

SYNTHESE ET PROPRIETES COMPLEXANTES DE LA 2-(8'-CHLOROTRIETHYLENEGLYCOLMERCAPTO) IMIDAZO[4,5-b]PYRIDINE

F. Lazrak¹, E.M. Essassi^{1*}, Y. Kandri Rodi², J. Bellan³

¹*Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique, Faculté des Sciences,
Avenue Ibn-Batouta, Rabat, Maroc*

²*Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Faculté des Sciences et
Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fés, Maroc*

³*Laboratoire de Synthèse et Physicochimie de Molécules d'Intérêt
Biologique, ESA CNRS 5068, Université Paul Sabatier, 118 Route de
Narbonne Toulouse, France*

*Corresponding author: essassi@fsr.ac

Received: 04/09/2006

Accepted after revision: 21/01/2007

Abstract: The 2-(8'-chlorotriethyleneglycolmercapto)imidazo[4,5-b]pyridine **2** is prepared by reaction between bis chlorotriethyleneglycol and 2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione **1**. Compound **2** showed selectivity towards transition metals such as (Zn²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺). The sites of complexation are localized by vibrational spectroscopy, the formation constants of the different complexes are determined by UV spectrophotometry.

Keywords: 2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione, complexation, bis chlorotriethyleneglycol, UV spectrophotometry

Résumé: Le 2-(8'-chlorotriéthylèneglycol mercapto)imidazo[4,5-b]pyridine **2** est préparé par réaction entre le bis chlorotriéthylèneglycol et le 2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-thione **1**. Le composé **2** montre une sélectivité vis-à-vis des métaux de transition comme (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+}). Les sites de complexation ont été localisés par spectroscopie infrarouge, les constantes de formation des différents complexes ont été déterminées par spectrophotométrie UV.

Mots-clés: *2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione, bis, complexation, chlorotriéthylèneglycol, spectrophotométrie UV*

INTRODUCTION

L'élaboration de nouveaux modèles moléculaires permettant la reconnaissance spécifique, 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 [1]. C'est ainsi que la synthèse et la détermination des propriétés complexantes des composés polyétherés, polyazotés ou thioétherés ont été particulièrement étudiées par Izatt et coll. [2]. La principale caractéristique de ces composés réside dans leur capacité à former des complexes stables avec des cations permettant ainsi d'envisager des applications dans diverses branches chimiques et biochimiques telle que la reconnaissance ionique et moléculaire [3], l'extraction et le transport sélectif d'ions ou de molécules neutres [4,5].

D'une part, des études bibliographiques ont montré que les imidazo[4,5-b]pyridines présentent des activités pharmacologiques potentielles [6-10] ; d'autre part, l'un des intérêts de tels composés réside dans leurs capacités à complexer l'ion Ca^{2+} et à le transporter à travers les membranes cellulaires notamment dans le cas des fibres musculaires contractiles de la peau [11] et les fibres réticulum sarcoplasmique du muscle cardiaque [12-14].

Ainsi, nous rapportons dans ce mémoire la synthèse et les propriétés complexantes d'un nouveau hétérocycle renfermant l'imidazo[4,5-b]pyridine lié à une chaîne triéthylèneglycol.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Le point de fusion non corrigé a été pris en tube capillaire sur un appareil Buchi, les spectres de RMN ont été enregistrés sur appareil Bruker AC-250. Les déplacements chimiques, exprimés en parties par million du champ inducteur, sont mesurés avec une précision de $\pm 0,1$ pour ^{13}C et $\pm 0,05$ pour ^1H . Le tétraméthylsilane (TMS) a servi de référence. Les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrographe Perkin-Elmer 1600. Les spectres d'absorption UV-visible ont été réalisés sur un

spectrophotomètre Perkin-Elmer de type Lambda17. Le spectre de masse a été réalisé sur un appareil Nermag R10-10C.

Méthode de synthèse de 2-(8'-chlorotriéthylèneglycolmercapto)imidazo[4,5-b]pyridine

A 0,01 mol (1,77 g) de 2H-imidazo[4,5-b]pyridine-2-thione **1** et 0,01 mol de dichlorotriéthylèneglycol dans 60 mL de DMF, on ajoute 0,03 mol de K₂CO₃, 0,003 mol de bromure de tétra-n-butyl ammonium (BTBA). Le mélange est porté à la température ambiante pendant 24 h. On filtre et concentre à sec. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant:hexane/acétate d'éthyle: 40/60).

Composé 2

P.F. : 85-86 °C ; Rdt. (%) = 60

RMN¹H (CDCl₃) δ : 3,46 (2H, t, J = 6Hz); 3,59-3,73 (8H, m); 3,82 (2H, t, J = 6 Hz); 7,12-8,25 (3H, m).

RMN¹³C (CDCl₃) δ: 32,38 (CH₂S); 44,43 (CH₂Cl); 70,91; 70,98; 71,05; 71,92 (CH₂O); 122,94; 143,80 (CH_{Ar}); 153,45; 154,79 (C quaternaries).

IR (KBr) ν_{cm⁻¹} : Tableau 1

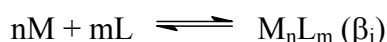
Masse : DCI (NH₃) : [M + H]⁺ = 302 .

Détermination des constantes de formation

Le protocole expérimental est celui utilisé par J. Bellan et al. [15]. Les constantes de formation de complexes ion-ligand ont été déterminées en solution dans le THF, par spectrométrie UV selon la méthode de Smid [16] et en utilisant les programmes de calcul STAR/FA et STAR développées par Beltran [17].

Dans le THF, les maxima des bandes d'absorption des nitrates sont trouvés à λ_{max} = 275 nm, (ε_{max} = 134000 cm⁻¹M⁻¹) pour ML₂, λ_{max} = 275,9 nm (ε_{max} = 75000 cm⁻¹M⁻¹) pour ML et λ_{max} = 281 nm (ε_{max} = 70900 cm⁻¹M⁻¹) pour M₂L.

Les équilibres de complexations sont du type :

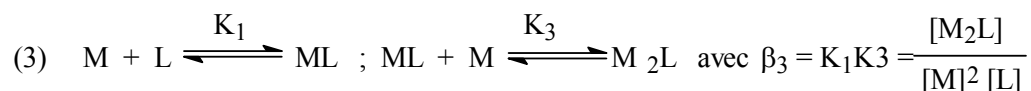
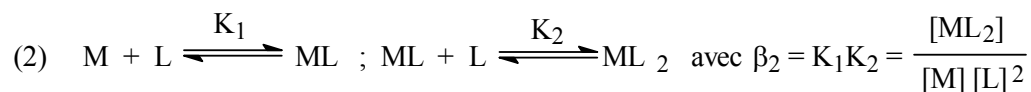
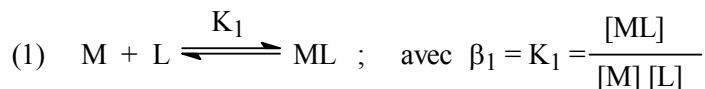


ou M = métal et L = ligand.

A chaque complexe M_nL_m est associé une constante notée β_i, cette constante ne dépend pas du mécanisme de formation du complexe, en revanche à chaque équilibre correspond une constante de stabilité noté K_i qui dépend du mécanisme de formation. Dans le cas de ML, la constante de stabilité est égale à la constante de formation du complexe K_i = β_i.

Dans les autres cas les constantes de stabilité pourraient être déduites des constantes de formation à partir de la formulation d'hypothèse sur le processus de formation de complexe.

Les équilibres (1), (2) et (3) sont les plus probables dans notre cas :

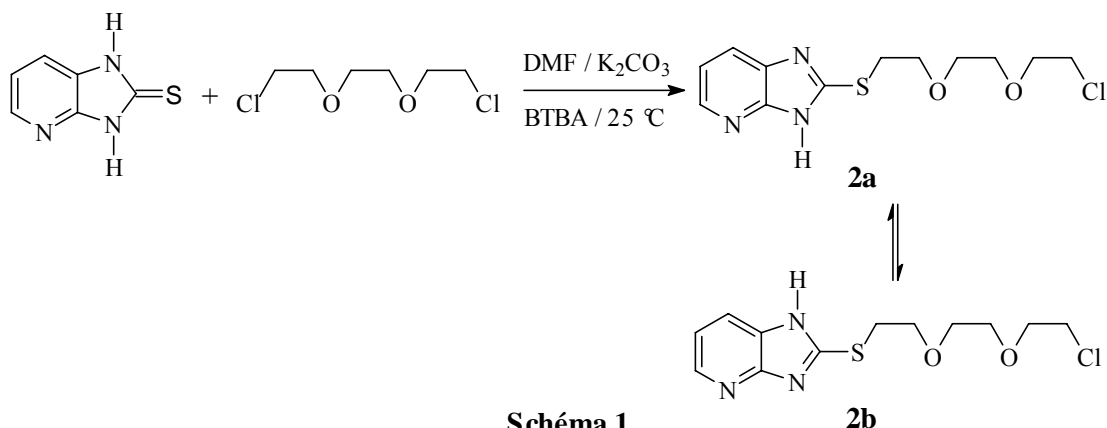


Ce sont ces constantes de formations (β_i) que nous déterminons par spectrométrie UV (tableau 2).

RESULTATS ET DISCUSSION

Synthèse de composé 2

La 2-(8'-chlorotriéthylèneglycolmercaptop)imidazo[4,5-b]pyridine **2** est obtenue par action du dichlorotriéthylèneglycol, utilisé en quantité stoechiométrique, sur la 2H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-thione [18] dans les conditions de la catalyse par transfert de phase [19-22] à température ambiante (Schéma 1).



Notons que le composé **2** peut exister sous deux formes tautomerés résultant du phénomène de prototropie entre les deux atomes d'azote du cycle imidazo, ce phénomène a été déjà observé par Krishnamoorthy et Dogra [23].

La structure du composé **2** a été établie à partir des données spectrales RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectrophotométrie de masse.

Le spectre de RMN ^1H du composé **2**, pris dans l'acétonitrile deutérié, présente outre les signaux dues aux protons du cycle pyridinique, les signaux correspondant aux protons de la chaîne triéthylèneglycol entre 3,45-3,85 ppm.

Son spectre de RMN ^{13}C , pris dans l'acétonitrile deutérié, présente en particulier, les signaux relatifs aux six atomes de carbone de la chaîne thioéther.

Etudes des propriétés complexantes

Dans un travail préliminaire, nous avons testé les propriétés complexantes de ligand **2**, par spectrométrie UV des modifications significatives ont été observé sur les spectres électroniques d'une solution de ligand ($1,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3}$) dans l'acétonitrile, lorsque l'on ajoute à cette solution des quantités croissantes de perchlorates de zinc, de cuivre ou de cadmium.

Par la suite nous avons préparé différents complexes en mélangeant des quantités égales de solution dans l'acétonitrile de ligand **2** ($1,5 \cdot 10^{-2} \text{ mol.dm}^{-3}$) à des solutions dans le même solvant de perchlorates de cuivre, de zinc et de cadmium.

Les sites de complexation ont été localisés par spectroscopie IR à l'état solide (pastilles KBr) et par spectroscopie RMN¹H et ¹³C dans l'acétonitrile.

L'étude comparative des spectres IR du ligand libre et des complexes **2** \subset Zn(ClO₄)₂ et **2** \subset Cu(ClO₄)₂ montrent de nettes perturbations des vibreurs $\nu\text{C-H}_{\text{Ar}}$, νCH_2 , $\nu\text{C}=\text{C}$, $\nu\text{C}=\text{N}$ et $\nu\text{C-O}$ que nous avons rapportées dans le tableau 1.

On observe ainsi, lors de la complexation, pour les vibreurs $\nu\text{C-H}_{\text{Ar}}$, $\nu\text{C}=\text{C}$ et $\nu\text{C}=\text{N}$ des déplacements significatifs vers les hautes fréquences qui traduisent la participation de l'azote pyridinique à la complexation. Ces déplacements sont en accord avec ceux relevés dans la littérature pour des complexes de cuivre [24] et pour des complexes de zinc, de cadmium et de mercure avec des dithiopyridines [25].

Tableau 1. Assignment partielle des bandes infrarouge (KBr, cm^{-1}) du ligand **2** et de ses complexes avec le zinc et le cuivre

Vibreur	Ligand 2	Complexe de Zn	$\Delta\nu$	Complexe de Cu	$\Delta\nu$
$\nu\text{C-H}_{\text{Ar}}$	3065	3095	+30	3100	+35
$\delta\text{C-H}_{\text{Ar}}$	790	808	+18	801	+11
”	775	780	+5	779	+4
hors du plan	409	437	+28	430	+21
$\nu\text{C}=\text{C}$ et $\nu\text{C}=\text{N}$	1581	1597	+16	1600	+19
” ” bande résultant de la complexation	1402	1426 1397	+24	1427 1395	+25
νCH_2 sym	2882	2916	+34	2919	+37
”	2860	2874	+14	2870	+10
νCH_2 asym	2930	2952	+22	non attribué	
$\nu\text{C-O-C}$ sym	913	928	+15	928	+15

Par ailleurs, les interactions entre les vibreurs $\nu\text{C}=\text{C}$ et $\nu\text{C}=\text{N}$ donnent naissance à une nouvelle bande d'absorption (1397 cm^{-1} complexe du zinc, 1395 cm^{-1} complexe du cuivre) dû au phénomène de complexation.

Pour les vibrations symétriques et asymétriques du vibreur νCH_2 , on note également un déplacement vers les hautes fréquences pour les complexes de cuivre et de zinc. Des variations analogues ont également été observées par Yu et al. [26] lors de la complexation de l'octanedioyl bis (benzo-15-crown-5) avec des nitrates de lanthanides. La bande symétrique de vibreur C-O-C subit également un déplacement hypsochrome lors de la complexation. Par contre, la composante asymétrique de ce vibreur,

observée à $1122,8\text{ cm}^{-1}$ dans le ligand libre est difficile à localiser dans le complexe car elle se superpose alors à la bande d'absorption du vibreur ($\nu\text{Cl-O}$) ν_3) de l'anion perchlorate centré à 1100 cm^{-1} .

Afin de confirmer la participation des oxygènes et du soufre à la complexation, nous avons comparé les spectres RMN¹H et RMN¹³C du complexe avec ceux du ligand libre. Après l'addition d'un équivalent de perchlorate de cadmium sur **2** dans l'acétonitrile, on observe en RMN ¹H pour le complexe **2** $\subset \text{Cd}(\text{ClO}_4)_2$ un léger déblindage par rapport au ligand libre des signaux correspondant aux protons aromatiques du cycle pyridinique (ligand libre $\delta\text{C-H} = 7,12 - 8,25\text{ ppm}$; ligand complexé $\delta\text{C-H} = 7,38 - 8,34\text{ ppm}$). Une expérience identique à la précédente réalisée en RMN¹³C révèle un déblindage du carbone méthylénique lié à l'atome de soufre ($\Delta\delta\text{CH}_2\text{-S} = +0,8\text{ ppm}$), alors que le carbone méthylénique lié à l'oxygène subit un léger blindage ($\Delta\delta\text{CH}_2\text{-O} = -0,2\text{ ppm}$). Compte tenu de la précision de l'appareillage utilisé ($\pm 0,1$ pour ¹³C), aucune modification n'est observable dans le cas du carbone méthylénique lié à l'atome de chlore.

La détermination des constantes de stabilité des complexes a été réalisée par spectrophotométrie UV en observant entre 250 et 350 nm les déplacements bathochromes d'une bande caractéristique du ligand située à 295 nm, lorsque l'on fait varier le rapport $\rho = \text{M/L}$ = nombre de moles de métal / nombre de moles de ligand. Le traitement informatique de ces données, en utilisant les programmes STAR/FA et STAR développés par Beltran [17] indique qu'il se forme préférentiellement trois types de complexes (ML , ML_2 et M_2L) dont les constantes de formation ($\log \beta$) sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau 2. Constantes de formation ($\log \beta$) des complexes du composé **2** avec les perchlorates de Zn^{2+} , Cd^{2+} et Cu^{2+} , calculées par le programme STAR pour des valeurs de ρ comprises entre 0 et 2 ($\rho = \text{M/L}$ = nombre de moles de métal/nombre de moles de ligand)

Complexes	Constantes de formation			Tests statistiques				
	$\log \beta_{\text{ML}}$	$\log \beta_{\text{ML}_2}$	$\log \beta_{\text{M}_2\text{L}}$	S(A) < 0,005	$\chi^2 \leq 12$	$\text{R}\% \leq 1$	Skew ~ 0	Kurt ~ 3
2 $\subset \text{Zn}^{2+}$	6,26	-	11,91	0,003	13,2	1,07	0,33	3,5
2 $\subset \text{Cd}^{2+}$	5,64	-	9,81	0,0009	9,9	0,3	0,5	2,77
2 $\subset \text{Cu}^{2+}$	7,05	11,95	13,92	0,001	6,04	0,43	0,10	3,51

Dans le cas du complexe de cuivre, on note en plus la formation de l'espèce ML_2 . Le programme EVOLUT nous a permis de suivre l'évolution de la stoechiométrie des complexes en fonction de ρ . C'est ainsi que dans le cas de cuivre, le complexe ML_2 qui n'est présent qu'à raison de 8% lorsque $\rho = 1$, disparaît complètement du mélange pour $\rho = 2$, valeur pour laquelle l'espèce M_2L est fortement majoritaire (90%). Dans le cas du zinc et du cadmium, c'est l'espèce ML qui reste majoritaire (autour de 60%) pour des valeurs de ρ comprises entre 1 et 3.

CONCLUSION

La détermination des propriétés complexantes du 2-(8'-clorotriéthylèneglycol) mercaptoimidazo[4,5-b]pyridine **2** nous a permis de mettre en évidence l'importance du motif imidazo[4,5-b]pyridine pour réaliser la complexation de perchlorates de zinc, le cuivre et de cadmium.

Cette observation indique que le zinc, le cuivre et le cadmium ne sont pas lié seulement aux oxygènes éther, mais le ligand s'enroule autour du métal en servant de l'azote pyridinique comme point d'ancrage, une étude en modélisation moléculaire est en cours pour vérifier cette hypothèse.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Pedersen, C.J.: *Journal of American Chemical Society*, **1967**, **89**, 7017
2. Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S., Bruening, R.L.: *Chemical Reviews*, **1991**, **91**, 1721
3. Dietrich, B., Viout, P., Lehn, J.M.: *Aspects de la chimie des composés macrocycliques*, Edition du CNRS, **1991**
4. Bürger, H.M., Seebach D.: *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1994**, **33**, 442
5. Hriciga, A., Lehn, J.M.: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1983**, **80**, 6426
6. Imaida, K., Ogawa, K., Takahashi, S., Ito, T., Yamaguchi, T., Totsuka, Y., Wakabayashi, K., Tanaka, K., Ito, N., Shirai, T., *Cancer Letters*, **2000**, **150**, 63
7. Frandsen, H., Frederiksen, H., Alexander, J.: *Food and Chemical Toxicology*, **2002**, **40**(8), 1125
8. Bukowski, L., Kaliszan, R.: *Archiv der Pharmazie*, **1991**, **324**, 537
9. Tomczuk, B. E., Taylor, C.R. Jr., Moses, L.M., Sutherland, D.B., Lo, Y.S., Johnson, D.N., Kinnier, W.B., Kilpatrick, B.F.: *Journal of Medicinal Chemistry*, **1991**, **34** (10), 2993
10. a) Luger, P., Rabius, E., Kutter, E., Austel, V.: *Acta Crystallographica*, **1987**, **C43**, 1937; b) Powers, F.M., Palmiter, K.A., John Solaro, R.: *Molecular and Cellular Biochemistry*, **1996**, **160**(1), 33
11. Piazzesi, G., Morano, I., Ruegg, J.C.: *Arzneimittel-Forschung*, **1987**, **37**(10), 1141
12. Holmberg, R.M.S., Williams, A.J.: *Biochimica et Biophysica Acta*, **1990**, **187**(2), 1022
13. Holmberg, R.M.S., Williams, A. J.: *J. Memb. Biol*, **1990**, **115**(7), 167
14. Williams, A.J.: *J. of Muscle Research and Motility*, **1992**, **13**, 7
15. Pujo-Bouteille, A., Lamandé, L., Lopez, L., Cazaux, L., Bellan, J.: *Tetrahedron*, **1998**, 3817
16. a) Wong, K.H., Bourgoin, M., Smid, J.: *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1974**, **715**; b) Bourgoin, M., Wong, K.H., Hui, J.Y., Smid, J.: *Journal of American Chemical Society*, **1975**, 3462 (97)
17. Beltran, J.L., Codony, R., Prat, M.D.: *Analytica Chimica Acta*, **1993**, **276**, 441
18. Petrow, V., Saper, J.: *Journal of the Chemical Society*, **1948**, 1389-92

19. Ahabchane, N.H., Essassi, E.M., Lopez, L., Bellan, J., Lamandé, L.: *Comptes Rendus à l'Académie des Sciences, Paris, Série IIc*, **2000**, **3**, 313
20. Attar, K., Camara, H.M., Benchidmi, M., Essassi, E.M., Garrigues, B.: *Comptes Rendus de Chimie*, **2002**, **5**, 551
21. Keita, A., Lazrak, F., Essassi, E.M., Cherif Alaoui, I., Kandri Rodi, Y., Bellan, J., Pierrot, M.: *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2003**, **178**, 1541
22. Lazrak, F., Essassi, E.M., Kandri Rodi, Y., Misbahi, K., Pierrot, M.: *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **2004**, **179**, 1799
23. Krishnamoorthy, G., Dogra, S.K.: *Journal of Luminescence*, **2001**, **92**, 91-102
24. Siha, S.P. : *Spectrochimica Acta* , **1964**, **20**, 879
25. Guillermo, J.C., Cortés, H.: *Spectrochimica Acta*, **1989**, **10** (45b), 1025
26. Jiang, Y., Zhenhua, X., Guangxian, .X.: *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **1996**, **52**, 1499