

## I. STRATEGIE DE SYNTHÈSE

La stratégie de synthèse des structures tridentées envisagée dans ce travail, repose essentiellement sur la création des liaisons azote-carbone-azote (Schéma 18). La synthèse de ces composés consiste en une bis condensation entre deux équivalents du (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl méthanol **11** et un équivalent de l'acide aminé ou de l'ester d'acide aminé.

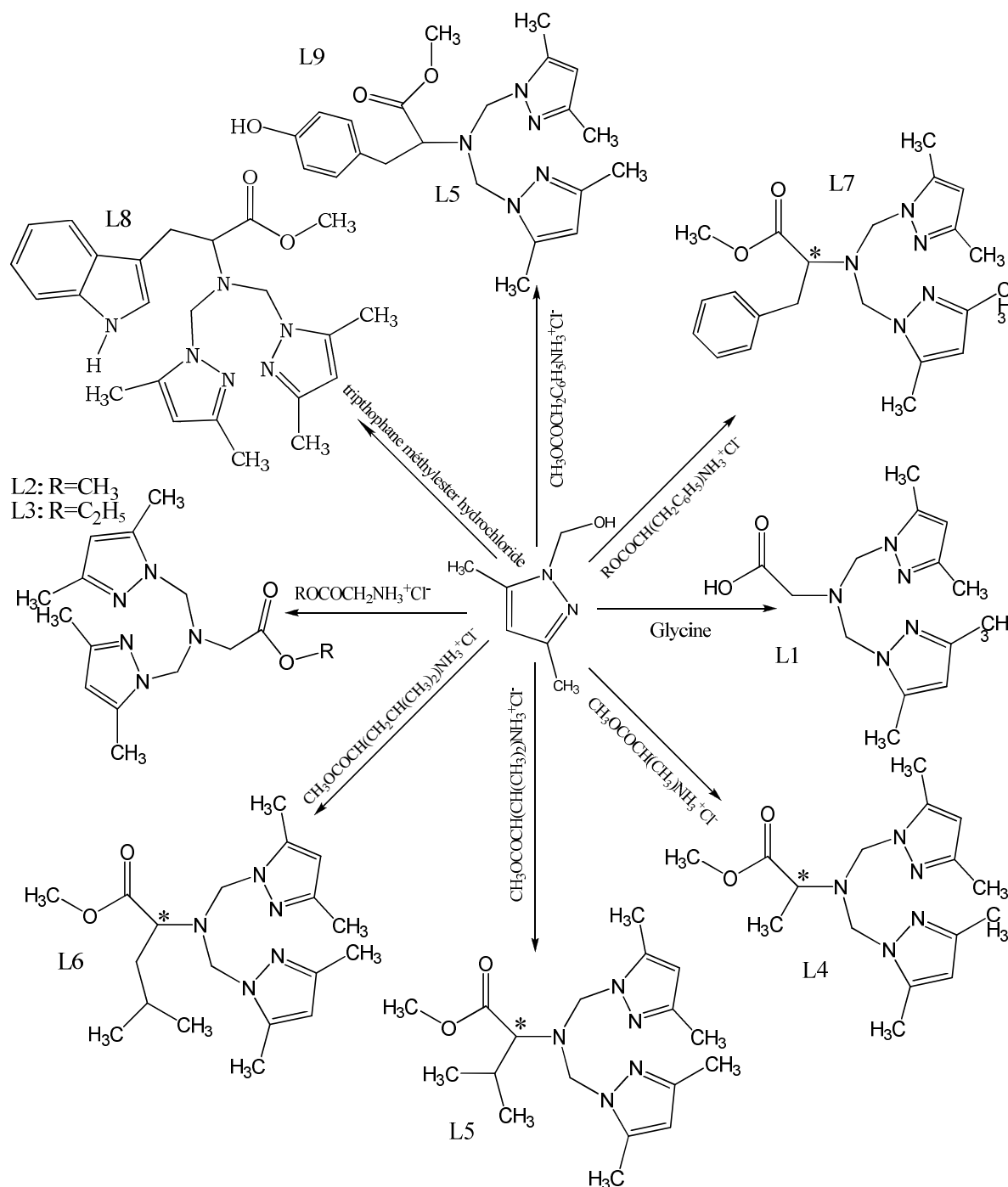


Schéma 18

Nous citons quelques méthodes de synthèse du 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthyl-1*H*-pyrazole à partir du 3,5-diméthylpyrazole décrites dans la littérature. La condensation du 3,5-diméthylpyrazole avec le formol en solution aqueuse (35%) dans l'éthanol à reflux pendant une heure, ensuite 24 heures à température ambiante, conduit au produit **11** avec un rendement de 90% [24]. La condensation du même pyrazole avec le paraformaldéhyde (HCHO)<sub>n</sub>, effectuée entre 110-120°C pendant 20 mn, conduit au produit **11** avec le même rendement [25]. La réaction est aussi effectuée dans le 1,2-dichloroéthane à 70°C pendant trois jours ou à 120°C pendant 24 heures [4]. (Schéma 19).

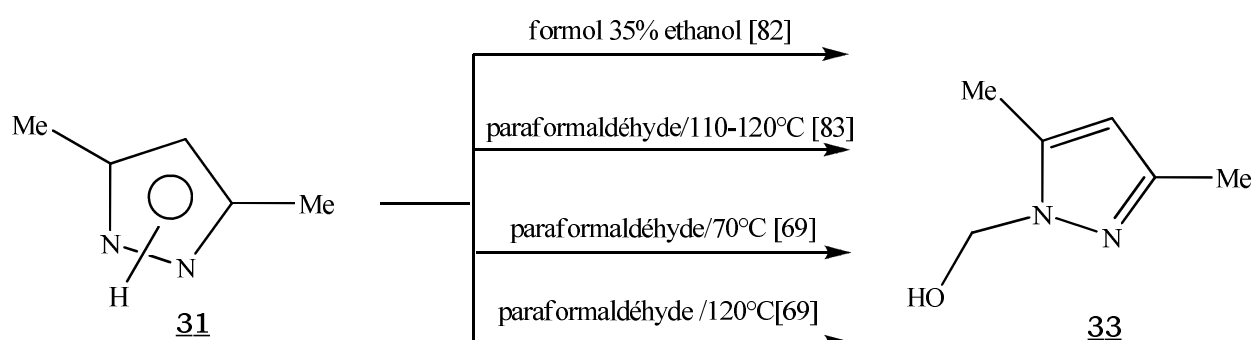


Schéma 19

Le 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthyl-1*H*-pyrazole est obtenu à partir du 3,5-diméthylpyrazole. Ce dernier est préparé par condensation de l'acétyle acétone avec l'hydrate hydrazine selon le mode opératoire décrit dans la littérature [26] (Schéma 19).

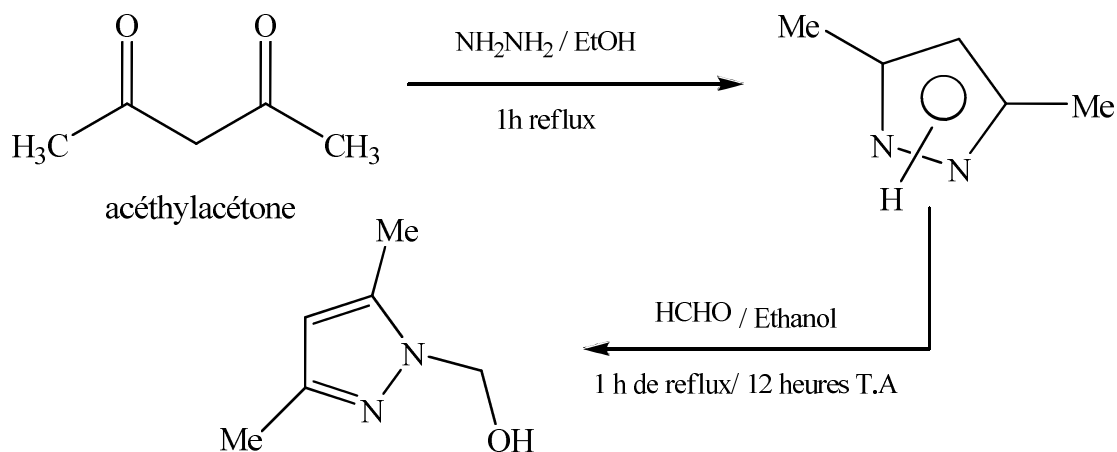


Schéma 20

Dans un premier temps, nous avons préparé le 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylpyrazole **11** par condensation du formol en solution aqueuse (35%) sur le 3,5-diméthylpyrazole dans l'éthanol à reflux pendant une heure. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant 24 heures pour conduire au composé désiré avec un rendement de 90% après simple lavage à l'éther.

Afin d'obtenir de nouveaux tripodes pyrazoliques avec des chaînes latérales fonctionnalisées, des tentatives de condensation du pyrazole **11** avec différents acides aminés a été faite en suivant diverses protocoles opératoires (à température ambiante, entre 80-85°C et à température d'ébullition de tous les solvants utilisés). En effet, après traitement des produits de la réaction, il s'est avéré qu'une partie (composé **11**) était soluble dans le dichlorométhane, le reste était récupéré sous forme solide. Les analyses spectrales ainsi que les points de fusion ont montré que la réaction n'a pas eu lieu car les produits obtenus n'étaient autres que nos réactifs de départ sauf dans le cas de la glycine où la réaction a bien marché.

La condensation de la glycine avec le pyrazole **11** a été réalisée de deux façons :

- Dans l'acétonitrile anhydre, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant trois jours.
- Dans l'acétonitrile anhydre, à 85°C pendant 4 heures.

Le premier protocole a été suivi par spectroscopie IR, et les résultats ont révélé la disparition des produits de départ au bout de trois jours.

Les deux voies de synthèse conduisent au même produit de la bicondensation, l'acide 2-(bis ((3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl) méthyl)amino)acétique ; un solide blanc qui fond à 167°C avec un très bon rendement. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éther diéthylique. (Fig.1 : Spectre RMH-H du produit)

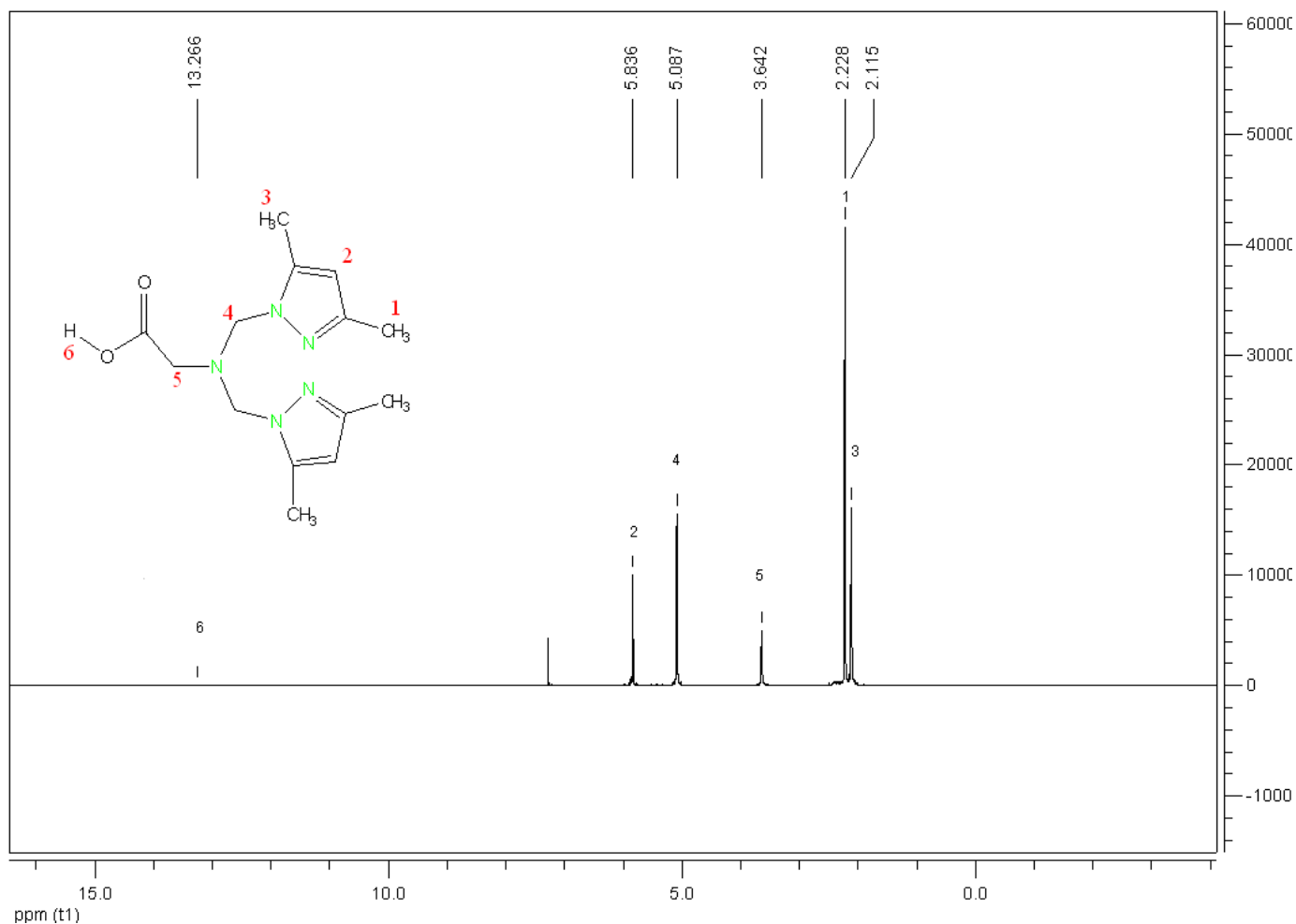


Figure 1 : Spectre RMN-H de l'acide 2-(bis ((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)amino)acétique

Les modes opératoires décrits préalablement ont permis d'obtenir le ligand résultant de la condensation de la glycine et du pyrazole **11** mais n'ont en aucun cas aboutit avec d'autres acides aminés.

Il a été constaté lors de ces expériences que la glycine se dissolvait lentement au fur et à mesure de l'avancement de la réaction ce qui n'était pas le cas pour les autres acides aminés. La consultation de la littérature a en effet indiqué que contrairement à tous les acides aminés considérés hydrophobes, la glycine était plutôt hydrophile. Cette différence contribue à expliquer l'aboutissement dissemblable des différentes réactions ; à savoir la condensation pyrazole-glycine et celle du pyrazole avec les autres acides aminés [27].

## II. SYNTHÈSE DE TRIPODES A BASE DE PYRAZOLE ET D'ESTERS D'ACIDES AMINES

La synthèse de ces composés consiste en une bis condensation entre deux équivalents du 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylpyrazole **11** et un équivalent de chlorhydrate d'ester en présence d'une amine tertiaire, correspondant au schéma réactionnel 18. La synthèse de ces tripodes **L2-L9** a été réalisée dans l'acétonitrile anhydre à température ambiante et sous atmosphère d'azote. Au bout de trois à six jours, les produits souhaités sont isolés avec de bons rendements. Nous avons à titre d'exemple sur la figure 2, le spectre RMN-H du composé **L2** et sur la figure 3 le spectre RMN-H du composé **L6**.

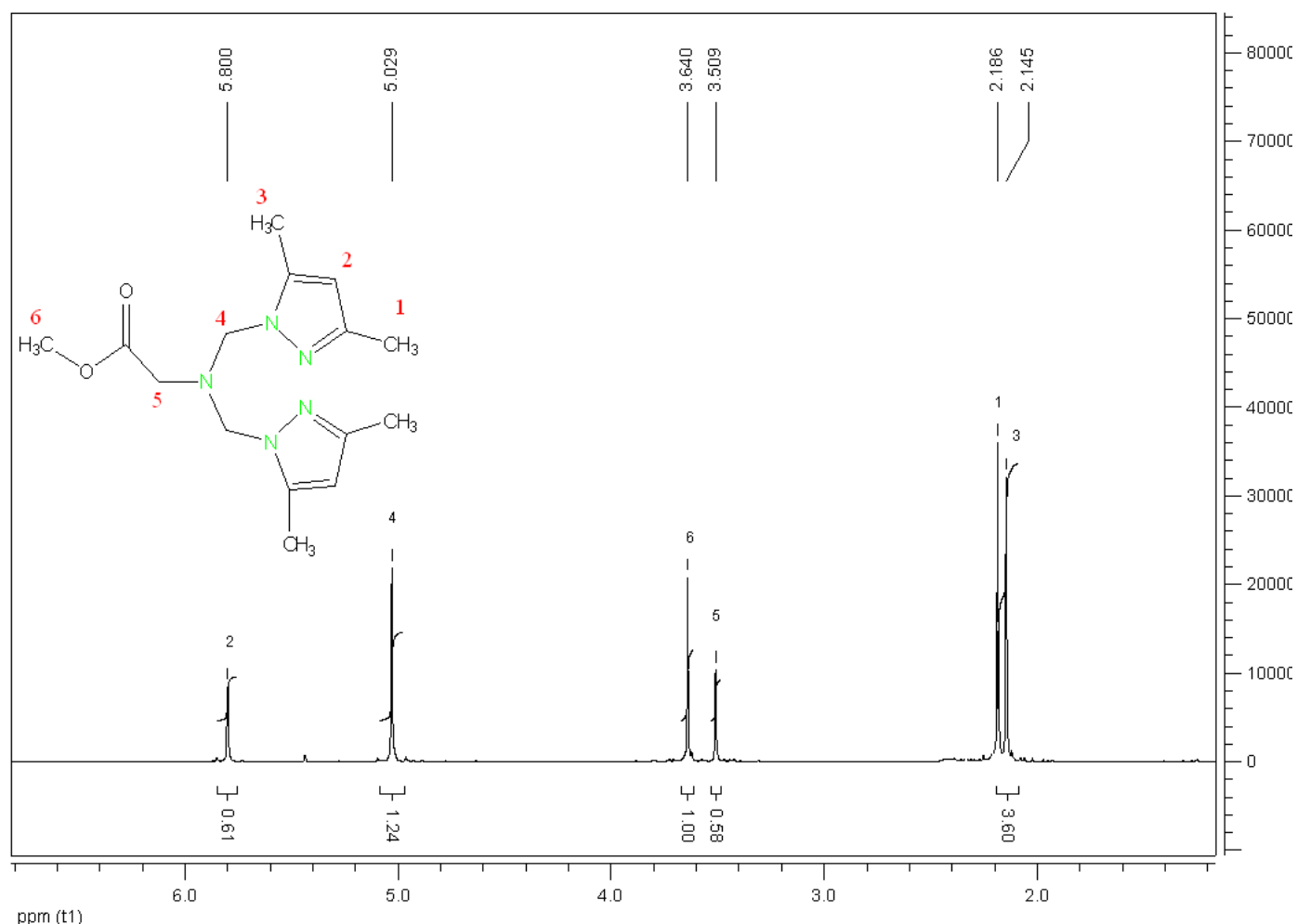


Figure 2 : Spectre RMN-H du 2-(bis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)amino)propanoate de méthyle

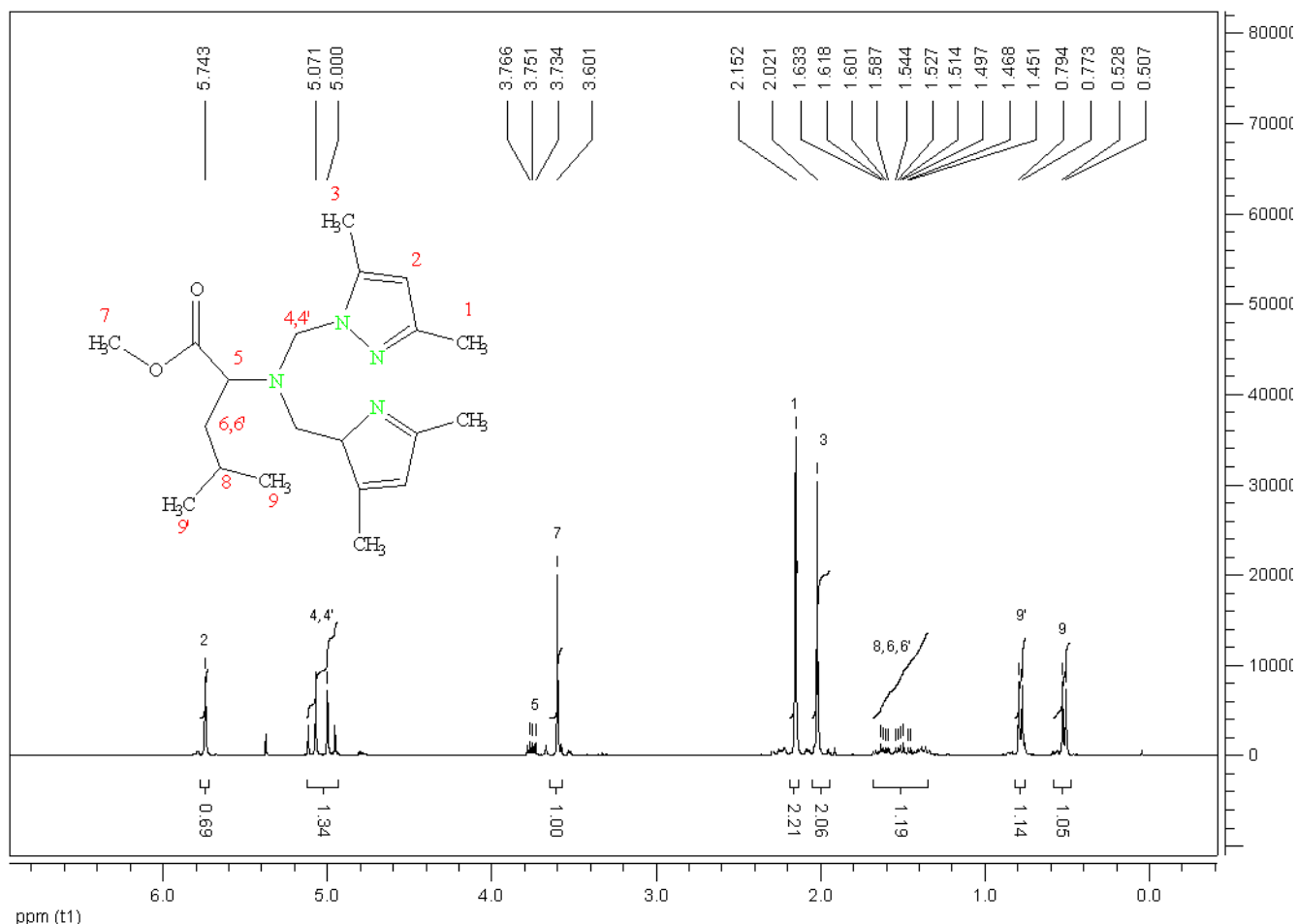
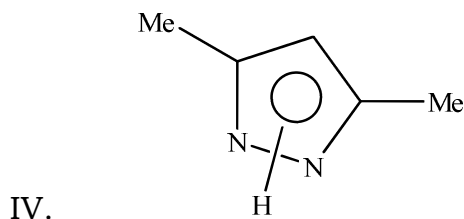


Figure 3 : Spectre RMN-H du 2-(bis((3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl)amino)-4-méthylpentanoate de méthyle

Les spectres RMN du proton des ligands pyrazoliques révèlent des signaux entre 5,71-5,80 ppm correspondant aux protons pyrazoliques (*CH-pz*). L'influence des différents groupements R est perceptible sur le déplacement chimique en RMN 1H des atomes d'hydrogène se trouvant sur le carbone (C4) reliant l'atome d'azote central au cycle pyrazolique. Dans les ligands ne possédant pas de carbone asymétrique comme L1 et L2, le carbone C4 apparait sous forme de singulet entre 4,86-5,04 ppm et sous forme de doublet de doublet entre 5,01-5,21 ppm dans le cas des ligands chiraux L3, L4, L5, L6, L7, L8 et L9. La présence d'un atome de carbone chiral (C5) dans ces composés induit des déplacements différents des deux protons géminés appelés ainsi diastéréotopiques. Ils sont non équivalents et leurs signaux représentent un système AB. La constante de couplage  $J=13.68\text{Hz}$ .

### III. PARTIE EXPERIMENTALE

#### III.1. Synthèse du 3,5-diméthyl-1H-pyrazole



Dans un ballon de 500 ml, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, on met 1,2 moles (120 g) d'acétylacétone dans 100 ml d'éthanol. A cette solution on ajoute goutte à goutte une solution de 1,25 moles (115 g) de l'hydrate hydrazine à 35% dans 100 ml d'éthanol (réaction exothermique). Après addition totale de l'hydrate hydrazine, on porte le mélange à un léger reflux pendant une heure. On concentre la solution en évaporant le maximum d'éthanol. On ajoute un minimum d'eau froide dans un bain de glace, un précipité blanc prend en masse. On le filtre et on le sèche.

**Aspect** : Cristaux blancs

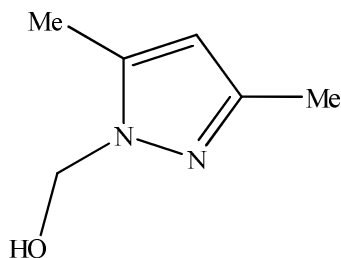
**Rendement** : 95%

**Pf**: 98-100°C

RMN<sup>1</sup>H (CHCl<sub>3</sub>): 2.24 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>) ; 5.69 (s, 1 H, C4-H).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3140-3100 (ν<sub>N-H</sub>) ; 3090 (ν<sub>C-H</sub>, arom) ; 2900-2818 ((ν<sub>C-H</sub>, CH<sub>3</sub>) ; 2730 ; 2535 ; 1660 (ν<sub>C=N</sub>); 1554 (ν<sub>C=C</sub>); 1440 ; 1390 ; 1260 (δ<sub>C-N</sub>); 1130 ; 980 ; 820 (δ<sub>=CH</sub>) ; 745 ; 690.

#### III-2 Synthèse du (3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthanol



Dans un ballon de 250 ml, muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on introduit 0,55 mole (52,63 g) de 3,5-diméthylpyrazole avec un grand excès de formol 1,1 mole (48 ml) à 35% dans 50 ml d'éthanol. On porte le mélange à reflux pendant une heure, puis 20 heures sous agitation et à température

ambiante. On concentre la solution. On ajoute de l'eau glacée et on laisse le ballon dans un bain de glace environ deux heures. On filtre et on lave trois fois avec l'éther diéthylique. On récupère un solide blanc.

**Aspect** : Cristaux blancs

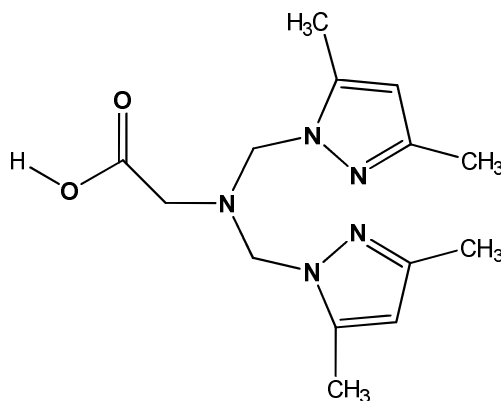
**Rdt** : 90%

**Pf** : 107-110°C

**RMN<sup>1</sup>H** (CHCl<sub>3</sub>) : 2.15 (s, 3 H, C3-CH<sub>3</sub>) ; 2.30 (s, 3 H, C5-CH<sub>3</sub>) ; 5.23 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>) ; 5.72 (s, 1 H, C4-H) .

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3100 (ν<sub>O-H</sub>) ; 2940-2900 (ν<sub>C-H,CH<sub>3</sub></sub>) ; 2800 (ν<sub>C-H,CH<sub>2</sub></sub>) ; 1660-1554 (ν<sub>C=N</sub>) 1455 (ν<sub>C=C</sub>) ; 1440 ; 1395 ; 1365 (δ<sub>O-H</sub>) ; 1290 (δ<sub>C-N</sub>) ; 1210 ; 1130 ; 1040 (ν<sub>C-O</sub>) ; 980 ; 820 (δ<sub>=CH</sub>) ; 745 ; 680.

### III.3. Synthèse de l'acide 2-(bis ((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthyl)amino)acétique : L6



On introduit dans un ballon de 250 ml, muni d'une garde de calcium et d'un agitateur sous atmosphère d'azote, 0.01mole (0.75 g) de glycine dans 10 ml d'acétonitrile anhydre. On ajoute, à l'aide d'une ampoule d'addition, 0.02 mole de (3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl) méthanol dans 40 ml d'acétonitrile goutte à goutte à température ambiante. L'agitation du mélange est maintenue 3 jours dans les mêmes conditions. Un précipité blanc se forme. On filtre et on lave le solide plusieurs fois à l'éther. Puis on le laisse sécher sou vide dans le dessiccateur.

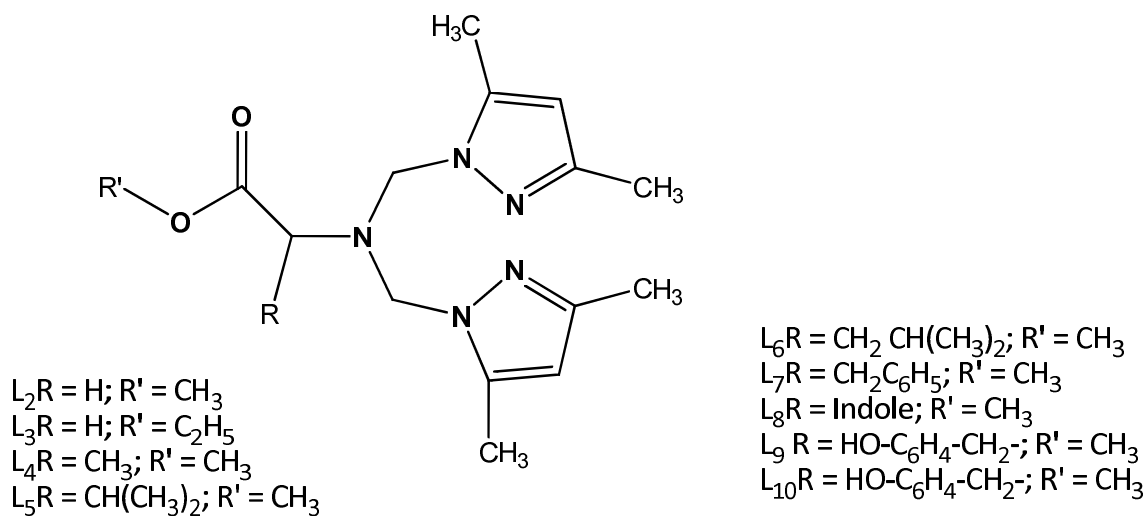
**Aspect** : Solide blanc

**Rdt** : 96%

**Pf** : 168-169°C



### III.4. Synthèses des ligands : L2-L9



Dans un ballon de 250 ml, muni d'un agitateur et d'une ampoule d'addition, sous atmosphère d'azote, on introduit 7.5 mmol du chlorure de l'ester de l'acide aminé (exemple la glycine méthylester hydrochloride) dans 20 ml d'acétonitrile. On ajoute 8.5 mmoles (1.5 ml) de la diisopropyléthylamine (DIEA). Après 5 à 10 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte, 15 mmoles dans 30 ml d'acétonitrile de (3,5-diméthyl-1*H*-pyrazol-1-yl) méthanol au mélange. Après 3 à 6 jours d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré au rotavapor. On dissout le résidu dans 10 ml d'eau, ensuite on extrait le produit de la réaction avec 3 fois 30 ml d'étherdiéthylique. On lave la phase étherée avec une solution saturée de chlorure de sodium puis on la garde sous sulfate de sodium toute une nuit. On filtre et on évapore le solvant. Les produits récupérés ont un aspect huileux, certains cristallisent au bout de quelques jours.