



## Synthèse et mise en évidence par spectrométrie de masse (FAB) des propriétés complexantes du 2-(5-méthyl-1-pyridin-2-yl-pyrazol-3-yl)méthyl benzimidazole et d'une réaction d'oxydation par l'oxygène moléculaire

B. El Azzaoui<sup>a</sup>, J. Fifania<sup>a</sup>, E.M. Tjioua<sup>a</sup>, E.M. Essassi<sup>a</sup>, J. Jaud<sup>b</sup>, L. Lopez<sup>c</sup> et J. Bellan<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup> *Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, avenue Ibn Batouta, Rabat, Maroc*

<sup>b</sup> *C.E.M.E.S./CNRS, 29 rue Jeanne Marvig, F-31400 Toulouse, France*

<sup>c</sup> *Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt Biologique, ESA CNRS 5068, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse cedex 4, France.*

Received 22 March 1999; accepted 2 May 1999

**Abstract:** New aza heterocycles with benzimidazole, pyrazole and pyridine moieties in the same molecule have been prepared. Preliminary complexing properties with divalent copper salts were determined by means of mass spectrometry (FAB) and a very interesting oxydation reaction with molecular oxygen was shown.

© 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

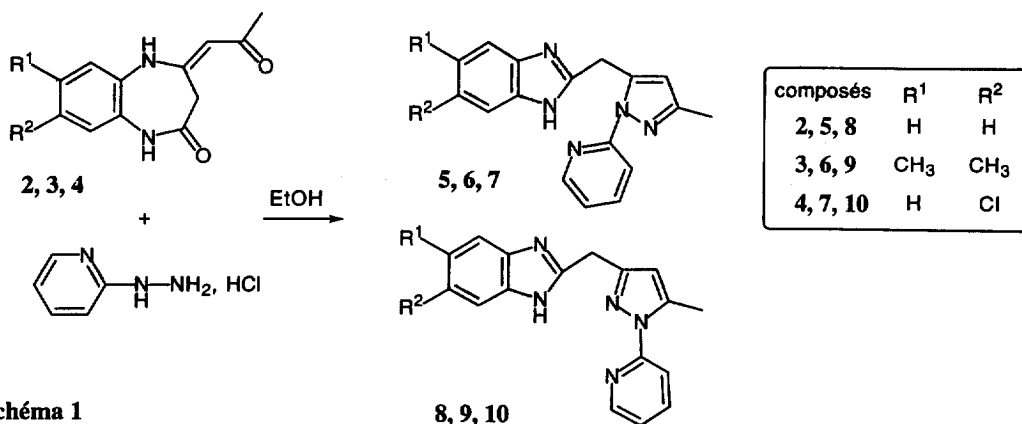
**Mots clés:** Complexation; Cuivre(II); Spectrométrie de masse; Rayons X; Oxydation

L'élaboration de nouveaux modèles moléculaires permettant la reconnaissance, le dosage et éventuellement le transport d'éléments métalliques constitue un domaine de recherche qui s'est considérablement développé depuis la découverte des éthers couronnes.<sup>1</sup> Alors que ces macrocycles forment essentiellement des associations avec les cations alcalins, les ligands polyazotés, comme l'éthylène diamine<sup>2</sup> ou la bipyridine,<sup>3</sup> sont les systèmes les plus appropriés pour complexer les cations à couche incomplète et notamment le cuivre divalent. Cette constatation nous a incité à exploiter une réaction mise au point au laboratoire<sup>4</sup> pour l'obtention des 2-(5-méthyl-3-pyrazolyl)méthyl benzimidazoles par action de l'hydrazine sur la 4-acétonylidène 1,5-benzodiazépin-2-one.<sup>5</sup> Nous rapportons dans ce mémoire une extension de cette réaction consistant à utiliser une hydrazine substituée par un hétérocycle azoté. C'est ainsi que la condensation de la 2-hydrazino pyridine, **1**, sur les 4-acétonylidène-1,5-benzodiazépin-2-ones, **2-4**, conduit, selon le schéma 1, à de nouveaux systèmes hétérocycliques, **5-10**,<sup>6</sup> dont l'originalité est d'associer dans la même molécule le benzimidazole, le pyrazole et la pyridine. Dans ce travail, nous avons exploré par spectrométrie UV et par spectrométrie de masse (FAB), en utilisant comme matrice l'alcool méta-nitrobenzylique (MNBA), les propriétés complexantes de deux des ligands préparés vis-à-vis de sels de cuivre divalent.

Pour chacune des trois réactions du schéma 1, effectuées à froid, deux isomères de position sont obtenus, correspondant aux deux attaques nucléophiles (1,2 ou 1,4) de l'hydrazine sur le motif acétonylidène. La séparation des différents isomères a été réalisée par chromatographie sur gel de silice. La réalisation à chaud de cette réaction conduit majoritairement, comme attendu, aux composés **8-10**, résultant de l'addition 1,4.

Une première analyse par spectrométrie UV des propriétés complexantes des isomères **5** et **8** indique que le positionnement de la pyridine sur le cycle pyrazolique dans l'hétérocycle **8** est plus favorable à la complexation que dans l'autre isomère. Cette observation nous a conduit à choisir l'isomère **8** pour réaliser, en solution hydroalcoolique, des réactions de complexation avec le dichlorure de cuivre dihydraté et le diperchlorate de cuivre hexahydraté.

\* e-mail: bellan@ramses.ups-tlse.fr

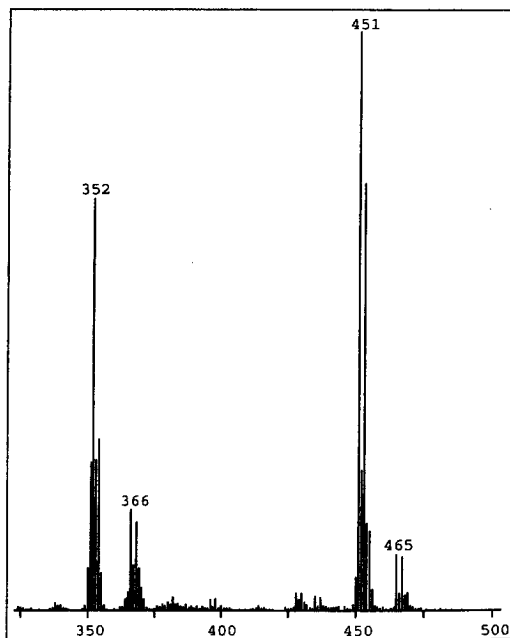


Après avoir contrôlé par spectrométrie de masse (FAB) la pureté du ligand **8** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>), par la seule présence du pic pseudo-moléculaire à  $m/z = 290$ , nous avons analysé par cette même technique, quelques minutes après la mise en réaction, le milieu réactionnel provenant de l'addition, à température ambiante, du dichlorure de cuivre sur **8**. L'analyse du spectre de masse obtenu révèle la présence de deux signaux majoritaires à  $m/z = 387$  et  $352$  (pics monoisotopiques). L'examen des profils isotopiques de ces signaux indique qu'ils sont dus à des entités renfermant un atome de cuivre et qu'un atome de chlore est présent dans le composé responsable du signal situé à  $m/z = 387$ . Ces observations sont en accord avec la formation du complexe **8A** attendu. L'élimination à partir de **8A** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>Cl<sub>2</sub>Cu) d'un ion chlorure conduit au cation radical observé à  $m/z = 387$  qui par perte d'un radical chlore génère le monocation observé à  $m/z = 352$ .

Lorsque la réaction de complexation de **8** est réalisée avec du diperchlorate de cuivre, on constate que le spectre de masse du nouveau mélange réactionnel (figure 1) est plus complexe que celui que nous venons de décrire. On retrouve comme précédemment deux signaux majoritaires ( $m/z = 451$  et  $352$ ), interprétables à partir de la formation d'un complexe **8B1**, analogue à **8A**, par remplacement du chlore par le perchlorate. C'est ainsi que l'observation des pics monoisotopiques permet de mettre en évidence l'élimination d'un ion perchlorate à partir de **8B1** (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>Cu) conduisant au cation radical observé  $m/z = 451$ . Ce dernier par perte d'un radical perchlorate génère le monocation observé à  $m/z = 352$ . Par contre, on observe en plus la présence de deux autres signaux d'intensité plus faible à  $m/z = 465$  et  $366$  que nous avons attribué à une seconde entité **8B2**, le second signal se déduisant du premier par la perte d'un perchlorate ( $465-99 = 366$ ).

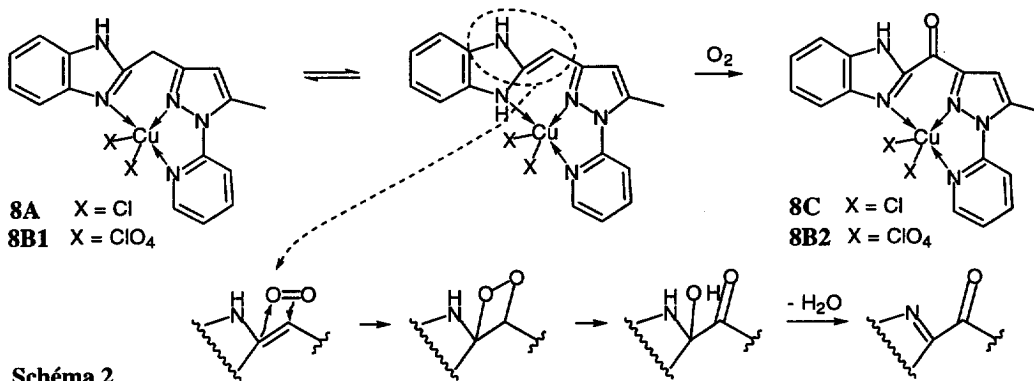
On note également que les signaux à  $m/z = 465$  et  $451$  ainsi que ceux observés à  $m/z = 366$  et  $352$  se caractérisent par une différence de masse de 14.

Enfin, lorsque la réaction de complexation du dichlorure de cuivre sur **8** est effectuée au reflux du solvant on remarque que le spectre de masse du milieu réactionnel est différent de celui que nous avons décrit pour la première expérience réalisée à température ambiante. Ce spectre que nous avons attribué à un complexe **8C** comporte deux signaux majoritaires aux masses  $m/z = 366$  et  $401$ . Par comparaison avec le spectre de **8A**, nous retrouvons une différence de masse de 14 entre  $387$  et  $401$  et entre  $352$  et  $366$ .



**Figure 1:** Spectre de masse (FAB) de **8B1** et **8B2**

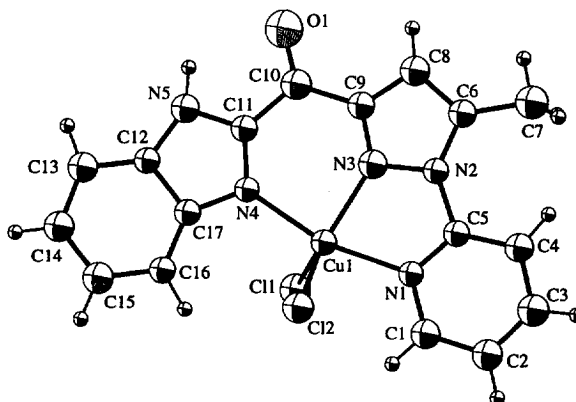
La présence d'un groupement carbonyle ( $\nu_{C=O} = 1672 \text{ cm}^{-1}$ ) mis en évidence dans les complexes **8C** et **8B2** par spectrométrie IR indique que les entités de départ ont subi une réaction d'oxydation. Nous l'avons localisée au niveau du méthylène situé entre les noyaux benzimidazole et pyrazole. Les différences de masse de 14 observées précédemment s'expliquent bien par le remplacement de deux atomes d'hydrogène par un atome d'oxygène. Cette réaction d'oxydation peut s'interpréter par une cycloaddition [2+2] de l'oxygène sur la forme tautomère énamine qui pourrait être favorisée par la complexation. Le réarrangement du dioxétanne intermédiaire conduit à une  $\alpha$ -hydroxycétone dont la déshydratation fournit les complexes **8C** et **8B2** (schéma 2).



Une mesure du moment magnétique effectuée sur le complexe **8C** ( $\mu = 1,78 \text{ m.b.}$ ) indique que le cuivre est paramagnétique et qu'il conserve son état d'oxydation au cours de cette réaction. Par ailleurs, une détermination structurale par diffraction de rayons X de **8C** confirme cette réaction d'oxydation et apporte les indications suivantes: le cuivre est pentacoordonné, les trois atomes d'azote participant à la complexation sont en hybridation trigonale parfaite et les deux atomes de chlore sont situés de part et d'autre du plan qui contient l'atome de cuivre.

**Figure 2:** Numérotation des atomes et représentation ORTEP de la structure moléculaire de **8C** obtenue par diffraction de rayons X.

Longueurs de liaisons caractéristiques (Å):  
Cu(1)-Cl(1) 2,385(5); Cu(1)-Cl(2) 2,338(5);  
Cu(1)-N(1) 2,02(2); Cu(1)-N(3) 1,98(2);  
Cu(1)-N(4) 2,00(2); C(11)-C(10) 1,48(3);  
C(10)-C(8) 1,49(3); C(10)-O(1) 1,19(3).  
Valeurs de quelques angles (°): Cu(1)-N(1)-C(1)  
124,2(10); Cu(1)-N(1)-C(5) 117,1(10); C(1)-  
N(1)-C(5) 118,6(13); Cu(1)-N(3)-N(2)  
116,9(10); Cu(1)-N(3)-C(9) 137,5(11); N(2)-  
N(3)-C(9) 105,6(12); Cu(1)-N(4)-C(11)  
127,6(10); Cu(1)-N(4)-C(17) 125,8(10); C(11)-  
N(4)-C(17) 106,0(12).



En résumé, la spectrométrie de masse (FAB) nous a permis de mettre en évidence une intéressante réaction d'oxydation par l'oxygène moléculaire des complexes du 2-(5-méthyl-1-pyridin-2-yl-pyrazol-3-yl)méthyl benzimidazole avec des sels de cuivre divalent. Cette réaction pourrait intervenir comme phase ultime dans la désoxygénation des solutions.

**Remerciements:** Nous remercions vivement Mme S. Richelme et ses collaborateurs pour la réalisation des spectres de masse et le Professeur Michel Sanchez pour l'intérêt qu'il a pris à ce travail.

## Références et notes

- 1 (a) Pedersen, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017-7036; (b) Schmidten, F.P.; Berger, M. *Chem. Rev.* **1987**, 1609.
- 2 Reiff, W.M.; Wong, H.; Dockum, T.; Cheng, C. *Inorg. Chim. Acta* **1978**, *30*, 69. Procter, I.M.; Hathaway, B.J.; Hodgson, P.G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1952**, *34*, 3689.
- 3 McKenzie, E.D. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *6*, 187.
- 4 El Abbassi, M.B.; Essassi, E.M.; Fifani, J.; Tjiou, E.M. *Bull. Soc. chim. Fr.* **1990**, *127*, 117-128.
- 5 El Abbassi, M.B.; Djerrari, B.; Essassi, E.M.; Fifani, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7069-7070.
- 6 Composés **5-10**. Mode opératoire général: on porte à reflux dans 40 mL d'éthanol pendant 4 heures 6,9 mmol de benzodiazépine (**2-4**) et 8,2 mmol de 2-hydrazino-pyridine (**1**). Après neutralisation du mélange réactionnel, on isole un précipité dont la chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol: 98/2) conduit aux isomères **5-10**.
- 5**: Rdt: 30%; F: 188-190°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3114  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); SM-EI ( $m/z = 289$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,21 (s, 3H); 4,75 (s, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,1-8,4 (m, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,29; 28,27; 108,77; 114,86; 121,08; 138,88; 140,33; 147,34; 148,01; 151,60; 152,75.
- 6**: Rdt: 20%; F: 194-196°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3475  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); SM-EI ( $m/z = 317$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,22 (s, 3H); 2,31 (s, 6H); 4,53 (s, 2H); 6,18 (s, 1H); 7,28-8,48 (m, 6H).
- 7**: Rdt: 20%; F: 196-198°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3470  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); SM-EI ( $m/z = 323-325$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,20 (s, 3H); 4,52 (s, 2H); 6,16 (s, 1H); 7,05-8,44 (m, 7H).
- 8**: Rdt: 40%; F: 185-187°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3415  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); UV (cyclohexane):  $\lambda_m = 209$  nm ( $\epsilon_m = 1516$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ),  $\lambda_m = 252$  nm ( $\epsilon_m = 1152$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ),  $\lambda_m = 283$  nm ( $\epsilon_m = 1152$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ); UV (acétonitrile):  $\lambda_m = 205$  nm ( $\epsilon_m = 45\,000$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ),  $\lambda_m = 249$  nm ( $\epsilon_m = 19\,133$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ),  $\lambda_m = 275$  nm ( $\epsilon_m = 20\,000$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ),  $\lambda_m = 282$  nm ( $\epsilon_m = 20\,666$   $\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ ); SM-EI ( $m/z = 289$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,55 (s, 3H); 4,31 (s, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,14-8,60 (m, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 14,12; 28,41; 108,85; 115,55; 121,22; 121,32; 138,84; 141,04; 147,51; 149,04; 152,05; 152,88.
- 8A**: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{Cl}_2\text{Cu}$ ); SM/FAB (MNBA)  $m/z = 387$  (100%)( $\text{M}^{++}\text{-Cl}^-$ ) $^{+*}$ ,  $m/z = 352$  (90%)( $\text{M}^{++}\text{-Cl}^- \cdot \text{Cl}^-$ ) $^{+*}$ .
- 8B1**: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_8\text{Cl}_2\text{Cu}$ ); SM/FAB (MNBA)  $m/z = 451$  (100%)( $\text{M}^{++}\text{-ClO}_4^-$ ) $^{+*}$ ,  $m/z = 352$  (68%)( $\text{M}^{++}\text{-ClO}_4^- \cdot \text{ClO}_4^-$ ) $^{+*}$ .
- 8B2**: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_9\text{Cl}_2\text{Cu}$ ); SM/FAB (MNBA)  $m/z = 465$  (12%)( $\text{M}^{++}\text{-ClO}_4^-$ ) $^{+*}$ ,  $m/z = 366$  (18%)( $\text{M}^{++}\text{-ClO}_4^- \cdot \text{ClO}_4^-$ ) $^{+*}$ .
- Les valeurs de masse proposées pour **8B1** et **8B2** ont été obtenues à partir du mélange de ces deux composés dont le spectre est présenté Fig. 1. Les intensités relatives sont calculées par rapport au pic de base  $m/z = 451$ .
- 8C**: F: 270°C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); SM/FAB (MNBA)  $m/z = 401$  (25%)( $\text{M}^{++}\text{-Cl}^-$ ) $^{+*}$ ,  $m/z = 366$  (75%)( $\text{M}^{++}\text{-Cl}^- \cdot \text{Cl}^-$ ) $^{+*}$ ,  $m/z = 232$  (100%). Anal. Calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OCl}_2\text{Cu}$ , 1,5  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 43,89; H, 3,23; N, 15,06. Trouvé: C, 44,01; H, 3,49; N, 14,95. **8C** ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_{2,5}\text{Cl}_2\text{Cu}$ ;  $M = 464,79$ ) recristallise dans l'acétonitrile, sous forme de cristaux verts parallélépipédiques, dans le groupe d'espace monoclinique  $\text{P}2_1/m$ ;  $a = 9,148(1)$  Å,  $b = 33,844(1)$  Å,  $c = 12,229(1)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 100,06^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $v = 3727,9(9)$  Å $^3$ ,  $Z = 8$ ,  $D_c = 1,65$  g.cm $^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 14,85$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $T = 298$  K. Facteurs de convergence finaux:  $R_1 = 8,3\%$  et  $wR_2 = 10,8\%$ . Les auteurs ont déposé les coordonnées atomiques pour la structure radiocristallographique de **8C** au Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, U.K.
- 9**: Rdt: 40%; F: 178-180°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3480  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); SM-EI ( $m/z = 317$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,28 (s, 6H); 2,58 (s, 3H); 4,14 (s, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,24-8,42 (m, 6H).
- 10**: Rdt: 50%; F: 168-170°C (acétate d'éthyle); IR (KBr): 3480  $\text{cm}^{-1}$  (vNH); SM-EI ( $m/z = 323$ ); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,49 (s, 3H); 4,24 (s, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,01-8,37 (m, 7H).