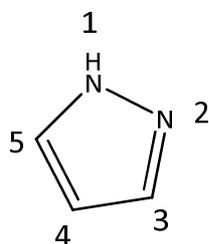


I- INTRODUCTION

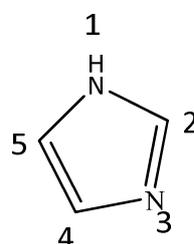
Le motif pyrazole est une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs ce qui le rend particulièrement intéressant. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie, on le retrouve dans de nombreux composés herbicides, fongicides et insecticides.

C'est un isomère structural de l'imidazole, le nom pyrazole provient du noyau pyrrole auquel on a ajouté un atome d'azote : « azole ». Les deux atomes d'azote possèdent des propriétés différentes : l'un se comportant comme celui de la pyridine peut subir une protonation en milieu acide ; l'autre possède la propriété de l'azote du pyrrole, le doublet participant à l'aromaticité du cycle.

En nomenclature officielle, le motif pyrazole se nomme 1,2-diazole. Le pyrazole est un hétérocycle aromatique plan π -excédentaire. Les réactions de substitutions électrophiles se font préférentiellement en position 4 et les attaques nucléophiles en position 3 et 5.

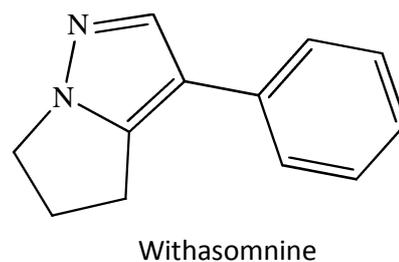
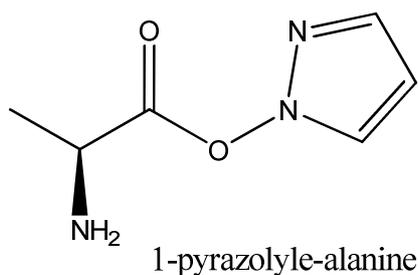


1H-pyrazole



1H-imidazole

Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance le premier pyrazole naturel, la 1-pyrazolyle-alanine a été isolé en 1959 à partir des graines de pastèque. Aussi la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante (*withania somnifera Dum*) utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésiques et antidépresseurs).



De nombreuses méthodes offrent un accès rapide au motif pyrazole. La méthode la plus utilisée pour obtenir les pyrazoles substitués consiste en une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée jouant le rôle d'un nucléophile bidenté et une unité carbonée présentant deux carbones électrophiles en positions 1, 3 comme un dérivé 1,3- dicarbonylé (A) ou une cétone α - β -insaturée (B, C,) (Schéma 1).

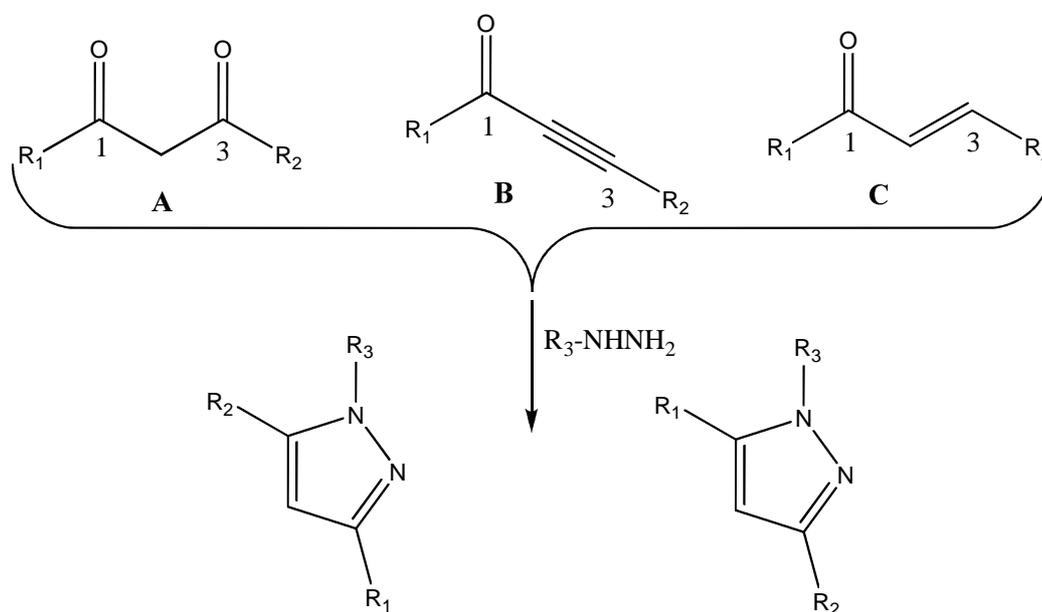
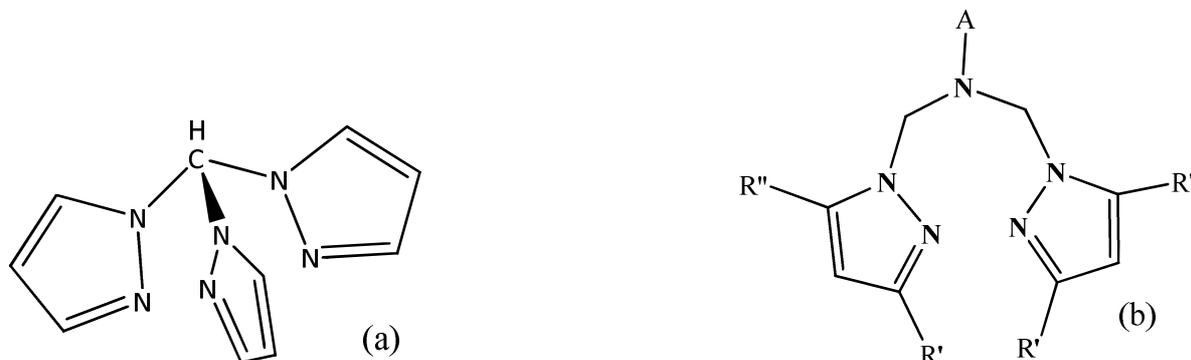
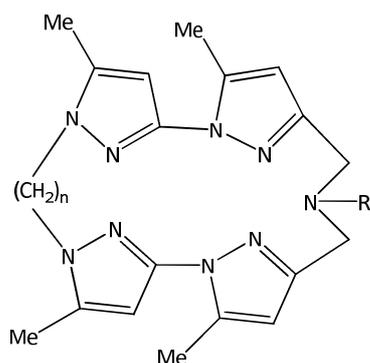


Schéma 1

Les pyrazoles sont utilisés en synthèse soit seuls soit combinés. On peut en obtenir ainsi des triamines tridentés (a), des tripodes (b), des macrocycles (c)...





(c)

La structure (b) représente un des squelettes typiques des tripodes bipyrazoliques monocentriques qui constituent le centre de notre travail.

Une variété de ligands bipyrazoliques bicentriques (exemple structure A) et monocentriques (structures B et C) a été préparée. Le pyrazole peut être lié à la chaîne soit au moyen d'un azote ; ligand à jonction N-C-N (structure B), soit au moyen d'un carbone ; ligand à jonction N-C-C (structure C) (Schéma 3).

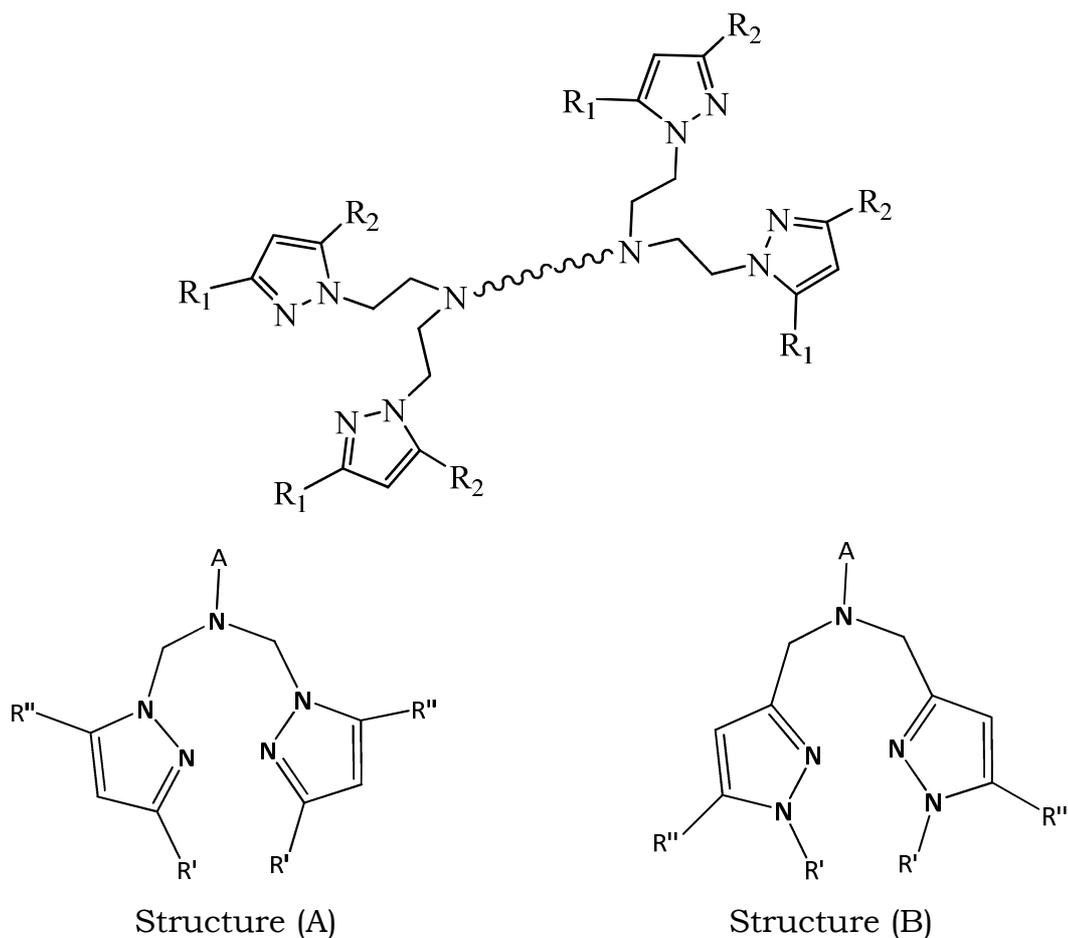


Schéma 2

II. ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES

II.1. LIGANDS PYRAZOLIQUES A JONCTION AZOTE-CARBONE- CARBONE

Le précurseur de base nécessaire à la synthèse des composés de cette série est le 3-chlorométhyl-1,5-diméthylpyrazole **1**. Sa synthèse est réalisée selon le schéma réactionnel suivant (Schéma 3).

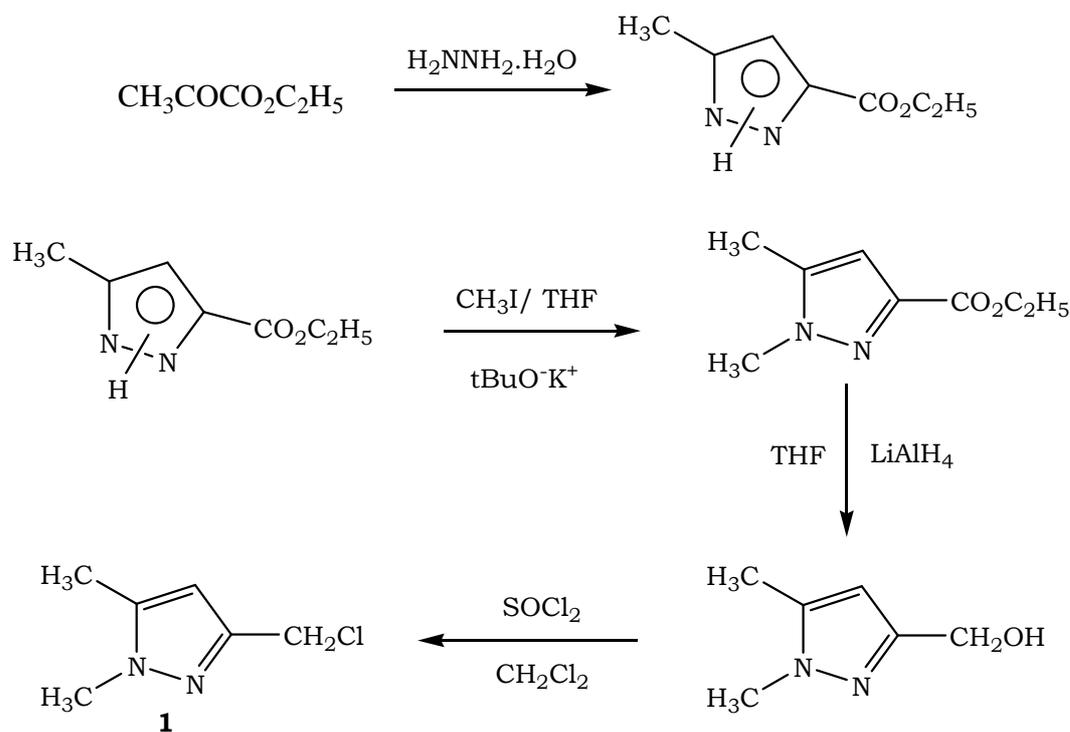


Schéma 3

El Kodadi [5] a synthétisé des séries de tripodes à jonction azote-carbone-carbone à partir du 3-chlorométhyl-1,5-diméthyl-1H-pyrazole **1** et des amines primaires. Les synthèses sont effectuées dans l'acétonitrile à 70°C , en présence du carbonate de sodium pour piéger l'acide chlorhydrique formé au cours de la réaction.

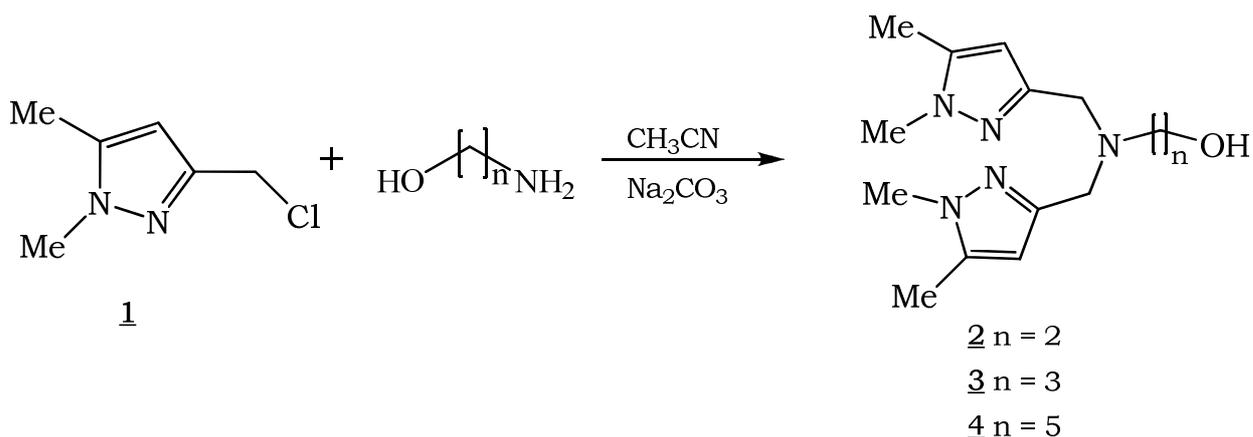


Schéma 4

Le composé **2** s'est avéré être un très bon inhibiteur de corrosion de l'acier en milieu HCl 1M.

Une autre série de tripodes a été synthétisée par le même auteur par condensation de deux équivalents de dérivés chlorés **1** avec un équivalent de dérivé de l'aniline à reflux dans l'acétonitrile selon le schéma 5.

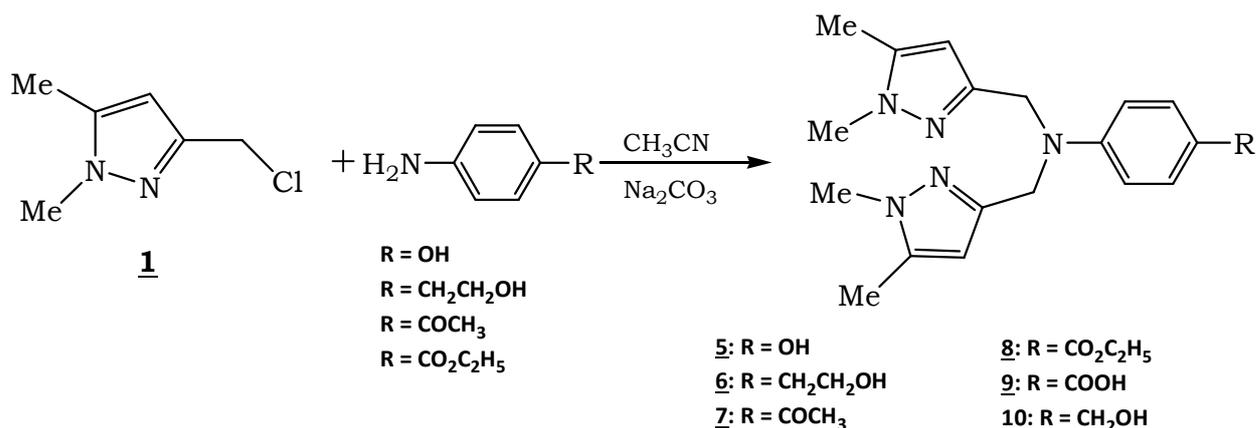


Schéma 5

Les composés **9** et **10** n'ont pas pu être obtenus par la même voie de synthèse que les précédents. Le **9** a finalement été obtenu par hydrolyse du composé **8** en solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à reflux pendant douze heures, et le **10** par réduction de l'ester **8** au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium LiAlH_4 à reflux doux du THF pendant une demi-heure.

II.2. LIGANDS PYRAZOLIQUES A JONCTION AZOTE-CARBONE-AZOTE

La synthèse de cette famille de tripodes se fait en deux étapes. Tout d'abord la synthèse du (3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthanol (composé 11)

et la seconde étape est sa condensation avec un dérivé aminé.

Touzani et Coll. [6] ont synthétisé d'autres tripodes en faisant varier les amines primaires, les substituants du pyrazole et les conditions expérimentales en utilisant trois méthodes de synthèse différentes : avec solvant, sans solvant et sous microondes (Schéma 6). Ces structures ont été employées dans la formation de nouveaux complexes de ruthénium (II) afin d'étudier leurs propriétés électrochimiques. Ces nouvelles structures ont également montré une bonne efficacité inhibitrice de la corrosion du fer dans un milieu HCl (1M) [7] et du cuivre dans un milieu NaCl 3% [8].

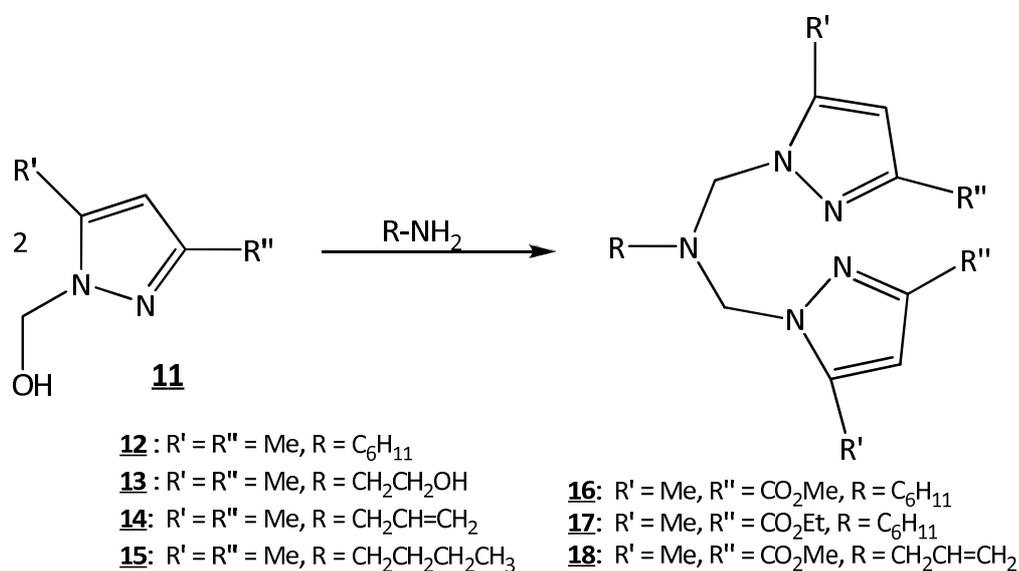


Schéma 6

Huit nouveaux ligands bis-(pyrazol-1-ylméthyl) amine ont été préparés en une seule étape par condensation de 1-(hydroxyméthyl) 3,5-pyrazole disubstitué avec une série d'amines primaires par Garbacia et Coll. [9] (schéma 7). Ces composés sont également importants pour la construction de complexes polynucléaires comme modèles de systèmes bio-organiques et comme nouveaux précurseurs catalytiques [10-11].

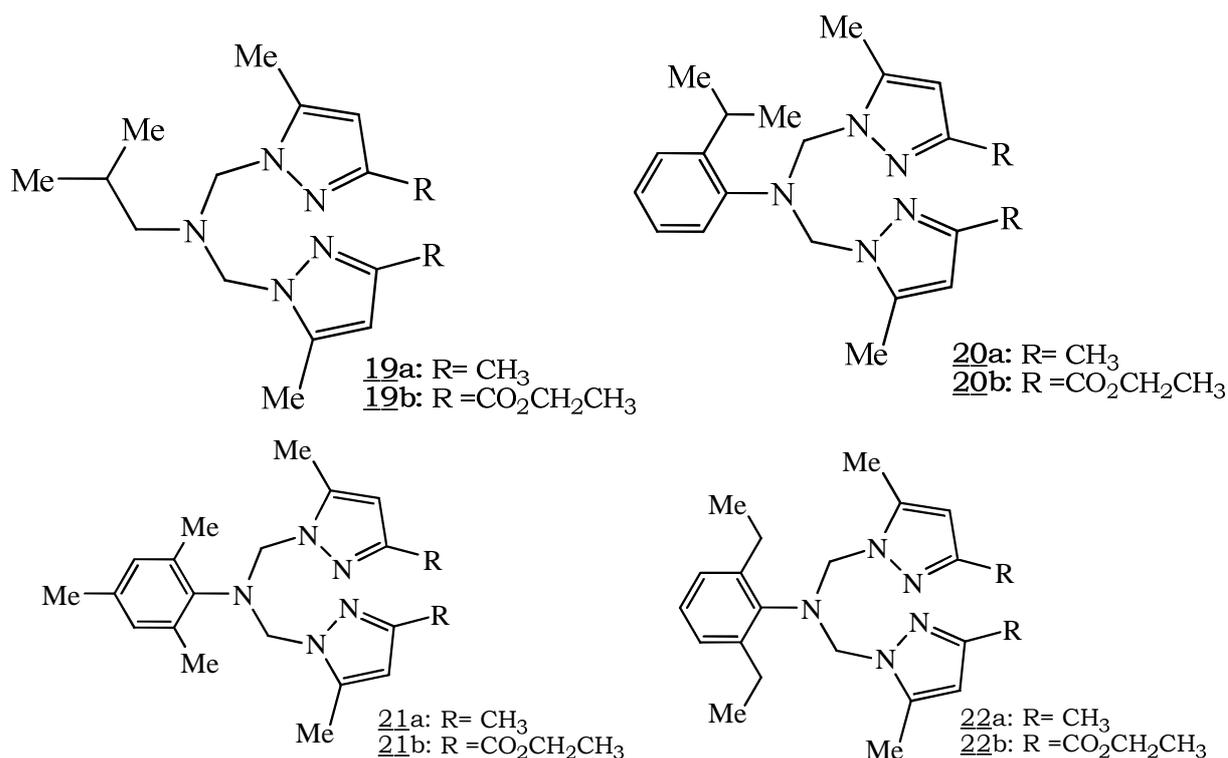


Schéma 7

El Kodadi a préparé de nouvelles séries de tripodes [5] :

La première série consiste en une condensation entre deux équivalents du (3,5-diméthyl-1-*H*-pyrazol-1-yl) méthanol **11** et un équivalent des amines primaires **25-27**. Les réactions ont été réalisées dans un premier temps dans l'acétonitrile à température ambiante pendant quatre jours. Les produits des réactions sont obtenus avec de bons rendements. Dans un second temps les réactifs étaient placés dans un ballon sans solvant à 65°C pendant quatre heures, les produits désirés sont obtenus avec de meilleurs rendements.

La deuxième série diffère de la première par la présence d'un groupement ester lié au cycle pyrazolique. La synthèse de ces composés **28-31** est réalisée par la condensation de deux équivalents d'ester pyrazolique le méthyl 1-(hydroxyméthyl)-3-méthyl-1-*H*-pyrazole-5-carboxylate **23** et l'éthyl 1-(hydroxyméthyl)-3-méthyl-1-*H*-pyrazole-5-carboxylate **24** [10, 11] et un équivalent d'amines primaires selon le schéma 8. Les deux voies de synthèse décrites précédemment conduisent aux produits désirés. Toutefois la réaction effectuée sans solvant, à 65°C, est plus avantageuse puisqu'elle est quantitative et rapide.

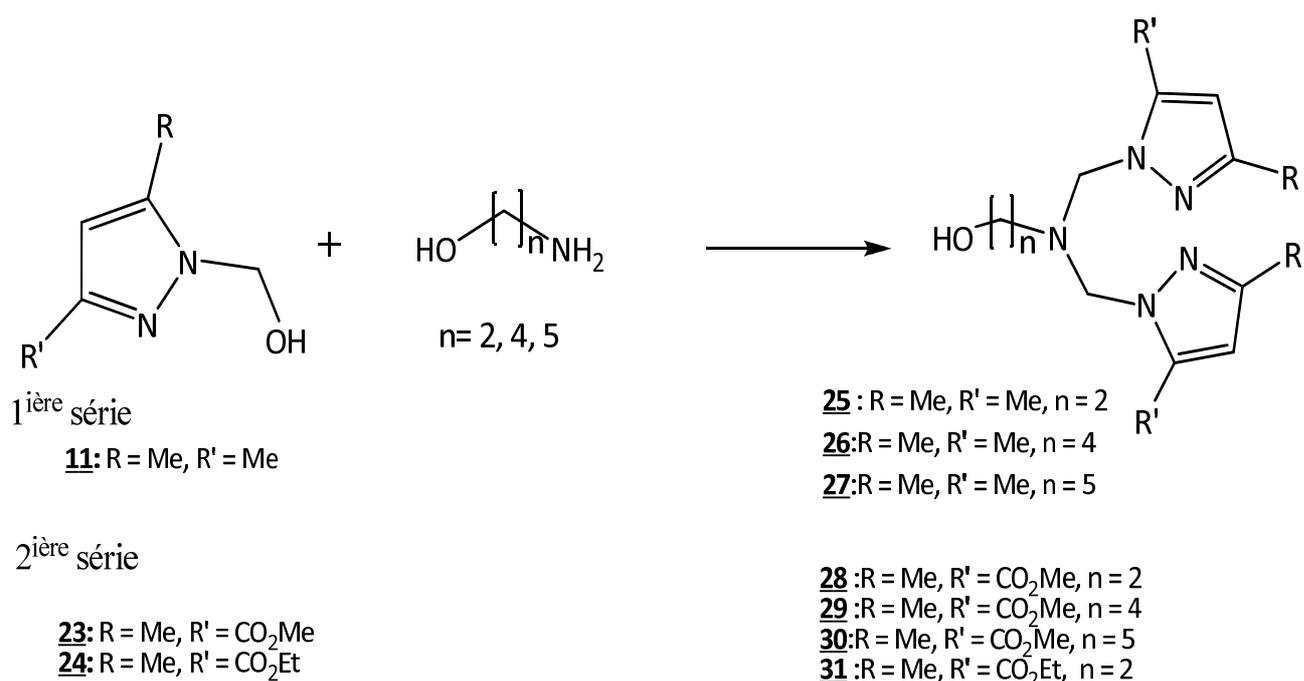


Schéma 8

La troisième série de tripodes préparés diffère des deux autres par la présence sur la chaîne latérale de noyaux phényles différemment substitués en position para. Les réactions dans ce cas-là ont été effectuées dans le DMSO à 65°C ou sous irradiation micro-ondes (60 W) pendant 20 mn [5].

Dans le cas où le noyau phényle porte le groupement hydroxyle ou le 2-hydroxyéthyle, les produits isolés **32-33** résultent de la dialkylation (schéma 9). Par contre si le phényle porte des groupements attracteurs par effet mésomère (acide, ester ou cétone), les produits isolés sont des produits de la monoalkylation **34-37** (schéma 10).

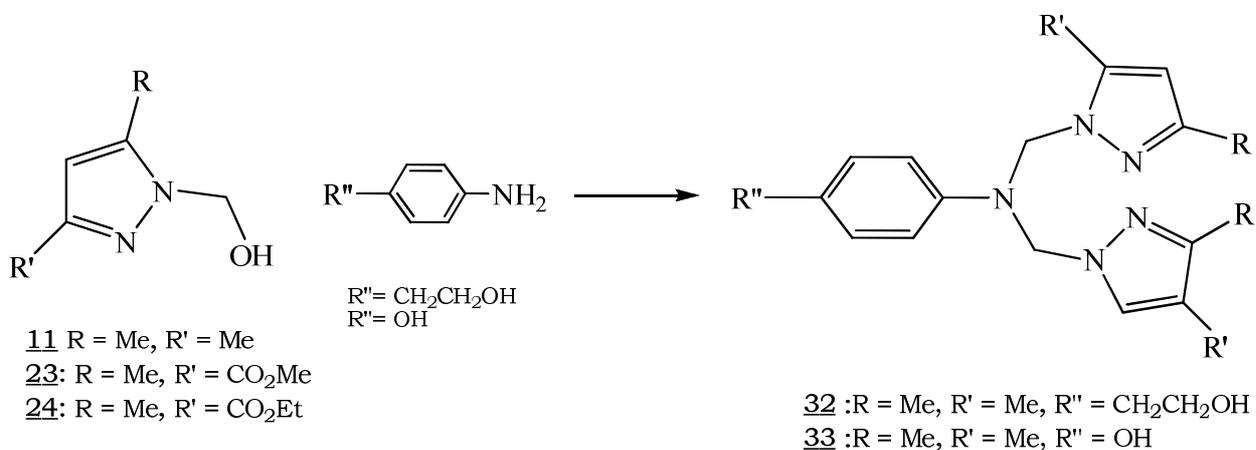


Schéma 9

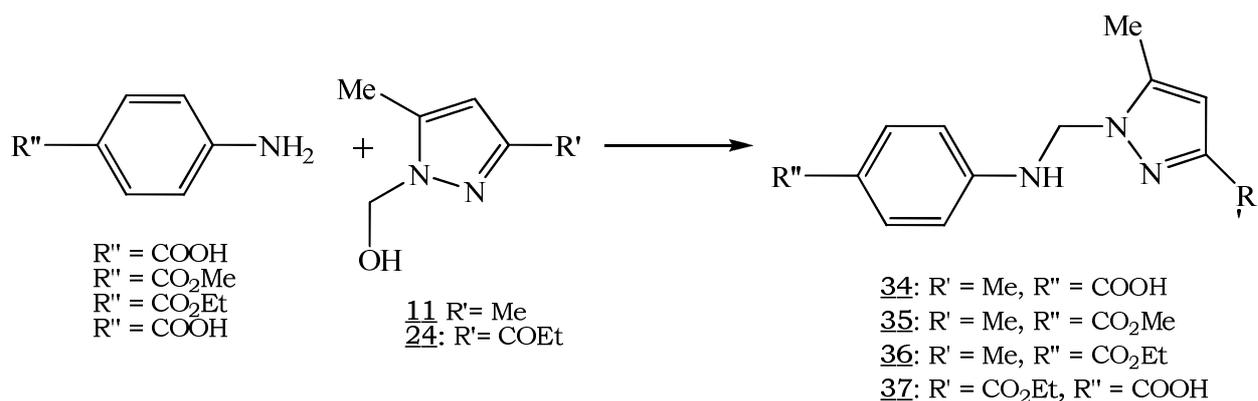


Schéma 10

Les tripodes décrits précédemment se sont avérés être de très bons inhibiteurs de la corrosion de l'acier en milieu acide chlorhydrique 1M. Certains d'entre eux **25** forment des complexes de cuivre (II) très stables. Des effets anticancéreux ont été évalués dans le cas des ligands **26** et **28** et les résultats de ces tests ont montré que ces deux ligands présentent une bonne activité cytotoxique [5,12].

Bouabdellah I. [13] a synthétisé et caractérisé de nouveaux tripodes à jonctions azote-carbone-azote et azote-carbone-carbone, monocentriques **38-41** et **42-45** et bicentriques symétriques **46** et **47** et dissymétriques **48-49** en utilisant les dérivés pyrazoliques (Schéma 11). Il a aussi montré l'influence des jonctions azote-carbone-azote et azote-carbone-carbone sur les conformations cristallographiques des deux composés **46** et **47**. L'étude comparative des spectres de masse par impact électronique de deux produits similaires, l'un à jonction N-C-N et l'autre à jonction N-C-C permet de conclure que la liaison azote-carbone est très instable par rapport à la liaison carbone-carbone. Ce qui induit une rigidité des tripodes à jonction N-C-C et une flexibilité des tripodes à jonction N-C-N.

L'examen du pouvoir inhibiteur de certains de ces composés, vis-à-vis de la corrosion du fer en milieu HCl 1M, a donné des résultats très satisfaisants.

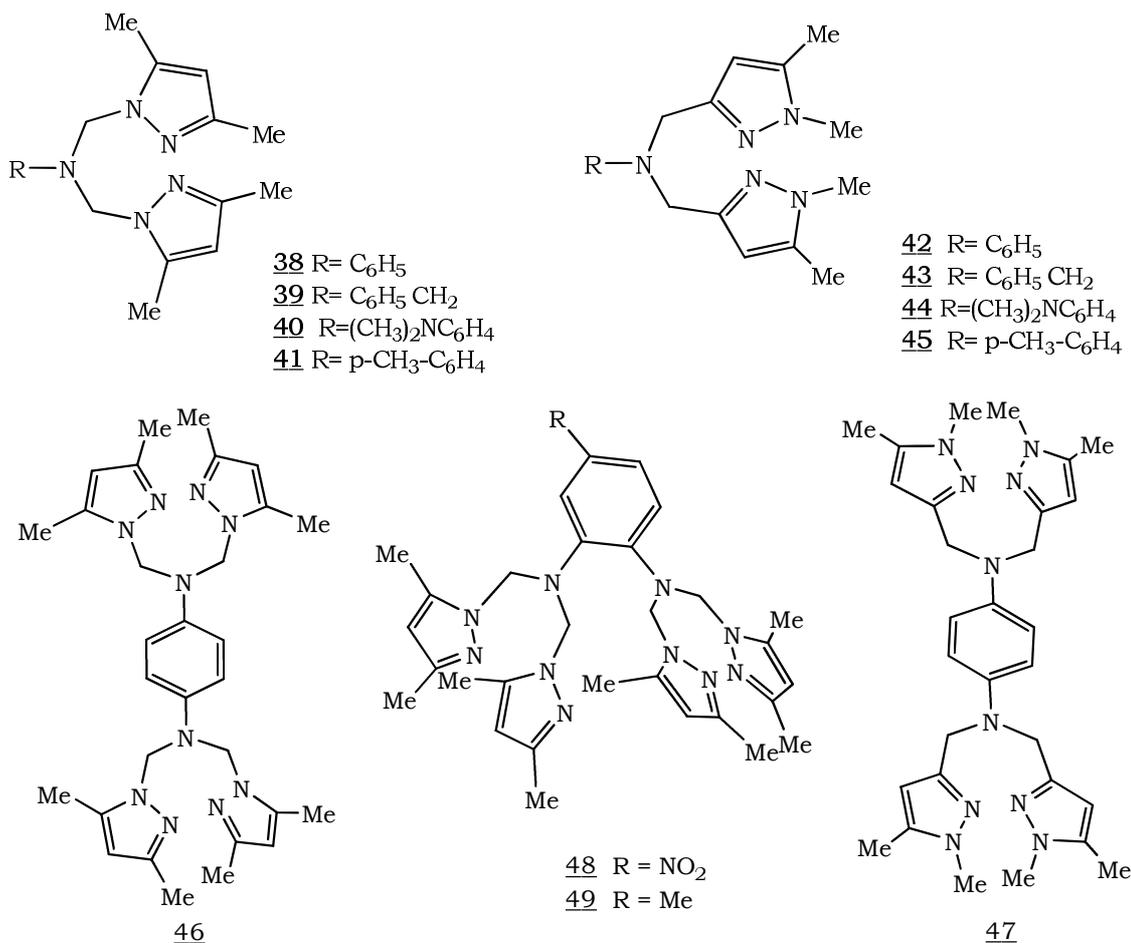


Schéma 11

De nouvelles familles de ligands tridentés à noyaux pyrazoliques disubstituées de type [N, N-Bis(pyrazole-1-ylméthyle) amines] ont été synthétisées et caractérisées par Daoudi et Coll. [14] (schéma 12), à partir d'une réaction de condensation simple, cette méthode a été généralisée pour la synthèse de ligands bis-tridentés. Le criblage anti-tuberculeux et anti-tumoral de ces ligands tripodes a été réalisé et a montré des résultats très significatifs en faveur d'une activité anti-tumorale.

Les composés pyrazoliques polydentés sont particulièrement intéressants comme ligands pour la formation de complexes polynucléaires, comme modèles de systèmes bioorganiques [15] et comme précurseurs de la catalyse [16].

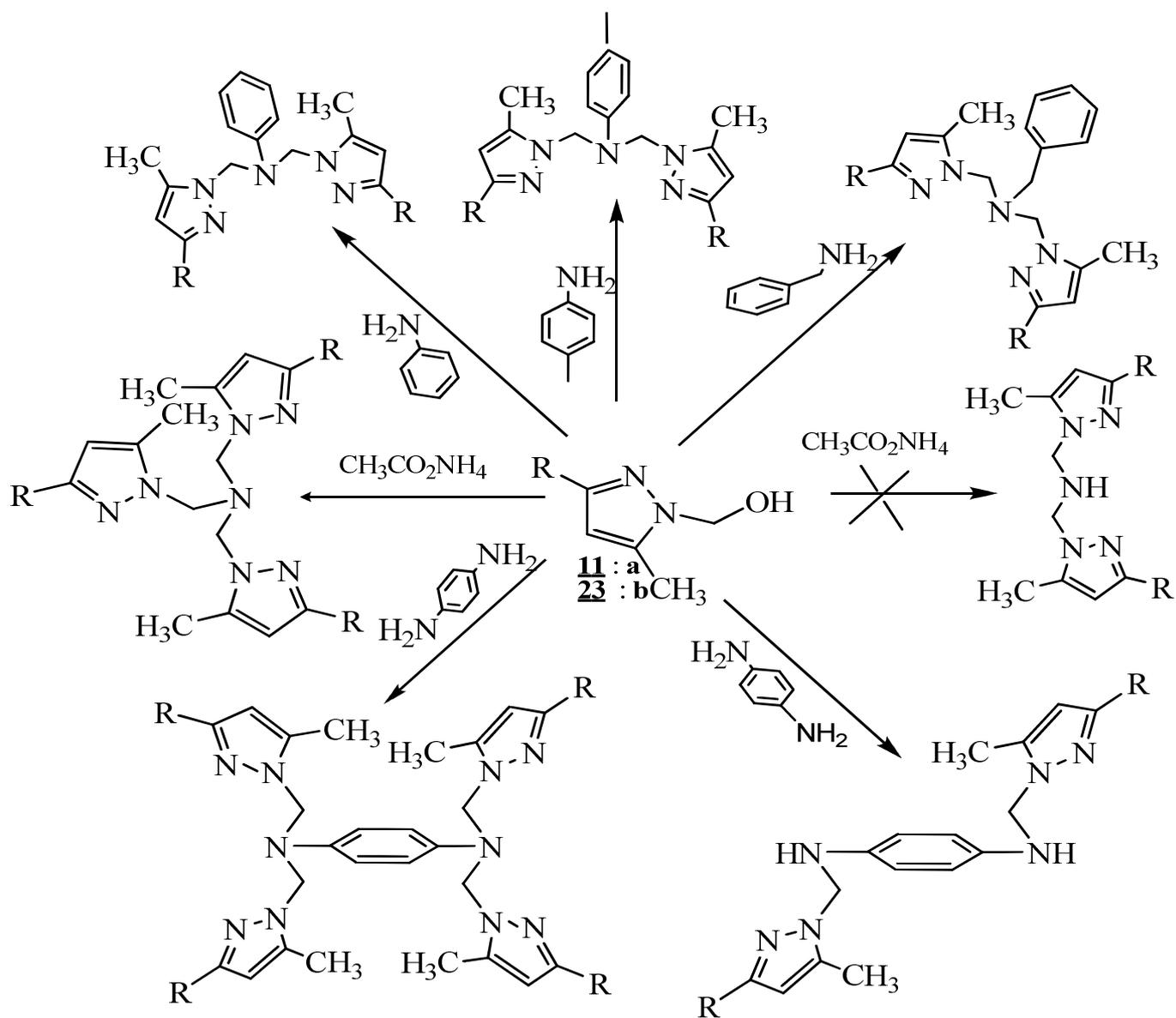


Schéma 12

Tariq harit et all. [17] ont mis en évidence trois nouveaux ligands tridentés à base de pyrazole le 2-(bis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)amino)éthanol, N,N-bis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)cyclohexanamine et le 2-(bis((1,5-diméthyl-1H-pyrazol-3-yl)méthyl)amino) (schéma 13). Ces nouveaux composés, avec le produit de base qui est le 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthyle pyrazole **11**, ont été testés comme inhibiteurs contre une variété d'enzymes hyperactives qui est l'uréase, l'acétylcholinestérase, l' α -chymotrypsine, la buturylcholinestérase, la β -glucuronidase et la phosphodiéstrérase.

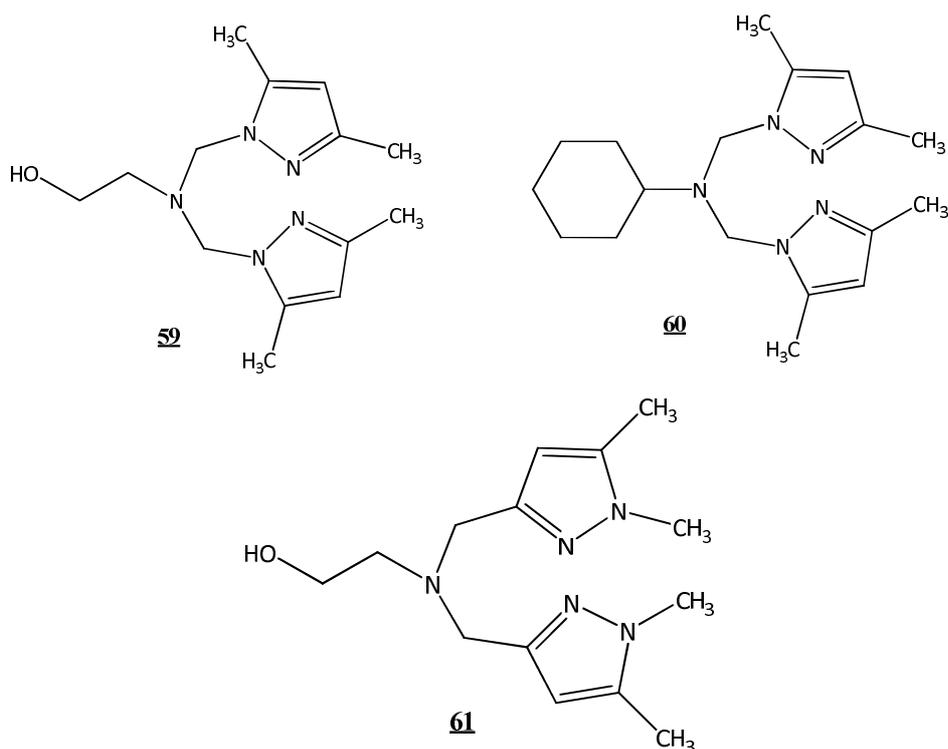


Schéma 13

Cette série de tripode montre une activité significative contre l'uréase et la butyrylcholinestérase. Elle est 10 fois plus importante que celle contre le β -glucuronide. Apparemment la nature de la chaîne latérale n'a aucune influence sur l'activité inhibitrice de ces trois tripodes contre l'uréase. Cependant le composé **60** s'avère être un faible inhibiteur de la β -glucuronide. Ceci est éventuellement dû à la nature de la chaîne latérale. Dans ce cas, le cyclohexyle peut avoir des interactions hydrophobes avec le site actif de l'enzyme.

Toutefois, le tripode **61** qui diffère du tripode **59** par la nature de la jonction qui lie les deux pyrazoles, montre une activité sélective contre la butyrylcholinestérase. Il est à noter qu'il est inactif contre l'uréase et les autres enzymes citées ci-dessus. Les résultats de ces tests montrent que dans ce cas, l'activité inhibitrice de ces tripodes dépend de la nature de la jonction entre les deux pyrazoles.

Hasnae bendaha et all. [18] ont synthétisé de nouveaux ligands tridentés à base de pyrazole et de triazole (schéma 14).

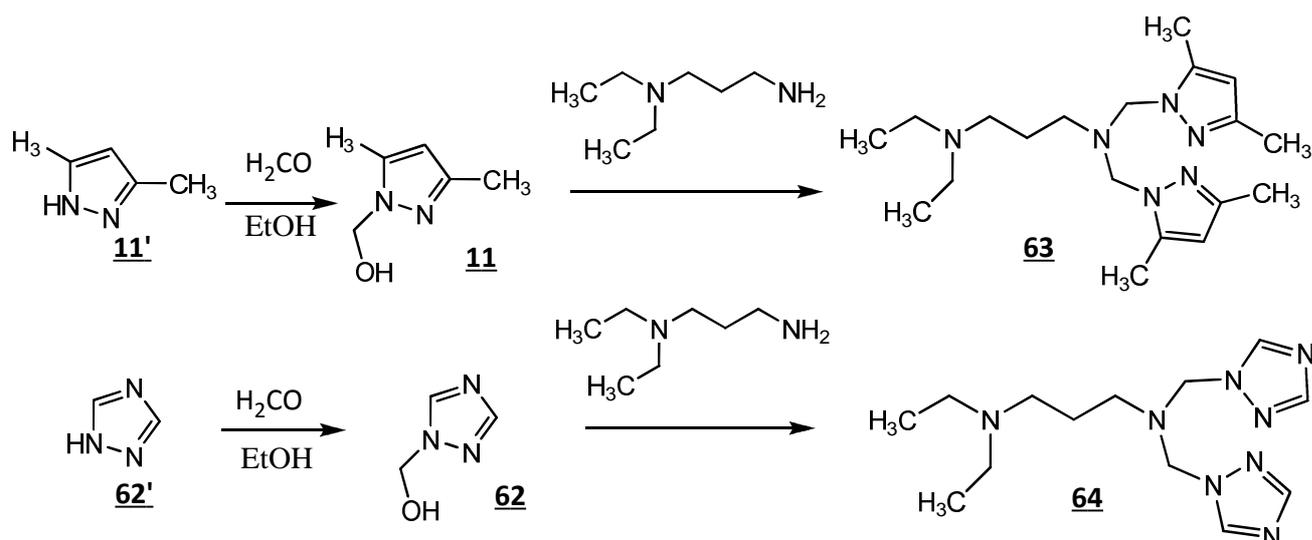


Schéma 14

L'évaluation de l'activité anti fongique contre les cellules de (*S. cerevisiae*) des composés 11', 11, 63, 62', 62 et 64 a été faite. Les résultats de cette étude ont montré que les composés 11, 63, 62 et 64 sont tous toxiques envers ce type de cellules. Par contre, les composés 11' et 62' n'ont montré aucune activité contre ces cellules. Ceci peut être dû à l'absence du groupe hydroxyméthyle qui est très significatif pour l'activité antifongique. Cependant les tripodes 63 et 64 ont montré une meilleure activité antifongique contre ces cellules que les azoles 11 et 62.

II.3. TRIPODES A JONCTION AZOTE-CARBONE-AZOTE A BASE DE PYRAZOLE ET D'ESTERS D'ACIDES AMINES

En plus de leur importance dans les systèmes biologiques, les dérivés des acides aminés catalytiquement actifs sont des objectifs attrayants non seulement pour les chimistes organiciens mais aussi dans la chimie de coordination.

Soo-Gyun et Coll. [19] ont synthétisé un tripode pyrazolique chiral en faisant réagir deux équivalents du (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl) méthanol **11** avec un équivalent de la L-alanine méthylester hydrochlorique et un équivalent de la 2,6-lutidine dans le dichlorométhane à température ambiante pendant trois jours (Schéma 15). Le complexe de zinc de ce ligand est décrit comme étant un catalyseur potentiel dans la réduction énantiosélective de l'acétophénone en présence du catécholborane. Cette étude contribue à modéliser le site actif de l'anhydrase carbonique qui est une métalloenzyme à zinc appartenant à la

famille des hydrolases ; elle catalyse l'équilibre hydratation-déshydratation de CO_2 .

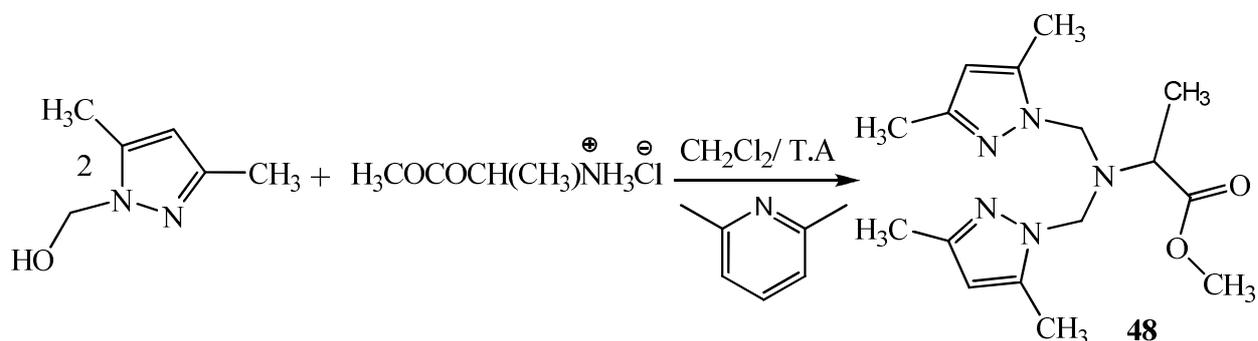


Schéma 15

Un autre ligand tripodal à base d'acide aminé a été synthétisé par Percoraro et Coll. [20] avec une chaîne latérale contenant un groupement carboxylique, par condensation de la glycine éthylester hydrochloride avec le (3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthanol **11** dans l'acétonitrile anhydre à température ambiante (Schéma 16). Vu la similitude structurale (trois azotes et un oxygène) de ce ligand avec la structure du site actif de la superoxyde dismutase (SODs), il a été destiné à modéliser cette métalloprotéine. L'activité enzymatique de cette métalloprotéine est la catalyse de la dismutation du superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène. Cette enzyme est une partie importante du système de défense contre les radicaux libres.

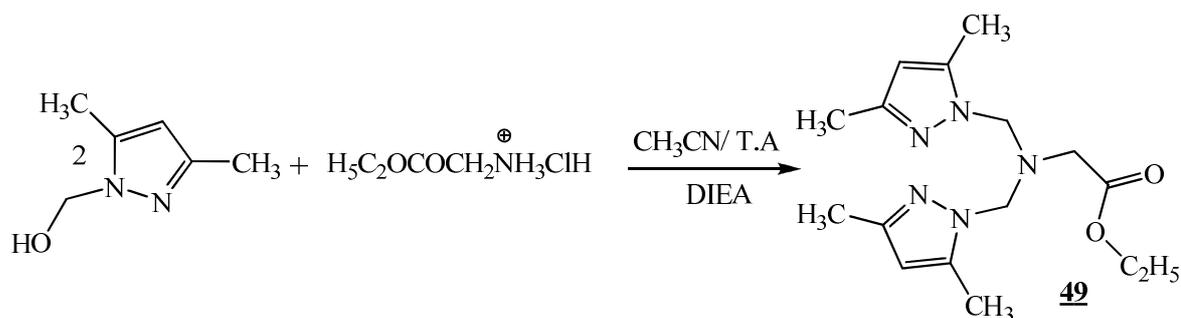


Schéma 16

Une série de tripodes à base de pyrazole et d'esters d'acides aminés a été élaborée par Boussalah et all. [21-22]. Un premier ligand a été obtenu par condensation de la glycine avec le (3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthanol **11** dans l'acétonitrile anhydre à température ambiante et sous azote. Les autres ligands ont été préparés par condensation des chlorures des esters des aminoacides dans l'acétonitrile ou le DMF à température ambiante pendant trois à cinq jours.

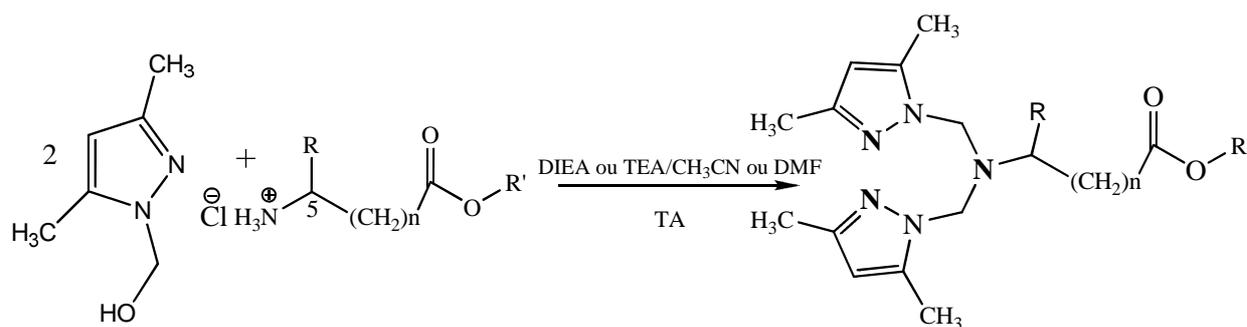


Schéma 17

Du fait de la ressemblance structurale de ces ligands avec le site actif de la tyrosinase, métalloenzyme responsable de la formation de la mélanine et d'autres pigments, les complexes cuivriques de ces ligands ont été synthétisés et utilisés comme catalyseurs dans la réaction d'oxydation de la catéchol en o-quinone en présence de l'oxygène de l'air dans le but de reproduire une des fonctions de la tyrosinase qui est la catéchol oxydase. Les résultats de cette étude ont montré que l'activité catalytique de ces systèmes dépend énormément de la taille de la chaîne latérale, de la fonction qui s'y trouve ainsi que de la nature du contre ion, c'est-à-dire de la structure du complexe qui est un facteur déterminant dans l'accès du substrat et de l'oxygène au site actif.

Une évaluation des activités antifongiques des composés pyrazoliques et des chlorures d'esters d'acides aminés (schéma 17) sur des cellules de levure de *Saccharomyces cerevisiae* et *Fusarium f.sp. Albedinis oxysporum* a été réalisée. Les résultats de cette étude ont montré que seules les molécules chirales inhibent la croissance de ces microorganismes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les ligands possédant le groupe indole et benzyle dans leur structure [23].

Les dérivés des acides aminés engendrent un intérêt grandissant pour les chimistes organiciens mais aussi en chimie de coordination, car ils complexent les métaux de transition pour en faire des catalyseurs énantiosélectifs pour les conversions organiques comme les oxydations. Les complexes métalliques d'acides aminés synthétisés avec des chélateurs polydentés présentent des

propriétés chirales et constituent un volet intéressant de la catalyse polyfonctionnelle.

Etant donné l'importance des structures tripodales à base de pyrazole et particulièrement celles contenant dans leurs structures les dérivés d'acides aminés, nous nous sommes intéressés dans ce travail de master, à la préparation de tripodes à base pyrazolique contenant dans leurs chaînes latérales des dérivés d'acides aminés et à l'évaluation de leur activité antioxydante.