50.93	29.58 \pm 0.71	1.53	62.07
Galantamine	6.27 \pm 1.15	5.54	57.02	34.75 \pm 1.99	0.18	53.04

^a IC_{50} values expressed are means \pm SD of three parallel measurements ($p < 0.05$).

^b Selectivity for AChE defined as $IC_{50}(BChE)/IC_{50}(AChE)$.

^c Selectivity for BChE defined as $IC_{50}(AChE)/IC_{50}(BChE)$.

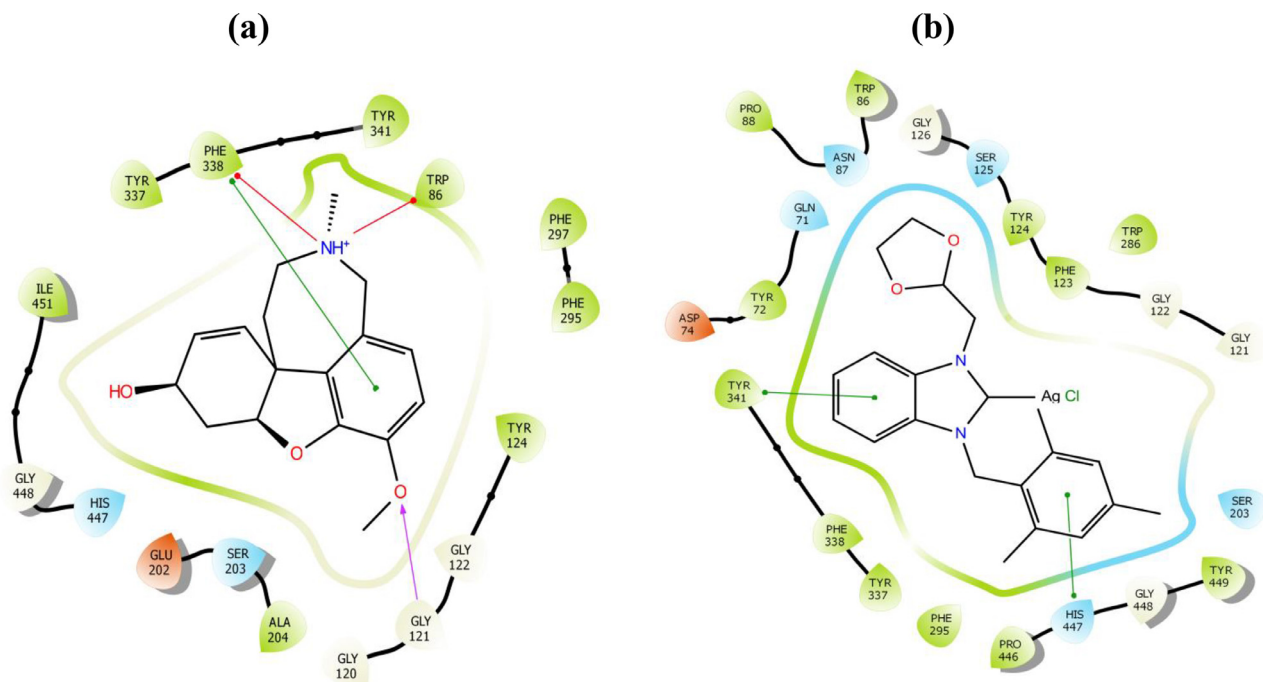


Fig. 4. Binding mode prediction of Galantamine (**a**) and compound **3c** (**b**) into the entire AChE active pocket. Purple arrows head from the donor to the acceptor of hydrogen bonds, red lines represent π -cation interactions and green lines π - π stacking. The images were done with the Ligand Interaction Diagram script from the Schrödinger Suite.

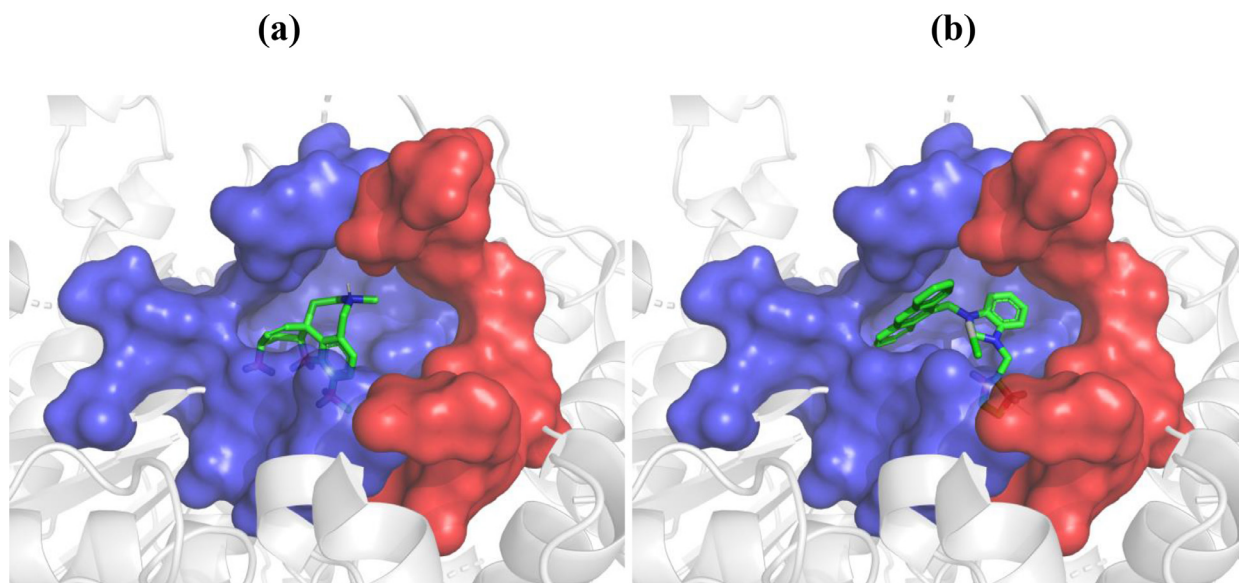


Fig. 5. Positioning of Galantamine (**a**) and **3e** (**b**) in BChE active site. The most plausible pose of each compound is presented as obtained by docking with Gold. The same color code as Fig. 3 is used.

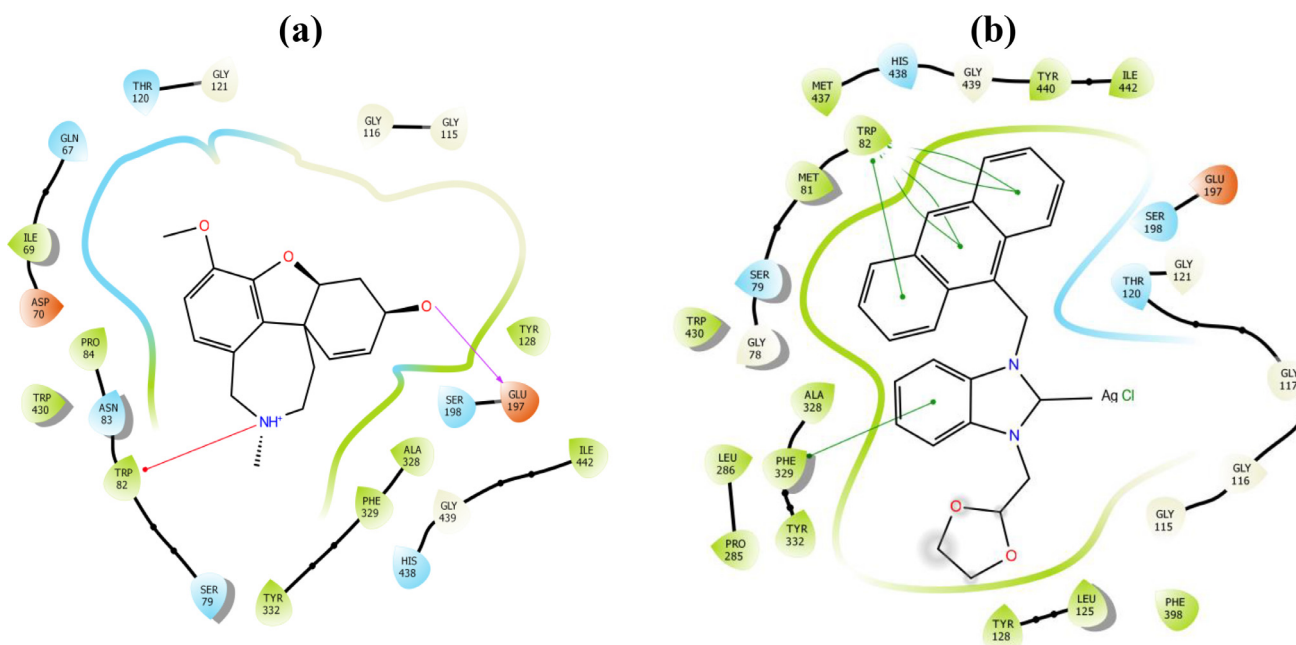


Fig. 6. Binding mode prediction of Galantamine (a) and compound **3e** (b) into the entire BChE active pocket. The same color code as Fig. 4 is used.

shown in Fig. 6, compound **3e** forms five π - π stacking with Trp82 and one such interaction with Phe392, while Galantamine forms only a hydrogen bond with Glu197 and a π -cation stacking with Trp82.

4. Conclusion

In summary, benzimidazolium salts have been employed as the *N*-heterocyclic carbene (NHC) precursors toward the synthesis of silver NHC complexes. Six new Ag(I)-NHC complexes **3a-f** have been obtained from the reactions of the NHC precursors **2a-f** and Ag₂O in chloroform for 72 h in dark conditions and characterized by ¹H and ¹³C NMR spectral studies and elemental analysis, then tested for their antibacterial, antifungal and anticholinesterase activities. However, moderate antibacterial and antifungal activities were obtained and the results indicated that Ag-NHC complexes are generally more active than corresponding benzimidazolium salts. Among the Ag(I)NHC complexes, the most antibacterial complex **3e** was found to be the most active one with effective concentration range of 6.25–12.5 μ g/mL. In addition, compounds **3b** and **3c** gave the best inhibitory activity against *C. albicans* fungi with MIC values 12.5–25 μ g/mL. On the other hand, the results for cholinesterase inhibitory activity showed that these new Ag-NHC complex possessed good inhibitory activity against both enzymes. Complex **3c** exhibited high AChE inhibition ($IC_{50} = 8.56 \pm 1.17 \mu$ M). Interestingly, almost of all complexes have BChE inhibitory activities better than standard drug Galantamine. Compound **3e** was considered as the most effective BChE inhibitor with IC_{50} value of $5.05 \pm 0.30 \mu$ M. Docking studies revealed that compounds **3c** and **3e** cover mainly the CAS AChE and BChE respectively, thus leading to their high inhibitory potency.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

CRediT authorship contribution statement

Sarra Lasmari: Investigation. **Sofiane Ikhlef:** Writing – original draft. **Raouf Boulcina:** Writing – review & editing, Visualization. **El Hassen Mokrani:** Investigation, Visualization. **Chawki Bensouici:** Software, Validation. **Nevin Gürbüz:** Project administration. **Muhammed Dünder:** Supervision. **Hüseyin Karci:** Investigation. **İlknur Özdemir:** Investigation. **Ahmet Koç:** Investigation. **Ismail Özdemir:** Conceptualization, Methodology, Software, Supervision, Funding acquisition. **Abdelmadjid Debache:** Supervision.

Acknowledgements

This work was supported by the Technological and Scientific Research Council of Turkey TÜBİTAK (Project No: 117R010). The authors acknowledge le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Algeria), and la Direction de la Coopération et des Echanges Interuniversitaires for financial support of Programme National Exceptionnel (PNE) program, and dedicate this work to the bright memory of their wonderful colleague, Professor Dahmane Tebbani, who recently passed away.

Supplementary materials

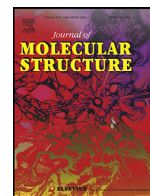
Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molstruc.2021.130399.

References

- [1] (a) Z. Guo, P.J. Sadler, *Advances in Inorganic Chemistry*, 49, Academic Press, San Diego, 2000, pp. 183–306; (b) M. Mascini, G. Bagni, M.L.D. Pietro, M. Ravera, S. Baracco, D. Osella, *Electrochemical biosensor evaluation of the interaction between DNA and metallo-drug*, 2006 *BioMetals*, 19 409–418.
- [2] A. Habib, M.A. Iqbal, H. N.Bhatti, A. Kamal, S. Kamal, *Synthesis of alkyl/aryl linked binuclear silver (I)-N-heterocyclic carbene complexes and evaluation of their antimicrobial, hemolytic and thrombolytic potential*, *Inorg. Chem.* 111 (2020), doi:10.1016/j.inoche.2019.107670.
- [3] I. Fichtner, D. Behrens, J. Cinatl, M. Michaelis, L.C. Sanders, R. Hilger, B.N. Kennedy, A.L. Reynolds, F. Hackenberg, G. Lally, S.J. Quinn, I. McRae, M. Tacke, *In vitro and in vivo investigations into the carbene silver acetate anticancer drug candidate SBC1*, *Lett. Drug Des. Discov.* 9 (2012) 815–822.

- [4] A. Melaiye, R.S. Simons, A. Milsted, F. Pingitore, C. Wesdemiotis, C.A. Tessier, W.J. Youngs, Formation of Water-Soluble Pincer Silver(I)-Carbene Complexes: a Novel Antimicrobial Agent, *J. Med. Chem.* 47 (4) (2004) 973–977.
- [5] C. Moyer, L. Brentano, D. Gravens, H. Margraf, W. Monafio, The Treatment of burns with 0.5 Per Cent Silver Nitrate Solution, *Arch. Surg.* 90 (1965) 812–867.
- [6] A.D. Russel, F.R. Path, W.B. Hugo, Antimicrobial activity and action of silver, *Prog. Med. Chem.* 31 (1994) 351–370.
- [7] V. Von Nageli, *Deut. Schr. Schweiz, Naturforsch. Ges.* 33 (1893) 174.
- [8] H. Klasen, Unbilical burns in infants: an unusual complication of topical silver nitrate therapy, *Burns* 26 (2) (2000) 131–138.
- [9] S.A. Patil, S.A. Patil, R. Patil, R.S. Keri, S. Budagumpi, G.R. Balakrishna, M. Tacke, N-heterocyclic carbene metal complexes as bioorganometallic antimicrobial and anticancer drugs, *Future Med. Chem.* 7 (10) (2015) 1305–1333.
- [10] C.L. Fox, S.M. Modak, Mechanism of Silver Sulfadiazine Action on Burns Wound Infections, *Antimicrob. Agents Chemother.* 5 (1974) 582–588.
- [11] D. Bourissou, O. Guerret, F.P. Gabbaï, G. Bertrand, Stable Carbenes, *Chem. Rev.* 100 (2000) 39–92.
- [12] L. Boselli, M. Carraz, S. Mazerès, L. Paloque, G. Gonzalez, F. Benoit-Vical, A. Valentin, C. Hemmert, H. Gornitzka, Synthesis, structures, and biological studies of heterobimetallic Au(I)-Ru(II) complexes involving N-heterocyclic carbene-based multidentate ligands, *Organometallics* 34 (6) (2015) 1046–1055.
- [13] M.E. Garner, W. Niu, X. Chen, I. Ghiviriga, K.A. Abboud, W. Tan, A.S. Veigne, N-heterocyclic gold (I) and silver complexes bearing functional groups for bioconjugation, *Dalton Trans* 44 (4) (2015) 1914–1923.
- [14] F. Hackenberg, A. Deally, G. Lally, S. Malenke, H. Müller-Bunz, F. Paradisi, S. Patil, D. Quaglia, M. Tacke, Novel nonsymmetrically *p*-benzyl-substituted (benz)imidazole N-heterocyclic carbene-silver(I) acetate complexes: synthesis and biological evaluation, *Int. J. Inorg. Chem.* 121540 (2012) 13, doi:10.1155/2012/121540.
- [15] R.A. Haque, S.Y. Choo, S. Budagumpi, A.A.A. Abdullah, M.B.K. Ahmed, A.M.A. Majid, Synthesis, Crystal structures, characterization and biological studies of nitrile-functionalized silver(I) N-heterocyclic carbene complexes, *Inorg. Chim. Acta.* 433 (2015) 35–44.
- [16] A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, A. Milsted, D. Ely, D.H. Reneker, C.A. Tessier, W.J. Youngs, Silver(I) imidazole cyclophane gem-Diol complexes encapsulated by electrospun tefophilic nanofibers: formation of nano silver particles and antimicrobial activity, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 2285–2291.
- [17] N. Kaloglu, I. Özdemir, S. Günel, I. Özdemir, Synthesis and antimicrobial activity of bulky 3,5-di-*tert*-butyl substituent –containing silver-N-heterocyclic carbene complexes, *Appl. Organomet. Chem.* 31 (2017), doi:10.1002/aoc.3803.
- [18] H.A. Mohamed, S. Shepherd, N. William, H.A. Blundell, M. Das, C.M. Pask, B.R.M. Lake, R.M. Phillips, A. Nelson, C.E. Willans, Silver(I) N-heterocyclic carbene complexes derived from Clotrimazole: antiproliferative activity and interaction with an artificial membrane-based biosensor, *Organometallics* 39 (8) (2020) 1318–1331.
- [19] S.Ş. Bölükbaş, N. Şahin, Novel Silver-NHC complexes: synthesis and anticancer properties, *J. Organomet. Chem.* 891 (2019) 78–84.
- [20] O.S. Anchez, S. Gonzalez, A.R. Higuera-Padilla, Y. Jeon, D. Coll, M. Fernandez, P. Taylor, I. Urdanibia, H.R. Rangel, J.T. Ortega, W. Castro, M.C. Goite, Remarkable in vitro-HIV activity of new silver(I) and gold(I)-N-heterocyclic carbene complexes, Synthesis DNA binding and biological evaluation, *Polyhedron* 110 (2016) 14–23.
- [21] M. Patra, G. Gasser, N. Metzler-Nolte, Small organometallic compounds as antibacterial agents, *Dalton Trans.* 41 (2012) 6350–6358.
- [22] I. Slimani, L. Mansour, N. Abutaha, A.H. Harrath, J. Al-Tamimi, N. Gürbüz, I. Özdemir, N. Hamdi, Synthesis, structural characterization of Silver(I)-NHC complexes and their antimicrobial, antioxidant, and antitumor activities, *J. King Saud. Univ. Sci.* 32 (2020) 1544–1554.
- [23] M.A. Iqbal, M.I. Umar, R.A. Haque, M.B.K. Ahmed, M.Z.B. Asmawi, A.M.S.A. Majid, Macrophage and colon tumor cells as targets for a binuclear silver(I) N-heterocyclic carbene complex, an anti-inflammatory and apoptosis mediators, *J. Inorg. Biochem.* 146 (2015) 1–13.
- [24] W.J. Youngs, A.R. Knapp, P.O. Wagers, C.A. Tessier, Nanoparticle encapsulated silver carbene complexes and their antimicrobial and anticancer properties: a perspective, *Dalton Trans* 41 (2) (2012) 327–336.
- [25] S. Roland, C. Jolival, T. Cresteil, L. Eloy, P. Bouhours, A. Hequet, V. Mansuy, C. Vanucci, J.M. Paris, Investigation of a series of Silver N-heterocyclic carbenes as antibacterial agents: activity, synergistic effects, and cytotoxicity, *Chem. Eur. J.* 17 (5) (2011) 1442–1446.
- [26] D.A. Medvetz, K.M. Hindi, M.J. Panzner, A.J. Ditto, Y.H. Yun, W. Youngs, Anticancer Activity of Ag(I)-N-Heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-dichloro-1H-imidazole, *J. Met.- Based Drugs.* (2008) 7 Article ID 384010doi: 10.1155/2008/384010.
- [27] (a) S. Silver, Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds, *FEMS Microbiol. Rev.* 27 (2–3) (2003) 341–353.
- [28] A. Kascatan-Nebioglu, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs, N-heterocyclic carbene-silver complexes: a new class of antibiotics, *Coord. Chem. Rev.* 251 (5–6) (2007) 884–895.
- [29] P.O. Asekunowo, R.A. Haque, Counterion- induced modulation in biochemical properties of nitrile functionalized silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes, *J. Coord. Chem.* 67 (2014) 3649–3663.
- [30] G.C. Fortman, S.P. Nolan, N-heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union, *Chem. Soc. Rev.* 40 (2011) 5151–5169.
- [31] S. Budagumpi, R.A. Haque, A.W. Salman, Synthesis, characterization, and structure-activity relationship of the antimicrobial activities of dinuclear N-heterocyclic carbene (NHC)-silver (I) complexes, *Coord. Chem. Rev.* 256 (2012) 1787–2126.
- [32] M. Mihorianu, M.H. Franz, P.G. Jones, M. Freytag, G. Kelter, H.H. Fiebig, M. Tamm, I. Neda, N-Heterocyclic carbenes derived from imidazo-*z*-[1,5-*a*]pyridines related to natural products: synthesis, structure and potential biological activity of some corresponding gold(I) and silver(I) complexes, *Appl. Organomet. Chem.* 30 (2016) 581–589.
- [33] L. Scotti, F. Jaime Bezerra Mendonça Junior, M. Sobral da Silva, I.R. Pitta, M. Tullius Scotti, Biochemical Changes Evidenced in Alzheimer's Disease: a Mini-Review, *Lett. Drug Des. Discov.* 11 (2) (2014) 240–248.
- [34] R.P. Sequeira, Central nervous system stimulants, drugs that suppress appetite, and drugs used in Alzheimer's disease, *Drugs Annu* 25 (2002) 1–12.
- [35] D. Muñoz-Torrero, Acetylcholinesterase inhibitors as disease-modifying therapies for Alzheimer's disease, *Curr. Med. Chem.* 15 (24) (2008) 2433–2455.
- [36] M. Digiacomio, Z. Chen, S. Wang, Inhibition acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase with uracil derivatives: kinetic and computational studies, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25 (2015) 807–810.
- [37] R.M. Lane, S.G. Potkin, A. Enz, Int. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia, *J. Neuropsychopharmacol.* 9 (2006) 101–124.
- [38] M. Pohanka, Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology, *Biomedical Papers* 155 (2011) 219–230.
- [39] M. Pohanka, Butyrylcholinesterase as a biochemical marker, *Bratisl. Med. J.* 114 (12) (2013) 726–734.
- [40] M.A. Telpoukhovskaia, B.O. Patrick, C. Rodriguez-Rodriguez, C. Orvig, In silico to in vitro screening of hydroxypyridinones as acetylcholinesterase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26 (2016) 1624–1628.
- [41] J.L. Rodriguez-Tudela, M.C. Arendrup, F. Barchiesi, J. Bille, E. Chryssanthou, M. Cuenca-Estrella, E. Dannaoui, D.W. Denning, J.P. Donnelly, F. Dromow, W. Fegele, C. Lass-Flörl, C. Moore, M. Richardson, P. Sandven, A. Velegriaki, P. Verweij, EUCAST Definitive Document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts: subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), *Clin. Microbiol. Infect.* 14 (4) (2008) 398–405.
- [42] CLSI Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria That Grow aerobically; Approved standard—Tenth Edition, CLSI Document M07-A10, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2015.
- [43] R. Sabouraud, Sabouraud chloramphenicol agar plate (irradiated) (triple pack) tmp 010 gt, *Ann. Dermatol. Syphil.* 3 (1892) 1061.
- [44] J. Sambrook, D.W. Russell, *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001.
- [45] G.L. Ellman, K.D. Courtney, V. Andres, R.M. Featherstone, A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochem. Pharmacol.* 7 (1961) 88–95.
- [46] J. Cheung, E.N.G. Ary, K. Shiomi, T.L. Rosenberry, Structures of human acetylcholinesterase bound to dihydroatanshione I and territrein B show peripheral site flexibility, *ACS Med. Chem. Lett.* 11 (2013) 1091–1096.
- [47] M. Wandhammer, E. Carletti, E.M. Gilson Van Der Schans, Y. Nicolet, P. Masson, M. Goeldner, D. Noort, F. Nachon, Structural study of the complex stereoselectivity of human butyrylcholinesterase for the neurotoxic V-agents, *J. Biol. Chem.* 286 (19) (2011) 16783–16789.
- [48] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, VMD-visual molecular dynamics, *J. Mol. Graph. Model* 14 (1996) 33–38.
- [49] Schrodinger Suite, 2009 Protein Preparation WizardEpiK Version 2.0; Impact version 5.5; Prime version, 2.1 edn, Schrodinger, LLC, New York, 2009.
- [50] E.H. Mokrani, A. Bensegueni, L. Chaput, C. Beauvineau, H. Djeghim, L. Mouawad, Identification of new potent Acetylcholinesterase inhibitors using virtual screening and in vitro approaches, *Mol. Inform.* 38 (2019) 1800118.
- [51] (a) R.G. Demmak, S. Bordage, A. Bensegueni, N. Boutaghane, T. Hennebelle, E.H. Mokrani, S. Sahpaz, Chemical Constituents from *Solenostemma argel* and their Cholinesterase Inhibitory Activity, *Nat. Prod. Sci.* 25 (2) (2019) 115–121; (b) I. Boualia, C. Derabli, R. Boulcina, C. Bensouici, M. Yildirim, A. Birinci Yildirim, E.H. Mokrani, A. Debache, Synthesis, molecular docking studies, and biological evaluation of novel alkyl bis(4-amino-5-cyanopyrimidine) derivatives, *Arch. Pharm.* (2019) e1900027.
- [52] G. Jones, P. Willett, R.C. Glen, Molecular recognition of receptor sites using a genetic algorithm with a description of desolvation, *J. Mol. Biol.* 245 (1995) 43–53.
- [53] Schrodinger Release 2015-1: Maestro, Version 10.1, Schrodinger, LLC, New York, 2015.
- [54] (a) S. Yaşar, C. Şahin, M. Arslan, I. Özdemir, J. Synthesis, characterization and the Suzuki-Miyaura coupling reactions of N-heterocyclic carbene-Pd(II)-pyridine (PEPPSI) complexes, *Org. Chem.* 776 (2015) 107; (b) Z.I. Dehmat, A. Paşahan, D. Tebbani, S. Yaşar, I. Özdemir, Synthesis of sterically hindered N-benzyladamantyl substituted benzimidazol-2-ylidene palladium complexes and investigation of their catalytic activity in aqueous medium, *Tetrahedron* 73 (2017) 5940–5945.
- [55] H.M.J. Wang, L.B.J. Lin, Facile synthesis of silver (I)-carbene complexes. Useful carbene transfer agents, *Organometallics* 17 (1998) 972–975.
- [56] (a) F. Liu, W. Chen, D. Wang, Synthesis and structural characterization of one- and two-dimensional coordination polymers based on platinum-silver metallic backbones, *Dalton Trans* (2006) 3015–3024; (b) W. Chen, F. Liu, D. Xu, K. Matsumoto, S. Kishi, M. Kato, Luminescent amidate-bridged one-dimensional platinum(II)-thallium(I) coordination polymers assembled via metal-philic attraction, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 5552–5560; (c) D.J. Nielsen, K.J. Cavell, B.W. Skelton, A.H. White, Tetrafluoroborate anion B-F bond acti-

- vation—Unusual formation of a nucleophilic heterocyclic carbene:BF₃ adduct, *Inorg. Chim. Acta.* 352 (2003) 143–150.
- [57] (a) S. Yaşar, E.O. Karaca, C. Şahin, I. Özdemir, O. Şahin, O. Büyükgüng, Novel ruthenium(II)-*N*-heterocyclic carbene complexes; synthesis, characterization and catalytic application, *J. Organomet. Chem.* 789–790 (2015) 1–7; (b) N. Tabet, Acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: anti-inflammatory in acetylcholine clothing!, *Age Ageing* 35 (4) (2006) 336–338; (c) I. Özdemir, G. Yetkin, O. Özlem, K. Murat, D. Henri, B. Christian, *N*-Heterocyclic Carbenes: useful Ligands for the Palladium-Catalysed Direct C5 Arylation of Heteroaromatics with Aryl Bromides or Electro *N*-Deficient Aryl Chlorides, *Eur. J. Inorg. Chem.* 41 (2010) 1798–1805.



Corrigendum

Corrigendum to “New Silver *N*-Heterocyclic Carbenes Complexes: Synthesis, Molecular Docking Study and Biological Activities Evaluation as cholinesterase inhibitors and antimicrobials” [Journal of Molecular Structure 1238 (2021) 130399]



Sarra Lasmari^{a,f}, Sofiane Ikhlef^b, Raouf Boulcina^{a,c,*}, El Hassen Mokrani^d,
Chawki Bensouici^e, Nevin Gürbüz^{f,g}, Muhammed Dünder^h, Hüseyin Karcıⁱ,
İlknur Özdemir^f, Ahmet Koç^h, Ismail Özdemir^{f,g,*}, Abdelmadjid Debache^a

^a Laboratory of Synthesis of Molecules with Biological Interest, Faculty of Exact Sciences, Mentouri - Constantine 1 University, 25000 Constantine, Algeria

^b Department of Technical Science, Institute of Sciences and Technology, Abd el Hafid Boussouf-Mila University Center, 43000 Mila, Algeria

^c Department of Sciences and Technology, Faculty of Technology, Mostefa Benboulaïd-Batna 2 University, 5000 Batna, Algeria

^d Laboratory of Applied Biochemistry, Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Mentouri - Constantine 1 University, 25000 Constantine, Algeria

^e Biotechnology Research Center, 25000 Constantine, Algeria

^f Catalysis Research and Application Center, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^g Department of Chemistry, Faculty of Science and Art, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

^h Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science and Art, İnönü University, 44280 Malatya, Turkey

ⁱ Inonu University, Medical School, Department of Medical Biology and Genetics, Battalgazi, Malatya, Turkey

The authors regret some errors in chemical structures shown in Table 1. The authors have supplied replacement table, which is replicated below. The authors would like to apologise for any inconvenience caused.

DOI of original article: [10.1016/j.molstruc.2021.130399](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130399)

* Corresponding author.

E-mail address: r.boulcina@univ-batna2.dz (R. Boulcina).

Table 1
Synthesis of benzimidazolium salts **2a-f** and Ag(I)-NHC complexes **3a-f**.

Entry	R	Product (Yield ^a)	Product (Yield ^a)
1		2a (78%)	3a (76%)
2		2b (56%)	3b (56%)
2		2c (71%)	3c (61%)
4		2d (67%)	3d (80%)
5		2e (58%)	3e (81%)
6		2f (72%)	3f (92%)

^a Yields of pure isolated products.