



**Université Mohammed
premier**
Faculté des Sciences Oujda

Département de chimie
Oujda-Maroc



Domaine: Sciences de la Matière

Filière: Chimie Appliquée

Mémoire de Master

Spécialité: Matériaux Polymères et Applications

Présenté et soutenu par : **BA Issa Demba**

Synthèse, caractérisation et applications des complexes métalliques avec des dérivés pyrazoliques

Soutenu le 06 /07/2024, 10h : 30mn, devant le jury composé de :

Professeur Aziz Boulouiz
Professeur Souhail Jerdioui
Docteur Imane Oualdi
Professeur Rachid Touzani

Faculté des Sciences Oujda
Faculté des Sciences Oujda
Faculté des Sciences Oujda
Faculté des Sciences Oujda

Président
Examineur
Invitée
Encadrant

Année Universitaire : 2023-2024

Reconnaissance à Allah

Pour la force d'âme accordée, un phare lumineux dans les profondeurs de l'ombre.

Les bénédictions de la santé et de la richesse, qui soutiennent une foulée élevée.

La famille, les amis et les êtres chers, des piliers qui soutiennent.

Par-dessus tout, le don de la volonté, qui permet de forger un chemin unique, un voyage de choix et de création à travers un mystère illimité.

Dédicace :

A ma charmante mère : Ndiké Ousman BA

A mon cher Père : Demba Gulé BA

A mon oncle : Ibrahim Gulé BA

A mes précieux frères et sœurs

A ma aimable fiancée : Coumba Oumar BA

A mes chers amis et à ma famille

A l'âme de mon grand-père : Gulé BA

Remerciements

Nous ne saurons commencer sans remercier notre bon dieu le tout puissant de nous avoir éclairé de son savoir, bonne santé et de nous avoir accordé le courage et la bonne volonté de réaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé conjointement au laboratoire de Chimie Appliquée et Environnement du département de chimie, Faculté des Sciences de l'université Mohammed Premier d'Oujda UMP.

Nous tenons à exprimer nos profondes gratitudee à Prof. Dr. **Rachid TOUZANI** Université Mohamed premier Oujda pour son encadrement, ses encouragements, ses conseils, sa compréhension, sa grande disponibilité et tous les efforts qu'il a déployé afin de mener à terme ce travail. Je rends l'honneur et j'exprime mes remerciements à mon Co-encadrent, Doctorant **Zakariae ABBAOUI** pour ces aides illimitées tout au long de mon stage. Nos remerciements les plus respectueux vont aussi à **Aziz BOULOUIZ** pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance. Nous voudrions adresser nos vifs remerciements également à **Souhail JERDIOUI et Docteur Imane OUALDI** d'avoir accepté d'examiner et de juger ce mémoire. Nous exprimons nos chaleureux remerciements et profondes gratitudee à Pr. **Allal CHALLIOUI** coordinateur de l'Equipe chimie organique moléculaire et Phytochimie, Laboratoire de Chimie appliquée et Environnement, Université Mohamed 1^{er} – Faculté des sciences Oujda-Maroc pour sa contribution remarquable dans ce mémoire. Nos remerciements les plus respectueux à Pro. Monsieur **Yann GARCIA**, Chimie Inorganique Université Catholique de Louvain la neuve Bruxelles Belgique. Nous n'oublions pas de remercier tous les membres du laboratoire de chimie appliquée et l'environnement pour leurs aides qu'ils ont bien voulu nous accorder au cours des jours de stage. Je ne peux pas finir sans exprimer ma gratitude au fond du cœur à mon oncle **Ibrahim GUILLE BA** pour ses efforts financiers et moraux qu'il m'a accordé au long de mon parcours scolaire. Enfin, nous remercions tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

| | |
|-----------------------------------|--|
| ADME | Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| BI1-4 | Complexes 1-hydroxyméthyle-3,5-diméthylepyrazole 1equi avec Zn, Cu, Co, Fe |
| BI5-8 | Complexes 1-hydroxyméthyle-3,5-diméthylepyrazole 2equi avec Zn, Cu, Co, Fe |
| BI9-12 | Complexes 1-hydroxyméthyle-3,5-diméthylepyrazole 3equi avec Zn, Cu, Co, Fe |
| DMF | N,N-Diméthylformamide |
| DMSO | Diméthyl Sulfoxyde |
| EtOH | Ethanol |
| Equi | Equivalent |
| HEC | Hydroxyéthylcellulose |
| IR | Infra Rouge |
| KBr | Bromure de potassium |
| KI | Iodure de potassium |
| KOH | Hydroxyde de potassium |
| MeCN | Acetonitrile |
| MeOH | Méthanol |
| NaOH | Hydroxyde de sodium |
| RMN | Résonance Magnétique Nucléaire |
| T.A | Température Ambiante |
| TMS | Tétraméthylsilane UV-Vis |
| | Ultra-violet visible |
| λ_{max} | Longueur d'absorbance maximale |

Liste des figures

Figure 1: La structure chimique des composés pyrazoles préparés (1-4) par Dvoretzky.....3

Figure 2 : Structure chimique des composés pyrazoliques préparés par Ramdani.....4

| | |
|--|----|
| Figure 3: Polycondensation dans le diméthylformamide en présence de KI par Ramdani..... | 4 |
| Figure 4: La structure chimique des composés 2 et 12-19 préparés par Driessen..... | 5 |
| Figure 5: Synthèse des ligands pyrazoles tétradentés 20 et 21 par Malachowski..... | 6 |
| Figure 6 : Synthèse de la N, N-bis (pyrazolyl-1-méthyl) benzylamine (22) par Sheu..... | 6 |
| Figure 7: Synthèse de la N, N, N', N'- tétra- [(3,5 -diméthyl-1-pyrazolyl) méthyl]-para phénylènediamine par Daoudi..... | 7 |
| Figure 8 : Structure de Pyrazole..... | 7 |
| Figure 9 : Structure de Phénazone 25 et Amidopyrine 26 | 9 |
| Figure 10 : Structure de métamizole 27 | 9 |
| Figure 11 : Le bleu du pyrazole 28 | 9 |
| Figure 12 : Composés biologiquement actifs comportant le noyau pyrazoline..... | 11 |
| Figure 13: Le poly (pyrazole) borate anionique..... | 12 |
| Figure 14: Complexe métallique d'un poly (pyrazole) boratesynthétisé par Trofimenko..... | 12 |
| Figure 15 : Spectres UV-vis BI1-6 | 23 |
| Figure 16 : Spectres uv-vis théoriques de BI2 | 23 |
| Figure 17 : Spectre UV-Vis BI7-12 | 24 |
| Figure 18 : Spectre IR BI1-2-3 | 25 |
| Figure 19 : Spectre IR BI4-5-6 | 25 |
| Figure 20 : Spectre IR BI7-8-9 | 26 |
| Figure 21 : Spectre IR BI10-11-12 | 26 |
| Figure 22 : Spectre UV-visible des ligands L1 et L2 | 40 |
| Figure 23 : Spectres UV-visible des Complexes C1, C1.2, C1.3, C1.4 | 41 |
| Figure 24 : Spectres UV-visible des complexes C2, C2.2, C2.3 et C2.4 | 42 |
| Figure 25 : Spectre IR des ligands L1 et L2 | 45 |
| Figure 26 : Spectre RMN ¹ H de ligand L1 | 46 |
| Figure 27 : Spectre RMN ¹³ C de ligand L1 | 47 |
| Figure 28 : Spectre RMN ¹ H de ligand L2 | 48 |
| Figure 29 : Spectre RMN ¹³ C de ligand L2 | 49 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 1 : Résultats des spectres UV/Vis des composés BI1-12 | 24 |
| Tableau 2 : Bandes caractéristiques des ligands BI0 et de leurs complexes BI1-12 | 27 |
| Tableau 3 : Règle des cinq de Lipinski in silico et analyse ADME prédite pour les complexes du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec Zn(II), Fe(II), Co(II) et Cu(II)..... | 29 |
| Tableau 4 : Résultats d'Activité biologique..... | 30 |
| Tableau 5 : Résultats des spectres UV/Vis des composés L1, L2, C1-1.4 et C2-2.4 | 39 |
| Tableau 6 : Bandes caractéristiques des ligands L1 et L2 | 45 |
| Tableau 7 : Groupements des protons du L1 et L2 | 50 |
| Tableau 8 : Groupements des ¹³ C du L1 et L2 | 50 |

Liste des schémas

| | |
|---|-----------|
| Schéma 1 : Tautomérie du pyrazole..... | 8 |
| Schéma 2 : Réactivité du pyrazole vis-à-vis du formaldéhyde..... | 8 |
| Schéma 3 : Complexations du cobalt, zinc et cadmium..... | 13 |
| Schéma 4 : Réaction de 3,5-diméthylpyrazole..... | 18 |
| Schéma 5 : Réaction du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole..... | 18 |
| Schéma 6 : Complexations du (2)lequi avec ZnCl ₂ , CuCl ₂ , FeCl ₂ et Co (NO ₃) ₂ lequi..... | 19 |

| | |
|--|----|
| Schéma 7 : Complexation du (2) 2equi avec ZnCl ₂ , CuCl ₂ , FeCl ₂ et Co(NO ₃) ₂ 1equi..... | 20 |
| Schéma 8 : Complexation du (2) 3equi avec ZnCl ₂ , CuCl ₂ , FeCl ₂ et Co(NO ₃) ₂ 1equi..... | 21 |
| Schéma 9 : Réaction d'estérification basée sur un catalyseur BI1 | 22 |
| Schéma 10 : Réaction des ligands bidentés..... | 33 |
| Schéma 11 : Réaction de ligand tétra denté..... | 34 |
| Schéma 12 : Réaction du complexe C1..... | 35 |
| Schéma 13 : Complexes C1.1, C1.2, C1.3 et C1.4..... | 36 |
| Schéma 14 : Complexations de L2 avec ZnCl ₂ | 37 |
| Schéma 15 : Complexes C2.1, C2.2, C2.3 et C2.4..... | 38 |

Résumé

La chimie des hétérocycles représente l'un des développements major de la chimie organique et médicinale. Ces composés qui ont vivement attiré l'intérêt de la recherche scientifique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, occupent aujourd'hui une place prépondérante principalement en industrie pharmaceutique due à la mise en évidence biologique ainsi que leur impact dans le domaine thérapeutique ; pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important.

L'objet de ce travail est la synthèse organique des composés hétérocycliques comportant des noyaux pyrazoliques et leurs complexes avec des méthodes conventionnelle (chauffage au reflux).

Ce manuscrit comprend trois principales étapes, la première est consacrée aux études bibliographiques des travaux publiés précédemment. La deuxième étape comporte la synthèse de dérivés de pyrazole et leurs complexes avec différents métaux de transition. Enfin nous avons condensé ces ligands pyrazoliques avec 3,5-diaminonaphtalène. L'ensemble des produits préparés ont été caractérisés par la chromatographie sur couche mince, les points de fusion et les techniques spectroscopiques UV/visible, IR, ADME et un test antifongique a été réalisé.

Mots clés : pyrazole, complexe, hétérocycle, ADME, Polymérisation, application et biologique.

Abstract

Heterocyclic chemistry represents one of the major developments in organic and medicinal chemistry. These compounds, which have attracted considerable interest in scientific research due to their potential applications in various fields, now occupy a predominant place, mainly in the pharmaceutical industry, due to their biological evidence and their impact in the therapeutic field; for this reason, their synthesis has become a very important subject.

The aim of this work is the organic synthesis of heterocyclic compounds containing pyrazole rings and their complexes using conventional methods (reflux heating).

This manuscript comprises three main stages, the first of which is devoted to bibliographical studies of previously published work. The second stage involves the synthesis of pyrazole derivatives and their complexes with various transition metals. Finally, we condensed these pyrazole ligands with 3,5-diaminonaphthalene. All the products prepared were characterized by thin-layer chromatography, melting points and UV/visible, IR and ADMET spectroscopic techniques.

Key words: pyrazole, complex, heterocycle, ADME, Polymerization, application and biological.

المخلص

ايم يكلال نمتام امتها تبذج يتلا، تابكر ملا هذه. تبيطلاو تيوضعلا ءايميكل يف تيسيئر لا تاروطتلا دحأ ترياعتملا تيقلحلاء بلا يف ار بيك تيوذلا ءعانص يف ءصاخ، أنميهم أناكم نلا لتحت، تلااجملا فلتخم يف ءلمتحملا اهتاقبيطتل ار ظن يملعلا ثح، تياغلل ام هم اع وضوم اهبيكرت حبصأ، ببسلا اذهلو؛ يجلا علا لاجملا يف اهرينأنو تيجولوبيلا اهلنلالل ار ظن

المعضوي ل لمرك بات الحلقية غير المتجانسة التي تتيح توي على الهداف من هذا العمل هو التخليق
حلقات ال بيرازول ومركباتها

المعقدة باستخدام الطرق التقليدية (التسخين بالارتجاع).

اهذا تألف أقباس تروشنملا لامعأل تيفار غويلببلا ناسار دلل ءصصخم اهنم بلولأ، تيسيئر لءارم ثلاث نم ءطوطخمل.
ذاتلا ار يءاو. تيقلاقتنلا نءاعملا فلتخم عم ءءعملا اهتابكرمو لوزاربيلا تاقنشم قيلخت ءي، ه في ءك ءنب اءمق
ءلءرملا نمض ءو. ءم ءو صءيف جم يع الامءءءاء ال ءي ءم ءءض يرءاء واسءة كروماتء وءراف يا
ءاينقءل او راهصن ال اءاقنو ءق يقرل اءق بءل عم هذه لوزاري بل اءب اور 3، 5-ءي ام ينوناف ءلا ين
لأ شءة فو ء ال بنء فسءية/المرءية والأشءة ءءء ال ءمراء والأشءة ءءء ال ءي ءف ءل

الءمراء وEMDA.

الءلماء الامءءاءية: سءناء ءم ريء، بءكرم، لوزاري بلا يءول ويب، قءي بءء، ءرم لب،

Table des Matières

| | |
|--|----------|
| Introduction générale..... | 1 |
| Chapitre I : Rappel bibliographie..... | 2 |
| I.1 Préparation de ligands hétérocycliques d'intérêt thérapeutique..... | 2 |
| I.1.1 Introduction..... | 2 |
| I.1.2 N-alkylation d'amines hétérocycliques avec des alcools primaires..... | 2 |
| I.2. Chimie du pyrazole, ces dérivés et leurs applications..... | 7 |
| I.2.1. Introduction..... | 7 |
| I.2.2. Structures et réactivités des produits pyrazoliques..... | 7 |
| I.2.2.1 Réactivité du pyrazole avec formaldéhyde..... | 8 |
| I.2.2.2 Réactivité pharmaceutique..... | 9 |
| I.3. Intérêt biologique des pyrazolines | 10 |
| I.3.1. Exemple de médicaments contenant l'unité pyrazoline..... | 10 |
| I.4. Complexation des métaux..... | 12 |
| I.4.1. Complexes pyrazoles en médecine..... | 13 |
| Chapitre II: Synthèse, caractérisation structurale et application de nouveaux complexes | |

| | |
|---|-----------|
| pyrazoliques..... | 15 |
| II.1. Introduction..... | 15 |
| II.2 Méthodologies..... | 15 |
| II.3. synthèses des ligands pyrazoles et leurs complexes..... | 18 |
| II.3.1. Préparation du 3,5-diméthylpyrazole | 18 |
| II.3.2. Synthèse du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole..... | 18 |
| II.3.3. Complexassions (2) avec ZnCl ₂ , FeCl ₂ , Co (NO ₃) ₂ et CuCl ₂ | 19 |
| II.3.4. Préparation d'une réaction d'estérification de l'hydroxyéthylecellulose | 21 |
| II.4. Résultats et discussions..... | 23 |
| II.4.1. Etude par spectroscopie UV/visible des composés BI1-12..... | 23 |
| II.4.2. Étude par spectroscopie infrarouge des composés BI1-12..... | 25 |
| II.4.5. Analyse ADME..... | 28 |
| II.4.6. Activités biologiques..... | 29 |
| II.5. Conclusion..... | 30 |
| Chapitre III: Synthèse, caractérisation et Application des Nouveaux agents N-bi et tétra | |
| dentés pyrazoliques | 31 |
| III.1. Introduction..... | 31 |
| III.2. Méthodes et matériels..... | 32 |
| III.3. synthèses des ligands pyrazoliques aminés..... | 33 |
| III.3.1. Synthèse des précurseurs..... | 33 |
| III.3.2. Synthèse des ligands bidentés..... | 33 |

| | |
|---|-----------|
| III.3.3. Synthèse des ligands tétra dentés..... | 34 |
| III.3.4. Complexassions de ligand bidenté et tétra denté..... | 34 |
| III.3.4.1. Complexassions de ligand bidenté avec ZnCl ₂ | 34 |
| III.3.4.2. Complexassions de C1 avec ZnCl ₂ , CuCl ₂ , FeCl ₂ et Co(NO ₃) ₂ | 35 |
| III.3.4.3. Complexassions de ligand tétra denté avec ZnCl ₂ | 36 |
| III.3.4.4. Complexassions de C2 avec ZnCl ₂ , CuCl ₂ , FeCl ₂ et Co(NO ₃) ₂ | 37 |
| III.4. Résultats et discussions..... | 39 |
| III.4.1. Etude par spectroscopie UV- visible des composés L1, L2 et leurs complexes..... | 39 |
| III.4.2. Etude par spectroscopie infrarouge des composés L1 et L2..... | 43 |
| III.4.3. Etudes spectroscopiques RMN ¹ H et ¹³ C des L1 et L2..... | 45 |
| III.5. Conclusion..... | 50 |
| Conclusion générale et perspectives..... | 51 |
| Références bibliographiques..... | 52 |

Introduction générale

Le domaine de la chimie des hétérocycles a connu ces dernières années une importance grandissante. En effet, les structures hétérocycliques, qu'elles soient d'origine synthétique ou naturelle, apparaissent comme un support particulièrement intéressant dans des domaines très variés (pharmacie, médecine, industrie...).

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel dans le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels ...etc. C'est pourquoi les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour une grande variété de composés hétérocycliques. La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle des molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cyclo additions qui impliquent la combinaison de deux molécules pour former un nouveau cycle. Les molécules renfermant unité pyrazolique occupent aujourd'hui une place prépondérante dans notre société puisqu'elles sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie, cosmétique et parfumerie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique. Il nous a donc paru intéressant de poursuivre les recherches dans ce domaine, en s'intéressant à la synthèse et caractérisation d'hétérocycles, pour cela nous avons développé des nouveaux protocoles de synthèse, de diverses nouvelles séries de composés hétérocycliques.

Ce mémoire s'articule de la façon suivante:

Le premier chapitre est consacré à l'étude bibliographique portant sur la préparation des ligands hétérocycliques thérapeutiques, la chimie du pyrazole, ces dérivés et leurs applications et complexations des métaux de transition. Quelques intérêts biologiques sont cités en donnant des médicaments contenant ces molécules.

Dans le deuxième chapitre, nous donnons la synthèse des pyrazoles à partir d'acétylacétone et d'hydrazines hydratées. Ces dernières sont utilisées comme matière première pour préparer un hydroxypyrazole, nous décrivons par la suite comment ces derniers sont utilisés dans des réactions de coordination des complexes.

Le troisième chapitre est consacré sur la synthèse des ligands pyrazoliques fonctionnalisés par la fonction amine et leurs complexations avec les métaux. Enfin, nous terminons ce travail par une conclusion générale.

Chapitre I : Rappel bibliographique

I.1 Préparation de ligands hétérocycliques d'intérêt thérapeutique

I.1.1 Introduction

En particulier, les composés hétérocycliques font l'objet d'une attention particulière en tant que molécules bioactives dans la découverte de médicaments ayant une activité poly pharmacologique. Dans notre étude, la diversité des motifs hétérocycliques a été étudiée comme suit :

- Pyrazole [1-6] anneaux hétérocycliques à cinq membres avec deux azotes adjacents, très courants dans de nombreux composés commerciaux utilisés dans de nombreux domaines industriels.
- La pyridine [7], un anneau hétérocyclique à six membres ne contenant qu'un seul atome d'azote, est bien connu pour ses nombreuses applications [8, 9-17].

I.1.2 N-alkylation d'amines hétérocycliques avec des alcools primaires

En 1950, I. Dvoretzky et coll [18] sur la base des travaux de M. Landua [19] qui avait travaillé en 1948 sur la chlorométhylation du 3,5-diméthylpyrazole (**1**), ont été les premiers à préparer des dérivés du carbinol : Le 3,5-diméthylpyrazole-1-carbinol (**2**) préparé à température ambiante par condensation du 3,5-diméthylpyrazole avec le formaldéhyde a un rendement de 71%, alors que l'effet d'une température plus élevée et l'utilisation du paraformaldéhyde à 110-120° augmentent le rendement à 90%, Le 3,5-diméthylpyrazole-1,4-dicarbinol (**3**) préparé par condensation du 1-carbinol, du paraformaldéhyde et de l'acide chlorhydrique donne le produit final avec un rendement de 24 %. Le 3,5-diméthylpyrazole-4-carbinol (**4**) se trouve à l'état de traces avec les produits (**2** et **3**) dans le mélange de produits issus de la réaction du 3,5diméthylpyrazole avec le paraformaldéhyde et l'acide chlorhydrique à température ambiante (**Figure 1**).

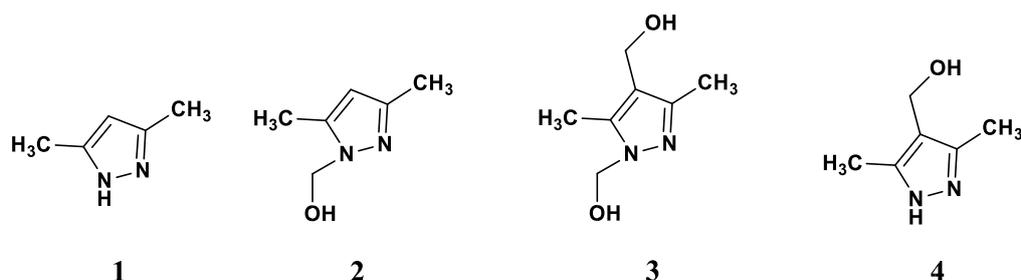


Figure 1: La structure chimique des composés pyrazoles préparés (1-4) par Dvoretzky [18].

- En 1981, A. Ramdani et G. Tarrago [20, 21] ont préparé des composés poly pyrazoliques (**Figure 2**) par polycondensation du dipyrazolyl méthane dans des conditions neutres comme le DMF dans le KI (**Figure 3**) ou dans des conditions basiques comme l'utilisation d'une catalyse par transfert de phase dans des conditions identiques en présence et en absence de catalyseur pour préparer le composé **2**, où ils concluent que :
 - Toutes les espèces pyrazolyl pyrazole sont restées dans la phase organique avec les mêmes valeurs d'intensité.
 - Les espèces formées sont stables dans le benzène même après élimination de la phase aqueuse.
 - Lorsque la solution organique est lavée avec de l'eau, le spectre du pyrazole 3 original est régénéré, alors que les changements ne sont pas dus à la dégradation du système pyrazole.
 - Le titrage aqueux avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N montre qu'une molécule de NaOH a réagi avec une molécule de pyrazolyl pyrazole.
 - L'importance de l'unité pyrazolyl pyrazole dans la réaction de polycondensation est due au fait qu'elle ne transforme pas d'anion, qu'elle ne nécessite pas de catalyseur de transfert de phase et qu'elle doit dépendre de l'hydroxyde alcalin utilisé.

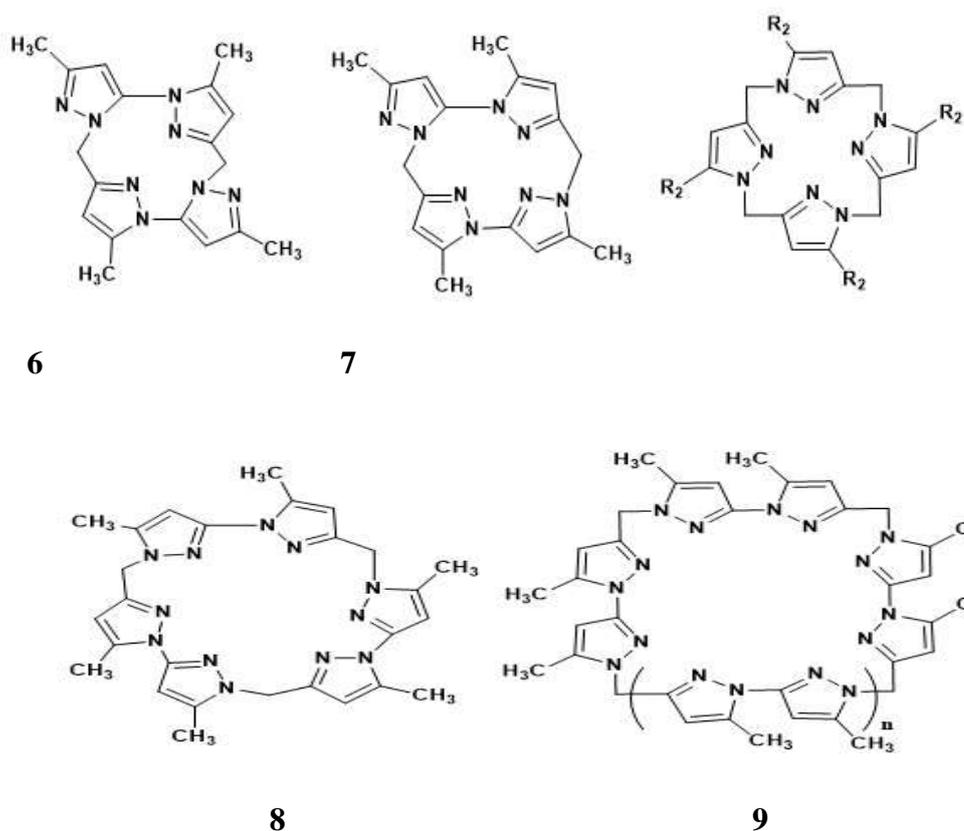
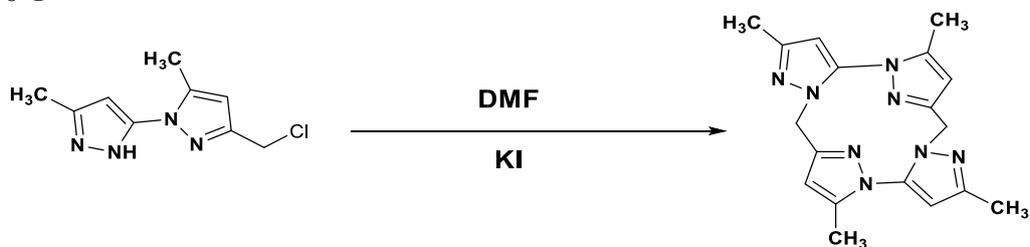


Figure 2 : Structure chimique des composés pyrazoliques préparés par Ramdani [20, 21].

0-1



10

11

Figure 3: Polycondensation dans le diméthylformamide en présence de KI par Ramdani [20, 21].

- En 1982, Wiliem L. Driessen et coll. [22] ont préparé huit composés **12** à **19** (**figure 4**) par une procédure en deux étapes, la première consistant à préparer le 1-hydroxyméthyl-pyrazole (**1**) et le 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylpyrazole (**2**) ; à partir du 3,5-diméthyl-pyrazole préparé selon la méthode de Wiley et Hexner [23], déjà signalée par I. Dvoretzky [24], tandis

que la seconde étape consiste à les condenser avec différentes amines primaires et secondaires et avec de l'ammoniaque.

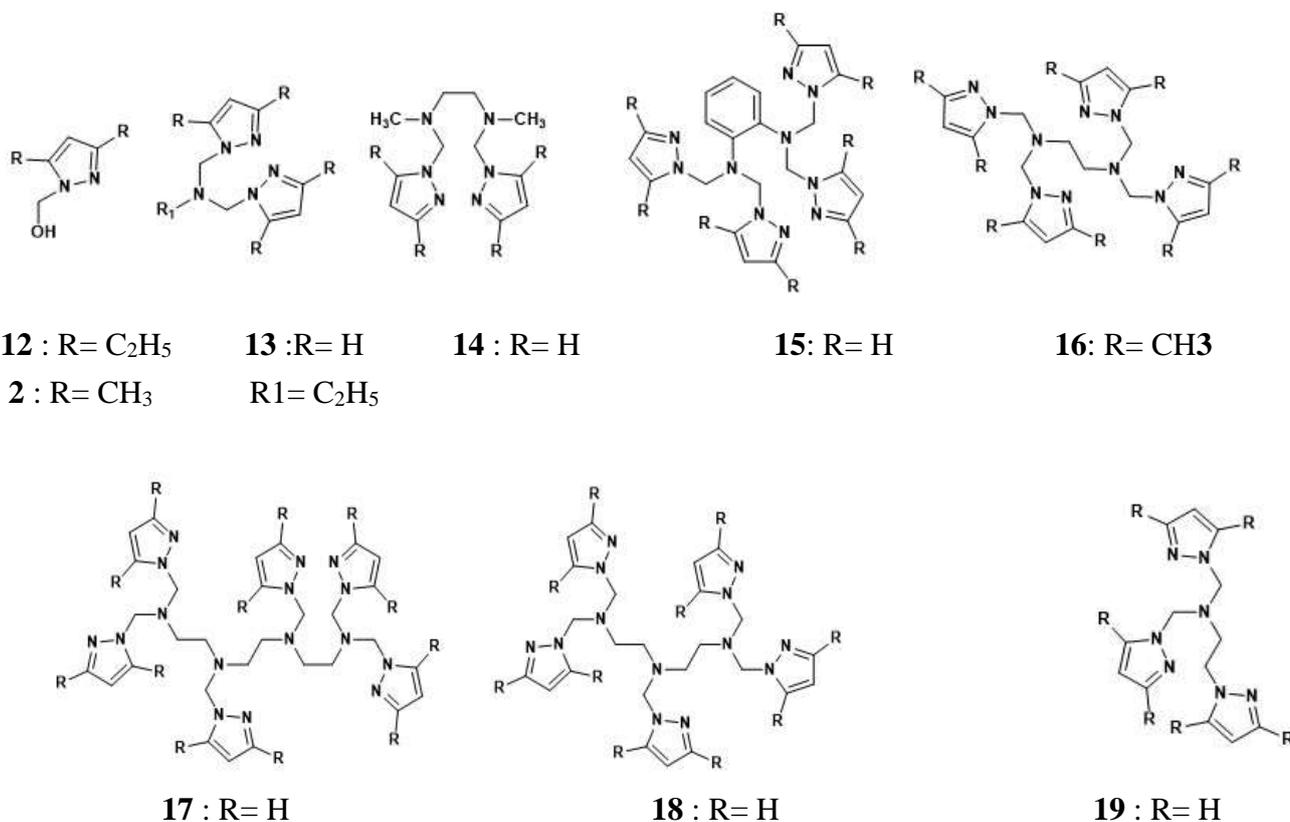
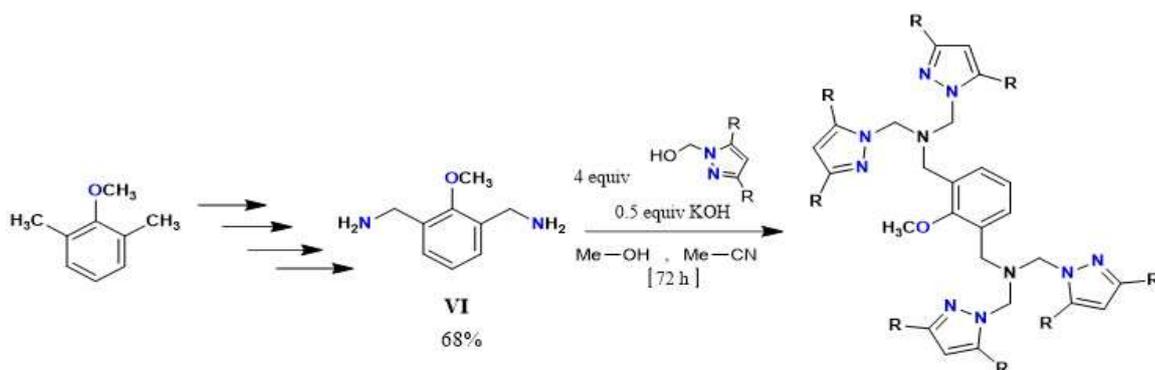


Figure 4: La structure chimique des composés **2** et **12-19** préparés par Driessen [22].

- En 1992, M. R. Malachowski et coll. [25] ont préparé deux ligands pyrazole tétradentés (**Figure 5**) par une réaction en plusieurs étapes à partir de 2-méthoxy-1,3-diméthylbenzène pour obtenir deux ligands pyrazole tétradentés **20** et **21** avec des rendements de 61 et 68%, respectivement.



20 : R= H , point de fusion : 61%

21 : R= CH₃, point de fusion :68%

Figure 5: Synthèse des ligands pyrazoles tétradentés **20** et **21** par Malachowski [25].

- En 1995, S. C. Sheu et coll. [26] ont préparé la N, N-bis (pyrazolyl-1-méthyl) benzylamine **22** (**Figure 6**) à partir d'hydroxy-méthyl pyrazole et de benzylamine dans de l'acétonitrile à température ambiante pendant quatre jours, la solution a été traitée à l'aide de MgSO₄ anhydre, puis le solvant a été éliminé par l'é rota vapeur, ce qui a donné un liquide jaune à 72%.

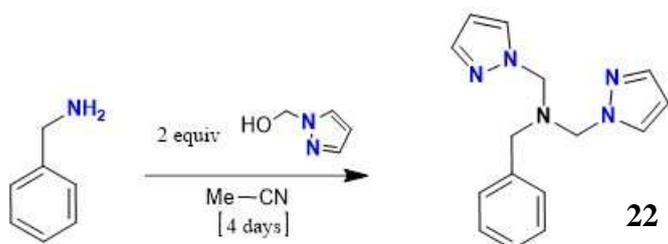


Figure 6 : Synthèse de la N, N-bis (pyrazolyl-1-méthyl) benzylamine (**22**) par Sheu [26].

- En 2003, M. Daoudi et coll. [27] ont préparé la N, N, N', N'- tétra -[(3,5 -diméthyl-1pyrazolyl) méthyl]-para-phénylènediamine (**Figure 7**) à partir de (Z)-4-hydroxypent-3-en-2one en agitant la p-phénylènediamine avec le 1-(hydroxyméthyl)-3,5-diméthylpyrazole à température ambiante et à pression atmosphérique pendant 4 à 7 jours en modifiant la méthode décrite dans la littérature [18, 22, 26-29]

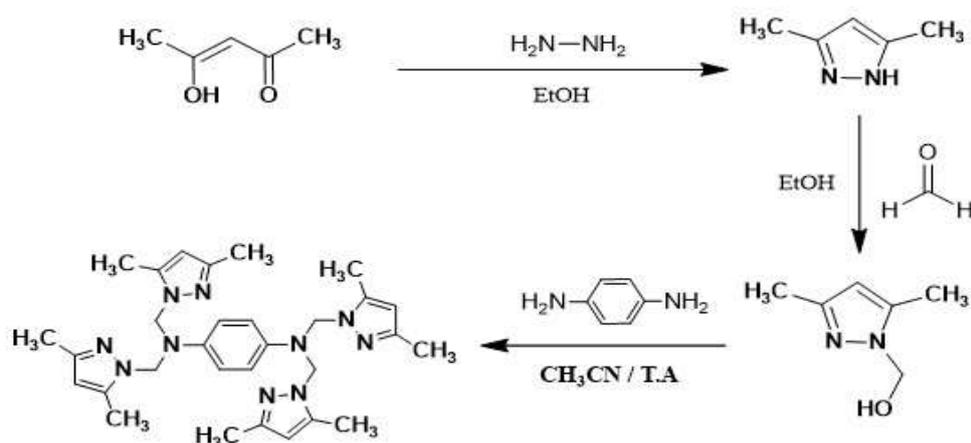


Figure 7: Synthèse de la N, N, N', N'- tétra- [(3,5 -diméthyl-1-pyrazolyl) méthyl]-paraphénylènediamine par Daoudi [27].

I.2. Chimie du pyrazole, ces dérivés et leurs applications

I.2.1. Introduction

En 1883, Ludwig Knorr [30] a défini le pyrazole comme un système cyclique à cinq chaînons comportant deux doubles liaisons, trois carbones avec deux azotes adjacentes (**Figure 8**).

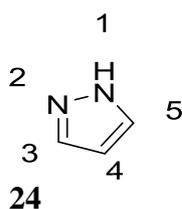


Figure 8 : Structure de Pyrazole

Les recherches expérimentaux et thermodynamiques sur le motif pyrazolique ont suscité plusieurs études au niveau de la quantité et la qualité [31, 32]. En effet le squelette pyrazolique contenant un azote sp² et un autre sp³ a accumulé beaucoup de recherche depuis plusieurs années [33-36].

I.2.2. Structures et réactivités des produits pyrazoliques

Le pyrazole, comme d'autres hétérocycles contenant de l'azote, peut être représenté par différentes structures tautomères. Trois formes tautomères peuvent être écrites pour le pyrazole non substitué (I, II et III) et cinq (IV, V, VI, VII et VIII) pour les composés dans lesquels les deux atomes de carbone adjacents aux azotes portent différents substituants [37]

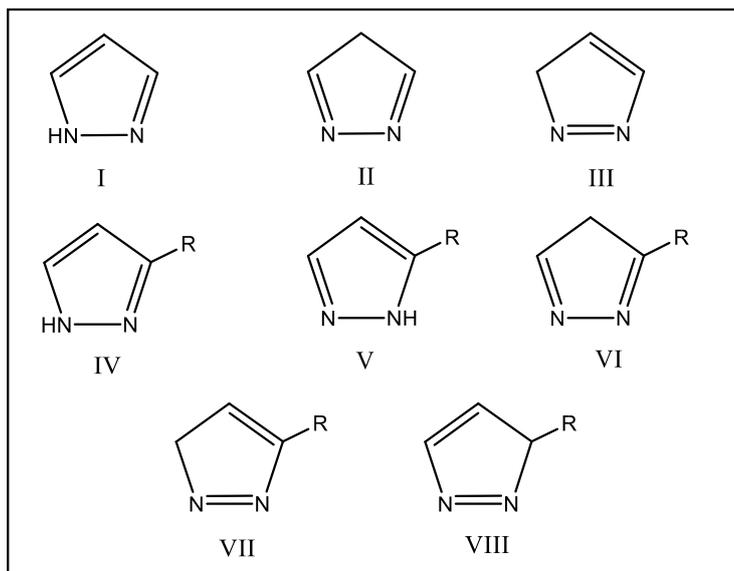


Schéma 1: Tautomérie du pyrazole

L'existence des formes IV et V a été prouvée, mais la preuve de l'existence des formes isopyrazoles (II et VI) et les formes pyrazolénines (II, VII et VIII) est insuffisante. Ils ne peuvent exister que pour les dérivés portant des substituants à la place des quatre atomes d'hydrogène du noyau. De tels composés présentent souvent une tendance à se réorganiser pour donner de "vrais" pyrazoles. Ceci indique que les isopyrazoles et les pyrazolénines sont moins stables que les pyrazoles. Le tautomérisme commun et important rencontré avec les pyrazoles est celui entre les deux formes pyrazoliques 4 et 5. **I.2.2.1 Réactivité du pyrazole avec formaldéhyde**

Par ailleurs, la réactivité du pyrazole vis-à-vis du formaldéhyde a donné naissance aux multiples dérivés pyrazoliques hydroxylés [38]

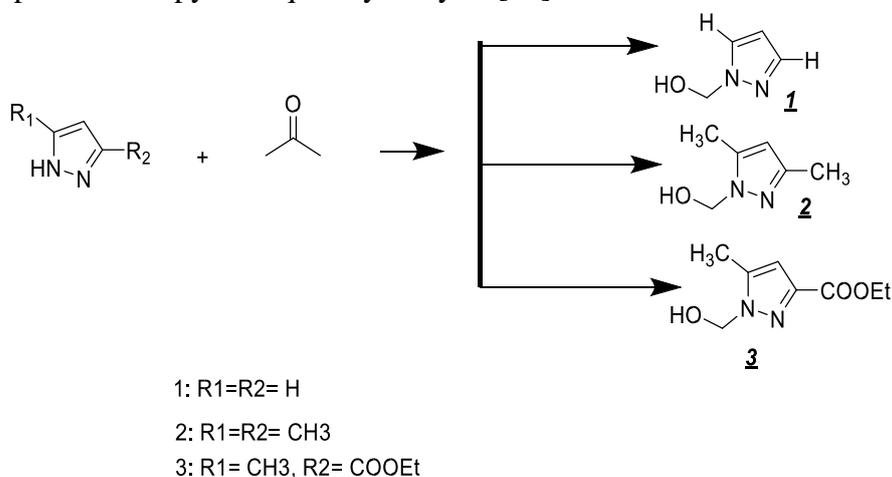


Schéma 2 : Réactivité du pyrazole vis-à-vis du formaldéhyde

I.2.2.2. Réactivité pharmaceutique

Le pyrazole n'est guère présent dans la nature, mais constitue le squelette d'une série très importante de médicaments : les pyrazolones, par exemple la phénazone **25**, antipyrétique, de structure pyrazolinique, ou l'amidopyrine **26** de même structure [39].

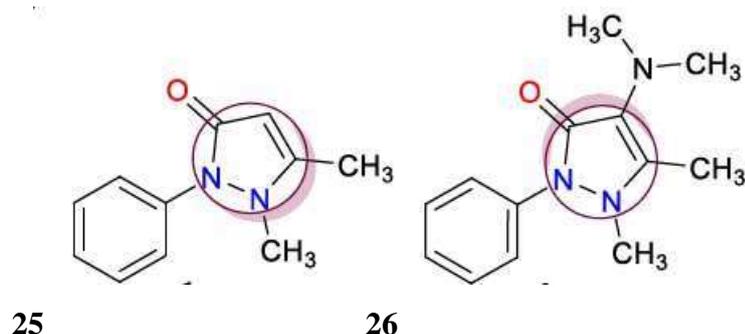


Figure 9 : Structure de Phénazone 25 et Amidopyrine 26

Le Métamizole **27** est un dérivé de la pyrazolone agissant comme un antipyrétique et offrant des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Il n'exerce pas d'effet antiinflammatoire [40].

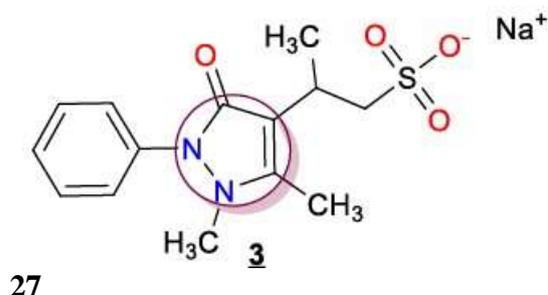


Figure 10 : Structure de métamizole 27

Le cycle pyrazole entre par ailleurs dans la formule de nombreux colorants tant que sous forme de pyrazole ou pyrazole condensé, à titre d'exemple, le bleu de pyrazole **28** qui est sous forme d'une structure dite indigoïde **28a** [49].

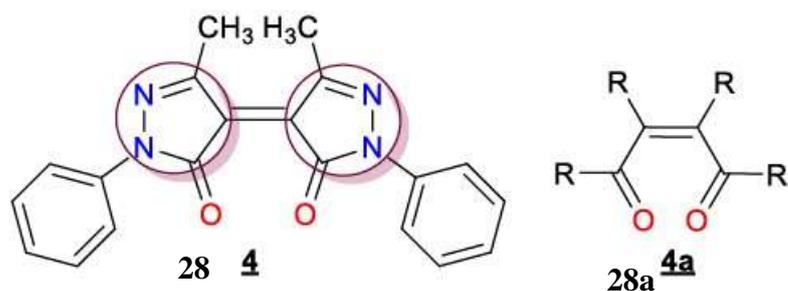


Figure 11 : Le bleu du pyrazole 28

I.3. Intérêt biologique des pyrazolines

Une attention considérable a été portée sur les pyrazolines en raison de leurs activités biologiques intéressantes. Ces composés hétérocycliques largement présents dans la nature sous forme d'alcaloïdes, des vitamines, des pigments et en tant que constituants de la cellule végétale et animale. Ils sont des antifongiques [41], antidépresseurs, anticonvulsivants [42], antitumorales [43]. Les pyrazoles sont rapporté comme antimicrobiens [44], antivirales, antipyrétiques, anti-inflammatoires [45], tranquillisants, antihypertenseurs [46], antiarrhythmis [47], antituberculeuses [48], psychoanaleptiques et antidiabétiques [49].

Ils ont aussi un potentiel antipyrétique-analgésique, myorelaxant, antiépileptique et insecticide. Sans négliger que les dérivés de pyrazolines présentent également une activité cytotoxique, une activité d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une activité herbicide et modulateurs cannabinoïde CB1récepteur. Leur intérêt est étendu aussi au domaine des colorants et des coupleurs de colorants [50].

I.3.1. Exemple de médicaments contenant l'unité pyrazoline

Les 2-pyrazolines affichent un large spectre d'activités pharmacologiques potentielles et ils sont présents dans un certain nombre de molécules pharmacologiquement actives ; telles que phénazone **29**; 6-mecraptopurine **30** (antitumoral) tandearil **31** (anti-inflammatoire); methampyrone **32** (analgésique et antipyrétique), flubendazole **33** (anthelminthique) amidopyrine 5,7 dinitroindazole **34** (anti-bactérien); **35** (Antalgique et antipyrétique) ;, édaravone **36** (neuroprotecteur) ; allopurinol **37** (traitement vétérinaire) ; muzolimine **38** (diurétique) et 7-amino 5- nitroindazole **39** (anti-bactérien). Les changements dans leur structure ont offert un haut degré de diversité qui a fait ses preuves utiles pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques ayant une meilleure activité et une toxicité moindre [50,51, 52,52].

I.4. Complexation des métaux

Les complexes de ligands métalliques à base de pyrazole reçoivent plus d'attention depuis le milieu des années 1889 avec le rapport d'un complexe de pyrazole d'argent [54]. Bien plus tard, Trofimenko a introduit le pyrazole contenant un ligand tripodal poly (pyrazole) borate anionique en 1966, il a été largement utilisé pour stabiliser une variété de composés organométalliques et de coordination [55-57], d'où la naissance de la chimie des scorpionates qui était développée en un domaine indépendant de chimie de coordination.

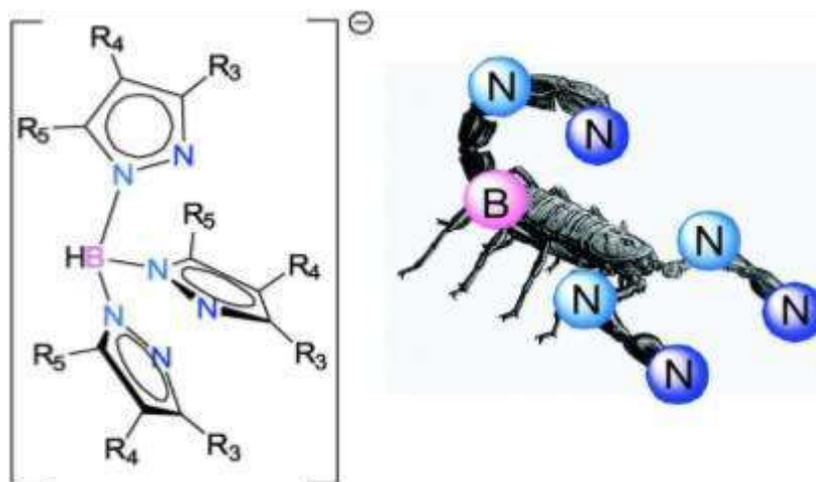


Figure 13: Le poly (pyrazole) borate anionique

À l'heure actuelle, il y a eu un regain d'intérêt pour l'utilisation des ligands à base du pyrazole comme agent d'extraction d'ions métalliques. Un certain nombre d'articles sur les ligands contenant du pyrazole et leurs complexes sont disponibles dans la littérature [58-70].

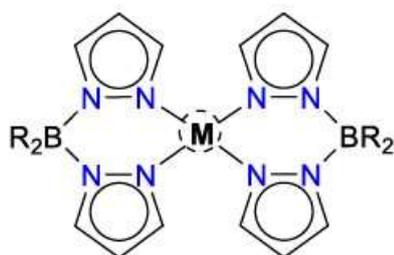


Figure 14: Complexe métallique d'un poly (pyrazole) borate synthétisé par Trofimenko [59]

Shin et al [72] ont préparé le produit **40** par une simple condensation entre 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole et 3-méthoxypropan-1-amine dans le dichlorométhane à température ambiante

pendant 72 heures. Afin d'étudier sa complexation vis-à-vis quelques métaux lourds, les résultats trouvés montrent que ce produit est de bon candidat pour complexer le cobalt, le zinc et le cadmium.

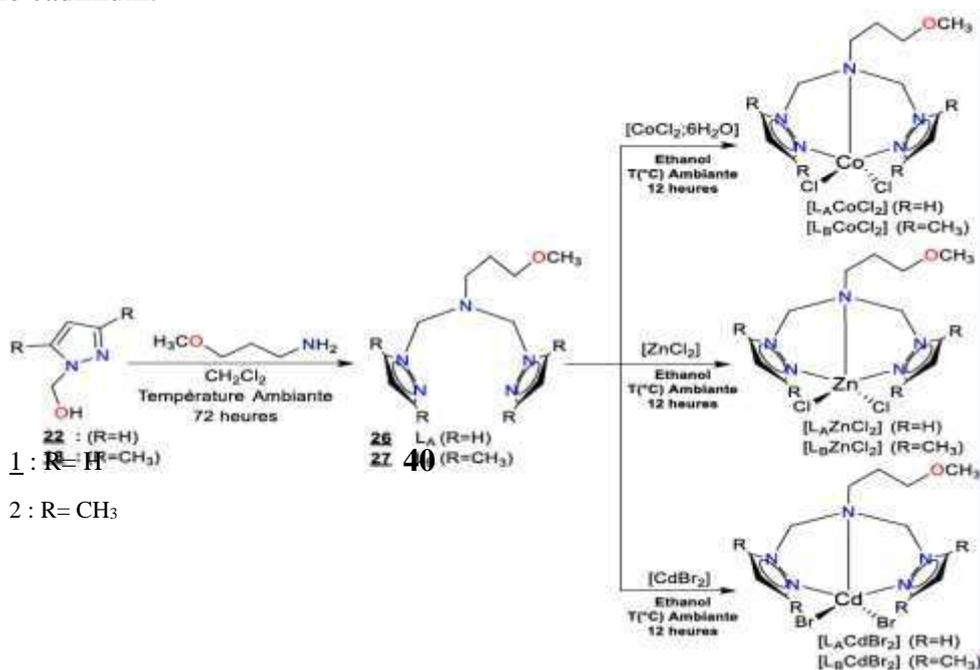


Schéma 3: Complexations du cobalt, zinc et cadmium

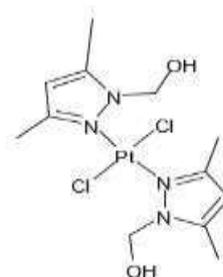
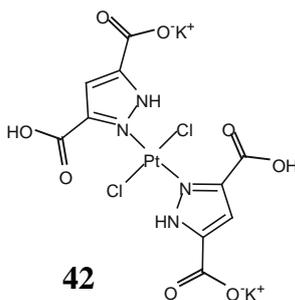
I.4.1. Complexes pyrazoles en médecine

Le cancer

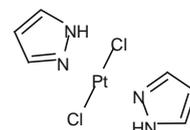
L'intérêt pour les complexes dans le domaine du cancer remonte à la découverte fortuite du cisplatine en tant qu'agent anticancéreux. Malgré son excellente activité contre divers cancers, sa toxicité est une préoccupation constante. C'est pourquoi les chercheurs continuent à rechercher des composés plus efficaces et moins toxiques. C'est ainsi que de nombreux composés de deuxième génération, imitant l'isplatine, ont été préparés. Ils comprennent le carboplatine, l'ipropatine et l'oxaliplatine. Malheureusement, ces composés présentent également une certaine toxicité ; la recherche se poursuit donc.

L'intérêt de cette classe de complexes pyrazolyle réside toutefois dans la manière dont ils agissent contre les lignées cellulaires cancéreuses. Alors que leurs cytotoxicités sont similaires, **41**, **42** et **43** induisent une stratification de l'ADN après une période d'exposition au médicament de 3 heures et après 24 heures d'incubation après le médicament, tandis que le cisplatine n'induit la stratification qu'après un total de 48 heures d'incubation après le médicament. Étant donné que la fragmentation de l'ADN est la caractéristique de l'apoptose, il s'ensuit que **41**, **42** et **43** induisent l'apoptose plus tôt que le cisplatine [73].

41



43



Conclusion

On a regroupé plusieurs notions et travaux publiés sur les hétérocycles de manière générale et particulièrement sur les pyrazoles cela indique que les hétérocycles renfermant unité pyrazole ont un rôle crucial en recherche particulièrement en chimie et d'autres domaines comme la médecine.

Chapitre II: Synthèse, caractérisation et applications des nouveaux complexes pyrazoliques

II.1. Introduction

L'intérêt pour les hétérocycles azotés tient à leur présence dans des molécules naturelles et non naturelles dotées d'une activité biologique et d'une large application dans le domaine de la chimie de coordination [74-75]. Les pyrazoles et sont présents dans de nombreux produits pharmaceutiques avec une large gamme d'activités biologiques [74-76]. Les N-hétérocycles aromatiques tels que les pyrazoles contiennent, dans le cadre de l'anneau aromatique, un atome d'azote avec une paire d'électrons solitaire, située dans une orbitale dans le plan. Ils présentent également des orbitales vides de faible énergie, les orbitales π^* antiliantes du système aromatique, perpendiculaires au plan moléculaire. Par conséquent, sur le plan électronique, ces hétérocycles sont à la fois des ligands σ -donneurs et π -accepteurs [77]. Leurs caractéristiques stériques et leur planéité font que ces molécules aromatiques sont relativement peu encombrées. Cependant, le profil stérique exact dépend fortement de la présence de substituants, de leur taille et de leur position sur le cycle. Compte tenu de la richesse de la chimie de coordination, en particulier des pyrazoles, et de la diversité de leurs applications, nous présentons dans ce chapitre les propriétés complexantes des systèmes hétérocycliques dérivés du pyrazole vis-à-vis des métaux. C'est pourquoi nous avons décidé d'étudier la capacité de l'hydroxyméthylepyrazole (**2**) à former des complexes polynucléaires de cobalt [78-86], de fer [87-91], de cuivre [92-98] et de zinc [99-102].

II.2. Méthodologies

Matériel : dans un ballon de 250 ml, nous avons mélangé du 3,5-diméthylpyrazole avec du formaldéhyde dans de l'éthanol, l'agitation se fait à l'aide d'un agitateur magnétique avec une barre magnétisée, l'élimination du solvant se fait à l'aide d'un Rota à vapeur, la filtration se fait à l'aide d'une fiole à vide. Les tubes ont été utilisés pour la synthèse des complexes et le solvant est le méthanol. Hydroxyéthylcellulose (HEC), bromoéthylester (bromoacétate d'éthyle),

catalyseur à base de zinc (**BI1**), solvant anhydre diméthylformamide (DMF) ces réactifs sont utilisés pour la réaction de polymérisation. Round-bottomed flask, Magnetic stirrer, heating plate, Reflux condenser, Thermometer,

Desiccant dryer anhydrous calcium chloride), Beaker, Separation funnel, Filter, Ice

Saturated sodium bicarbonate solution, saturated sodium chloride (NaCl) solution and steam rota.

Appareillage : Le point de fusion non corrigé a été déterminé par le banc Kofler, les spectres infrarouges ont été enregistrés avec un spectrographe Perkin-Elmer 1600. Les spectres d'absorption électronique dans la région UV-Vis ont été enregistrés par un spectromètre Shimadzu UV-1900 I PC dans le méthanol.

Étude SwissADME

L'outil SwissADME [103], accessible sur le site web de l'Institut suisse de bioinformatique, a été utilisé pour prédire les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME) des complexes formés par le 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec le Zn(II), le Fe(II), le Co(II) et le Cu(II). Les utilisateurs ont accédé à la plateforme SwissADME via une page de soumission où ils pouvaient saisir les structures moléculaires [104]. À l'aide d'un outil d'esquisse moléculaire basé sur ChemDraw, les structures 2D et 3D des composés ont été générées, puis transférées dans la zone d'entrée de la page de soumission. Chaque molécule saisie a été représentée au format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System). Les résultats pour chaque composé ont été présentés sous forme de tableau sur la page de soumission et dans une feuille de calcul Excel. Après la saisie des structures et de la notation SMILES, l'étude suisse de conception de médicaments ADME a été lancée et les résultats ont été enregistrés [105].

Activités biologiques

- **Préparation des substances**

On pèse 1 mg de chaque molécule qu'on solubilise dans 1 ml de DMSO (diméthyle sulfoxyde) et on aura ainsi une solution mère de 1 mg/ml, et de cette solution mère on prélève des volumes (50µl ,100µl et 150µl) qu'on met dans des tubes stériles et on complète par le PDA

(Potatos Dextrose Agar) liquide stérile jusqu'à un volume total de 10ml et on aura ainsi les concentrations finales suivantes :

- **Préparation du champignon**

On pèse 39 g de F.O. A on rajoute 11 d'eau distillée et on porte à l'ébullition pendant 10 minutes à 120°C pendant 20 minutes. On prend 3 tubes stériles pour chaque molécule à tester et on met les volumes (50µl, 100µl et 150µl) de chaque molécule à tester.

On repique le F.O.A déjà cultivé sur le PDA solide une pastille au centre de chaque boîte. Les boîtes ainsi préparées sont incubées à 28°C pendant 5 jours. Les résultats sont exprimés en % d'inhibition par la mesure de diamètre du FOA par rapport à un témoin contenant uniquement du DMSO.

$$\% \text{ d'inhibition} = (D^{\circ} - D_x) / D^{\circ} \times 100$$

D_0 = diamètre en cm du FOA dans le témoin

D_x = diamètre en cm du FOA dans le test

II.3. synthèses des ligands pyrazoles et leurs complexes

II. 3.1. Préparation du 3,5-diméthylpyrazole

Dans un ballon, on a mélangé 5 ml d'acétyl acétone dans 15 ml de l'éthanol avec 2,1 ml d'une solution d'hydrazine hydraté pendant 1h à température ambiante sous l'agitation magnétique, après on a éliminé le solvant par rota vapeur, on a obtenu un rendement de 77 %, le point de fusion été de 104 °C.

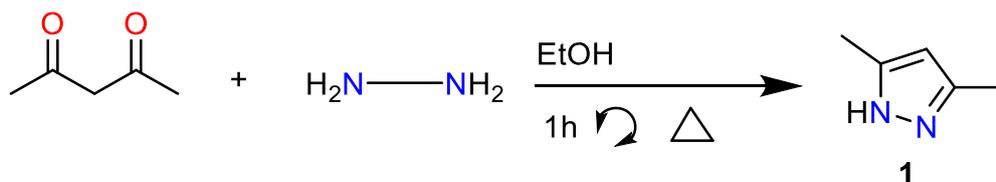


Schéma 4 : réaction de 3,5-diméthylpyrazole

II.3.2. Synthèse du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole

Servi sans purification. Le ligand 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole (**2**) a été préparé en mélangeant le 3,5-diméthylpyrazole (**1**) avec 34,5% de formaldéhyde, dans l'éthanol et sous agitation magnétique pendant 12 heures à 45 °C. Après élimination du solvant par un Rota à vapeur sous pression, le mélange est filtré dans une fiole à vide et séché. Nous avons obtenu un produit blanc avec un rendement de 79%.

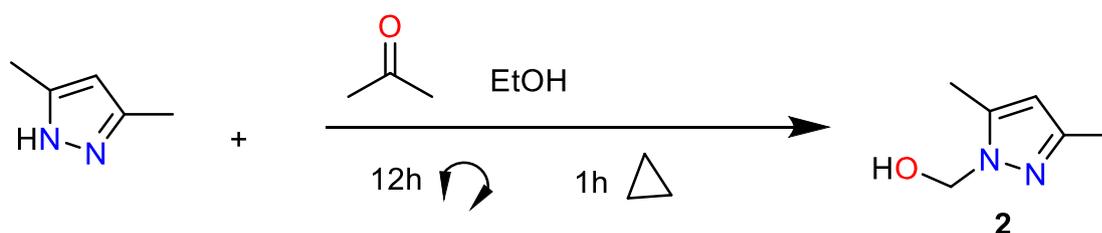


Schéma 5 : réaction du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole

II.3.3. Complexassions (**2**) avec ZnCl₂, FeCl₂, Co (NO₃)₂ et CuCl₂

Les complexes **BI1**, **BI2**, **BI3** et **BI4** ont été préparés en faisant refluer un équivalent de 1hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole (**2**) avec un équivalent de ZnCl_2 , $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ et $\text{FeCl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, dans du méthanol sous atmosphère ambiante pendant 24 heures sous l'agitation magnétique [106].

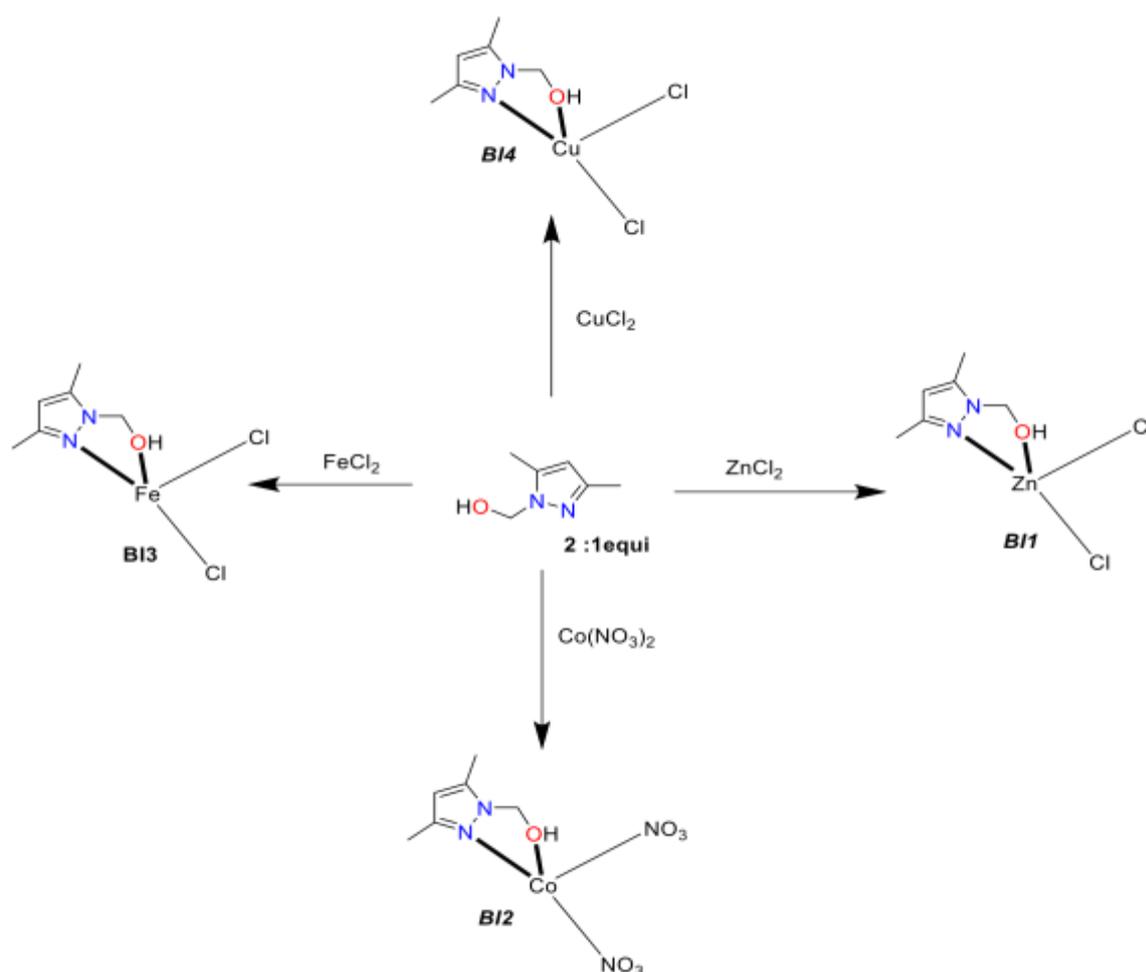


Schéma 6: complexes du (2)1equi avec ZnCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ (1equi)

Les complexes **BI5**, **BI6**, **BI7** et **BI8** ont été synthétisés à partir de 2 équivalents de (**2**) (0.5g) et d'un équivalent d'un métal (ZnCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$) dans méthanol à température ambiante, sous agitation magnétique pendant 24 heures, après filtration sur papier filtre et séchage, des cristaux de différentes couleurs ont été obtenus et caractérisés par différentes méthodes de caractérisation.

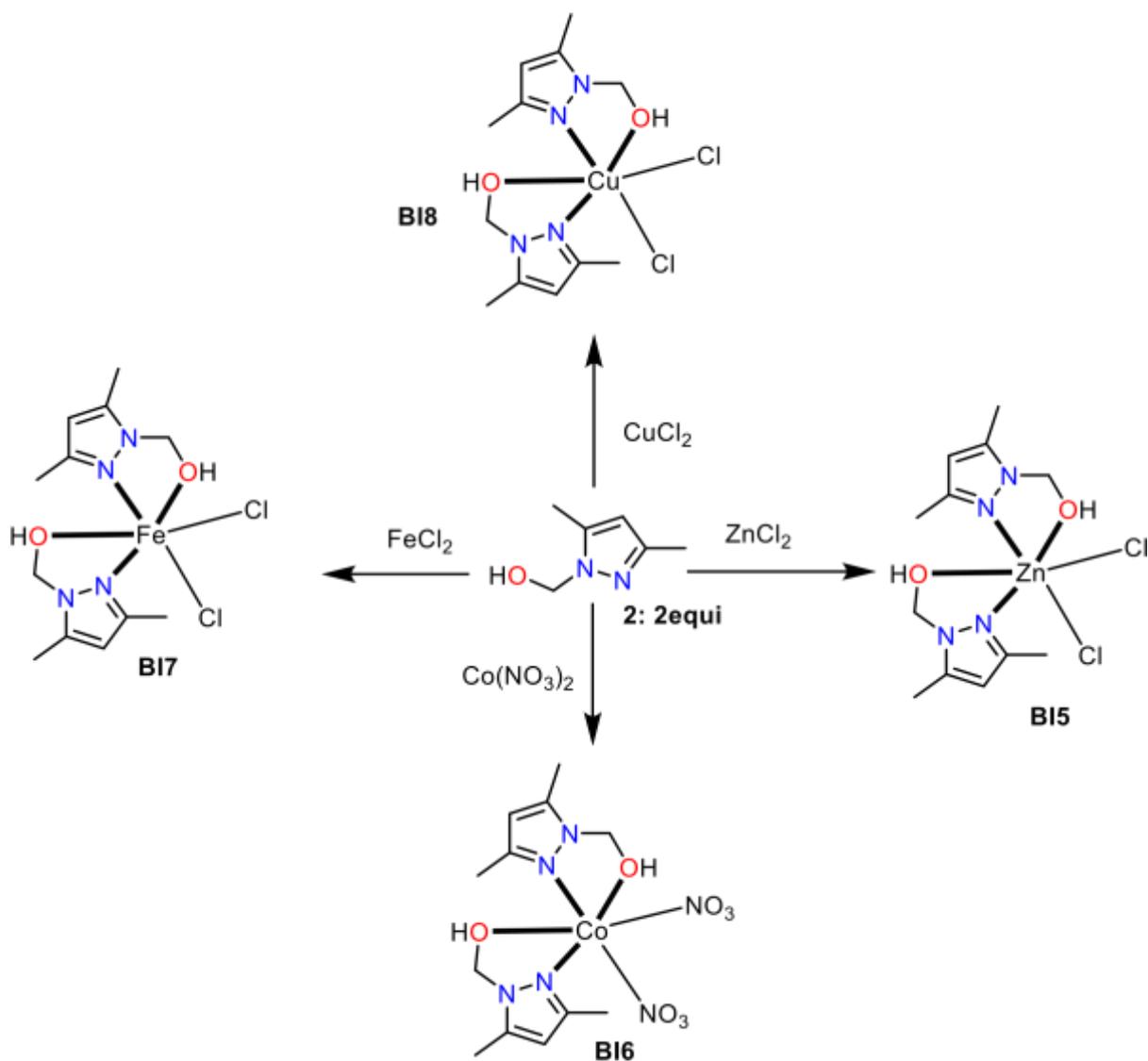


Schéma 7 : complexes du (2) 2equi avec ZnCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 1equi

Les complexes **BI9**, **BI10**, **BI11** et **BI12** ont été synthétisés à partir de 3 équivalents de (2) (0.5g) et d'un équivalent d'un métal (ZnCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$), dans du méthanol à température ambiante, sous agitation magnétique pendant 24 heures, après filtration sur papier filtre et séchage, des cristaux de différentes couleurs ont été obtenus et caractérisés par différentes méthodes de caractérisation.

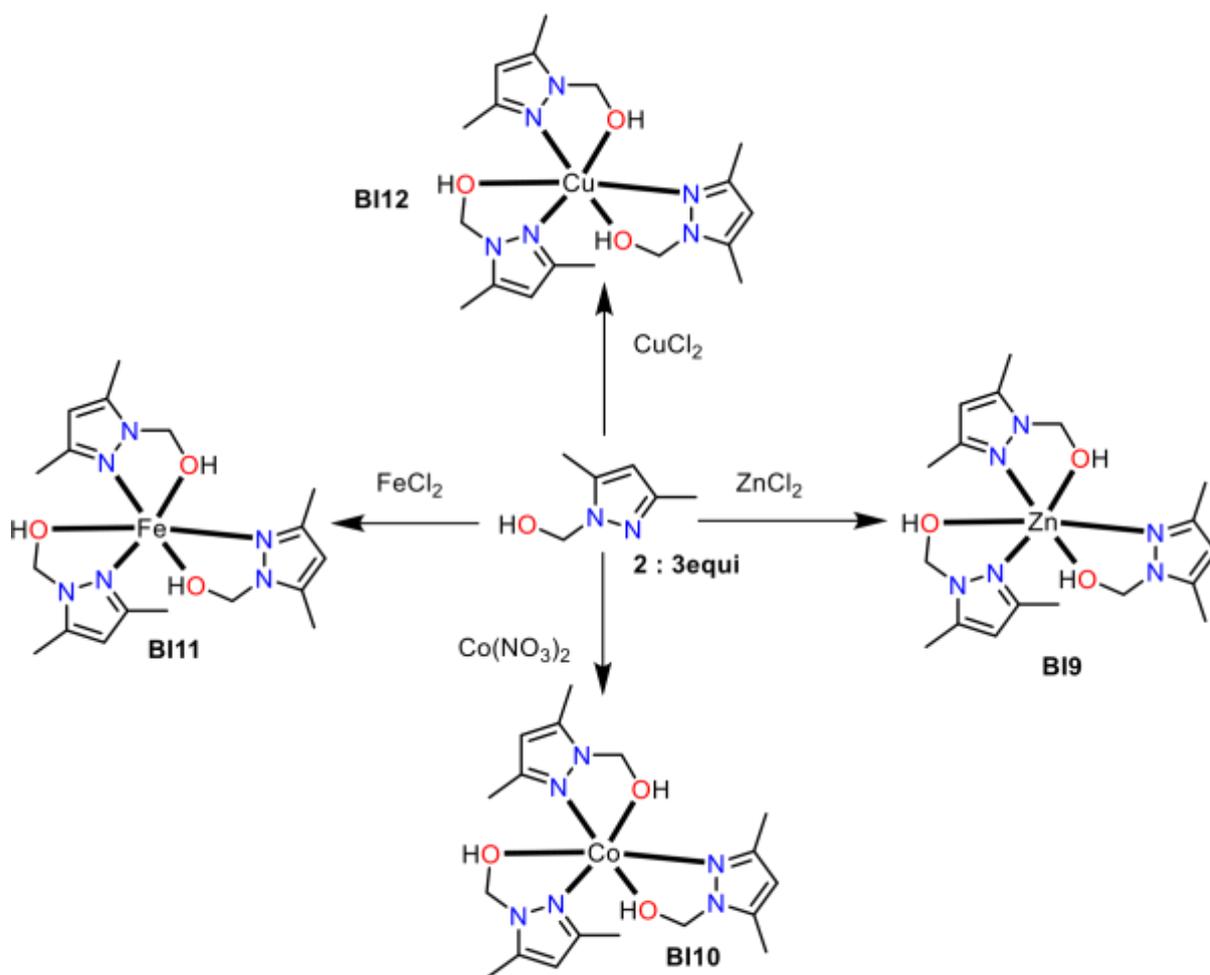


Schéma 8 : complexes du (2) 3equi avec ZnCl_2 , CuCl_2 , FeCl_2 et $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 1equi

II.3.4. Préparation d'une réaction d'estérification de l'hydroxyéthylcellulose avec un catalyseur du complexe pyrazole (BI1) et du bromoéthylester

- Procédure

Préparation de la solution de réaction

Peser environ 1 g d'hydroxyéthylcellulose (HEC) et le dissoudre dans 25 ml de solvant anhydre (DMF) dans un ballon à fond rond de 250 ml. Chauffer doucement et agiter pour assurer une dissolution complète.

- Ajouter le catalyseur

Ajouter 1% de catalyseur (BI1) à la solution de HEC en agitant continuellement.

- Ajouter l'ester bromoéthyle

Ajouter lentement 1,5 g de bromoacétate d'éthyle à la solution en agitant constamment.

- Réalisation de la réaction

Fixer un condenseur à reflux au ballon à fond rond contenant le mélange réactionnel.

Placer le ballon sur une plaque chauffante équipée d'un agitateur magnétique.

Chauffer le mélange à la température de reflux (75-80°C) pendant 6 heures. Remuer constamment la solution à l'aide de l'agitateur magnétique.

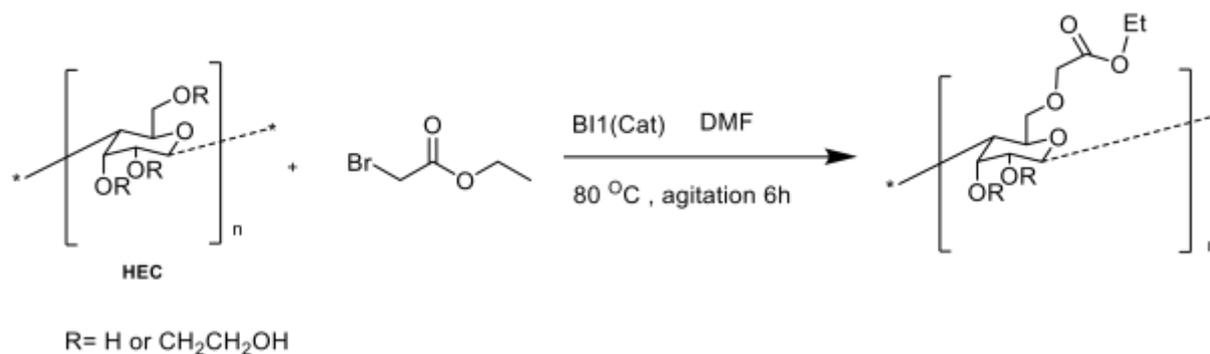
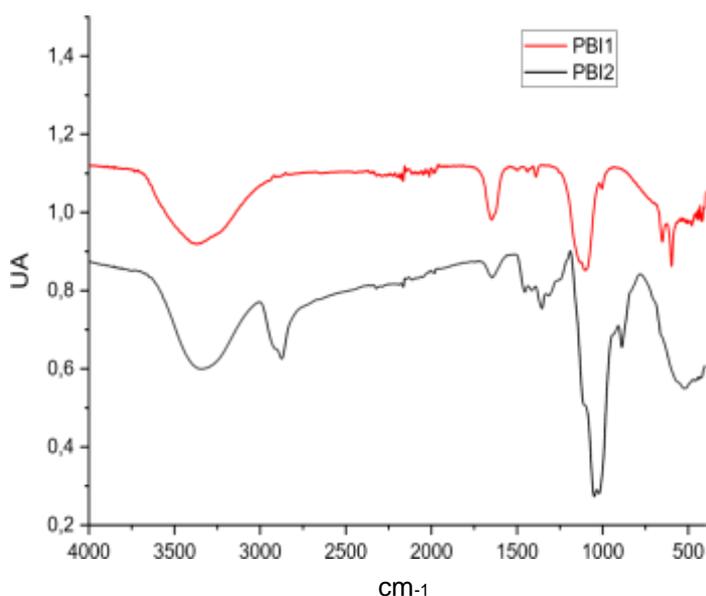


Schéma 9 : réaction d'estérification basée sur un catalyseur **BI1**



Spectre Infrarouge HEC

Le résultat infrarouge montre que la bande de l'ester n'a pas apparu donc la réaction n'a été faite, alors on peut en déduire que : c'est le problème du temps ou le catalyseur n'est pas efficace.

II.4. Résultats et discussions

II.4.1. Etude par spectroscopie UV/visible des composés BI1-12

La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou densité optique et la longueur d'onde d'absorption d'une substance chimique donnée en solution.

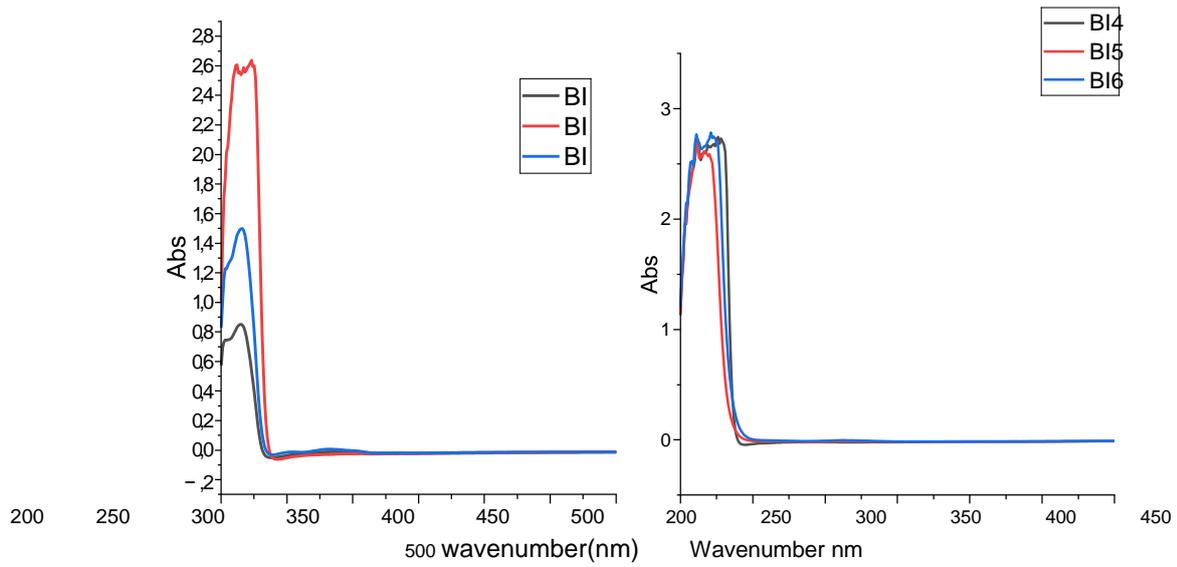


Figure 15 : Spectres UV-vis BI1-6.

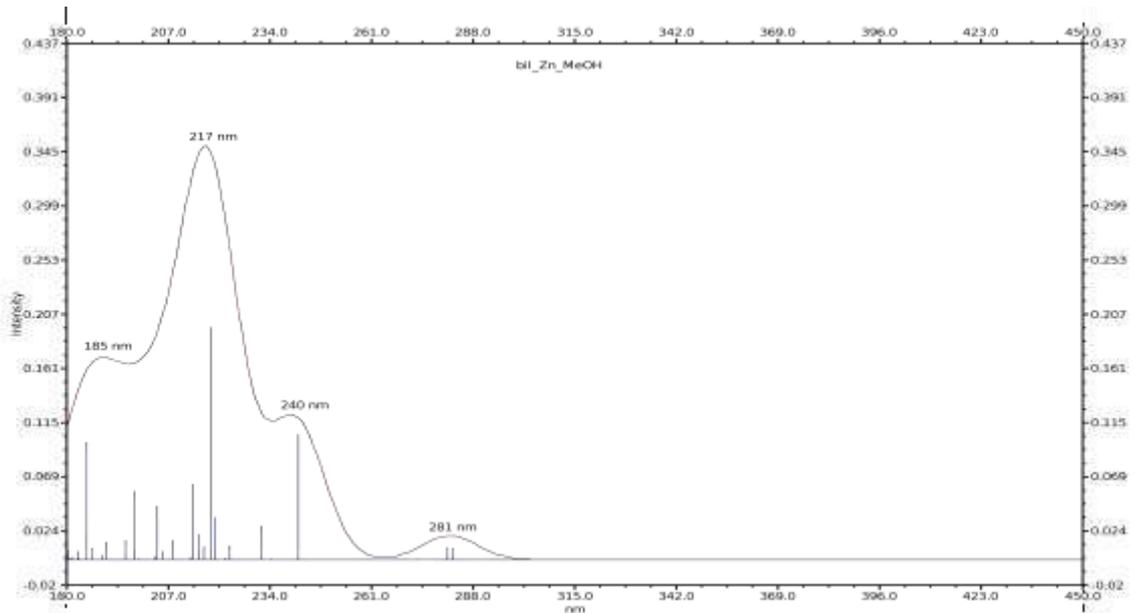


Figure 16 : Spectres UV-vis théoriques de BI1.

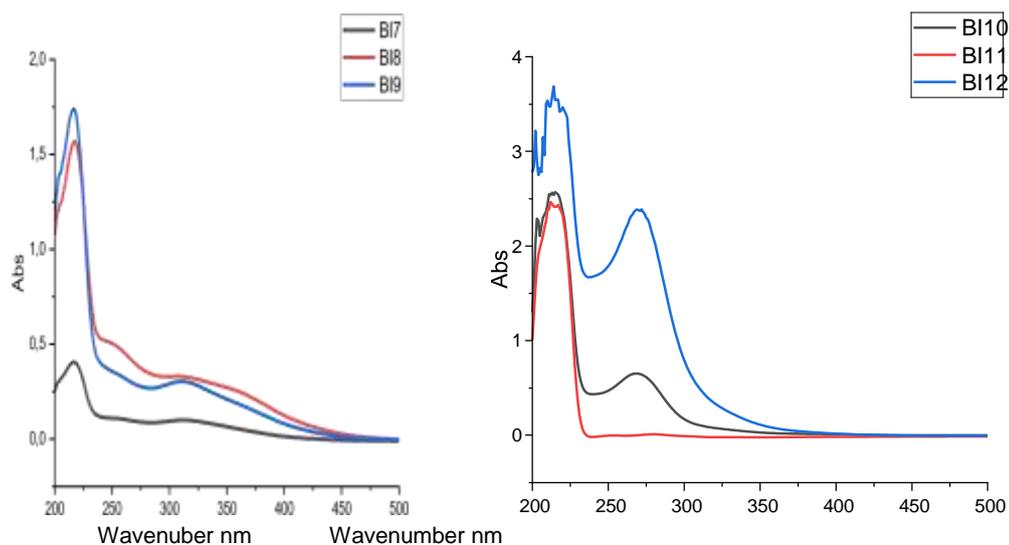


Figure 17 : Spectre UV-Vis BI7-1

Les spectres d'absorption sont obtenus juste après la dissolution des produits (**BI1-12**) dans le méthanol. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 200-500 nm. Les spectres obtenus permettent de mettre en évidence des bandes d'absorption dans le domaine de l'ultraviolet pour tous les complexes à base de pyrazole (**BI1-12**), à l'exception des composés **BI10** et **BI12** qui présentent des bandes supplémentaires dans le domaine du visible ($\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 1 : Résultats des spectres UV/Vis des composés BI1-12

| Product | λ_{abs} (nm) |
|-------------|-----------------------------|
| BI1 | 215 |
| BI2 | 215 |
| BI3 | 215 |
| BI4 | 225 |
| BI5 | 225 |
| BI6 | 225 |
| BI7 | 220 |
| BI8 | 220 |
| BI9 | 220 |
| BI10 | 217 |
| BI11 | 217 |
| BI12 | 217 |

II.4.2. Étude par spectroscopie infrarouge des composés BI1-12.

Comme toutes les techniques de spectroscopie, la spectroscopie infrarouge est utilisée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon, elle permet également l'identification d'un groupe fonctionnel.

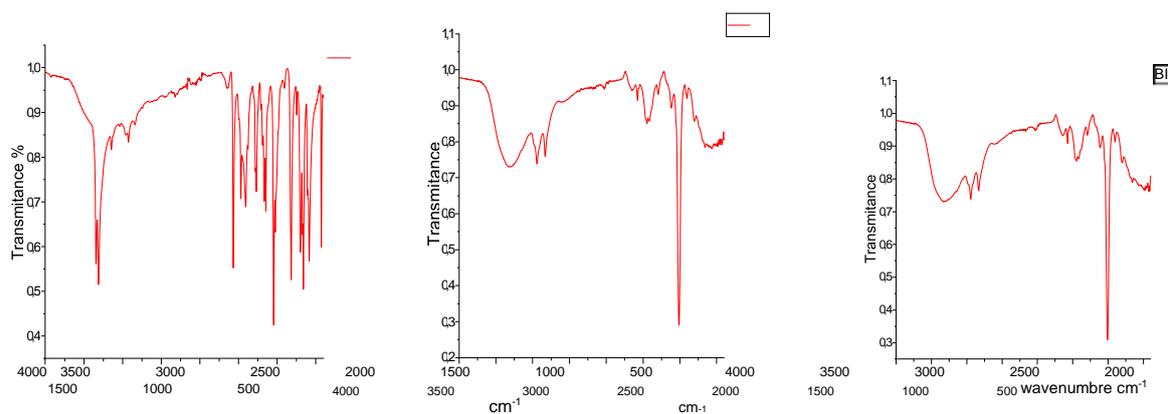


Figure 18 : Spectre IR BI1-2-3

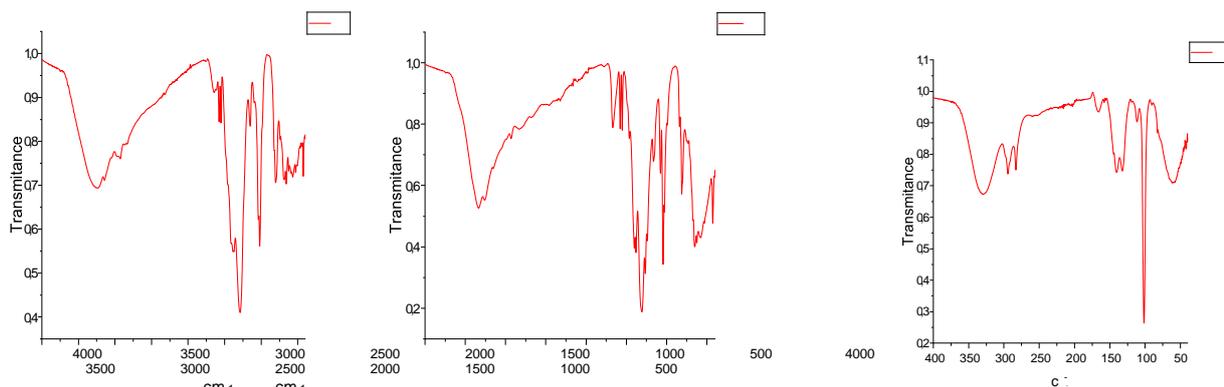


Figure 19 : Spectre IR BI4-5-6

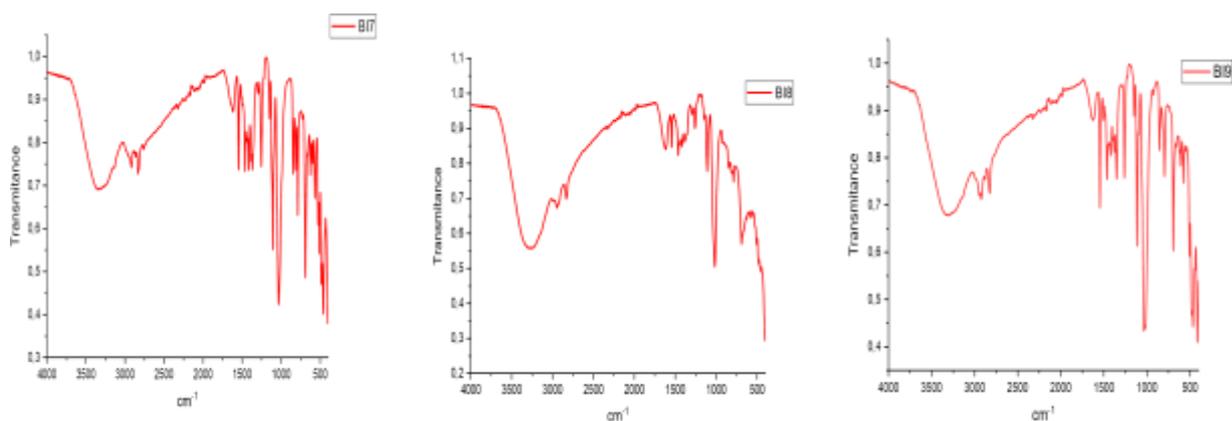


Figure 20 : Spectre IR BI7-8-9

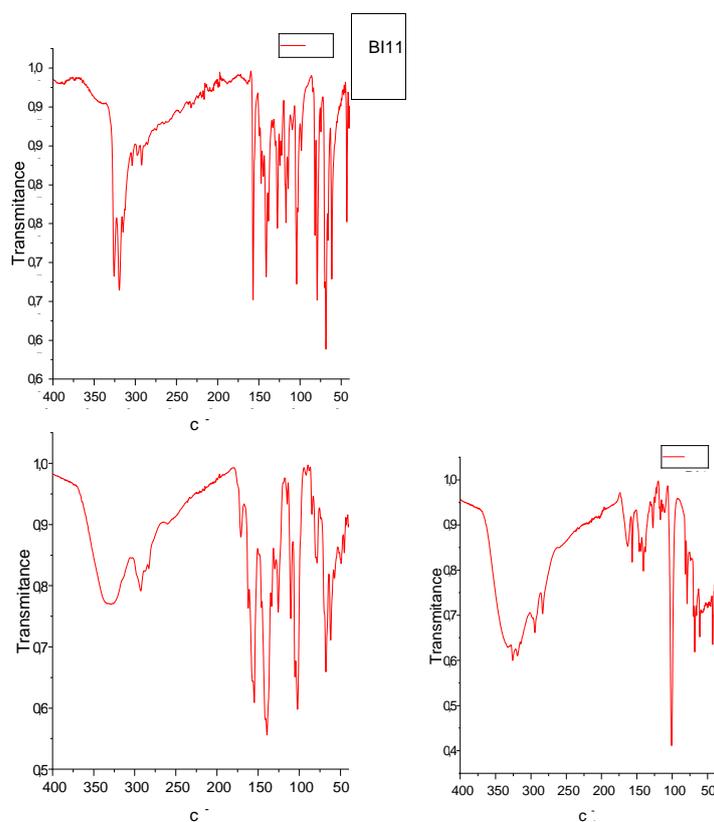


Figure 21 : Spectre IR BI10-11-12

Les spectres IR ont été analysés en comparant les spectres des complexes avec ceux du ligand correspondant. Dans le cas de la complexation, certaines bandes du ligand sont déplacées et de nouvelles bandes de faible intensité apparaissent entre 632 et 420 cm^{-1} , ce qui indique que les ligands se sont coordonnés avec le cation central. Nous avons compilé les différentes valeurs des nombres d'ondes principaux pour chaque complexe dans le tableau 2. Dans tous les spectres, une large bande apparaît entre 3400 cm^{-1} et 3200 cm^{-1} , indiquant le groupe hydroxyle (OH), tandis qu'une fine bande très intense d'environ 1000 cm^{-1} est attribuée à C-O, les vibrations

d'élongation symétrique et asymétrique du groupe méthyle vs (CH₃), vs (CH₃) apparaissent autour de 2934, 2929 cm⁻¹ respectivement, et une bande de vibration située à 2980 cm⁻¹ correspond à C=CH. La bande apparaissant entre 990 et 960 cm⁻¹ correspond à N-N. La bande azométhine C=N apparaît dans le spectre du ligand à environ 1633 cm⁻¹, et cette valeur diminue vers 1633-1550 cm⁻¹ dans les spectres des complexes. Les spectres de tous les complexes montrent une nouvelle bande très caractéristique dans la région (610-500 cm⁻¹) qui est absente des spectres des ligands libres. Cette bande est due aux vibrations d'étirement des liaisons cobalt-N, cuivre-N, zinc-N et fer-N : ν (M-N) [107].

Tableau 2 : Bandes caractéristiques des ligands BI0 et de leurs complexes BI1-12.

| Composé | ν CH (cycl) élongation | ν CH (aliphatique) | ν (C=N) | ν (C=C) cycl | ν (OH) | ν (N-N) | ν (C-O) | Nouvelle bande |
|-------------|----------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------|------------|-------------|-------------|-----------------------------------|
| BI0 | 2934 | 2929 | 1633 | 2980 | 3450 | 968 | 1200 | ■ |
| BI1 | 2900 | 2895 | 1600 | 2975 | 3275 | 960 | 1050 | 600-400 |
| BI2 | 2930 | 2890 | 1625 | 2974 | 3225 | 965 | 1000 | 600-500 1300(NO ₃) |
| BI3 | 2990 | 2992 | 1600 | 2973 | 3290 | 960 | 1050 | 600-400 |
| BI4 | 2900 | 2895 | 1600 | 2975 | 3275 | 960 | 1050 | 600-400 |
| BI5 | 2895 | 2893 | 1620 | 2690 | 3300 | 900- 750 | 1000 | 650-450 |
| BI6 | 2929 | 2890 | 1620 | 2970 | 2220 | 860 | 1000 | 600-480 1300(NO ₃) |
| BI7 | 2895 | 2893 | 1620 | 2975 | 3300 | 850 | 1000 | 650-450 |
| BI8 | 2895 | 2893 | 1620 | 2690 | 3300 | 900- 750 | 1000 | 650-450 |
| BI9 | 2890 | 2885 | 1500 | 2590 | 3235 | 900- 800 | 1020 | 600-500 |
| BI10 | 2928 | 2890 | 1618 | 2968 | 2225 | 850 | 1000 | 600-480 1300(NO ₃) |
| BI11 | 2899 | 2885 | 1502 | 2591 | 3235 | 900- 800 | 1020 | 600-500 |
| BI12 | 2890 | 2885 | 1500 | 2590 | 3235 | 900- 800 | 1020 | 600-500 |

II.4.5. Analyse ADME

Les composés primaires sélectionnés pour les complexes impliquant le 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec Zn(II), Fe(II), Co(II) et Cu(II) présentaient des profils pharmacocinétiques robustes et adhéraient aux critères de la règle des cinq de Lipinski

(mol_MW < 500, QPlogPo/w < 5, donorHB ≤ 5, accptHB ≤ 10, réfractivité molaire (40-130)) [108]. Cette adhérence met en évidence leur potentiel en tant que candidats médicaments prometteurs. Le texte présente une analyse des propriétés ADME (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion) de ces complexes étudiés, résumées dans le **tableau 3**. Cette analyse comprend l'évaluation de paramètres critiques tels que la ressemblance avec le médicament, le poids moléculaire, les caractéristiques du donneur et de l'accepteur de liaisons hydrogène, le coefficient octanol/eau, la solubilité dans l'eau et l'absorption. Ces paramètres jouent un rôle essentiel dans l'évaluation du potentiel des complexes en tant que candidats médicaments en donnant un aperçu de leur biodisponibilité, de leur distribution et de leur capacité à cibler des sites thérapeutiques. Tous les complexes impliquant le 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec le Zn(II), le Fe(II), le Co(II) et le Cu(II) ont présenté des valeurs favorables de la règle des cinq de Lipinski et des paramètres pharmacocinétiques prédits sans aucune violation, ce qui indique des attributs similaires à ceux des médicaments. Cette recherche souligne la nécessité de mener d'autres études *in vitro* afin d'évaluer de manière approfondie le potentiel de ces composés par le biais d'évaluations précliniques. Ces investigations supplémentaires sont cruciales pour élucider les profils d'efficacité et de sécurité des composés, et fournir des

informations précieuses sur leur aptitude au développement de médicaments. En menant des évaluations précliniques complètes, nous pouvons mieux comprendre les propriétés pharmacologiques, les profils de toxicité et le potentiel thérapeutique de ces composés, ouvrant ainsi la voie à leur passage aux essais cliniques. Cette exploration souligne la promesse de ces composés en tant que candidats viables pour le développement de médicaments, offrant un espoir pour l'avenir des interventions thérapeutiques dans diverses conditions médicales [109].

Tableau 3 : Règle des cinq de Lipinski in silico et analyse ADME prédite pour les complexes du 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole avec Zn(II), Fe(II), Co(II) et Cu(II).

| N ^o | Compound Name | Molecular Weight | Donor HB | Acceptor HB | Molar Refractivity | QLog Po/w | Violation | QPLog S | Absorption |
|----------------|---------------|------------------|----------|-------------|--------------------|-----------|-----------|---------|------------|
| 1 | BI1 | 261.41 | 0 | 1 | 45.16 | 3.30 | 0 | -3.88 | High |
| 2 | BI2 | 214.15 | 0 | 1 | 45.18 | 2.65 | 0 | -3.73 | High |
| 3 | BI3 | 251.90 | 0 | 1 | 45.16 | 3.30 | 0 | -3.79 | High |
| 4 | BI4 | 259.60 | 0 | 1 | 45.16 | 3.30 | 0 | -3.84 | High |
| 5 | BI5 | 387.59 | 0 | 2 | 89.10 | 3.18 | 0 | -4.42 | High |
| 6 | BI6 | 340.31 | 0 | 2 | 89.13 | 2.54 | 0 | -3.73 | High |
| 7 | BI7 | 378.05 | 0 | 2 | 89.10 | 3.18 | 0 | -4.36 | High |
| 8 | BI8 | 385.00 | 0 | 2 | 89.10 | 3.18 | 0 | -4.41 | High |
| 9 | BI9 | 441.81 | 0 | 3 | 110.85 | 3.27 | 0 | -4.90 | High |
| 10 | BI10 | 435.39 | 0 | 3 | 110.85 | 3.27 | 0 | -4.86 | High |
| 11 | BI11 | 432.30 | 0 | 3 | 110.85 | 3.27 | 0 | -4.84 | High |
| 12 | BI12 | 440.00 | 0 | 3 | 110.85 | 3.27 | 0 | -4.89 | High |

RuleOfFive Nombre de violations de la règle des cinq de Lipinski. Les règles sont les suivantes : mol_MW < 500, QPlogPo/w < 5, donorHB ≤ 5, accptHB ≤ 10, réfractivité molaire (40-130). QPlogS= solubilité aqueuse prévue (- 6,5-0,5). **II.4.6. Activités biologiques**

La culture du F.O. A (*Fusarium Oxysporum Albidinis*) s'effectue sur milieu PDA. On pèse 39 g de ce dernier on rajoute 1l d'eau distillée, on mélange le tout et on porte à l'ébullition pendant 10 minutes en fin on le stérilise à 120°C pendant 20 minutes. Après refroidissement du milieu on prend 3 tubes stérile pour chaque molécule à tester et on met les volumes (50µl, 100µl et 150µl) de chaque molécule à tester et on complète jusqu'à 10 ml avec du PDA encore

à l'état liquide, puis on étale l'ensemble sur des boites de pétrie de 8.5 cm de diamètre et en laisse le milieu jusqu'à solidification.

Tableau 4 : Résultats d'Activité biologique

| Composés | 50µl | 100µl | 150µL | % d'inhibition= (D°-Dx) /D° X 100 | | |
|----------|------|-------|-------|-----------------------------------|-------|-------|
| BI1 | 7,5 | 7,5 | 7 | 11,76 | 11,76 | 17,65 |
| BI2 | 7,5 | 7,5 | 7 | 11,76 | 11,76 | 17,65 |
| BI3 | 7,5 | 7 | 7 | 11,76 | 17,65 | 17,65 |
| BI4 | 7,5 | 7,5 | 7 | 11,76 | 11,76 | 17,65 |
| BI5 | 7,5 | 7 | 7 | 11,76 | 17,65 | 17,65 |
| BI6 | 7 | 7 | 7 | 17,65 | 17,65 | 17,65 |
| BI7 | 8 | 8 | 7,5 | 5,88 | 5,88 | 11,76 |
| BI8 | 8,5 | 8 | 7,5 | 0,00 | 5,88 | 11,76 |
| BI9 | 8 | 8 | 7,5 | 5,88 | 5,88 | 11,76 |
| BI10 | 8 | 6 | 5 | 5,88 | 29,41 | 41,18 |
| BI11 | 7 | 6,5 | 5 | 17,65 | 23,53 | 41,18 |
| BI12 | 6 | 6 | 5 | 29,41 | 29,41 | 41,18 |

D'après ces résultats on a constaté qu'il y' a une légère activité antifongique contre le fusarium (un effet inhibiteur légèrement significatif) pour les molécules BI11 et BI12.

II.5. Conclusion

L'objectif principal de cette perspective est d'attirer l'attention sur les complexes métalliques à base de pyrazole et leur potentiel dans le développement de médicaments et la médecine en général. Dans ce chapitre, nous décrivons les synthèses réalisées pour accéder aux nouveaux ligands hétérocycliques azotés dont les complexes avec des ions métalliques (Cu(II), Co(II), Fe(II), Zn(II)) sont caractérisés par diverses méthodes, à savoir IR, UV-vis et ADME. Nous prévoyons d'autres études et analyses de ces complexes à base de pyrazole.

Chapitre III: Synthèse, caractérisation et Application des Nouveaux agents N-bi et tétra dentés pyrazoliques.

III.1. Introduction

L'intérêt croissant pour la recherche de nouveaux composés bioactifs contre les maladies offre des perspectives intéressantes pour la préparation de nombreux anneaux hétérocycliques fonctionnalisés tels que le pyrazole [110], le triazole [111] et le tétrazole [112]. Cet intérêt constant est évident au vu de l'ampleur et de l'énormité des recherches menées dans cette section et des applications potentielles en chimie bioinorganique et médicinale [113-116]. En fait, la plupart des nouveaux médicaments contiennent des composés hétérocycliques [117]. Dans ce chapitre, des composés pyrazoles nouvellement préparés sont présentés. En effet, au cours des dernières années, une attention croissante a été accordée au pyrazole et à ses complexes dans les industries pharmaceutiques et agrochimiques, et de nombreuses méthodes synthétiques avancées ont été conçues récemment en raison de l'inexistence de dérivés du pyrazole dans la nature, probablement en raison de la difficulté de la construction de la liaison N-N par les organismes vivants [118]. En fait, le système pyrazole représente un modèle hétérocyclique important en raison de sa longue histoire et de ses diverses applications telles que les antiprolifératifs [119], les antibactériens [120], les analgésiques [121], les antiparasitaires [122], les antiviraux [123], les antiglycémiantes [124] ou les agents anti-inflammatoires [125].

Dans ce chapitre, nous avons caractérisé ces ligands bidentés et tétradentés à base de pyrazole. En utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles à savoir : RMN, IR et UV-Vs, pour confirmer les structures de ces molécules.

III.2. Méthodes et matériels

Procédure de synthèse

Les produits illustrés ci-dessous ont été préparés après une modification de la méthode de synthèse décrite dans la littérature [126-133]. Les composés ont été obtenus par une simple condensation entre le 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole et diamine naphthalène (**schéma 10**).

Réactifs et équipement :

Réactifs : 1-hydroxyméthyl-3,5-diméthylpyrazole, diamine naphthalène, méthanol, $ZnCl_2$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $FeCl_2 \cdot xH_2O$, $CuCl_2 \cdot 2H_2O$.

Équipement : Tubes, agitateur magnétique, barreaux aimantés, papiers de filtre.

Appareillages :

Les spectres d'absorption électronique dans la région UV-Vis ont été enregistrés par un spectromètre Shimadzu UV-1900 I PC dans le méthanol au LCAE.

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil BRUKER 300 MHz au :

- Laboratoire : Centre de recherche et d'application en catalyse, 44280, Malatya, Turquie.

- Faculté : Arts et sciences, Université İnönü.

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS comme référence interne. Les constantes de couplages sont exprimées en hertz et la multiplicité est représentée par les lettres : s, d, t, q et m représentant respectivement les termes singulet, doublet, triplet, quadruplet, et multiplet.

Les spectres IR (cm^{-1}) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Shimadzu IR-TF à la sale de mesure physique à la F. S. Oujda. Les échantillons sont préparés sous forme de suspensions de poudre dans des pastilles comprimées de KBr. Les points de fusion (F), ont été pris sur l'appareil de banc kofler au laboratoire (LCAE) et à la faculté des sciences Oujda.

III.3. synthèses des ligands pyrazoliques aminés

III.3.1. Synthèse des précurseurs

Mode opératoire : Dans un ballon de 100 ml, muni d'un réfrigérant et d'un agitateur magnétique, on mélange un équivalent de 3,5-diméthyl-1H-pyrazole **1** dans d'éthanol absolu et on ajoute un équivalent du formaldéhyde 37%. La réaction est conduite sous agitation magnétique à reflux pendant une heure. Ensuite, on laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 12h à température ambiante. Après on évapore le solvant, le solide obtenu est laissé à froid. Le produit formé est filtré sous vide, puis lavé à l'éther. On récupère un produit solide de coloration blanche (**schéma 5**) chapitre II.

III.3.2. Synthèse des ligands bidentés

Ce composé a été synthétisé en mélangeant 2 équivalents de 1-hydroxyméthyl, 3,5diméthylepyrazole (**2**) et 1 équivalent du 3,5-diaminenaphtalène dans l'acétonitrile, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante sous l'agitation magnétique pendant 5 jours. Le produit obtenu (**L1**) a été filtré, séché avec MgSO_4 et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN^1H , RMN^{13}C et IR) et par la mesure du point de fusion (PtF).

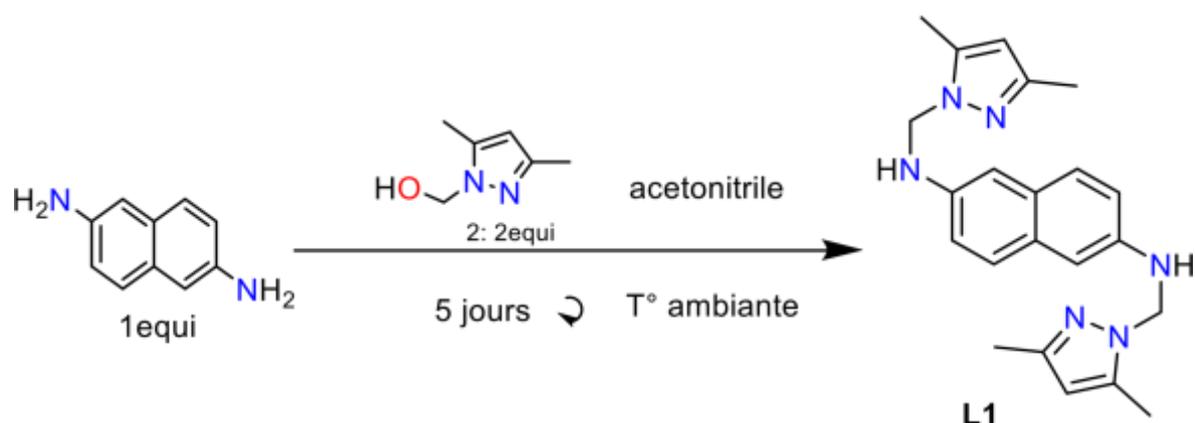


Schéma 10 : réaction des ligands bidentés L1

III.3.3. Synthèse des ligands tétra dentés

Ce composé a été synthétisé en mélangeant 4 équivalents de 1-hydroxyméthyl, 3,5diméthylepyrazole (2) et 1 équivalent du naphtaléné-1,5-diamine dans l'acétonitrile, le mélange réactionnel est laissé à température ambiante sous l'agitation magnétique pendant 5 jours. Le produit obtenu a été filtré, séché avec MgSO_4 et caractérisé par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN^1H , RMN^{13}C et IR) et par la mesure du point de fusion.

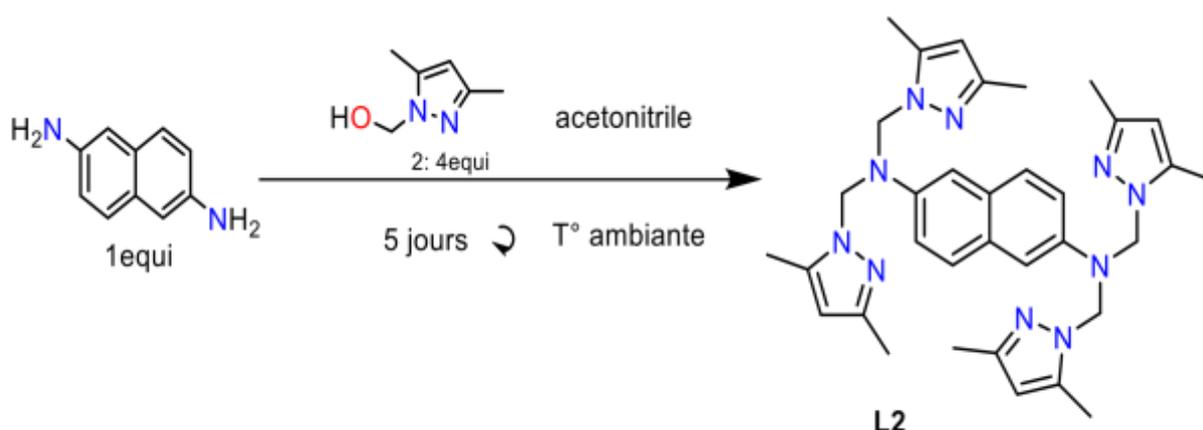


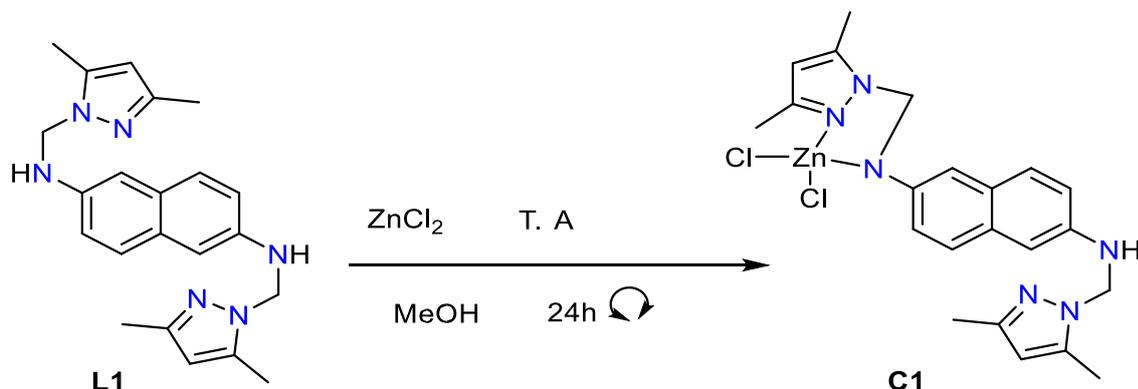
Schéma 11 : réaction de ligand tétra denté L2

III.3.4. Complexations de ligand bidenté et tétra denté

III.3.4.1. Complexations de ligand bidenté avec ZnCl_2

Le composé C1 est préparé à partir d'un équivalent de N2,N6-bis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)naphthalene-2,6-diamine (L1) avec un équivalent de di chlorure de zinc dans le

méthanol sous agitation magnétique pendant 24h à température ambiante le produit obtenu a été filtré et séché. Caractérisé par la mesure du point de fusion.



III.3.4.2. Complexations de C1 avec $ZnCl_2$, $CuCl_2$, $FeCl_2$ et $Co(NO_3)_2$

Ces différents complexes ci-dessous ont été préparés à partir d'un équivalent de C1 et un équivalent de métal ($ZnCl_2$, $CuCl_2$, $FeCl_2$ et $Co(NO_3)_2$) dans le méthanol à température ambiante, sous agitation magnétique pendant 24h, d'autres solvants ont été testés et on a constaté que le méthanol est le meilleur solvant pour cette synthèse car il donne des bons cristaux par rapport aux autres solvants.

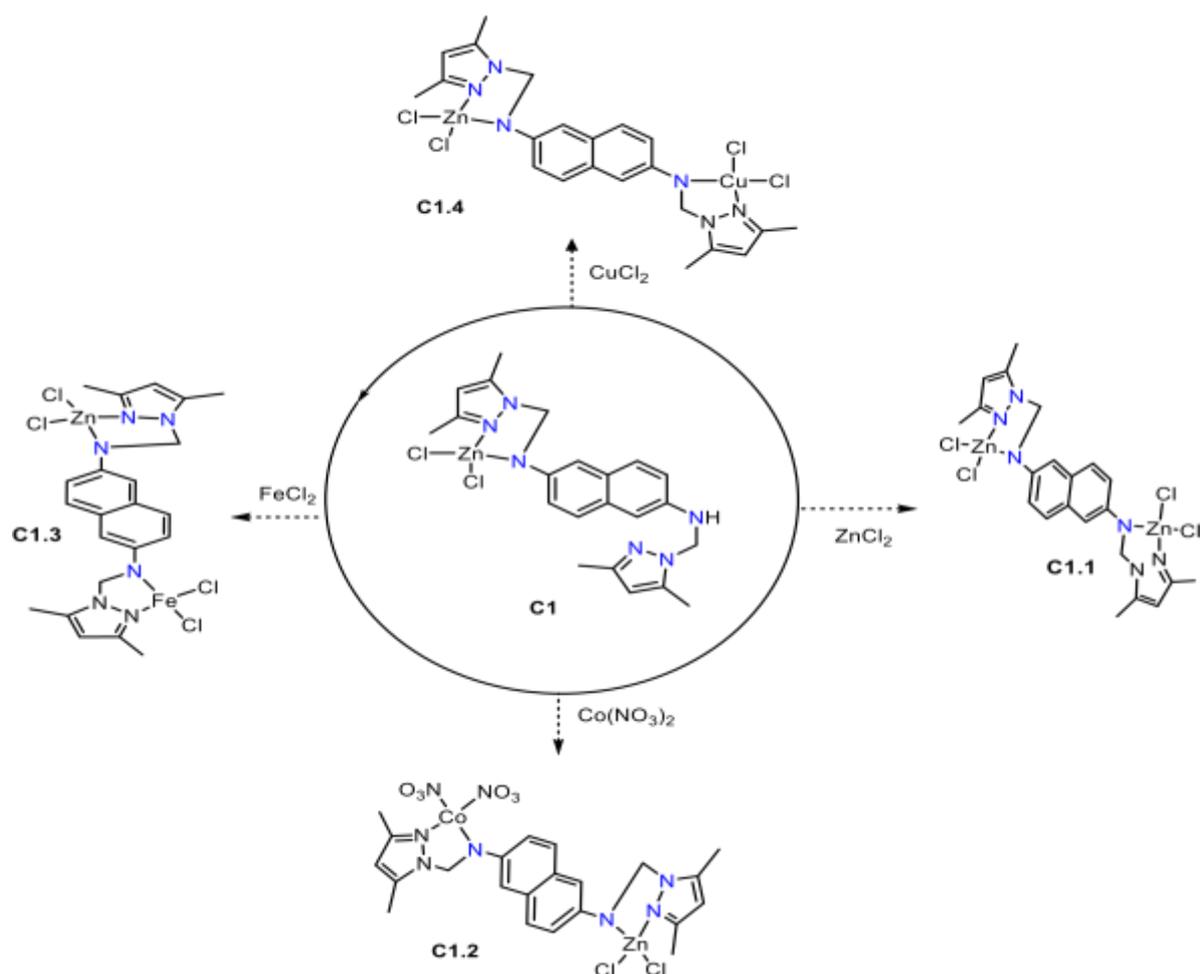


Schéma 13 : complexes C1.1, C1.2, C1.3 et C1.4

III.3.4.3. Complexations de ligand tétra denté avec ZnCl_2

Le composé **C2** est préparé à partir d'un équivalent de N2,N2,N6,N6-tetrakis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)naphthalène-2,6-diamine (**L2**) avec un équivalent de di chlorure de zinc dans le méthanol sous agitation magnétique pendant 24h à température ambiante le produit obtenu a été filtré et séché. Caractérisé par la mesure du point de fusion et spectroscopie UV-visible.

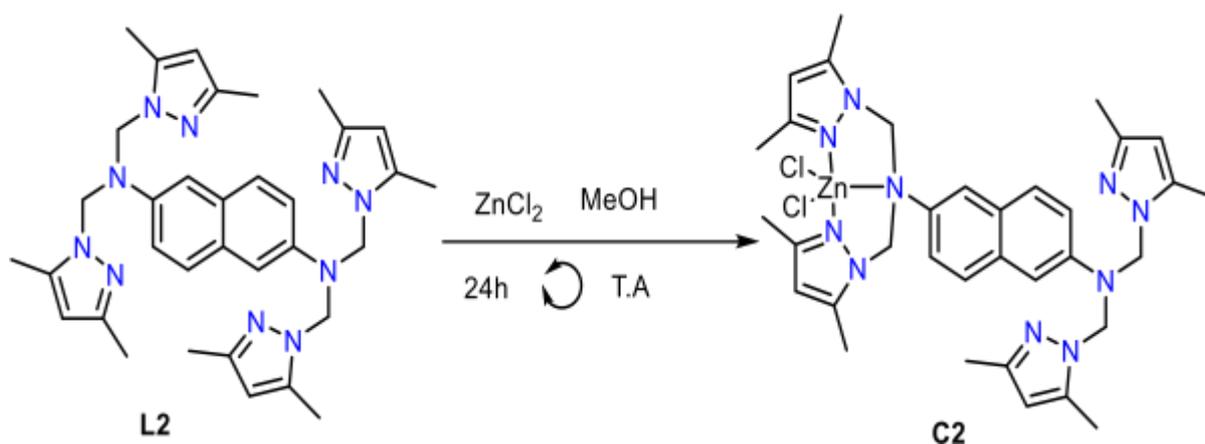


Schéma 14 : complexations de L2 avec ZnCl₂

III.3.4.4. Complexations de C2 avec ZnCl₂, CuCl₂, FeCl₂ et Co(NO₃)₂

Ces différents complexes ci-dessous ont été préparés à partir d'un équivalent de C2 et un équivalent de métal (ZnCl₂, CuCl₂, FeCl₂ et Co(NO₃)₂) dans le méthanol à température ambiante, sous agitation magnétique pendant 24h, d'autres solvants ont été testés et on a constaté que le méthanol est le meilleur solvant pour cette synthèse car il donne des bons cristaux par rapport aux autres solvants.

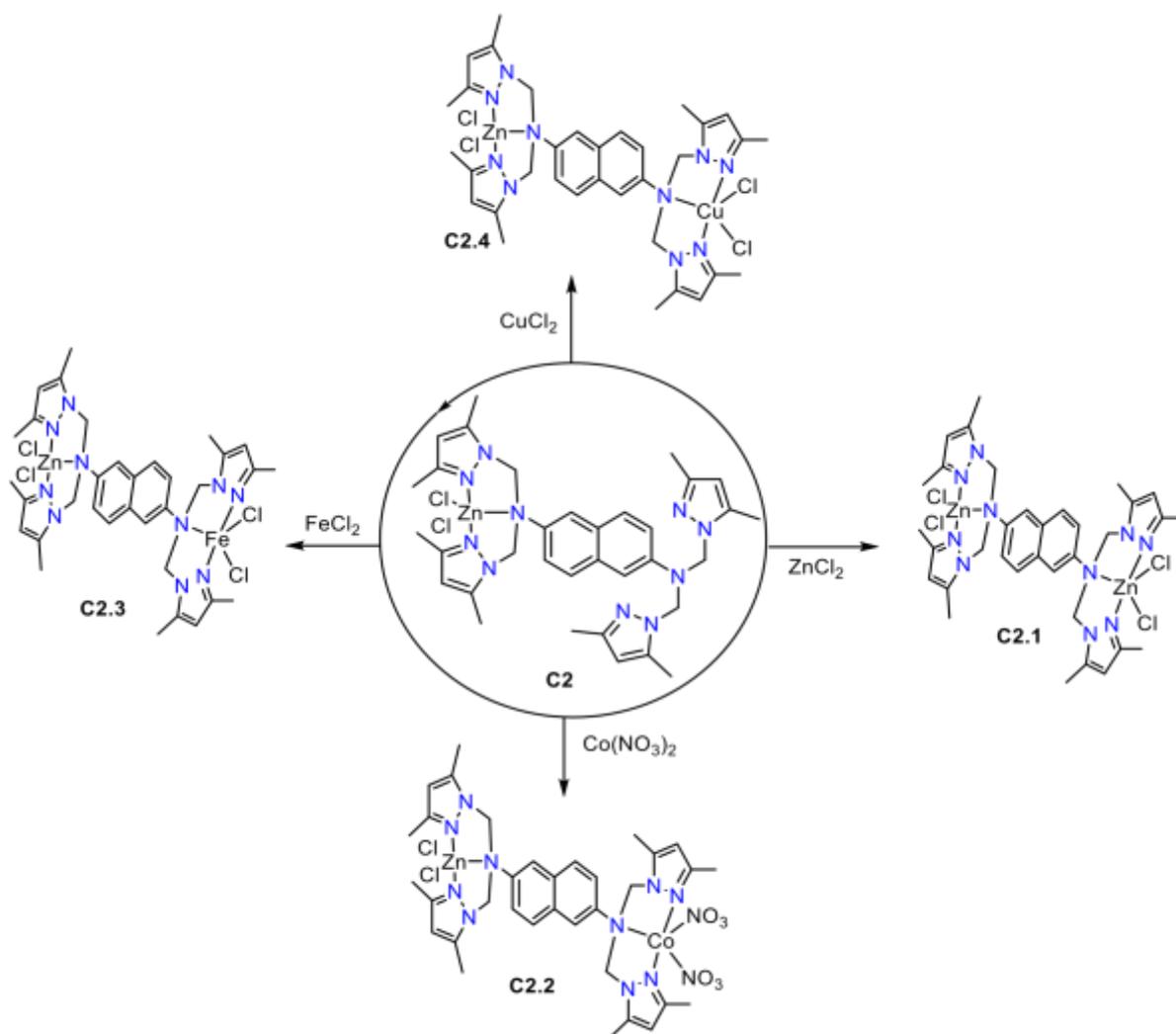


Schéma 15 : complexes C2.1, C2.2, C2.3 et C2.4

III.4. Résultats et discussions

III.4.1. Etude par spectroscopie UV- visible des composés L1, L2 et leurs complexes La

La spectrophotométrie UV-Visible est une méthode analytique quantitative et qualitative qui

consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique et la longueur d'onde d'absorption d'une substance chimique donnée en solution.

La relation de Beer-Lambert décrit qu'à une longueur d'onde λ donnée, l'absorbance d'une solution est proportionnelle à sa concentration et à la longueur du trajet optique (distance sur laquelle la lumière traverse la solution) alors, pour une solution limpide contenant une seule substance absorbant est : $A_{\lambda} = C \cdot l \cdot \epsilon_{\lambda}$

A_{λ} : L'absorbance de la solution pour la longueur d'onde λ (sans unité). C : Concentration de la substance absorbante ($\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$). l : Longueur de trajet optique (m). ϵ_{λ} : Coefficient d'extinction molaire de la substance à absorber la lumière la longueur d'onde λ ($\text{mol}^{-1} \cdot \text{m}^2$).

Les spectres d'absorption UV des ligands et leurs complexes ont été réalisés juste après dissolution des produits concernés. Le balayage a été effectué sur un intervalle de 200 à 1000 nm pour les complexes et 200 à 500 pour les ligands. Les spectres obtenus ont montré 2 bandes maximales d'absorption à l'exception C1 qui a montré une seule bande et C2.2 et C2.4 qui ont montré 3 bandes maximales. Les résultats obtenus sont reportés dans le **tableau 5** ci-dessous

Tableau 5 : Résultats des spectres UV/Vis des composés **L1**, **L2**, **C1-1.4** et **C2-2.4**

| Composés | L1 | L2 | C1 | C1.2 | C1.3 | C1.4 | C2 | C2.2 | C2.3 | C2.4 |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| A_{λ} (nm) | 233 | 233 | 350 | 350 | 350 | 395 | 370 | 350 | 350 | 300 |
| | 329 | 329 | | 970 | 970 | 970 | 970 | 970 | 750 | 750 |
| | | | | | | | | | 970 | 970 |

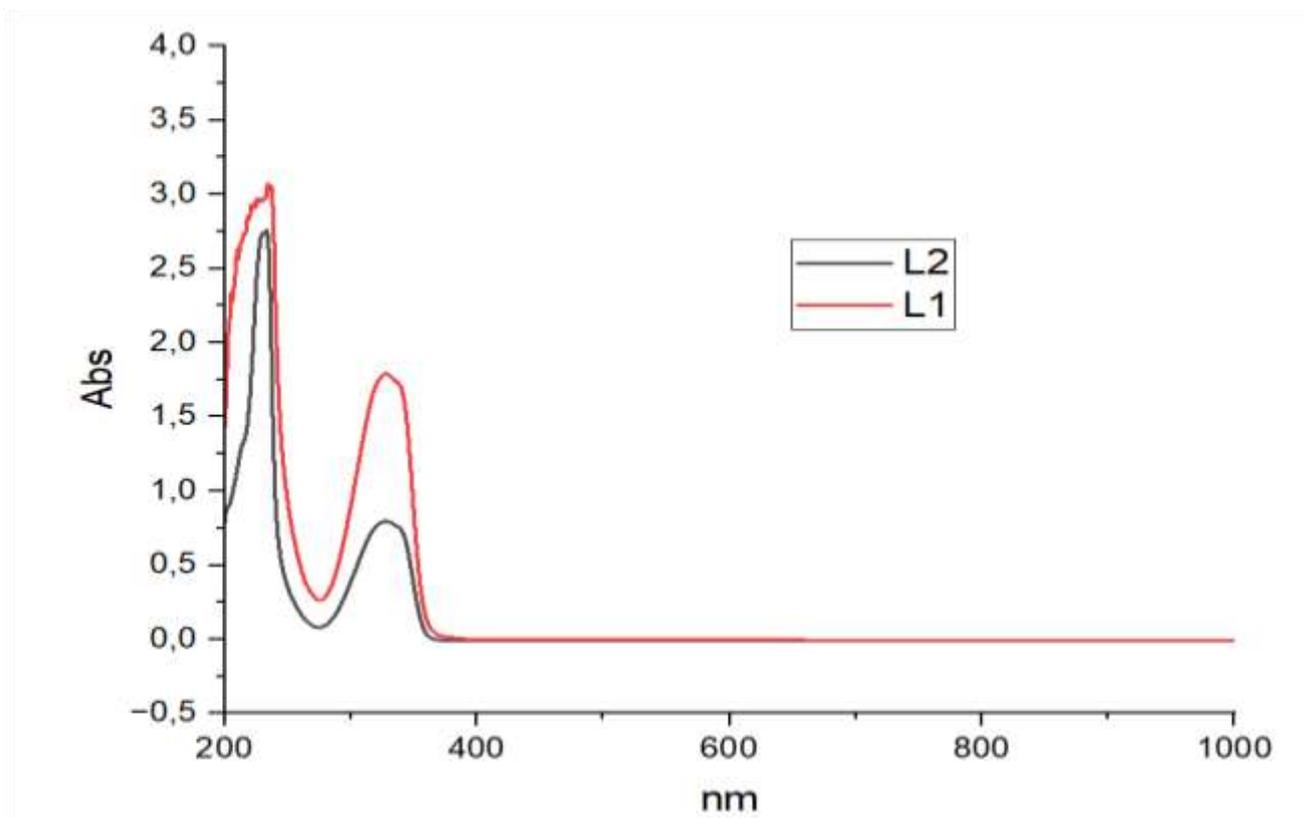
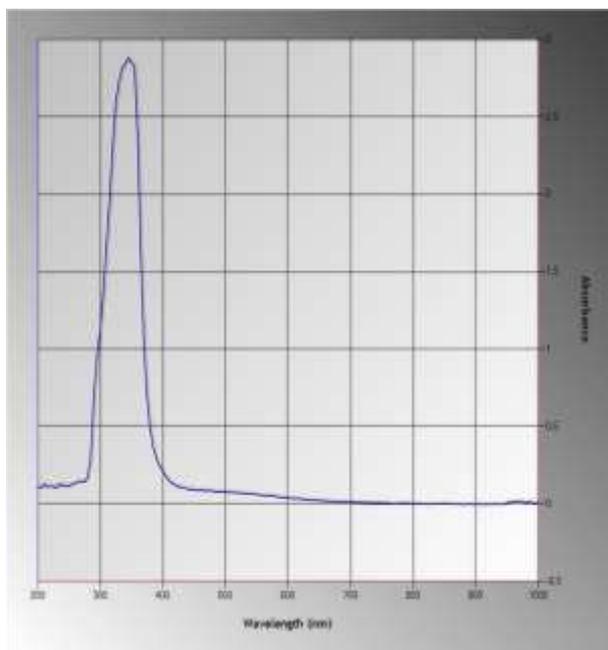
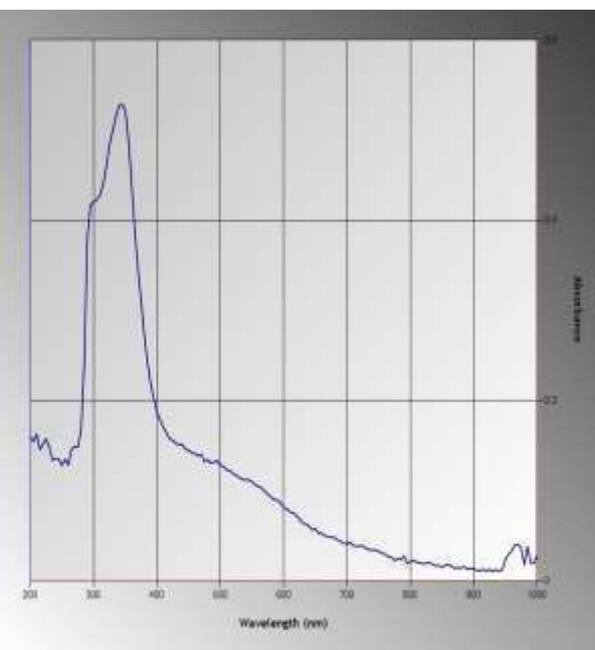


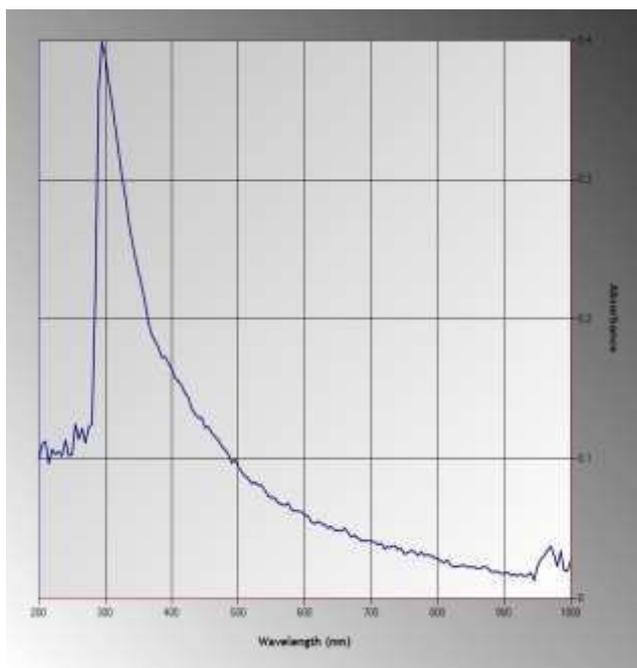
Figure 22 : Spectre UV-visible des ligands L1 et L2



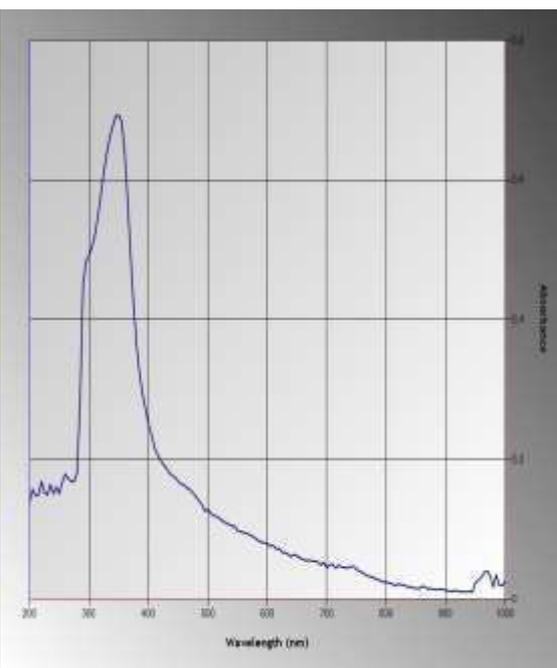
C1



C1.2

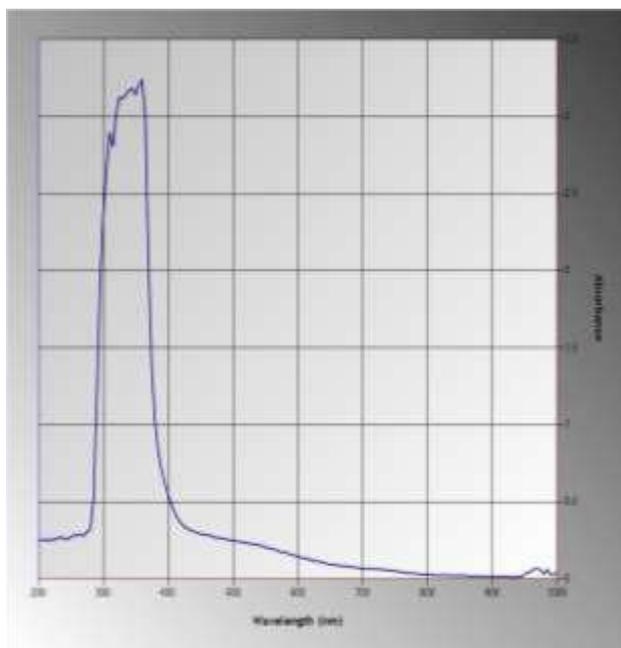


C1.3

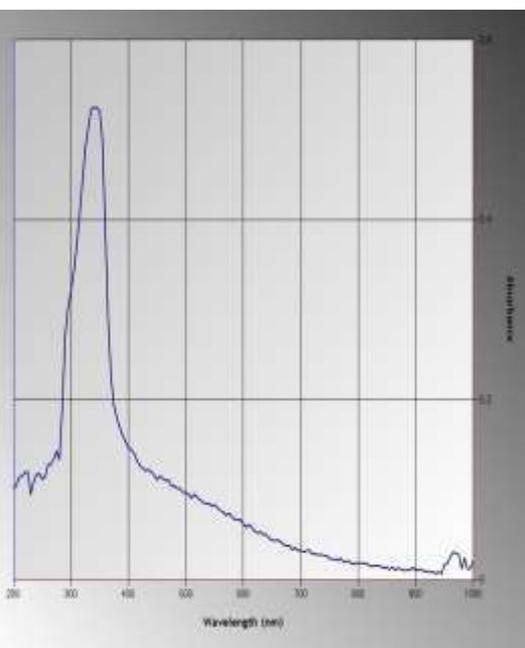


C1.4

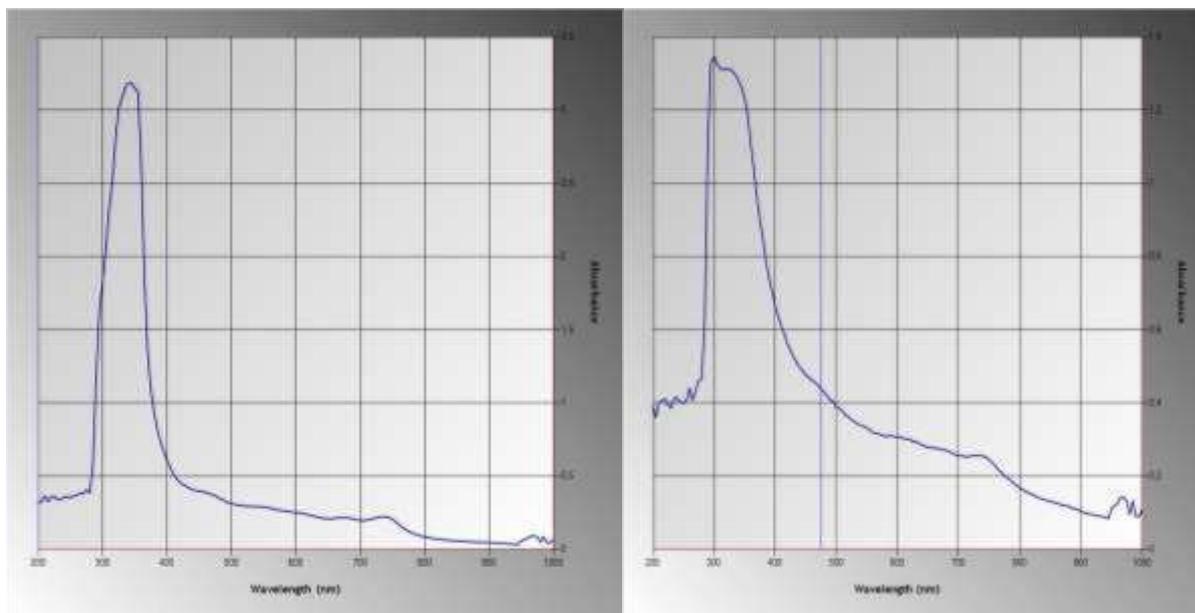
Figure 23 : Spectres UV-visible des Complexes C1, C1.2, C1.3, C1.4



C2



C2.2



C2.3

C2.4

Figure 24 : Spectres UV-visible des complexes **C2**, **C2.2**, **C2.3** et **C2.4** Le solvant qui a été utilisé pour les deux ligands **L1** et **L2** est le méthanol alors pour les huit complexes on a utilisé DMSO, avant chaque balayage on effectue la calibration de l'appareil UV-visible.

III.4.2. Etude par spectroscopie infrarouge des composés **L1** et **L2**

Comme pour toutes les techniques de spectroscopie, la spectroscopie infrarouge est employée pour l'identification de composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon, elle permet aussi l'identification d'un groupement fonctionnel.

Pour interpréter les courbes FTIR de N2,N6-bis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)naphthalène-2,6-diamine (**L1**) et de N2,N2,N6,N6-tétrakis((3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)naphthalène-2,6-diamine (**L2**), nous devons analyser les principales bandes d'absorption dans le spectre et les associer aux vibrations des groupes fonctionnels des molécules.

Voici une analyse des principales bandes présentes sur les spectres :

Entre 3600 et 3200 cm^{-1} : Cette région correspond aux vibrations d'élongation O-H ou N-H. La courbe (L1) montre une bande autour de 3400 cm^{-1} , ce qui indique la présence de groupes amine (N-H) et cette bande est absente dans la courbe (L2).

Vers 3100 à 3000 cm^{-1} : Cette région est typique des vibrations d'élongation C-H aromatiques. La présence de plusieurs bandes faibles dans cette région indique des vibrations C-H aromatiques, correspondant aux cycles naphthalène et pyrazole.

Entre 1600 et 1500 cm^{-1} : Les bandes dans cette région sont souvent attribuées aux vibrations de déformation N-H et C=C aromatiques.

Une bande autour de 1600 cm^{-1} indique la présence de cycles aromatiques et de vibrations de déformation N-H.

Entre 1500 et 1400 cm^{-1} : Cette région est typique des vibrations de déformation C-H et des vibrations de déformation du squelette aromatique.

Plusieurs bandes dans cette région suggèrent des contributions du squelette aromatique et des groupes substitués.

Entre 1300 et 1000 cm^{-1} : Cette région contient les vibrations d'élongation C-N, les vibrations de déformation C-H (pour les cycles aromatiques), et les vibrations C-H hors plan.

Des bandes importantes dans cette région sont cohérentes avec les groupes fonctionnels de la molécule, tels que les pyrazoles et les cycles aromatiques.

Entre 1000 et 500 cm^{-1} : Les bandes dans cette région sont souvent attribuées aux vibrations de torsion et de déformation hors plan des cycles aromatiques.

La courbe montre plusieurs bandes significatives dans cette région, ce qui est typique pour les structures aromatiques et les substitutions sur les cycles aromatiques.

En résumé, les courbes FTIR de **L1** et **L2** montrent des bandes caractéristiques des groupes N-H (**L1**), C-H aromatiques, et des vibrations du squelette aromatique. Ces observations sont cohérentes avec les structures attendues des molécules.

On a regroupé les bandes les plus importantes dans le tableau ci-dessous.

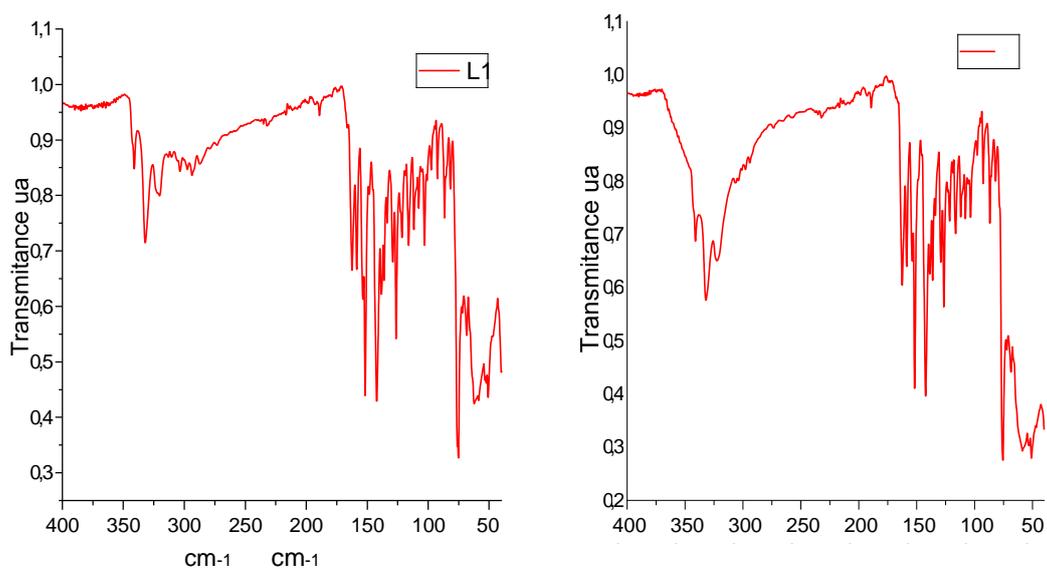


Figure 25 : Spectre IR des ligands L1 et L2

Tableau 6 : Bandes caractéristiques des ligands L1 et L2.

| Composé | N-H | C-H _{arom} | C=C _{def} et N-H _{def} | C-H _{def} et cycl arom | C-N |
|-----------|------|---------------------|--|---------------------------------|----------|
| L1 | 3400 | 3100-3000 | 1600-1500 | 1500-1400 | 1300-400 |
| L2 | - | 3100-3000 | 1600-1500 | 1500-1400 | 1300-400 |

III.4.3. Etudes spectroscopiques RMN¹H et ¹³C des L1 et L2

RMN du proton est l'application de la spectroscopie RMN du Proton, il est analogue à la

RMN du carbone 13 et permet d'identifier les atomes d'hydrogènes dans la molécule comme la

RMN du carbone 13 identifie les atomes des carbone dans la molécule. Voici les spectres des

¹H et ¹³C des **L1** et **L2**.

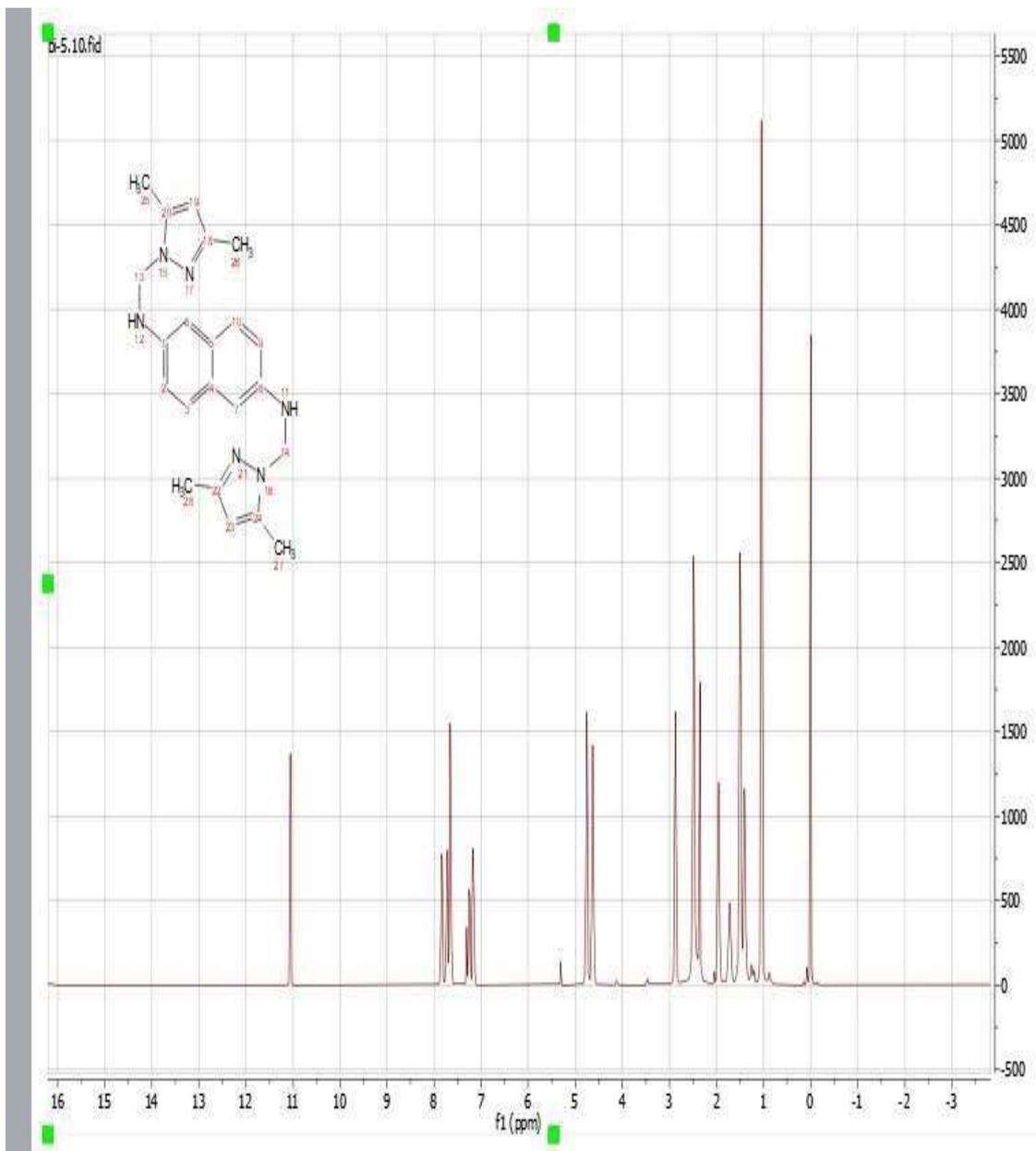


Figure 26 : Spectre RMN¹H de ligand L1

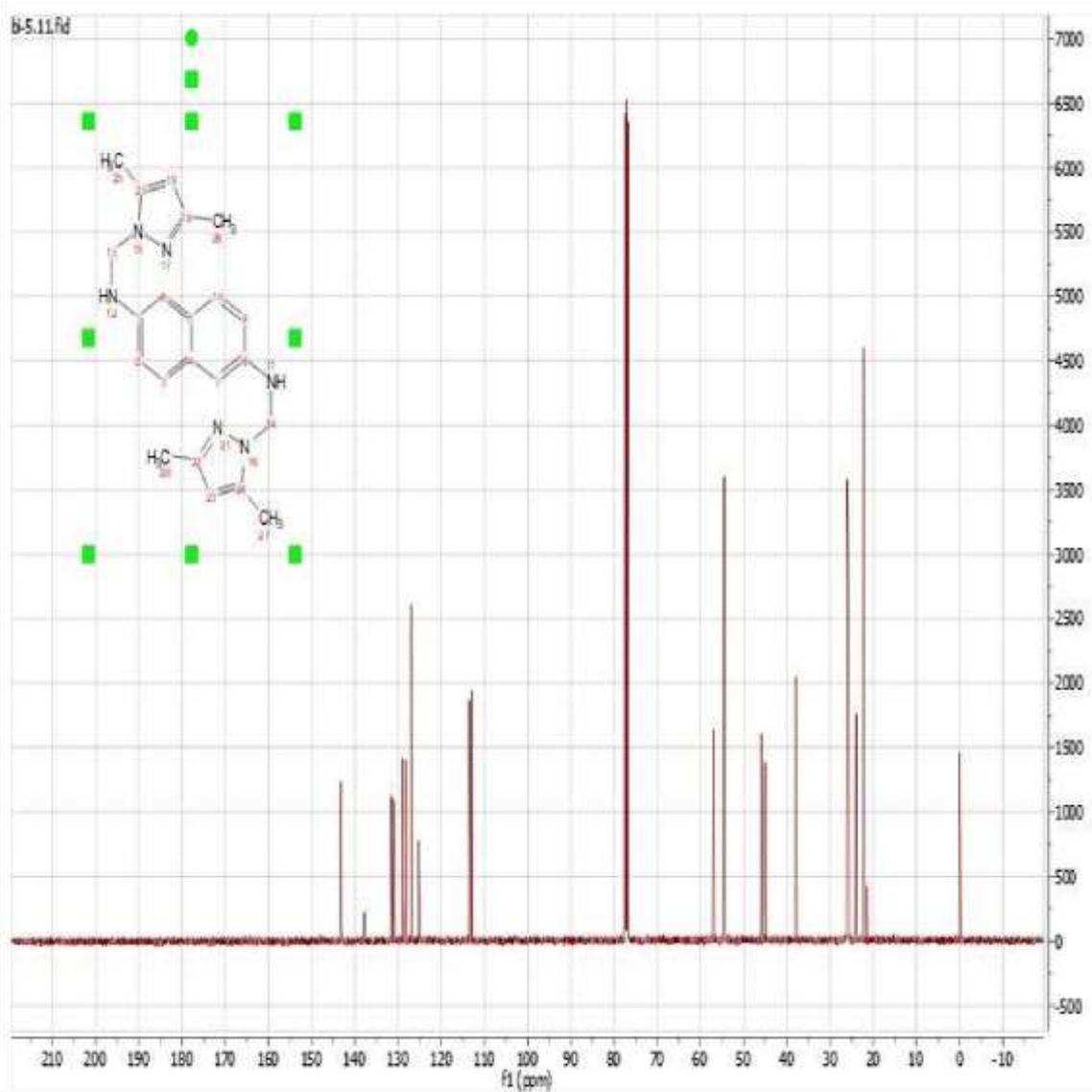


Figure 27 : Spectre RMN ^{13}C de ligand L1

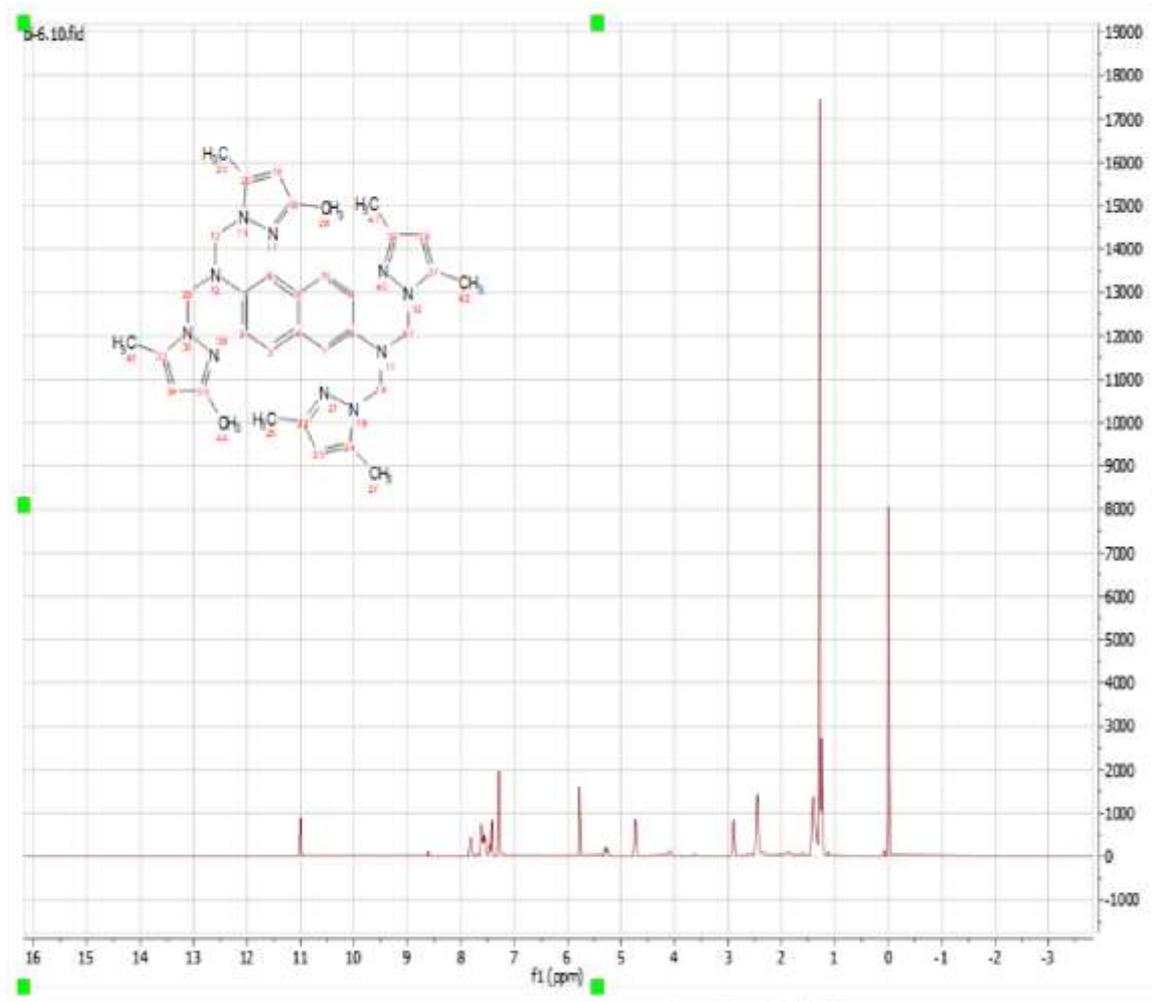


Figure 28 : Spectre RMN ^1H de ligand L2

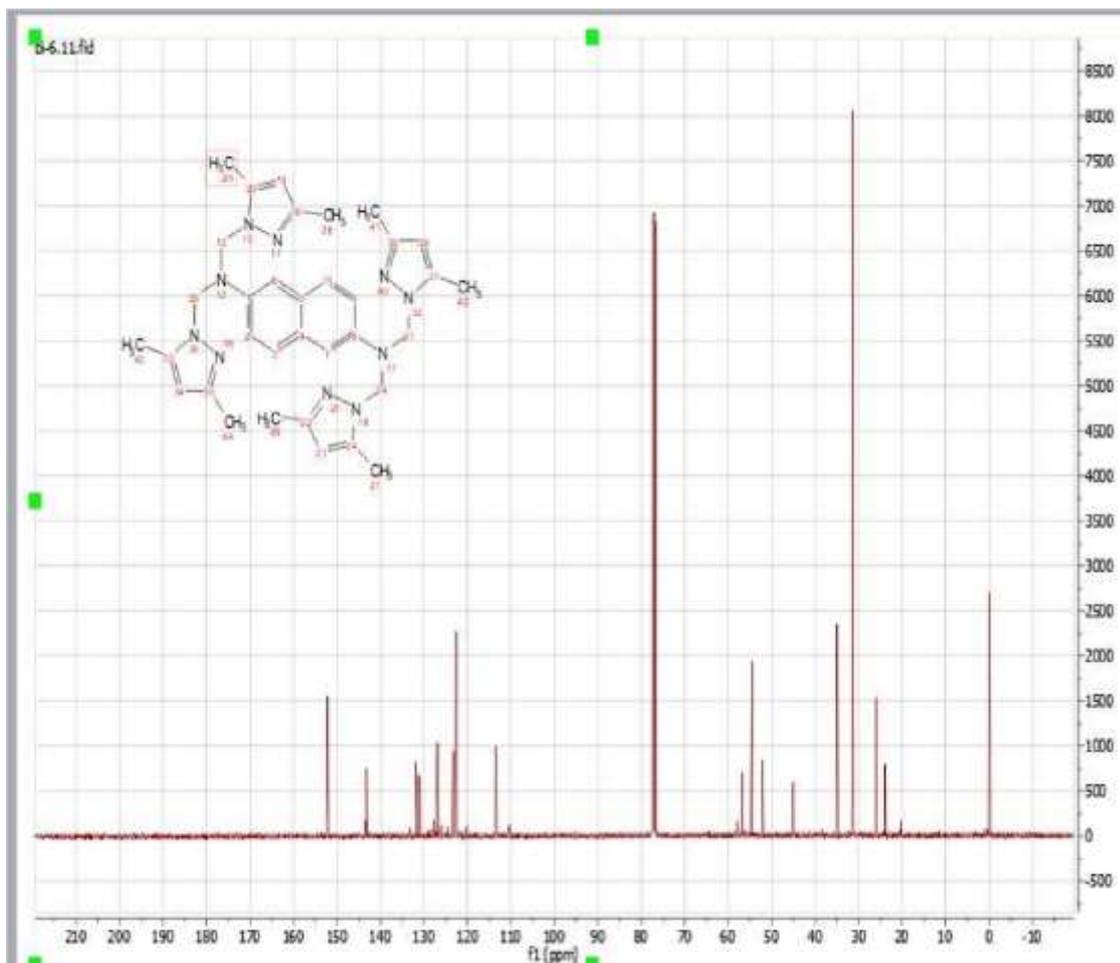


Figure 29 : Spectre RMN¹³C de ligand L2

Ces études spectroscopiques RMN du proton et de C13 ont été effectuées à la Faculté des Arts et sciences, Université İnönü en Türkiye le solvant de dissolution des échantillons est DMSO qui sort vers 3.5 ppm pour RMN¹H et vers 75 ppm pour RMN¹³C les déplacements chimiques des pics les plus importants sont indiqués dans les **tableaux 7** et **8**

Tableau 7: les groupements des protons du L1

| Groupement proton | N-H | CH _{naph} | CH _{naph} | CH _{pyr} | CH ₂ | CH ₃ | CH ₃ |
|-------------------|-----|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| D.ch. (ppm) | 7.9 | 7.25 | 5.25 | 4.8 | 2.5 | 2 | 1 |
| Multiplicité | t | d | s | s | d | s | s |

La seule différence entre les deux spectres c'est l'absence du pic N-H dans L2 et diminution de l'intensité.

Tableau 8 : les groupements des ¹³C du L1 et L2

| group | C=N | C _{naph-N} | C _{p-N} | C _{nph} | CH _{nph} | CH ₂ | CH ₃ | CH ₃ |
|-------|-----|---------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| d.ch | 137 | 133 | 128 | 126.7 | 113 | 77 | 26.6 | 20.3 |

III.5. Conclusion

De nouvelles séries de N,N,N',N'-tétradentate pyrazole avec une jonction N-CN ont été synthétisées en utilisant la condensation entre une partie pyrazole et 2,6-diaminonaphtalène. Leurs structures ont été caractérisées par ¹H, ¹³C NMR, Infrarouge et UV/vis. La nature de la multiplicité du signal N-CH₂-N a également été examinée. Nous envisagions de faire des tests biologiques, antifongiques et antibactériens pour ces composés. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre le mode d'action de cette classe de composés.

Conclusion Générale et perspectives

Comme annoncé dans l'intitulé de ce travail, les objectifs que nous nous sommes assignés sont la synthèse et l'étude de la structure des dérivés hétérocycliques (Pyrazoles) Pour cela après avoir réalisé une mise au point bibliographique sur les dérivés, pyrazoliques nous avons réalisé la synthèse du précurseur 1-hydroxy-3,5-diméthylpyrazole.

Dans un premier temps, Nous avons fait réagir l'acétylacétone avec l'hydrazine dans l'éthanol, afin d'obtenir Pyrazole (**1**). Le traitement de ce dernier avec formaldéhyde dans éthanol a permis d'accéder au 1-hydroxy-3,5-diméthylpyrazole (**2**). Etant des composés de départ, ces composés présentent des rendements différents et ils sont utilisés comme précurseurs hautement fonctionnalisés.

Par la suite, nous avons exploité la grande synthèse des complexations avec des métaux, qui ont été soumis en agitation pendant 24h ce qui mènent de façon spécifique aux produits **BI12** possédant des ligands pyrazoles et métal utilisé au départ. Ces produits ont été isolés avec des bons rendements.

En fin on a condensé ce précurseur avec 2,6-diaminonaphtalène et on a préparé des différents complexes avec ce dernier en le mélangeant avec différents métaux.

Tous les produits synthétisés (**1, 2, BI1-12, L1-L2, C1-4 et C2-4**) ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives (IR et UV/Visible).

Nos perspectives sont de poursuivre la caractérisation de ses produits en utilisant d'autres méthodes dont la chromatographie de masse et la RMN ^1H et ^{13}C et faire des applications biologiques, antifongiques et antibactériennes.

Références bibliographiques

- [1] H. M. Al-Maqtari, J. Jamalis, T. B. Hadda, M. Sankaranarayanan, S. Chander, N. A. Ahmad, H. Mohd Sirat, I. I. Althagafi, and Y. N. Mabkhot, "Synthesis, characterization, POM analysis and antifungal activity of novel heterocyclic chalcone derivatives containing acylated pyrazole," *Research on Chemical Intermediates*, vol. 43, no. 3, pp. 1893-1907, 2016, doi: 10.1007/s11164016-2737-y.
- [2] Y. A. Elshaier, A. Barakat, B. M. Al-Qahtany, A. M. Al-Majid, and M. H. Al-Agamy, "Synthesis of Pyrazole-Thiobarbituric Acid Derivatives: Antimicrobial Activity and Docking Studies," *Molecules*, vol. 21, no. 10, Oct 9 2016, doi: 10.3390/molecules21101337.
- [3] A. Barakat, A. M. Al-Majid, B. M. Al-Qahtany, M. Ali, M. Teleb, M. H. Al-Agamy, S. Naz, and Z. Ul-Haq, "Synthesis, antimicrobial activity, pharmacophore modeling and molecular docking studies of new pyrazole-dimedone hybrid architectures," *Chem Cent J*, vol. 12, no. 1, p. 29, Mar 14 2018, doi: 10.1186/s13065-018-0399-0.
- [4] F. Abrigach, Y. Rokni, A. Takfaoui, M. Khoutoul, H. Doucet, A. Asehraou, and R. Touzani, "In vitro screening, homology modeling and molecular docking studies of some pyrazole and imidazole derivatives," *Biomed Pharmacother*, vol. 103, pp. 653-661, Jul 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.061.
- [5] S. Tighadouini, R. Benabbes, M. Tillard, D. Eddike, K. Haboubi, K. Karrouchi, and S. Radi, "Synthesis, crystal structure, DFT studies and biological activity of (Z)-3-(3-bromophenyl)-1(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyprop-2-en-1-one," *Chem Cent J*, vol. 12, no. 1, p. 122, Nov 26 2018, doi: 10.1186/s13065-018-0492-4.
- [6] M. F. El Shehry, M. M. Ghorab, S. Y. Abbas, E. A. Fayed, S. A. Shedid, and Y. A. Ammar, "Quinoline derivatives bearing pyrazole moiety: Synthesis and biological evaluation as possible antibacterial and antifungal agents," *Eur J Med Chem*, vol. 143, pp. 1463-1473, Jan 1 2018, doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.046.
- [7] Z. H. Chohan, S. H. Sumrra, M. H. Youssoufi, and T. B. Hadda, "Metal based biologically active compounds: design, synthesis, and antibacterial/antifungal/cytotoxic properties of triazole-derived Schiff bases and their oxovanadium(IV) complexes," *Eur J Med Chem*, vol. 45, no. 7, pp. 2739-47, Jul 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.02.053.
- [8] Y. Kaddouri, F. Abrigach, E. B. Yousfi, M. El Kodadi, and R. Touzani, "New thiazole, pyridine and pyrazole derivatives as antioxidant candidates: synthesis, DFT calculations and molecular docking study," *Heliyon*, vol. 6, no. 1, p. e03185, Jan 2020, doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03185.
- [9] R. Aggarwal and S. Kumar, "5-Aminopyrazole as precursor in design and synthesis of fused pyrazoloazines," *Beilstein J Org Chem*, vol. 14, pp. 203-242, 2018, doi: 10.3762/bjoc.14.15.
- [10] K. Figarella, S. Marsiccobetre, I. Galindo-Castro, N. Urdaneta, J. C. Herrera, N. Canudas, and E. Galarraga, "Antileishmanial and Antitrypanosomal Activity of Synthesized Hydrazones, Pyrazoles, Pyrazolo[1,5-a]-Pyrimidines and Pyrazolo[3,4-b]-Pyridine," *Current Bioactive Compounds*, vol. 14, no. 3, pp. 234-239, 2018, doi: 10.2174/1573407213666170405121810.
- [11] R. O. Omondi, S. O. Ojwach, D. Jaganyi, and A. A. Fatokun, "(Pyrazolyl)pyridine ruthenium(III) complexes: Synthesis, kinetics of substitution reactions with thiourea and biological studies," *Inorganic Chemistry Communications*, vol. 94, pp. 98-103, 2018, doi: 10.1016/j.inoche.2018.06.006.
- [12] R. K. Bansal, R. Gupta, and M. Kour, "Synergy between Experimental and Theoretical Results of Some Reactions of Annelated 1,3-Azaphospholes," *Molecules*, vol. 23, no. 6, May 27 2018, doi: 10.3390/molecules23061283.
- [13] P. Ashok, S. Chander, T. K. Smith, R. Prakash Singh, P. N. Jha, and M. Sankaranarayanan, "Biological evaluation and structure activity relationship of 9-methyl-1-phenyl-9H-pyrido[3,4b]indole derivatives as anti-leishmanial agents," *Bioorg Chem*, vol. 84, pp. 98-105, Mar 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2018.11.037.

- [14] J. Benabdallah, Z. Setifi, F. Setifi, H. Boughzala, and A. Titi, "Crystal structure of tris-(2,2'-bipyridine)-cobalt(II) bis-(1,1,3,3-tetra-cyano-2-eth-oxy-propenide)," *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun*, vol. 75, no. Pt 2, pp. 142-145, Feb 1 2019, doi: 10.1107/S2056989018018261.
- [15] E. M. Mohi El-Deen, E. A. Abd El-Meguid, S. Hasabelnaby, E. A. Karam, and E. S. Nossier, "Synthesis, Docking Studies, and In Vitro Evaluation of Some Novel Thienopyridines and Fused Thienopyridine-Quinolines as Antibacterial Agents and DNA Gyrase Inhibitors," *Molecules*, vol. 24, no. 20, Oct 10 2019, doi: 10.3390/molecules24203650.
- [16] J. Liu, J. Zhou, F. He, L. Gao, Y. Wen, L. Gao, P. Wang, D. Kang, and L. Hu, *Eur J Med Chem*, vol. 192, p. 112189, Apr 15 2020, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112189.
- [17] F. Curreli, S. Ahmed, S. M. Benedict Victor, I. R. Iusupov, D. S. Belov, P. O. Markov, A. V. Kurkin, A. Altieri, and A. K. Debnath, "Preclinical Optimization of gp120 Entry Antagonists as anti-HIV-1 Agents with Improved Cytotoxicity and ADME Properties through Rational Design, Synthesis, and Antiviral Evaluation," *J Med Chem*, vol. 63, no. 4, pp. 1724-1749, Feb 27 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02149.
- [18] I. Dvoretzky, Richter, G.H., *J. Org. Chem.*, 15 (1950) 1285.
- [19] M. A. Landua, "Thesis, the Rice Institute," 1948.
- [20] J. Elguero, Espada, M., Ramdani, A., Tarrago, G.,, *J. Heterocyc. Chem.* 17 (1980) 137.
- [21] G. T. A. Ramdani, *Tetrahedron*, 37 (1981) 987.
- [22] W. L. Driessen, Synthesis of some new pyrazole-containing chelating agents," 1982.
- [23] R. H. W. a. P. E. Hexner, *Org. Synth., Coll. Vol. 4*, 351, 1963.
- [24] I. D. A. G. H. Richter, "Formaldehyde condensation in the pyrazole series,1950.
- [25] M. R. D. Malachowski, M. G. Davis, "The Synthesis of Tetrapyrazole Substituted Phenols," 1992.
- [26] M.-J. T. Shiann-Cherng Sheu, Ming-Chun Cheng, Tong-Ing Ho," Shie-Ming Peng" and YuanChuan Lin, "Synthesis, Properties and Molecular Structures of Iron(iii), Cobalt(ii), Nickel(ii), Copper(ii), Copper(i) and Zinc(ii) Complexes with N,N-Bis(pyrazol-I -ylmethyl) benzylamine," 1995.
- [27] N. B. L. Maria Daoudi, Driss Benjelloun, Abdelali Kerbal, Jean Pierre Launay, Jacques Bonvoisin, Joël Jaud, Mostafa Mimouni and Taibi Ben-Hadda, "Crystal Structure of N,N,N',N'- tetra [(3,5 - dimethyl-1-pyrazolyl) methyl]-para -phenylenediamine," 2003.
- [28] R. Touzani, A. Ramdani, T. Ben-Hadda, S. El Kadiri, O. Maury, H. L. Bozec, and P. H. Dixneuf, "Efficient Synthesis of New Nitrogen Donor Containing Tripods under Microwave Irradiation and without Solvent," *Synthetic Communications*, vol. 31, no. 9, pp. 1315-1321, 2001, doi: 10.1081/scc-100104040.
- [29] I. R. Bouabdellah, A.; Zidane, I.;, "Synthèse de Nouveaux Ligands Bicentriques a Base de Tripodes et Quinoxalines, Rapport de DESA, Université Med Premier," 2001.
- [30] C.S Evelyn, Pyrazole: Composé organique, Hétérocycle, Aromaticité, Atome, Carbone, Azote. 2012: Fec Publishing.
- [31] J. Elguero, 4.04 - Pyrazoles and their Benzo Derivatives, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky and C.W. Rees, Editors. 1984, Pergamon: Oxford. p. 167-303.
- [32] J. Elguero, 3.01 - Pyrazoles, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A.R. Katritzky, C.W. Rees, and E.F.V. Scriven, Editors. 1996, Pergamon: Oxford. p. 1-75. [34] A. Ramdani, and G. Tarrago, Polypyrazolic macrocycles-I: A study of the polycondensation of 3-chloromethyl-3'(5'),5-dimethyl-5'(3)-pyrazolyl-1-pyrazole. *Tetrahedron*, 1981. 37(5): p. 987 990.
- [35] S. Trofimenko, Coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. *Chemical Reviews*, 1972. 72(5): p. 497-509.156

- [36] S. Trofimenko, The Coordination Chemistry of Pyrazole-Derived Ligands, in Progress in Inorganic Chemistry, S.J. Lippard, Editor. 1986, John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA. p. 115-210.
- [37] R.H. Wiley, and L.C. Behr, Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings. 1967.
- [38] A. Ramdani, and G. Tarrago, *Polypyrazolic macrocycles—I: A study of the polycondensation of 3-chloromethyl-3'(5'),5-dimethyl-5'(3)-pyrazolyl-1-pyrazole*. Tetrahedron, 1981. **37**(5): p. 987-990. 20. Trofim
- [39] L. Prodi, Luminescent chemosensors: from molecules to nanoparticles. New Journal of Chemistry, 2005. 29(1): p. 20-31. 157
- [40] R. Méallet-Renault, Caractérisation de billes de latex fluorescentes pour l'élaboration de nanocapteurs. 2000, École normale supérieure de Cachan-ENS Cachan.
- [41] C.N. Desai; V.V. Jshi; K.M. Rajpara ; H.V. Vaghani; H.M. Satodiya; journal of fluorine chemistry ; 142; 67; **2012**.
- [42] C.Rakesh; S.Ujjwal; A. AnshuA; C. S. Prabodh; R.Vijayaraj Acta. Poloniae Pharmaceutica. Drug Research; 67; 1; 55; **2010**.
- [43] J.D.Loudon; Elsevier Publishing Company; New York; **1957**.
- [44] F.Razieh; H. Aliyan; M.Bordbar; E.Mohammadi; Catalysis Journal; 2; 3; 79 ; **2010**. [45] M. M.El-enani; E. M. S.ieEl-meli; N. A.Abdou; H. B.El-nassanh; Oriental Journal of Chemistry; 26; 4; 1265; **2010**.
- [46] S.Deepak; A.Rarshit; V.Ritu; the Pharma. Innovation Journal; 3; 10; 05; **2014**.
- [47] A. Ganesh; Int. J. Pharm. Bio. Sci.; 4; 2; 727; 2013.
- [48] R.Tajlur; A. K.Mohd; A.Bahar; Inter. Jour. Phar. Sci. Res.; 5; 8; 3226; **2014**.
- [49] S. Jayashreeb; S.Arora; K.N.Venrugopala; Asian Journal of Chemistry; 20; 1; 1; **2008**. [50] E.M.Sharshira; N.M.M.Hammada; American Journal of Organic Chemistry; 2; 3; 69; **2012**.
- [51] T.Eicher; S.Hauptmann; Edition George Thieme Verlag Stuttgart-New York; 179; **1995**.
- [52] S.Benupani; Thèse de Master; synthesis, caractérisation and biological évaluation of pyrazoline dérivatives Université de Jadavpur Inde; **2011**.
- [53] M.Abubaker Abu; L.Osman; H.Azhari; M.H.Nour Daffallah ; A.Ali Hassen; A.E.M.Saeed; Der Pharmacia Letter; 8; 1; 8; **2016**.
- [54] R. Fusco, The chemistry of heterocyclic compounds. 1967, New York: Interscience Publishers.
- [55] S.Trofimenko, Coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. Chemical reviews, 1972. **72**(5): p. 497-509.
- [56] S. Trofimenko, Boron-pyrazole chemistry. Journal of the American Chemical Society, 1966. **88**(8): p. 1842-1844.
- [57] S. Trofimenko, The coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. Prog. Inorg. Chem, 1986. **34**: p. 115-210.
- [58] R. Mukherjee, Coordination chemistry with pyrazole-based chelating ligands: molecular structural aspects. Coordination Chemistry Reviews, 2000. **203**(1): p. 151-218.
- [59] S. Trofimenko, Recent advances in poly (pyrazolyl) borate (scorpionate) chemistry. Chemical reviews, 1993. **93**(3): p. 943-980.
- [60] N. Kitajima and W. B. Tolman, Coordination chemistry with sterically hindered hydrotris (pyrazolyl) borate ligands: organometallic and bioinorganic perspectives. Progress in Inorganic Chemistry, Volume 43, 1995: p. 419-531.
- [61] S. Trofimenko, Geminal poly (1-pyrazolyl) alkanes and their coordination chemistry. Journal of the American Chemical Society, 1970. **92**(17): p. 5118-5126.

- [62] K. Niedenzu and S. Trofimenko, Pyrazole derivatives of boron. *Structural Chemistry of Boron and Silicon*, 1986: p. 1-37.
- [63] C. Pettinari, A. Tăbăcaru, and S. Galli, Coordination polymers and metal–organic frameworks based on poly (pyrazole)-containing ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 2016. **307**: p. 1-31.
- [64] V. García-López, M. Palacios-Corella, M. Clemente-León, and E. Coronado, Iron (II) complex of 2-(1H-pyrazol-1-yl) pyridine-4-carboxylic acid (ppCOOH) suitable for surface deposition. *Journal of Coordination Chemistry*, 2018: p. 1-13.
- [65] O. Shakirova, N. Kuratieva, E. Korotaev, L. Lavrenova, A. Ovsyannikov, I. Antipin, and S. Solovieva, Synthesis, Crystal Structures and High-Temperature SpinCrossover of New Inclusion Compounds of Iron (II) tris (pyrazol-1-yl) methane complex with psulfonatocalix [4] arene. *Inorganica Chimica Acta*, 2018.
- [66] S. Biju, Shubha S. Kumar, and V. Sadasivan, Synthesis, spectral and single crystal X-ray characterization of 5-(2-(2, 3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-2, 5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) hydrazono) pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-trione and its copper (II) complexes. *Polyhedron*, 2018. **144**: p. 210-218.
- [67]. K. Ding, Z. Zhou, S. Zhou, Y. Yuan, K. Kim, T. Zhang, X. Zheng, F. Zheng, and C. Zhan, Design, synthesis, and discovery of 5-((1, 3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl) methylene) pyrimidine-2, 4, 6 (1H, 3H, 5H)-triones and related derivatives as novel inhibitors of mPGES1. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2018.
- [68]. I. Alkorta, F. Reviriego, J. Elguero, M. Á. Monge, and E. Gutiérrez-Puebla, The structure of 2, 4, 6-tris (1H-pyrazol-1-yl)-1, 3, 5-triazine in the solid state: on polymorphs, pseudopolymorphs and co-crystals. *Structural Chemistry*, 2018. **29**(1): p. 15-21. [69] S.Sujin, C.Hyungwoo, L.Hyosun, N.Saira, and K.Younghak, Zinc (II) complexes containing N'-aromatic group substituted N, N', N-bis ((1H-pyrazol-1-yl) methyl) amines: Synthesis, characterization, and polymerizations of methyl methacrylate and rac-lactide. *Journal of Coordination Chemistry*, 2018(just-accepted): p. 1-38.
- [70] R.T. Pardasani and P. Pardasani, Magnetic properties of nickel (II) complex with 1, 4, 7tris (pyrazol-3ylmethyl)-1, 4, 7-triazacyclononane, in *Magnetic Properties of Paramagnetic Compounds*. 2017, Springer. p. 1405-1406.
- [71]. S.Trofimenko, Boron-pyrazole chemistry. IV. Carbon-and boron-substituted poly [(1pyrazolyl) borates]. *Journal of the American Chemical Society*, 1967. **89**(24): p. 62886294.
- [72]. S. Shin, S. Hyun Ahn, M. J. Jung, Saira Nayab, and L.Hyosun, Synthesis, structure and methyl methacrylate polymerization of cobalt (II), zinc (II) and cadmium (II) complexes with N, N', Nbidentate versus N, N', N-tridentate N, N', N-bis ((1H-pyrazol-1-yl) methyl) amines. *Journal of Coordination Chemistry*, 2016. **69**(16): p. 2391-2402.
- [73]. F. K. Keter J. Darkwa, Perspective: the potential of pyrazole-based compounds in medicine, *Biometals* (2012) 25:9–21, DOI 10.1007/s10534-011-9496-4
- [74] K. Starcevic, M. Kralj, K. Ester, I. Sabol, M. Grce, K. Pavelic, G. Karminski-Zamola. *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 4419-4426. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.032>
- [75] S.K. Gupta, S.S Pancholi, M.K, Gupta, D. Agarwal, M.P. Khinchi. *J. Pharm. Sci. &Res.* 2 (2010) 228-231.
- [76] K. Karrouchi, S. Radi, Y. Ramli, J. Taoufik, Y. N. Mabkhot, F. A. Al-aizari et M. Ansar. *Molecules*. 23 (2018) 134. DOI: [10.3390/molecules23010134](https://doi.org/10.3390/molecules23010134).
- [77] J. Reedijk. *Comprehensive Coordination Chemistry* (Eds.: G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty), Pergamon, Oxford.2 (1987).

- [78] C. Pettinari, F. Marchetti, C. Santini, R. Pettinari, A. Drozdov, S. Troyanov, G. A. Battiston et R. Gerbasi, *Inorg. Chim. Acta*, 315 (2001) 88.
- [79] W. G. Haanstra, Ph.D. Thèse, Université de Leyde, 2300 RA Leiden, Pays-Bas, 1991. [80] T.K. Paine, E. Rentschler, T. Weyhermüller, P. Chaudhuri, *Eur. J. Inorg. Chem.* (2003) 3167.
- [81] J. E. Cosgriff et G. B. Diacre, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37 (1998) 286.
- [82] V. Hanot, T. Robert, *Coord. Chem.* 32 (1994) 349; doi.org/10.1080/00958979408024254 [83] J.E. Pate, R.W. Cruse, K.D. Karlin, E.I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2624.
- [84] W. G. Haanstra, W. A. J. W. van der Donk, W. L. Dreissen, J. Reedijk, J. S. Bois et M. G. B. Drew, *J. Chem. Soc. Dalton*, (1990) 3123.
- [85] X.-Y. Xu, J.-L. Chen, Q.-H. Luo, M.-C. Shen, X.-Y. Huang, Q.-J. Wu, *Polyhedron* 16 (1997) 223; DOI:[10.26434/chemrxiv-2023-w78g3-v3](https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2023-w78g3-v3)
- [86] J.F. Bai, A.V. Virovets, M. Scheer, *Science* 300 (2003) 781;
- [87] M. Yoshitake, M. Nishihashi, Y. Ogata, K. Yoneda, Y. Yamada, H. Sakiyama, A. Mishima, M. Ohba, M. Koikawa, *Polyhedron* 136 (2017) 136;
- [88] A. Zouni, H.T. Witt, J. Kern, P. Fromme, N. Krauss, W. Saenger, P. Orth, *Nature* 409 (2001) 739; K.N. Ferreira, T.M. Iverson, K. Maghlaoui, J. Barber, S. Iwata, *Science* 303 (2004) 1831; Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, *Nature* 473 (2011) 55.
- [89] M. Kumar, V.J. Aran, P. Navarro, *Tetrahedron Lett.* 36 (1995) 2161. [doi:10.1016/S00404039\(97\)10729-8](https://doi.org/10.1016/S00404039(97)10729-8).
- [90] E. I. Salomon, U. M. Sundaram et T. E. Machonkin, *Chem. Rev.*, 96 (1996) 2563.
- [91] L. Fu, L. Chen, H. Yuan, Y. Chen, B. Li, *Inorg. Chem. Commun.* 106 (2019) 180;
- [92] S. Mukhopadhyay, S.K. Mandal, S. Bhaduri, W.H. Armstrong, *Chem. Rev.* 104 (2004) 3981
- [93] R. Mukherjee, *Coord. Chem. Rev.*, 203 (2000) 151.
- [94] R. C. Elderfield, (Ed.), *Heterocyclic Compounds*, John Wiley, New York 1959, p. 565.
- [95] G. Aromí, A.S. Batsanov, P. Christian, M. Helliwell, O. Roubeau, G.A. Timco, R.E.P. Winpenny, *Dalton Trans.* (2003) 4466. DOI:[10.1039/c4dt00306c](https://doi.org/10.1039/c4dt00306c)
- [96] P. Gamez, J. von Harras, O. Roubeau, W. L. Driessen et J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, 324 (2001) 27.
- [97] L. Qiao, M. Song, A. Geng, S. Yao, *Chin. Chem. Lett.* 30 (2019) 1273.
- [98] I. Warad, A. Barakat, *J. Mol. Struct.* 1134 (2017) 17e24. [99] F. Mani, *Coord. Chem. Rev.* 120 (1992) 325.
- [100] M.D. K€ark€as, O. Verho, E.V. Johnston, B. Åkermark, *Chem. Rev.* 114 (2014) 11863; S. Berardi, S. Drouet, L. Francas, C. Gimbert-Surinach, M. Guttentag, C. Richmond, T. Stoll, A. Llobet, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 7501; T. Zhang, W. Lin, *Chem. Soc. Rev.* 43 (2014) 5982;
- [101] E. C. Plappert, T. Stumm, H. van der Bergh, R. Hauert et K.-H. Dahmen, *Chem. Vap. Dépôts*, 3 (1997) 37.
- [102] I. Dvoretzky, G.H. Richter, *J. Org. Chem.* 15 (1950) 1285 ; (b) R. Touzani, A. Ramdani, T. Ben Hadda, S. El Kadiri, O. Maury, H. Le Bozec, P.H. Dixneuf, *Synth. Commun.* 31 (2001) 1315. DOI:[10.1016/j.arabjc.2010.07.013](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.07.013)
- [103] B.F. Abrahams, T.A. Hudson, R. Robson, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 7095 doi.org/10.1002/aoc.5493
- [104] A. Bekkouch, M. Merzouki, H. El Mostafi, A. Elhessni, A. Challioui, A. Mesfioui, & R. Touzani, (2024). Potential inhibition of ALDH by argan oil compounds, computational approach by docking, ADME and molecular dynamics. *Moroccan Journal of Chemistry*, 12(2), 676-695.

- [105] Z.Abbaoui, M.Merzouki, I.Oualdi, A.Bitari, A.Oussaid, A.Challoui, ... & W.A.Diño, (2024). Alzheimer's disease: In silico study of rosemary diterpenes activities. *Current Research in Toxicology*, 100159.
- [106] M.Merzouki, L.Bourassi, R. Abidi, B.Bouammali, L.Elfarh, R.Sabbahi, & A.Challoui, (2024). Deciphering the SARS-CoV-2 Delta Variant: Antiviral Compound Efficacy by Molecular Docking, ADMET, and Dynamics Studies, *Mor. J. Chem*, 12(3), 1153-1171. [107] R. Touzani, M.Haibach and all, www.elsevier.com/locate/poly, Synthesis and structural characterization of new polynuclear complexes of 1-hydroxymethyl-3,5-dimethylpyrazole with Ni(II) and Fe(II), *Polyhedron* 30 (2011) 2530–2534[35] Merzouki, M., Challoui, A., Bourassi, L., Abidi, R., Bouammali, B., & El Farh, L. (2023). In silico evaluation of antiviral activity of flavone derivatives and commercial drugs against SARS-CoV-2 main protease (3CLpro). *Moroccan Journal of Chemistry*, 11(1), J-Chem.
- [108] M.Merzouki, L.Bourassi, R.Abidi, B.Bouammali, L.Elfarh, R.Sabbahi, & A.Challoui (2024). Deciphering the SARS-CoV-2 Delta Variant: Antiviral Compound Efficacy by Molecular Docking, ADMET, and Dynamics Studies, *Mor. J. Chem*, 12(3), 1153-1171.
- [109] Cherriet, S., Merzouki, M., El-Fechtali, M., Loukili, E., Challoui, A., Soulaymani, A., ... & Ouasghir, A. (2023). In Silico Investigation of Aristolochia longa Anticancer Potential against the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in the Tyrosine Kinase Domain. *Moroccan Journal of Chemistry*, 11(04), 11-4.
- [110] J.E.Bol; W.L.Driessen, J.Reedijk, Synthesis and crystal structure of a dinuclear copper (II) complex with a novel tetrapyrazolyl macrocycle. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, (13), 1365.
- [111] F. Fernández-Lázaro; J.D.Mendoza; O.Mó; S.RodríguezMorgade; T. Torres; M.Yáñez; J.Elguero, Phthalocyanine analogues. Part 1. Synthesis, spectroscopy, and theoretical study of 8,18-dihydrodibenzo[b,l]-5,7,8,10,15,17,18,20-octa-azaporphyrin and MNDO calculations on its related Huckel heteroannulene. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, (7), 797. [112] M.A.Perez; J.M.Bermejo, Synthesis of multidentate 1,3,4 oxadiazole-, imine-, and phenol-containing macrocycles. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58(9), 2628-2630.
- [113] S.Trofimenko, Coordination chemistry of pyrazole-derived ligands. *Chem. Rev.*, **1972**, 72(5), 497-509.
- [114] S.Trofimenko, The Coordination Chemistry of Pyrazole-Derived Ligands. In *Prog. Inorg. Chem.*, Lippard, S. J., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **1986**; Vol. 34, pp. 115-210.
- [115] T.Gupta; S.Dhar; M.Nethaji; A.R.Chakravarty, Bis (dipyridophenazine) copper (II) complex as major groove directing synthetic hydrolase. *Dalton Trans.*, **2004**, (12), 1896-1900.
- [116] B.M.Zeglis; V.C.Pierre; J.K.Barton, Metallo-intercalators and metallo-insertors. *Chem. Commun.*, **2007**, (44), 4565-4579.
- [117] M.S.Saini; A.Kumar; J.Dwivedi; R.A.Singh, review: Biological significances of heterocyclic compounds. *Int. J. Pharma Sci. Res.*, **2013**, 4 (3), 66-77.
- [118] R.Aggarwal; V.Kumar; R.Kumar; S.P.Singh, Approaches towards the synthesis of 5aminopyrazoles. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 179-97.
- [119] M.I.El-Gamal; OH, C.-H. Design and synthesis of 3-(3-Chloro-4substituted phenyl)-4(pyridin-4-yl)-1Hpyrazole- 1-carboxamide derivatives and their antiproliferative activity against melanoma cell line. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2011**, 32(3), 821-828.
- [120] L.N.Jungheim, Bicyclic pyrazolidinone antibacterial agents. Synthesis of side chain analogues of carbapenems PS-5 and thienamycin. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(15), 1889-1892.

- [121] G.Menozzi; L.Mosti; P.Fossa; F.Mattioli; M.Ghia, Dialkylaminoalkyl ethers of phenyl(5-substituted 1-phenyl-1Hpyrazol-4-yl) methanols with analgesic and anti-inflammatory activity. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*(3), 963-968.
- [122] H.G.Garg; A.Singhal; J.M.LMathur, Synthesis and biological activity of 1,5-diphenyl-4-arylazopyrazoles and 5,5-dimethylcyclohexane-1,2,3-trione bishydrazones. *J. Pharm. Sci.*, **1973**, *62*(3), 494-496.
- [123] R.N.Comber; R.J.Gray; J.A.Secretist Iii, Acyclic analogues of pyrazofurin: syntheses and antiviral evaluation. *Carbohydr. Res.*, **1992**, *216*(0), 441-452.
- [124] V.J.Bauer; H.P.Dalalian; W.J.Fanshawe; S.R.Safir; E.C.Tocus; C.R.Boshart, 4-[3(5)Pyrazolyl]pyridinium salts. A new class of hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*(5), 981-984.
- [125] A.A.Bekhit; H.M.A.Ashour; A.A.Guemei, Novel Pyrazole Derivatives as Potential Promising Anti-inflammatory Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm.*, **2005**, *338*(4), 167-174.
- [126] I.Dvoretzky; G.H.Richter, Formaldehyde condensation in the pyrazole series. *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*(6), 1285-1288.
- [127] R.Touzani; A.Ramdani; T.Ben-Hadda; S.El Kadiri; O.Maury; H.L.Bozec; P.H.Dixneuf, Efficient synthesis of new nitrogen donor containing tripods under microwave irradiation and without solvent. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (9), 1315-1321.
- [128] R.Touzani; S.Garbacia; O.Lavastre; V.K.Yadav; B.Carboni, Efficient solution phase combinatorial access to a library of pyrazole- and triazole-containing compounds. *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*(4), 375-8.
- [129] M.Khoutoul; F.Abrigach; A.Zarrouk; N-E.Benchat; M.Lamsayah; R.Touzani, New nitrogen-donor pyrazole ligands for excellent liquid-liquid extraction of Fe²⁺ ions from aqueous solution, with theoretical study. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, *41*(6), 3319-3334. [130] T.Harit; M.Cherfi; J.Isaad; A.Riahi; F.Malek, New generation of functionalized bipyrazolic tripods: synthesis and study of their coordination properties towards metal cations. *Tetrahedron*, **2012**, *68*(21), 4037-4041.
- [131] Driessen, W. L. Synthesis of some new pyrazole-containing chelating agents. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1982**, *101*(12), 441-443.
- [132] S.Kim; D.Kim; H.-J.Lee; H.Lee, Synthesis, structural features, and methyl methacrylate polymerisation of binuclear zinc (II) complexes with tetradentate pyrazolyl ligands. *J. Mol. Struct.*, **2014**, *1063*, 70-76.
- [133] S.-C.Sheu; M.-J.Tien; M.-C.Cheng; Ho, T.-I.; Peng, S.-M.; Lin, Y.-C. Synthesis, properties and molecular structures of iron(III), cobalt(II), nickel(II), copper(II), copper(I) and zinc(II) complexes with N,N-bis(pyrazol-1-ylmethyl)benzylamine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, (21), 3503.