



UNIVERSITE SULTAN MOULAY SLIMANE

Faculté des Sciences et Techniques

Béni-Mellal



Centre d'Études Doctorales : Sciences et Techniques
Formation Doctorale : **Ressources Naturelles, Environnement ET Santé**

THÈSE

Présentée par

EDDAHMI MOHAMMED

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR

Spécialité: Chimie

Option: Chimie Organique et Analytique

**Nitroindazole précurseur de synthèse de nouveaux systèmes
hétérocycliques (Indazoles Polysubstituées et Indazoles-Porphyrines)**

À visée thérapeutique

Soutenue le Vendredi 23 Octobre 2020 à 11h30 devant la commission d'examen:

Pr. F. OUZZANI CHAHDI	Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc	Président
Pr. M. AKSSIRA	Professeur, Université Hassan II, F.S.T Mohammedia, Maroc	Rapporteur
Pr. Y. KANDRI RODI	Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc	Rapporteur
Pr. M. KHOUILI	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Rapporteur
Pr. M. A. F. FAUSTINO	Université Aveiro, Aveiro, Portugal	Examineur
Pr. M. G. P. M. S. NEVES	Université Aveiro, Aveiro, Portugal	Examineur
Pr. A. HANNIOUI	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Examineur
Pr. L. BOUISSANE	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Co-encadrant
Pr. E.M. RAKIB	Université Sultan Moulay Slimane, Béni-Mellal, Maroc	Directeur de Thèse

Avant-Propos

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal dirigé par Professeurs El Mostapha RAKIB en collaboration avec l'équipe de recherche de l'Université Aveiro en Portugal dirigée par les Professeurs Maria A. F. Faustino et Maria Graça P. M. S. Neves. Cette collaboration scientifique entre dans le cadre d'un projet de coopération entre CNRST- Maroc/FCT - Portugal (2017-2018).

Le présent travail a fait l'objet de **huit** publications et **sept** communications internationales.

Publications :

- 1) **M. Eddahmi**, N. M. M. Moura, L. Bouissane, A. Gamouh, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, F. A. A. Paz, R. F. Mendes, C. Lodeiro, S. M. Santos, M. G. P. M. S. Neves, E. M. Rakib. New nitroindazolylacetonitriles: efficient synthetic access via vicarious nucleophilic substitution and tautomeric switching mediated by anions. *New Journal of Chemistry*, **2019**, 43(36): p. 14355-14367. [Doi.org/10.1039/C9NJ02807B](https://doi.org/10.1039/C9NJ02807B)
- 2) **Mohammed Eddahmi**, Nuno M.M.Moura, Latifa Bouissane, Maria A.F.Faustino, José A.S.Cavaleiro, Filipe A.A.Paz, Ricardo F.Mendes, Joana Figueiredo, Josué Carvalho, Carla Cruz, Maria G.P.M.S.Neves, El Mostapha Rakib. Synthesis and Biological Evaluation of New Functionalized Nitroindazolylacetonitrile Derivatives. *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 14335–14342. [Doi.org/10.1002/slct.201904344](https://doi.org/10.1002/slct.201904344)
- 3) **Mohammed Eddahmi**, Nuno M. M. Moura, Latifa Bouissane, Ouafa Amiri, M. Amparo F.Faustino, José A. S. Cavaleiro, Ricardo F. Mendes, Filipe A. A. Paz, Maria G. P. M. S. Neves, El Mostapha Rakib. A Suitable Functionalization of Nitroindazoles with Triazolyl and Pyrazolyl Moieties via Cycloaddition Reactions. *Molecules*, **2020**, 25, 126. [Doi.org/10.3390/molecules25010126](https://doi.org/10.3390/molecules25010126)
- 4) **Mohammed Eddahmi**, Nuno M.M.Moura, Catarina I. V. Ramos, Latifa Bouissane, Maria A.F.Faustino, José A.S.Cavaleiro, El Mostapha Rakib, Maria G.P.M.S.Neves. An insight into the vicarious nucleophilic substitution reaction of 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin with p-chlorophenoxyacetonitrile: synthesis and gas-phase fragmentation studies. *Arabian Journal of Chemistry*, **2020**, 13, 5849-5863. [Doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.04.022](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.04.022)
- 5) **Mohammed Eddahmi**, Vera Sousa, Nuno Moura, Cristina J. Dias, Latifa Bouissane, Maria Amparo Faustino, Jose Cavaleiro, Ana Gomes, Adelaide Almeida, Maria da Graça P. M. S. Neves, El Mostapha Rakib. New nitroindazole-porphyrin conjugates : synthesis, characterization and antibacterial properties. *Journal of Bioorganic Chemistry*, 101 (2020) 103994. [Doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103994](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103994)
- 6) Fatima E. Laghchioua, Assoman Kouakou, **Mohammed Eddahmi**, Maurizio Viale,

Massimiliano Monticone, Rosaria Gangemi, Irena Maric, Lahcen El Ammari, Mohamed Saadi, Michel Baltas, Youssef Kandri Rodi, El Mostapha Rakib, Antiproliferative and apoptotic activity of new indazole derivatives as potential anticancer agents. *Archive Der Pharmazie*, **2020**; e2000173 [Doi.org/10.1002/ardp.202000173](https://doi.org/10.1002/ardp.202000173)

- 7) H. Boubekraoui, **M. Eddahmi**, L. Bouissane I. Forsal; Anticorrosion Properties Of Derivative Indazol Compound In Corrosion Inhibition Of Carbon Steel In 1 M HCl; *Surface Engineering and Applied Electrochemistry* ;57,4, **2020**. (*In press*)
- 8) **Eddahmi M**, Moura NMM, Bouissane L, M. A. F. Faustino, J. A. S. Cavaleiro, F. A. A. Paz, R. F. Mendes, C. Lodeiro, S. M. Santos, M. G. P. M. S. Neves, E. M. Rakib. Synthesis and Photophysical Properties of Novel Imine and Pyrrole Indazolyl-Porphyrins (*in preparation*)

Communications internationales :

- 1) **M. Eddahmi**, L. Bouissane, N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M.G.P.M.S.Neves, E.M.Rakib. synthesis and antiproliferative evaluation of new functionalized nitroindazolylacetonitrile derivatives. *Oral Communication*, in the International scientific meeting on Molecular Chemistry, Materia and perspectives, **2019**, October 31 and November Morocco.
- 2) N. M. M. Moura, **M. Eddahmi**, O.Amiri, E.M.Rakib, J.A.S. Cavaleiro M. A. F. Faustino, M.G.P.M.S.Neves. Simple synthetic strategies in the β -Functionalization of meso-tetraarylporphyrins via nitro and formyl substituents. *Poster Communication*, in Luso Galego meeting of chemistry, **2018**, November 21-23, Porto, Portugal.
- 3) **M. Eddahmi**, L. Bouissane, N. M. M. Moura, M. A. F. Faustino, M.G.P.M.S.Neves, E.M.Rakib. vicarious nucleophilic substitution in nitro derivatives of indazoles. *Oral Communication*, in the 4th International Workshop on Chemistry **2018**, July 21, Beni Mellal, Morocco.
- 4) N. M. M. Moura, A.T.Peixoto, **M. Eddahmi**, O.Amiri, E.M.Rakib, J.A.S. Cavaleiro M. A. F. Faustino, M.G.P.M.S.Neves. New synthetic strategies in the β -Functionalization of meso-tetraarylporphyrins via nitro and formyl substituents. *Poster Communication*, in the International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-10) **2018**, July 1-6, Munich, Germany.
- 5) **M. Eddahmi**, L. Bouissane, E. M. Rakib. vicarious nucleophilic substitution in nitro derivatives of indazoles. *Poster Communication*, in the Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry (TRAMECH IX), **2017**, November 22-25, Fez, Morocco.
- 6) A. Ihammi, **M. Eddahmi**, L. Bouissane, M. Chigr, E. M. Rakib. Synthesis in situ of phosphopyrones. *Poster Communication*, in the 6th International Meeting on Chemometrics, Quality and Molecular Chemistry, **2016**, April 21-23, Beni-Mellal, Morocco.
- 7) **Mohammed Eddahmi**, Aziz Ihammi, Mohammed Chigr, Latifa Bouissane, E. M. Rakib. Synthesis of novel heterocyclic systems with 1H-indazole moiety. *Poster Communication*, in the 6th International Meeting on Chemometrics, Quality and Molecular Chemistry, **2016**, April 21-23, Beni-Mellal, Morocco.

*The most fundamental and lasting objective of synthesis
is not production of new compounds, but production of
properties.*

George S. Hammond 1921-2005

REMERCIEMENTS

Je tiens tout particulièrement à remercier mon directeur de thèse, Monsieur **EI Mostapha RAKIB**, directeur du Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques. Qu'il soit remercié pour m'avoir donné l'opportunité de travailler au sein de son groupe de recherche. Merci d'avoir cru en mes capacités et l'aide qu'il m'a accordés tout au long de ces années de recherche. Sa promptitude, sa disponibilité, son sérieux, sa rigueur scientifique et ses conseils avisés.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Madame **Latifa BOUISSANE** Professeur à la Faculté Polydisciplinaire de Béni Mellal, pour m'avoir accordé sa confiance et pour son encadrement pour réaliser ce travail. Ses compétences, ses précieux conseils, sa disponibilité, sa gentillesse son soutien moral permanent tout au long de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent, également à Monsieur **J. A.S. Cavaleiro**, Professeur à l'Université d'Aveiro, Portugal pour m'avoir accueilli dans son groupe de recherche et de me donner ainsi la possibilité de découvrir la chimie des macrocycles de porphyrine.

Mes remerciements sont adressés aux Professeurs **Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves** et **Maria do Amparo Ferreira Faustino** de l'Université Aveiro, Portugal, pour m'avoir bien assuré la direction de mes travaux de stage de recherche dans de très bonne conditions. Merci pour votre gentillesse, votre patience et vos précieux conseils.

Mes vifs remerciements vont à l'endroit du Président de l'Université Sultan Moulay Slimane, Béni Mellal et au Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques, pour leur soutien à la recherche scientifique au sein des différentes structures de l'Université Sultan Moulay Slimane.

J'adresse mes remerciements au professeur **S. MELLIANI**, Directeur du Centre des Etudes Doctorales à la FST, Béni Mellal, pour sa collaboration au bon déroulement de la procédure administrative aboutissant à la soutenance de ma thèse.

Qu'il me soit permis de remercier, en outre, Monsieur **F. OUZZANI** professeur à l'Université Moulay Abdellah de Fès, de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Mes remerciements s'adressent, également, à Monsieur **Y. KANDRI RODI** professeur à l'Université Moulay Abdellah de Fès, à **M. AKSSIRA** professeur à l'Université Hassan II de Casablanca, et à Monsieur **M. Khouili** professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane de Béni Mellal, qui en tant que rapporteurs ont accepté d'évaluer mon travail de thèse et ont consacré un temps précieux à l'étude de ce manuscrit.

Par ailleurs, je remercie Monsieur **A. HANNIOUI** professeur à l'Université Sultan Moulay Slimane, FST de Béni-Mellal, Madame **Maria da Graça de Pinho Morgado Silva Neves** et Madame **Maria do Amparo Ferreira Faustino** Professeurs de l'Université Aveiro, Portugal de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à mon jury de thèse.

Mes remerciements vont également aux professeurs : Monsieur **M. CHIGR**, Monsieur **A. HAFID**, Monsieur **A.M. ALAOUI**, et à tous les professeurs du département de chimie à la Faculté des Sciences et Techniques de Beni Mellal. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon profond respect.

Mes remerciements sont adressés aux membres du Centre National de la Recherche Scientifique et Technique à Rabat, l'octroi d'une bourse d'excellence qui m'a permis de mener à bien mes travaux de recherche dans des conditions très satisfaisantes et pour la réalisation des analyses spectroscopiques RMN.

Je tiens à remercier vivement tous mes collègues du CED et particulièrement mes collègues du laboratoire de chimie organique et analytique pour leur encouragement, leur humour, leur gentillesse et leur humanisme. Avec mes meilleurs souhaits pour la suite de leurs carrières.

Merci à toutes les personnes du département de chimie de l'Université Aveiro qui m'ont aidées à réaliser mon stage de recherche dans meilleures conditions, en particulier au Dr **Nuno. M. M. Moura**, je le remercie pour son aide inestimable et toutes les discussions scientifiques et techniques que nous avons eues. Je remercie aussi tous les collègues du groupe QOPNA de leur sympathie et leur gentillesse qui ont su apporter une ambiance sympathique et m'encourager.

Tous mes plus grands et spéciaux remerciements et ma profonde reconnaissance vont à ma chère famille pour qui m'ont soutenu inconditionnellement pendant toutes les étapes de ma vie, et pour leurs encouragements quotidiens.

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

	2-CHOTPP	2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine	
A	Ar	Aromatique	
	AcOH	Acide acétique	
	As.Na	Ascorbate de sodium	
	(AcO) ₂ O	Anhydride Acétique	
B	BTBA	Bromure de tétrabutyl-amonium	
	BOM	Benzyloxyméthyl éther	
C	CCM	Chromatographie sur couche mince	
	COSY	CORrelation SpectroscopY	
	CTP	Catalyse par transfert de phase	
	CNTBA	Cyanure de tétrabutyl-amonium	
D	δ	Déplacement chimique	
	DMF	Diméthylformamide	
	DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	
	DMSO	Diméthylsulfoxyde	
	DMSO- <i>d</i> ₆	Diméthylsulfoxyde deutérié	
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	
	d	Doublet	
	dd	Doublet de doublet	
	DRX	Diffraction de rayons X	
	DEPT	Renforcement sans distorsion par transfert de polarisation	
	DFT	Density Functional Theory	
	Da	Unit Dalton	
	9,10-DMA	9,10-Dimethylantracene	
	E	Et	Ethyle
		ESI	Electro-Spray Ionisation
ε		Coefficient d'absorption molaire	
eV		Electron volt	
F	FTBA	Fluorure de tétrabutyl-amonium	
G	g	Gramme	
H	h	Heure	
	Hz	Hertz	
	HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation	
	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence	
	HeLa	Henrietta Lacks: humain uterin cancer cells	
I	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	
	IC ₅₀	Concentration inhibitrice de 50% de la prolifération	
	IPB	Pourcentage d'intensité de pic de base	
J	<i>J</i>	Constante de couplage	
L	λ	Longueur d'onde	
M	Me	Méthyl	
	MS	Spectroscopie de masse	
	m	Multiplet	
	mg	Milligramme	
	min	Minute	
	mM	Millimole	
	μM	Micromole	
	MM	Masse Molaire	
	m/z	Rapport masse sur charge	
	MALDI	Désorption-ionisation laser assisté par matrice	
	MTT	3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5diphényl tetrazolium bromide	
N	nm	Nanomètre	

	NHDF	Normal Human Dermal Fibroblasts
O	ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P	PF	Point de fusion
	Ph	Phényl
	PBS	Posphate Buffer Salin
	ppm	Partie par million
	PDT	Photothérapie dynamique
	PS	Photosensibilisateur
Q	q	Quadruplet
R	Rdt	Rendement
	RX	Rayons X
	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	$\Phi\Delta$	Rendement quantique en oxygène singulet
S	s	Singulet
	SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (MRSA en anglais)
T	t-BuOK	Tertiobutylates de potassium
	THF	Tétrahydrofurane
	TMS	Tétraméthylsilane
	TA	Température ambiante
	t	Triplet
	TPP	5,10,15,20-tétraphé nylporphyrine
	TPSA	Total Polar Surface Area
	TSB	Bouillon tryptone de soja
U	UV	Ultraviolet
	UV-Vis	Ultraviolet-Visible
	UFC	Unité Formant Colonie

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE : Synthèse de nouveaux pyrazolyl- et triazolyl-nitroindazoles via des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.....	11
CHAPITRE 1 : Etude de la réaction d'alkylation des 4-,5-,6- et 7-nitroindazoles :Synthèse de nouveaux <i>N</i> -alkyl-nitroindazoles.....	12
I-Introduction	13
II- Synthèse des 4-,5-,6- et 7-nitroindazoles	15
III-Synthèse de <i>N</i>-bromoéthyl- et <i>N</i>-vinyl-nitroindazoles	17
IV- Etude des conditions d'alkylation des nitroindazoles avec le 1,2-dibromoéthane	26
V-Conclusion	27
Partie Expérimentale	28
CHAPITRE 2 : Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide-nitroindazole avec les alcynes terminaux :Synthèse de nouveaux triazolyl-nitroindazoles	37
I-Introduction	38
II- Synthèse de l'azide-5-nitroindazole	39
III- Synthèse de nouveaux triazolyl-nitroindazoles	42
IV-Conclusion	49
Partie Expérimentale	50
CHAPITRE 3 : Cycloaddition dipolaire-1,3 des vinyl-nitroindazoles avec les <i>N</i> -aryl- <i>C</i> -éthoxycarbonylnitrilimines.....	55
I-Introduction	56
II- Synthèse des précurseurs des <i>N</i>-aryl-<i>C</i>-éthoxycarbonylnitrilimines	59
III- Synthèse de nouveaux pyrazolyl-nitroindazoles	60
IV-Conclusion	66
Partie Expérimentale	67
DEUXIEME PARTIE : Substitution nucléophile vicariante des nitroindazoles et nitroporphyrines : Synthèse et étude de la réactivité de nouveaux nitroindazolyl-acétonitriles vis-à-vis des substances anioniques	71
CHAPITRE 1 : Substitution nucléophile vicariante des nitroindazoles et nitroporphyrines.....	72
I-Introduction	73
II- Synthèse de nouveaux <i>N</i>-méthyl-nitroindazolyl-acétonitrile via la SNV_H	76
III- Etude de la réactivité de 2-nitro-TPP avec le 4-chloro-phénoxy-acétonitrile	82
IV-Etude de spectrométrie de masse (ESI/MS)	94
IV-Conclusion	103
Partie Expérimentale	105

CHAPITRE 2 : Etude de la réactivité de nouveaux nitroindazolyl-acétonitriles vis-à-vis des substances anioniques	113
I-Introduction	114
II- Etude photo-physique et titrage UV-visible	115
III-Titrage par résonance magnétique nucléaire et étude théorique	127
IV-Conclusion	134
TROISIEME PARTIE : Fonctionnalisation des nitroindazolyl-acétonitriles et évaluation antitumorale de nouveaux indazoles poly-substitués	135
Chapitre 1 : Alkylation et condensation de Knoevenagel des <i>N</i> -méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles	136
I-Introduction	137
II- Alkylation des <i>N</i>-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles	139
III- Condensation de Knoevenagel des <i>N</i>-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles	146
IV- Réaction en cascade Knoevenagel et Pinner des <i>N</i>-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles...	152
V-Conclusion	162
Partie Expérimentale	163
Chapitre 2 : Evaluation pharmacologique des nouveaux indazoles polysubstitués : Activité antiproliférative.....	180
I-Introduction	181
II- Analyse in silico des nouveaux dérivés indazole poly-substitués	187
III- Evaluation cytotoxique et activité antiproliférative des composés testés	190
VI-Conclusion	192
QUATRIEME PARTIE : Nouveaux systèmes hybrides : Indazole-porphyrines, Synthèse et évaluation photophysique et biologique	193
Chapitre 1 : Condensation catalytique des aminoindazolylacétonitriles avec le β -formyl-porphyrine	194
I-Introduction	195
II- Réduction des nitroindazolylacétonitriles par le Fe/HCl	199
III- Préparation du formyl-porphyrine	203
IV- Condensation du formyl-porphyrine avec les aminoindazolylacétonitriles	205
V- Condensation des aldéhydes aromatiques avec les aminoindazolylacétonitriles	211
V-Conclusion	215
Partie Expérimentale	216
Chapitre 2 : Condensation de Knoevenagel des nitroindazolylacétonitriles avec β -formyl-porphyrine : Synthèse, caractérisation et évaluation antibactérienne.....	225
I-Introduction	226

II- Condensation de Knoevenagel des <i>N</i>-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles avec le formyl-porphyrine.....	227
III- Évaluation des propriétés photophysiques des composés conjugués 12a-e	232
IV-Inactivation photodynamique bactérienne avec les dérivés de porphyrine-nitroindazole 12a-e.....	236
V-Conclusion	240
Partie Expérimentale	241
Conclusions générales	248
Abstract	252

INTRODUCTION GENERALE

L'indazole faisant partie de la structure des alcaloïdes, appartient à la famille des azoles. Ayant deux atomes d'azote, possède dix systèmes de π -électron hétérocycliques aromatiques.¹ Cette molécule a connu son origine naturelle dans une plante médicinale largement cultivée au Moyen-Orient et le sud-ouest de la Chine, dite la nigelle.²

Grâce à sa structure bicyclique azotée, un noyau benzénique condensé à un cycle pyrazole, **figure 1**, l'indazole a réussi à attirer l'attention de nombreux chercheurs grâce à ses larges propriétés physicochimiques³ et vertus pharmacologiques prometteuses.⁴⁻⁵

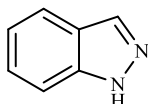


Figure 1 : Structure de l'indazole

Les indazoles peuvent exister sous trois formes tautomères, **figure 2**. Les études théoriques et synthétiques approfondies ont montré que la forme 1*H*-indazole prédomine⁶ et ses dérivés sont plus stables thermodynamiquement que la forme 2*H*-indazole.⁷ Cependant le 3*H*-indazole le moins stable est très rare, peu d'exemples ont décrit cette forme.⁸



Figure 2 : Les formes tautomères de l'Indazole

-
1. D.D.Gaikwad , A.D.Chapolikar , C.G.Devkate , K.D.Warad , A.P.Tayade , R.P.Pawar . *Eur J Med Chem.* 2015, 90, 707-731.
 2. A.Schmidt, A.Beutler, B.Snovydovych.. *European J Org Chem.* 2008;(24):4073-4095.
 3. G.Micheletti, A.Kouakou, C.Boga, et al. *Arab J Chem.* 2017, 10, 6, 823-836.
 4. Z.Chervallath, M.Tang , C.McBride , M.Komandla , J.Miura, C.Holub , C.Larson et al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 2016, 26, 2774–2778.
 5. J.Śączewski, A.Hudson, M.Scheinin, A.Wasilewska, F.Śączewski, A.Rybczyńska, M.Ferdousi, J.M. Laurila, K.Boblewski, A.Lehmann, H.Watts, D.Ma. *Eur.J.Med.Chem.* 2016, 115, 406–415
 6. Hemming K. *Heterocyclic Chemistry.* 2011, 107.
 7. J.Catalán, J.C.Del Valle, R.M.Claramunt, et al. *J Phys Chem.* 1994, 98, 41, 10606-10612.
 8. N.Cankařová, J.Hlaváč, V.Krchňák. *Org Prep Proced Int.* 2010, 42, 5, 433-465.

Durant la dernière décennie, beaucoup de travaux de recherche sur l'indazole sont largement multipliés aussi bien sur le plan synthèse et réactivité que sur le plan d'étude pharmacologique des composés obtenus. Et ce dans le but de développer des dérivés à visées thérapeutiques diverses, à savoir comme antidépresseurs,⁹ inhibiteurs de la protéase de VIH,¹⁰ antagonistes des récepteurs sérotonines,¹¹ inhibiteurs d'acétylcholinestérase,¹² inhibiteurs de l'aldol-réductase,¹³ et analgésiques.¹⁴

En raison de leurs caractéristiques chimiques et biologiques intéressantes, les indazoles ont été largement étudiés, faisant appel à différentes méthodologies de synthèse. Dans notre laboratoire, des travaux de recherche antérieurs ayant permis de préparer et fonctionnaliser de nouveaux dérivés de nitroindazole, et montré que ces structures possèdent des propriétés physicochimiques et activités biologiques très prometteuses **Schéma 1**.

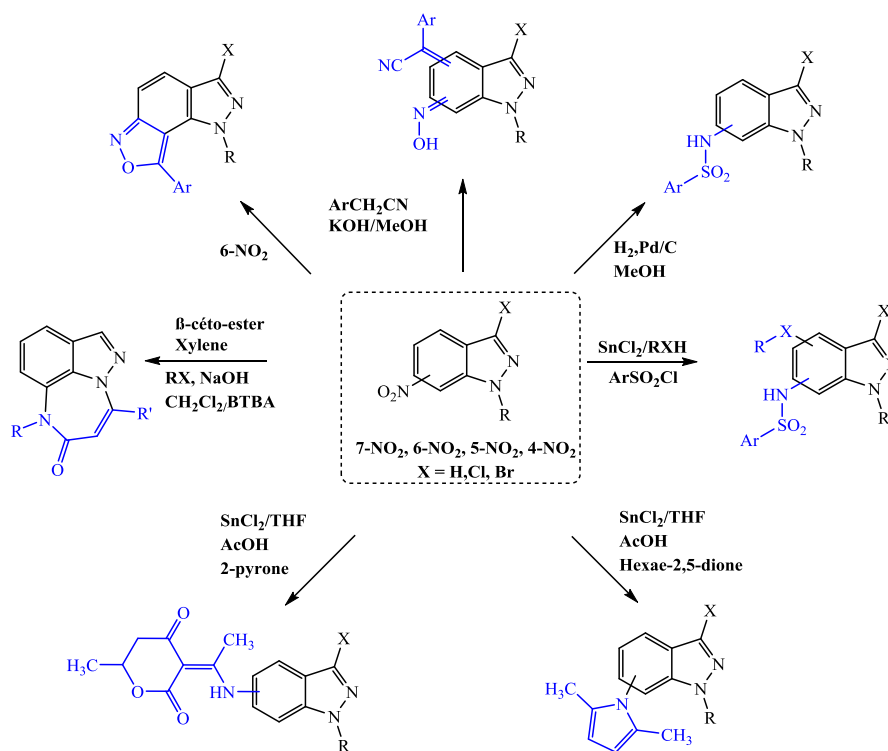


Schéma 1

9. A.Ranise , F.Bondavalli , P.Schenone , E.Lampa , R.Greco , M.Scafuro. *Farmaco*. 1984, 39, 200–207
10. J.D.Rodgers, B.L.Johnson, H.Wang, et al. *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1996, 6, 24, 2919-2924.
11. O.Rosati, , M.Curini, M.C.Marcotullio, A.Macchiarulo, M.Perfumi, L.Mattioli, F.Rismondo, G. Cravotto. *Bioorg. Med. Chem*. 2007, 15, 3463–3473.
12. S.G. Zhang, C.G Liang, W.H.Zhang. *Molecules*. 2018,23, 2783
13. D.Raffa, A.D'Anneo, F.Plescia, G.Daidone, M. Lauricella, B.Maggio. *Bioorg. Chem*. 2019, 83, 367–379.
14. G.N.Lipunova, E.V.Nosova, V.N.Charushin, O.N.Chupakhin. *J. Fluorine Chem*. 2016, 192, 1–21.

Substitution nucléophile des nitro-indazoles par différents arylacétonitriles

La réaction des 1-alkyl-(4)7-nitroindazoles avec les arylacétonitriles a été effectuée à reflux d'une solution fortement basique de méthanol avec l'hydroxyde de potassium,¹⁵ Afin d'étudier l'effet de la position du groupe nitro de l'indazole sur l'orientation de la réaction de substitution nucléophile de l'arylacétonitrile sur l'homocycle benzénique de l'indazole. Elle conduit aux 4(7)-hydroxyimino-1-alkyl-dihydro-(4)7-indazolylidèn-arylacétonitriles avec des bons rendements entre 64% et 90%. Contrairement à ces résultats la réaction du 1-méthyl-6-nitroindazole avec le 4-chloro-phényl-acétonitrile, dans les mêmes conditions opératoires, conduit à l'isoxazolo[3,4-g]indazole avec un rendement de 74% **Schéma 2**.

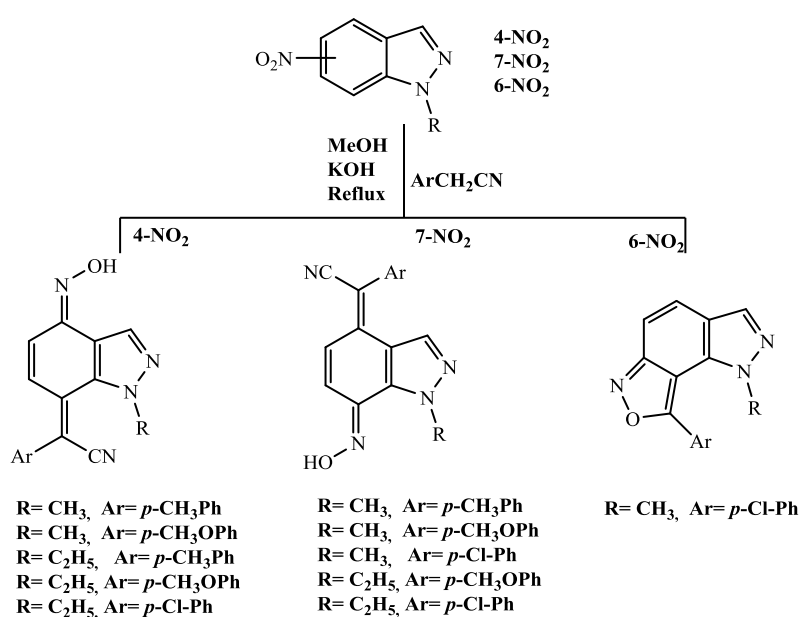


Schéma 2

Réduction des nitro-indazoles et condensation de l'aminindazole avec l'hexane-2,5-dione

La réactivité de l'indazole au niveau du groupe nitro, a été examinée,¹⁶ en faisant réagir les *N*-alkyl-6-nitroindazoles avec hexane-2,5-dione à reflux de tétrahydrofurane et d'acide acétique en présence d'un agent de réduction tel que l'indium ou bien le chlorure d'étain. La réaction a permis d'isoler des pyrrolyl-indazoles avec des excellents rendements. **Schéma 3**

15. A.Kouakou, N.Abbassi, H.Chicha, L.El Ammari, M.Saadi, E.M. Rakib. *Heteroat Chem.* 2015, 26, 5, 374-381.

16. M.ElGhozlani, H.Chicha, N.Abbassi, M.Chigra, L.ElAmmari, M.Saadi, D.Spinelli, E.M.Rakib. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1, 113-117.

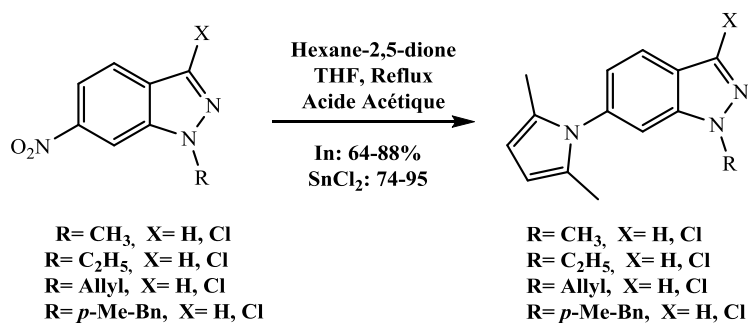


Schéma 3

Réduction des nitro-indazoles et condensation de l'aminindazole avec la 2-pyrone

La synthèse des (3*E*)-3-(1-((*N*-alkyl-1*H*-indazol-6yl)amino)-éthylidene)-6-méthyl-3*H*-pyran-2,4-diones a été achevée,¹⁷ dans les mêmes conditions de réduction et couplage citées précédemment, faisant réagir le 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone avec les *N*-alkyl-6-nitroindazoles. L'utilisation du chlorure d'étain comme agent réducteur permet d'augmenter le rendement de la réaction à 91% au lieu de 85% avec l'indium **Schéma 4**.

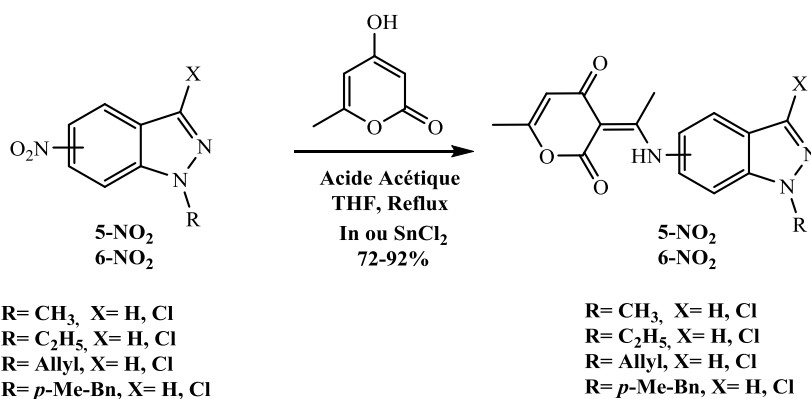


Schéma 4

Synthèse des indazolyl-arylsulfonamides via la réduction catalytique du 7-nitroindazole

Les *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides non substitués ont été synthétisés via la réduction catalytique du 7-nitroindazole dans le méthanol en présence du palladium sur charbon 10%, suivie du couplage de l'amino correspondante par le chlorure des arylsulfonamides.¹⁸

17. M.ElGhozlani, L.Bouissane, M.Berkani, S.Mojahidi, A.Allam, C.Menendez, S.Cojean, P.M.Loiseau, M.Baltas, E.M.Rakib. *Medchemcomm*. 2019, 10, 1, 120-127.

18. L.Bouissane, S.ElKazzouli, S.Léonce, B.Pfeiffer, E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet. *Bioorganic Med Chem*. 2006, 14, 4, 1078-1088.

Les sulfonamides obtenus sont isolés avec de bons rendements. La réduction du 7-nitroindazole en présence de chlorure d'étain anhydre dans l'éthanol, et le couplage de l'amine correspondante par le chlorure de 4-méthoxybenzène sulfonamide,¹⁹ conduit à un mélange de deux produits, le *N*-(4-éthoxy-7-indazolyl)-4-méthoxybenzènesulfonamide et le sulfonamide non substitué. **Schéma 5**

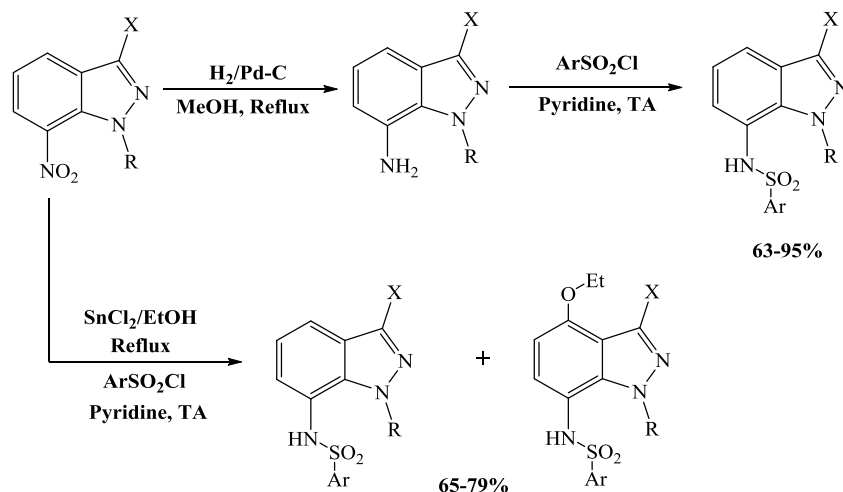


Schéma 5

Réduction des nitroindazoles par le chlorure d'étain anhydre dans des alcools et thioalcanes

La réduction des nitroindazoles avec le chlorure d'étain anhydre a été généralisée par l'utilisation de différents alcools²⁰⁻²¹ et thioalcanes,²² suivie du couplage de l'amine correspondante par des arylsulfonamides. Cette réaction de réduction conduit à un mélange de deux produits : le sulfonamide non substitué et le sulfonamide substitué par un groupement alkoxy ou alkylsulfanyl en position 7 du 6-et 4-nitro-indazole et en position 4 du 7-nitro-indazole. Les produits sont obtenus avec des rendements significatifs **Schéma 6**.

-
19. L.Bouissane, S.ElKazzouli, J.M.Léger, C.Jarry, E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet. *Tetrahedron*. 2005, 61, 34, 8218-8225.
 20. N.Abbassi, E.M.Rakib, A.Hannioui, M.Alaoui, M.Benchidmi, E.M.Essassi, D.Geffken. *Heterocycles*. 2011, 83, 4, 891-900.
 21. B.Oulemda, H.Chicha, A.Allam, M.Monticone, R.Gangemi, I.Maric, M.Viale, E.M.Rakib. *J.Heterocycl Chem*. 2019, 56, 343-348.
 22. A.Kouakou, H.Chicha, E.M.Rakib, A.Hannioui, M.Chigr, M.Viale. *J Sulfur Chem*. 2015, 36, 1, 86-95.

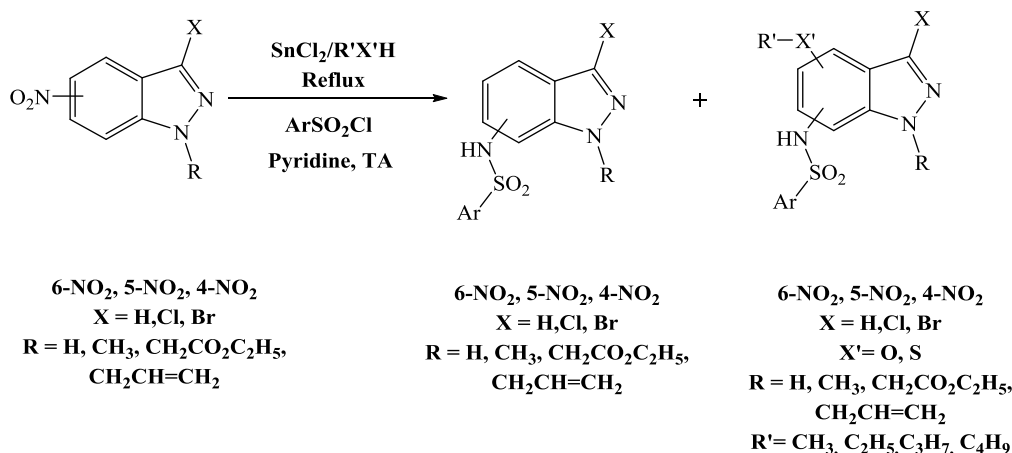


Schéma 6

Étude de la réactivité du 7-aminoindazole vis-à-vis des réactifs 1,3-difonctionnels

Des dérivés de la benzodiazépine ont été synthétisés via la condensation du 7-aminoindazole avec les β -cétoesters suivi de l'alkylation du groupement *NH* sous les conditions de catalyse par transfert de phase, la cycloaddition dipolaire-1,3 de ces dérivés de benzodiazépine avec l'oxyde de mésitonitrile à reflux du benzène conduit à des isoxazolinylméthylpyrazolo-1,5-benzodiazépines avec de bons rendements (80-90%),²³

Schéma 7.

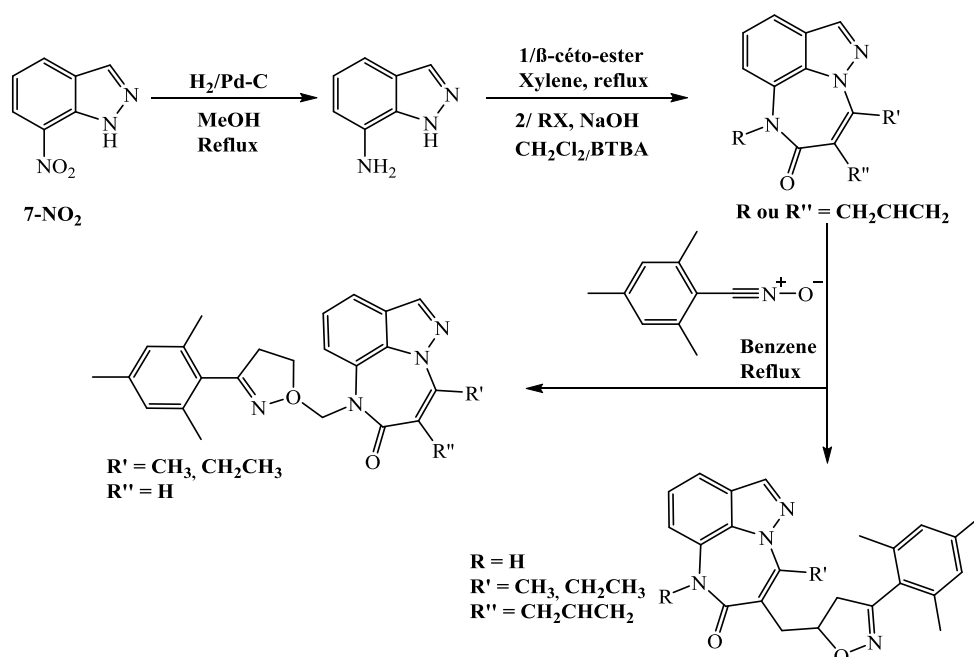


Schéma 7

23. L.Bouissane, S.ElKazzouli, E.M.Rakib, M.Khouili, A.Hannioui, M.Benchidmi, E.M.Essassi, G.Guillaume. *Heterocycles*. 2004, 63, 7, 1651-1658.

L'utilisation de ce squelette hétérocyclique paraît pertinente d'un point de vue méthodologie de synthèse. Il permet d'envisager un grand nombre de réactions chimiques, permettant de le fonctionnaliser en diverses positions et d'accéder à de nouveaux composés hétérocycliques à propriétés biologiques prometteuses.

C'est dans ce cadre global, que ce travail de thèse a été réalisé, avec un objectif principal, le développement des méthodologies de la synthèse et l'évaluation pharmacologique des nouvelles chimiothèques de l'indazole diversement fonctionnalisés à potentialités thérapeutiques et des vertus pharmacologiques prometteuses. Ainsi le travail effectué lors de cette étude sera divisé en quatre parties :

Dans la première partie, on présente l'étude des conditions de synthèse des dérivés de *N*-bromoéthyl-nitroindazoles et *N*-vinyl-nitroindazoles à partir du 4-5-6 et 7-nitroindazoles en faisant appel à des réactions d'alkylation par le 1,2-dibromoéthane dans différentes conditions expérimentales, suivie de l'application des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 des *N*-aryl-C-alkoxycarbonylnitrilimines avec la liaison vinylique des *N*-vinyl-nitroindazoles d'une part et d'autre part nous examinerons la réactivité d'azide issu de *N*-bromoéthyl-nitroindazole vis-à-vis des alcynes terminaux via la chimie de click, **Schéma 8**.

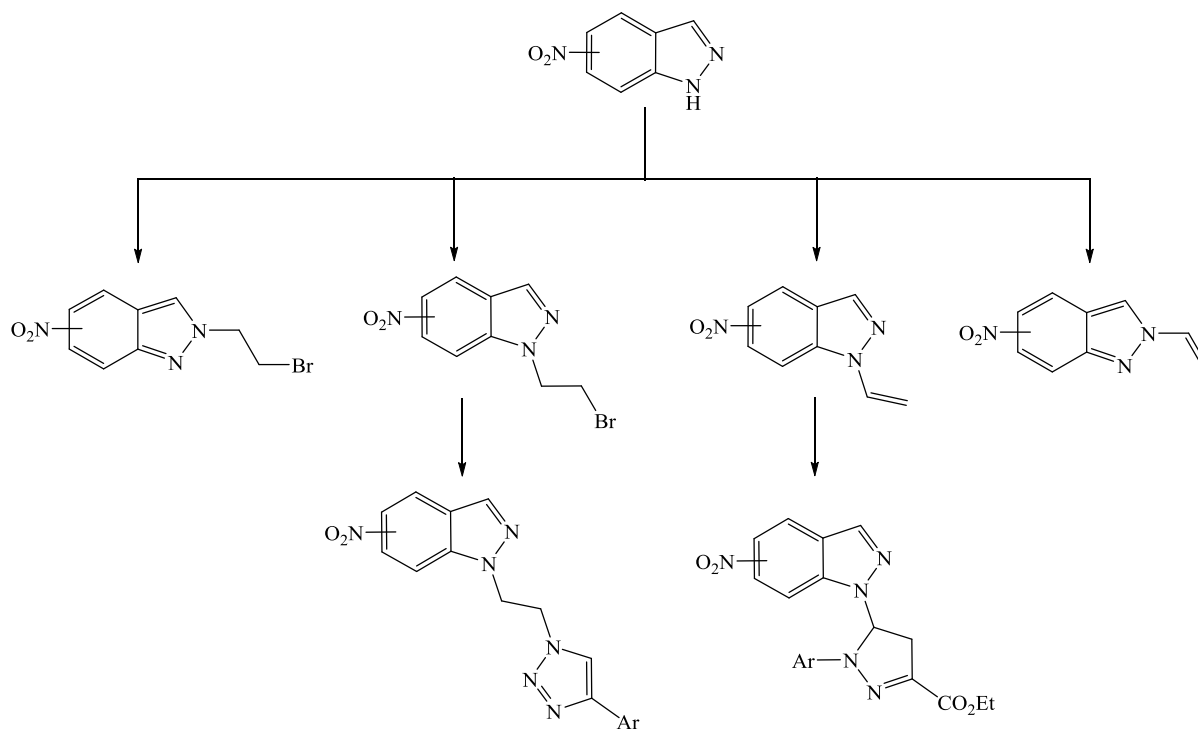


Schéma 8

Dans la deuxième partie, nous rapporterons le développement de la synthèse de nouveaux systèmes dérivés de nitroindazole et de 2-nitro-5,10,15,20-tétra-phényl-porphyrine (2-NO₂-TPP) via la substitution nucléophile vicariante (SNV), **Schéma 9**. Suivi de l'étude de la réactivité des *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles synthétisés vis-à-vis des substances anioniques. Cette étude permet d'éprouver l'effet des anions sur le changement tautomérique.

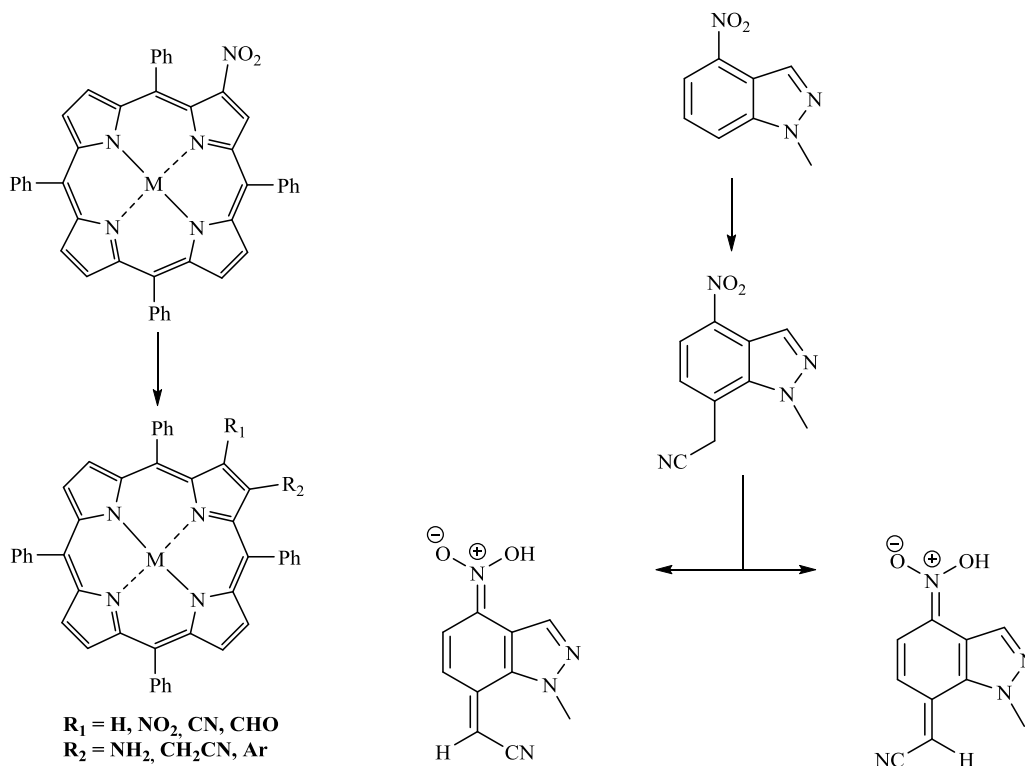


Schéma 9

La troisième partie fera l'objet de la fonctionnalisation des nitroindazolyl-acétonitriles via des réactions d'alkylation, condensation de Knoevenagel et la réaction de pinner. Nous exposerons éventuellement les résultats expérimentaux de l'évaluation de l'activité-cytotoxique de nouveaux indazoles polysubstitués, **Schéma 10**.

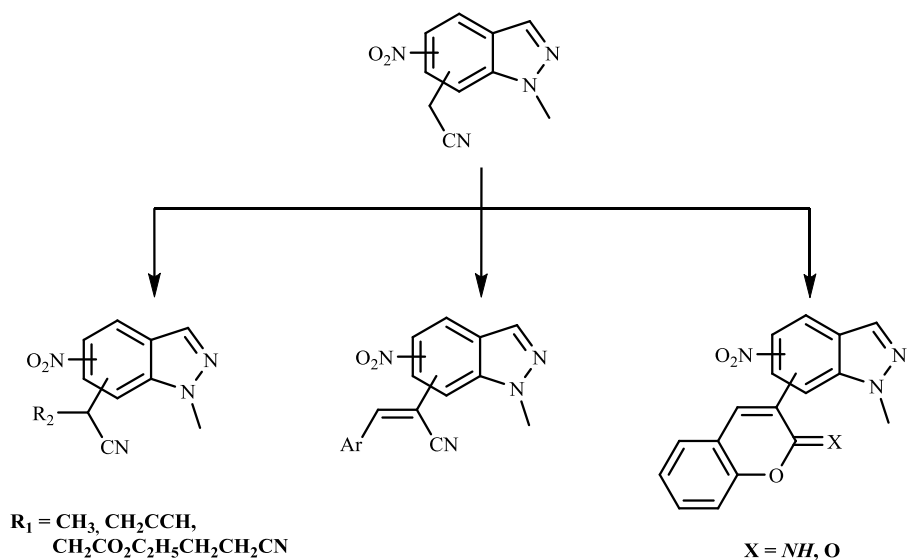


Schéma 10

La quatrième partie sera consacrée à la synthèse de nouvelles séries hybrides : Indazole-porphyrines en appliquant des réactions de condensation des nitroindazolyl-acétonitriles et le formyl-5,10,15,20-tétra-phényl-porphyrine, puis nous étudierons l'étude photo-physique des nouveaux systèmes, ainsi que les résultats de leur évaluation biologique, **Schéma 11**.

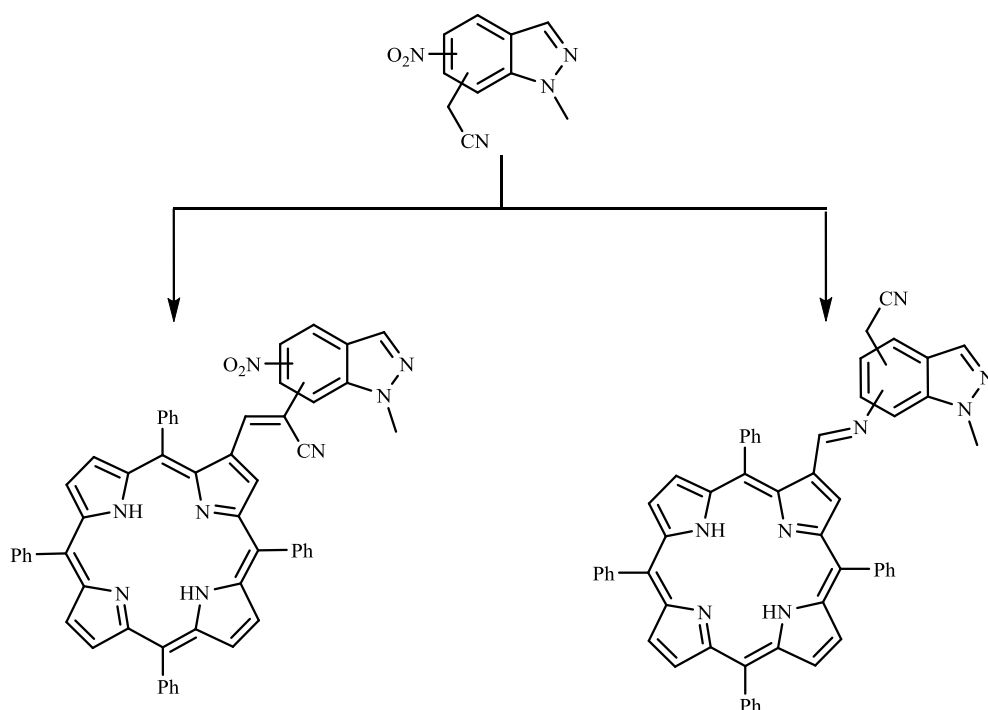


Schéma 11

PREMIERE PARTIE :

**Synthèse de nouveaux pyrazolyl- et triazolyl-
nitroindazoles via des réactions de cycloaddition
dipolaire-1,3**

CHAPITRE 1 :
Etude de la réaction d'alkylation des 4-,5-,6- et 7-
nitroindazoles : Synthèse de nouveaux *N*-alkyl-
nitroindazoles

I-Introduction

La réaction d'alkylation est une méthode de synthèse très répandue pour préparer des dérivés indazoliques substitués en position *N*-1 et *N*-2. Plusieurs études concernant l'alkylation de 1H-indazole montrent que l'acidité ou la basicité du milieu, la proticité du solvant, ainsi que les effets électroniques et stériques affectant la proportion des isomères *N*-1 et *N*-2 alkylés formés ¹ **Schéma 1**.

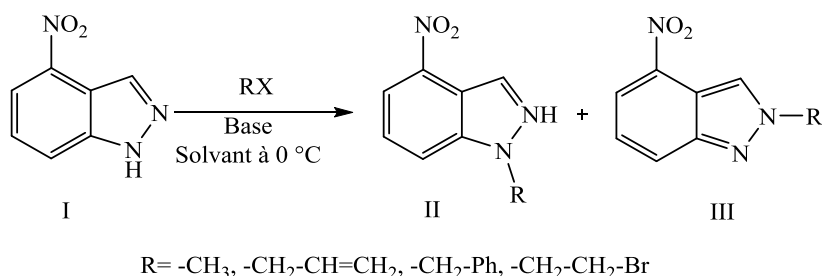


Schéma 1

L'alkylation du 4-nitroindazole **1** (tableau 1), a été effectuée en présence de plusieurs agents alkylants dans différentes conditions opératoires (base, solvant et température). Dans tous les cas le résultat obtenu est un mélange de 1- et 2-alkylindazoles **II** et **III**.

Tableau 1 : Effet des conditions opératoires sur l'alkylation du 4-nitroindazole

RX	Base	Solvant	T(°C)	Rdt (%) <i>N</i> -1 : II	Rdt (%) <i>N</i> -2 : III
ICH ₃	K ₂ CO ₃	THF	0	62	34
BrCH ₂ CHCH ₂	K ₂ CO ₃	THF	0	54	30
	KOH	Acétone		49	24
	<i>t</i> -BuOK	THF		57	15
ClCH ₂ Ph	KOH	Acétone	0	52	31
	<i>t</i> -BuOK	THF		78	0
BrCH ₂ CH ₂ Br	KOH	Acétone	0	33	25
	<i>t</i> -BuOK	THF		45	29

La réaction d'alkylation de l'indazole par le 1,2-dibromobutane dans l'acétonitrile, en présence d'hydroxyde de sodium comme base de la réaction ² conduit à la formation des deux isomères *N*-1 et *N*-2 alkylés avec de bons rendements, **Schéma 2**.

-
1. N.Abbassi, E.M.Rakib, A. Hannioui, M.Alaoui, M.Benchidmi, E.M.Essassi, D.Geffken. *Heterocycles*. 2011, 83, 4, 891-900.
 2. S.Haresh, J.Ramasamy, V.H.Han. *Organometallics*. 2012, 31, 1195-1203.

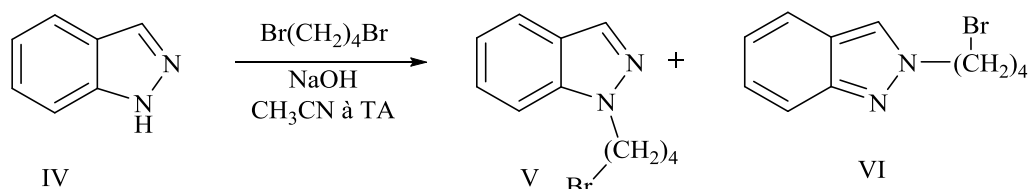


Schéma 2

L'alkylation du 6-nitroindazole avec le bromoacétate de méthyle dans le DMF, en présence de carbonate de césium comme base ³ **Schéma 3**, favorise la formation de l'isomère *N*-1 alkylé avec un rendement de 87%, alors que le *N*-2 est retrouvé avec une proportion de 13%.

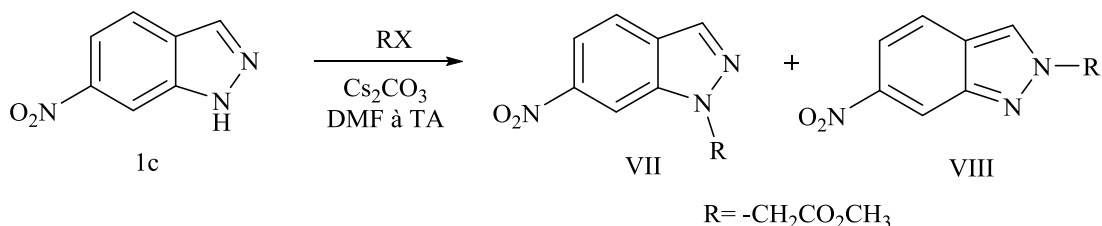


Schéma 3

La littérature rapporte quelques travaux de la réaction d'alkylation de l'indazole avec le 1,2-dibromoéthane. Ainsi, l'étude de l'alkylation de l'indazole dans les conditions de la Catalyse par Transfert de Phase (C.T.P.), ⁴ catalysée par le bromure de tétrabutyl- ammonium (BTBA) en présence de l'hydroxyde de sodium NaOH à 40%, avec un large excès d'agent alkylant, conduit à la formation de deux isomères *N*-alkylés **IX** et **XI** majoritaires, en plus des *N*-1- et *N*-2-vinylindazoles correspondants **X** et **XII**. **Schéma 4**

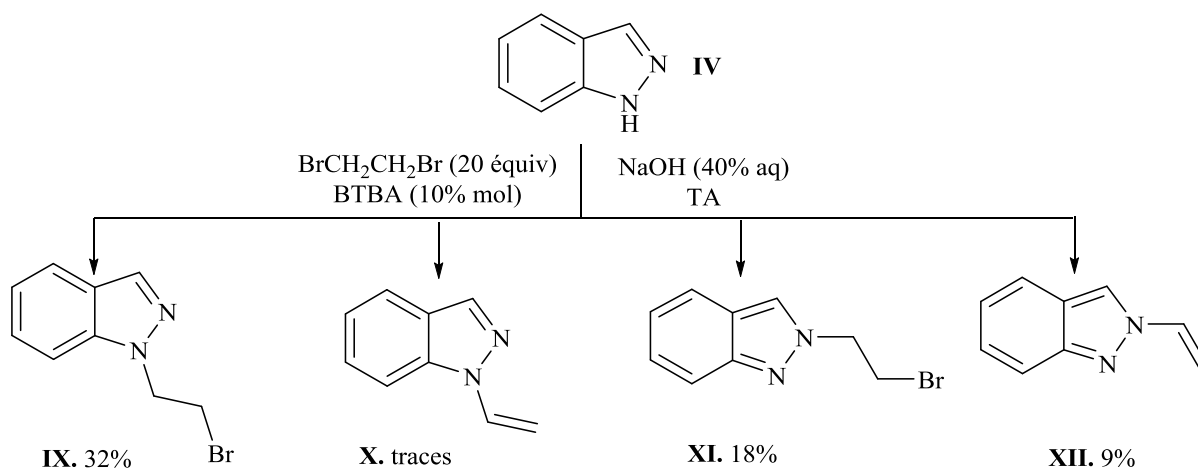


Schéma 4

-
3. K.W.Hunt, D.A.Moreno, N.Suiter, C.T.Clark, G.Kim. *Org. Lett.* 2009, 11, 5054-5057.
 4. P.Lopez, C.G.Seipelt, P.Merkling, L.Sturz, J.Ivarez, A.Dolle, M.D.Zeidler, S.Cerda, P.Ballesteros. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 517.

Les données de la littérature montrent que la réaction d'alkylation des dérivés de l'indazole est sensible aux conditions opératoires utilisées. Le solvant, la base, la température du milieu réactionnel et la position du groupe nitro sur l'indazole sont des facteurs déterminants pour orienter la réaction d'alkylation.

Poursuivant l'étude de la réaction d'alkylation au sein des 4-, 5-, 6- et 7-nitroindazoles, nous avons tenté d'étudier la compétitivité du processus de substitution et celui d'élimination en utilisant le 1,2-dibromoéthane comme réactif d'alkylation, et comprendre l'effet de différentes conditions expérimentales sur l'orientation de cette compétitivité de la substitution et l'élimination.

II- Synthèse des 4-,5-,6- et 7-nitroindazoles

Les 4-, 5-, 6-, et 7-nitroindazoles utilisés comme précurseurs dans notre étude ont été préparés selon le mode opératoire décrit par Noelting.⁵ Cette synthèse consiste à traiter les nitro-2-méthylanilines par le nitrite de sodium dans l'acide acétique à température ambiante. Elle conduit à la formation des 4-, 5-, 6-, 7-nitroindazole **1a-d** avec des bons rendements,

Schéma 5.

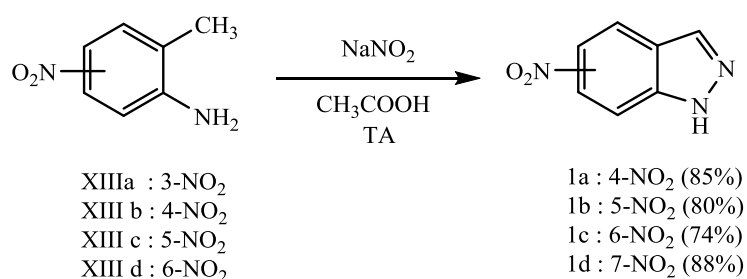


Schéma 5

Cette voie de synthèse des 4-, 5-, 6- et 7-nitroindazoles **1a-d** suit le mécanisme réactionnel proposé, **Schéma 6**, commençant par la formation de l'acide nitreux (**A**) à partir du traitement de nitrate de sodium avec l'acide acétique, et sa transformation en ion nitrosonium (**B**) par une déshydratation, suivie d'une réaction de diazotation conduisant à la formation du dérivé de diazonium (**C**), ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire et conduit au produit escompté **1a-d**.

5. E.Ber.Noelting. *Dtsch Chem. Ges.* 1904, 37, 2556

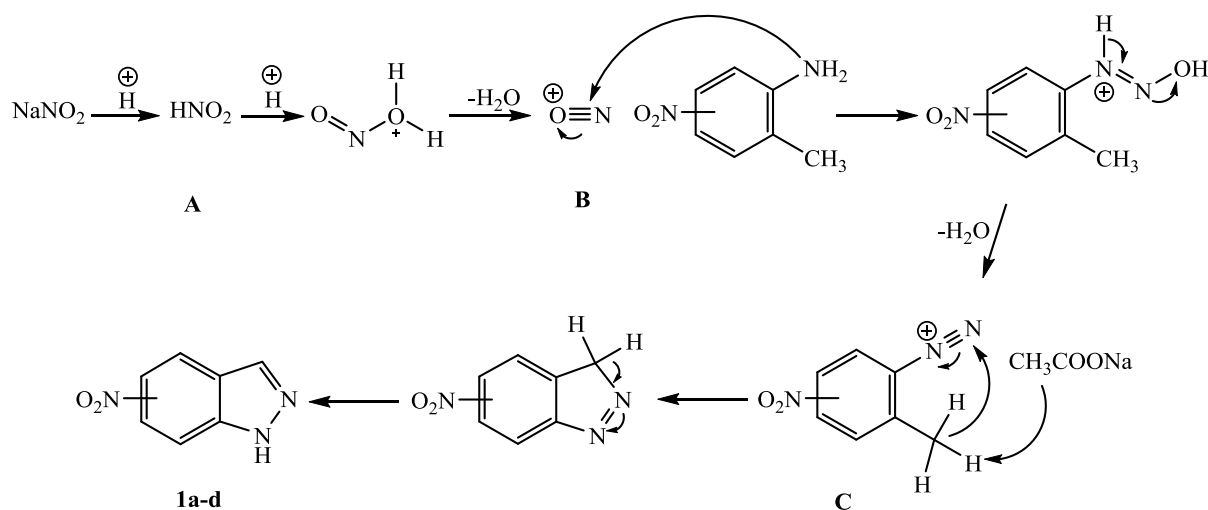


Schéma 6

Les structures des nitroindazoles ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans le spectre RMN ¹H, on remarque, la présence d'un signal environ (8,24-8,74 ppm) dû au proton pyrazolique, et un autre signal compris entre 10,39 et 11,53 ppm correspondant au proton du groupe *NH*. Nous rapportons sur la figure 1 un exemple de spectre RMN ¹H du composé **1b**, le 5-nitroindazole.

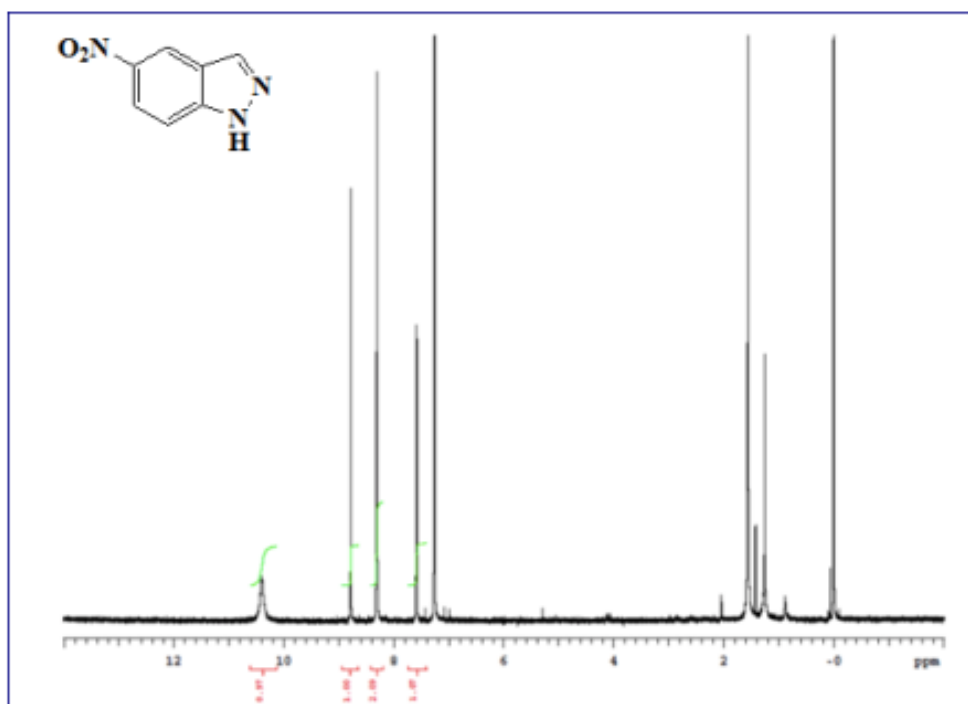


Figure 1 : Spectre RMN ¹H (*DMSO-d*₆) du composé **1b**

III-Synthèse de *N*-bromoéthyl- et *N*-vinyl-nitroindazoles

Vue l'importance de la protection de l'indazole avec des groupements réactifs permettant la synthèse des molécules biologiquement actives, nous avons effectué l'alkylation des nitroindazoles **1a-d** avec le 1,2-dibromoéthane, en présence de carbonate de césium dans l'acétone à température ambiante, **Schéma 7**. Nous avons obtenu pour chaque produit de départ, un mélange de 4 produits *N*-alkylés, le 1- et 2-bromoéthylnitroindazoles, en plus des 1- et 2-vinylnitroindazoles avec des rendements globaux de 68-82%.

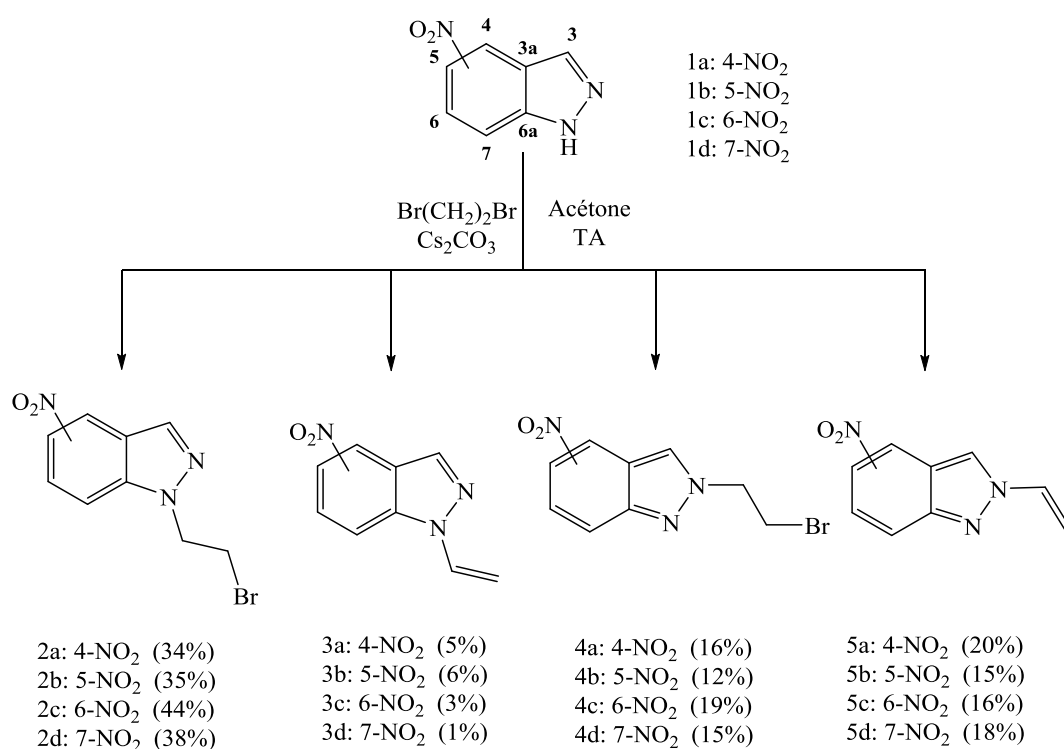


Schéma 7

Les résultats de l'alkylation, montrent une sélectivité modérée en faveur des composés *N*-1 alkylés **2a-d** avec des rendements variant de 34 à 44% selon la position du groupe nitro sur le cycle homobenzénique des nitroindazoles **1a-d**, avec une conversion assez faible en *N*-1-vinyl-nitroindazoles **3a-d**. Par ailleurs, les *N*-2-alkylés **4a-d** subissent une transformation de plus que 50% en alcènes **5a-d**, avec des rendements ainsi quasi similaires.

Les structures des dérivés *N*-alkylés sont confirmées par les données spectrales RMN 1D (¹H et ¹³C) et 2D [COSY (¹H, ¹H), HSQC (¹H, ¹³C) et HMBC (¹H, ¹³C)].

Les structures des isomères **2a-d** et **4a-d** alkylés avec le bromoéthyl sont confirmés par l'analyse des spectres RMN¹H et RMN¹³C. Ainsi dans la région aliphatique des spectres

RMN ^1H , deux signaux triplet apparaissent à 5.0 ppm et 4.0 ppm dû à la résonance des protons de groupes méthylène, de même les spectres RMN ^{13}C montrent les deux pics des carbones secondaires des groupes bromoéthyl à 50 ppm et 32 ppm, les assignements de ces deux carbones sont confirmés par RMN DEPT 135.

Les spectres RMN ^1H des produits *N*-1-vinyliques **3a-d** présentent deux doublets de doublet au niveau de la région aliphatique due à la résonance des protons vinylique **-CH₂** avec des déplacements chimiques de 5.8 ppm et 5.1 ppm. Cependant les signaux de ces protons des composés **5a-d** sont plus déblindés apparaissant à 6.2 ppm et 5.4 ppm. L'analyse RMN DEPT 135 montre sans ambiguïté le seul carbone secondaire **-CH₂** de ces produits entre 107.4 et 100.5 ppm.

Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple de spectres 1D RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT et 2D [COSY ($^1\text{H}, ^1\text{H}$), HSQC ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) et HMBC ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$)] des composés **2a**, **3a**, **4a**, et **5a** qui nous a permis de différencier entre les deux isomères alkylés en *N1* et *N2*.

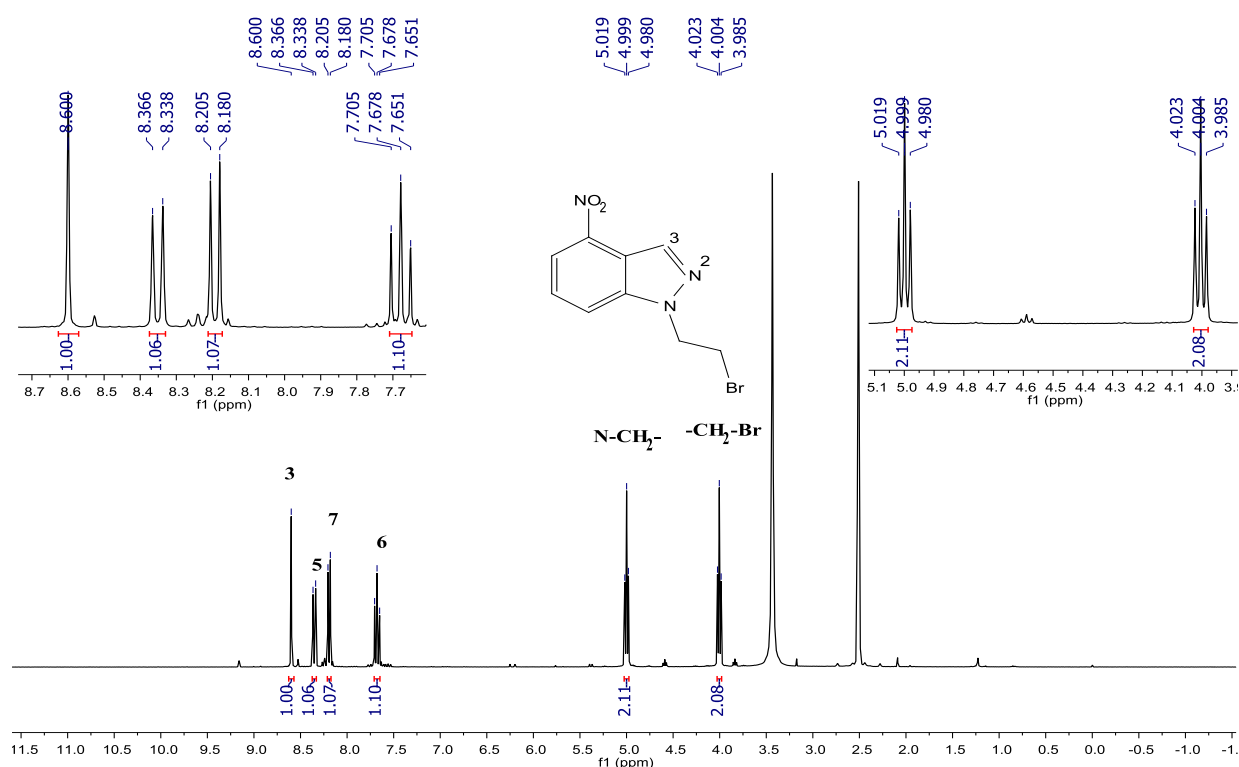


Figure 2 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **2a**

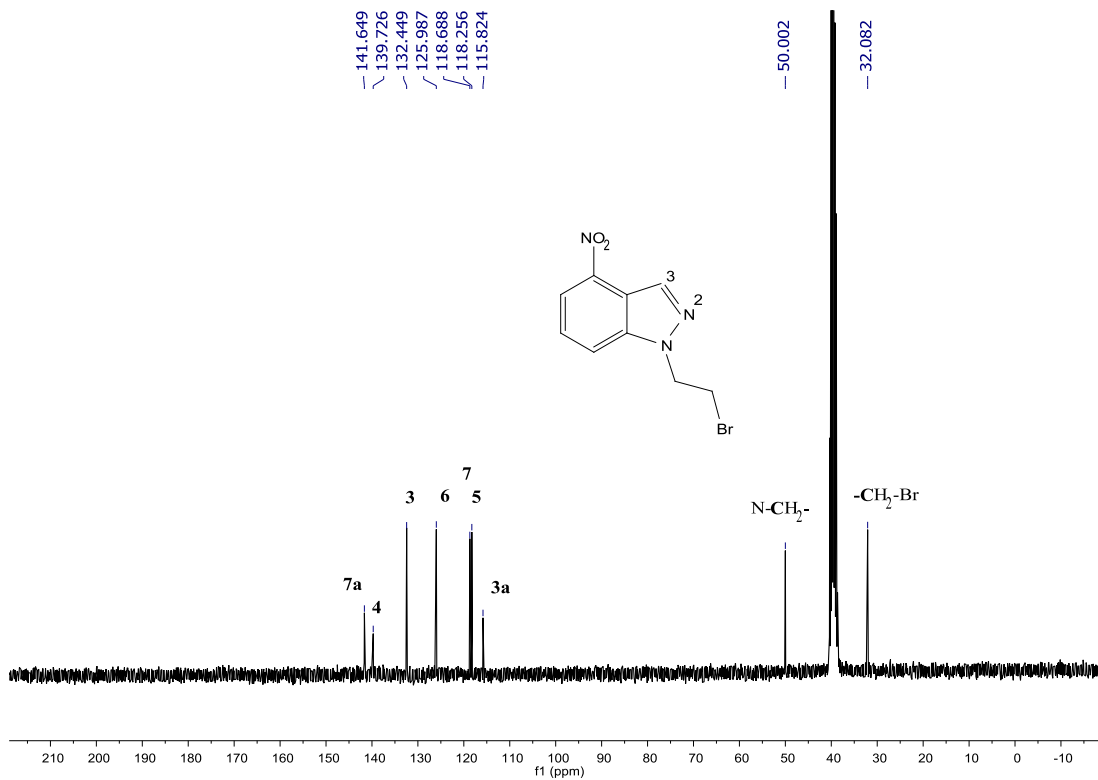


Figure 3 : Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆) du composé **2a**

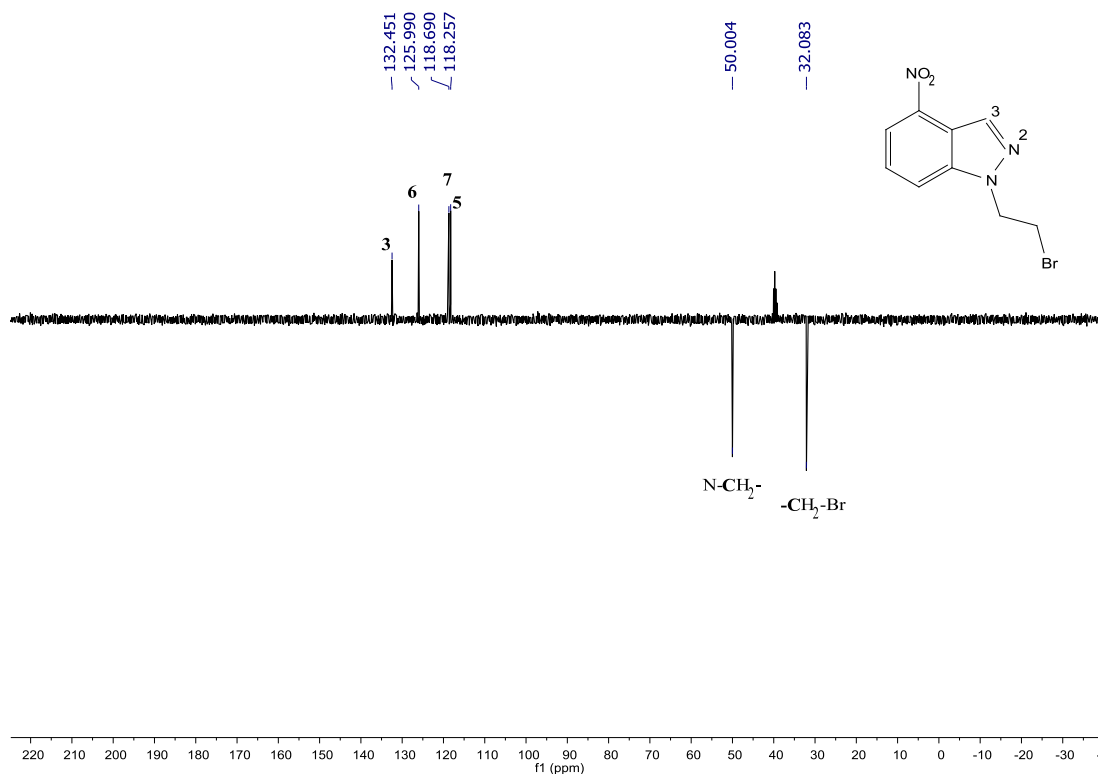


Figure 4 : Spectre RMN DEPT-135 (DMSO-d₆) du composé **2a**

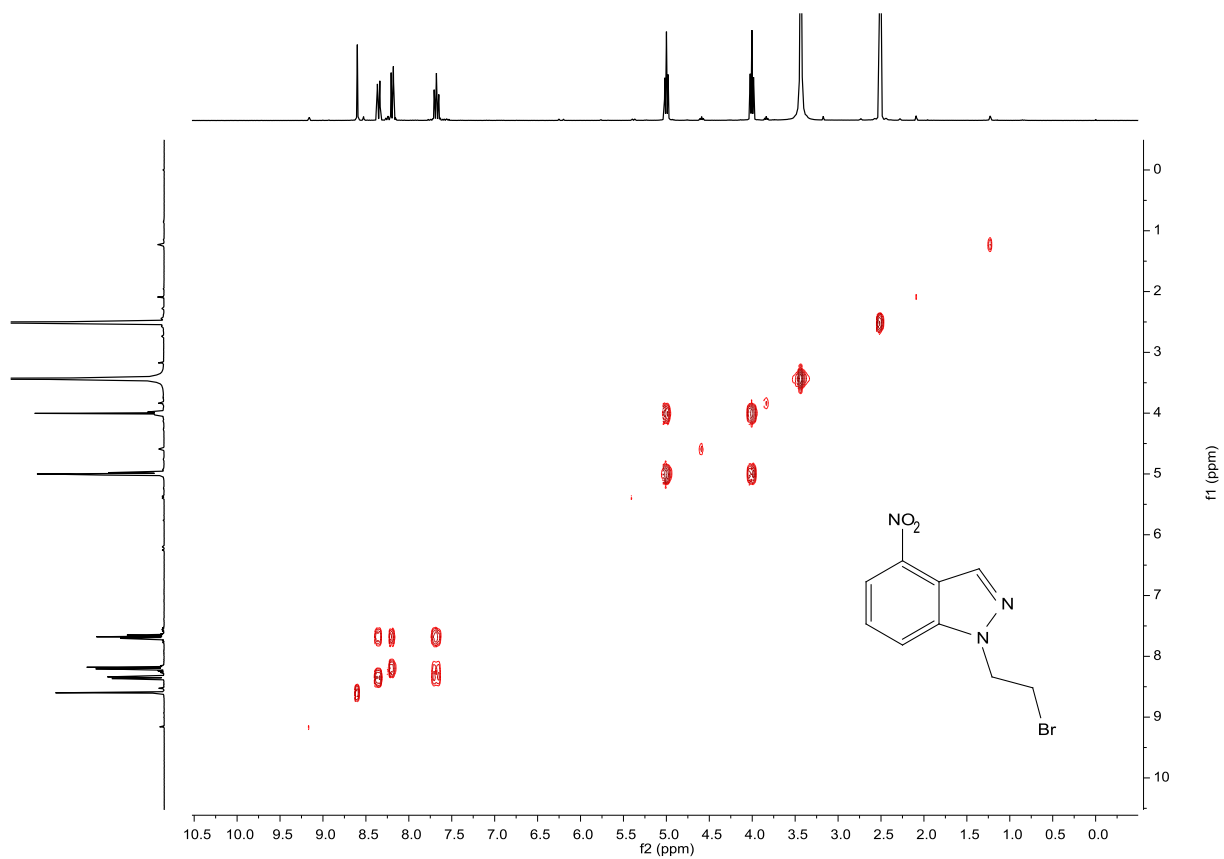


Figure 5 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY(*DMSO-d₆*) du composé **2a**

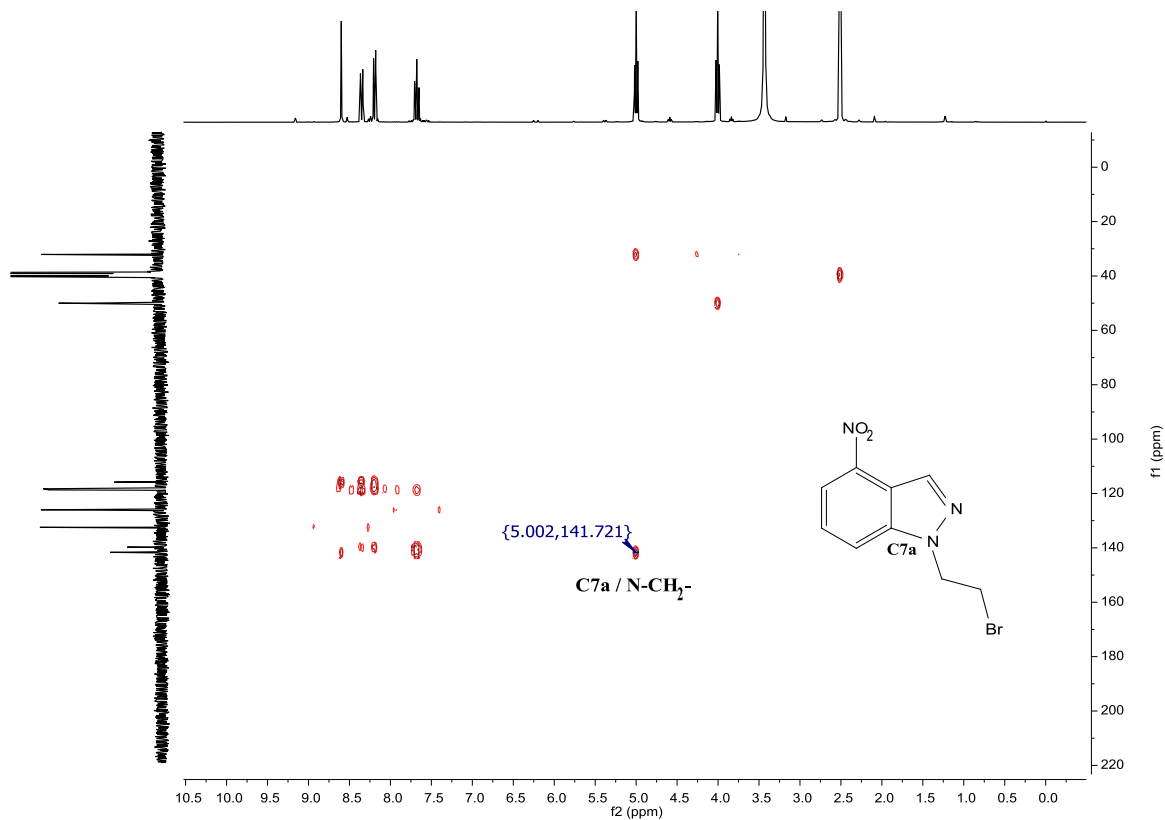


Figure 6 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HMBC (*DMSO-d₆*) du composé **2a**

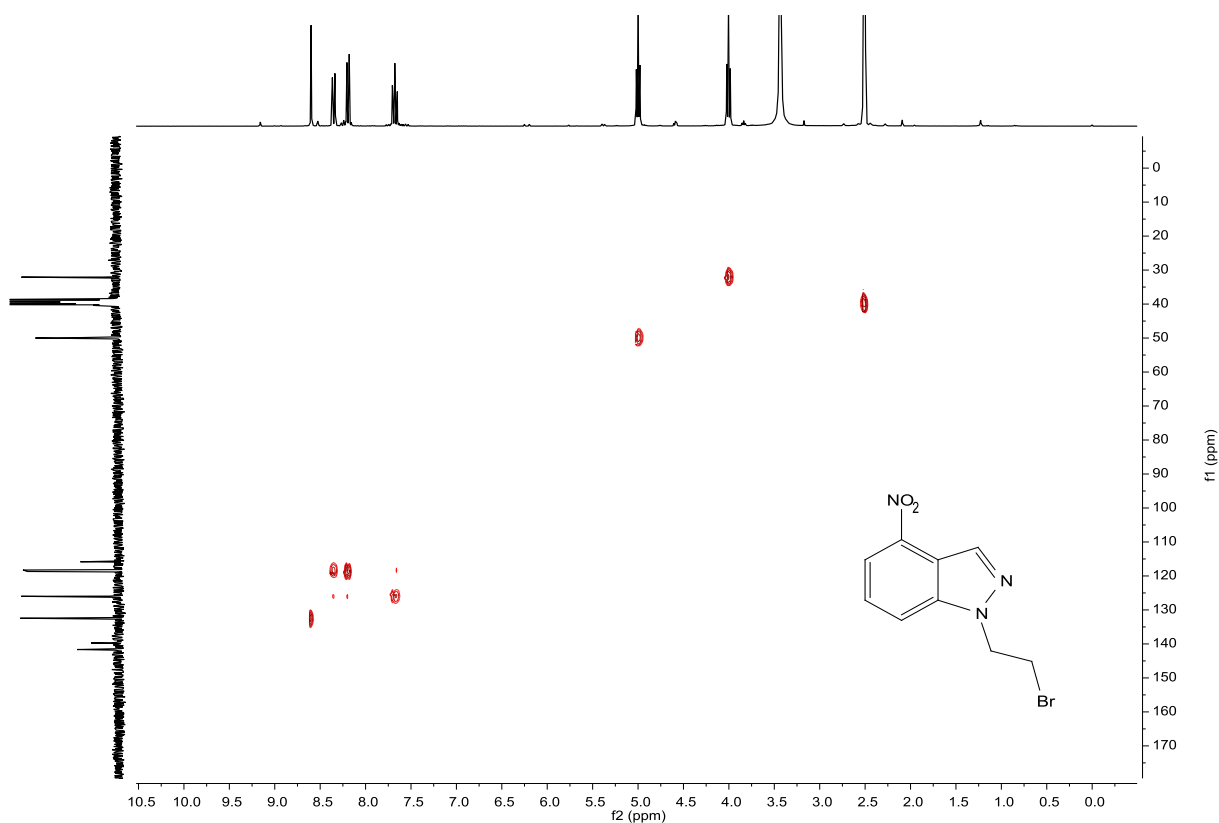


Figure 7 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC ($DMSO-d_6$) du composé **2a**

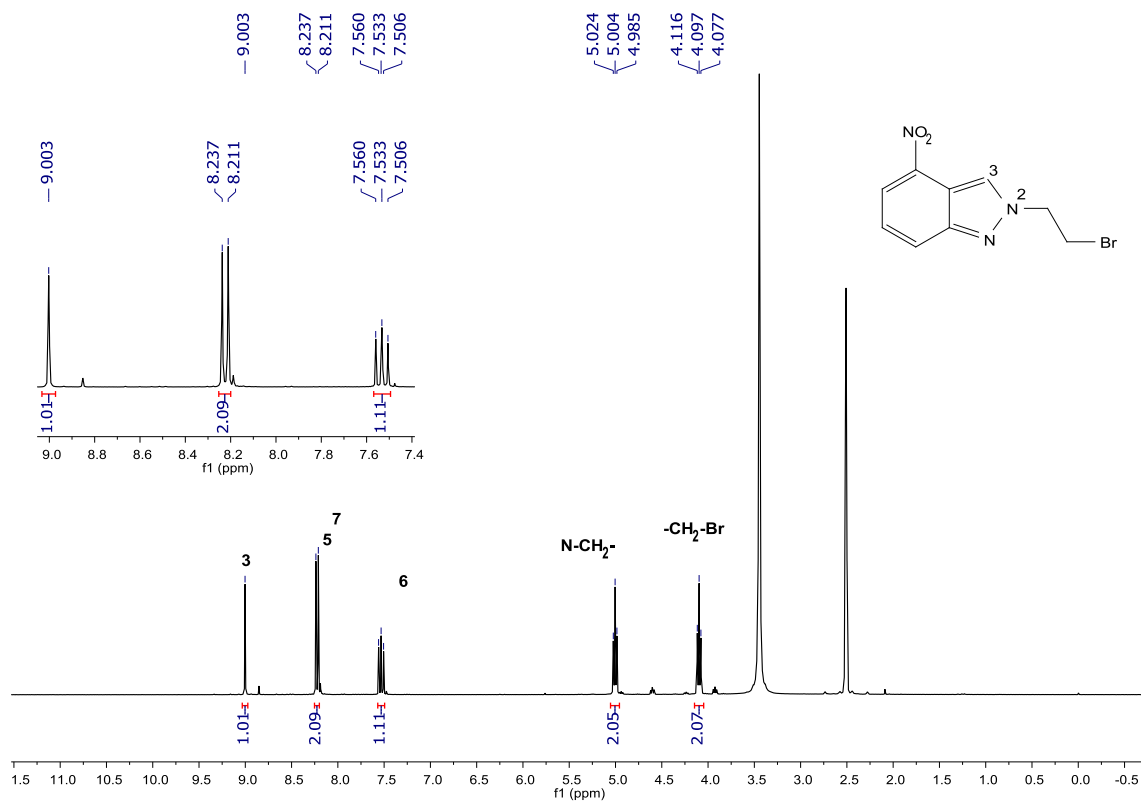


Figure 8 : Spectre RMN 1H ($DMSO-d_6$) du composé **4a**

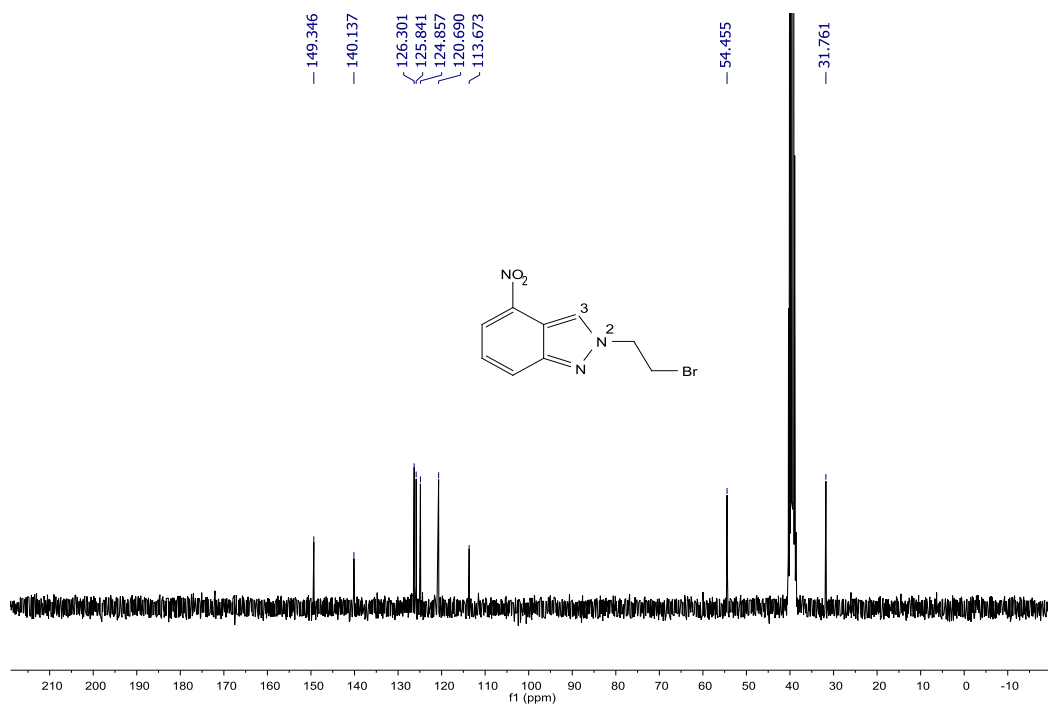


Figure 9 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **4a**

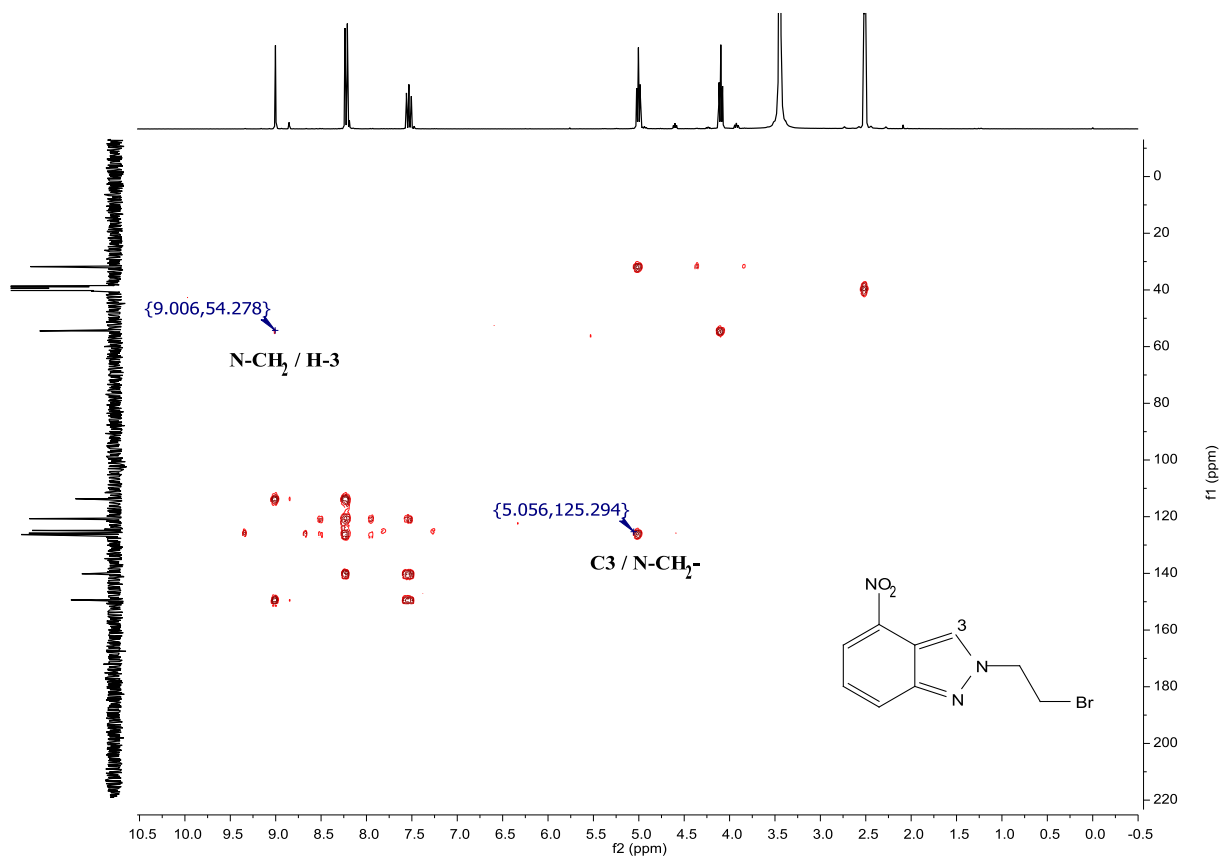


Figure 10 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HMBC ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **4a**

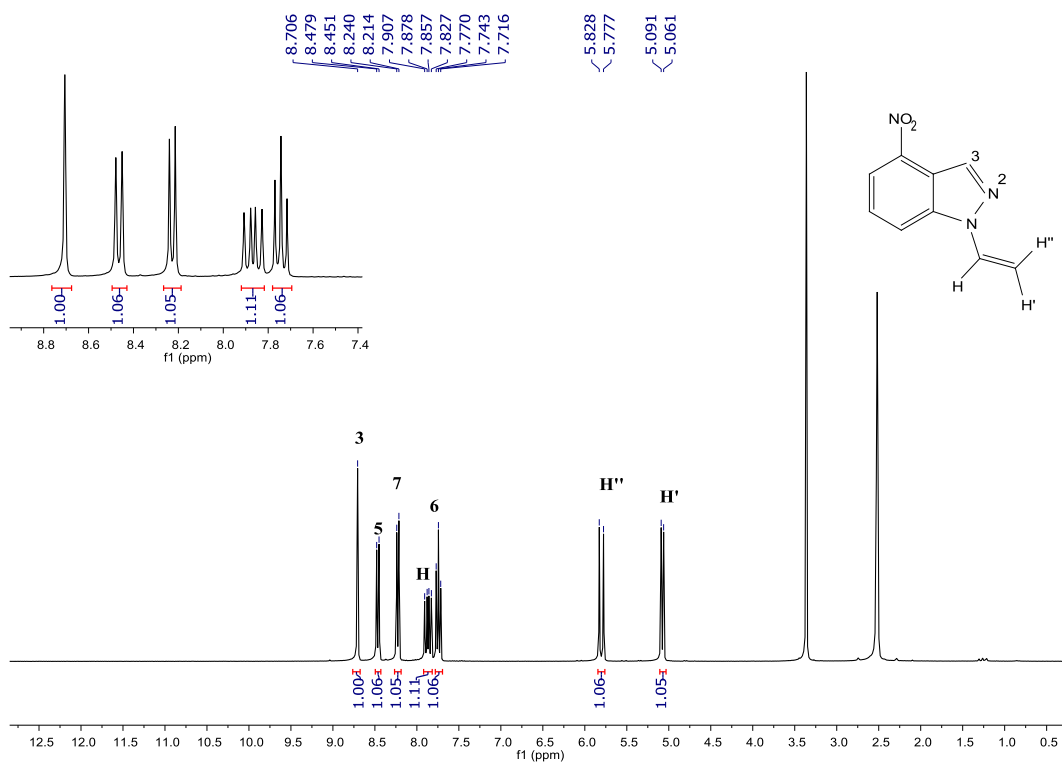


Figure 11 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6) du composé **3a**

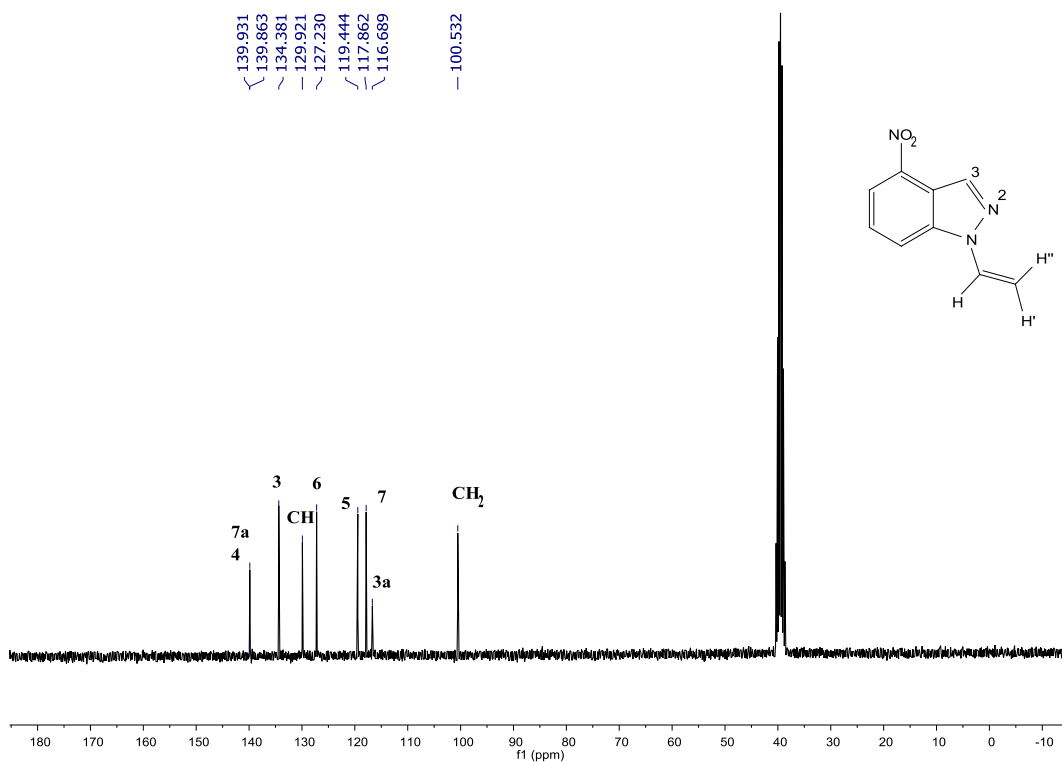


Figure 12 : Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6) du composé **3a**

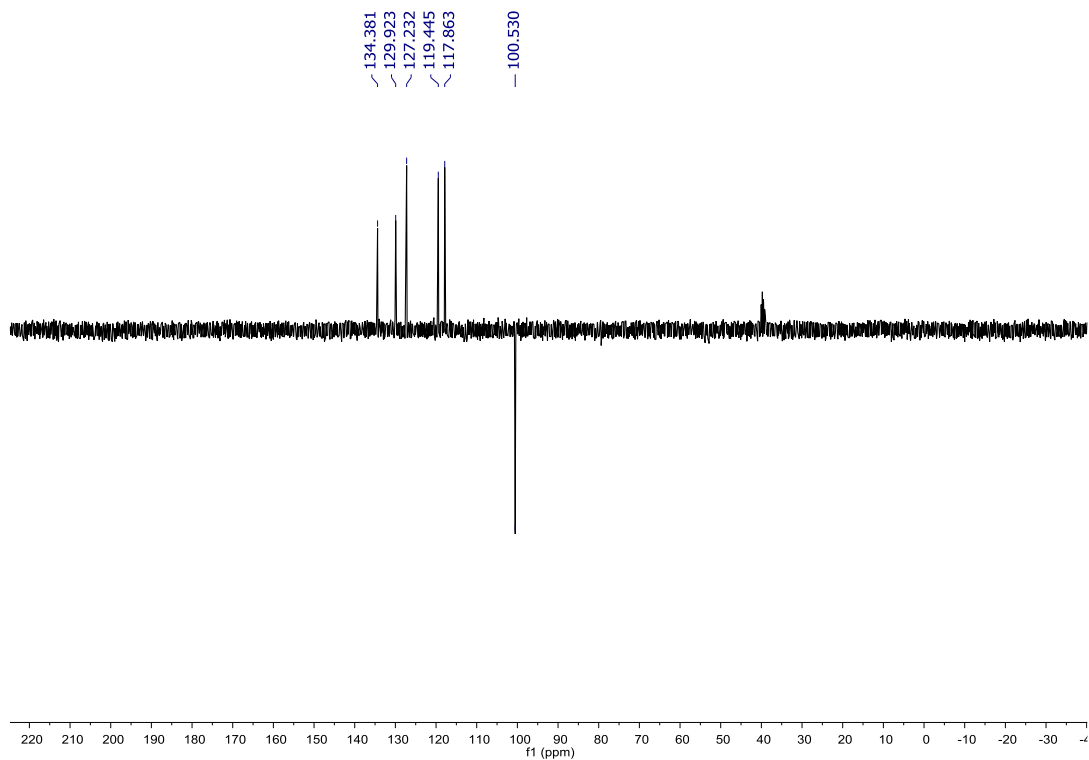


Figure 13 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d₆*) du composé **3a**

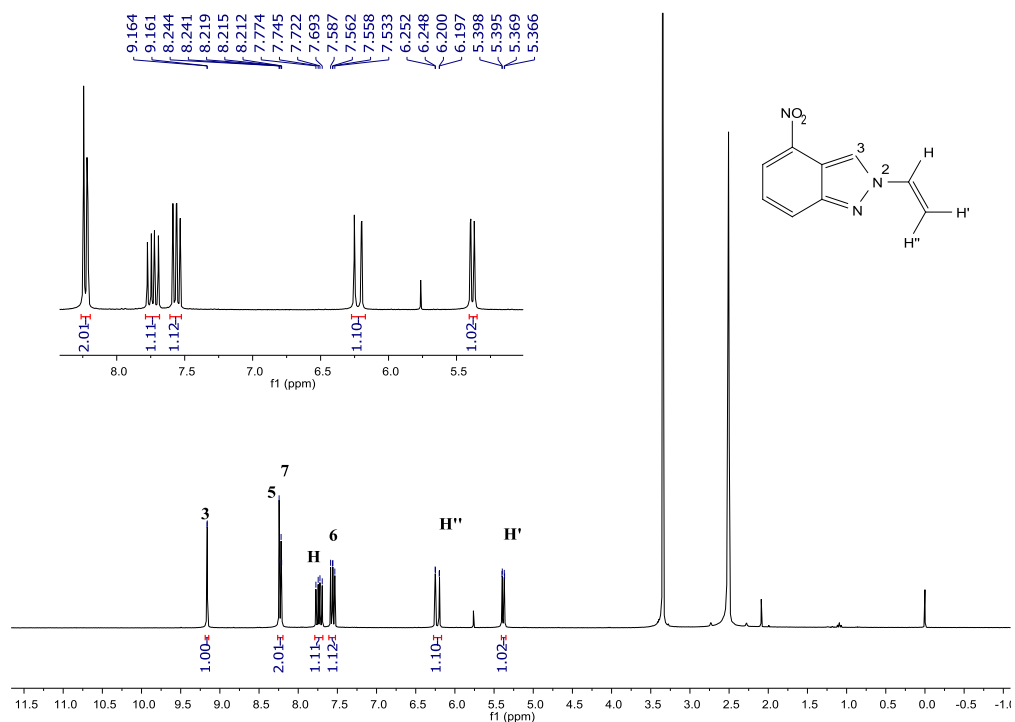


Figure 14 : Spectre RMN ^1H (*DMSO-d₆*) du composé **5a**

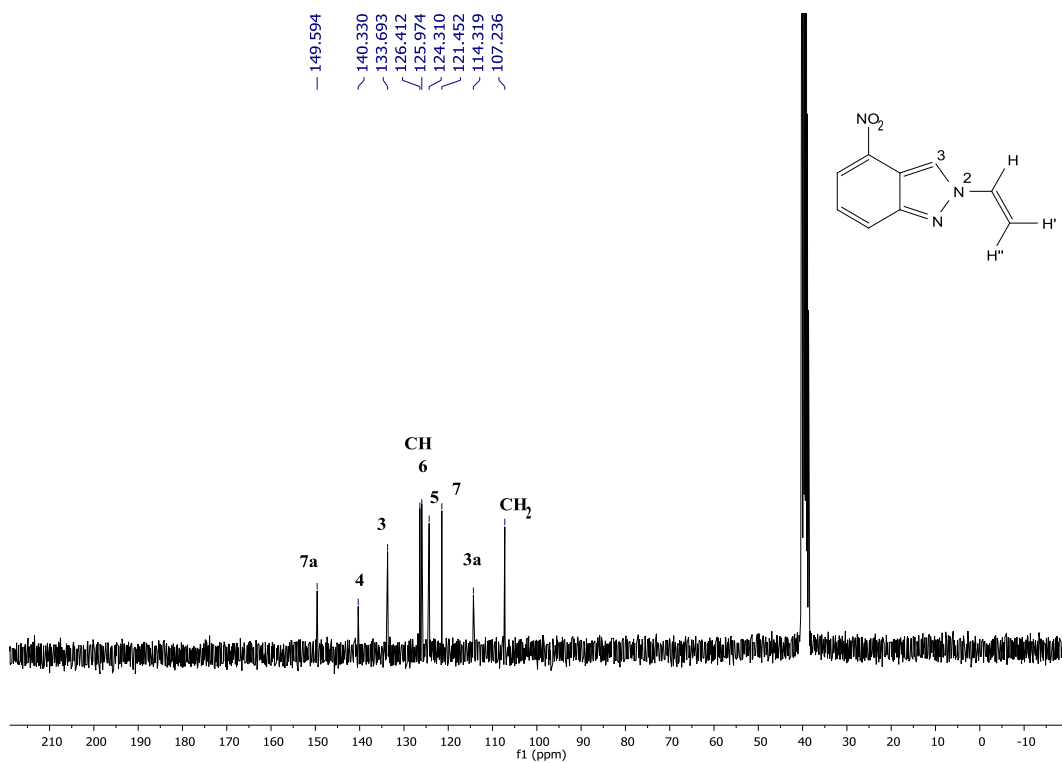


Figure 15 : Spectre RMN ¹³C (*DMSO-d₆*) du composé **5a**

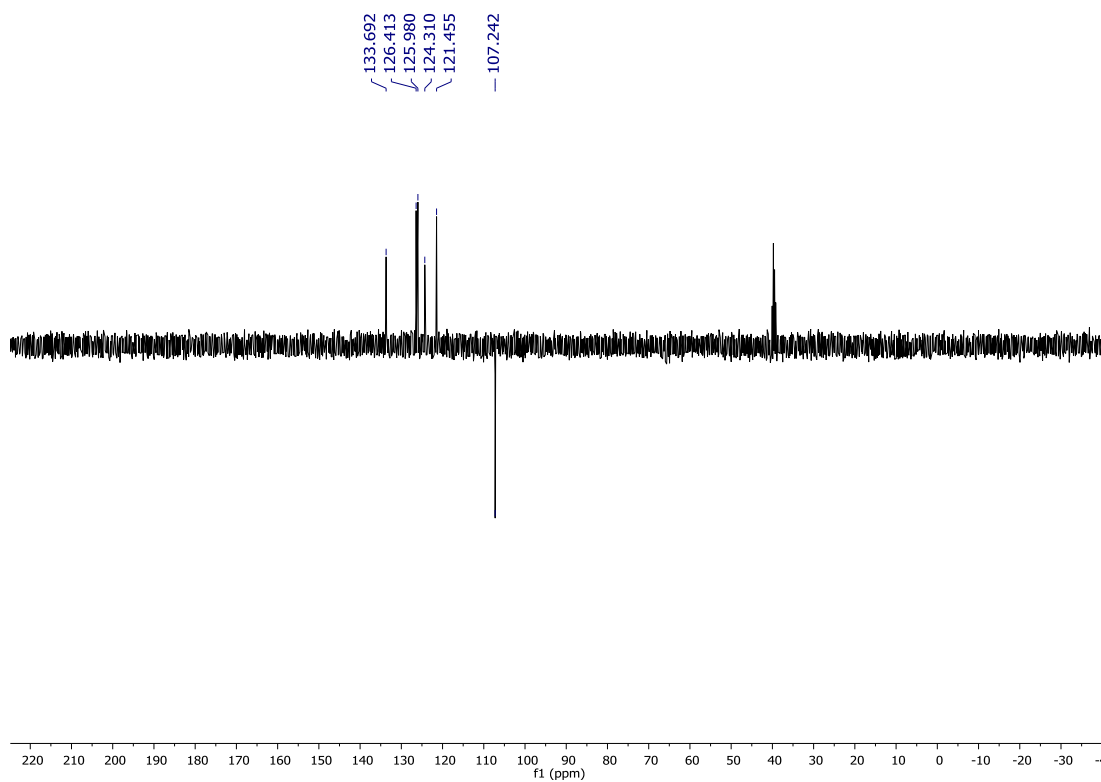


Figure 16 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d₆*) du composé **5a**

IV- Etude des conditions d'alkylation des nitroindazoles avec le 1,2-dibromoéthane

Les conditions d'alkylation indiquées sur le **schéma 7** (Cs₂CO₃/Acétone, 1,2-dibromoéthane) sont considérées les plus performants, après une étude d'optimisation de cette réaction en utilisant le 5-nitroindazole **1b**, tels que les produits *N*-bromoéthyl-nitroindazoles **2b**, **4b** et les produits d'élimination **3b** et **5b** sont obtenus après 1h d'agitation à température ambiante avec de bon rendement.

Tableau 1 : Optimisation chimique de l'alkylation du **1b** avec le 1,2 dibromoéthane

Entrée	Solvant	Base	Temps (h)	Rdt (%)				
				2b	3b	4b	5b	Rdt (%) total
1	Acétone	KOH	48	39	9	12	25	85
2	Acétone	KOH ^a	4	29	25	Traces	17	72
3	Acétone	KOH ^b	2	27	21	Traces	19	67
4	THF	KOH ^b	72	30	11	14	10	65
5	MeOH	KOH ^b	120	15	Traces	7	Traces	22
6	Acétone	Cs ₂ CO ₃	1	35	6	12	15	68
7	Acétone	K ₂ CO ₃	68	47	10	20	8	85

^a:3 équiv. KOH; ^b : 3 équiv. KOH, reflux.

Les résultats du tableau 2 montrent clairement que les rendements des produits **2b-5b** dépendent largement des conditions expérimentales utilisées. Le premier essai performé avec 1 équivalent de l'hydroxyde de potassium KOH dans l'acétone à température ambiante donne après 48 h le *N*-1 alkylé **2b** avec 39% et le *N*-1 vinylé **3b** avec 9% (entrée 1). Sous ces conditions le *N*-2 vinylé **5b** est obtenu avec 25% alors que le rendement du *N*-2 alkylé **4b** ne dépasse pas 12%. Dans une étude antérieure¹ effectuée avec le 4-nitroindazole **1a** à 0°C, seuls les deux substitués **2a** et **4a** sont obtenus, ce qui montre que la basse température favorise la substitution, alors que le processus d'élimination a besoin de plus d'énergie puisque son énergie d'activation est plus grande que celle de la substitution.⁶

-
1. N.Abbassi, E.M.Rakib, A.Hannioui, M.Alaoui, M.Benchidmi, E.M.Essassi, D.Geffken. *Heterocycles*. 2011, 83, 4, 891-900
 6. K.A.Cooper, et al. *J. Chem. Soc.* 1948, 2049

Lorsque la réaction est accomplie en présence de 3 équivalents de l'hydroxyde de potassium à température ambiante pendant 4h et à reflux pendant 2h, le *N*-2 alkylé **4b** est récupéré sous forme de traces avec une amélioration du rendement du composé *N*-1 vinylé **3b** (entrées 2 et 3).

Le changement du solvant l'acétone par le tétrahydrofurane THF ou le Méthanol n'a pas d'effet sur les rendements, en effet l'utilisation du méthanol comme solvant ne permet pas cette réaction de progresser, avec recouvrement du produit de départ utilisé (entrée 5). Tandis que l'utilisation du carbonate de sodium K_2CO_3 comme base permet l'obtention de tous les dérivés **2a-d** avec de bon rendement mais avec un temps réactionnel assez long de 68h (Entrée 7).

V-Conclusion

En général, la réaction d'alkylation du 4-, 5-, 6- et 7-nitroindazole avec le 1,2-dibromoéthane est sensible aux conditions opératoires utilisées. Le solvant, la base, la température du milieu réactionnel et la position du groupe nitro sur l'indazole sont des facteurs déterminants pour orienter la réaction d'alkylation vers la synthèse de l'indazole *N*-alkylé en position 1 ou en position 2.

On observe une sélectivité modérée en faveur des *N*-1-bromoéthyl-nitroindazoles par rapport aux produits alkylés en *N*-2. Dans tous les cas ces produits sont les plus majoritaires.

Concernant la compétition entre la réaction de substitution et celle d'élimination, on observe une sélectivité meilleure lorsqu'on travaille dans l'acétone en présence d'une base faible comme K_2CO_3 . Cette sélectivité diminue lorsqu'on utilise une base plus forte KOH avec une grande quantité de matière première, et lorsqu'on travaille à reflux.

Partie Expérimentale

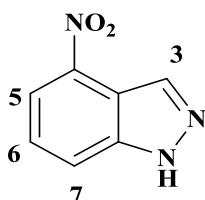
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli B-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN¹H et ¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃, DMSO-d₆ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (¹H) ou 75 MHz instruments (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ¹³C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospray (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Mode opératoire général de la synthèse des 4-nitro et 6-nitroindazoles

On dissout 10 g de nitro-2-méthylaniline dans 500 ml d'acide acétique. On ajoute la quantité stœchiométrique du nitrite de sodium dissoute dans un minimum d'eau. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, la solution acide est concentrée au 1/3 de son volume initial. On ajoute 500 ml d'eau bouillante et on chauffe jusqu'à ce que le précipité soit dissout. Après refroidissement la solution est filtrée, le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol.

4-nitro-1*H*-indazole, **1a**



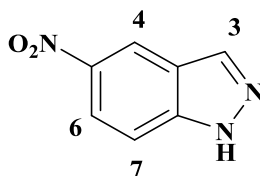
Rendement : 85%

PF : 198-200 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.74 (1H, s, H-3), 8.19 (1H, d, H-5, *J* = 7.6 Hz), 7.55 (1H, t, H-6, *J* = 8.2 Hz), 7.89 (1H, d, H-7, *J* = 8.3 Hz), 10.62 (1H, s, *NH*).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 134.7 (C-3), 140.8 (C-4), 118.7 (C-5), 126.1 (C-6), 116.9 (C-7), 141.7 (C-7a), 116.5 (C-3a).

5-nitro-1*H*-indazole, **1b**



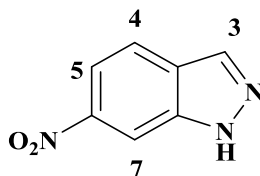
Rendement : 80%

PF : 198-200 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.30 (1H, s, H-3), 8.78 (1H, s, H-4), 8.32 (1H, dd, H-6, *J* = 9.1 Hz, *J* = 1.7 Hz), 7.59 (1H, d, H-7, *J* = 9.1 Hz), 10.39 (1H, s, *NH*).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ ppm 137.5 (C-3), 118.7 (C-4), 142.9 (C-5), 122.1 (C-6), 110.0 (C-7), 141.8 (C-7a), 122.6 (C-3a).

6-nitro-1*H*-indazole, **1c**



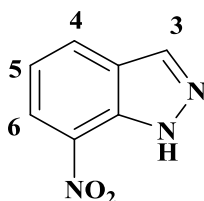
Rendement : 88%

PF : 180-182 °C

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.24 (1H, s, H-3), 7.90 (1H, d, H-4, *J* = 8.7 Hz), 8.07 (1H, d, H-5, *J* = 8.7 Hz), 8.49 (1H, d, H-7), 10.60 (1H, s, *NH*).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ ppm 135.3 (C-3), 121.7 (C-4), 116.1 (C-5), 147.0 (C-6), 106.5 (C-7), 138.7 (C-7a), 126.4 (C-3a).

7-nitro-1*H*-indazole, **1d**



Rendement : 74%

PF : 185-186 °C

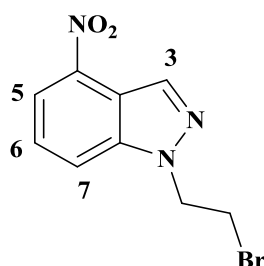
RMN¹H (*CDCl*₃, 300 MHz) : δ ppm 8.30 (1H, s, H-3), 8.17 (1H, d, H-4, *J* = 7.9 Hz), 7.34 (1H, t, H-5, *J* = 7.9 Hz), 8.37 (1H, d, H-6, *J* = 7.5 Hz), 11.53 (1H, s, *NH*).

RMN¹³C (*CDCl*₃, 75 MHz) : δ ppm 136.2 (C-3), 129.4 (C-4), 120.7 (C-5), 123.8 (C-6), 132.5 (C-7), 132.9 (C-7a), et 127.0 (C-3a).

Procédure générale pour la synthèse des *N*-alkyl-nitroindazoles

0.1 g (0.62 mmol) de nitroindazole est dissout dans 10 ml d'acétone pur, on ajoute 0,218 g (0.68mmol) de carbonate de césium, puis on ajoute la quantité équivalente d'agent alkylant 1,2-dibromoéthane avec un léger excès 58 µl (0.68 mmol). Puis on laisse le mélange sous agitation pendant 1 h. Ensuite, à la fin de la réaction (test CCM), le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : Toluène/hexane 1/1).

1-(2-bromoéthyl)-4-nitro-1*H*-indazole, **2a**



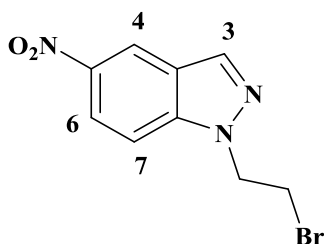
Rendement : 34%

PF : 92-94 °C.

RMN¹H (*DMSO-d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.60 (1H, s, H-3), 8.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 1H-5), 8.19 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-7), 7.68 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, H-6), 5.00 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, *N*-CH₂), 4.00 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (*DMSO-d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.6 (C7a), 139.7 (C4), 132.4 (C3), 125.9 (C6), 118.6 (C5), 118.2 (C7), 115.8 (C3a), 50.0 (*N*-CH₂), 32.0 (Br-CH₂).

1-(2-bromoéthyl)-4-nitro-1*H*-indazole, **2b**



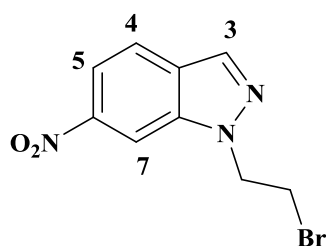
Rendement : 35 %

PF : 109-111 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.84 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 8.48 (1H, s, H-3), 8.25 (H-6, dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, 1H), 7.97 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-7), 4.95 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, *N*-CH₂), 3.99 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.9 (C7a), 141.8 (C5), 136.9 (C3), 122.6 (C3a), 121.1 (C6), 119.1 (C4), 110.9 (C7), 49.9 (*N*-CH₂), 32.1 (Br-CH₂).

1-(2-bromoéthyl)-6-nitro-1*H*-indazole, **2c**



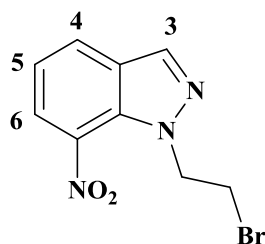
Rendement : 44%

PF : 117-119 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.46 (1H, t, $J = 1.0$ Hz, H-7), 8.19 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-3), 8.05 (1H, dd, $J = 8.9$ et 1.1 Hz, H-5), 7.86 (1H, dd, $J = 8.9$ et 1.1 Hz, H-4), 4.85 (*N*-CH₂, t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.87 (Br-CH₂, t, $J = 6.3$ Hz, 2H).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 146.8 (C7a), 139.0 (C6), 134.6 (C3), 127.0 (C3a), 122.1 (C4), 115.8 (C5), 105.9 (C7), 50.6 (*N*-CH₂), 29.6 (Br-CH₂).

1-(2-bromoéthyl)-7-nitro-1*H*-indazole, **2d**



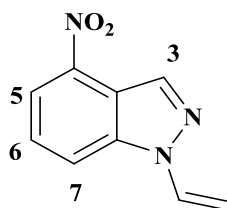
Rendement : 38%

PF : 77-79 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 8.25 (1H, s, H-3), 8.19 (1H, dd, $J = 7.9$ et 1.1 Hz, H-6), 8.06 (1H, dd, $J = 7.9$ et 1.1 Hz, H-4), 7.28 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-5), 5.07 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, *N*-CH₂), 3.74 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 135.6 (C3), 135.4 (C7a), 131.0 (C7), 129.0 (C3a), 128.4 (C4), 125.4 (C6), 120.3 (C5), 54.0 (*N*-CH₂), 30.2 (Br-CH₂).

4-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole, **3a**



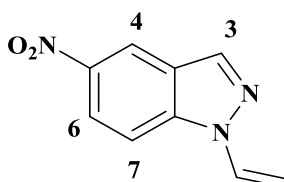
Rendement : 5%

PF : 135-137 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.71 (1H, s, H-3), 8.46 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-5), 8.23 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-7), 7.87 (1H, dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz, *N*-CH=), 7.74 (1H, t, $J = 8.1$ Hz, H-6), 5.80 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H'), 5.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H').

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 139.93 (C7a), 139.86 (C4), 134.4 (C3), 129.9 (*N*-CH=), 127.2 (C6), 119.4 (C5), 117.9 (C7), 116.7 (C3a), 100.5 (CH₂).

5-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole, **3b**



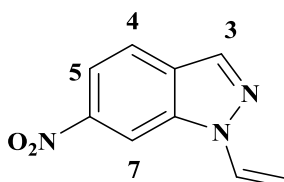
Rendement : 6%

PF : 160-162 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.85 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 8.59 (1H, s, H-3), 8.31 (1H, dd, $J = 9.2$ et 2.2 Hz, H-6), 8.10 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-7), 7.81 (1H, dd, $J = 15.2$ Hz et 8.8 Hz, *N*-CH=), 5.77 (1H, d, $J = 15.2$ Hz, H'), 5.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H').

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 142.5 (C7a), 140.0 (C4), 138.7 (C3), 130.0 (*N*-CH=), 123.6 (C3a), 122.1 (C6), 119.3 (C4), 110.8 (C7), 100.6 (CH₂).

6-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole, **3c**



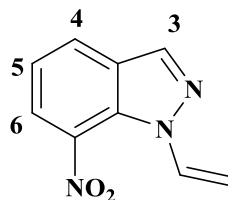
Rendement : 3%

PF : 127-129 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.53 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-7), 8.25 (1H, s, H-3), 8.09 (1H, dd, $J = 8.8$ et 1.6 Hz, H-5), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 7.40 (1H, dd, $J = 15.4$ et 8.9 Hz, *N*-CH=), 5.87 (1H, dd, $J = 15.4$ et 1.2 Hz, H'), 5.10 (1H, dd, $J = 8.9$ et 1.2 Hz, H').

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 147.1 (C7a), 137.3 (C6), 135.7 (C3), 129.3 (N-CH=), 127.9 (C3a), 122.1 (C4), 116.6 (C5), 106.1 (C7), 101.4 (CH₂).

7-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole, **3d**



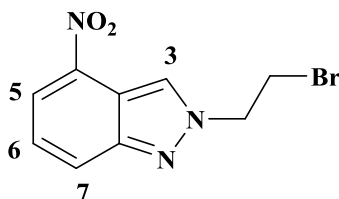
Rendement : 1%

PF : 97-99 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.30 (1H, s, H-3), 8.13 (1H, dd, $J = 7.8$ et 1.0 Hz, H-6), 8.05 (1H, dd, $J = 7.8$ et 1.0 Hz, H-4), 7.46 (1H, dd, $J = 15.0$ et 8.6 Hz, N-CH=), 7.30 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-5), 5.80 (1H, dd, $J = 15.0$ et 0.6 Hz, H''), 5.04 (1H, dd, $J = 8.6$ et 0.6 Hz, H').

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 136.6 (C3), 132.1 (N-CH=), 129.4 (C7a), 129.1 (C7), 128.0 (C3a), 1278.0 (C4), 125.4 (C6), 120.9 (C5), 103.3 (CH₂).

2-(2-bromoéthyl)-4-nitro-2*H*-indazole, **4a**



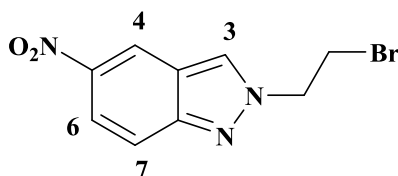
Rendement : 16%

PF : 93-95 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.00 (1H, s, H-3), 8.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5 et H-7), 7.53 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, H-6), 5.00 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, N-CH₂), 4.10 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 149.3 (C7a), 140.1 (C4), 126.3 (C5), 125.8 (C3), 124.9 (C6), 120.7 (C7), 113.7 (C3a), 54.5 (N-CH₂), 31.8 (Br-CH₂).

2-(2-bromoéthyl)-5-nitro-2*H*-indazole, **4b**



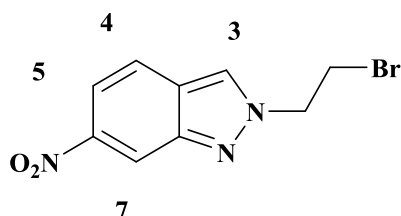
Rendement : 12%

PF : 136-138 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.94 (1H, dd, $J = 2.2$ et 0.9 Hz, H-4), 8.89 (1H, d, $J = 0.9$, H-3), 8.04 (1H, dd, $J = 9.5$ et 2.2 Hz, H-6), 7.81 (1H, dt, $J = 9.5$ et 0.9 Hz, H-7), 4.96 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, N-CH₂), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 149.3 (C7a), 142.1 (C5), 130.4 (C3), 120.7 (C6), 119.9 (C4), 119.6 (C3a), 118.2 (C7), 54.6 (N-CH₂), 31.9 (Br-CH₂).

2-(2-bromoéthyl)-6-nitro-2*H*-indazole, **4c**



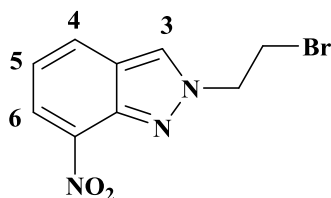
Rendement : 19%

PF : 161-163 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.73 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-3), 8.66-8.65 (1H, m, H-7), 8.02 (1H, dd, $J = 9.2$ et 1.0 Hz, H-5), 7.83 (1H, dd, $J = 9.2$ et 2.0 Hz, H-4), 4.98 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, N-CH₂), 4.08 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 146.2 (C7a), 146.1 (C6), 126.7 (C3), 123.8 (C3a), 122.9 (C4), 114.9 (C5), 114.8 (C7), 54.8 (N-CH₂), 31.9 (Br-CH₂).

2-(2-bromoéthyl)-7-nitro-2*H*-indazole, **4d**



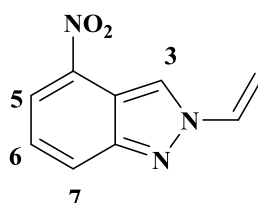
Rendement : 15%

PF : 149-151 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.89 (1H, s, H-3), 8.47-8.18 (2H, m, H-6 et H-4), 7.29 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H-5), 4.99 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, N-CH₂), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz, Br-CH₂).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 139.9 (C7a), 136.6 (C7), 130.4 (C3), 128.2 (C4), 125.2 (C6), 124.9 (C3a), 120.0 (C5), 54.6 (N-CH₂), 32.0 (Br-CH₂).

4-nitro-2-vinyl-2*H*-indazole, **5a**



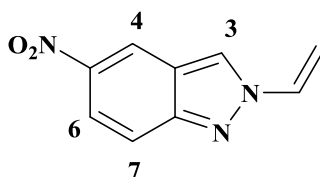
Rendement : 20%

PF : 133-135 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 9.16 (1H, d, $J = 1.0$ Hz, H-3), 8.34-8.05 (2H, m, H-5 et H-7), 7.73 (1H, dd, $J = 15.5$ et 8.7 Hz, *N*-CH=), 7.56 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz et 7.5 Hz, H-6), 6.22 (1H, dd, $J = 15.5$ Hz et 1.1 Hz, H'), 5.38 (1H, dd, $J = 8.7$ et 1.1 Hz, H') ppm.

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 149.6 (C7a), 140.3 (C4), 133.7 (C3), 126.4 (*N*-CH=), 126.0 (C6), 124.3 (C5), 121.5 (C7), 114.3 (C3a), 107.2 (CH₂) ppm.

5-nitro-2-vinyl-2*H*-indazole, **5b**



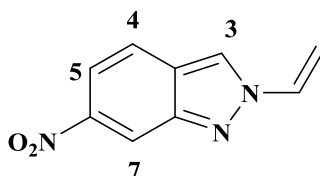
Rendement : 15%

PF : 128-130 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.03 (1H, s, H-3), 8.91 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, H-4), 8.05 (1H, dd, $J = 9.5$ et 1.7 Hz, H-6), 7.83 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-7), 7.70 (1H, dd, $J = 15.4$ et 8.7 Hz, *N*-CH=), 6.16 (1H, dd, $J = 15.4$ et 1.1 Hz, H'), 5.37 (1H, dd, $J = 8.7$ et 1.1 Hz, H').

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 149.4 (C7a), 142.5 (C4), 133.7 (C3), 128.6 (*N*-CH=), 120.9 (C6), 120.9 (C4), 120.1 (C3a), 118.4 (C7), 107.2 (CH₂).

6-nitro-2-vinyl-2*H*-indazole, **5c**



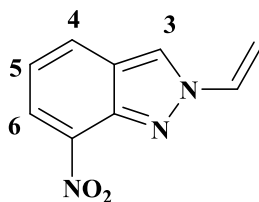
Rendement : 16%

PF : 109-111 °C.

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ ppm 8.72 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-7), 8.22 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-3), 7.91 (1H, dd, $J = 9.2$ et 1.9 Hz, H-5), 7.77 (1H, dd, $J = 9.2$ et 0.8 Hz, H-4), 7.36 (1H, dd, $J = 15.6$ et 8.7 Hz, *N*-CH=), 6.11 (1H, dd, $J = 15.6$ et 1.7 Hz, H'), 5.33 (1H, dd, $J = 8.7$ et 1.7 Hz, H').

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ ppm 147.5 (C7a), 147.3 (C6), 133.5 (*N*-CH=), 124.4 (C3a), 122.0 (C3), 121.8 (C4), 116.56 (C5), 115.9 (C7), 107.3 (CH₂).

7-nitro-2-vinyl-2*H*-indazole, **5d**



Rendement : 15%

PF : 149-151 °C.

RMN¹H (*CDCl*₃, 300 MHz) : δ ppm 8.39 (1H, s, H-3), 8.37 (1H, dd, $J = 7.9$ et 1.0 Hz, H-6), 8.06 (1H, dd, $J = 7.9$ et 1.0 Hz, H-4), 7.46 (1H, dd, $J = 15.7$ et 8.8 Hz, *N*-CH=), 7.22 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, H-5), 6.12 (1H, dd, $J = 15.7$ et 1.8 Hz, H''), 5.35 (1H, dd, $J = 8.8$ et 1.8 Hz, H').

RMN¹³C (*CDCl*₃, 75 MHz) : δ ppm 141.3 (C7a), 137.9 (C7), 133.7 (C3), 128.9 (HC-N *N*-CH=), 126.2 (C4), 125.6 (C3a), 122.8 (C6), 121.0 (C5), 107.4 (CH₂).

CHAPITRE 2 :
Cycloaddition dipolaire-1,3 de l'azide-nitroindazole
avec les alcynes terminaux : Synthèse de nouveaux
triazolyl-nitroindazoles

I-Introduction

Les triazoles sont des composés hétérocycliques attirant l'attention de la communauté scientifique, grâce au leur potentiel d'application en médecine, agrochimie, catalyse et d'autre...¹⁻² les activités pharmacologiques des dérivés du triazole, sont assez fortes, avec faible toxicité et grande biodisponibilité, comme des agents anticancéreux³⁻⁴ antifongiques⁵ antimicrobiens.⁶

La chimie clic est un terme introduit récemment par Barry Sharpless,⁷ décrivant un concept permettant de générer des substances simples de manière rapide sélectives et polyvalentes, en liant deux unités différentes, en particulier dans le but de la synthèse de nouveaux agents thérapeutiques sous forme des triazoles.⁸ La cycloaddition de Huisgen est la réaction la plus populaire de ce concept synthétique,⁹ qui est une cycloaddition dipolaire-1,3 entre deux réactifs insaturés, la fonction azide et la fonction alcyne, conduisant à la formation d'un cycle hétérocyclique triazole à cinq chaînons. Une catalyse au cuivre permet, en outre, d'obtenir exclusivement un seul régioisomère 1,4. C'est la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC)¹⁰ **Schéma 1**.

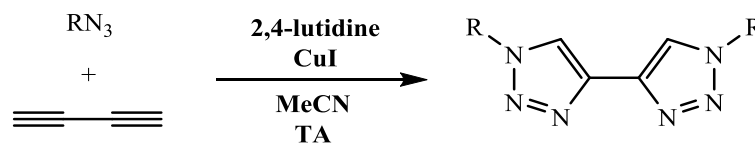


Schéma 1

La cycloaddition azoture-alcyne peut être réalisée selon deux différentes voies de synthèse, en fonction de la source de cuivre,¹¹ la première catalysée par le métal de cuivre (I) et la deuxième le cuivre sulfaté en présence d'un agent réducteur : l'ascorbate de sodium dans le mélange d'eau par d'alcool, cette méthodologie a permis de préparer des triazoles 1,4 di-substitués avec des bons rendements. **Schéma 2**

1. A.Lauria, R.Delisi, F.Mingoia, A.Terenzi, A.Martorana, G.Barone, A.Almerico. *M. Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3289.
2. A.J.Burke, C.S.Marques, 1st Edition. *Wiley-VCH, Weinheim.* 2014, 460-474.
3. E.J.Solum, A.Vik, T.V.Hansen. *Steroid.* 2014, 87, 46
4. C.Zhou, Y.Zhang, C.Yan, K.Wan, L.Gan, Y.Shi. *Med. Chem.* 2010, 10, 371-395
5. S.Kumari, K.Nitin, D.Sushma, K.S.Pramod. *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 668-677.
6. R.Pingaew, A.Saekee, P.Mandi, C.Nantasenamat, S.Prachayasittikul, S.Ruchirawat, V.Prachayasittikul. *Eur.J.Med.Chem.* 2014, 85, 65.
7. H.C.Kolb, M.G.Finn, K.B.Sharpless. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004.
8. S.G.Agalave, S.R.Maujan, V.S.Pore. *Chem - An Asian J.* 2011, 10, 2696-2718.
9. R.Huisgen. *Wiley, New York.* 1984, 1-176
10. Z.J.Zheng, D.Wang, Z.Xu, L.W.Xu. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, 11, 2557.
11. F.Himo, T.Lovell, R.Hilgraf. *J Am Chem Soc.* 2005, 127, 1, 210-216.

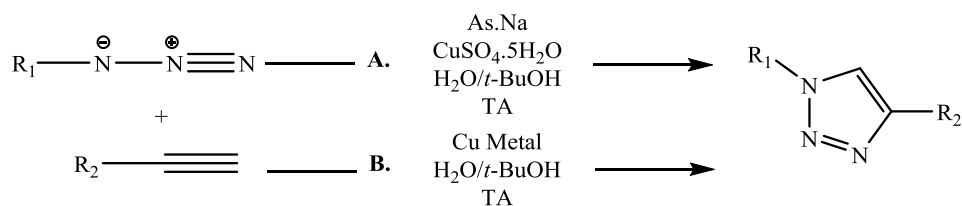


Schéma 2

Le 4-(silylalkynyl)-1,2,3-triazoles **2** a été préparé à partir de la réaction du 1-trimethylsilyl-1,3-butadiyne **1** par des azides substitués, catalysée par l'acétate de cuivre, la déprotection du produit **2** avec le fluorure de tétra-n-butylammonium TBAF suivie par sa réaction avec d'autres azides substitués en présence du cuivre iodé CuI a permis de synthétiser les bi-triazoles 4,4'substitués avec des rendements entre 52 et 86% ¹² **Schéma 3**.

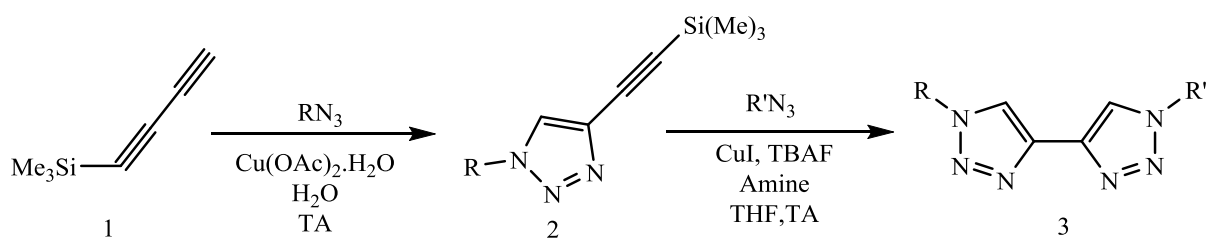


Schéma 3

II- Synthèse de l'azide-5-nitroindazole

La réactivité du 1-(2-bromoethyl)-5-nitro-1*H*-indazole **2b** vis-à-vis de l'excès de l'azide de sodium dans le DMF conduit à l'azide 5-nitroindazole **6** avec un excellent rendement de 91%. Le produit **6** est obtenu via une substitution nucléophile classique de l'atome de brome par l'intermédiaire d'ion azide.¹³

Le 1-(2-bromoethyl)-5-nitro-1*H*-indazole **2b** est préparé à partir d'une simple alkylation du 5-nitroindazole, selon la procédure décrite précédemment (Cf. chapitre I).

12. V.Fiandanese, D.Bottalico, G.Marchese, A.Punzi, F.Capuzzolo. *Tetrahedron* 2009, 65, 10573–10580

13. W.Stadlbauer, W.Fiala, M.Fischer, G.Hojas. *J. Heterocycl. Chem.* 2000, 37, 1253

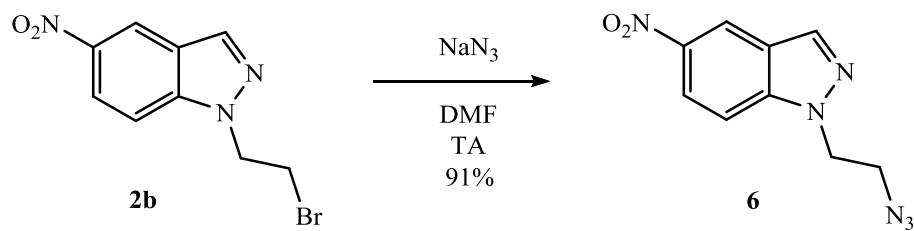


Schéma 4

La structure de l'azide nitroindazole **6** a été établie sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans la figure ci-dessous, nous présentons les spectres correspondant au produit désiré.

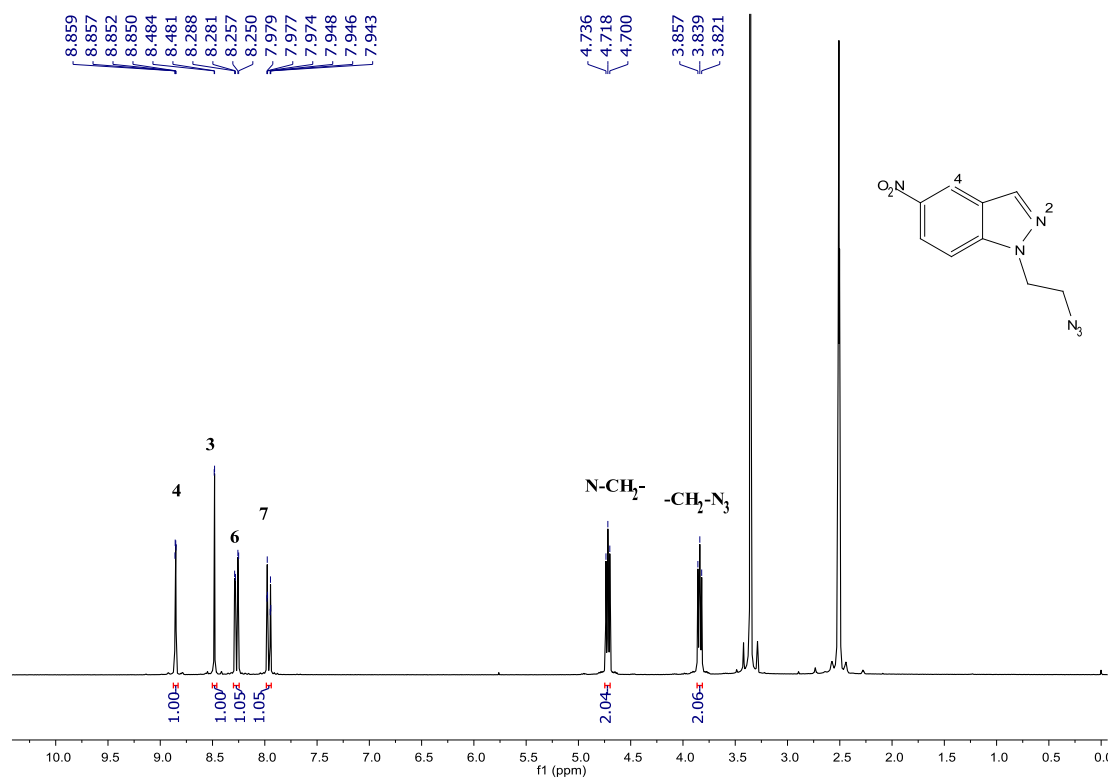


Figure 1 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆) du composé **6**

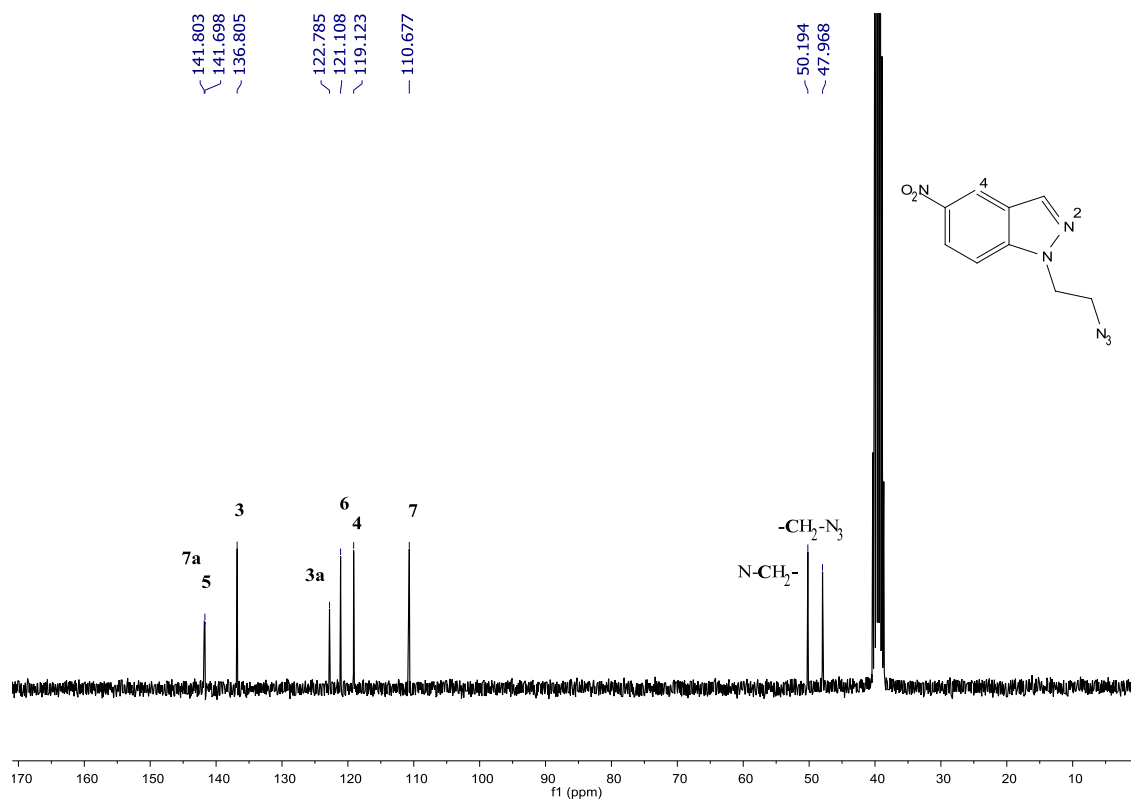


Figure 2 : Spectre RMN ¹³C (*DMSO-d*₆) du composé 6

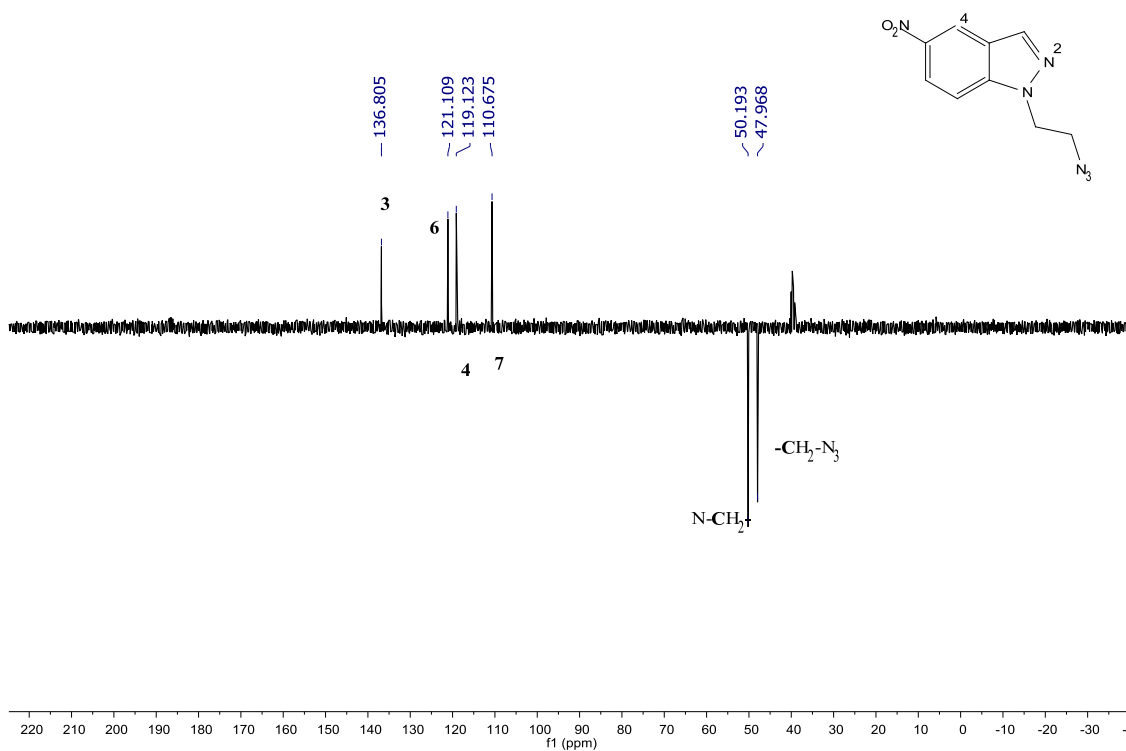


Figure 3 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d*₆) du composé 6

III- Synthèse de nouveaux triazolyl-nitroindazoles

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 catalysée par le cuivre (I) CuAAC est une méthode générale pour la synthèse des cycles à cinq chaînons, d'une manière stéréo-contrôlée, nous a permis de coupler l'azide 5-nitroindazole **6** avec une série des alcynes terminaux, 1-éthynylbenzene, 1-éthynyl-4-méthylbenzene, 1-éthynyl-4-méthoxybenzene et 1-éthynyl-4-nitrobenzene, **Schéma 5**. Cette condensation a lieu en présence du système sulfate de cuivre penta-hydraté/ascorbate de sodium comme agent de réduction, dans un mélange tertio-butanol/eau, à température ambiante, conduisant aux nouveaux produits désirés **7a-d** avec des rendement de 71 à 87%.

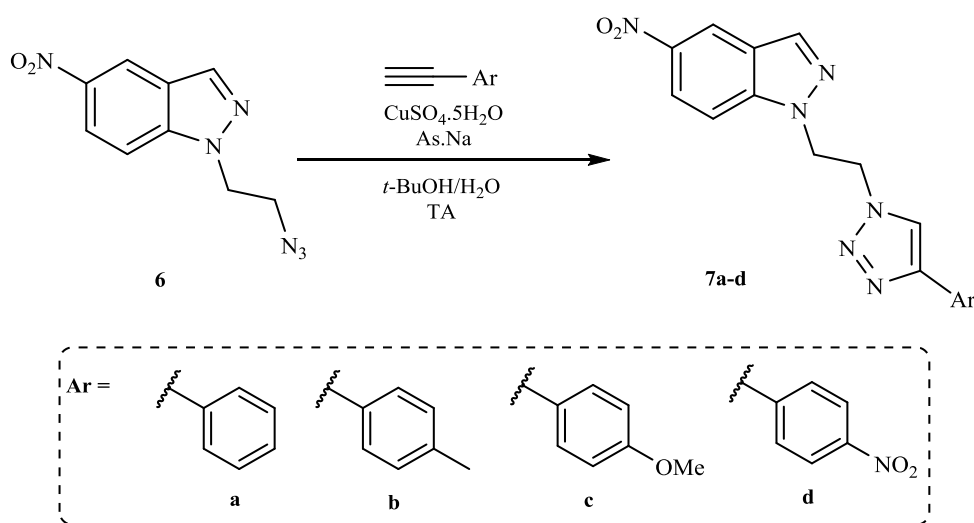


Schéma 5

Les résultats obtenus pour la synthèse de ces nouveaux triazoles ont montré que la formation des triazoles 1,4 di-substitués est favorisée par la présence des groupes donneurs en position para des alcynes terminaux.

Tableau 1 : Cycloaddition dipolaire-1,3 azoture-alcyne catalysée par le cuivre

Entrée	Produit	Ar	Temps (h)	Rdt (%)
1	7a	Ph	12	74
2	7b	<i>p</i> -Me-Ph	12	82
3	7c	<i>p</i> -MeO-Ph	14	87
4	7d	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	16	71

L'excellente performance de cette réaction, nous a encouragés d'élargir notre étude en utilisant 1,3-diéthynylbenzène. Avec cet alcyne, la réaction mène à la formation du triazole 1,4-disubstitué **8** et au bis-5-nitroindazolyl-triazole **9** avec des rendements respectifs de 23% et 58%, **Schéma 6**.

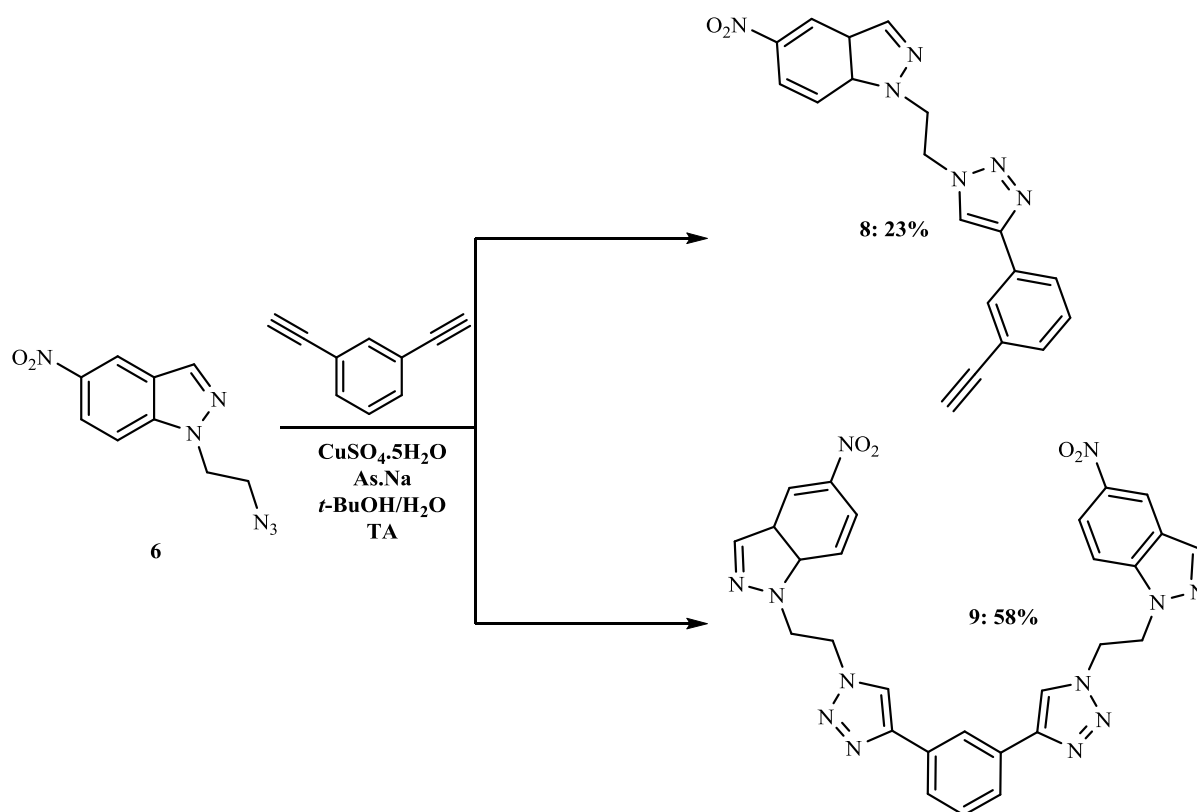
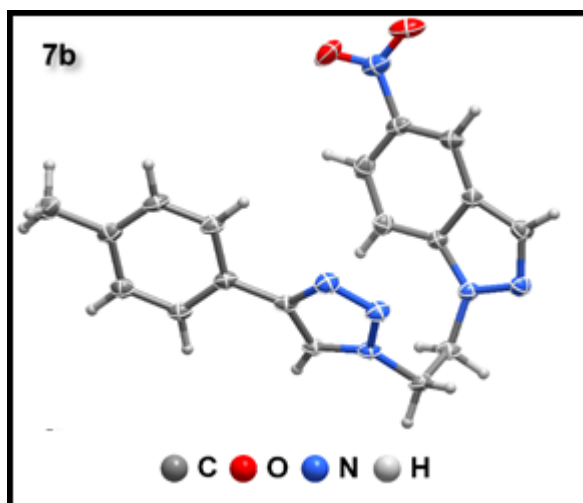
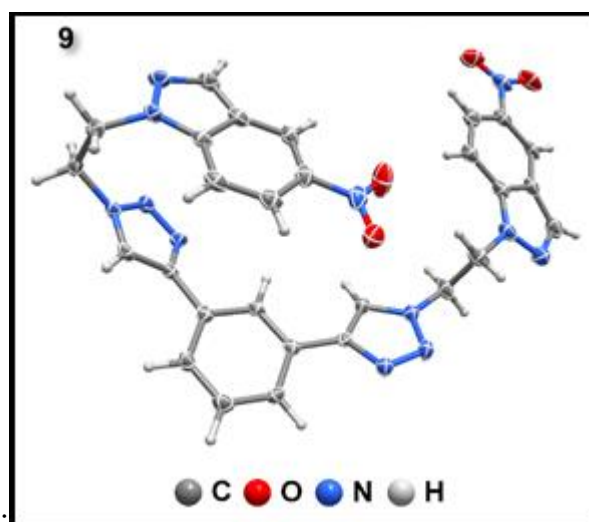


Schéma 6

L'identification des structures des dérivés **7a-d**, **8** et **9** a été effectuée par RMN 1D (¹H et ¹³C), 2D [(¹H,¹H) COSY, (¹H,¹³C) HSQC et (¹H,¹³C) HMBC], et par la spectrométrie de masse. Les structures des composés **7b** et **9** sont confirmées sans ambiguïté par l'analyse cristallographique (**Figures 4,5**).



Figures 4 : ORTEP du 5-nitro-1-(2-(4-*p*-tolyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-éthyl)-1*H*-indazole, **7b**



Figures 5 : ORTEP du 1,3-bis(1-(2-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-éthyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)benzène, **9**

Concernant cette série, les spectres RMN ^1H confirment le couplage des deux réactifs. Ils présentent la résonance des protons éthyléniques sous forme de deux multiplets à 5.10-5.01 ppm et 5.00-4.92 ppm, en plus d'un singulet dans la région aromatique dû au déplacement chimique du proton au niveau du cycle triazolique.

Sur le spectre RMN ^1H du composé **8** on note l'apparition d'un pic à 4.25 ppm correspond au proton du groupe alcyne (**Figures 6,7**). Le spectre de masse présente un pic moléculaire MS-ESI (+): m/z 359.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ correspondant au produit attendu (**Figure 9**).

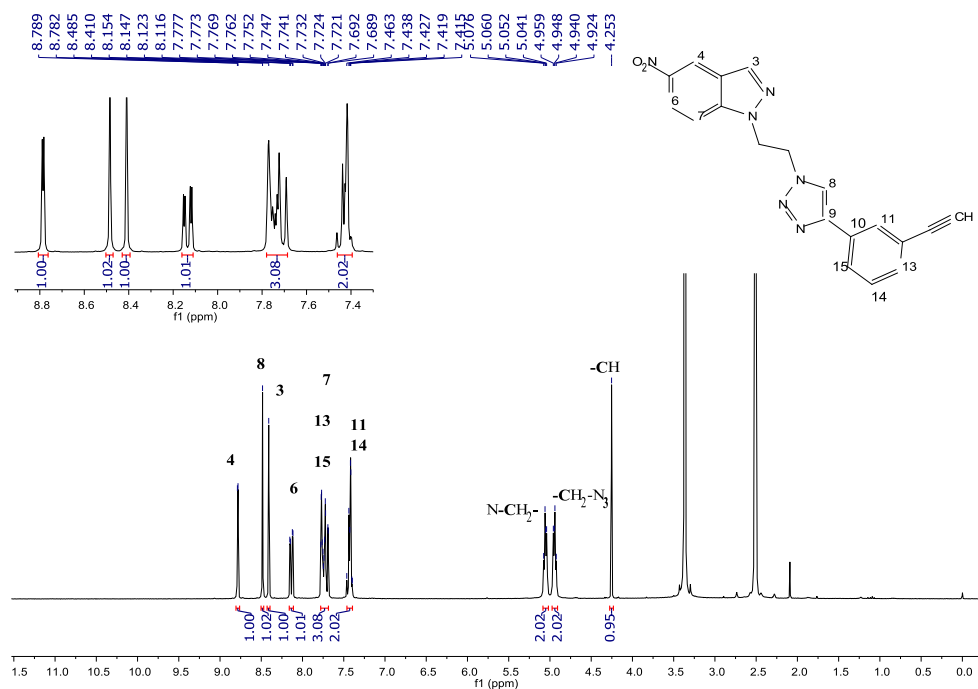


Figure 6 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) du composé 8

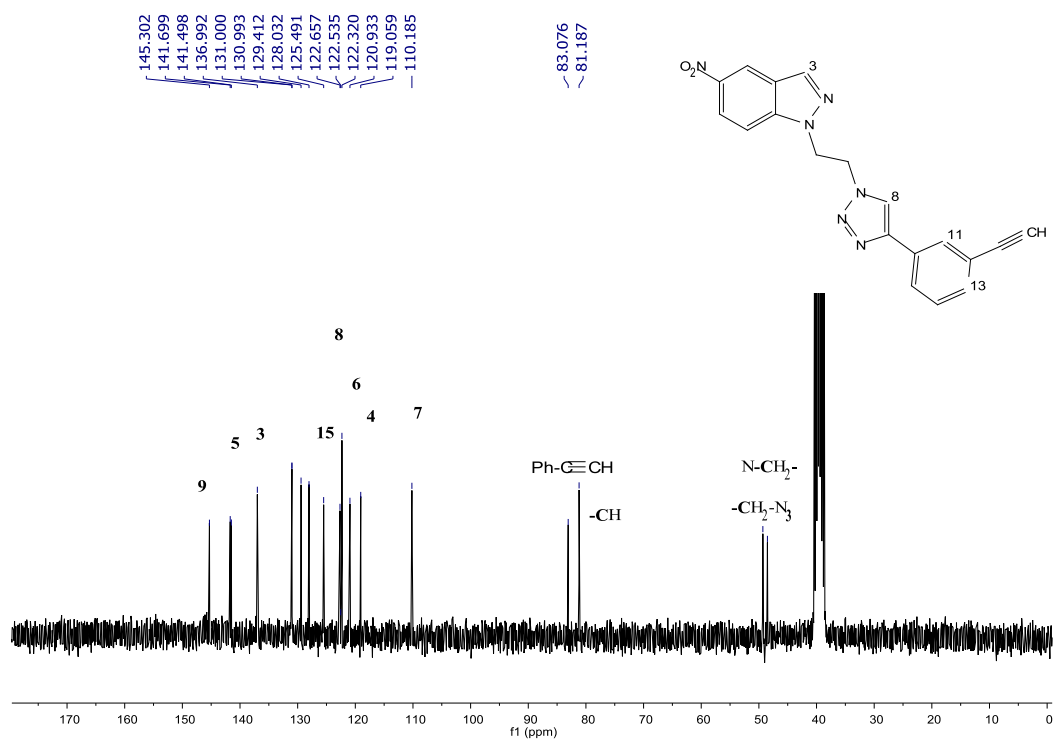


Figure 7 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) du composé 8

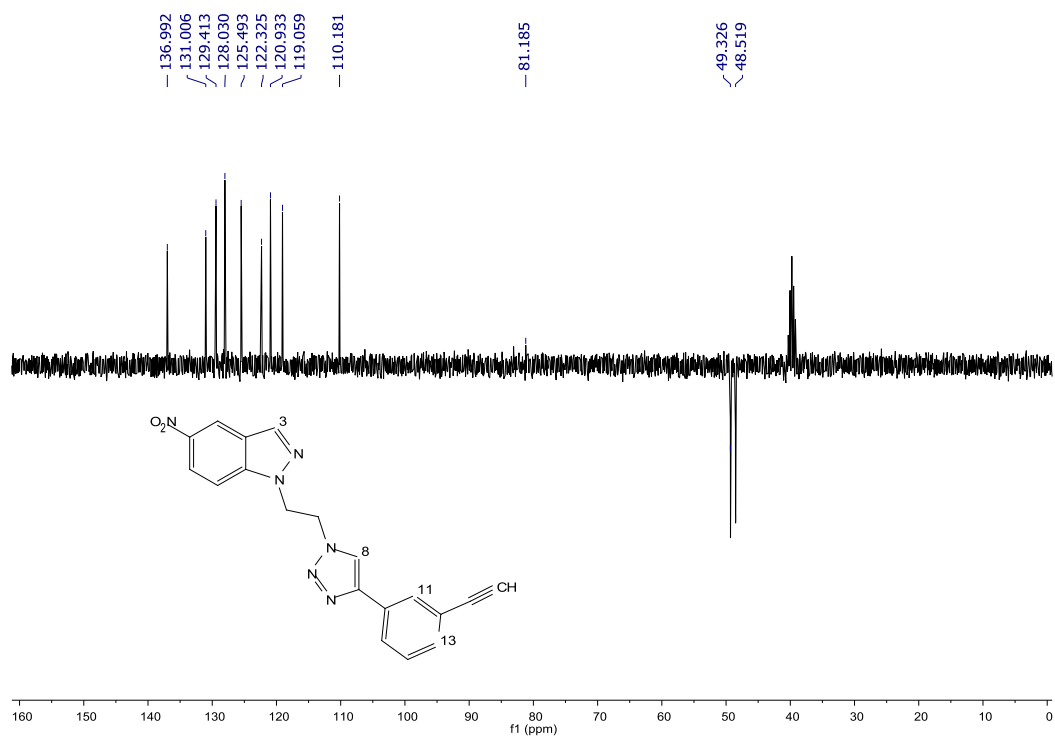


Figure 8 : Spectre RMN DEPT-135 ($DMSO-d_6$) du composé **8**

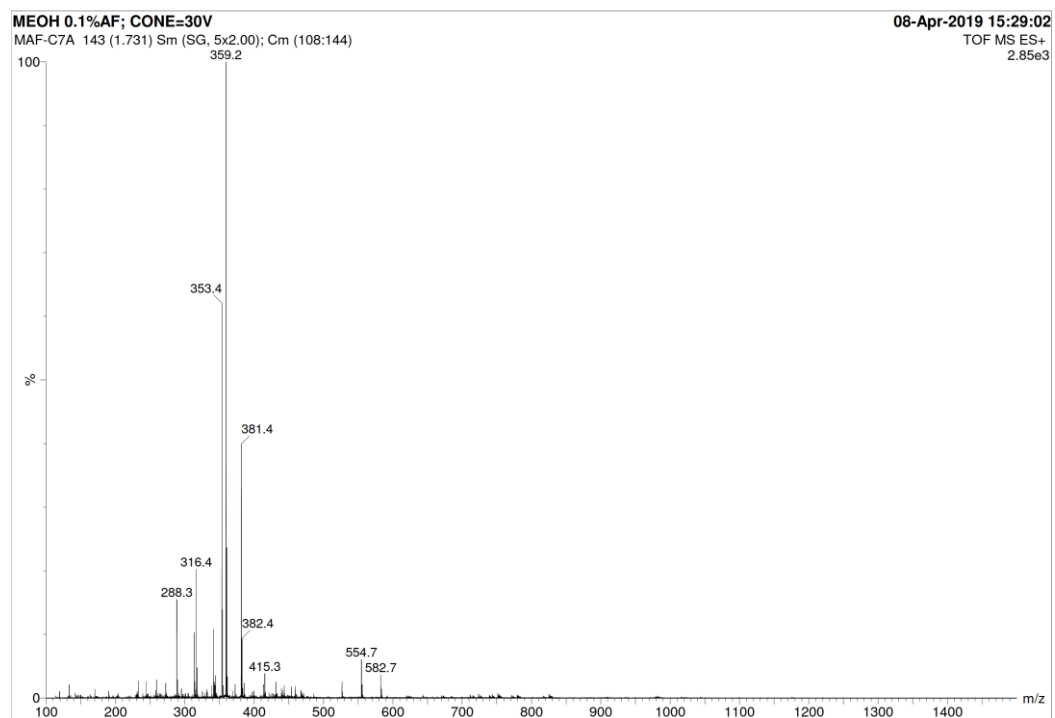


Figure 9 : Spectre de masse du composé **8**

Dans les figures 7-11, nous présentons un exemple des spectres RMN 1D et 2D du composé **7a**.

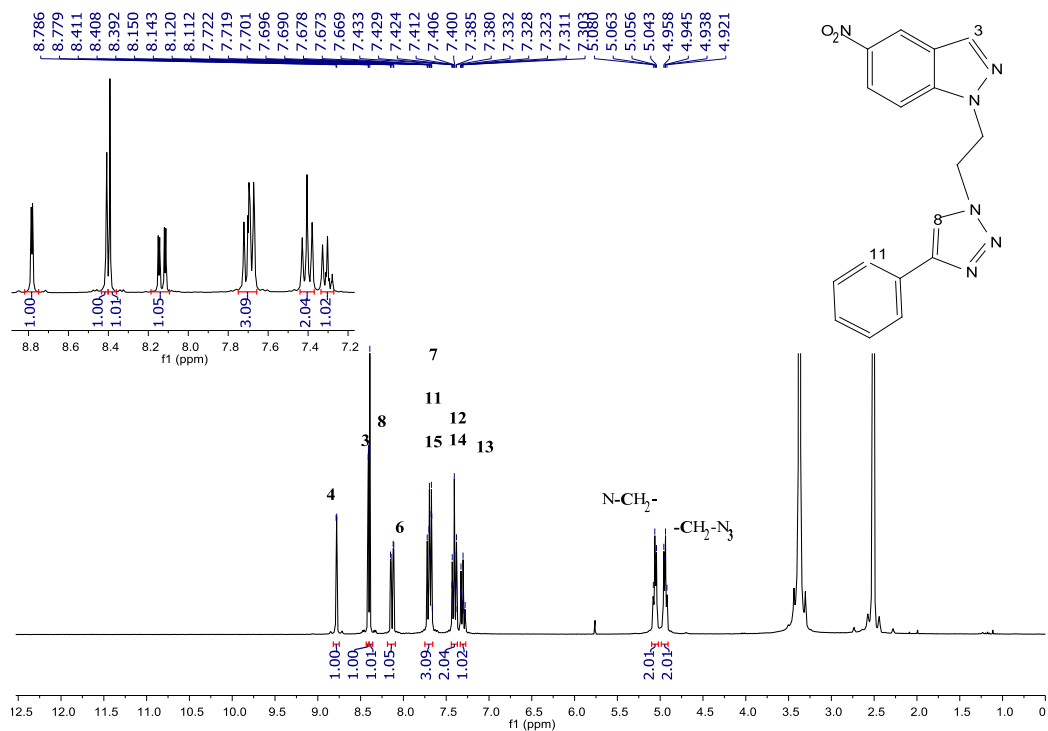


Figure 10 : Spectre RMN¹H (*DMSO-d*₆) du composé 7a

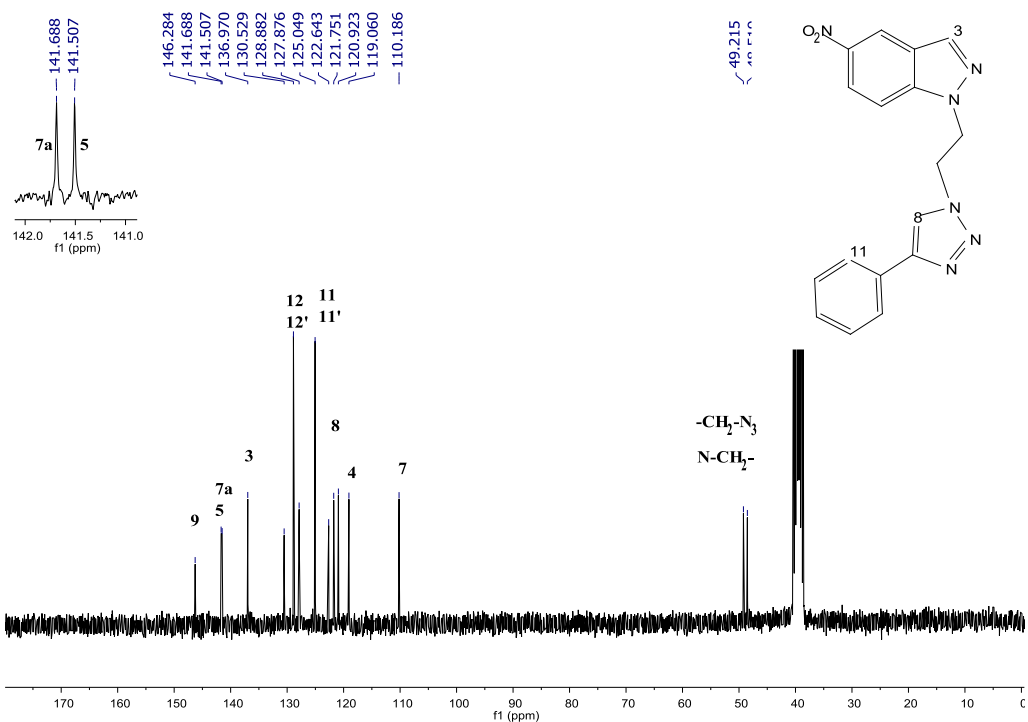


Figure 11 : Spectre RMN¹³C (*DMSO-d*₆) du composé 7a

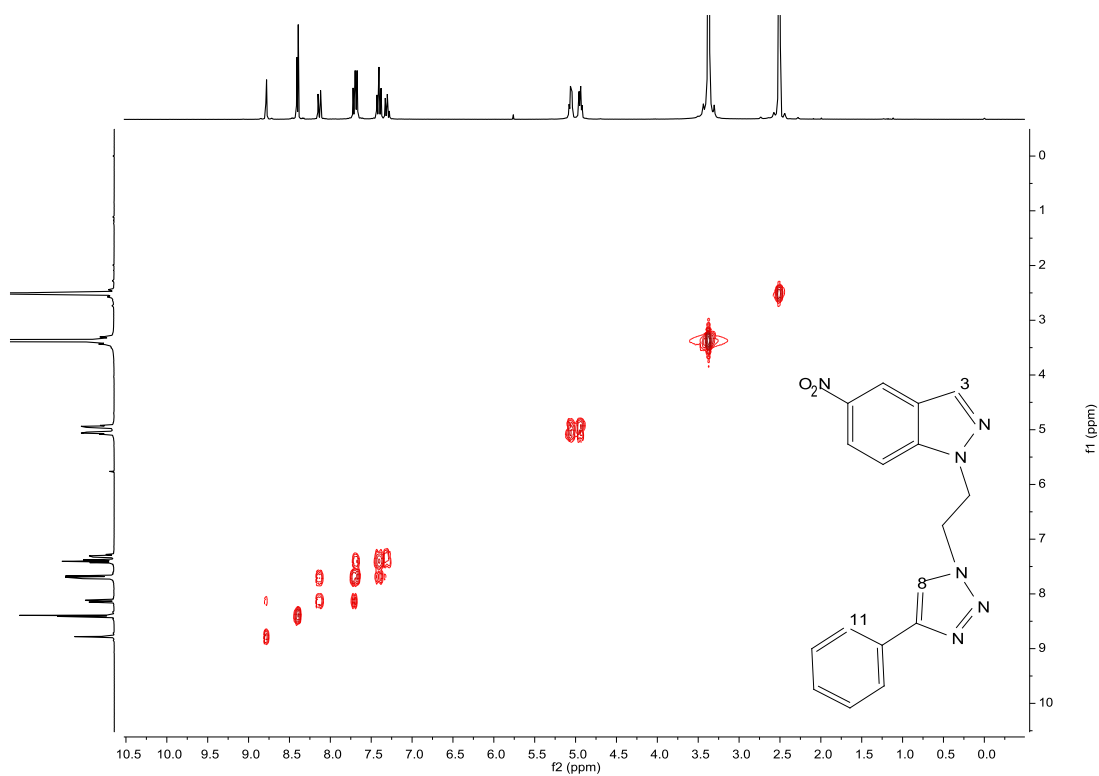


Figure 12 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY ($DMSO-d_6$) du composé **7a**

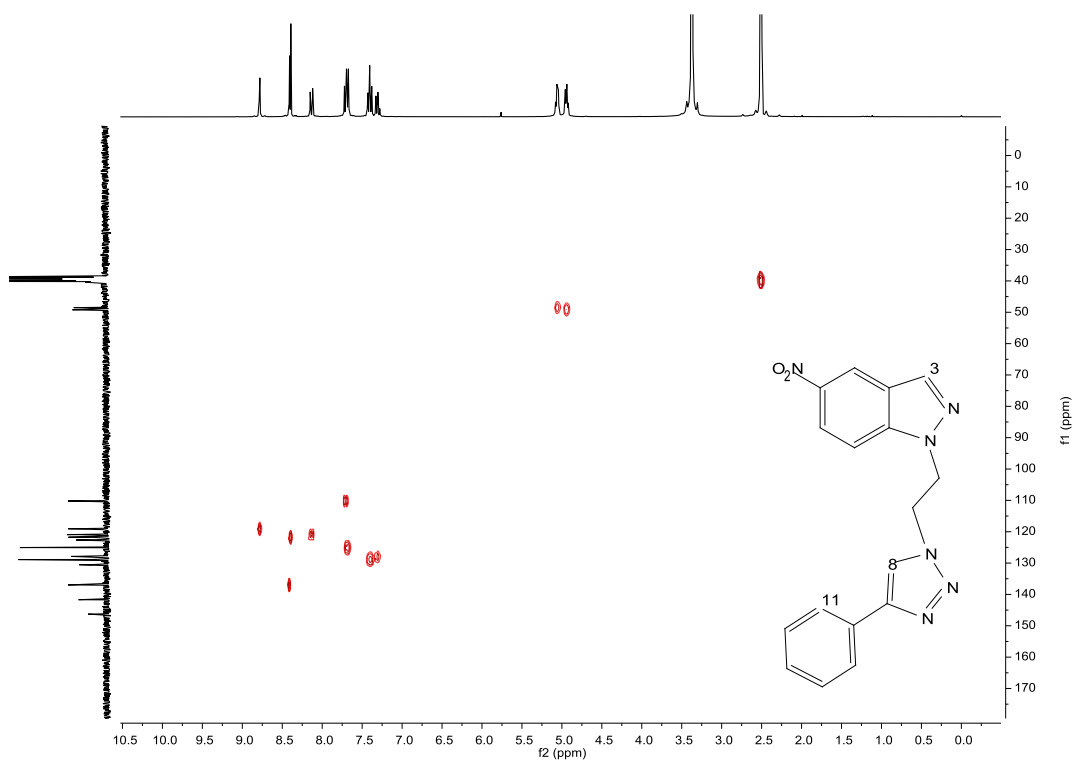


Figure 13 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC ($DMSO-d_6$) du composé **7a**

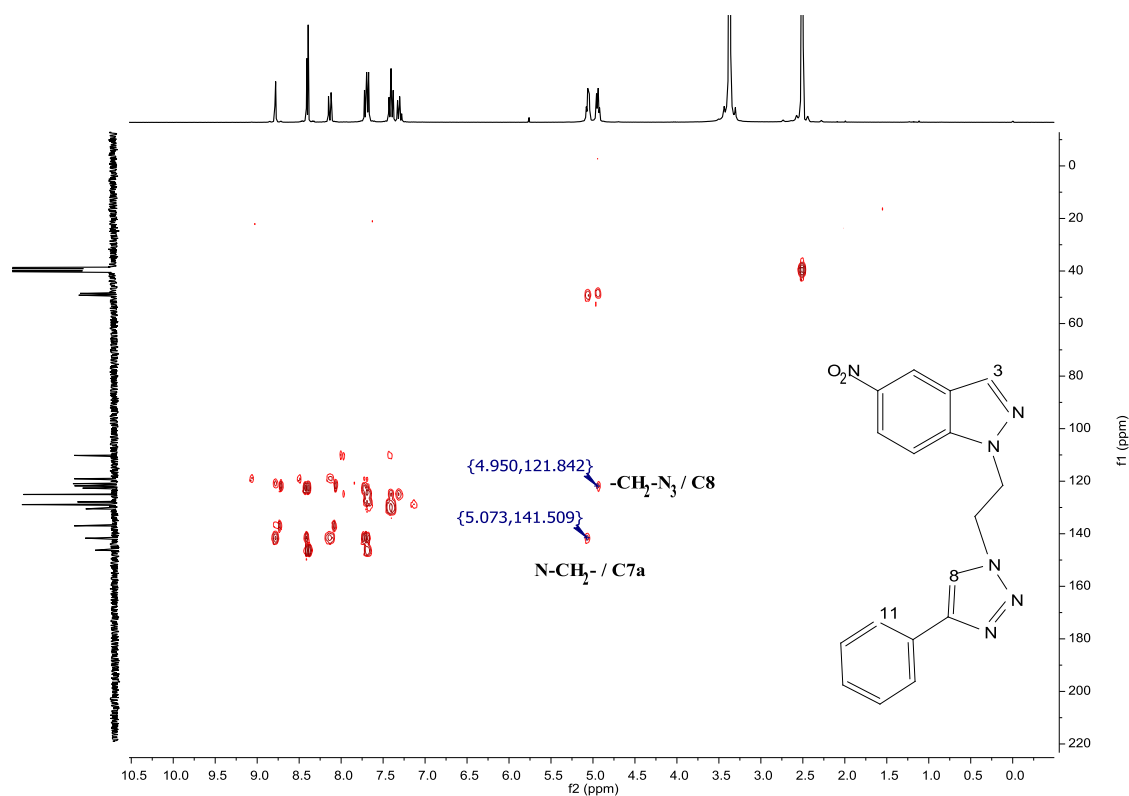


Figure 14 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HMBC (*DMSO-d₆*) du composé **7a**

IV-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons préparé l'azide-5-nitroindazole à partir du N-1-bromoéthyl-5-nitroindazole décrit précédemment (Cf. chapitre I). Et on a fait réagir cet azide sur une série des alcynes terminaux, sous les conditions de cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre.

La nouvelle série des triazolyl-5-nitroindazoles a été synthétisée avec de très bons rendements entre 71 et 87% en utilisant la cycloaddition dipolaire-1,3. Cette méthode a l'avantage d'être assez générale et facile à mettre en œuvre. Elle donne de bons rendements et utilise des réactifs courants.

Partie Expérimentale

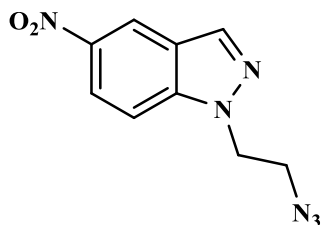
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli B-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN¹H et ¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃, DMSO-d₆ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (¹H) ou 75 MHz instruments (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN¹³C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospry (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Procédure générale pour la synthèse d'1-(2-azidoethyl)-5-nitro-1H-indazole

0.1 g (0.37 mmol) de 1-(2-bromoethyl)-5-nitro-1H-indazole **2b** et 0.239 g (3.7 mmol) de l'azide de sodium sont dissouts dans 5 ml DMF. Le mélange est maintenu sous agitation pendant 24h. Ensuite, à la fin de la réaction (test CCM), le mélange est extrait avec l'éther diéthylique, séché sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'hexane conduisant au produit **6** pur avec un rendement de 91%.

1-(2-azidoethyl)-5-nitro-1H-indazole, **6**



Rendement : 91%

PF : 100-102 °C.

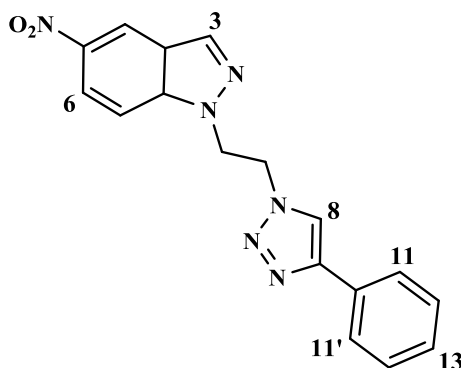
RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.85 (1H, dd, $J = 2.2$ et 0.8 Hz, H-4), 8.48 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-3), 8.27 (1H, dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, H-6), 7.96 (1H, dt, $J = 9.3$ et 0.8 Hz, H-7), 4.71 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, N-CH₂), 3.83 (2H, t, $J = 5.4$ Hz, N₃-CH₂).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.8 (C7a), 141.7 (C5), 136.8 (C3), 122.8 (C3a), 121.1 (C6), 119.1 (C4), 110.7 (C7), 50.2 (N-CH₂), 48.00 (CH₂-N₃).

Procédure Générale de l'acycloaddition 1,3-dipolaire CuAAC

A un mélange de l'azide **6**, 0.1 g (0.43 mmol) et (0.64 mmol) de l'alcyne terminal correspondant dans 5 ml de H₂O/t-BuOH (1/1) maintenu à température ambiante, (0.02 mmol) de sulfate de cuivre et (0.04 mmol) d'ascorbate de sodium. Puis le mélange est mis sous agitation pendant 12 à 16 heures. A la fin de la réaction (test CCM), le mélange est extrait avec le dichlorométhane, séché sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé. Les produits **7a-d** sont obtenus pur après recristallisation dans l'éthanol. Les composés **8** et **9** sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice.

5-nitro-1-(2-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-1*H*-indazole, **7a**



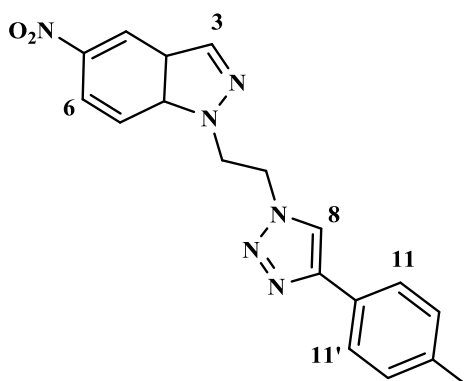
Rendement : 74%

PF : 182-184 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.78 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 8.41 (1H, d, $J = 0.9$ Hz, H-3), 8.39 (1H, s, H-8), 8.13 (1H, dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, H-6), 7.79-7.59 (3H, m, H-7, H-11 et H-15), 7.50-7.36 (2H, m, H-12 et H-14), 7.34-7.25 (1H, m, H-13), 5.08-5.04 (2H, m, N-CH₂), 4.96-4.92 (2H, m, CH₂-triazole).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 146.3 (C9), 141.7 (C7a), 141.5 (C5), 137.0 (C3), 130.5 (C10), 128.9 (C12 et C12'), 127.9 (C13), 125.0 (C11 et C11'), 122.6 (C3a), 121.8 (C8), 120.9 (C6), 119.1 (C4), 110.2 (C7), 49.2 (N-CH₂), 48.5 (CH₂-triazole).

5-nitro-1-(2-(4-p-tolyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-1*H*-indazole, **7b**



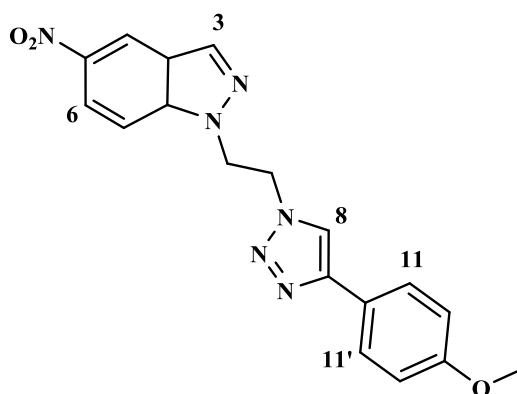
Rendement : 82%

PF : 188-190 °C.

RMN ¹H (*CDCl*₃, 300 MHz) : δ ppm 8.66 (1H, dd, *J* = 2.1 et 0.8 Hz, H-4), 8.28 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, H-3), 8.13 (1H, dd, *J* = 9.2 et 2.1 Hz, H-6), 7.44 (2H, dd, *J* = 6.6 Hz, H-11 et H-11'), 7.21-7.09 (4H, m, H-7, H-8, H-12 et H-12'), 4.98 (4H, s, *N*-CH₂-CH₂-triazole), 2.33 (3H, s, CH₃).

RMN ¹³C (*CDCl*₃, 75 MHz) : δ ppm 142.7 (C7a), 142.0 (C5), 138.3 (C9), 137.2 (C3), 129.5 (C12 et C12'), 127.0 (C13), 126.7 (C10), 125.5 (C11 et C11'), 122.8 (C3a), 122.1 (C6), 120.2 (C8), 118.8 (C4), 108.8 (C7), 49.5 (*N*-CH₂), 48.9 (CH₂-triazole), 21.3 (CH₃).

1-(2-(4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-5-nitro-1*H*-indazole, **7c**



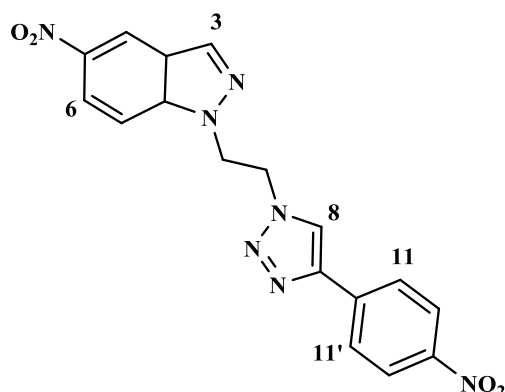
Rendement : 87%

PF : 210-212 °C.

RMN ¹H (*DMSO-d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.78 (1H, dd, *J* = 2.2 et 0.8 Hz, H-4), 8.41 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, H-3), 8.28 (1H, s, H-8), 8.13 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.2 Hz, H-6), 7.69 (1H, dt, *J* = 9.3 et 0.8 Hz, H-7), 7.64-7.56 (2H, m, H-11 et H-11'), 7.00-6.93 (2H, m, H-12 et H-12'), 5.07-5.01 (2H, m, *N*-CH₂), 4.98-4.90 (2H, m, CH₂-triazole), 3.76 (CH₃, s, 3H).

RMN ¹³C (*DMSO-d*₆, 75 MHz) : δ ppm 159.0 (C13), 146.2 (C9), 141.7 (C7a), 141.5 (C5), 137.0 (C3), 126.4 (C12 et C12'), 123.1 (C3a), 122.7 (C10), 120.9 (C8), 120.8 (C6), 119.1 (C4), 114.3 (C11 et C11'), 110.2 (C7), 55.2 (CH₃), 49.2 (*N*-CH₂), 48.5 (CH₂-triazole).

5-nitro-1-(2-(4-(4-nitrophenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-1*H*-indazole, **7d**



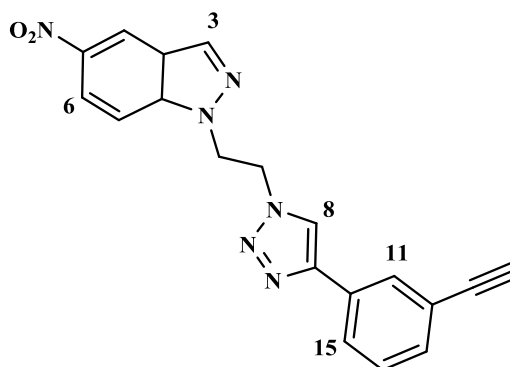
Rendement : 71%

PF : 281-283 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.79 (1H, dd, $J = 2.2$ et 0.8 Hz, H-4), 8.68 (1H, s, H-8), 8.40 (1H, d, $J = 0.8$ Hz, H-3), 8.35-8.25 (2H, m, H-12 et H-12'), 8.14 (2H, dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, H-6), 8.02-7.93 (2H, m, H-11 et H-11'), 7.73 (1H, dt, $J = 9.3$ et 0.8 Hz, H-7), 5.10-5.06 (2H, m, *N*-CH₂), 5.00-4.96 (CH₂-triazole).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 146.6 (C13), 144.3 (C9), 141.7 (C7a), 141,5 (C5), 137.0 (C10), 136.9 (C3), 125.8 (C12 et C12'), 124.4 (C11 et C11'), 123.9 (C8), 122.7 (C3a), 120.9 (C6), 119.1 (C4), 110.2 (C7), 49.4 (*N*-CH₂), 48.5 (CH₂-triazole).

1-(2-(4-(3-ethynylphenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl)-5-nitro-1*H*-indazole, **8**



Rendement : 23%

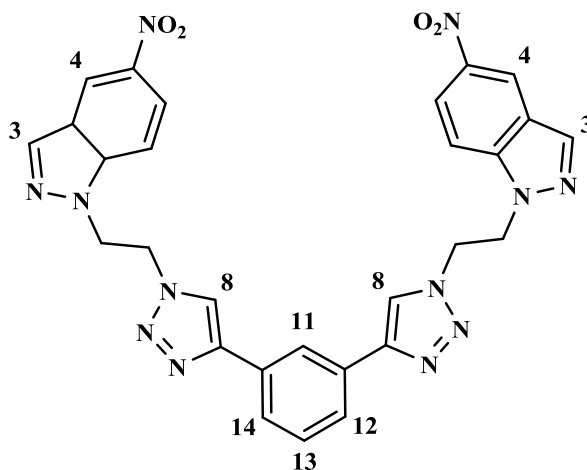
PF : 176-178 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.79 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 8.48 (1H, s, H-8), 8.41 (1H, s, H-3), 8.13 (1H, dd, $J = 9.3$ et 2.2 Hz, H-6), 7.78-7.69 (3H, m, H-7, H-13 et H-15), 7.476-7.38 (2H, m, H-11 et H-14), 5.08-5.04 (2H, m, *N*-CH₂), 4.96-4.92 (2H, m, CH₂-triazole), 4.25 (1H, s, -C \equiv CH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 145.3 (C9), 141.7 (C7a), 141,5 (C5), 137.0 (C3), 131.00 (C11), 130.99 (C10), 129.4 (C14), 128.0 (C13), 125.5 (C15), 122.7 (C12), 122.5 (C3a),

122.3 (C8), 120.9 (C6), 119.1 (C4), 110.2 (C7), 83.1 (Ph-C≡), 81.2 (≡CH), 49.3 (N-CH₂), 48.5 (CH₂-triazole).

1,3-bis(1-(2-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)ethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)benzene, **9**



Rendement : 58%

PF : 173-175 °C.

¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.79 (2H, d, *J* = 2.1 Hz, H-4), 8.49 (2H, s, H-8), 8.41 (2H, s, H-3), 8.14 (2H, dd, *J* = 9.3 et 2.1 Hz, H-6), 8.10 (1H, t, *J* = 1.6 Hz, H-11), 7.73 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 7.61 (2H, dd, *J* = 7.7 et 1.6 Hz, 2H H-12 et H-14), 7.44 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H-13), 5.10-5.06 (4H, m, N-CH₂), 4.97-4.94 (2H, m, CH₂-triazole).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 146.0 (C9), 141.7 (C7a), 141.5 (C5), 137.0 (C3), 131.1 (C10), 129.5 (C13), 124.5 (C12 et C14), 122.6 (C3a), 122.0 (C8), 121.5 (C11), 120.9 (C6), 119.1 (C4), 110.2 (C7), 49.2 (N-CH₂), 48.5 (CH₂-triazole).

CHAPITRE 3 :
Cycloaddition dipolaire-1,3 des vinyl-nitroindazoles
avec les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines

I-Introduction

Les dérivés de pyrazoline et de pyrazole ont été largement utilisés dans la chimie médicinale et la découverte des médicaments. Parmi ces produits, ceux qui sont synthétisés via la réaction d'imines de *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrile, générées *in situ* via la déshydrobromation induite à l'aide d'une base d'hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle, avec différents types de dipolarophiles. Ils présentent un large éventail d'activités biologiques, en tant qu'analgésiques, anti-hyperglycémiques, hypotensives, antipyrétiques, antioxydants, anti-parasitiques, anti-microbiens, anti-inflammatoires, et d'autres activités.¹⁻⁷

Les nitrilimines sont largement utilisés en synthèse organique pour la construction des dérivés de pyrazole via les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les *N*-aryl-*C*-alkoxycarbonylnitrilimines (**figure 1**) sont des dipôles se caractérisant par leur stabilité et leurs préparations en excellents rendements ainsi que leurs réactivités cinétiques vis-à-vis des sites dipolarophiles.

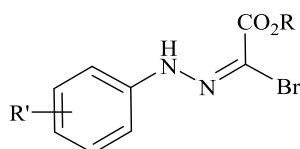


Figure 1 : Structure générale des éthyl hydrazono- α -bromoglyoxylates précurseurs des *N*-aryl-*C*-alkoxycarbonylnitrilimines

Le développement d'une stratégie polyvalente a permis d'accéder aux dihydropyrazoles à travers l'application de la méthodologie de la cycloaddition catalytique d'imines nitriles et les oléfines, en utilisant 10 mol % de catalyseurs acides de Lewis chiraux dans la synthèse de molécules biologiquement actives.⁸ **Schéma 1**

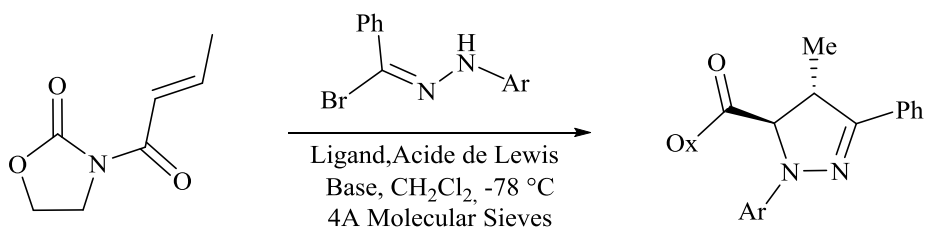


Schéma 1

1. M.Faisal, A.Saeed, S.Hussain, P.Dar, F.A.Larik, *J. Chem. Sci.* 2019, 131, 70.
2. V.V.Rostovtsev, L.G.Green, V.V.Fokin, K.B.Sharpless, *Angew. Chem. Int.l Ed.* 2002, 41, 2596
3. K.Kacprzak, I.Skiera, M.Piasecka, Z.Paryzek. *Chem. Rev.* 2016, 116, 5689
4. Z.J.Zheng, D.Wang, Z.Xu, L.W Xu. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, 11, 2557.
5. S.Fustero, A.Simón-Fuentes, J.F.Sanz-Cervera. *Org. Prep. Proced. Int.* 2009, 41, 253.
6. S.Mojahidi, H.Sekak, E.M.Rakib, M.G.P.M.S.Neves, M.A.F.Faustino, J.A.S.Cavaleiro, H.Zouihri. *J. Chem.* 2013, 7.
7. M. R.Shaaban, A.S.Mayhoub, A.M.Farag. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2012, 22, 253.
8. M.P.Sibi, L. M.Stanley, C.P. Jasperse. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 8276.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrile imines avec la méso-tétrakis(pentafluorophényl)porphyrine a été exploitée pour produire de nouveaux macrocycles à base de pyrazolochlorines avec des rendements modérés.⁹ **Schéma 2**

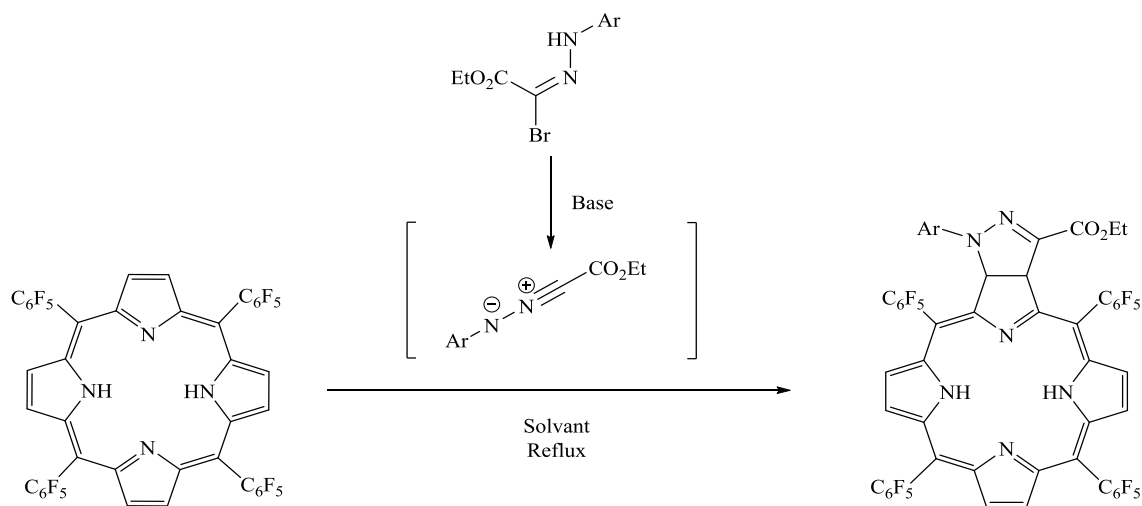


Schéma 2

Poursuivant les travaux de cycloaddition sur les macrocycles. Le fait de réagir le 2-vinyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinatozinc (II) avec les imines nitriles générées *in situ* à partir de les hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle, donnant les pyrazolines correspondantes avec de bons rendements. Le traitement des dérivés de pyrazoline avec DDQ donne les dérivés de pyrazole correspondants avec de rendements modérés à excellents¹⁰ **Schéma 3**.

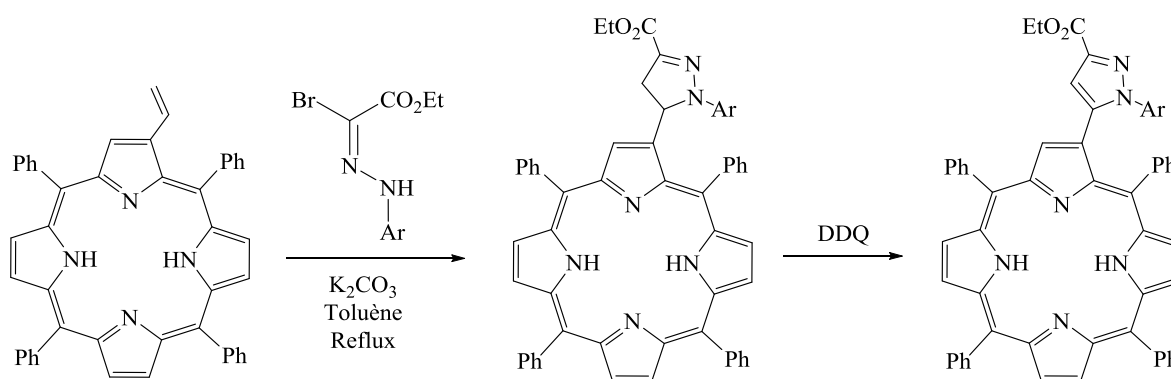


Schéma 3

-
9. N.M.M.Moura, F.Giuntini, M.A.F.Faustino, M.G.P.M.S.Neves, A.C.Tomé, A.M.S.Silva, E.M.Rakib, A.Hannioui, S.Abouricha, B.Röder, J.A.S.Cavaleiro. *Arkivoc*. 2010, 24.
 10. N.M.M.Moura, M.A.F.Faustino, M.G.P.M.S.Neves, A.C.Tomé, E.M.Rakib, A.Hannioui, S.Mojahidi, S.Hackbarth, B.Röder, A F.Almeida Paz, A. M. S.Silva, J.A.S.Cavaleiro. *Tetrahedron*. 2012, 68, 8181.

Notre équipe de recherche a explicité l'étude de la réactivité des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines avec la pyridazine-3(2*H*)-one,¹¹ la pyridazin-3(2*H*)-thione,¹² et cyanoacétate d'éthyle,¹³ conduisant à la formation de triazolopyridazinones, spirothiadiazolopyridazines et diéthyl-5-amino-1-(aryl)-1*H*-pyrazole-3,4-dicarboxylates respectivement, **Schéma 4**. Leur investigation a montré éventuellement la régiosélectivité et la périsélectivité de la cycloaddition dipolaire 1,3, en vue de différents sites réactifs des dipolarophiles utilisés à savoir, les doubles liaisons carbone-carbone, carbone-azote, carbone-oxygène et carbone-souffre.

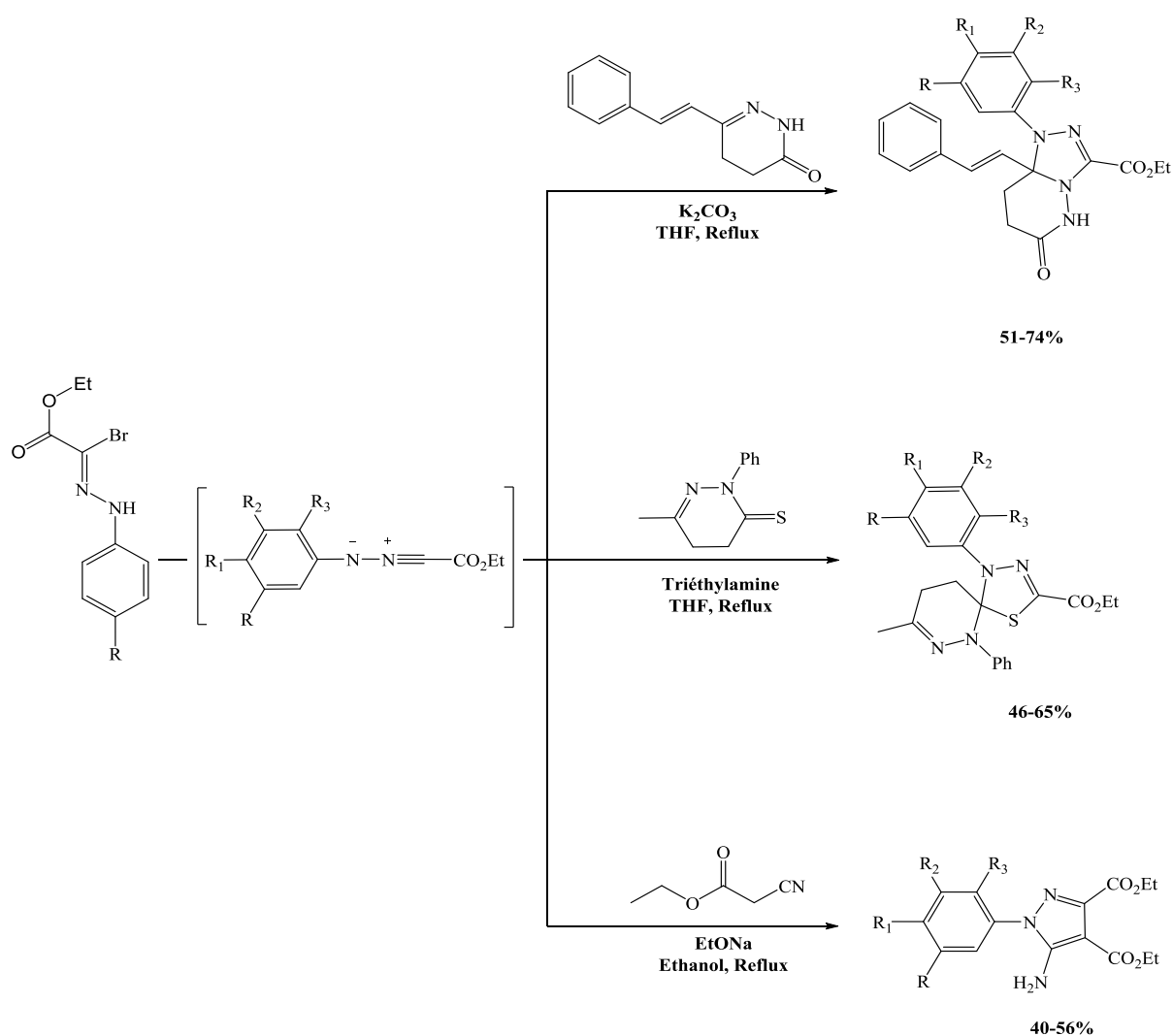


Schéma 4

11. S. Mojahidi, H.Sekak, E. M.Rakib, M.G.P.M.S. Neves, M.A.F.Faustino, J.A.S.Cavaleiro, H.Zouihri. *Journal of Chemistry*. 2013, 2013, 1-7.
12. H.Sekak, S.Mojahidi, E.M.Rakib, S.Abouricha, A.Kerbal, M.Viale. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2010, 7, 10, 743-746
13. H.Sekak, E.M.Rakib, M.Alaoui, A.Hafid, A.El Malki. *International Journal of Organic Chemistry*. 2013, 3, 37-41

II- Synthèse des précurseurs des *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines

Les hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle **10a-e** sélectionnés pour générer in situ les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrile correspondantes, ont été obtenus à l'aide de l'approche développée par Hamilton et ses collaborateurs. La préparation des précurseurs des nitriles imines a été effectuée par réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec les sels de diazonium adéquats, suivie d'une bromation des esters azoacétoacétiques résultants.¹⁴

Les précurseurs de dipôles que nous avons préparés et qui ont fait l'objet de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 sont regroupés sur **la Figure 2** :

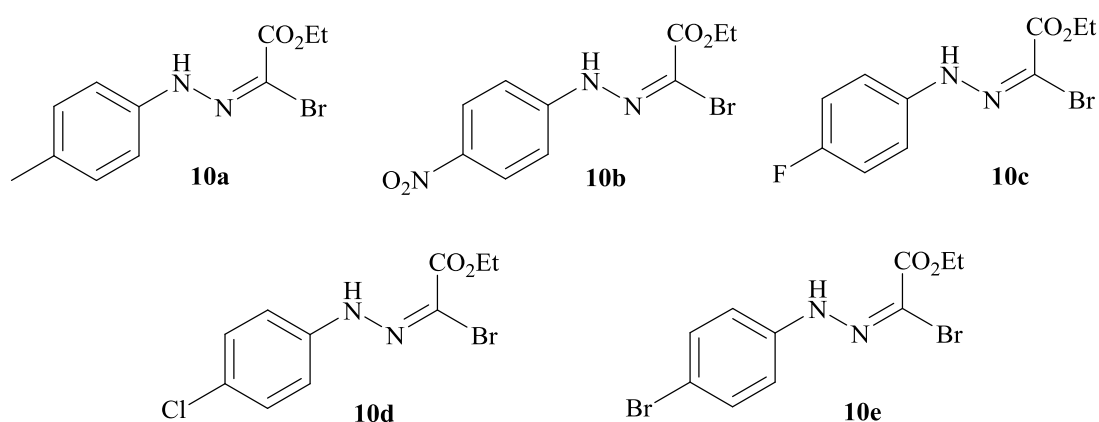


Figure 2 : Structures des précurseurs de dipôles *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines **10a-e**

La méthode de synthèse des dipôles consiste à préparer ces composés à partir des sels de diazonium de l'aniline substitués en position *para* par des groupements donneurs ou attracteurs d'électrons (X = Cl, F, NO₂, CH₃) et de l'acétylacétate d'éthyle en présence de l'acétate de sodium à température ambiante. L'hydrazone obtenue est ensuite traitée par le brome en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique pour obtenir les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines **10a-e**, **Schéma 5**.

14. D.B.Sharp, C.S.Hamilton. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 588.

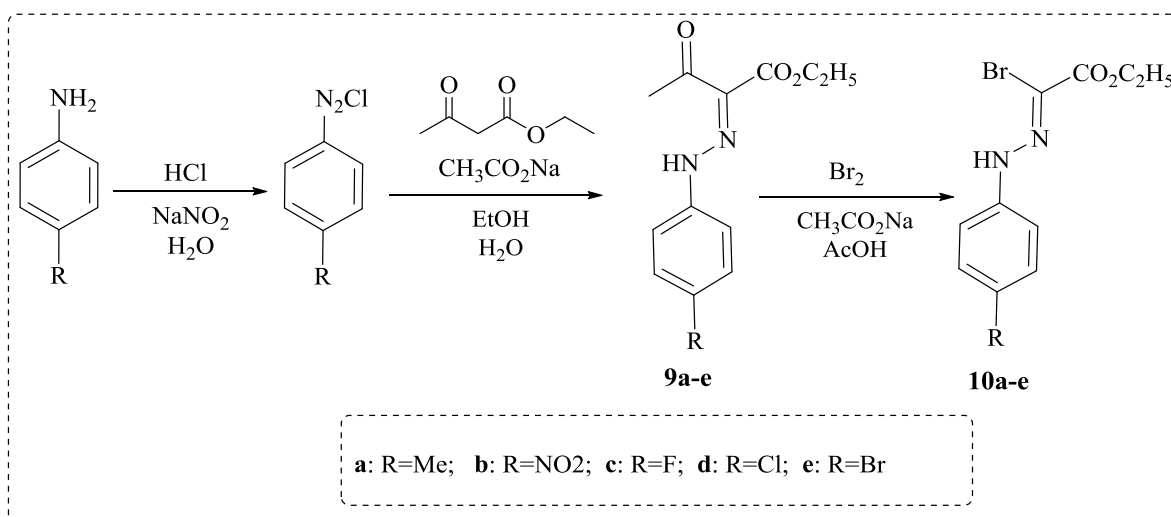


Schéma 5

III- Synthèse de nouveaux pyrazolyl-nitroindazoles

Les réactions de cycloaddition ont été effectuées entre l'indazole **3b** et les *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrile imines générés *in situ* dans le dichlorométhane à température ambiante, en présence de Cs_2CO_3 (2 équiv.). Après 24 h, on a observé par CCM la consommation totale de l'indazole de départ, accompagné de la formation d'un produit principal. Après traitement et purification du mélange réactionnel par chromatographie sur colonne, nous avons pu conclure, par une analyse spectroscopique détaillée, que les composés principaux étaient les cycloadduits de pyrazoline **12a-e** isolés avec des rendements allant de 63% à 83%. Il convient de mentionner que dans aucun cas, les dérivés de pyrazole issus de la déshydrogénation du cycle pyrazoline ont été isolés.

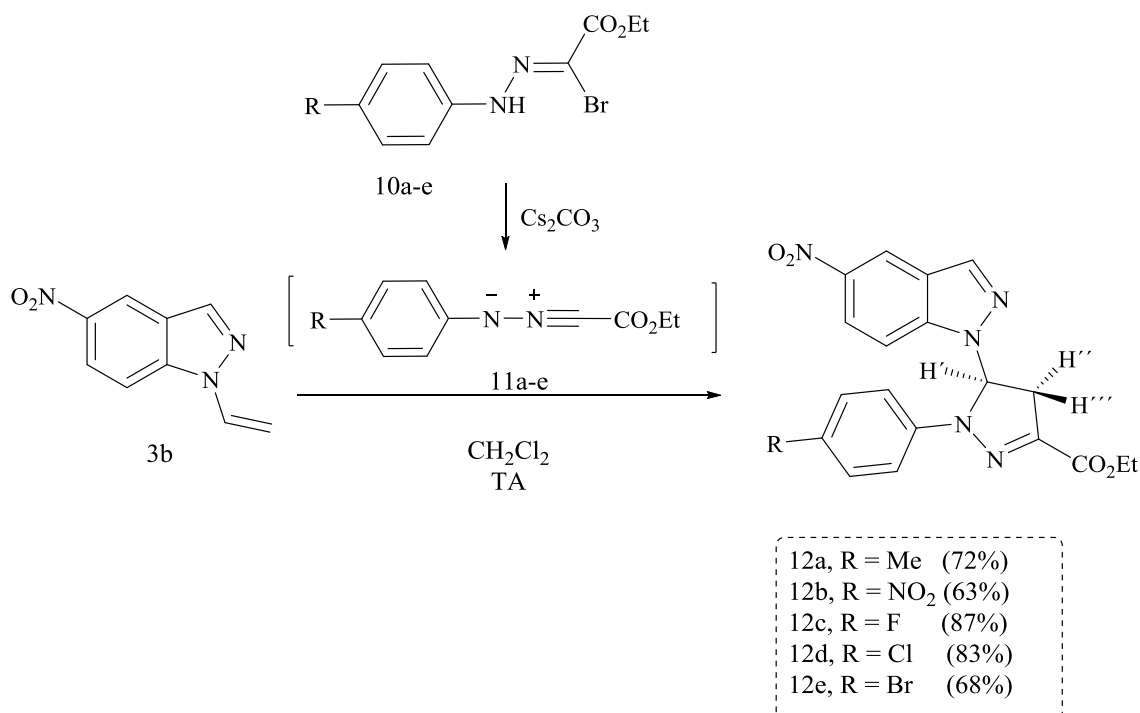


Schéma 6

Lorsque la réaction est effectuée avec le vinyl-nitroindazole **3c** et le nitrile imine **11d** **Schéma 7**, obtenus *in situ* à partir des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle correspondants **10d**, le dérivé de pyrazoline **13** attendu, est obtenu avec un rendement de 81%. Ce rendement est similaire à celui obtenu avec l'indazole **3b**, montrant que la position du groupe nitro attracteur d'électrons dans le fragment indazole n'a pas d'influence significative sur le rendement de la réaction.

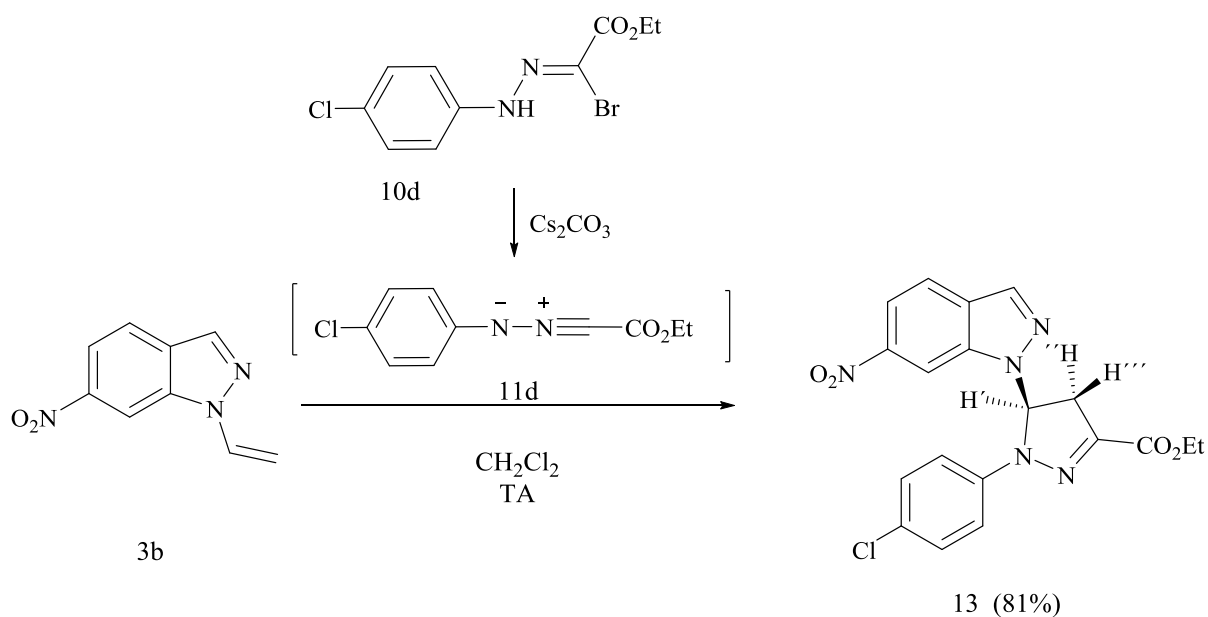
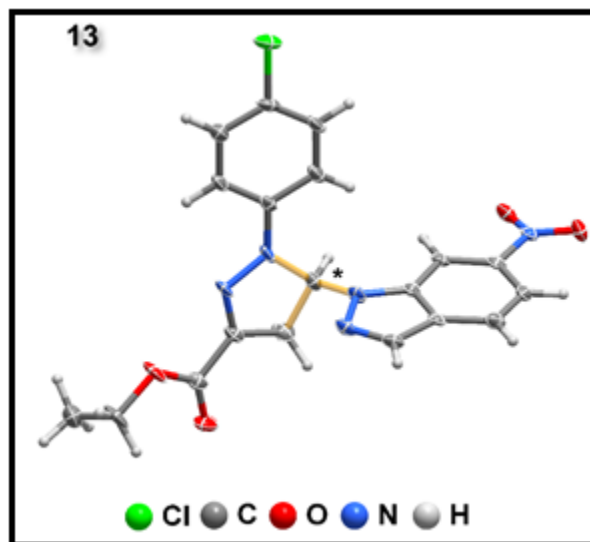


Schéma 7

Les identifications structurales des nouveaux cycloadduits **12a-e** et **13** reposaient sur les spectres 1D (^1H et ^{13}C) et 2D [$(^1\text{H}, ^1\text{H})$ COSY, HSQC, ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) et HMBC ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$)] et sur leurs spectres de masse. La structure du cycloadduit **13** a été établie sans ambiguïté par diffraction de rayon X **Figure 3**.



Figures 3 : ORTEP de Ethyl-1-(4-chlorophényl)-5-(6-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, **13**

Les pics diagnostiques importants confirmant la présence de l'unité pyrazoline sont les deux doublets à environ 7.58-7.76 ppm, 3.82-3.85 ppm et un multiplet à environ 3.33-3.38 ppm, correspondant respectivement aux protons pyrazoline H', H'' et H'''. Le quadruplet vers 4.3 ppm et le triplet vers 1.32 ppm confirment la présence du groupe ester éthylique. Les spectres RMN ^{13}C montrent un signal distinctif proche de 161 ppm correspondant à la résonance du carbone carbonyle du groupe ester éthylique.

Dans les figures ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN 1D (^1H et ^{13}C) et 2D [$(^1\text{H}, ^1\text{H})$ COSY, HSQC, ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) et HMBC ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$)] du cycloadduit **12d**.

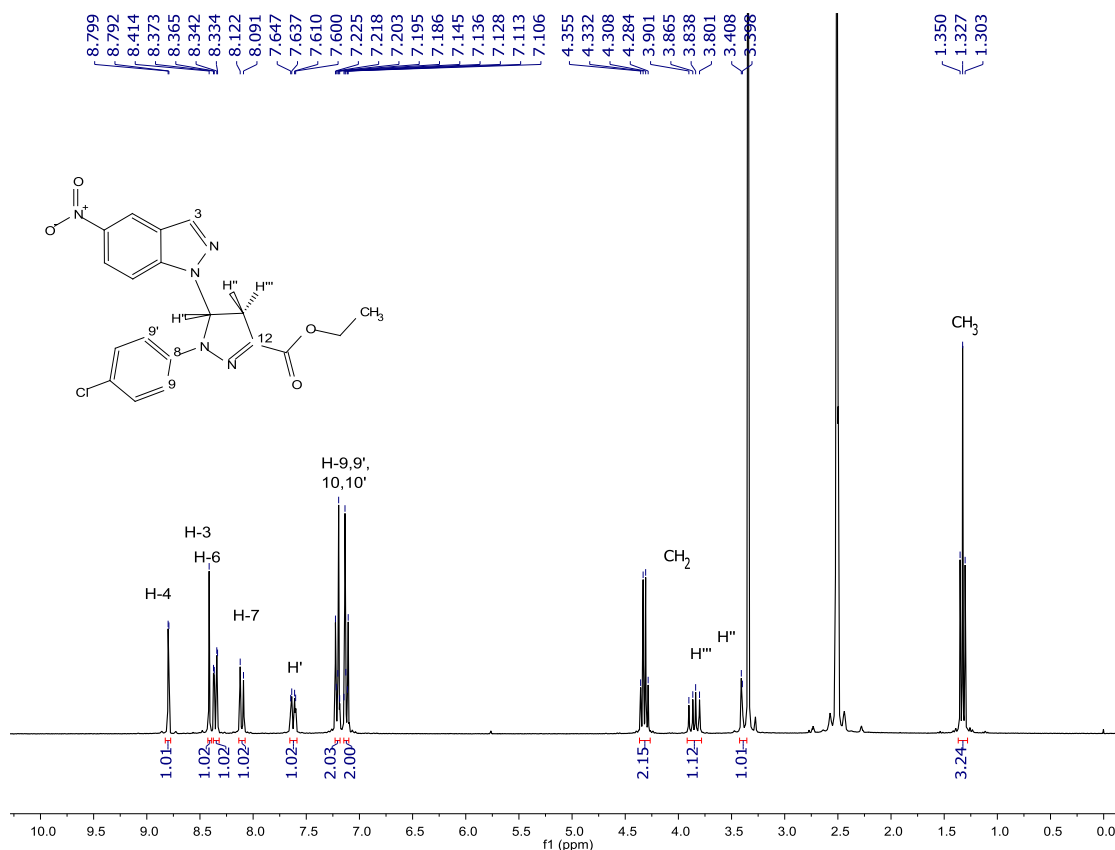


Figure 4 : Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆) du composé 12d

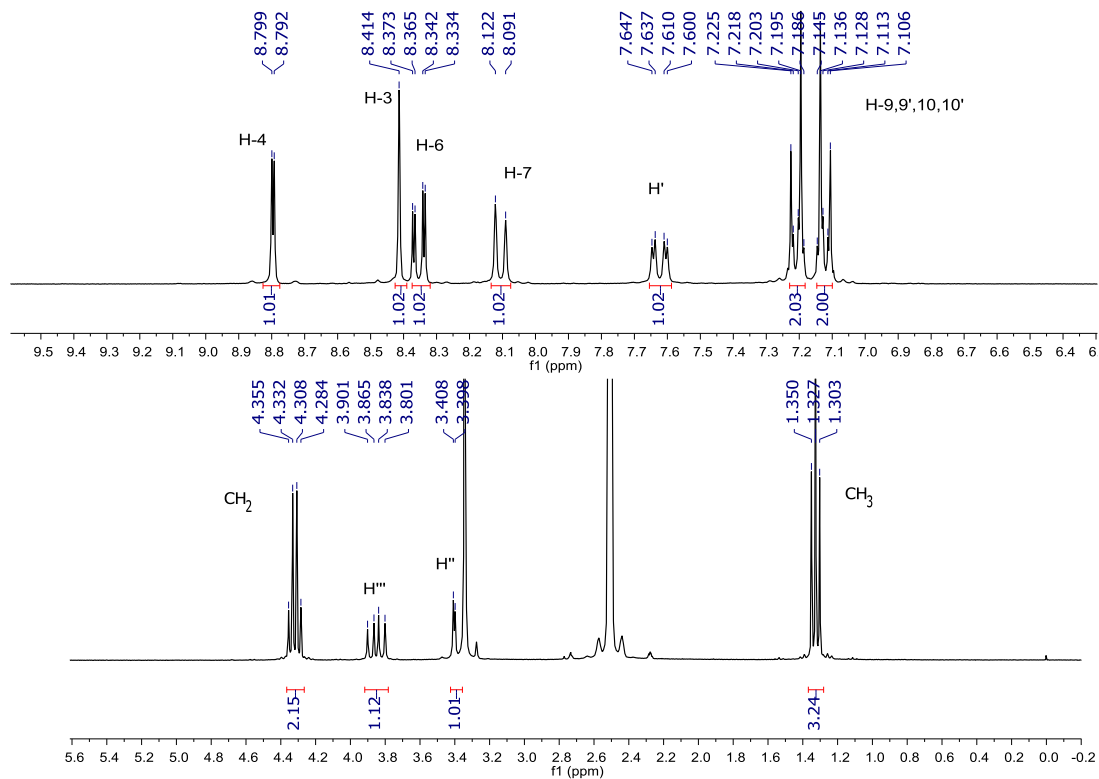


Figure 5 : Spectre partiel RMN ¹H (DMSO-d₆) du composé 12d

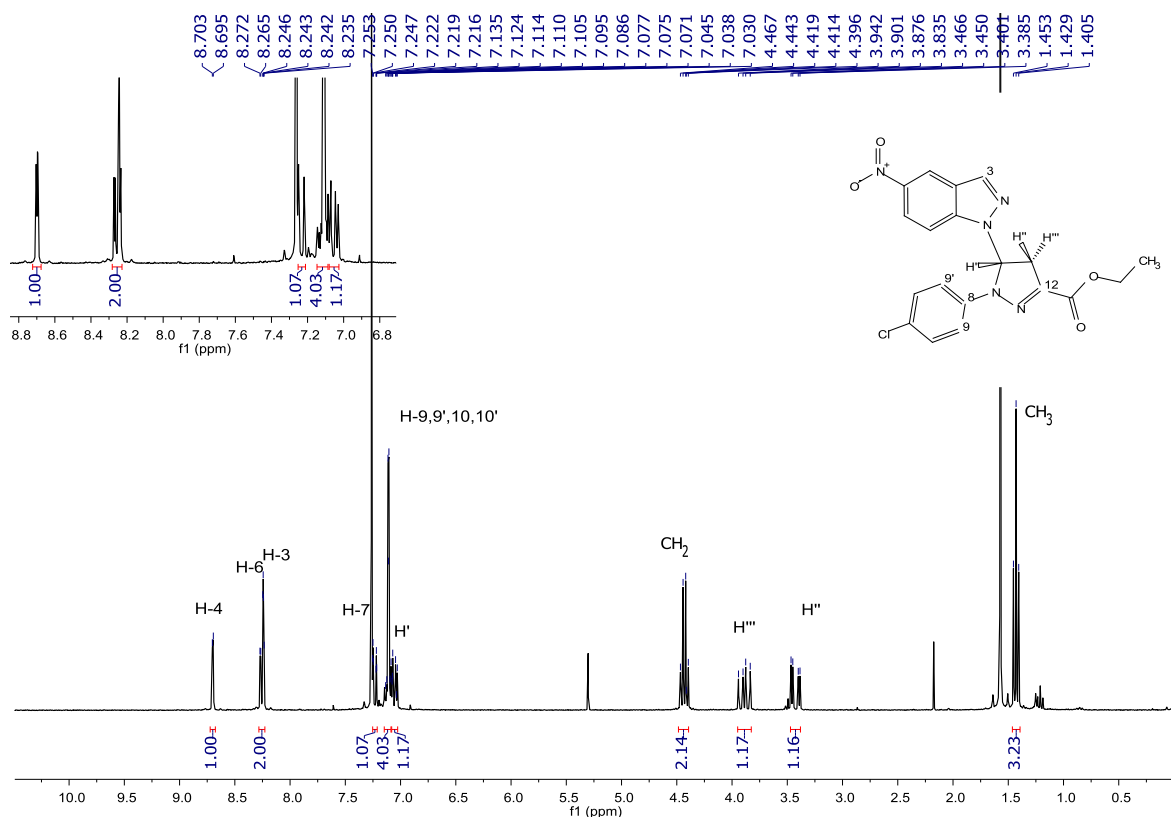


Figure 6 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du composé 12d

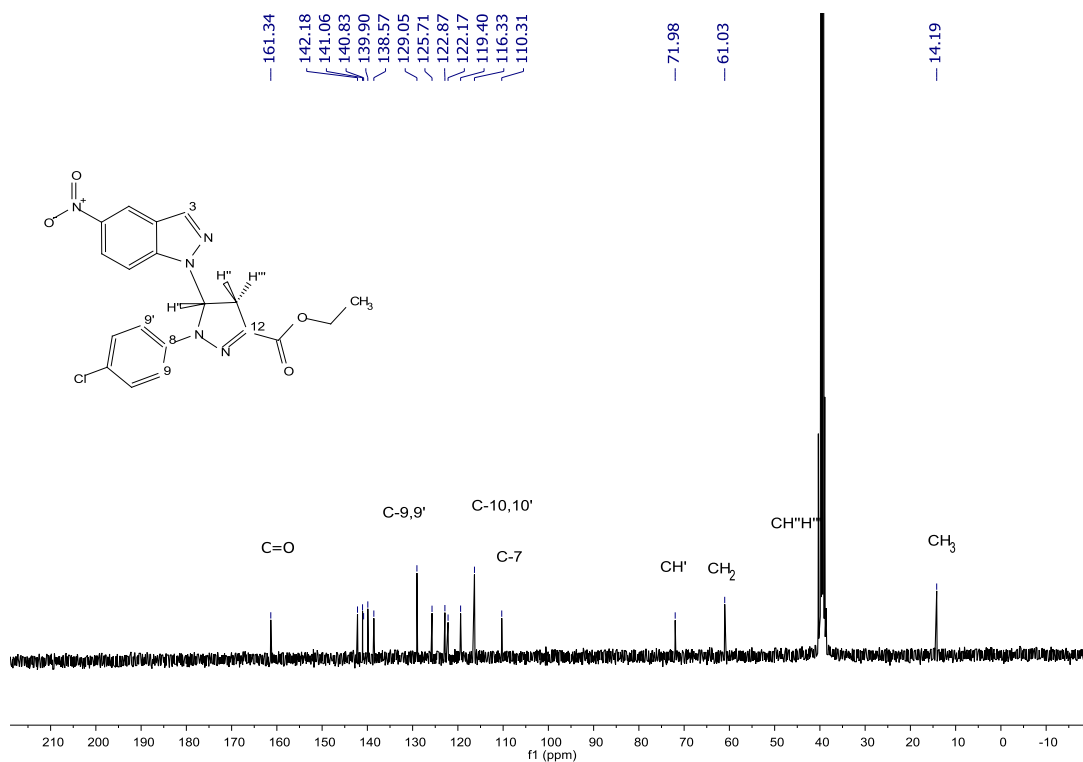


Figure 7 : Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆) du composé 12d

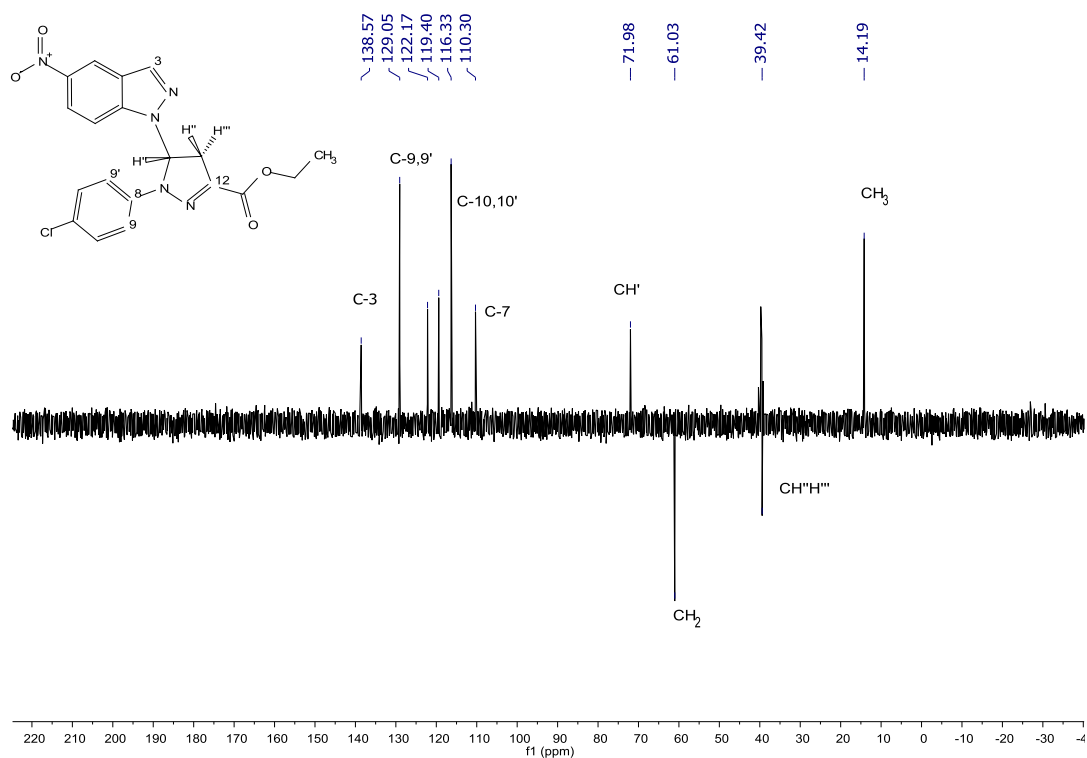


Figure 8 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d₆*) du composé **12d**

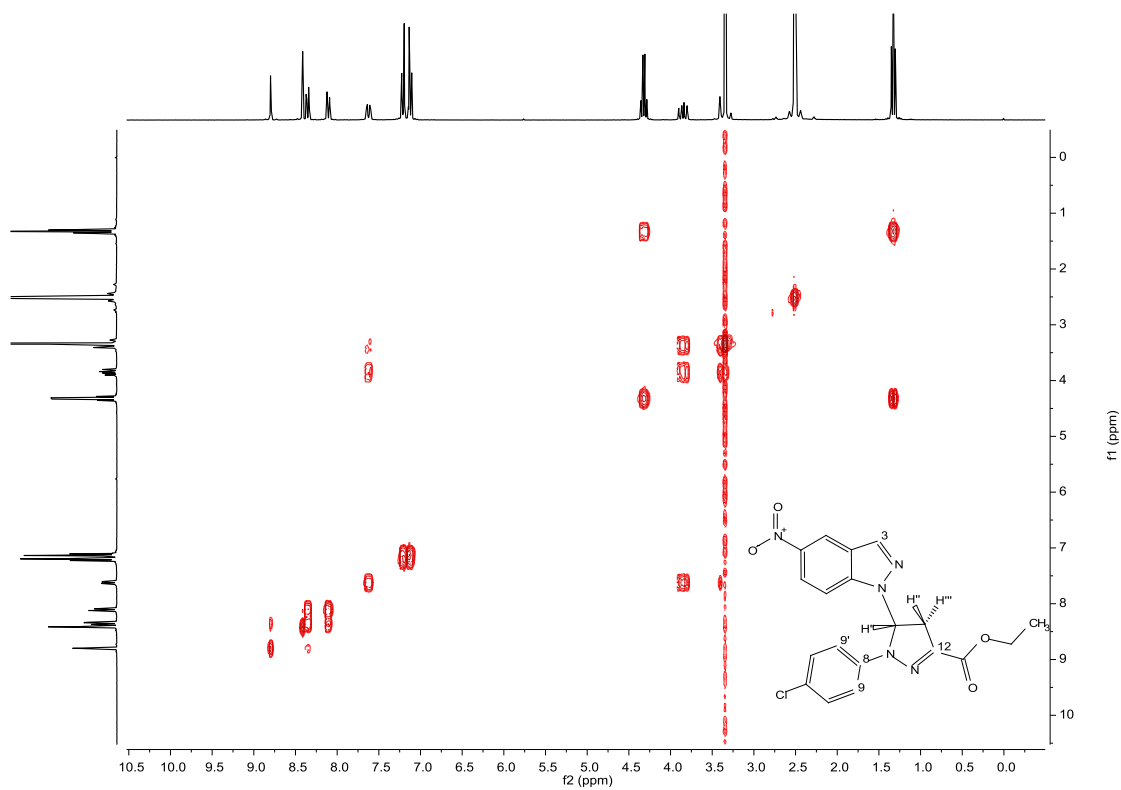


Figure 9 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d₆*) du composé **12d**

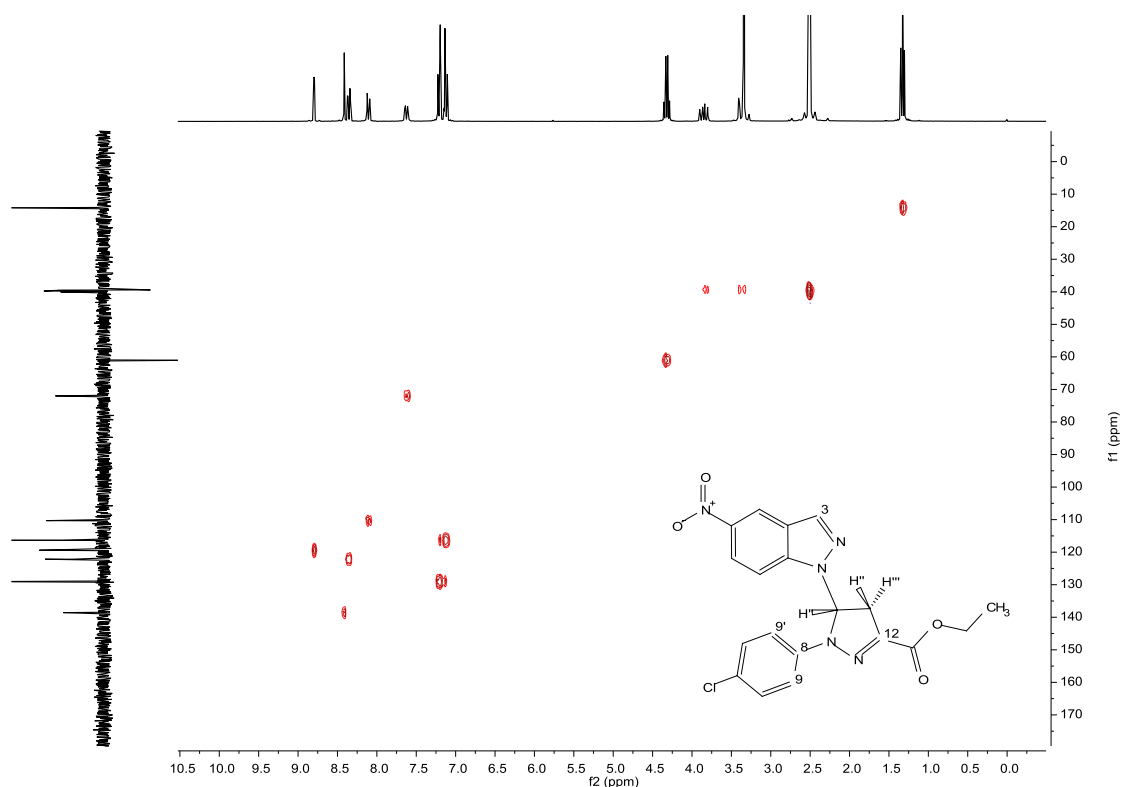


Figure 10 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC (*DMSO-d₆*) du composé **12d**

IV-Conclusion

La réaction du *N*-vinyl-nitroindazole **3b** avec les *N*-aryl-*C*-éthoxy carbonylnitrilimines générées in situ à partir d'hydrazono-bromoglyoxylates d'éthyle a donné les dérivés correspondants de nitroindazole-pyrazolines **12a-d** avec de bon rendements 63-87%. La présence du groupe nitro dans une position différente du noyau d'indazole n'a pas d'effet sur sa réactivité en tant que dipolarophile puisque le dérivé **13** a également été obtenu avec un excellent rendement à partir du nitroindazole **3c**. La régiosélectivité attendue dans ces réactions de cycloaddition était également étayée par une analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal de certains monocristaux des composés obtenus.

Partie Expérimentale

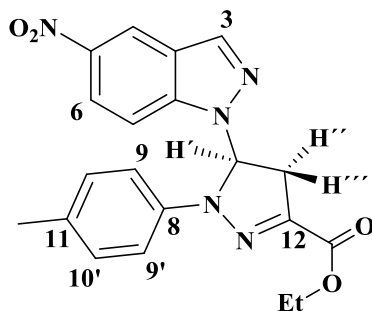
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli B-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN¹H et ¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃, DMSO-d₆ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (¹H) ou 75 MHz instruments (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN¹³C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospray (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Procédure générale de synthèse des cycloadduits 12a-e

Une solution de 5-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole **3b** ou 6-nitro-1-vinyl-1*H*-indazole **3c** (0,02 g, 0,10 mmol) et du bromure d'hydrazonyle approprié **10a-e** (1,5 équiv., 0,15 mmol) dans le dichlorométhane (5 ml) a été traité avec du carbonate de césium (0,20 mmol) et ensuite agité pendant 24 h à température ambiante. Après, le solvant a été évaporé et le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (EtOAc: hexane 2: 8) pour donner les produits correspondants **12a-e**.

Ethyl 5-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, **12a**



Rendement : 72%

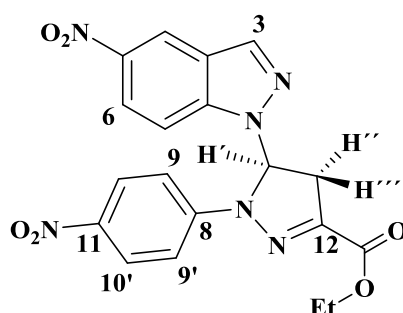
PF : 167-169 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 8.78 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-4), 8.39 (1H, s, H-3), 8.34 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.0 Hz, H-6), 8.09 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 7.59 (1H, dd, *J* = 11.3 Hz et 3.1 Hz, H'), 7.06-7.98 (2H, m, H-9 et H-9'), 6.97-6.91 (2H, m, H-10 et H-10'), 4.31 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.82 (1H, dd, *J* = 18.9 et 11.2 Hz, H'''), 3.39-3.31 (1H, m, H''), 2.09 (3H, s, Ph-CH₃), 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.6 (C=O), 142.1 (C7a), 140.8 (C12), 139.5 (C5), 138.6 (C3), 138.4 (C8), 131.0 (C11), 129.6 (C9 et C9'), 122.8 (C3a), 122.0 (C6), 119.4 (C4), 114.9 (C10 et C10'), 110.3 (C7), 72.1 (CH'), 60.8 (O-CH₂CH₃), 39.1 (CH₂), 20.1 (Ph-CH₃), 14.2 (O-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl-5-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-1-(4-nitrophényl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate,

12b



Rendement : 63%

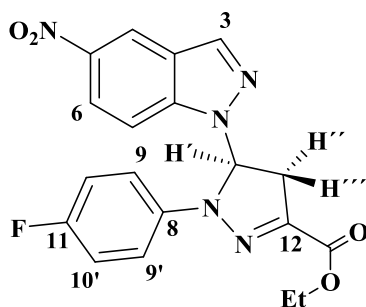
PF : 183-185 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 8.82 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 8.44 (1H, s, H-3), 8.39 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.2 Hz, H-6), 8.17 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 8.08 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, H-10 et H-10'), 7.76 (1H, dd, *J* = 10.9 Hz et 2.9 Hz, H'), 7.25 (H-9 et H-9', d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.35 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.94 (1H, dd, *J* = 19.2 et 10.9 Hz, H'''), 3.45-3.41 (1H, m, H''), 1.34 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.0 (C=O), 146.2 (C11), 144.4 (C8), 142.4 (C7a), 141.0 (C12), 140.9 (C5), 138.9 (C3), 125.7 (C9 et C9'), 123.0 (C3a), 122.4 (C6), 119.5 (C4), 114.0 (C10 et C10'), 110.4 (C7), 71.4 (CH'), 61.4 (O-CH₂CH₃), 40.0 (CH₂), 14.2 (O-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl-1-(4-fluorophényl)-5-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate,

12c



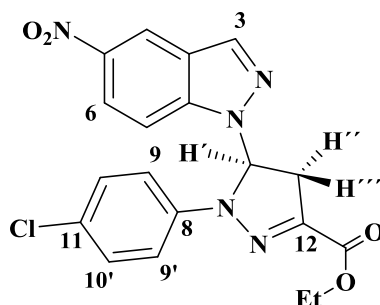
Rendement : 87%

PF : 177-179 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 8.78 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 8.40 (1H, s, H-3), 8.34 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.2 Hz, H-6), 8.10 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 7.60 (1H, H', dd, *J* = 11.2 Hz et 3.0 Hz), 7.15-7.11 (2H, m, H-9 et H-9'), 7.07-6.97 (2H, m, H-10 et H-10'), 4.31 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.83 (1H, dd, *J* = 18.9 et 11.2 Hz, H'''), 3.41-3.40 (1H, m, H''), 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.5 (C=O), 142.1 (C7a), 140.9 (C12), 140.5 (C5), 138.5 (C3), 137.6 (C8), 125.7 (C11), 122.8 (C3a), 122.1 (C6), 119.4 (C4), 116.7, 116.6 (C9 et C9'), 116.0, 115.7 (C10 et C10'), 110.3 (C7), 72.4 (CH'), 60.9 (O-CH₂CH₃), 39.3 (CH₂), 14.2 (O-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl-1-(4-chlorophényl)- 5-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)- 4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, **12d**



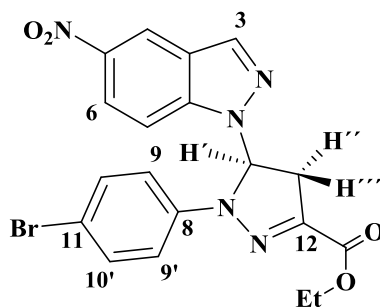
Rendement : 83%

PF : 179-181 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 8.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 8.41 (1H, s, H-3), 8.35 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.2 Hz, H-6), 8.11 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 7.62 (1H, dd, *J* = 11.0 Hz et 3.0 Hz, H'), 7.23-7.18 (2H, m, H-9 et H-9'), 7.15-7.10 (2H, m, H-10 et H-10'), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.85 (1H, dd, *J* = 19.1 Hz et 11.0 Hz, H'''), 3.40 (1H, dd, *J* = 19.1 et 3.0 Hz, H''), 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.3 (C=O), 142.2 (C7a), 141.1 (C12), 140.8 (C5), 139.9 (C8), 138.6 (C3), 129.1 (C9 et C9'), 125.7 (C11), 122.9 (C3a), 122.2 (C6), 119.4 (C4), 116.3 (C10 et C10'), 110.3 (C7), 72.0 (CH'), 61.0 (O-CH₂CH₃), 39.4 (CH₂), 14.2 (O-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl-1-(4-bromophényl)-5-(5-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, **12e**



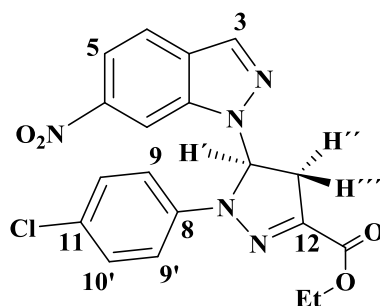
Rendement : 68%

PF : 152-154°C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 8.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 8.41 (1H, s, H-3), 8.35 (1H, dd, *J* = 9.3 et 2.2 Hz, H-6), 8.10 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-7), 7.62 (1H, dd, *J* = 11.1 Hz et 3.0 Hz, H'), 7.37-7.27 (2H, m, H-9 et H-9'), 7.13-7.01 (2H, m, H-10 et H-10'), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.85 (1H, dd, *J* = 19.0 et 11.1 Hz, H'''), 3.40-3.39 (1H, m, H''), 1.33 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.3 (C=O), 142.2 (C7a), 141.1 (C12), 140.8 (C5), 140.3 (C8), 138.6 (C3), 131.9 (C9 et C9'), 122.9 (C3a), 122.2 (C6), 119.4 (C4), 116.7 (C10 et C10'), 113.6 (C11), 110.3 (C7), 71.9 (CH'), 61.1 (O-CH₂CH₃), 39.4 (CH₂), 14.2 (O-CH₂CH₃) ppm.

Ethyl-1-(4-chlorophényl)-5-(6-nitro-1*H*-indazol-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-3-carboxylate, **13**



Rendement : 81%

PF : 150-152 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ 9.05 (1H, s, H-7), 8.33 (1H, s, H-3), 8.00 (1H, s, H-5 et H-4), 7.77 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, H'), 7.20 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-9 et H-9'), 7.15 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-10 et H-10'), 4.32 (2H, q, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 3.83 (1H, dd, *J* = 19.0 et 10.9 Hz, H'''), 3.32-3.31 (1H, m, H''), 1.32 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃) ppm.

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ 161.4 (C=O), 146.7 (C7a), 141.0 (C12), 140.0 (C8), 138.0 (C6), 136.4 (C3), 129.1 (C9 et C9'), 126.7 (C11), 125.7 (C3a), 122.8 (C4), 116.4 (C10 et C10'), 115.9 (C5), 106.6 (C7), 71.8 (CH'), 61.0 (O-CH₂), 39.6 (CH₂), 14.2 (CH₃) ppm.

DEUXIEME PARTIE :

Substitution nucléophile vicariante des nitroindazoles et nitroporphyrines : Synthèse et étude de la réactivité de nouveaux nitroindazolyl-acétonitriles vis-à-vis des substances anioniques

CHAPITRE 1 :
Substitution nucléophile vicariante des nitroindazoles
et nitroporphyrines

I-Introduction

Les *N*-hétérocycles constituent une classe importante de composés jouant des rôles vitaux dans plusieurs processus métaboliques, gouvernant ainsi notre vie actuelle.¹⁻⁵ Les indazoles forment une classe des *N*-hétérocycles appartenant au groupe des azoles pour lesquels l'importance biologique a été démontrée. Des études récentes ont été centrées sur la recherche de nouvelles méthodologies de synthèse conduisant à de nouveaux dérivés de l'indazole présentant des applications potentiellement intéressantes.⁶⁻⁸

Plusieurs méthodologies pour fonctionnaliser l'indazole ont été élaborées afin d'obtenir des composés à forte valeur ajoutée dans différentes applications, bien que la plupart des transformations impliquent des changements dans le cycle pyrazolique.⁹

La substitution nucléophile vicariante (SNV_H) de l'hydrogène est une approche synthétique importante introduite par M. Makosza à la fin des années soixante-dix pour fonctionnaliser les dérivés aromatiques nitrés.¹⁰ Ce concept concerne la réaction des nitro-arènes déficients en électrons avec des carbanions portant de bons groupes partants au niveau de leur centres carbanions. La SNV_H se produit en deux étapes, **Schéma 1**. La première est une addition nucléophile rapide et réversible sur le cycle nitro-aromatique permettant la formation de l'adduit anionique σ^H , suivie d'une β -élimination plus lente du groupe partant HX, induite par la base en excès.¹¹

-
1. J. Miller, *Elsevier, Amsterdam*. 1968, (a); F.Terrier, *Verlag Chemie, Weinheim*. 1991, (b).
 2. V.von Richter, *Chem. Ber.* 1871, 4, 21, (a); M.J.Rosenblum. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 3796, (b).
 3. R.B.Davis, L.C.Pizzini. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1884.
 4. K.L.Servis, *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5495.
 5. M.Makosza, J.Winiarski. *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 8, 282–289
 6. M.Szpakiewicz, Zh.Grzegorzec. *Org.Khim.* 2004, 40, 869.
 7. M.Hamana, G.Iwasaki, S.Saeki. *Heterocycles*. 1982, 17,177.
 8. M.Makosza, M.Barbasiewicz, N.Moskalev. *Tetrahedron*. 2004, 60, 347–358.
 9. D.J.Slade, N.F.Pelz, W.Bodnar, J.W.Lampe, P.S.Watson. *J. Org. Chem.* 2009, 74, 6331–6334.
 10. J.Golifiski, M.Makosza. *Tetrahedron Lett.* 3495, 1978.
 11. M.Makosza, K.Wojciechowski. *Chem Rev.* 2004, 104, 5, 2631-2666

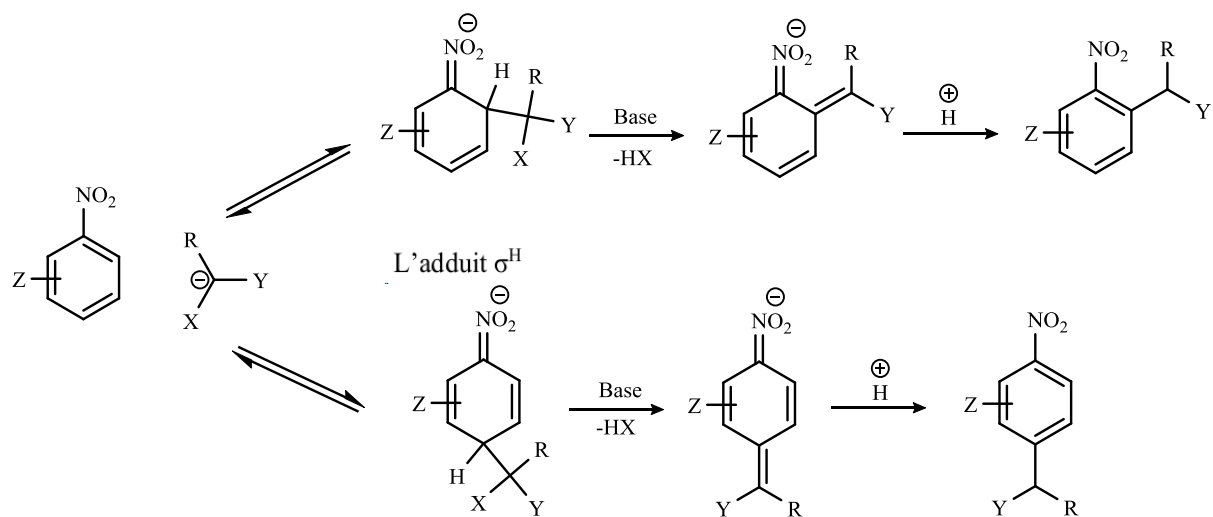


Schéma 1

L'application de la réaction SNV_H pour préparer des systèmes hétérocycliques est largement rencontrée. La synthèse des nitro-oxindole **II** à partir des chloroacétanilides **I** a été réalisée via une substitution nucléophile vicariante intramoléculaire au niveau de la position *ortho* dans un système réactionnel impliquant le *t*-BuOK et le DMF à basse température ($-20\text{ }^\circ\text{C}$)¹² **Schéma 2**.

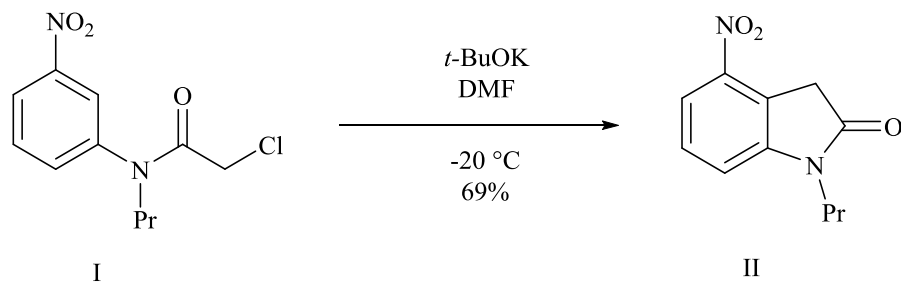


Schéma 2

La substitution nucléophile vicariante des nitroarènes bicyclique, en particulier nitro-naphtalène et nitro-quinoléine¹³ avec cyanhydrine à la position para du groupe nitro a permis d'aboutir aux nitroarènes substitués avec des excellents rendements, **Schéma 3**.

12. M.Makosza, H.Hoser. *Heterocycles*. 1994, 37, 1701

13. N.Rad, M.Makosza. *Eur. J. Org. Chem.* 2018, 376–380

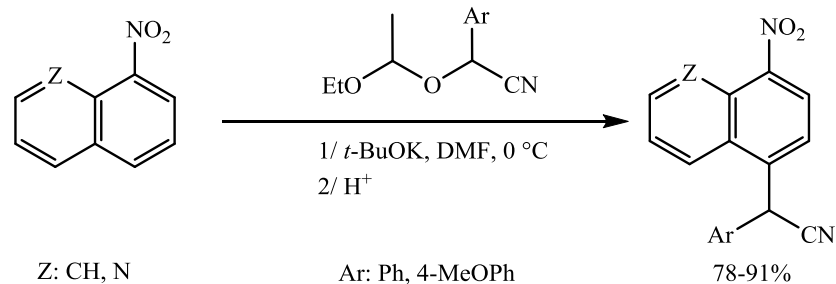


Schéma 3

La réaction du 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **V** avec le 4-chlorophénoxyacétonitrile d'une part et avec le chloroéthyl-acétate d'autre part **Schéma 4**, en présence de la base *t*-BuOk dans le DMF ¹⁴ a permis de substituer respectivement la position *ortho* du groupement nitro par l'acétonitrile et l'acétate via la réaction SN_VH de l'hydrogène.

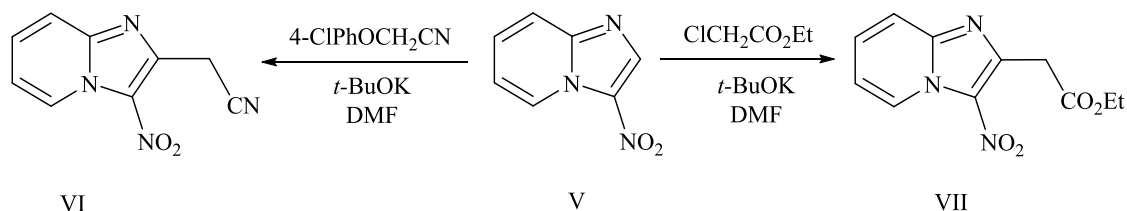


Schéma 4

La réaction de 2-nitro-5,10,15,20-tétraphényl-porphyrine complexé par le Zinc (II), **VIII** avec différents dérivés carbanions générés en présence de *t*-BuOk dans le DMSO sous atmosphère d'Argon **Schéma 5**, permet la formation des dérivés substitués de porphyrine en β -position **IX** avec des rendements modérés.¹⁵

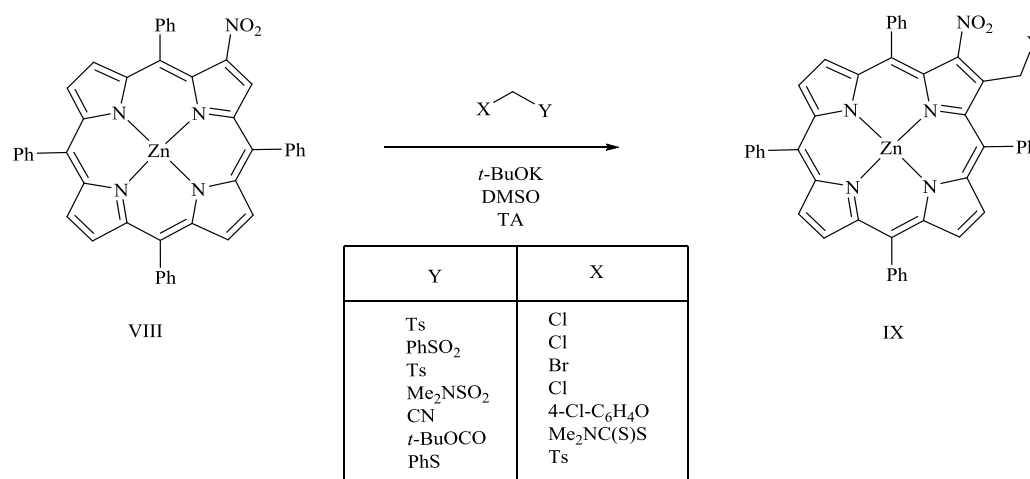


Schéma 5

14. M.Rahimizadeh, M.Pordel, M.Bakavoli, H.Eshghi, A.Shiri. *Mendeleev Commun.* 2009,19, 3, 161-162.

15. S.Ostrowski, A.M Raczko. *Helvetica Chimica Acta.* 2005, 88, 974-978.

II- Synthèse de nouveaux *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitrile via la SNV_H

Les conditions expérimentales utilisées pour synthétiser les nouveaux nitroindazolylacétonitriles **4a-d** et **5a-c** sont résumés dans le **Schéma 6**. Les *N*-méthyl-nitroindazoles **2a-d** et **3a-d** ont été obtenus par une simple alkylation de nitroindazoles **1a-d** avec de l'iodure de méthyle en présence de KOH dans l'acétone à température ambiante. Les composés **2a-d** (48–54%) et **3a-c** (32-36%) ont été obtenus avec des rendements similaires à ceux décrits précédemment dans la littérature ¹⁶⁻¹⁸ mais avec une réduction significative du temps de réaction passant de 20-60 min au lieu de 24h. La méthylation est effectuée en *N*-1 et *N*-2 est en raison de la tautomérisation prototropique annulaire intrinsèque du noyau de l'indazole.¹⁹ Cependant, chaque régioisomère a été facilement séparé de son homologue par une purification chromatographique sur colonne.

La réaction des nitroindazole **2a-d** et **3a-d** avec le *p*-chlorophénoxyacétonitrile a été réalisée dans le DMSO à température ambiante en présence de NaOH, **Schéma 6**

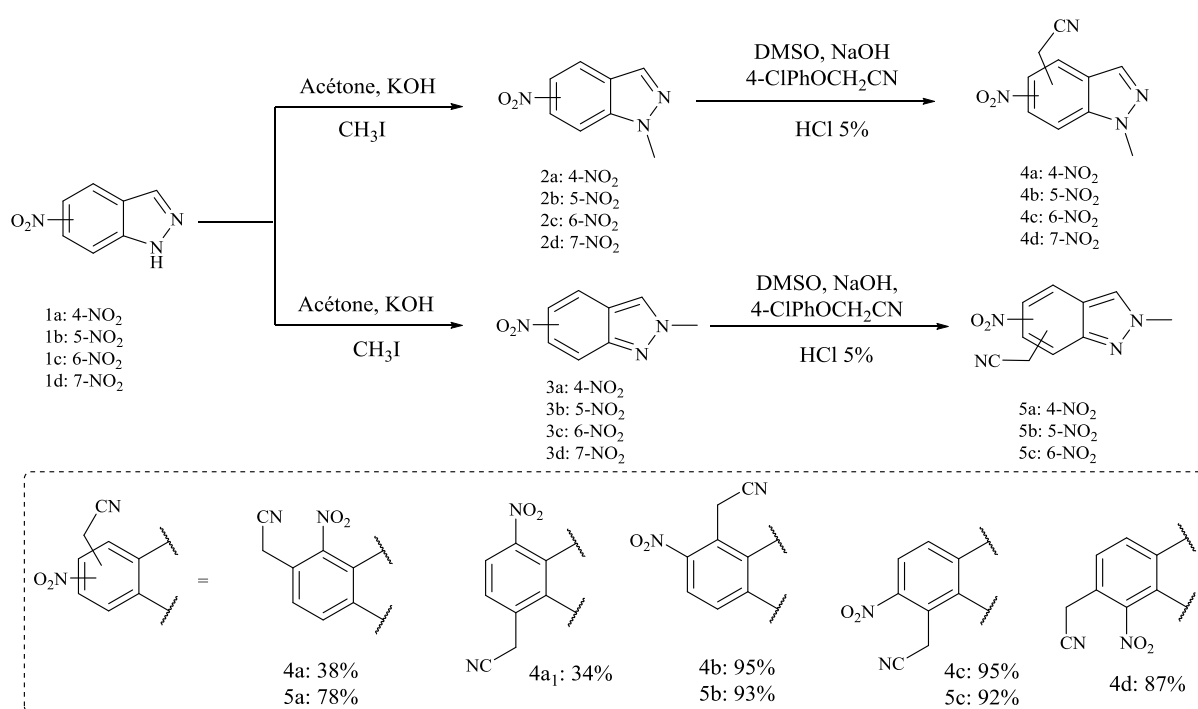


Schéma 6

16. L.Bouissane, S.E.Kazzouli, J.M.Leger, C.Jarry, E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet, *Tetrahedron*. 2005, 61,8218–8225.
17. K.Assoman, M.Gabriele, B.Carla, C.Hakima, F.Paola, L.Marco, E.M.Rakib, T.Domenica, *Curr. Org. Chem.* 2015, 19, 1526–1537.
18. G.Micheletti, A.Kouakou, C.Boga, P.Franchi, M.Calvaresi, L.Guadagnini, M.Lucarini, E.M.Rakib, D.Spinelli, D.Tonelli, I.Forsal. *Arabian J. Chem.* 2017, 10, 823–836.

Chaque réaction conduit à la formation d'un nouveau produit, sauf dans le cas du composé **2a** où deux nouveaux dérivés **4a** et **4a1** ont été formés. En effet, ces produits ont été obtenus via un traitement acide, HCl aqueux à 5% du mélange réactionnel jusqu'au pH 5. Les composés ont été séparés par chromatographie sur colonne donnant ainsi les dérivés ortho et para acétonitrile **4a** et **4a1** avec des rendements de 38 et 34%. Cependant, les *N*-méthyl-nitro-indazolylacétonitriles **4b-d** et **5a-c** ont été obtenus avec d'excellents rendements (78–95%).

Les structures des nouveaux indazoles substitués ont été confirmées sur la base de la RMN (^1H et ^{13}C), RMN 2D et la spectroscopie de masse. De plus, les structures cristallines de **4a1**, **4b**, **4c**, **5a** et **5c** ont été dévoilés sans ambiguïté grâce à l'analyse de monocristaux par diffraction aux rayons X.

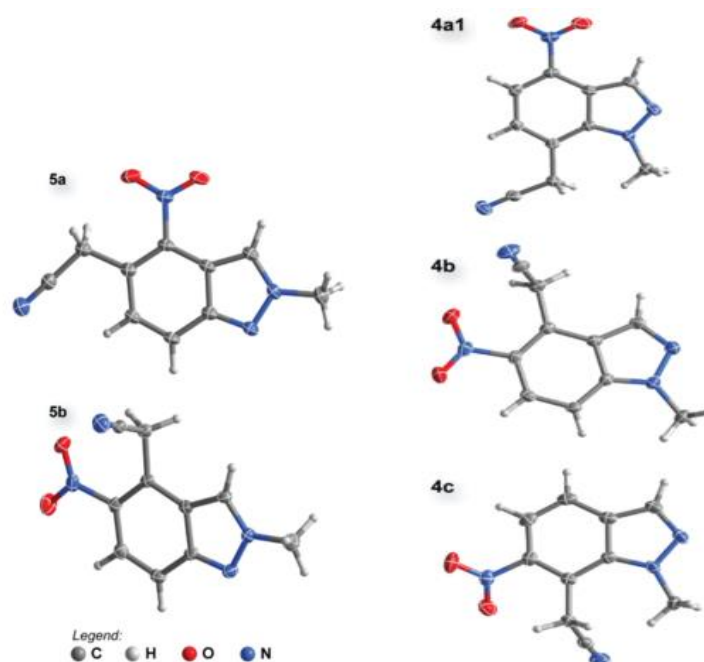


Figure 1 : ORTEP des composés **4a1**, **4b**, **4c**, **5a** et **5c**

Dans les spectres RMN ^1H , on note les pics caractérisant la formation des nouveaux produits. Les signaux apparus au champ faible dû à la résonance du proton H-3, en général, ce signal apparaît à 8.5 ppm, sous forme de singulet, à l'exception des spectres des composés **4a-b** et **5a-b** qui montrent un doublet avec une constante de couplage faible ($J = 1.0$ Hz) en raison de la longue corrélation avec le proton H-7. Dans la région aromatique, deux doublets ont également été observés à 8.2 et 7.8 ppm qui correspondent à la résonance des deux protons du six chaînons liés de l'unité de l'indazole. Les constantes de couplage passant de $J = 7.8$ à 9.4

Hz pour les signaux aromatiques confirment la substitution du cycle aromatique de l'indazole par le groupement CH_2CN .

La région aliphatique de ces spectres RMN ^1H est caractérisée par la présence de deux singulets centrés entre 4.0 et 5.0 ppm dues à la résonance des deux protons de l'unité acétonitrile et du groupe *N*-méthyle, respectivement.

Les signaux correspondant aux résonances des carbones du groupe *N*-méthyle ont été clairement attribués grâce à la RMN ^{13}C et DEPT-135.

On présente ci-dessous les spectres RMN des produits **4a** et **4a1** :

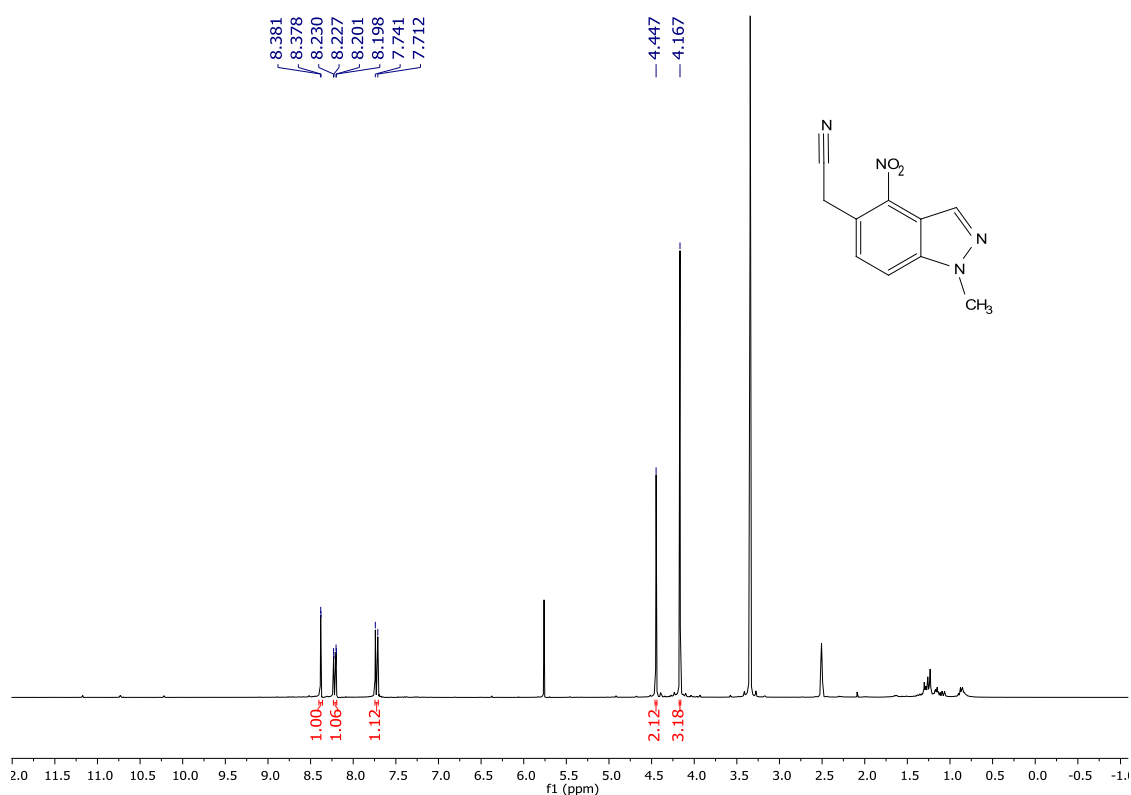


Figure 2 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) du composé **4a**

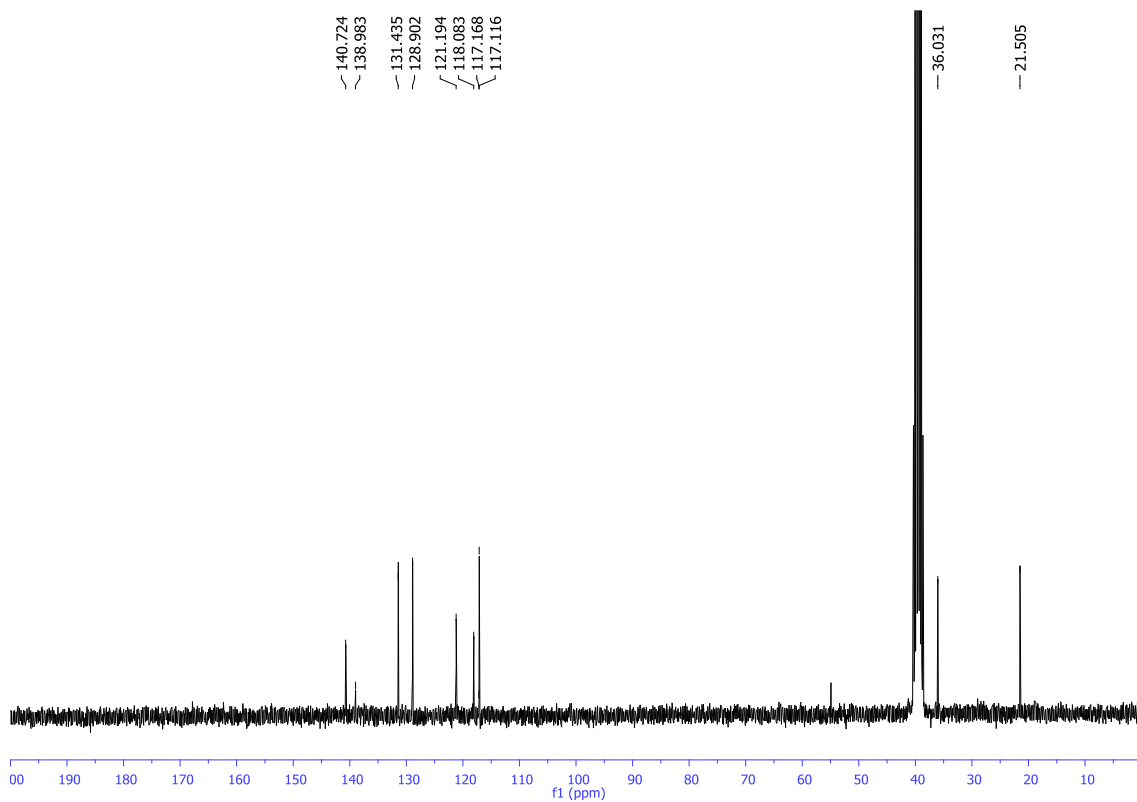


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **4a**

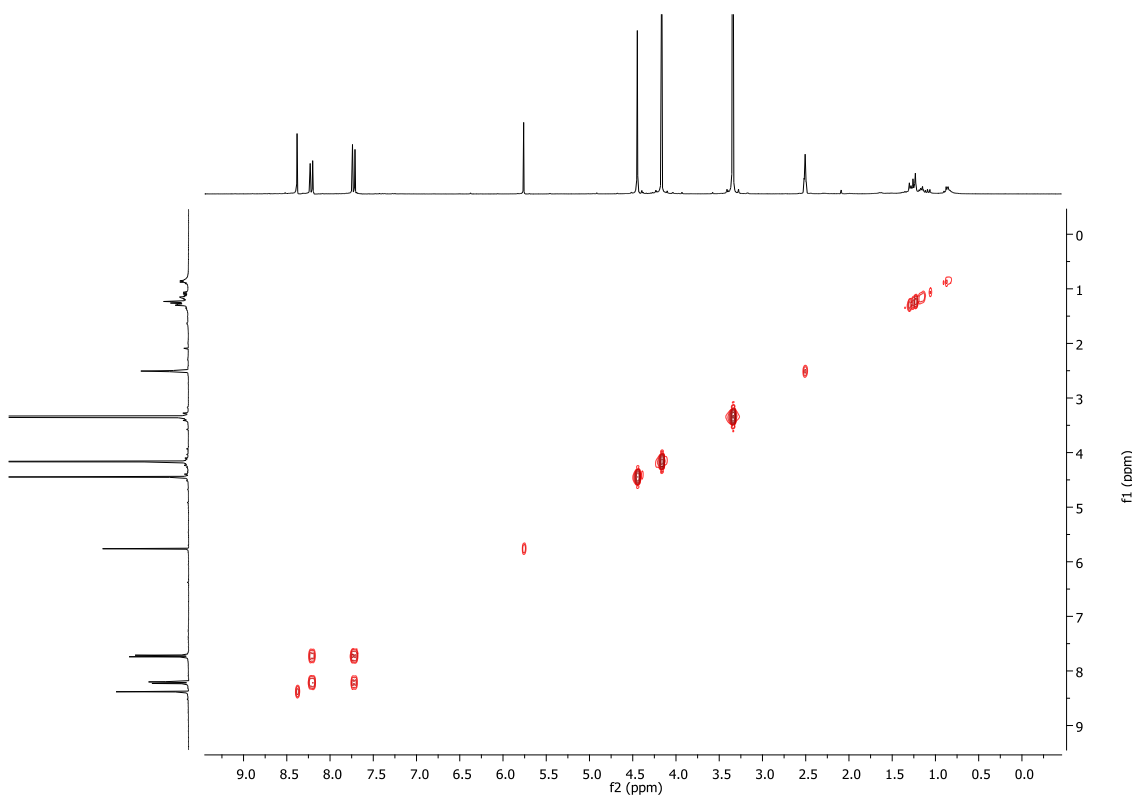


Figure 4 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **4a**

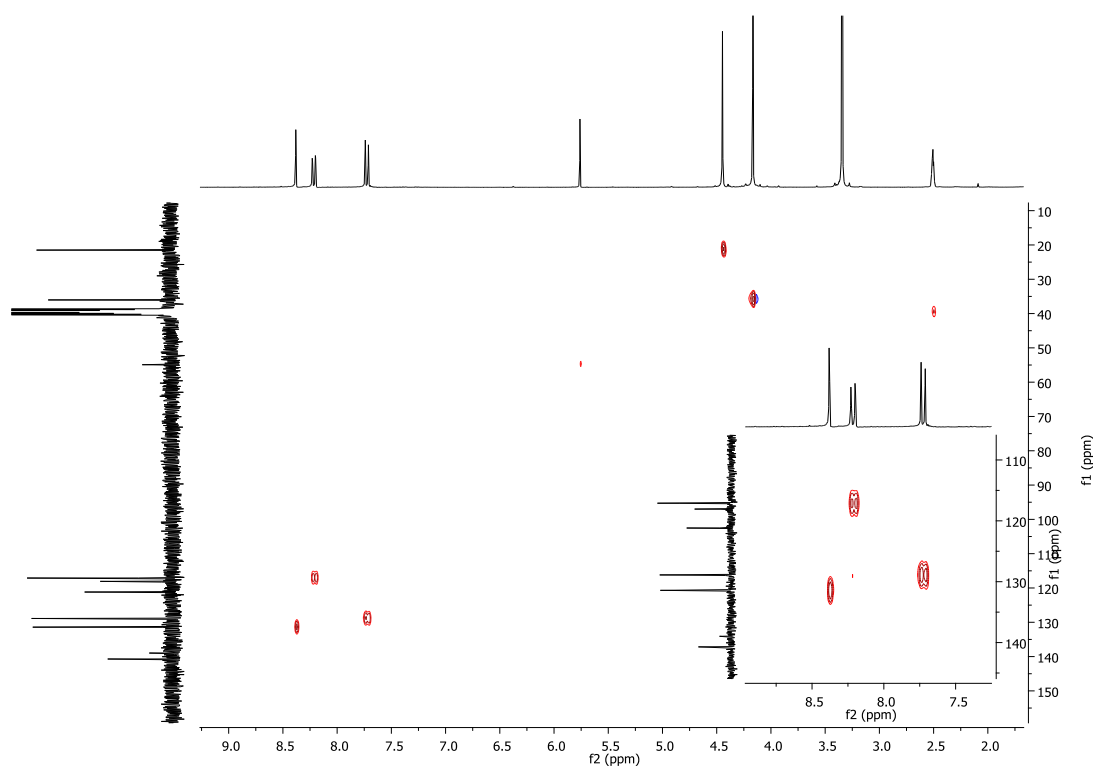


Figure 5 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC ($DMSO-d_6$) du composé **4a**

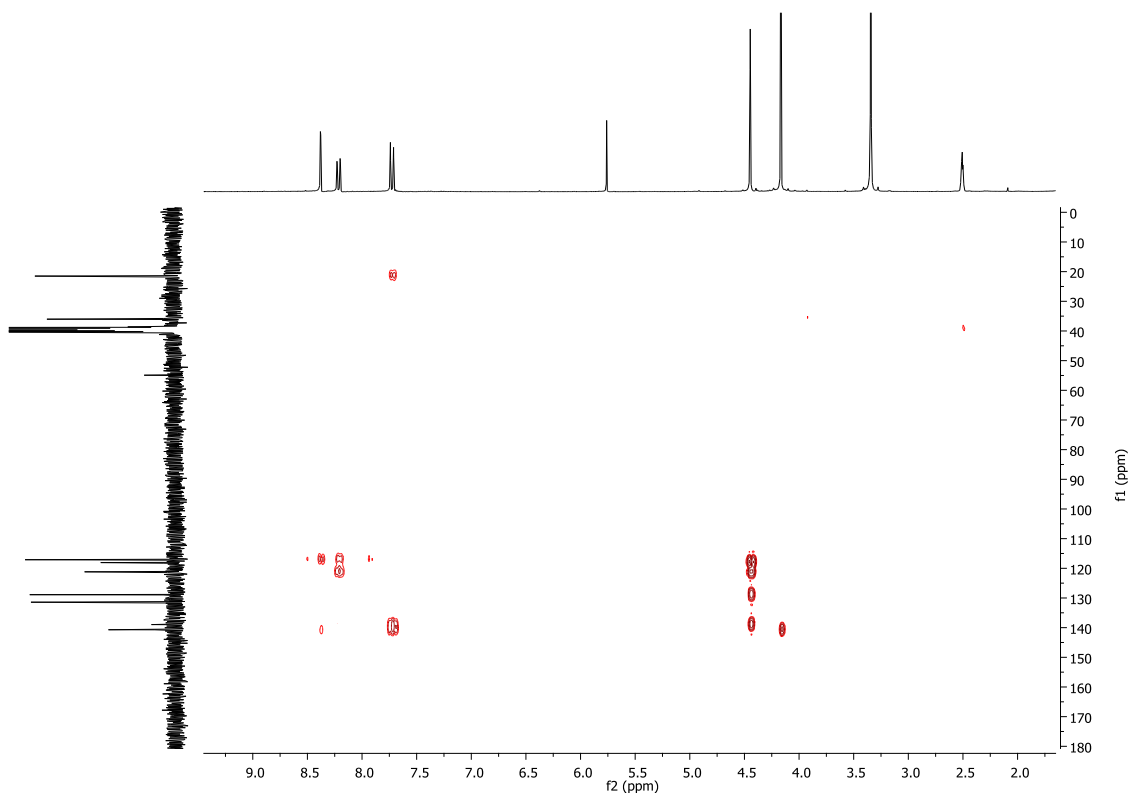
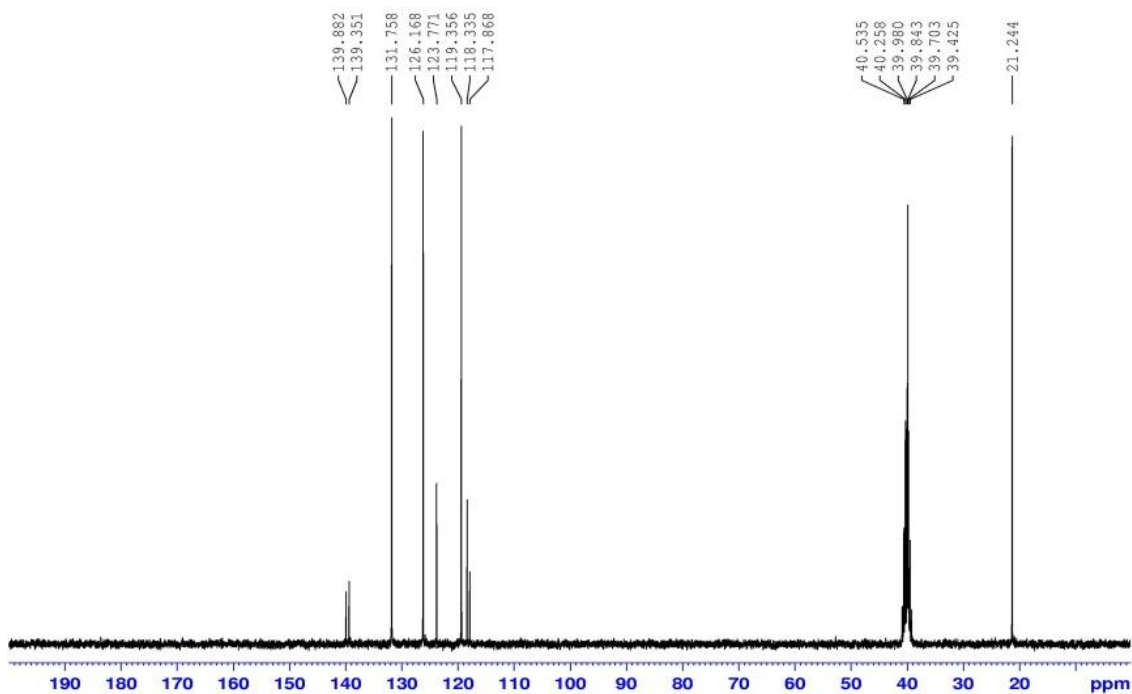
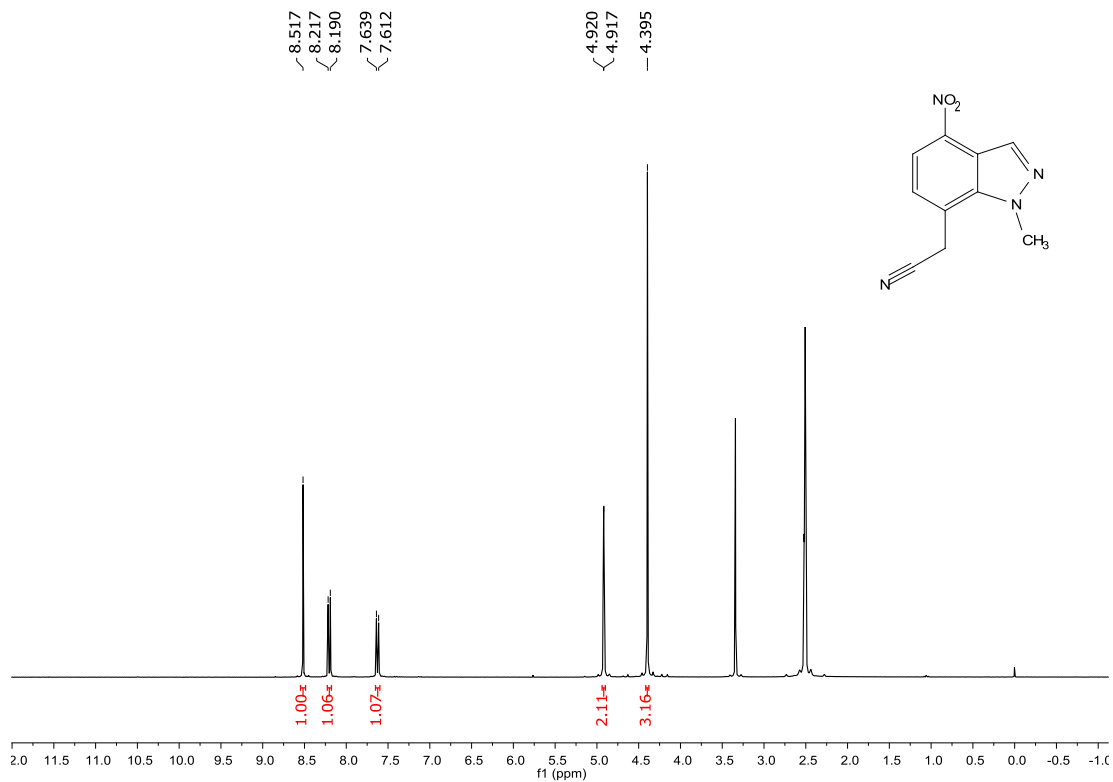


Figure 6 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HMBC ($DMSO-d_6$) du composé **4a**



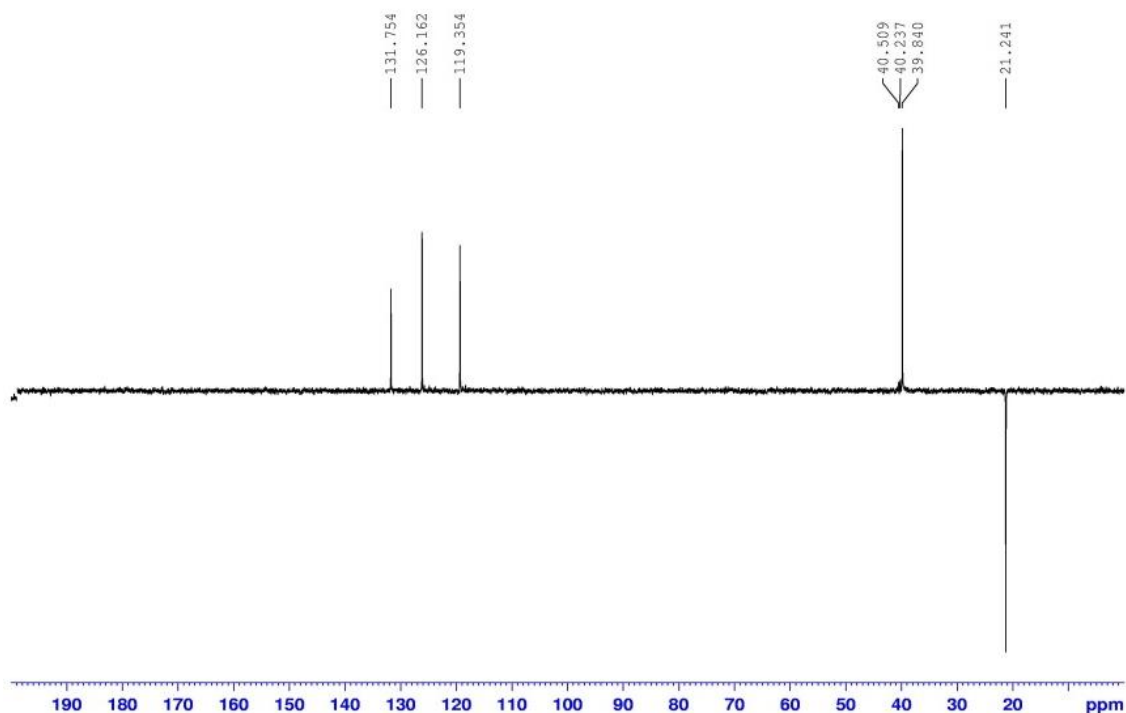


Figure 9 : Spectre RMN DEPT-135(*DMSO-d*₆) du composé **4a1**

III- Etude de la réactivité de 2-nitro-TPP avec le 4-chloro-phénoxy-acétonitrile

Les macrocycles de porphyrine ont fait l'objet des études approfondies au cours du dernier siècle. En effet, elles sont largement répandues dans la nature, généralement sous forme de complexes métalliques de fer, de magnésium ou bien de cuivre.

Dans ce travail nous avons essayé d'étudier la réaction de substitution nucléophile vicariante du 2-nitro-5,10,15,20-tétraphéylporphyrine (**2-NO₂TPP**) avec le *p*-chlorophénoxy-acétonitrile dans différentes conditions expérimentales, en fonction du solvant, de la base et la température de la réaction.

La synthèse du 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine est décrite dans la littérature ¹⁹ selon le **schéma 7**.

19. A.Gonsalves, J.M.Varejão, M.M.Pereira. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28, 635–640

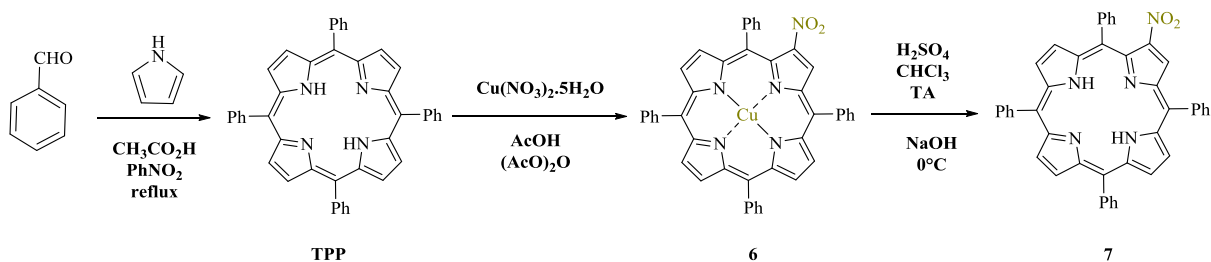


Schéma 7

Le premier essai concerne la réaction du 2-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine **7** (**2-NO₂TPP**), effectué dans le toluène avec le *p*-chlorophenoxyacetonitrile en présence de KOH. Sous ces conditions, seulement un reflux à 110 °C a permis d'observer une consommation totale de nitroporphyrine **7** donnant lieu au produits **7a** avec un rendement qui ne dépasse pas 20%, la substitution du toluène par le DMF conduit à la formation du composé **7b** avec un rendement de 13%, **Schéma 7**.

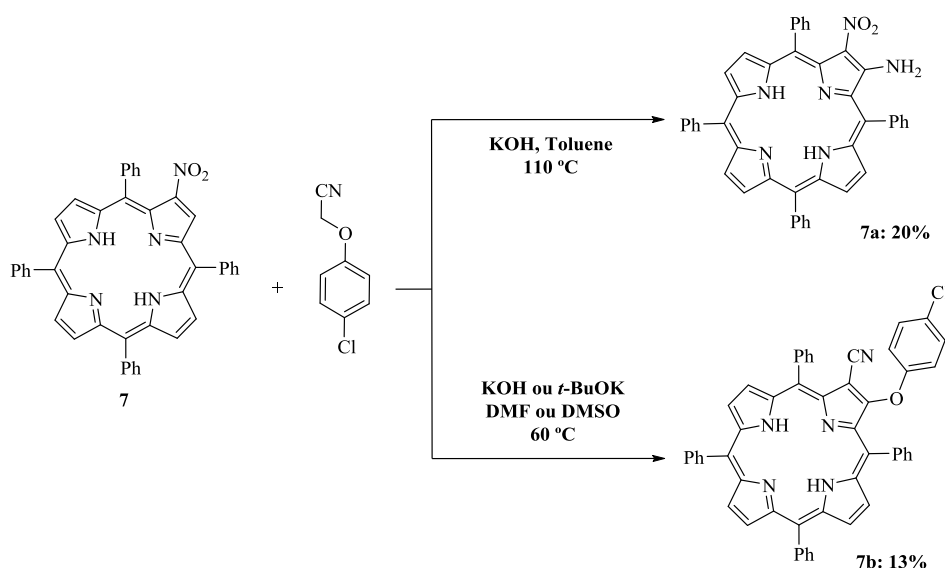


Schéma 8

En raison de la décomposition observée de la porphyrine et le rendement faible du composé **7a**, nous avons examiné d'autres conditions, **Tableau 1**.

Tableau 1. Conditions réactionnelles étudiées de la réaction substitution du 2-NO₂-TPP avec *p*-chlorophénoxyacétonitrile

Entrée	Solvant	Base	T (°C)	Temps (h)	Composé	Rdt (%)
1	Toluène	KOH	TA	72	- ^{a)}	-
2	Toluène	KOH	60	72	- ^{a)}	-
3	Toluène	KOH	110	72	7a	20
4	Toluène	NaOH	110	72	- ^{a)}	-
5	Toluène	<i>t</i> -BuOK	110	72	7a	28
6	Toluène	Cs ₂ CO ₃	110	72	- ^{a)}	-
7	DMF	KOH	TA	24	- ^{a)}	-
8	DMF	KOH	60	0.5	7b	13
9	DMF	KOH	150	0.5	- ^{b)}	-
10	DMF	NaOH	TA	24	- ^{a)}	-
11	DMF	NaOH	60	0.5	- ^{b)}	-
12	DMF	NaOH	150	0.33	- ^{b)}	-
13	DMF	<i>t</i> -BuOK	TA	24	- ^{a)}	-
14	DMF	<i>t</i> -BuOK	60	24	7b	34
15	DMF	Cs ₂ CO ₃	150	0.5	- ^{b)}	-
16	DMSO	<i>t</i> -BuOK	60	24	7b	22
17	THF	KOH	70	24	- ^{a)}	-

a) – pas de réaction ; b) – Dégradation.

D'après le **Tableau 1**, les meilleures conditions consistent à utiliser la base *t*-BuOK. Le rendement du produit **7a** passe de 20% à 28%. Les solutions basiques du DMF et du DMSO conduisent à la dégradation de la porphyrine sauf en présence de *t*-BuOK dans le DMSO où la porphyrine substituée **7b** est obtenu à 22% sous agitation à 60 °C pendant 24 h. Dans le DMF, la réaction est beaucoup plus rapide. Une demi-heure est suffisante pour une consommation totale de la porphyrine **7**.

Les structures des produits **7a-b** ont été établies en se basant sur les données spectroscopiques RMN¹H et ¹³C et la spectrométrie de masse. Le spectre de masse du **7a** présente le pic moléculaire correspondant à [M+H]⁺ avec $m/z = 675.4$, **Figure 13**, et celui du composé **7b** correspondant à [M+H]⁺ avec $m/z = 766.3$, **Figure 16**.

Le produit **7a** a été identifié par la RMN¹H. On note la présence des signaux correspondant aux six protons β-pyrroliques avec un déplacement correspondant à 8.95 et 8.58 ppm. Les protons des groupes mésophényles apparaissent sous forme d'un doublet à 8.58 et quatre multiplets entre 8.2 et 7.6 ppm. Les protons du groupement amine résonnent à 6.8 ppm sous forme d'un singulet large. Les deux protons NH du noyau interne apparaissent sous forme de deux singulets à -2.33 et -2.57 ppm. En ce qui concerne le spectre RMN¹H du composé **7b**, en plus des signaux correspondant aux six protons β-pyrroliques et les protons des groupes mésophényles, on note les protons de l'unité chlorophénoxy sous forme de deux doublets entre 7.04 et 6.57 ppm.

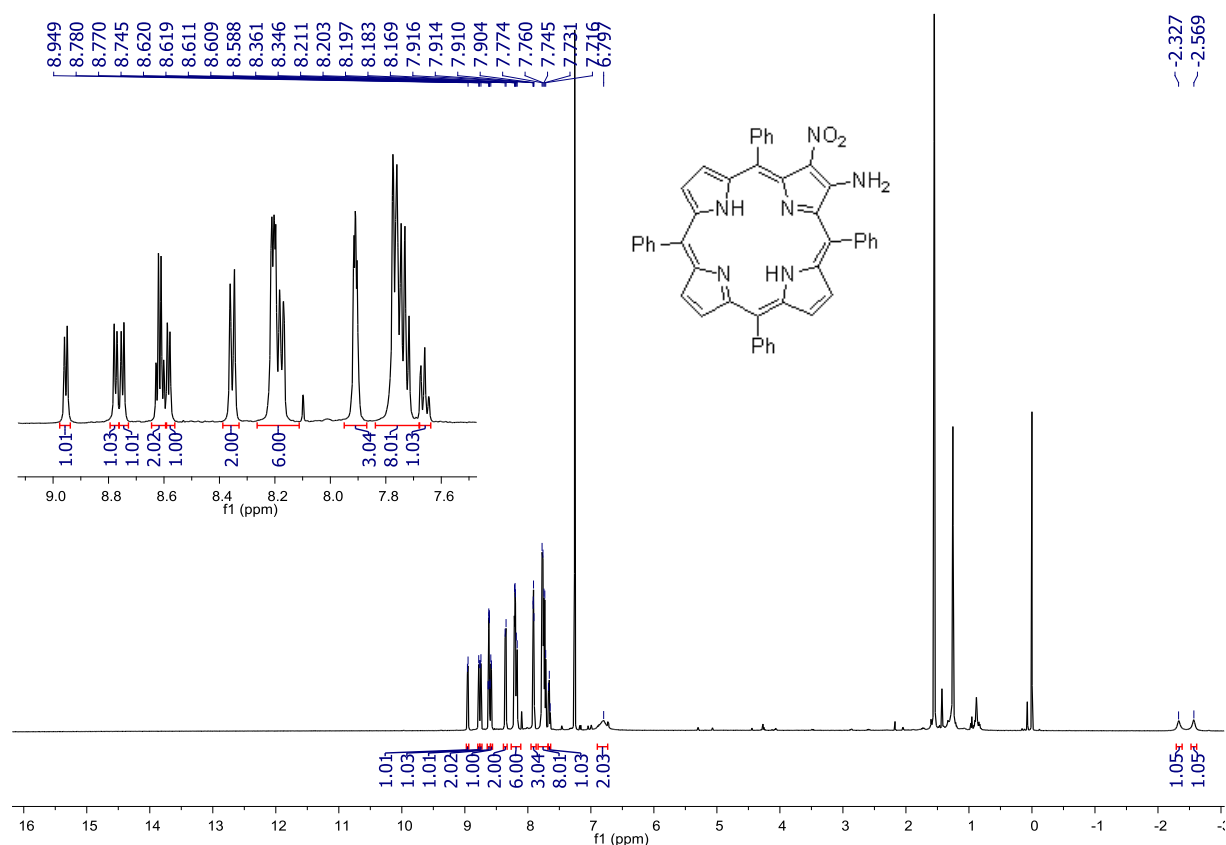


Figure 10 : Spectre RMN¹H (CDCl₃) du composé **7a**

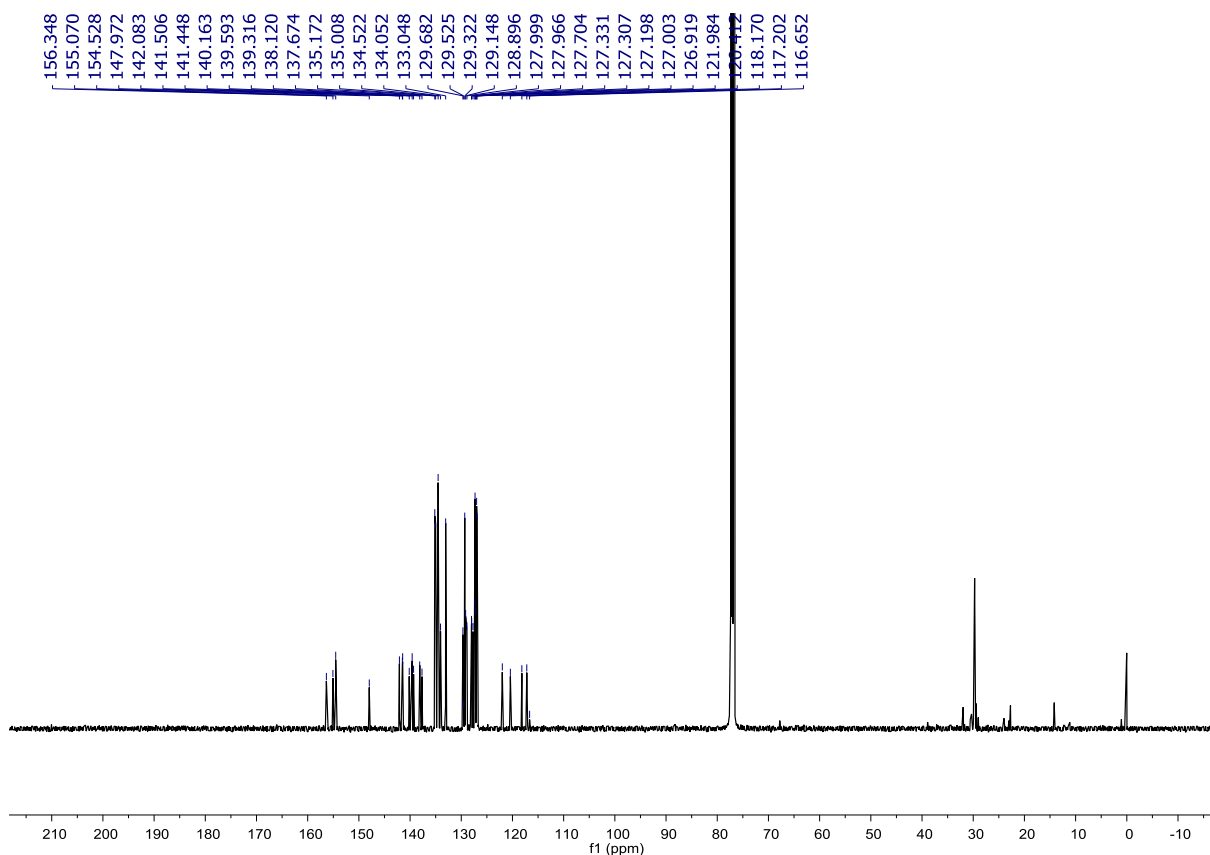


Figure 11 : Spectre RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ du composé **7a**

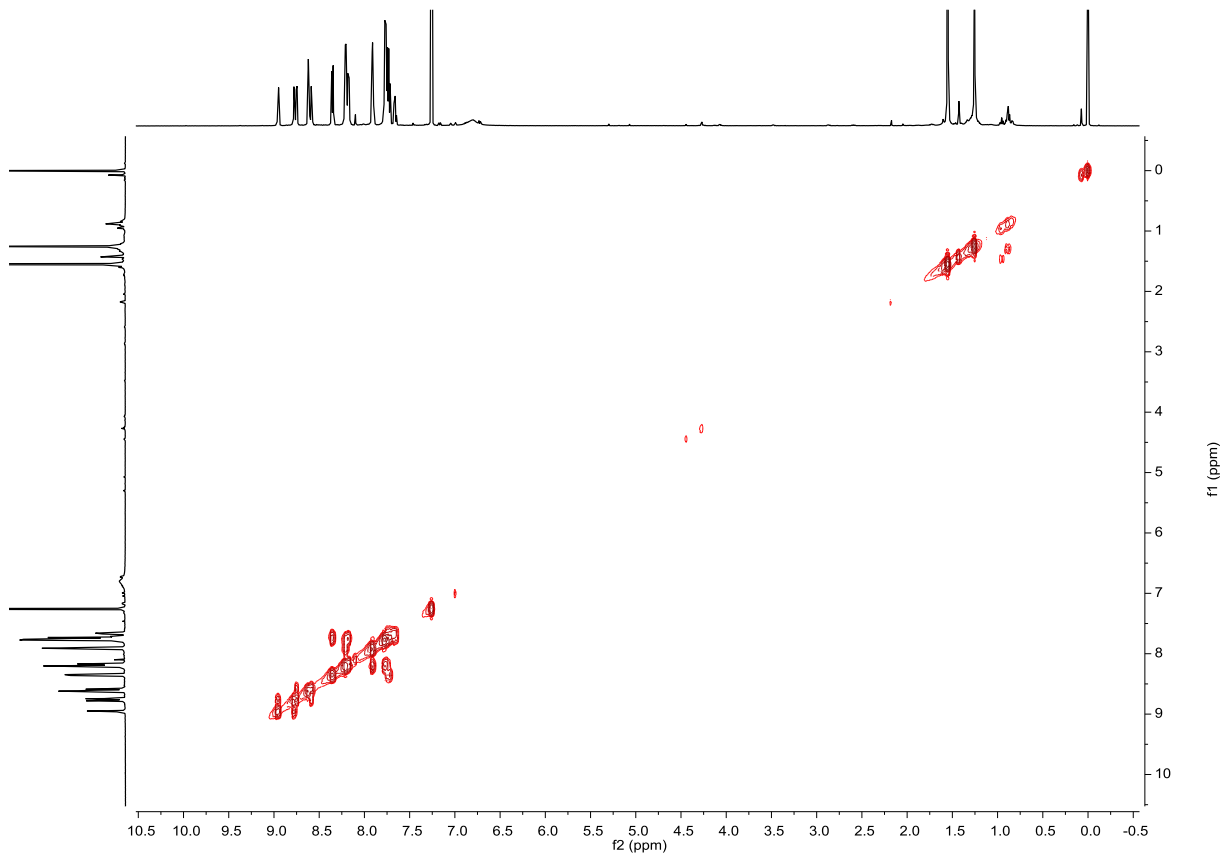


Figure 12 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (CDCl_3) du composé **7a**

GN-NO2-TPP-C 39 (0.482) Sm (Mn, 2x3.00); Cm (1:88)

TOF MS ES+
2.78e3

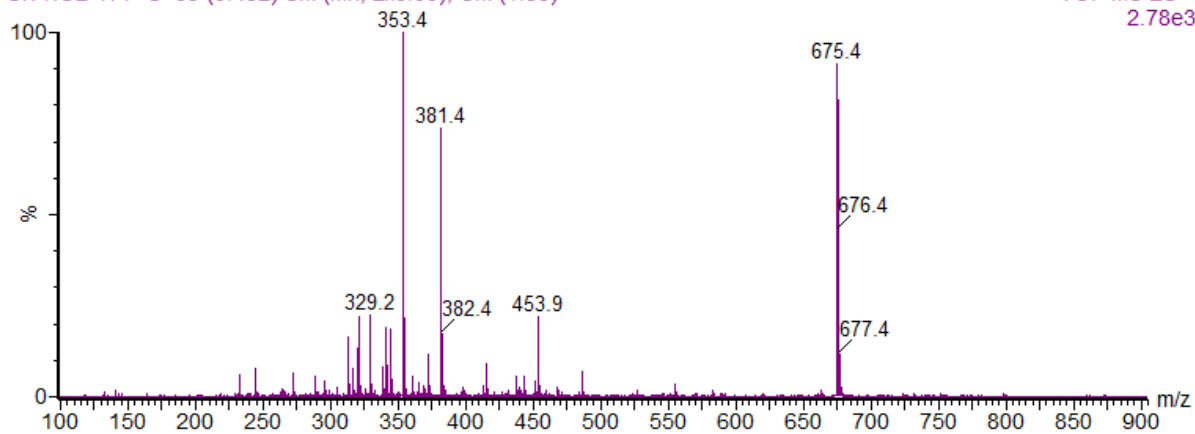


Figure 13 : Spectre de masse du produit 7a

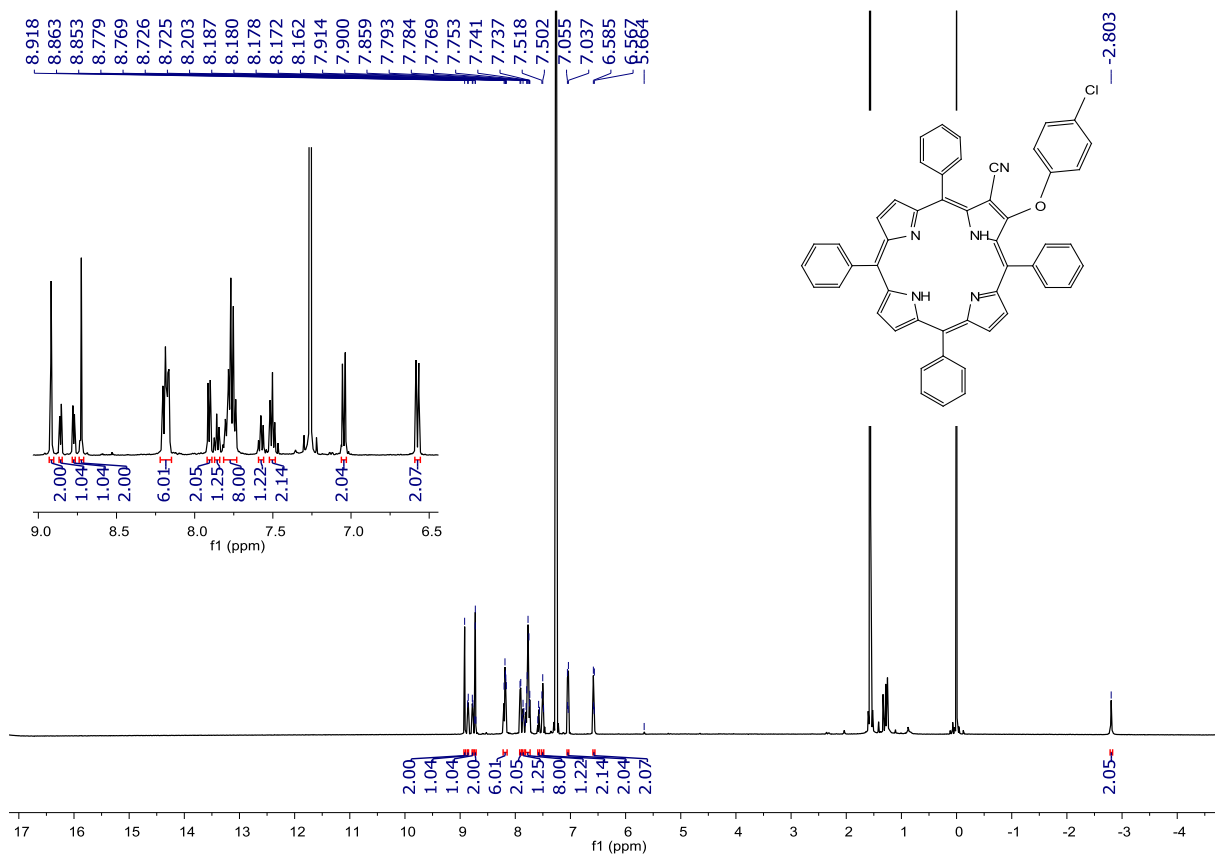


Figure 14 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du composé 7b

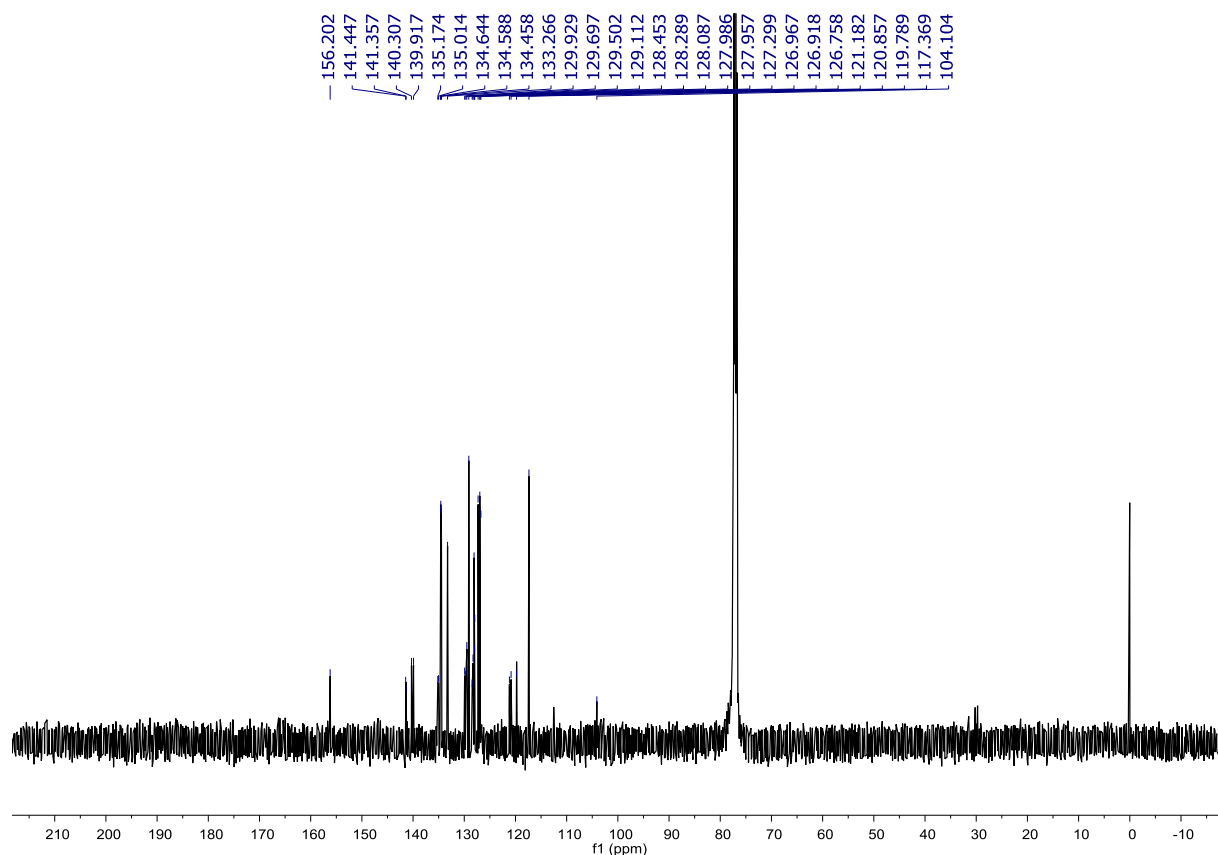


Figure 15 : Spectre RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ du composé **7a**

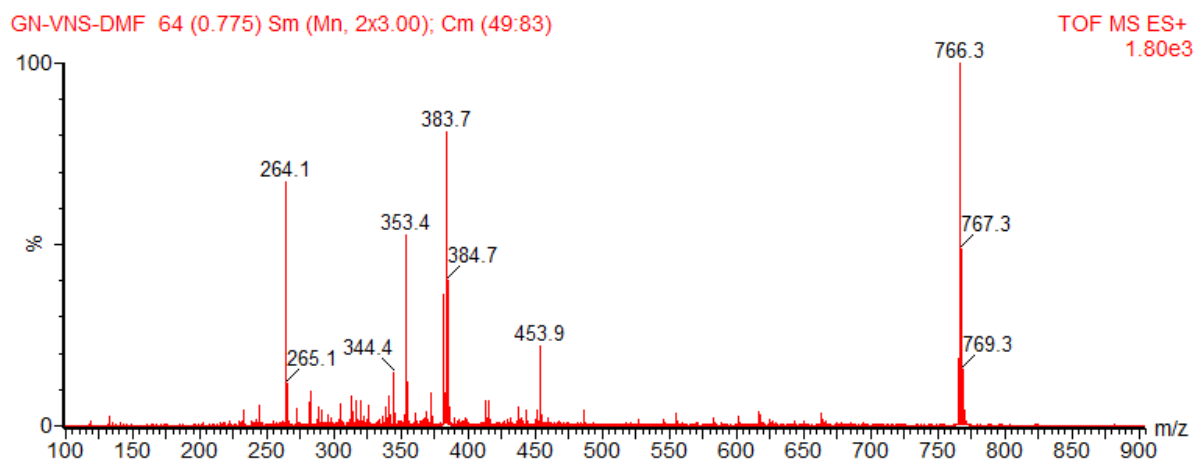


Figure 16 : Spectre de masse du produit **7b**

Sur la base des résultats obtenus, nous avons décidé de protéger le noyau interne du macrocycle porphyrinique avec le cuivre et le zinc (II), afin d'évaluer la réactivité des complexes correspondants **6** et **8** vis-à-vis du *p*-chlorophénoxyacétonitrile **Schéma 8**.

Dans le cas du complexe porphyrinique de cuivre **6**, la réaction a été réalisée à reflux du toluène en présence de KOH ou *t*-BuOK. Un mélange de produits difficiles à séparer a été

formé. Ce résultat nous a incité à étudier cette réaction sous les conditions décrites par Ostrowski et ses collaborateurs, appliquée sur le complexe porphyrinique de zinc (II).¹⁵ Ainsi, la réaction du composé **6** avec le *p*-chlorophénoxyacétonitrile a été menée en présence de *t*-BuOK dans le DMSO à température ambiante sous atmosphère d'azote. Au bout d'une demi-heure, la réaction se termine aboutissant à la formation d'un nouveau produit **6a** avec un rendement de 48%. L'hydrolyse acide à 10% H₂SO₄ dans le chloroforme du **6a** conduit à la porphyrine base libre **6b** avec un excellent rendement.

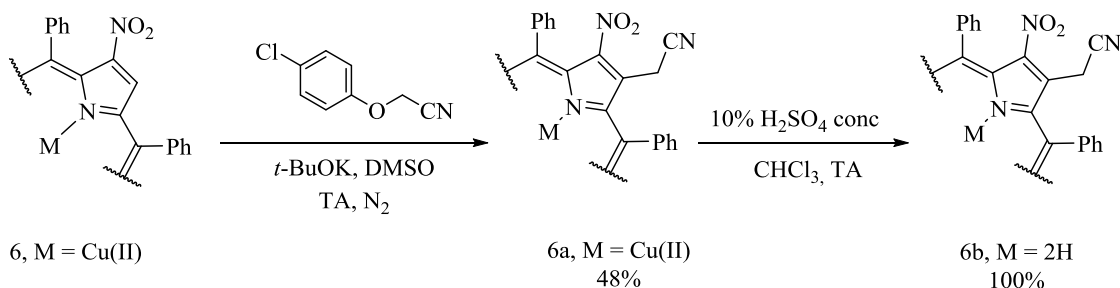


Schéma 9

L'analyse du spectre de masse, **Figure 17**, présente un pic moléculaire correspondant à la structure proposée **6a** avec $[M+H]^+$ à $m/z = 760.3$.

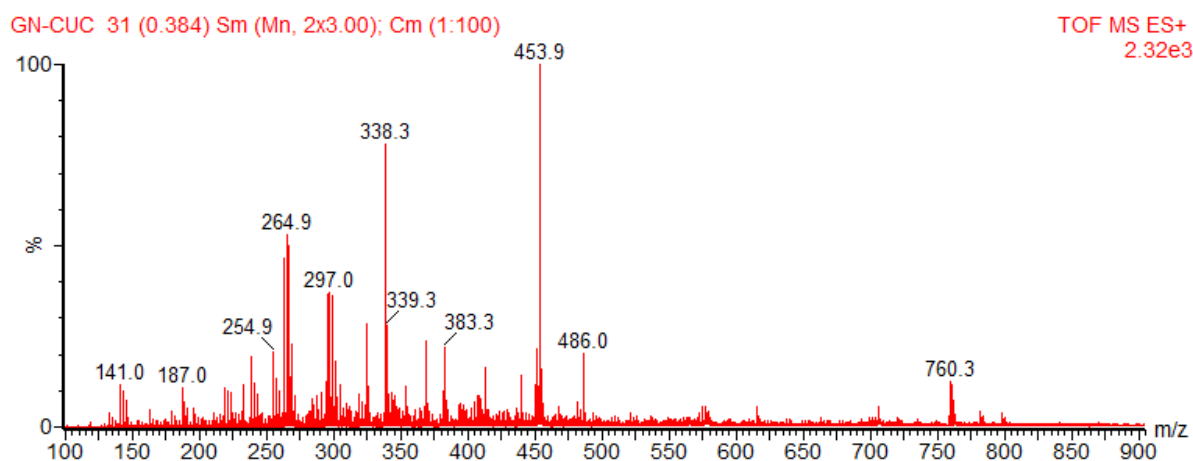


Figure 17 : Spectre de masse du produit **6a**

Le spectre RMN ¹H confirme la structure de la porphyrine substituée **6b** avec la présence d'un pic singulet relatif au groupe méthylène à 3.75 ppm, ainsi que la présence d'un singulet correspondant aux protons *NH* du noyau porphyrinique à -2.53 ppm indiquant la réussite de la démétallation du composé **6a**.

15. S.Ostrowski, A.M.Raczko. *Helvetica Chimica Acta*. 2005, 88, 974-978.

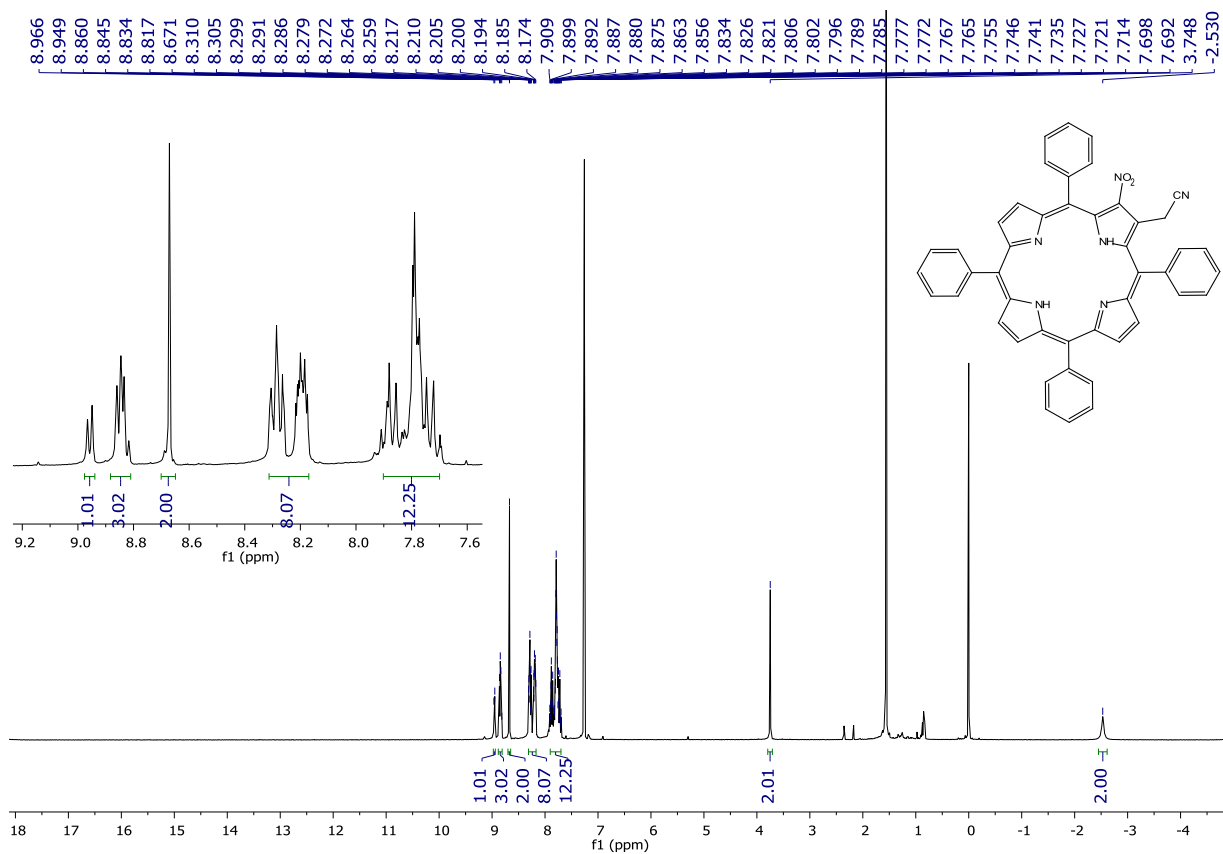


Figure 18 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du composé **6b**

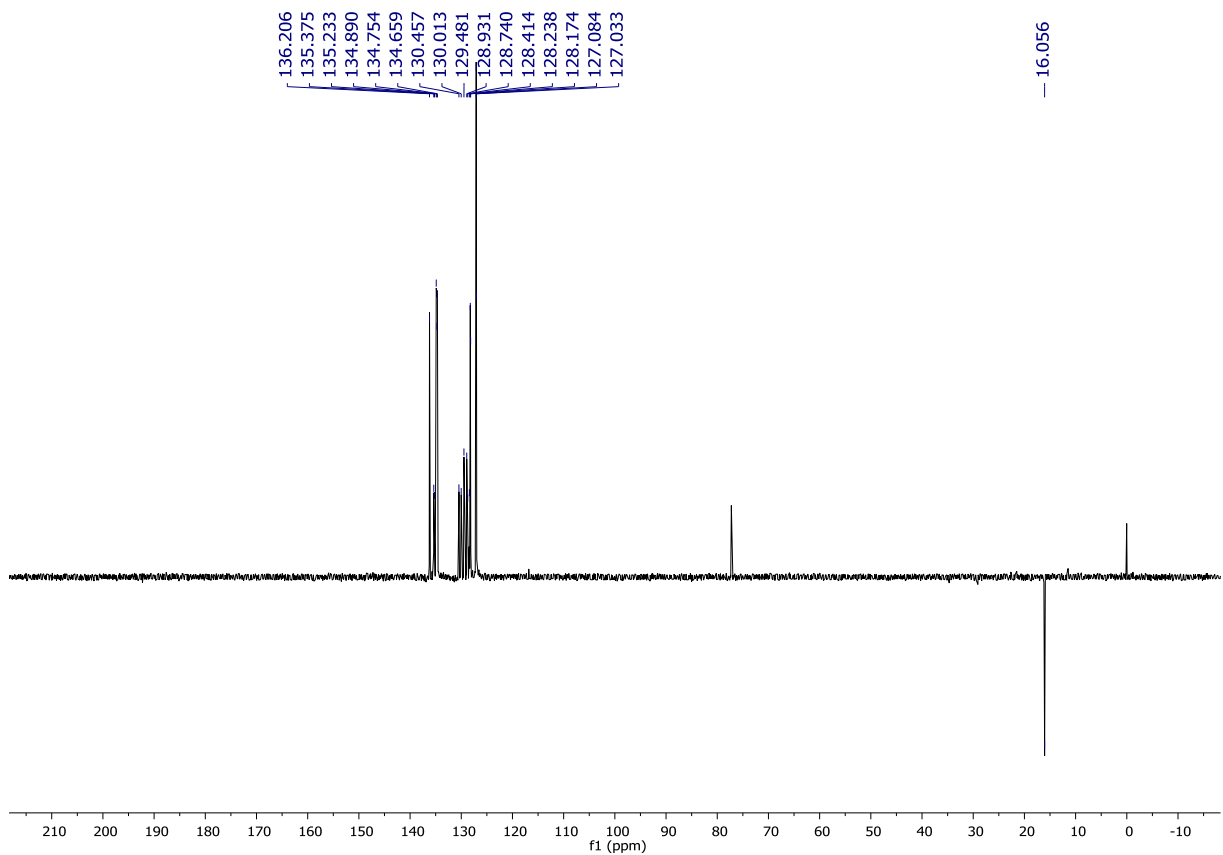


Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du composé **6b**

Sous les mêmes conditions, la réaction de substitution nucléophile vicariante a été réalisée avec la porphyrine métallée au zinc (II) **8**. En plus du produit de départ récupéré, 32%, trois produits ont été isolés avec des rendements faibles allant de 8 à 22%, **Schéma 10**.

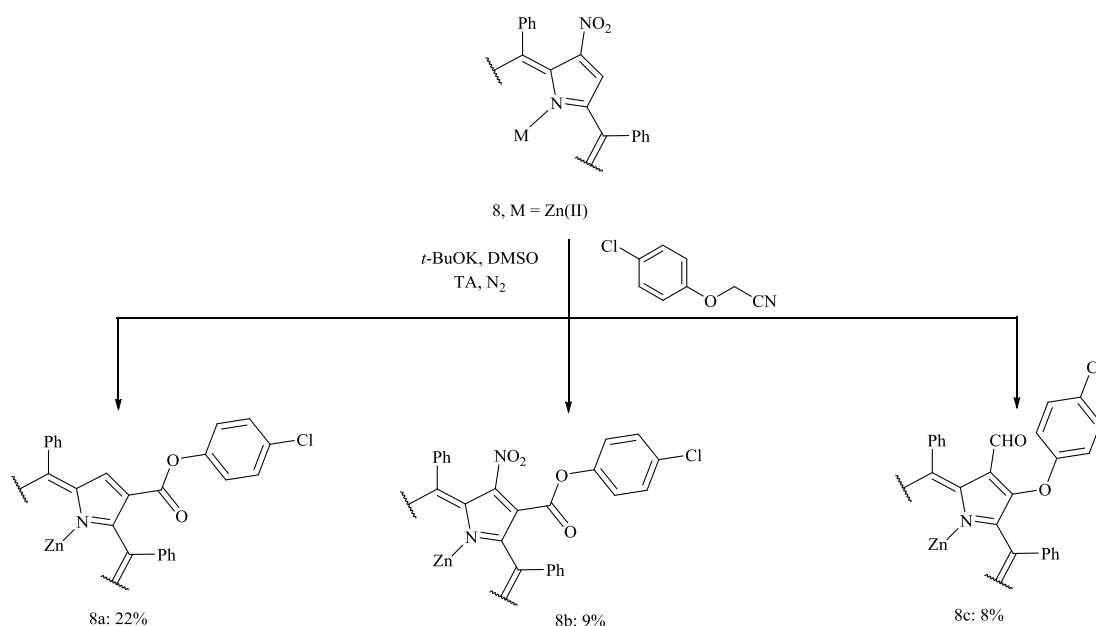
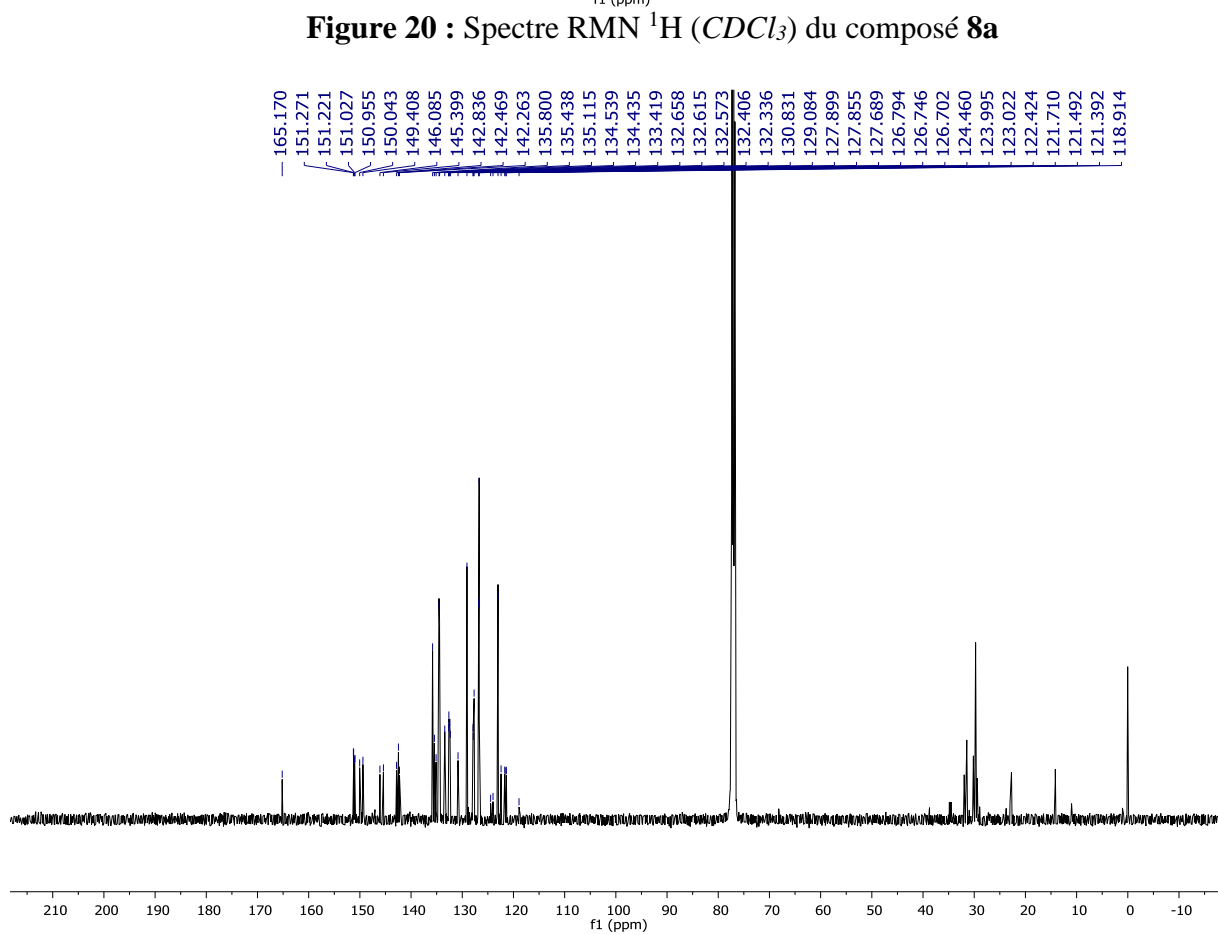
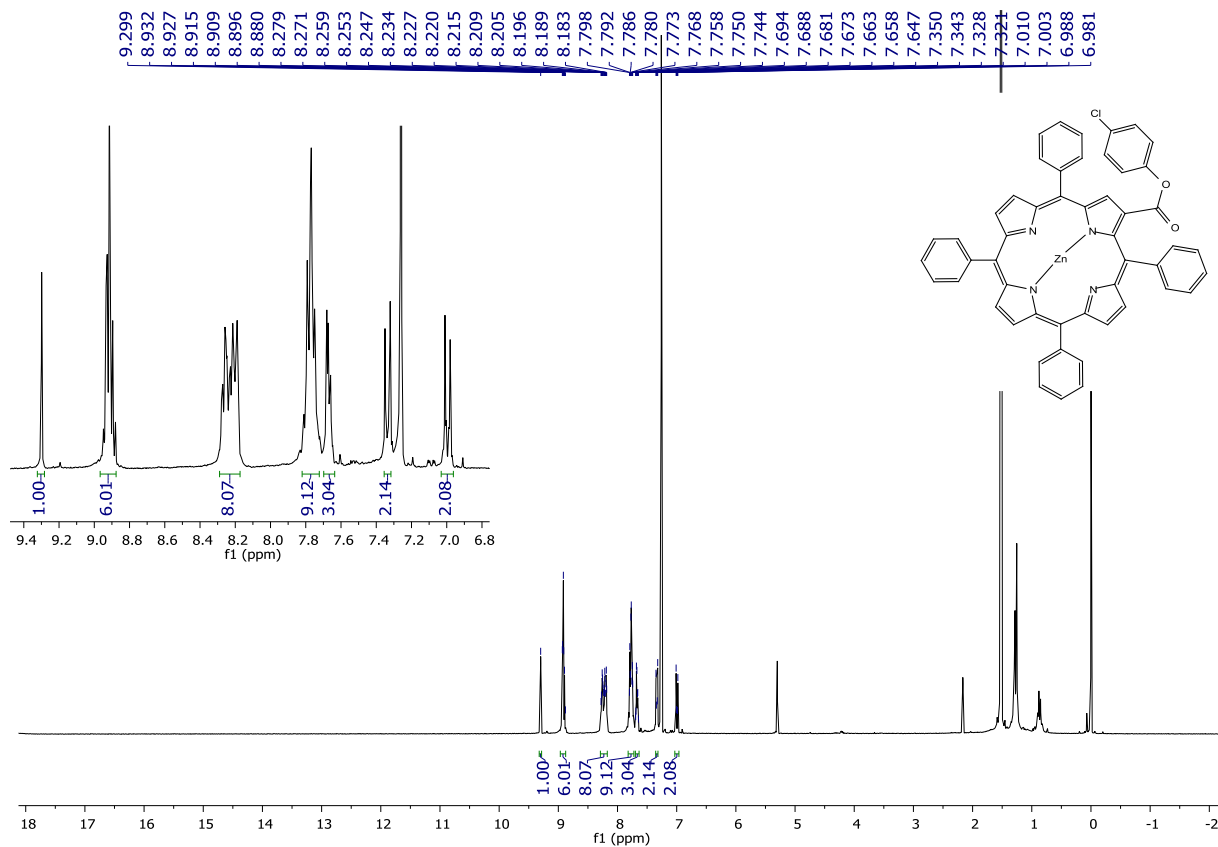
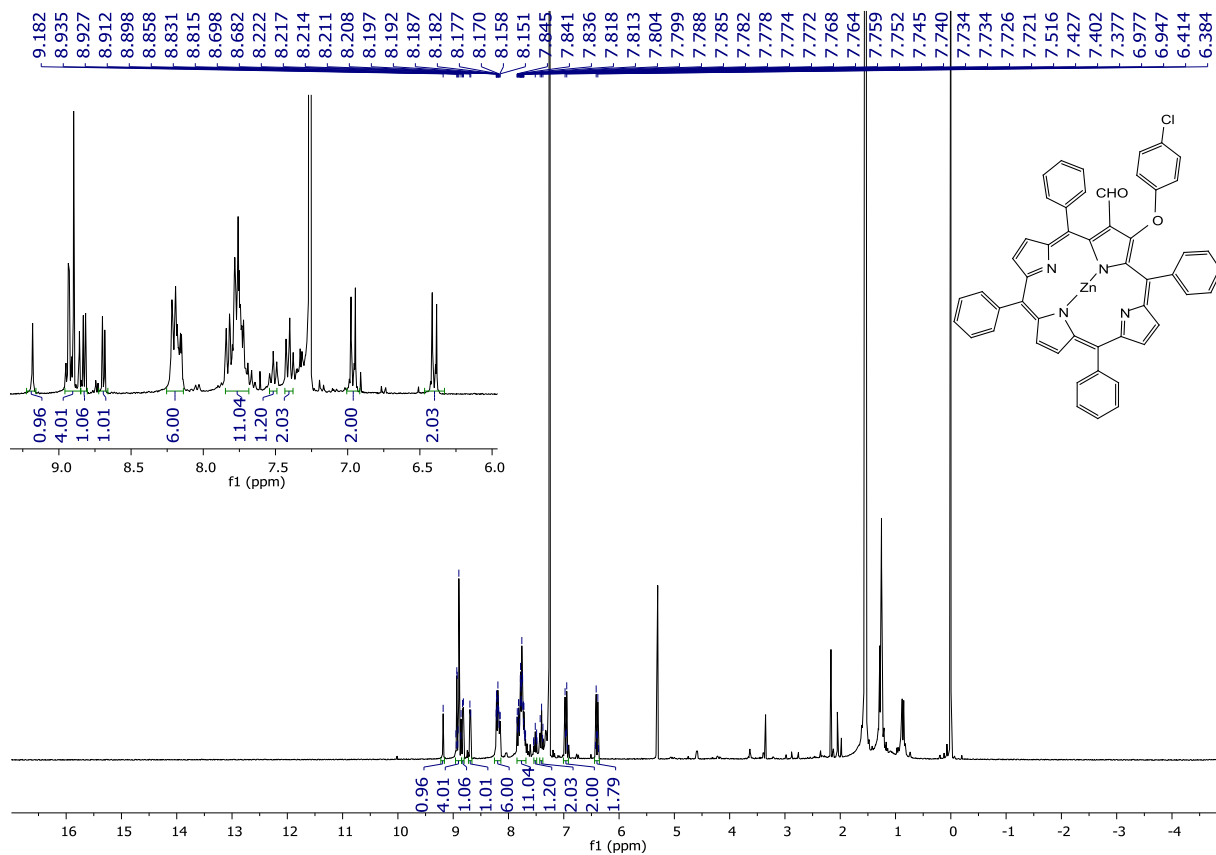
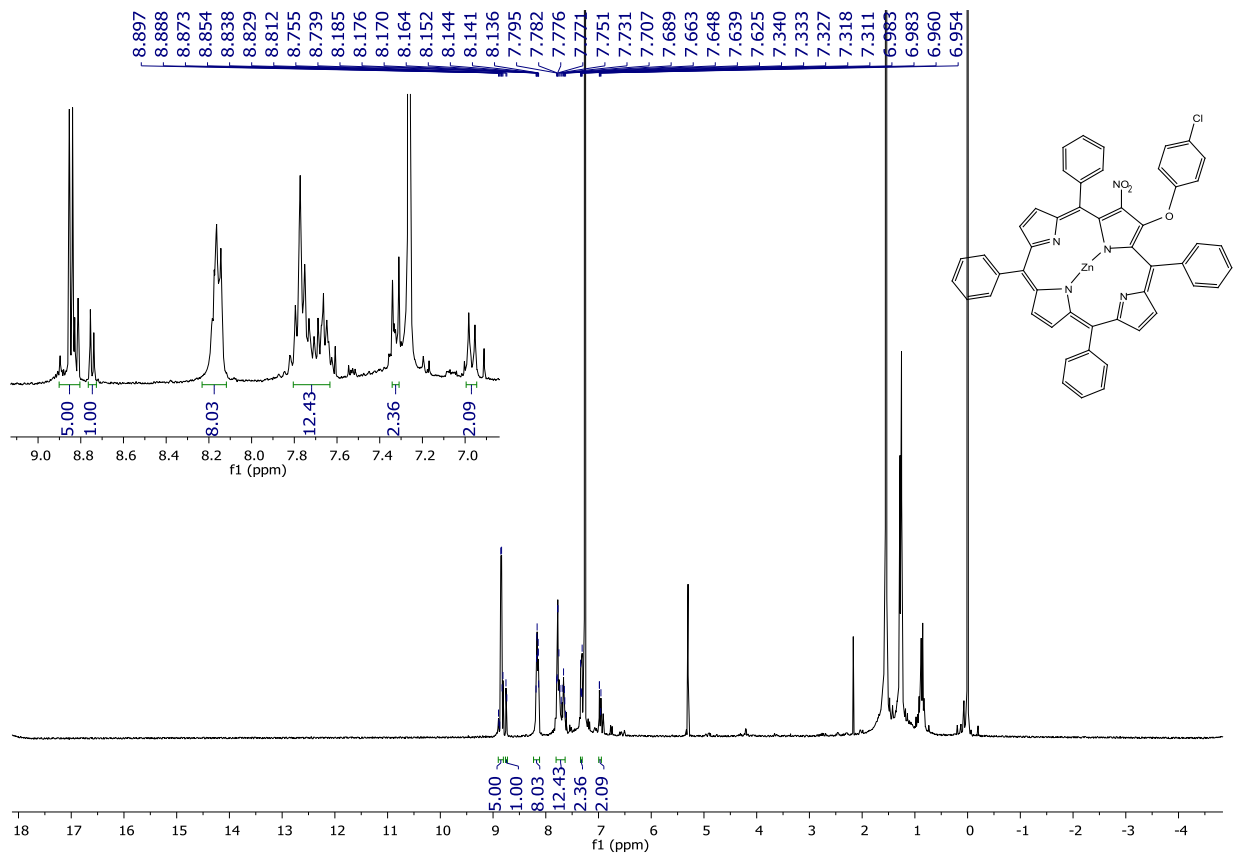


Schéma 10

L'identification des structures des dérivés **8a-c** a été effectuée par combinaison des techniques spectroscopiques : spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone. Ainsi, le spectre RMN ¹H du composé **8a** montre un pic singulet à 9.30 ppm et un multiplet allant de 8.96 à 8.88 ppm correspondant aux sept protons β-pyrroliques. On note en particulier l'apparition de deux doublets à 7.34 et à 6.99 ppm, dus aux protons aromatiques du groupe aryle. La présence de l'unité ester est confirmée par la RMN ¹³C, grâce au signal du groupement CO à 165.17 ppm.

D'après les spectres RMN ¹H des composés **8b-c**, on note la présence des signaux relatifs aux six protons β-pyrroliques entre 9.3 et 8.7 ppm, confirmant ainsi la β,β'-substitution. On observe aussi le pic du proton de l'aldéhyde à 9.2 ppm pour le composé **8c**.





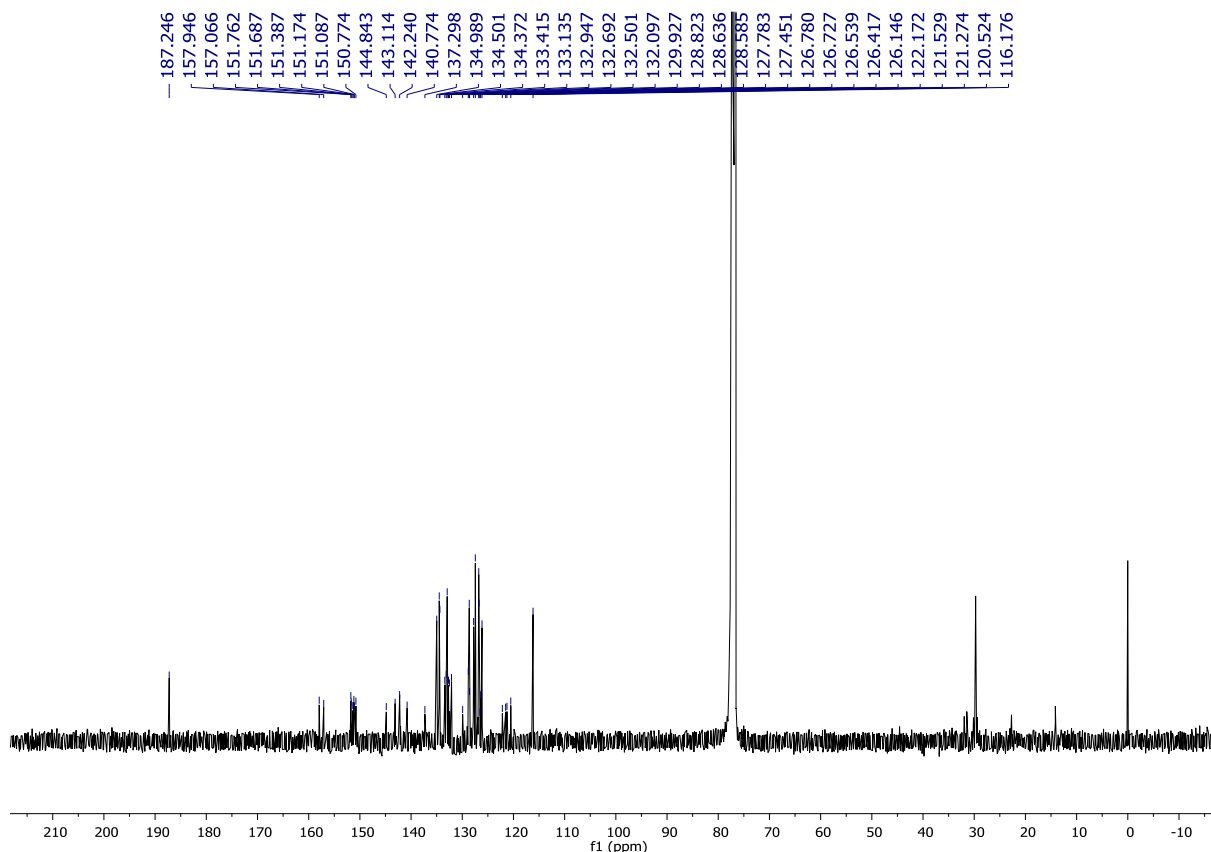


Figure 24 : Spectre RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ du composé **8c**

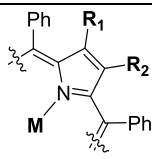
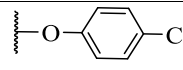
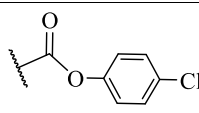
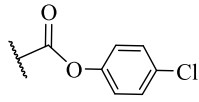
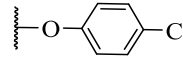
IV-Etude de spectrométrie de masse (ESI/MS)

Dans le but de confirmer les structures des nouveaux dérivés de la porphyrine synthétisés ainsi que comprendre leurs mécanismes de formation, nous avons étudié leurs fragmentations en phase gazeuse par l'intermédiaire de la méthode d'ionisation électro nébuliseur.

Selon la nature de la porphyrine et les conditions opératoires utilisées, la réaction de substitution nucléophile vicariante d'hydrogène du **2-NO₂TPP** avec le *p*-chlorophénoxy-acétonitrile conduit aux produits inattendus **7a** et **7b**. En protégeant le noyau interne du **2-NO₂TPP** avec le cuivre, nous obtenons le composé désiré **6a** et son analogue **6b** démétallé. Cependant, dans le cas de la porphyrine métallée avec le zinc, la réaction de substitution nucléophile vicariante d'hydrogène donne les composés **8a-c**.

La spectrométrie de masse tandem (MS/MS), des différents dérivés synthétisés permet de fragmenter partiellement les ions préalablement sélectionnés dans un premier quadripôle par collision à l'aide d'un deuxième hexapôle avec des énergies allant de 35 à 55 eV. L'analyse des spectres ainsi obtenus, permet de proposer les structures de quelques ions fragmentés apparus, **Tableau 2**.

Tableau2. Structures, formules et les masses monoisotopiques des composés étudiés

							
Produit	Masse monoisotopique (Da)	Formule	M	R ₁	Fragment (Da)	R ₂	Fragment (Da)
7a	674.24	C ₄₄ H ₃₀ N ₆ O ₂	H	NO ₂	46	-NH ₂	16
7b	765.23	C ₅₁ H ₃₂ N ₆ ClO ₂	H	CN	26		127
6a	759.16	C ₄₆ H ₂₈ N ₆ O ₂ Cu	Cu	NO ₂	46	-CH ₂ CN	40
6b	698.25	C ₄₆ H ₃₀ N ₆ O ₂	H	NO ₂	46	-CH ₂ CN	40
8a	830.15	C ₅₁ H ₃₁ N ₄ ClO ₂ Zn	Zn	H	1		155
8b	875.14	C ₅₁ H ₃₁ N ₅ ClO ₄ Zn	Zn	NO ₂	46		155
8c	830.14	C ₅₁ H ₃₁ N ₄ ClO ₂ Zn	Zn	CHO	29		127

Les trois dérivés **6a**, **6b** et **7a** non substitués avec le groupement chlorophénoxy, ainsi que les porphyrines démétaillées **6b** et **7a** sont substitués en position β pyrrolique avec le groupe nitro (R₁), et se diffèrent de la substitution en R₂. Le produit **6a** est le complexe métallé au cuivre du **6b** est identifié avec la même β -substitution.

Les spectres des ions [M+H]⁺, présentés sur la **figure 25** sont obtenus sous les mêmes conditions expérimentales, indiquant les ions précurseurs et les fragments issus en phase gazeuse. Le pourcentage des fragments observés sur les spectres de masse des produits étudiés et les fragments perdus suggérés sont résumés sur le **tableau 3**.

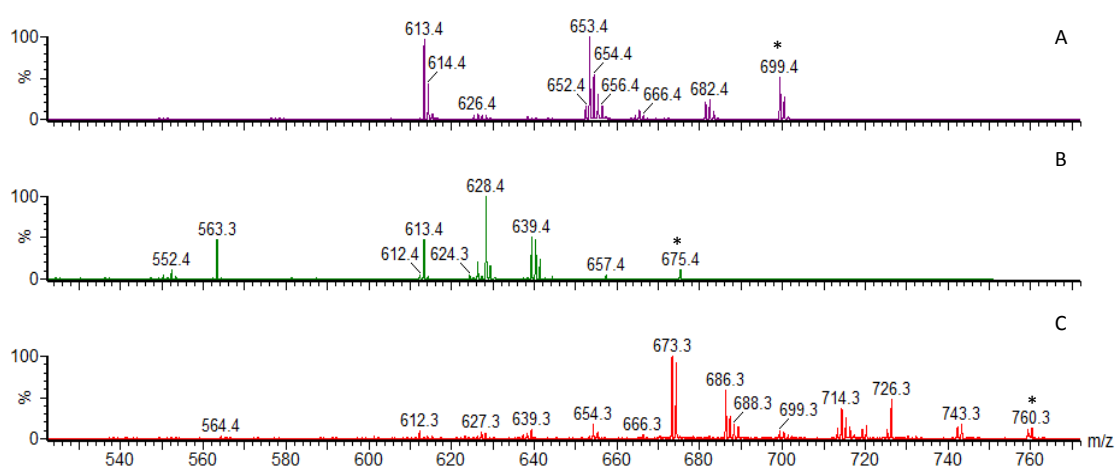


Figure 25. Les spectre de masse des ions $[M+H]^+$ A : composé **6b** ; B : composé **7a** ; C : composé **6a**; * : ion précurseurs

Tableau 3. Les ions fragments observés sur les spectres de masse des produits **6a**, **6b** et **7a**

Ion précurseur	Composés					
	$[M+H]^+$ m/z 699.2		$[M+H]^+$ m/z 675.2		$[M+H]^+$ m/z 760.2	
	6b		7a		6a	
Fragments						
Radical	m/z	% IPB	m/z	% IPB	m/z	% IPB
- OH \cdot	682.4	23.2	---	---	743.3	18.7
- H ₂ O	681.4	20.5	657.4	4.5	742.3	14.4
- 2*OH \cdot	665.4	11.4	---	---	726.3	46.7
- 2*H ₂ O	---	---	639.4	51.1		
- R ₁ \cdot	653.4	84.9	---	---	714.3	42.5
- (R ₁ \cdot + H \cdot)	---	---	628.4	100		
- (R ₁ \cdot + H \cdot + CN \cdot)	626.4	6.3	---	---	686.3	56.7
- (R ₁ \cdot + R ₂ \cdot)	613.4	100	613.4	48.1	674.3	95.5
- (R ₁ \cdot + R ₂ \cdot + H \cdot)	---	---	---	---	673.3	100

%IPB : Pourcentage d'intensité de pic de base

On constate que les ions observés correspondent généralement à la perte d'un ou bien deux radicaux OH, une ou bien deux molécules d'eau comme dans le cas du composé **7a** ($m/z=639.4$), perte du substituant en R₁ (NO₂) et la perte des deux substituants en R₁ et R₂ ou bien combinés avec l'hydrogène.

Dans le cas du composé **7a**, les structures proposées concernant les fragments formés sont présentées dans le schéma 11. L'ion le plus abondant est celui à $m/z = 628.4$ résultants de la perte du groupe HNO₂ suivi d'une cyclisation intramoléculaire à cinq chaînons impliquant le groupe méso-phényl adjacent. L'apparition de l'ion à $m/z = 613.4$ peut être justifié par une

cyclisation intramoléculaire similaire à cinq chaînons avec le départ des radicaux NO_2 et NH_2 sous forme de nitramide (NO_2NH_2).

Le processus de cyclisation intramoléculaire à six chaînons impliquant l'atome d'azote du groupe nitro accompagné par le départ d'une et deux molécules d'eau, peut expliquer l'apparition des ions $m/z = 657.4$ et $m/z = 639.4$ respectivement.

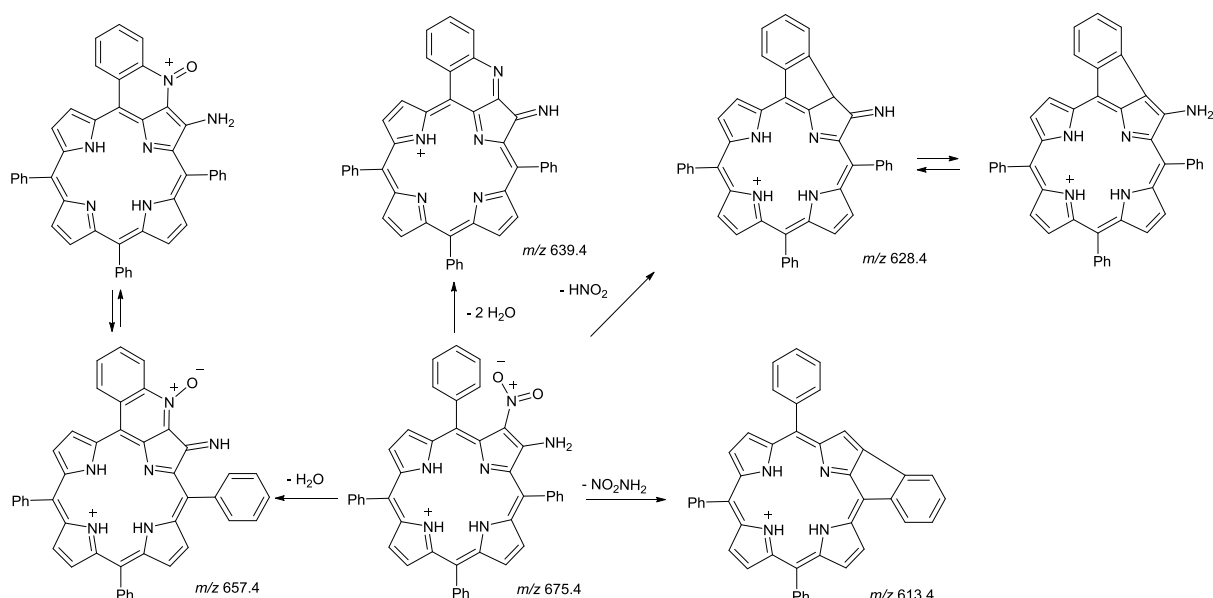


Schéma 11

En ce qui concerne les composés **6a** et **6b**, les structures des ions fragments obtenus sont généralement similaires. Ce qui prouve que la présence du cuivre au niveau du noyau interne de porphyrine, n'affecte pas la fragmentation ainsi la formation des ions dérivés.

Les structures proposées des ions fragments observés figurent sur le **schéma 12**. Pour le complexe **6a**, les pics les plus abondants sont relatifs aux ions à $m/z = 673.3$ (pic de base, 100%) et à $m/z = 674.3$ (95.5%), justifiés par une cyclisation intramoléculaire à cinq chaînons, accompagnée d'une perte de deux substituants, NO_2 et CH_3CN . Le pic de base à $m/z = 613.4$ issu de la fragmentation de l'analogue démétaillé **6b** peut être aussi obtenu par la perte des deux substituants, NO_2 et CH_2CN , en raison de la cyclisation intramoléculaire. Le deuxième pic à $m/z = 653.4$ (84.9%) résulte de la perte du groupement NO_2 .

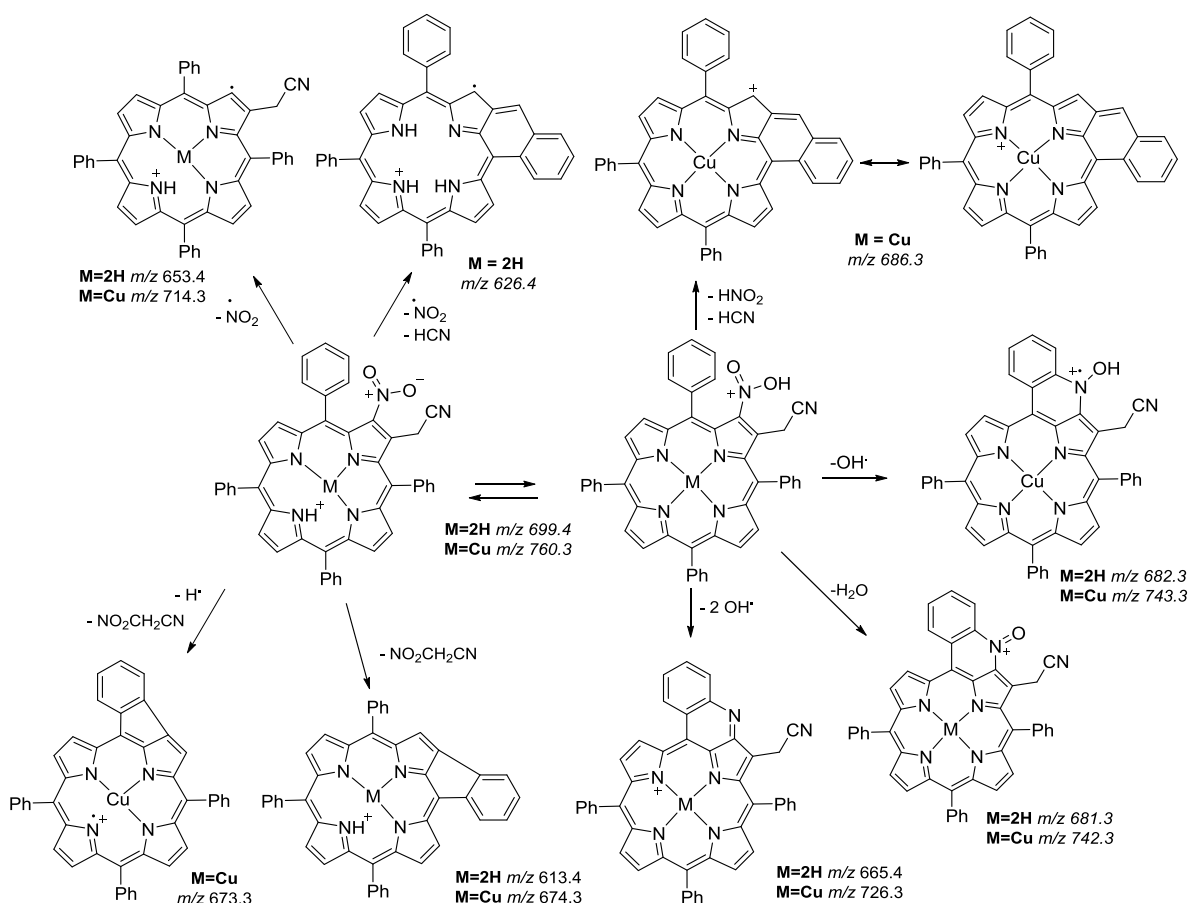


Schéma 12

La deuxième série des composés étudiés en phase gazeuse par la spectrométrie de masse concerne les dérivés **7b** et **8a-c** qui se caractérise par la présence du substituant *p*-chlorophénoxy en position β pyrrolique.

Le **figure 26** présente les spectres des ions $[M+H]^+$ des produits suivants : **7b** démétaillé substitué en R_1 avec un groupement nitrile (A), le produits complexés avec le zinc à savoir le dérivé **8c** substitué en R_1 avec un groupement aldéhyde (D) et **8a**, **8b** substitués en R_1 avec un groupement *p*-chlorophénoxy-carbonyl, (B) et (C) respectivement. Le pourcentage des fragments observés sur les spectres de masse des produits étudiés et les fragments perdus suggérés sont résumés sur le **tableau 4**.

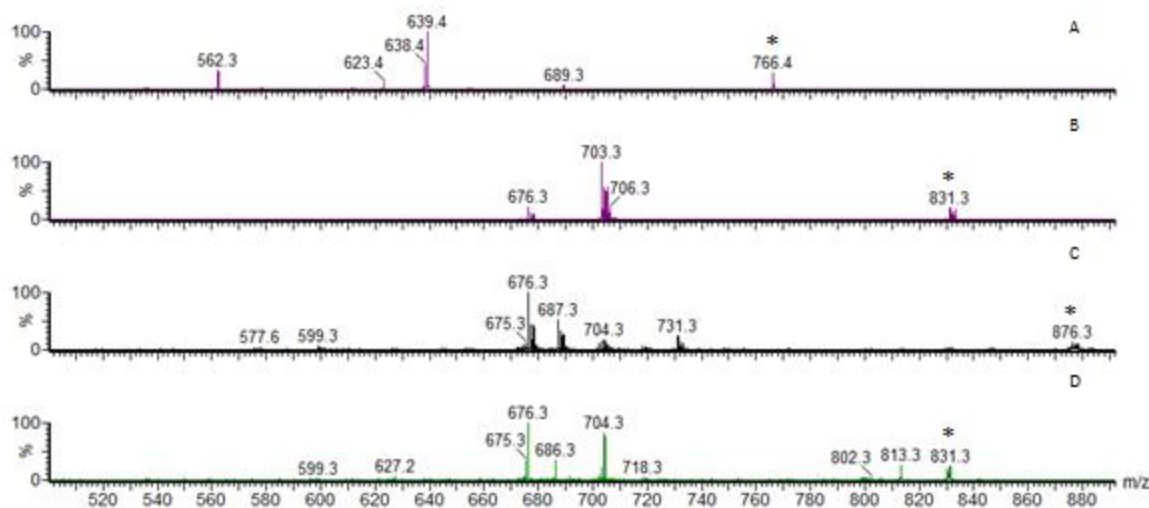


Figure 26. Les spectre de masse des ions $[M+H]^+$ A : composé **7b** ; B : composé **8a** ; C : composé **8b**; D : composé **8c** ; * : ion précurseurs

Tableau 4. Les ions fragments observés sur les spectres de masse des produits **7b** et **8a-c**

	Composés							
	7b		8a		8b		8c	
Ion précurseur	m/z 766.2		m/z 831.1		m/z 875.1		m/z 831.1	
	Fragments							
Radical	m/z	% BPI	m/z	% BPI	m/z	% BPI	m/z	% BPI
- H ₂ O							813.3	26.3
- Ph	689.3	6.0						
- (·OC ₆ H ₄ Cl + H)			703.1	100				
- (·OC ₆ H ₄ Cl + H ₂ O)					731.3	24.1		
- R ₂ ·	639.4	100	676.3	28.4			704.3	33.5
- (R ₂ · + OH)					704.3	18.8	686.3	17.4
- (R ₂ · + 2 OH)					687.3	51.7		
- [(R ₁ · + R ₂ ·) - H]					676.3	100	676.3	100
- (NH ₂ + R ₂ ·)	623.3	10.8						
- (R ₂ · + Ph)	562.3	31.6						

Les fragments les plus importants correspondent généralement à la perte du groupement chlorophénoxy ou bien les deux substituants en position R₁ et R₂.

Pour le composé **7b**, le fragment le plus abondant à $m/z = 639.4$ provient du départ du radical *p*-chlorophénoxy. L'ion à $m/z = 562.3$ résulte de la perte du radical *p*-chlorophénoxy et

du groupement méso-phényl. Il est évident concernant ce produit que les fragmentations sont dues au clivage homolytique des substituants sans implication du processus de cyclisation.

Lorsqu'on compare les spectres de **8a**, **8b** et **8c** on remarque l'apparition de l'ion à $m/z = 676.3$ comme pic de base pour les produits **8b** et **8c**. La formation de ce fragment à partir du dérivé **8a** peut être facilement expliquée par un clivage homolytique du groupement *p*-chlorophénoxy-carbonyle. Cependant, concernant les deux autres produits, la présence d'un hydrogène sur la porphyrine peut indiquer qu'une réaction intramoléculaire entre les deux substituants en R₁ et R₂ (NO₂, ClPhCO₂) a eu lieu avant leur élimination **Schéma 13**.

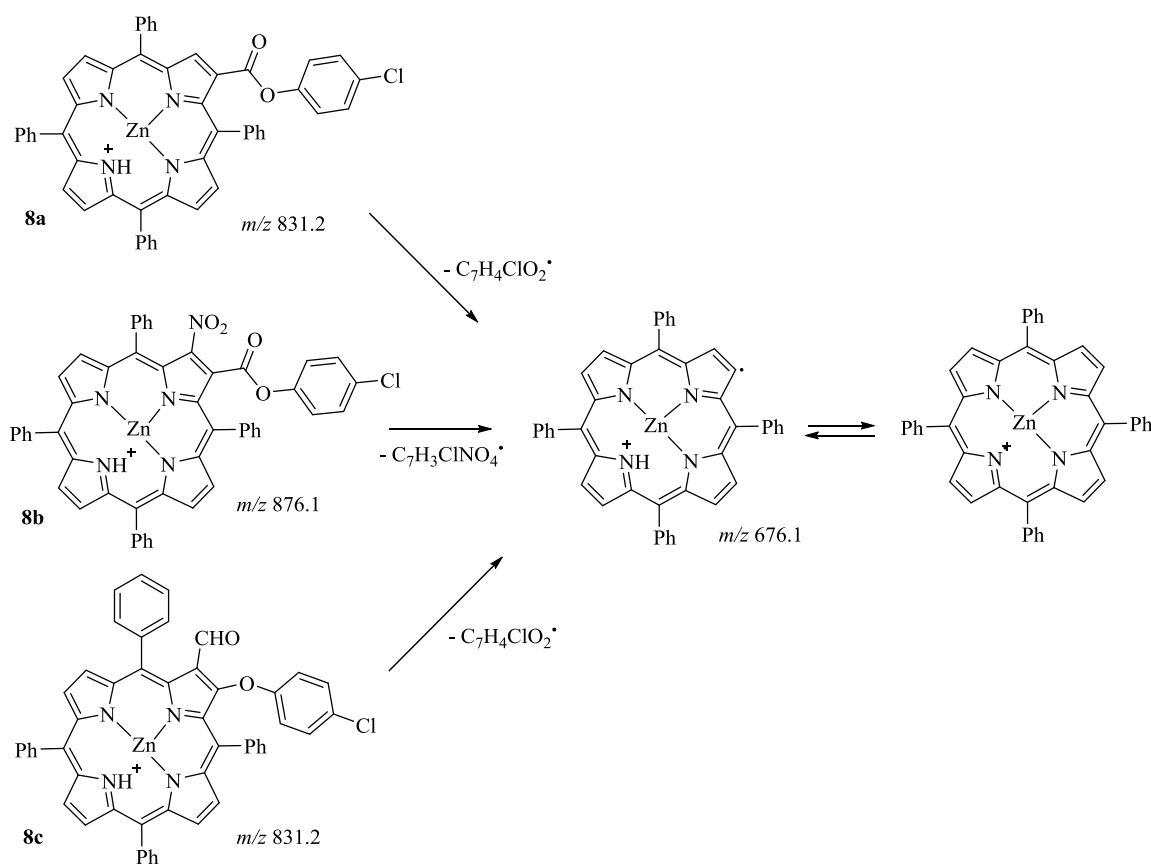


Schéma 13

Les structures proposées pour les autres fragments observés sont présentées sur le **schéma 14**. Généralement, ils sont produits via une cyclisation intramoléculaire avec le groupement méso-phényle.

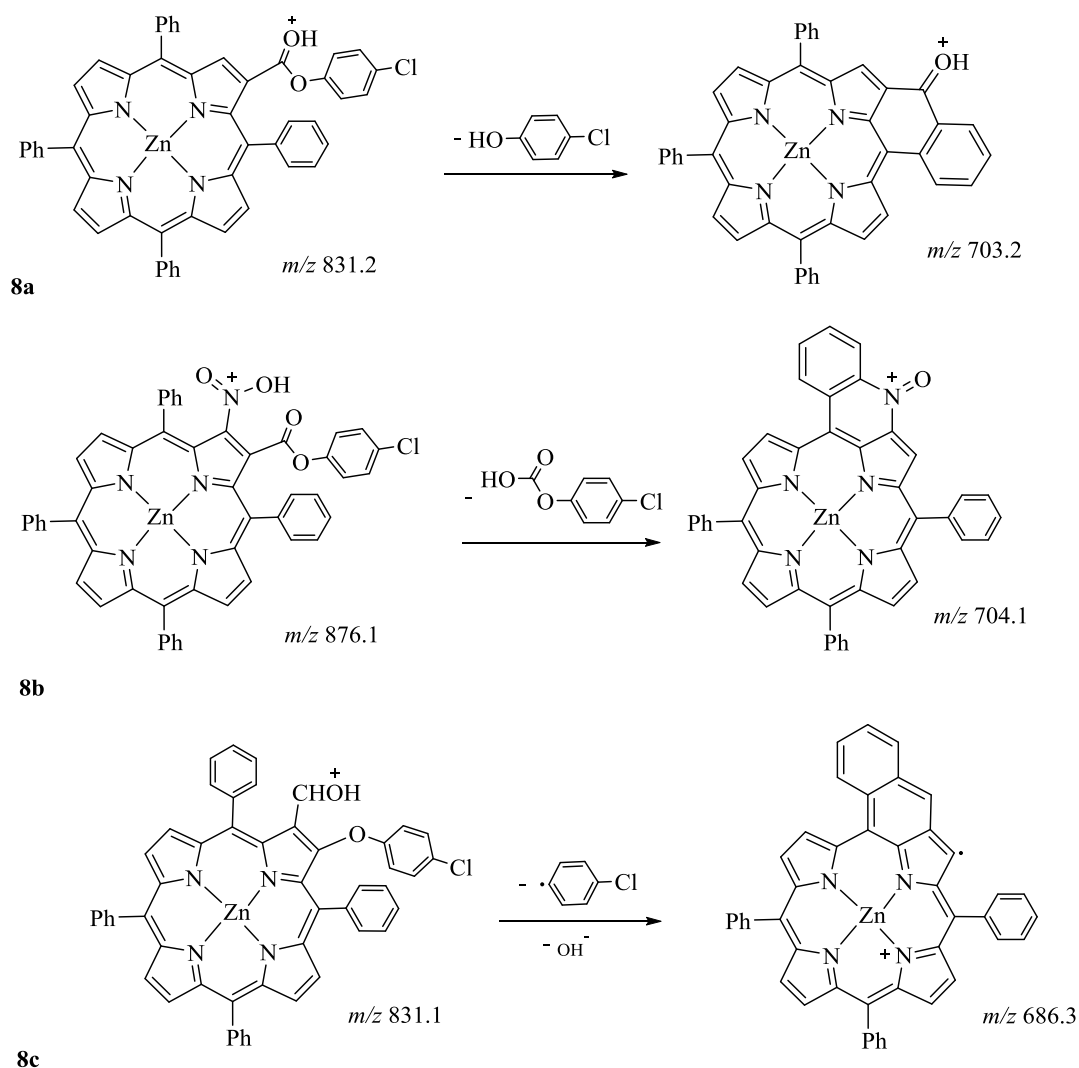


Schéma 14

Mécanismes proposés :

Les mécanismes proposés conduisant à la formation des composés obtenus de la réaction des dérivés du **2-NO₂TPP** avec le *p*-chlorophénoxyacétonitrile sont détaillés dans les **schémas 15** et **16**.

Considérant la structure du composé **6a** qui suit le mécanisme attendu de la substitution nucléophile vicariante suivant : l'étape initiale de la réaction correspond à la formation de l'intermédiaire **B**, via l'attaque du carbanion en ortho β-position pyrrolique du groupe nitro, ensuite l'élimination du *p*-chlorophénol conduit à la formation du dérivé **6a**

En présence du zinc au niveau du noyau interne de la porphyrine **8**, l'intermédiaire **B** subit une tautomérisation prototropique conduisant à la formation de l'intermédiaire **C**. Ce dernier se transforme en **D** par hydrolyse et élimination du CH₂=NH (ou CH₂O, NH₃). Le départ

d'une molécule d'acide nitreux conduit à la formation du composé **8a**. En revanche, l'oxydation de l'intermédiaire **D** peut expliquer la formation du complexe **8b**.

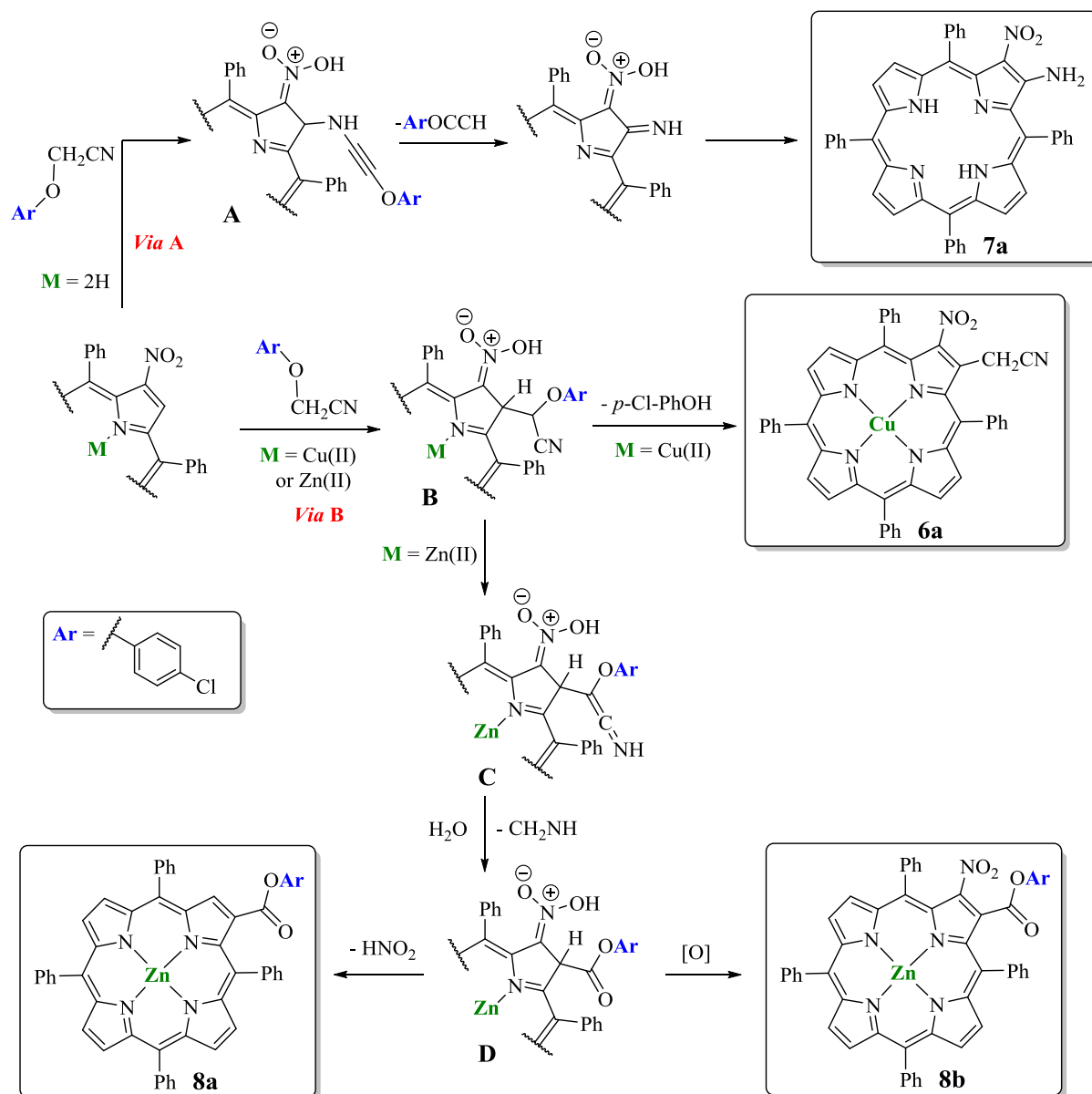


Schéma 15

La formation du produit **7a** (Schéma 15, via A) implique l'attaque de l'azote du groupement p -chlorophénoxyacétonitrile en ortho du groupement nitro selon l'approche de **Ritter** conduisant au produit **A**. L'élimination de ArOCCH suivie d'une tautomérisation prototropique permet d'expliquer la substitution de la porphyrine avec deux groupements fonctionnels, nitro et amine en position β -pyrrolique adjacents.

Concernant la formation des composés **7b** et **8c**, Schéma 16, l'intermédiaire **B** peut être obtenu à travers une attaque nucléophile du carbanion en position β -pyrrolique, en ortho du

groupe nitro. Ensuite la cyclisation intramoléculaire en six chaînons conduit à l'intermédiaire **E**. l'attaque intramoléculaire de l'oxygène en position *ipso* génère l'intermédiaire **F**. Ce dernier subit une élimination de HCHO et HNO conduisant au composé **6b**. Cependant, l'hydrolyse de l'imine accompagnée du départ de HNO et CO peut expliquer la formation du produit **8c**.

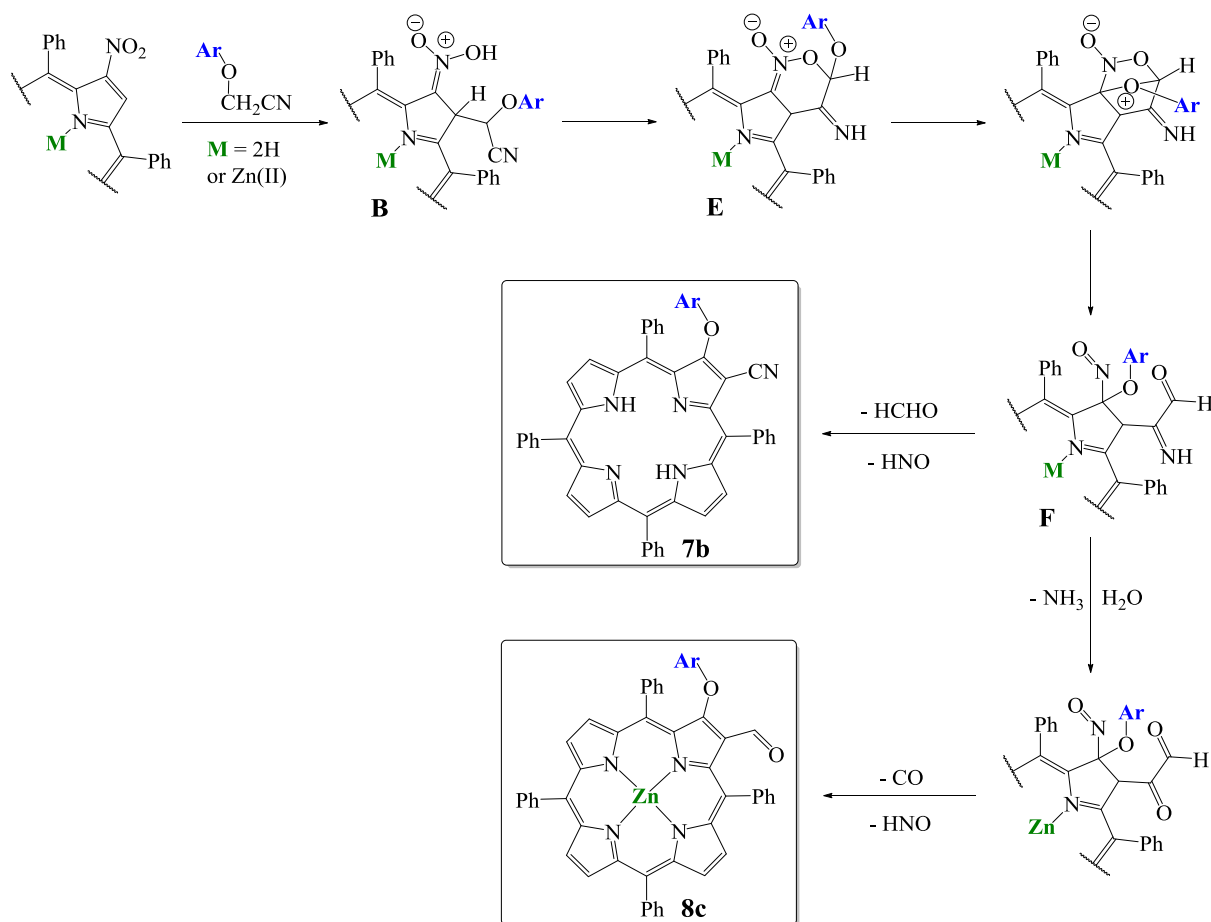


Schéma 16

IV-Conclusion

Nous avons mis en place une approche synthétique efficace pour préparer de nouveaux *N*-alkyl-nitroindazolylacétonitriles avec d'excellents rendements (78–95%) par la substitution nucléophile indirecte d'hydrogène du *N*-méthyl-nitroindazoles avec le *p*-chlorophénoxyacétonitrile en milieu basique. De plus, une réduction significative dans le temps de réaction pour la préparation des *N*-méthyl-nitroindazoles a été atteinte. Les structures de cinq nouveaux *N*-alkyl-nitroindazolylacétonitriles ont été sans équivoque élucidées par la diffraction des rayons X sur monocristal.

D'autre part, nous avons étudié les mêmes conditions de la réaction de substitution vicariante sur les nitro-tétraphénylporphyrines métallées et démétallées avec le p-chlorophénoxyacétonitrile. Nous avons élucidé les structures des macromolécules obtenues ainsi que la proposition des mécanismes de leurs formations par l'étude des fragmentations par spectrométrie de masse.

Partie Expérimentale

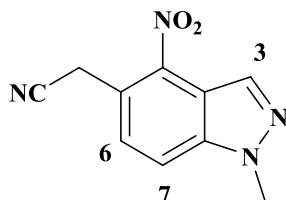
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-TottoliB-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN¹H et RMN¹³C ont été enregistrés dans CDCl₃, DMSO-*d*₆ (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (¹H) ou 75 MHz instruments (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN¹³C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospry (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Procédure générale de la synthèse des nitroindazolylacétonitriles

À une solution de *N*-méthyl-nitroindazoles **2a-d/3a-c** (1,0 g, 5,65 mmol) et du 4-chlorophénoxyacétonitrile (1,04 g, 1,1 équiv. 6,22 mmol) dans le DMSO (25 ml), on ajoute NaOH (2,26 g, 10 équivalents, 56,5 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante de 5 à 30 heures. Une fois le *N*-méthyl-nitroindazole est totalement réagi, une solution de HCl à 5% a été ajoutée goutte à goutte jusqu'à pH 5. Le précipité ainsi formé est filtré puis lavé à l'eau et séché. Dans le cas du *N*-méthyl-nitroindazole **2a**, un mélange de deux composés, **4a** et **4a1** a été obtenu nécessitant une séparation par colonne chromatographique en utilisant comme éluant hexane / dichlorométhane (1/1).

2-(1-Méthyl-4-nitro-1*H*-indazol-5-yl)acétonitrile, **4a**



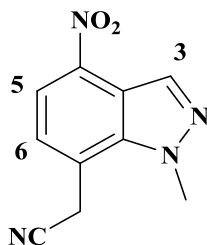
Rendement : 38%

PF : 191–193 °C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.38 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, H-3), 8.21 (1H, dd, *J* = 8.7 and 0.9 Hz, H-7), 7.73 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-6), 4.45 (2H, s, -CH₂CN), 4.17 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 140.7 (C7a), 139.0 (C4), 131.4 (C3), 128.9 (C6), 121.2 (C5), 118.1 (CN), 117.2 (C3a), 117.1 (C7), 36.0 (*N*-CH₃), 21.5 (CH₂CN).

2-(1-Méthyl-4-nitro-1*H*-indazol-7-yl)acétonitrile, **4a₁**



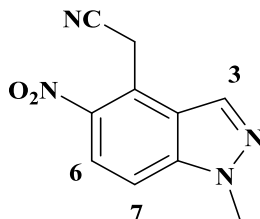
Rendement : 34%

PF : 210–212°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.52 (1H, s, H-3), 8.20 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-5), 7.63 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, H-6), 4.92 (2H, s, 2H, -CH₂CN), 4.36 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 139.9 (C7a), 139.4 (C4), 131.8 (C3), 126.2 (C6), 123.8 (C5), 119.4 (C7), 118.3 (CN), 117.9 (C3a), 40.5 (*N*-CH₃), 21.2 (CH₂CN).

2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **4b**



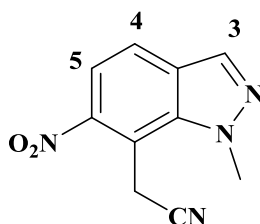
Rendement : 95%

PF : 171-173°C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.72 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, H-3), 8.18 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-6), 7.88 (1H, dd, *J* = 9.1 et 1.0 Hz, H-7), 4.63 (2H, s, CH₂CN), 4.15 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 141.6 (C7a), 140.9 (C5), 134.9 (C3), 124.2 (C4), 123.4 (C6), 122.3 (C3a), 117.8 (CN), 111.3 (C-7), 36.4 (*N*-CH₃), 19.3 (CH₂CN).

2-(1-Méthyl-6-nitro-1*H*-indazol-7-yl)acétonitrile, **4c**



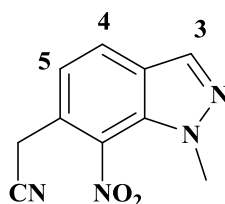
Rendement : 95%

PF : 199–201 °C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.32 (1H, s, H-3), 8.02 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-5), 7.73 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-4), 4.61 (2H, s, CH₂CN), 4.45 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 148.7 (C6), 137.7 (C7a), 133.8 (C3), 127.6 (C3a), 123.0 (C5), 118.4 (CN), 117.3 (C4), 110.2 (C7), 40.1 (*N*-CH₃), 16.9 (CH₂CN).

2-(1-Méthyl-7-nitro-1*H*-indazol-6-yl)acétonitrile, **4d**



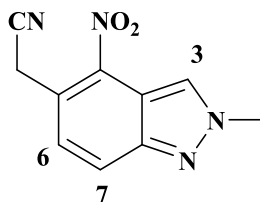
Rendement : 87%

PF : 124–126 °C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.37 (1H, s, H-3), 8.17 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-4), 7.41 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-5), 4.33 (2H, s, CH₂CN), 3.94 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 134.0 (C3); 133.8 (C7a); 130.3 (C7); 127.6 (C3a); 126.4 (C5); 123.8 (C4); 122.3 (C6); 117.6 (CN); 38.3 (*N*-CH₃); 20.3 (CH₂CN).

2-(2-Méthyl-4-nitro-2*H*-indazol-5-yl)acétonitrile, **5a**



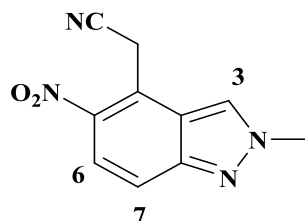
Rendement : 78%

PF : 160–162 °C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.81 (1H, d, *J* = 1.1 Hz, H-3), 8.16 (1H, d, *J* = 8.7 et 1.1 Hz, H-7), 7.56 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H-6), 4.46 (2H, s, CH₂CN), 4.29 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 149.5 (C7a), 140.0 (C4), 128.9 (C3), 127.1 (C6), 126.2 (C7), 124.4 (C5), 118.9 (CN), 116.3 (C3a), 41.6 (*N*-CH₃), 23.1 (CH₂CN).

2-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **5b**



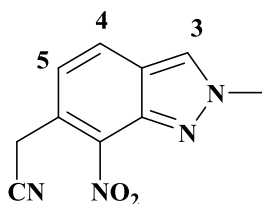
Rendement : 93%

PF : 179–181 °C

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 9.08 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, H-3), 7.95 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-6), 7.81 (1H, dd, *J* = 9.4 et 0.9 Hz, H-7), 4.54 (2H, s, CH₂CN), 4.28 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 148.5 (C7a), 141.9 (C5), 129.4 (C3), 123.1 (C4), 122.3 (C3a), 122.0 (C6), 118.5 (C-7), 117.8 (CN), 41.4 (*N*-CH₃), 20.0 (CH₂CN).

2-(2-Méthyl-6-nitro-2*H*-indazol-7-yl)acétonitrile, **5c**



Rendement : 92%

PF : 175–177 °C

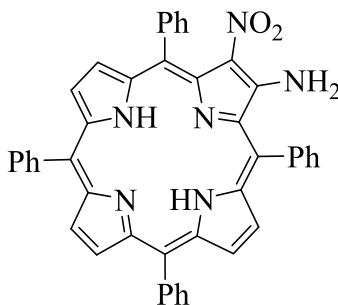
RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.67 (1H, s, H-3), 7.98 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-5), 7.73 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-4), 4.50 (2H, s, CH₂CN), 4.32 (3H, s, *N*-CH₃).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 146.5 (C6), 145.3 (C7a), 127.9 (C3), 123.6 (C3a), 122.8 (C5), 117.7 (CN), 117.5 (C7), 116.9 (C4), 41.5 (*N*-CH₃), 16.9 (CH₂CN).

Procédure générale pour la synthèse de porphyrines substituées 7a-b

Au mélange de 2-nitro-tétraphénylporphyrine **7** (20 mg, 0,03 mmole) et de *p*-chlorophénoxyacétonitrile (25 mg, 0,15 mmole) dans 2 ml du toluène, (DMF pour **7b**) on ajoute *t*-BuOK (17 mg, 0,3 mmole). La solution est agitée à reflux du toluène à 110 ° C pendant 72 h (à 60 ° C pendant 30 min dans le DMF). Une fois le temps est écoulé, le mélange est lavé avec de l'eau, extrait avec le dichlorométhane et purifié par CCM préparative en utilisant le toluène comme éluant pour conduire aux composés **7a-b**.

2-amino-3-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **7a**



Rendement : 28%

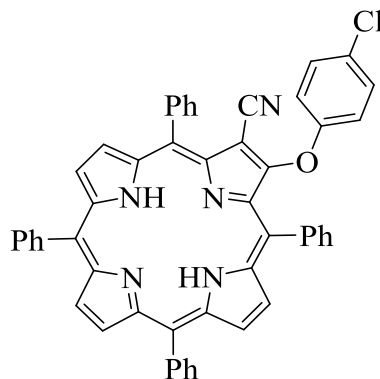
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.95 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.77 (1H, d, *J* = 5.0 Hz, H-β), 8.75 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-β), 8.24-8.15 (2H, m, H-β), 8.58 (1H, d, *J* = 4.8 Hz, H-β), 8.35 (2H, d, *J* = 7.7 Hz, H-*o*-Ph), 8.24-8.15 (6H, m, H-*o*-Ph), 7.94-7.88 (3H, m, H-*p*-Ph), 7.81-7.69 (8H, m, H-*m*-Ph), 7.49 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-*p*-Ph), 6.80 (1H, s, NH₂), -2.33 (1H, s, NH), -2.57 (1H, s, NH).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 156.3, 155.0, 154.5, 147.9, 142.0, 141.5, 141.4, 140.1, 139.5, 139.3, 138.1, 137.6, 135.1, 135.0, 134.5, 134.0, 133.0, 129.6, 129.5, 129.3, 129.1, 128.9, 128.0, 127.9, 127.7, 127.3, 127.3, 127.2, 127.0, 126.9, 121.9, 120.4, 118.1, 117.2, 116.6.

UV-Vis (DMF): λ_{max} (log ε) nm 422 (5.03), 531 (3.86), 567 (3.69), 608 (3.46), 668 (3.23).

MS-ESI(+): *m/z* 675.4 [M+H]⁺, *m/z* 338.2 [M+2H]²⁺

2-carbonitrile-3-(4-chlorophénoxy)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **7b**



Rendement : 34%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.92 (2H, s, H- β), 8.86 (1H, d, J = 5.0 Hz, H- β), 8.77 (1H, d, J = 5.0 Hz, H- β), 8.74-8.71 (2H, m, H- β), 8.23-8.15 (6H, m, H-*o*-Ph), 7.91 (2H, d, J = 6.9 Hz, H-*o*-Ph), 7.86 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-*p*-Ph), 7.81-7.72 (8H, m, H-*m*-Ph), 7.58 (1H, t, J = 7.6 Hz, H-*p*-Ph), 7.50 (1H, t, J = 7.4 Hz, H-*p*-Ph), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-PhCl), 6.57 (2H, d, J = 9.0 Hz, H-PhCl), -2.80 (2H, s, NH).

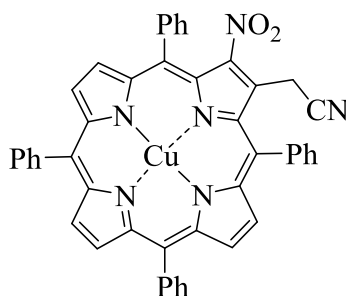
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 156.2, 141.5, 141.4, 140.3, 139.9, 135.2, 135.0, 134.64, 134.59, 134.5, 133.3, 129.9, 129.7, 129.5, 129.1, 128.5, 128.3, 128.1, 128.99, 127.96, 127.3, 127.00, 126.9, 126.8, 121.2, 120.9, 119.8, 117.4, 104.1.

UV-Vis(DMF): λ_{\max} (log ϵ) nm 419 (4.99), 523 (4.02), 558 (3.32), 601 (3.46), 657 (3.71). **MS-ESI(+)**: m/z 766.3 [M+H]⁺ m/z 383.7 [M+2H]²⁺.

Procédure générale de synthèse des porphyrines substituées 6a et 8a-c

A une solution de *t*-BuOK (22 mg, 0,2 mmol) dissout dans 5 ml de DMSO on ajoute (20 mg, 0,027 mmol) de porphyrine **6** (**8**) et le *p*-chlorophénoxyacétonitrile (10 mg, 0,059). Le mélange est agité à température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 30 min pour la porphyrine **6** (72 h pour la porphyrine **8**). La solution est neutralisée avec du HCl à 3% (50 ml), extraite avec du dichlorométhane. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est purifié sur des plaques préparatives CCM (éluant : toluène), suivi d'une recristallisation dans un mélange hexane/CH₂Cl₂.

[2-(Cyanométhyl)-3-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato]Cuivre (II), **6a**

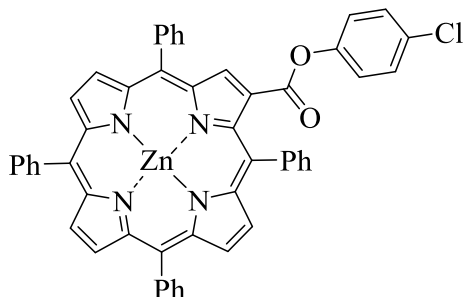


Rendement : 48%

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) nm 423 (4.29), 553 (3.53), 598 (3.43)

MS-ESI(+) : m/z 760.3 [M+H]⁺.

[2-(4-chloropénoxy-carbonyl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato]zinc(II), **8a**



Rendement : 22%

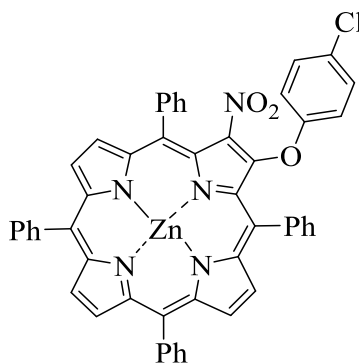
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.30 (1H, s, H- β), 8.96-8.88 (6H, m, H- β), 8.29-8.19 (8H, m, H-*o*-Ph), 7.85-7.72 (12H, m, H-*o,p*-Ph), 7.69-7.64 (3H, m, H-*o,p*-Ph), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-PhCl), 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz, H-PhCl).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 165.2 (CO), 151.3, 151.2, 151.03, 150.95, 150.0, 149.4, 146.1, 145.4, 142.8, 142.5, 142.3, 135.8, 135.4, 135.1, 134.54, 134.44, 133.4, 132.7, 132.61, 132.57, 132.4, 132.3, 130.9, 129.1, 127.90, 127.86, 127.8, 126.79, 126.75, 126.7, 124.5, 124.0, 123.0, 122.4, 121.7, 121.5, 121.4, 118.9.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) nm 430 (5.28), 566 (3.88), 610 (3.72).

MS-ESI(+) : m/z 831.3 [M+H]⁺.

[2-(4-chlorophénoxy-carbonyl)-3-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato]zinc (II), **8b**



Rendement : 9%

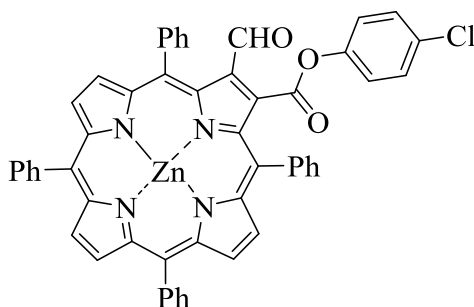
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.90-8.71 (5H, m, H- β), 8.75 (1H, d, J = 4.8 Hz, H- β), 8.19-8.14 (8H, m, H-*o*-Ph), 7.80-7.61 (12H, m, H-*o,p*-Ph), 7.33 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-PhCl), 6.96 (2H, d, J = 8.6 Hz, H-PhCl).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 153.0, 152.6, 152.5, 151.2, 141.9, 141.4, 139.8, 138.6, 135.4, 134.7, 134.4, 134.24, 134.20, 133.5, 132.8, 132.7, 131.4, 129.3, 128.8, 128.5, 127.9, 126.9, 126.63, 126.55, 122.8, 121.8, 121.1 ppm.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) nm 437 (4.90), 574 (3.63), 624 (3.71).

MS-ESI(+) : m/z 876.3.0 [M+H]⁺.

[2-(4-chlorophénoxy)-3-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrinato]zinc (II), **8c**



Rendement : 8%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.18 (1H, s, CHO), 8.95-8.85 (4H, m, H- β), 8.82 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H- β), 8.69 (1H, d, $J = 4.7$ Hz, H- β), 8.22-8.15 (6H, m, H-*o*-Ph), 7.85-7.69 (11H, m, H-*o,m,p*-Ph), 7.55-7.49 (1H, m, H-*p*-Ph), 7.40 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-*m*-Ph), 6.96 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-PhCl), 6.40 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, H-PhCl).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 187.3 (CHO), 158.0, 157.1, 151.8, 151.7, 151.4, 151.2, 151.1, 150.8, 144.8, 143.1, 142.2, 140.8, 137.3, 135.0, 134.5, 134.4, 133.4, 133.1, 133.0, 132.7, 132.5, 132.1, 129.9, 128.8, 128.6, 128.6, 127.8, 127.5, 126.8, 126.7, 126.5, 126.4, 126.2, 122.2, 121.5, 121.3, 120.5, 116.2 ppm.

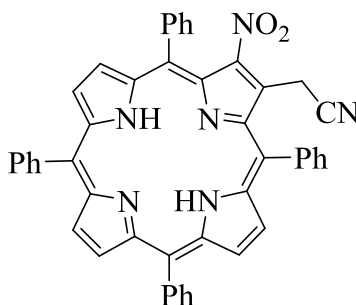
UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) nm 435 (4.99), 571 (3.78), 617 (3.67).

MS-ESI(+) : m/z 831.3 [M+H]⁺.

Procédure de démétallation de la porphyrine complexée au cuivre **6a**

(15 mg, 0.02 mmol) de la porphyrine **6a** est agité pendant 15 minutes dans une solution d'acide sulfurique à 10% dans le chloroforme. Le mélange est neutralisé avec une solution glacée d'hydroxyde de sodium, lavée avec de l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après l'évaporation du solvant, le résidu est purifié sur les plaques chromatographiques préparatives en utilisant le toluène comme éluant, suivi d'une recristallisation dans un mélange dichlorométhane/hexane pour obtenir la porphyrine démétallée **6b** pur.

2-(Cyanométhyl)-3-nitro-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **6b**



Rendement : 100%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.96 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H- β), 8.86-8.82 (2H, m, H- β), 8.67 (2H, s, H- β), 8.31-8.17 (8H, m, H-*o*-Ph), 7.91-7.69 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 3.75 (2H, s, -CH₂CN), -2.53 (2H, s, NH) ppm.

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 157.5, 157.2, 153.4, 143.5, 141.2, 141.14, 141.08, 140.3, 139.6, 136.2, 135.4, 135.2, 134.9, 134.8, 134.7, 130.5, 130.0, 129.5, 128.9, 128.7, 128.4, 128.24, 128.18, 127.8, 127.1, 127.0, 122.2, 121.0, 120.7, 120.3, 116.8, 16.1 (-CH₂CN) ppm.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) nm 427 (5.10), 529 (3.82), 609 (3.26), 672 (3.3.61).

MS-ESI(+) : m/z 699.4 [M+H]⁺.

CHAPITRE 2

Etude de la réactivité de nouveaux nitroindazolyl-
acétonitriles vis-à-vis des substances anioniques

I-Introduction

La détection, la reconnaissance et le transport des anions est un domaine d'intérêt croissant en chimie, due à ses applications environnementales, cliniques et biologiques potentielles.¹⁻² En fait, la détection colorimétrique d'espèces anioniques par l'équilibre tautomérique, en utilisant différents types d'hôtes, bien que limités, a fait appel l'attention de la communauté scientifique.³⁻⁶

La plupart des études sont liées aux modifications du chromophore de l'hydrazine au tautomère azoïque,⁴⁻⁶ et moins d'attention a été accordée aux modifications spectrales et structurelles, associées à la conversion des analogues du 4-nitrophénylacétonitrile en carbanion correspondant.⁷

Il est reconnu que le développement des techniques simples et sensibles des systèmes de détection sélective des anions inorganiques est très pertinent en raison de leurs rôles importants dans l'environnement, les industries et les processus biologiques et médicaux.⁸⁻¹¹

La commutation tautomérique d'une série des dérivés de benzimidazole a été observée en présence des anions basique.¹² Les *N*-méthylbenzimidazoles réagissent sélectivement avec le dihydrogène de phosphate via des bandes hydrogènes. La **figure 1** illustre le mode de combinaison proposé entre l'anion et le 1,3-bis(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yl)urea.

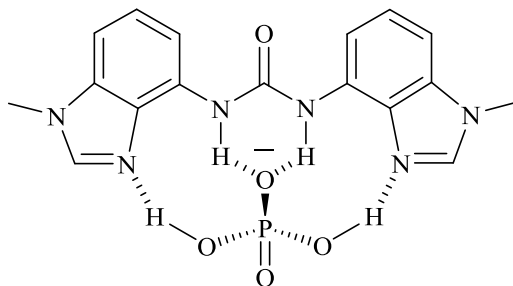


Figure 1 : Complexe du 1,3-bis(1-méthyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yl)urea et H₂PO₄

1. P.A.Gale, S.E.Garcia-Garrido, J.Garric. *Chem. Soc. Rev.*, 2008.
2. J.L.Sessler, P.A.Gale, W.S.Cho, J.F.Stoddart. *Royal Society of Chemistry*, Cambridge, UK, 2006.
3. F.Han, J.Zhao. *Helv. Chim.Acta*, 2008, 91, 635–645.
4. J.Shao, X.Yu, H.Lin, H.Lina. *J. Mol. Recognit.* 2008, 21, 425–430.
5. A.Satheskumar, E.H.El-Mossalamy, R.Manivannan, C.Parthiban, L.M.Al-Harbi, S.Kosa, K.P.Elango. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2014, 128, 798–805.
6. X.F.Shang, J.M.Yuan, Y.L.Wang, J.L.Zhang, X.F.Xu. *J. Mol. Struct.* 2012, 1010, 52–58.
7. Y.I.Binev, R.R.Petrova, J.A.Tsenov, I.G.Binev. *J. Mol.Struct.* 2000, 516, 23–29.
8. Z.Xu, C.Liu, S.Zhao, S.Chen, Y.Zhao. *Chem. Rev.* 2019, 119, 195–230.
9. Z.Li, J.R.Askim, K.S.Suslick, *Chem. Rev.* 2019, 119, 231–292.
10. P.Molina, F.Zapata, A.Caballero. *Chem. Rev.* 2017, 117, 9907–9972.
11. R.Martinez-Manez, F.Sancenon. *Chem. Rev.* 2003, 103,4419–4476.
12. P.A.Gale, J.R.Hiscock, N.Lalaoui, E.M.Light. *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 5909.

L'évaluation des systèmes photochromiques à base de l'isatine-4-phénylhydrazone avec des anions basiques,¹³ a permis d'étudier les formes photo-tautomériques classées en tant que processus hydrazone/azo-azine, **Schéma 1**.

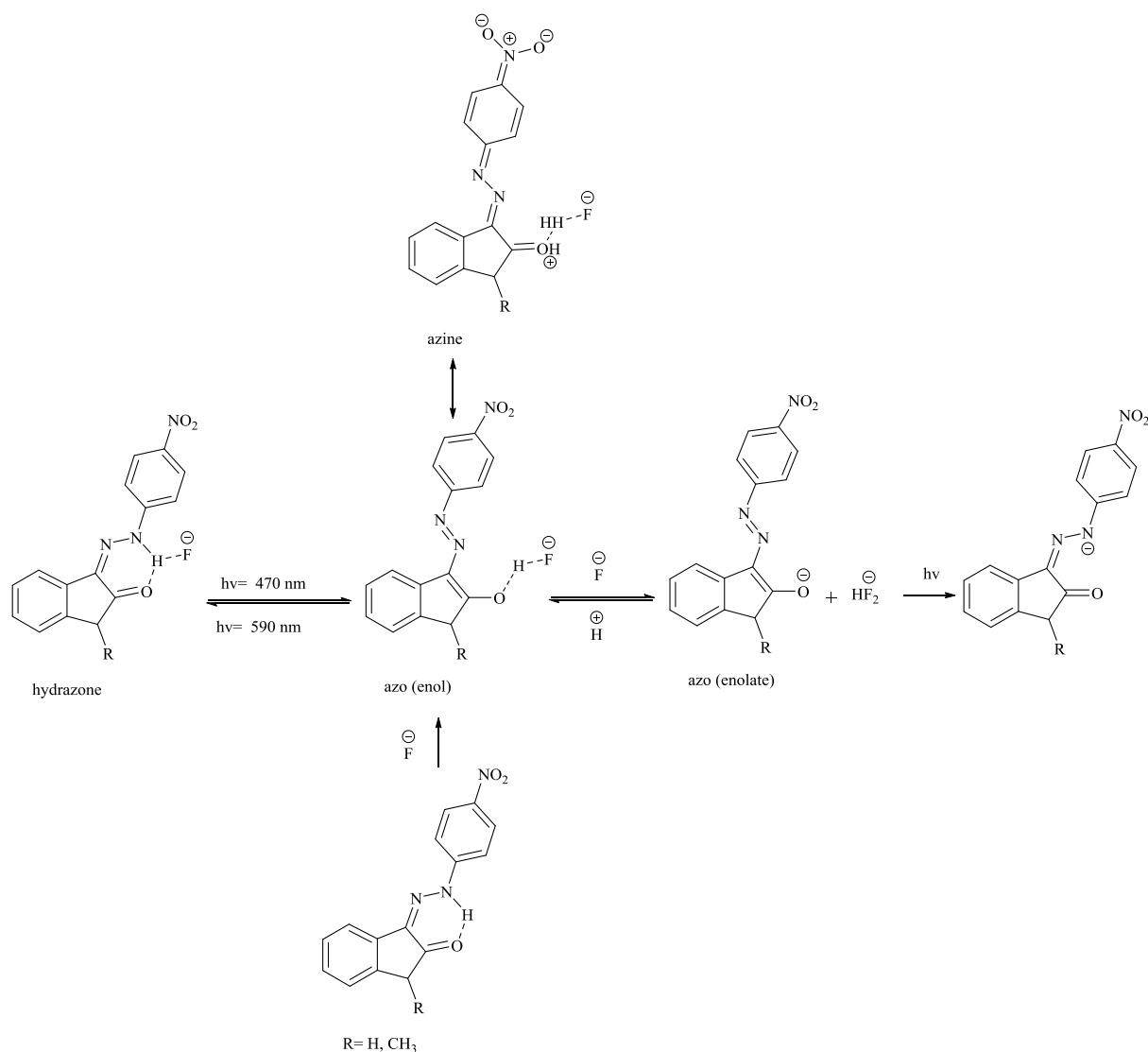


Schéma 1

II- Etude photo-physique et titrage UV-visible

Considérant le concept d'acidité des protons du groupe méthylène de la nouvelle série des *N*-méthylnitroindazolylacétonitriles, **figure 2**, préparés à partir d'une substitution nucléophile vicariante des *N*-méthylnitroindazoles, selon la procédure décrite dans le précédent chapitre.

13. J.Filo, P.Tisovsky, K.Csicsai, J.Donovalova, M.Gaplovsky. *RSC Adv.* 2019, 9, 15910-15916.

Au cours des études synthétiques, il a été observé que les couleurs des nitroindazolylacétonitriles en solution, sont fortement affectées par la présence de la base. L'association entre l'acidité des protons du groupe acétonitrile et l'unité nitroaromatique qui peut subir la tautomérie a été considérée comme responsable de l'équilibre entre les formes tautomères possibles. Ce fait nous a incité à étudier le comportement de ses composés, **Figure 2**, en présence de différents anions par titrages UV-Vis et RMN.

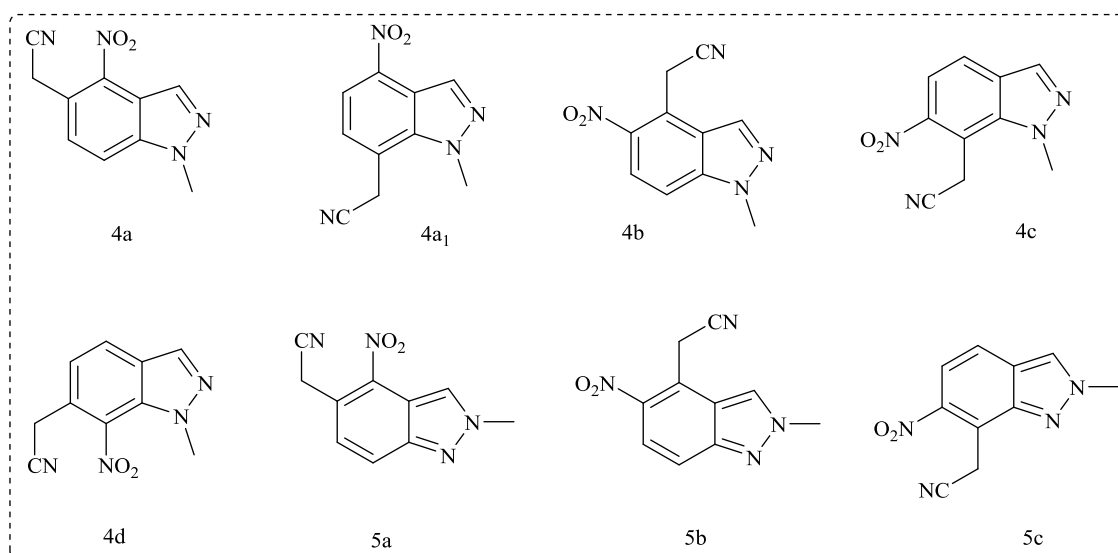


Figure 2 : Structures des *N*-méthylnitroindazolylacétonitriles étudiés par UV-Visible

L'analyse spectrale UV-visible (UV-Vis) des composés **4a-d** et **5a-c** a été enregistrée dans le DMSO à des concentrations de $1,5 \times 10^{-5}$ M à 298 K, **Figure 3**.

À l'exception du composé **4c**, tous les dérivés présentent des bandes d'absorption dans la région UV-visible. En général, les bandes les plus intenses apparaissent dans la région UV sauf pour le composé **4a1** qui présente la bande d'absorption la plus intense dans la région visible. Ce composé montre trois bandes d'absorption principales avec un maximum centré à 362, 515 et 550 nm.

Les dérivés **4a** et **4b-d** présentent en plus des bandes intenses entre 260–270 nm, montrent également deux faibles bandes d'absorption centrées entre 307 et 386 nm, probablement dû aux transitions $n-p^*$. Ces composés montrent également une bande d'absorption moyennement intense avec un maximum centré entre 501 et 519 nm en raison de transitions $p-p^*$, **Figure 3. A**.

Les nitroindazolylacétonitriles **5a-c** présentent les bandes d'absorption les plus intenses centrées à 270 nm. Le spectre UV-Vis des composés **5a** et **5b** présentent également trois autres

bandes d'absorption entre 307 et 486 nm, tandis que le spectre UV-Vis du composé **5c** ne présente que deux bandes d'absorption à 361 et 496 nm. Dans la région visible, en raison des transitions $p-p^*$, des bandes de faible intensité sont centrées entre 486 et 496 nm avec une bande à 525 nm, **figure3. B.**

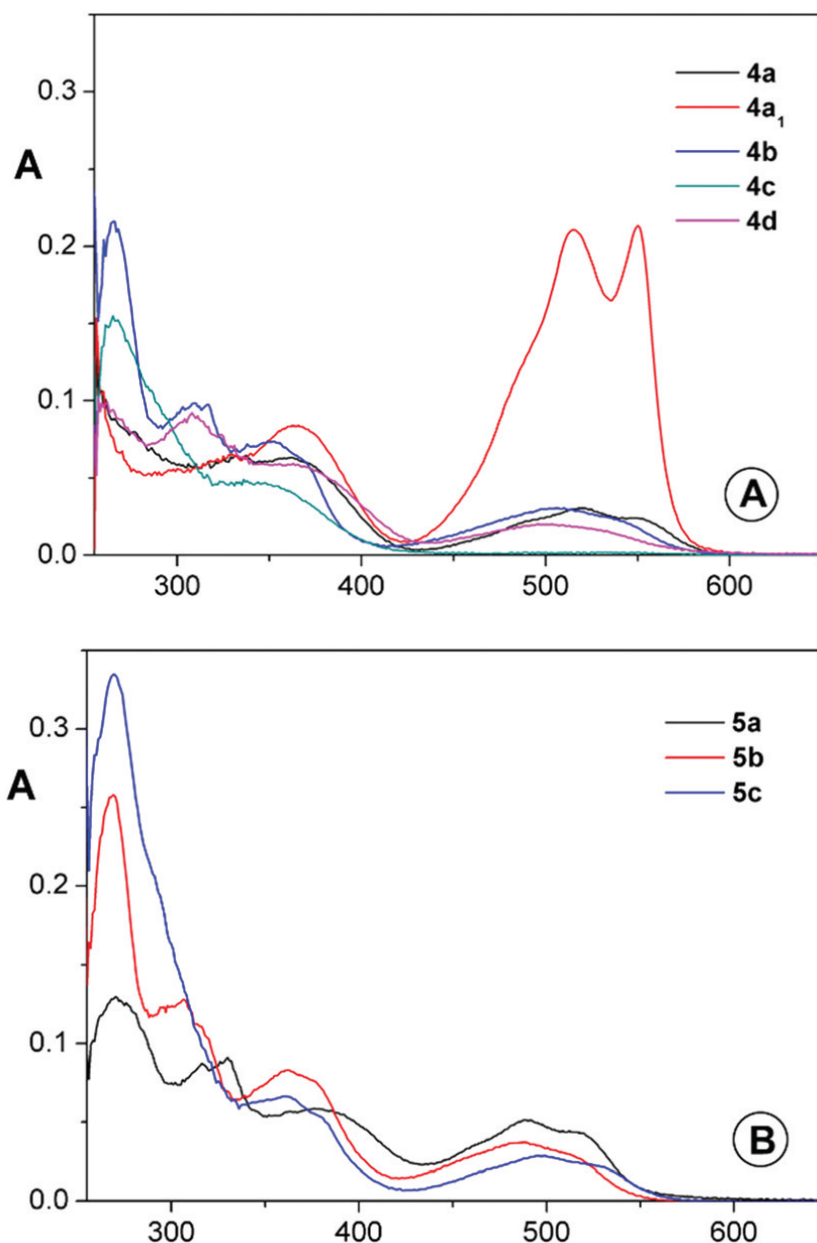


Figure 3 : Spectres UV-Visible des composés **4a-d** et **5a-c**

Dans l'ordre d'étudier le comportement des composés **4a-d** et **5a-c** en présence des anions, l'addition des anions sphériques, linéaires et volumineux (F^- , Cl^- , CN^- , OH^- , OAc^- , NO_3^- et $H_2PO_4^-$) solubles dans le DMSO sous forme de sels de tétrabutylammonium (TBA) a été réalisée dans une solution de DMSO. Les titrages ont été suivis par UV-Vis à 298 K.

Les altercations spectrales significatives ont été observées en fonction de l'anion et du nitroindazolyacétonitrile testé. À titre d'exemple, les **Figure 4-5** illustrent les titrations spectrophotométriques des composés **4a** et **5a** en présence des anions F^- et CN^- respectivement

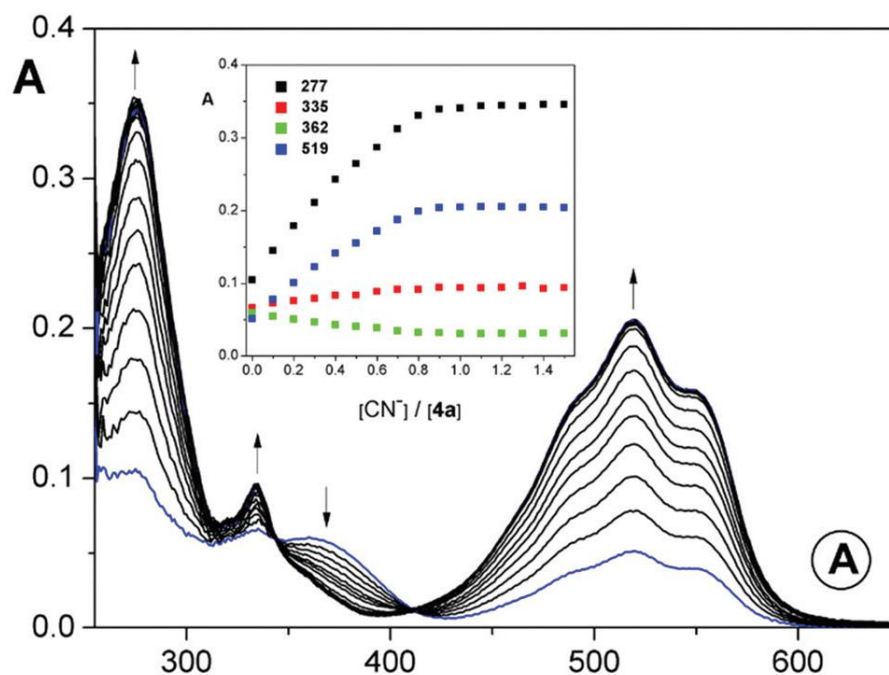


Figure 4 : Titrage spectrophotométrique du composé **4a** en présence de CN^-

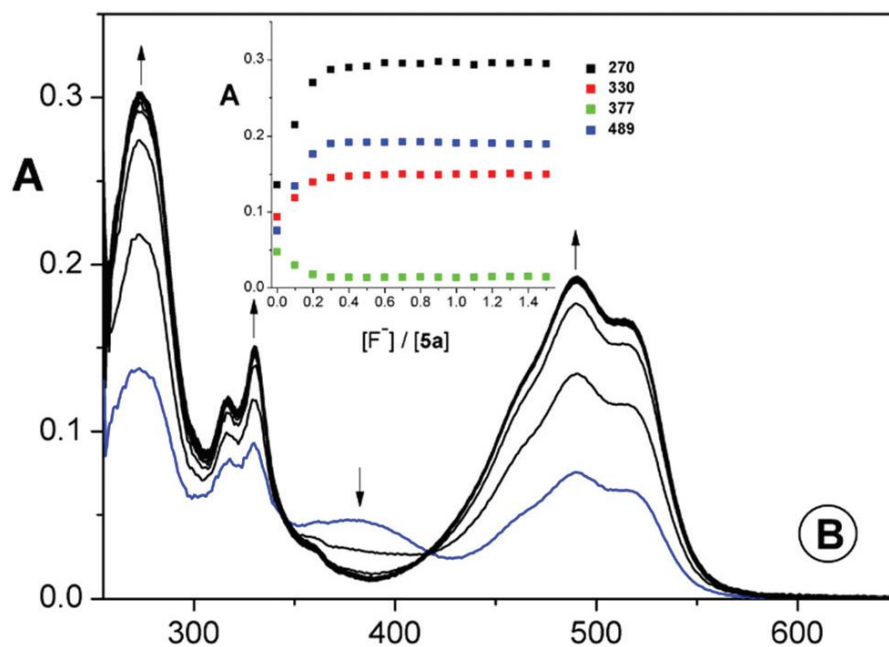


Figure 5 : Titrage spectrophotométrique du composé **5a** en présence de F^-

En fait, une analyse générale montre que l'addition de petites quantités des anions F^- , CN^- , OH^- et OAc^- à la solution des composés **4a-d** et **5a-c** induit des changements importants dans

leur état fondamental UV-Vis. Cependant, l'ajout des anions Cl^- , NO_3^- et H_2PO_4^- aux mêmes composés n'entraînaient pas de modifications significatives, en plus dans certains cas (**4b-d** et **5c**), aucun changement a été détecté.

Pour les dérivés de *N*-méthylnitroindazolylacétonitrile **4a** et **5a**, **Figures 4-5**, avec le groupe nitro en position 4 du noyau d'indazole, un profile similaire a été observé lors des titrages.

Pour le dérivé **4a**, une augmentation significative de la bande visible à 519 nm s'est accompagnée de la formation de deux nouvelles bandes, la plus intense à 277 nm et une autre moins intense à 335 nm, en raison de la formation d'une nouvelle espèce tautomère. Une diminution de la bande d'absorption centrée à 362 nm a été observée.

Pour le composé **5a**, on a observé une augmentation significative des valeurs des bandes d'absorption avec un maximum centré à 270, 330 et 489 nm. Dans les deux cas, la formation de deux points isobestiques à 345 et 412 nm pour **4a** et à 347 et 418 nm pour **5a** a été observée.

Le composé **4a₁** en présence des ions F^- , CN^- illustre une augmentation de 2,5 fois l'absorption des deux bandes avec des maximum centrés à 515 et 550 nm. Ce changement s'accompagne par la diminution de la bande à 362 nm et la formation d'une nouvelle petite bande d'absorption à 274 nm et d'un point isobestique à 307 nm. Le même aspect a été observé en présence des anions Cl^- , OAc^- , NO_3^- et H_2PO_4^- avec un faible changement même en ajoutant trois équivalents du sel de TBA, **Figure 6**.

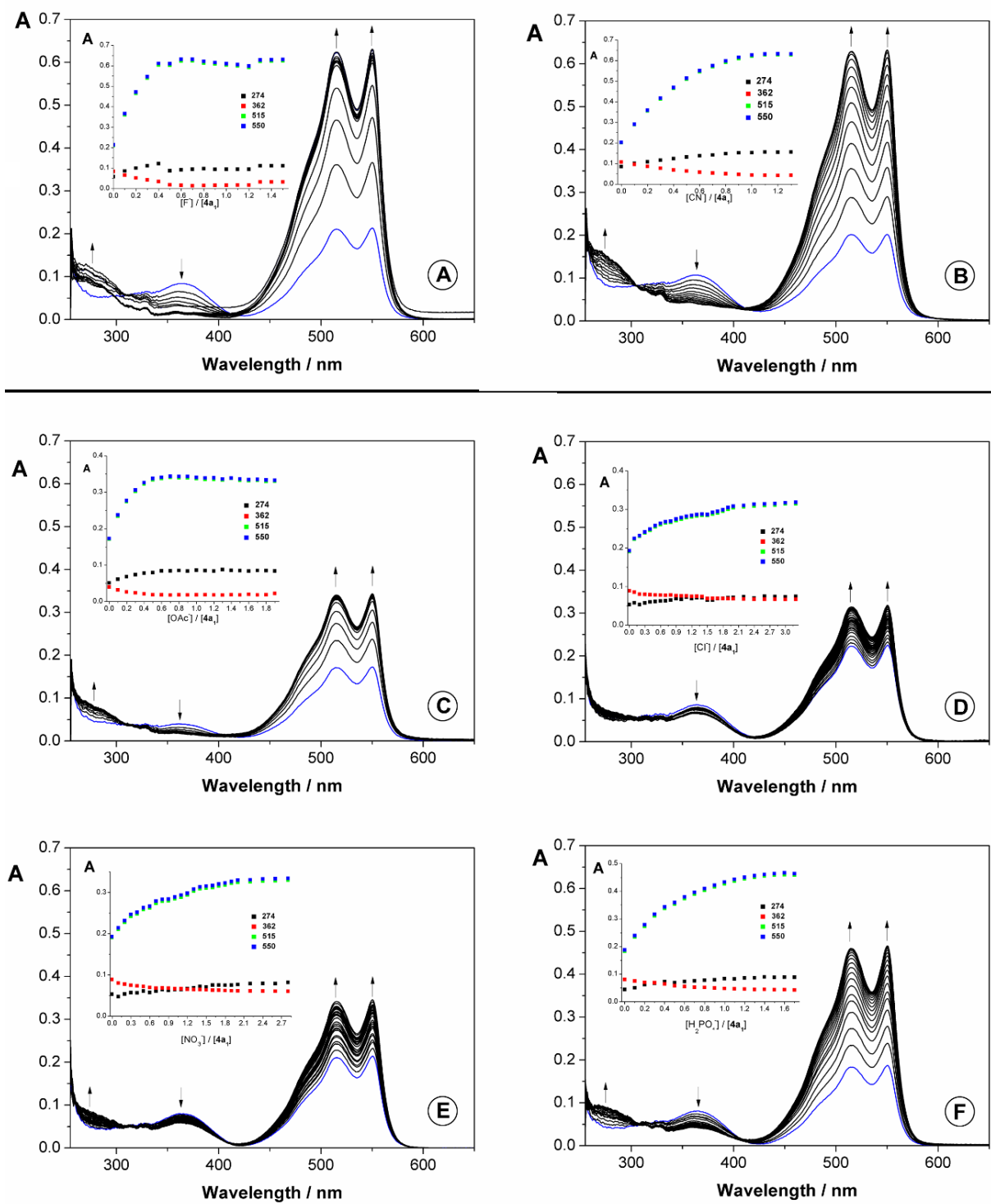


Figure 6 : Titrage spectrophotométrique du composés **4a1** en présence de F^- (A), CN^- (B), OAc^- (C), Cl^- (D), NO_3^- (E) et $H_2PO_4^-$ (F) à une concentration de 1.0×10^{-3} M

Les dérivés **4b** et **5b**, **Figures 7-8**, avec le groupe nitro en position 5 de l'indazole ont montré une augmentation de deux fois de l'absorption des bandes UV centrées à 310 nm et aussi des bandes au visible à 501 nm pour **4b** et à 486 pour **5b**. Dans les deux cas les bandes centrées

à 270 nm ne subissent pas de changements significatifs et une légère augmentation des bandes d'absorption initiales avec un maximum à 348 et 379 nm pour **4b** et **5b** respectivement.

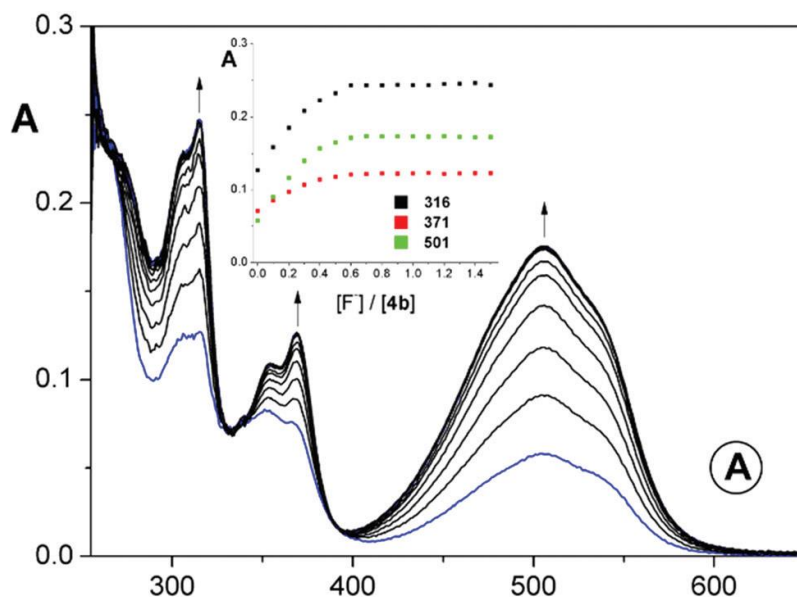


Figure 7 : Titrage spectrophotométrique du composé **4b** en présence de F^-

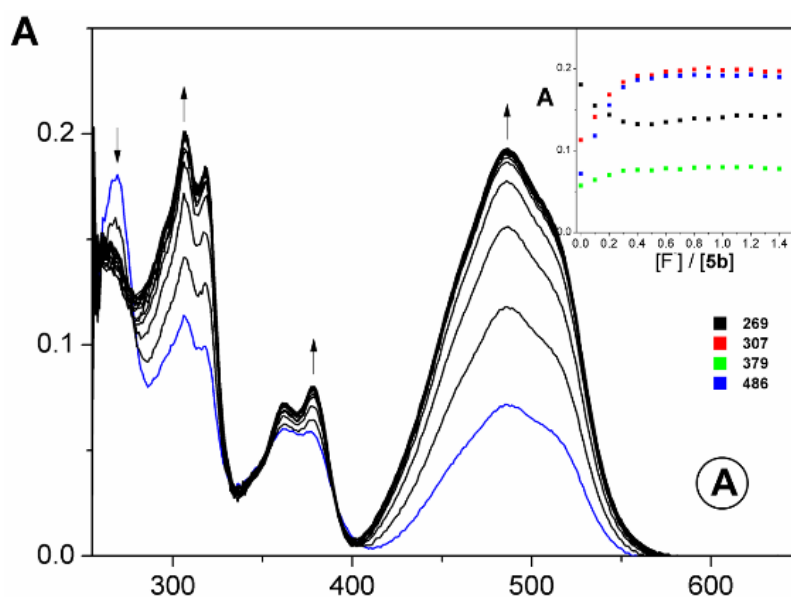


Figure 8 : Titrage spectrophotométrique du composé **5b** en présence de F^-

Les composés **4c** et **5c** ont besoin des quantités plus élevées de sels de TBA pour stabiliser les nouvelles espèces formées. Ceci peut être expliqué, en raison de la faible interaction avec l'entité anionique, par comparaison avec le reste de la série des composés étudiés.

En fait, le composé **4c** a montré un comportement particulier, avec l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption avec un maximum centré à 534 nm qui s'accompagne d'une

augmentation de l'absorption à 297 nm et à 354 nm, **Figure 9**. Après l'ajout de 2,5 à 3,2 équivalents de chaque anion, l'intensité de la nouvelle bande à 534 nm a été trois fois plus intense dans la présence de F^- , CN^- et OH^- , par rapport à OAc^- . La plus grande quantité d'anion requis est probablement dû à la contribution de certains encombrements stériques induits par les groupes nitro et méthyle, qui aurait pu gêner l'interaction de l'anion avec les protons du groupement méthyle et la déprotonation ultérieure et induction de la formation de formes tautomères.

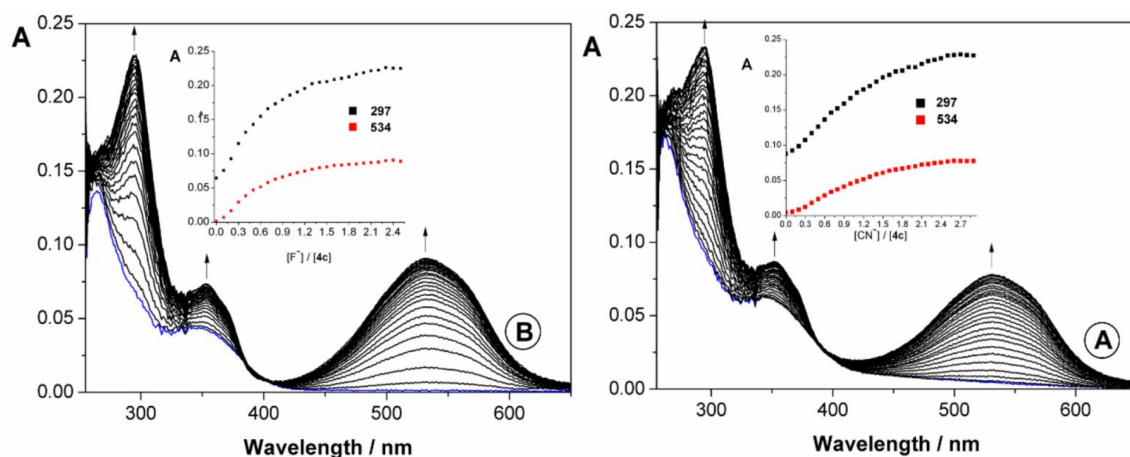


Figure 9 : Titrage spectrophotométrique du composé **4c** en présence de F^- (A) et CN^- (B)

Finalement, le titrage spectrophotométrique du composé **4d** avec les anions F^- , OAc^- , CN^- , OH^- et $H_2PO_4^-$ conduit à la formation de nouvelles espèces tenant deux bandes d'absorption avec des maximum observés à 307 et 504 nm. Durant la titration, on a marqué une augmentation significative de l'intensité de ces deux bandes, parallèlement à une diminution d'absorption à 386 nm, avec l'apparition de deux points isobestiques à 356 et 412 nm, **Figure 10**. La stabilité des nouvelles espèces est aboutie par l'addition de 1.5 équivalents des anions F^- , OAc^- , CN^- , OH^- . Pourtant avec Cl^- et $H_2PO_4^-$ cette stabilité est atteinte avec 5 équivalents.

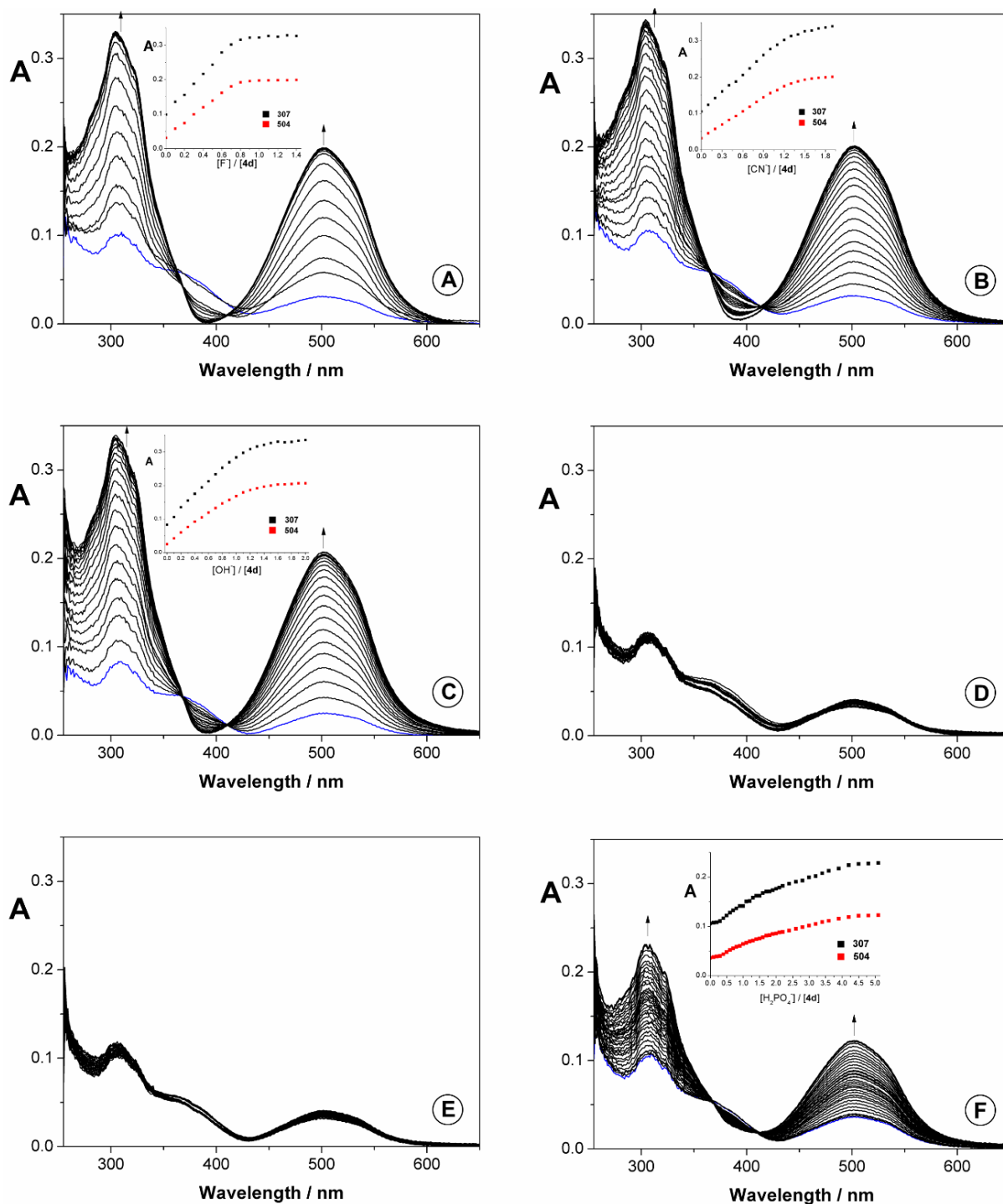


Figure 10 : Titrage spectrophotométrique du composés **4d** en présence de F^- (A), CN^- (B), OH^- (C), Cl^- (D), NO_3^- (E) et $H_2PO_4^-$ (F) à la concentration 1.0×10^{-3} M

Ces résultats sont en concordance avec les constantes de stabilité des interactions des composés **4** et **5** avec les différentes substances anioniques F^- , CN^- , OH^- , OAc^- , $H_2PO_4^-$, Cl^- and NO_3^- . Les résultats sont résumés sur le **tableau 1** en utilisant le programme HypSpec.

Tableau 1 : Constantes de stabilité d'interaction des produits **4a-d** et **5a-c** en présence des anions F⁻, CN⁻, OH⁻, OAc⁻, H₂PO₄⁻, Cl⁻ et NO₃⁻

Composé	Anion	Log β	L'erreur	Stœchiométrie
4a	F ⁻	8.84	0.026	1:1
	CN ⁻	6.96	0.013	
	OH ⁻	7,48	0,060	
	OAc ⁻	5.72	0,013	
	Cl ⁻	4.26	0.011	
	NO ₃ ⁻	4.56	0.012	
	H ₂ PO ₄ ⁻	5.96	0.011	
4a1	F ⁻	8.44	0.016	1:1
	CN ⁻	6.98	0.020	
	OH ⁻	7.52	0.026	
	OAc ⁻	5.78	0.022	
	Cl ⁻	4.68	0.035	
	NO ₃ ⁻	4.44	0.025	
	H ₂ PO ₄ ⁻	6.48	0.011	
4b	F ⁻	8.42	0.018	1:1
	CN ⁻	7.56	0.026	
	OH ⁻	6.64	0.015	
	OAc ⁻	6.34	0.012	
	Cl ⁻	-	-	
	NO ₃ ⁻	-	-	
	H ₂ PO ₄ ⁻	6.08	0.002	
4c	F ⁻	5.92	0.010	1:1
	CN ⁻	4.48	0.013	
	OH ⁻	5.62	0.042	
	OAc ⁻	5.94	0.019	
	Cl ⁻	-	-	
	NO ₃ ⁻	-	-	
	H ₂ PO ₄ ⁻	-	-	
4d	F ⁻	8.10	0.059	1:1
	CN ⁻	7.18	0.019	
	OH ⁻	5.72	0.011	
	OAc ⁻	5.58	0.013	
	Cl ⁻	-	-	
	NO ₃ ⁻	-	-	
	H ₂ PO ₄ ⁻	4.24	0.029	
5a	F ⁻	8.80	0.016	1:1
	CN ⁻	7.78	0.026	
	OH ⁻	6.74	0.020	
	OAc ⁻	6.48	0.023	
	Cl ⁻	4.80	0.010	
	NO ₃ ⁻	4.90	0.030	
	H ₂ PO ₄ ⁻	6.44	0.039	
5b	F ⁻	8.32	0.020	1:1
	CN ⁻	7.62	0.012	
	OH ⁻	6.54	0.013	
	OAc ⁻	6.02	0.016	
	Cl ⁻	4.36	0.019	
	NO ₃ ⁻	4,98	0.046	
	H ₂ PO ₄ ⁻	5.90	0.047	
5c	F ⁻	5.96	0.018	1:1
	CN ⁻	5.70	0.016	
	OH ⁻	6.76	0.016	
	OAc ⁻	5.64	0.017	
	Cl ⁻	-	-	
	NO ₃ ⁻	-	-	
	H ₂ PO ₄ ⁻	4.80	0.011	

Au niveau macroscopique, des changements significatifs ont été observés avec l'addition de petites quantités d'anions aux deux séries des nitroindazolylacétonitriles **4a-d** et **5a-c** en passant initialement d'une couleur rose ou jaune clair, **Figure 11**.

En général, les changements les plus significatifs ont été observés avec l'ajout de 1,0 équivalent de l'anion F⁻. Pour les composés **4** méthylé en position *N*-1, cette addition a conduit à un changement de couleur au rouge foncé, à l'exception du composé **4c** qui change de couleur au violet. Les composés **5** alkylés en *N*-2 se manifestent différemment. L'addition de l'anion F⁻ change la couleur du jaune à l'orange et puis à la couleur brunâtre, respectivement pour les produits **5b** et **5a**. Cependant, le composé **5c** change de couleur du jaune au rouge foncé.

L'addition d'un équivalent d'anions CN⁻, OH⁻, OAc⁻, H₂PO₄⁻, conduit aussi un changement remarquable de couleur, mais moins intense qu'en présence de F⁻. Et comme prévu, l'ajout d'un équivalent d'anions Cl⁻ et NO₃⁻ n'a pas d'effet significatif au niveau macroscopique sur le changement de la couleur en comparaison avec celle du produit initial.

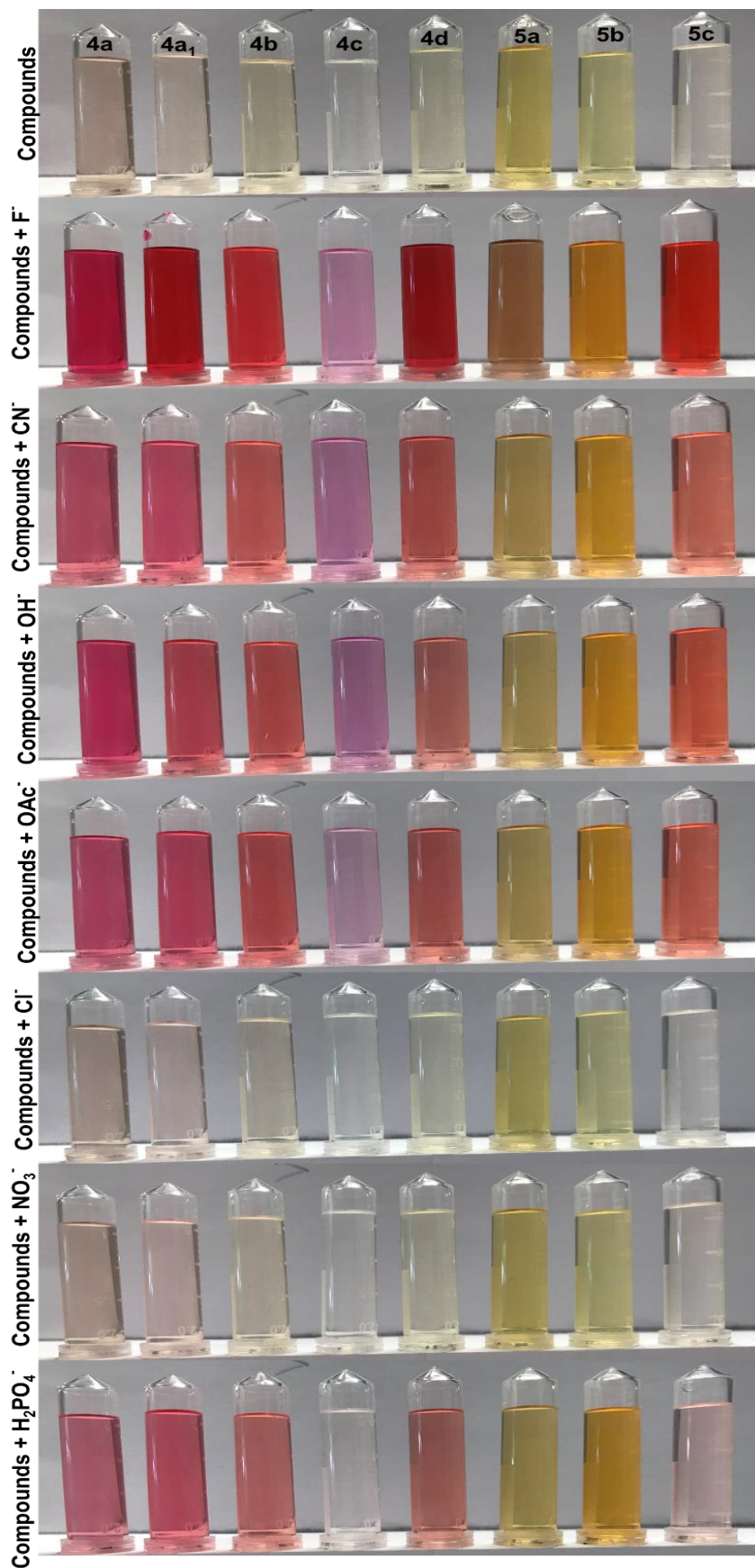


Figure 11 : Apparence physique des solutions des composés **4** et **5** dans le DMSO avant et après l'addition d'un équivalent de substances anioniques

III-Titrage par résonance magnétique nucléaire et étude théorique Titrages RMN

Compte tenu des résultats de titrage UV-Vis, et afin d'étudier les différents comportements des nitroindazolylacétonitriles en présence des anions, un autre procédé de titrage par RMN¹H a été réalisé. Les expériences de contrôle ont été obtenues en ajoutant les sels de tétrabutylammonium de fluor (NBu-4F) et de nitrile (NBu-4CN) à des solutions des composés **4a1** et **4c** dans le DMSO-*d*₆. Ces deux composés ont été sélectionnés en tant que représentants considérant les résultats observés dans les expériences précédentes en UV-Visible.

Sur la **Figure 12**, les modifications observées dans le spectre RMN ¹H du composé **4a1** à la suite des additions successives de petites quantités de F⁻ sont bien visibles. L'interaction entre les deux espèces a été mise en évidence tout au long du titrage RMN ¹H. Le blindage au champ fort de la résonance des protons aromatiques. Le signal dû à la résonance du groupement méthyle a été toujours présent, mais il passe de 4.4 ppm à 4.1 ppm en raison de la formation d'une nouvelle espèce tautomère. Néanmoins, un changement significatif a été observé avec le signal dû à la résonance des protons méthyléniques du groupement acétonitrile (4.9 ppm). Ce signal a disparu et un nouveau signal a été observé à 4.8 ppm en raison de la résonance d'un seul proton. Il est clair que l'un des protons du groupement méthylène a été retiré et par la suite une nouvelle espèce tautomère s'est formée, **Figure 13**.

Aussi, et après l'addition de 0.25 équivalents de l'anion F⁻, un nouveau pic est apparu dans la région du champ faible sous forme de singulet large à 11.5 ppm. Ce pic a été décalé à 15.0 ppm après l'addition de 1.5 équivalent de F⁻.

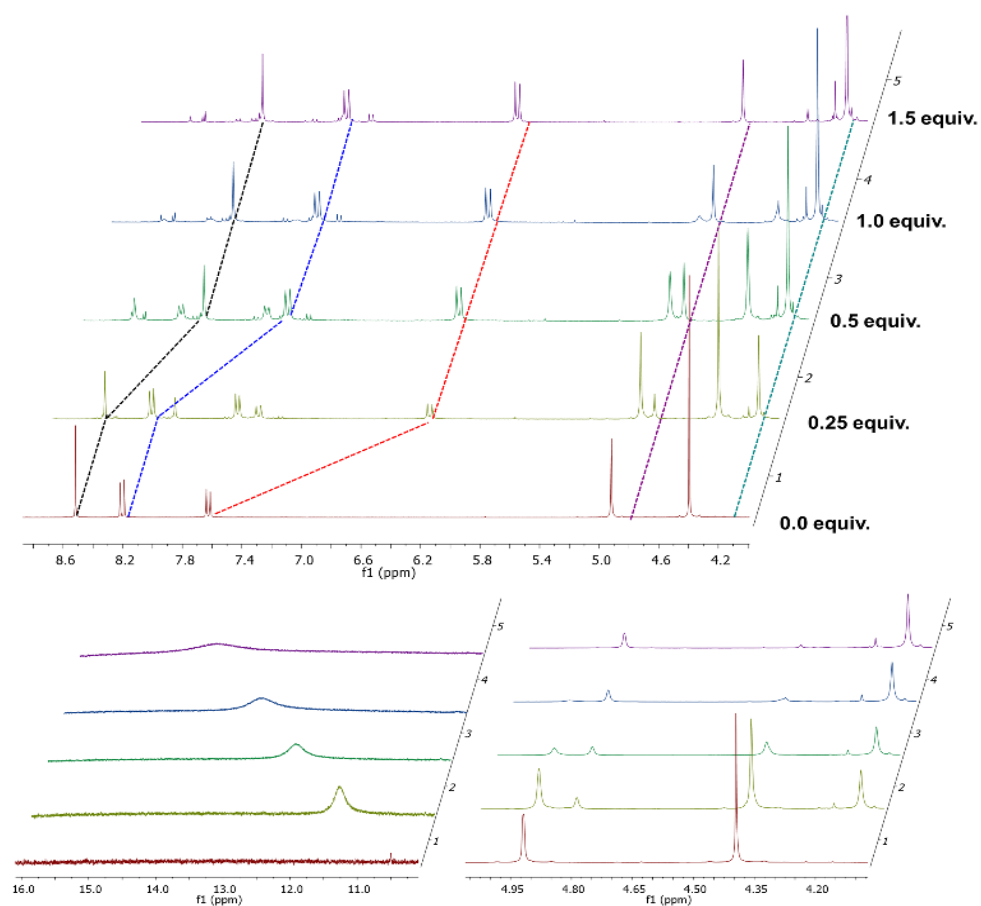


Figure 12 : Spectre RMN ^1H du composé **4a1** en addition successive de l'anion F^- ($\text{DMSO}-d_6$)

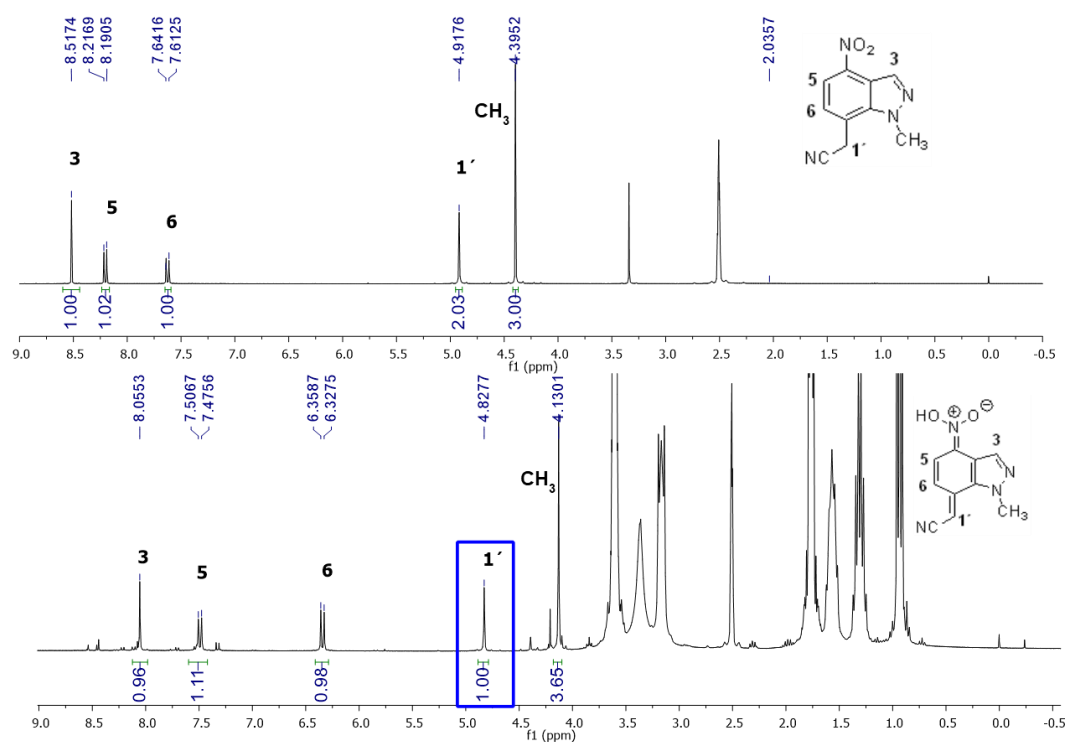


Figure 13 : Spectre RMN ^1H du composé **4a1** (au-dessus). Spectre RMN ^1H du composé **4a1** en présence de 1.5 équivalent de l'anion F^- (au-dessous) ($\text{DMSO}-d_6$)

Le même aspect a été observé en présence de l'anion CN^- , **Figure 14** et **15**. Cependant, le signal au champ faible est indétectable lors du titrage avec cet anion, probablement en raison de l'absence de liaison hydrogène avec l'espèce anionique et le transfert protonique rapide.

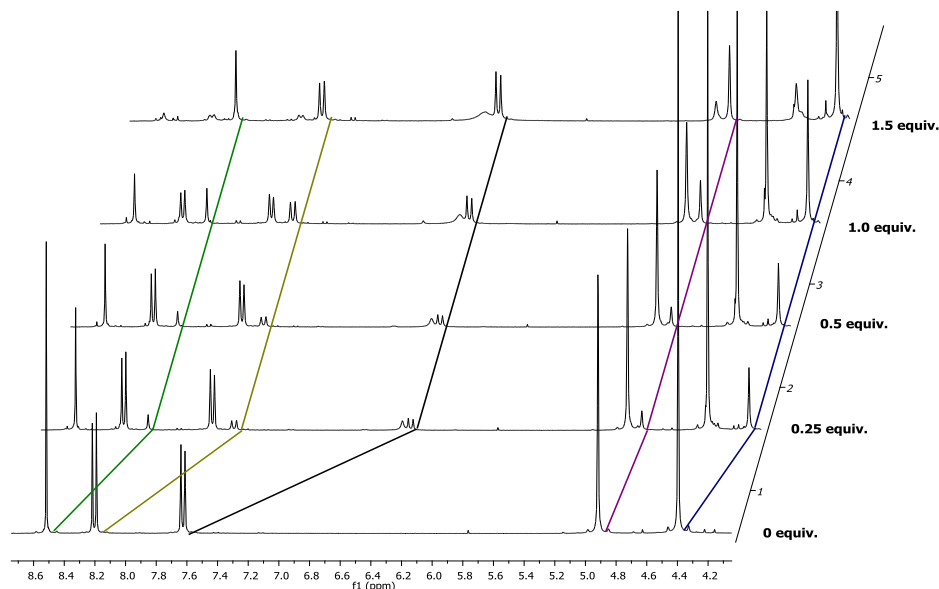


Figure 14 : Spectre RMN¹H du composé **4a1** en ajoutant l'anion CN^- ($\text{DMSO}-d_6$)

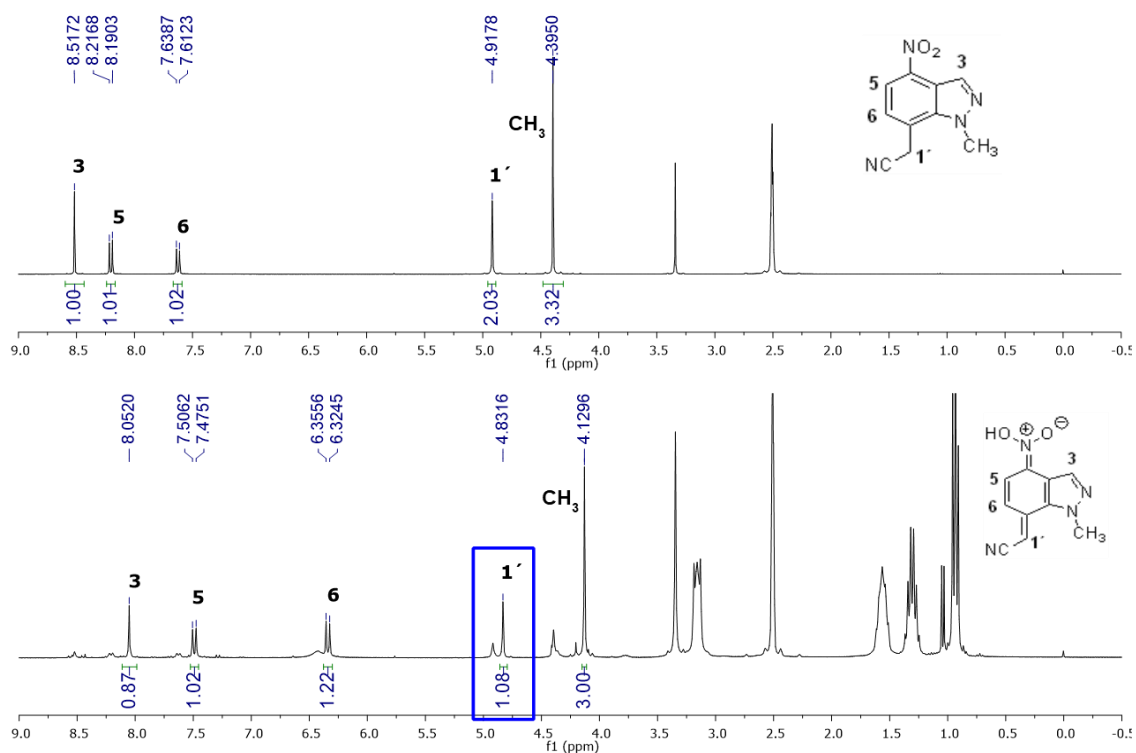


Figure 15 : Spectre RMN¹H du composé **4a1** (au-dessus). Spectre RMN¹H du composé **4a1** en présence de 1.5 équivalent de l'anion CN^- (au-dessous) ($\text{DMSO}-d_6$)

Ces résultats nous permettent de conclure que la présence des espèces anioniques conduit à l'élimination d'un des protons du groupement méthylène (CH₂) de l'acétonitrile, probablement en raison de la formation des espèces tautomères **4a₂**, **a₃**, **Figure 16**. Cela explique l'augmentation de l'absorption observée dans les titrages UV-Vis lors de l'addition des anions étudiés. La formation des formes tautomère est due à la déprotonation du groupement méthylène de l'acétonitrile. De plus, les études de RMN¹H ont montré que les nouvelles espèces obtenues peuvent établir des systèmes supramoléculaires par interactions des liaisons hydrogènes avec F⁻. Ceci est prouvé par la présence d'un nouveau signal dans la zone du champ faible.

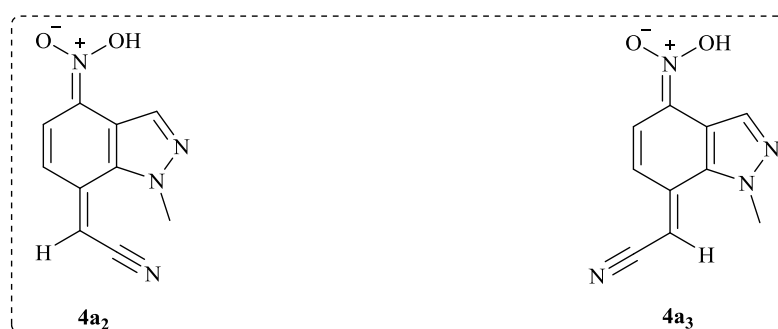


Figure 16 : Structures proposées des espèces tautomères formées par interaction du **4a₁** et les substances anioniques

Comme il est observé sur la **Figure 17**, le titrage RMN ¹H du composé **4c** avec F⁻ induit également un décalage important dans le champ fort de tous les signaux RMN. Cependant, dans ce cas, les signaux présents dans le spectre RMN ¹H, après l'addition de 2.0 équivalents de l'anion F⁻, conduit à la formation de différentes espèces tautomères de stœchiométrie 1.7: 1, contrairement à la RMN ¹H du composé **4a₁**, qui montre clairement la présence d'une seule espèce.

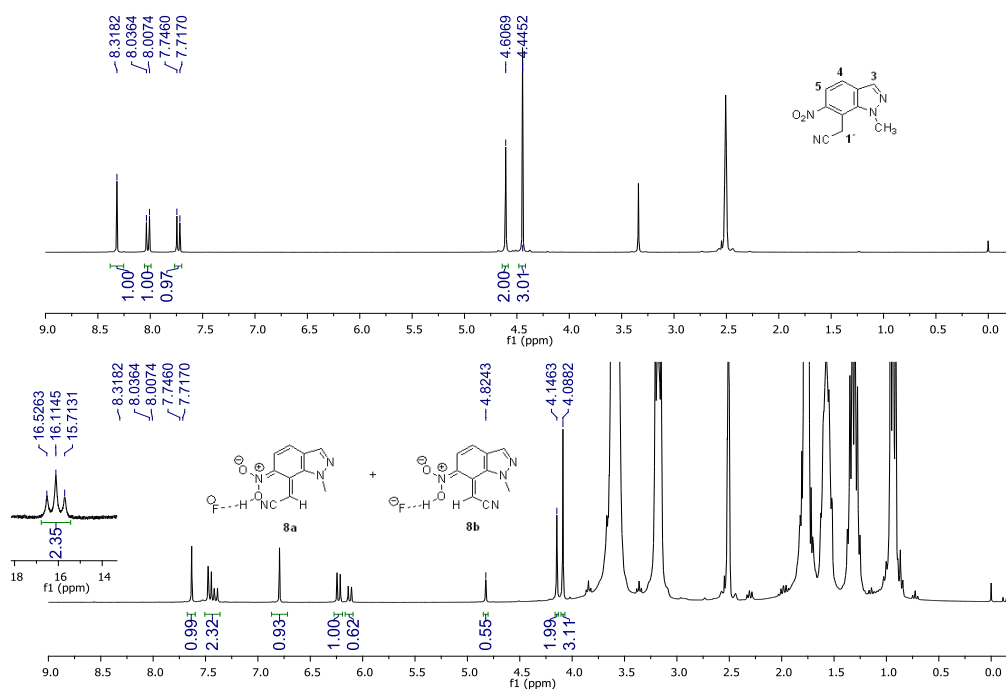


Figure 17 : Spectre RMN ^1H du composé **4c** (au-dessus). Spectre RMN ^1H du composé **4c** en présence de 2 équivalents de l'anion F^- (au-dessous) ($\text{DMSO-}d_6$)

Le **Schéma 2** présente les structures proposées pour les espèces tautomères **7a-d**, et l'interaction de la liaison hydrogène de ces espèces avec l'ion F^- , donnant des systèmes supramoléculaires **8a-d**.

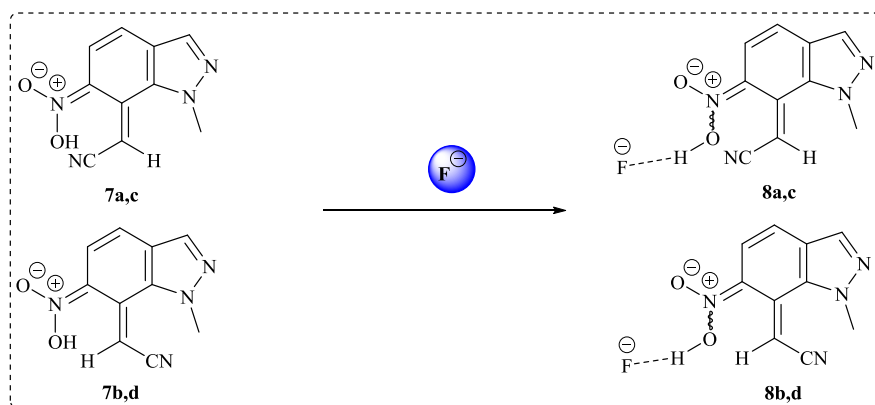


Schéma 2

Études théoriques

Les calculs de la densité fonctionnelle théorique (DFT) ont été effectués pour comprendre la nature des espèces tautomères qui sont formées lors du titrage du composé **4c** avec l'ion F^- , comme cela est illustré sur le spectre RMN ^1H (**Figure 17**). Par conséquent, les quatre configurations distinctes des formes tautomères **8a-d** ont été proposées et les géométries

optimisées, impliquant le DMSO **Figure 18**. Après la vérification des fréquences négatives, les constantes de protection et de couplage chimiques de la RMN ont été calculées à l'aide de B3LYP / 6-311 ++ G (2d, p) pour la plus basse énergie de chaque conformation. Les résultats prouvent la probabilité que les quatre conformations soient observées expérimentalement, puisque les populations relatives, selon les distributions de boltzmann à 298,15 K, sont 13% (**8a**), 15% (**8b**), 31% (**8c**) et 41% (**8d**).

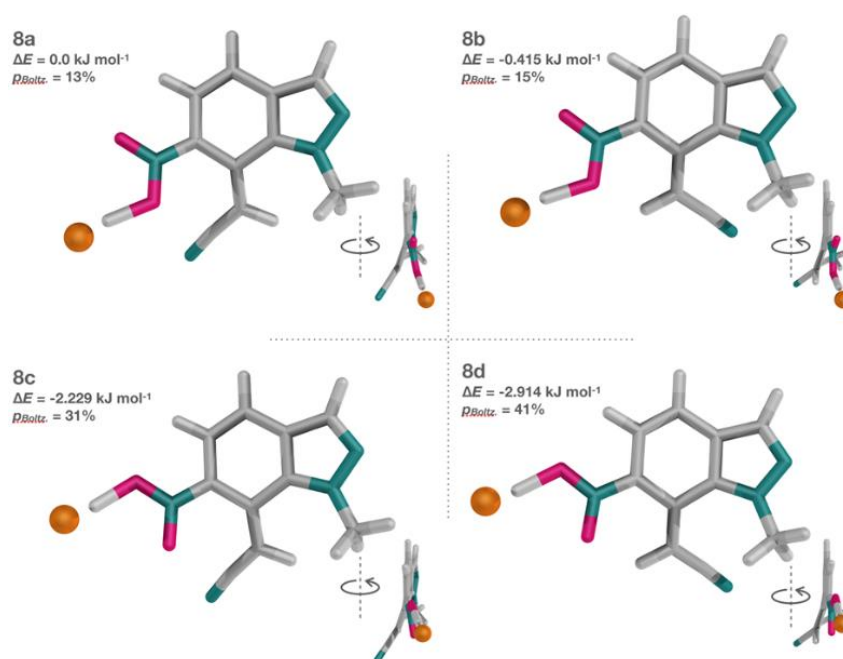


Figure 18 : Structures des espèces **8a-d** en présence de 2 équivalents de l'ion F^- et les populations correspondantes à 298,15 K, calculées par DFT (B3LYP / 6-311 ++ G (2d, p))

Basé sur ces populations et sur les déplacements chimiques calculés en RMN 1H , l'attribution complète du spectre RMN 1H de la **Figure 17** a été accomplie et bien présentée sur la **Figure 19**. La corrélation entre les déplacements chimiques calculés et mesurés de la RMN 1H est très satisfaisante ($r > 0,95$) si les déplacements chimiques du proton 7 (H lié à F^-) ne sont pas pris en compte dans le processus d'ajustement. L'utilisation du solvant dans les calculs de l'optimisation et le blindage n'est pas suffisant pour décrire avec précision l'environnement autour de la région de la liaison H. En effet, les calculs pour le proton 7 sont pris entre 12,5 et 12,9 ppm, alors que les mesurés sont centrés à l'environ de 16 ppm.

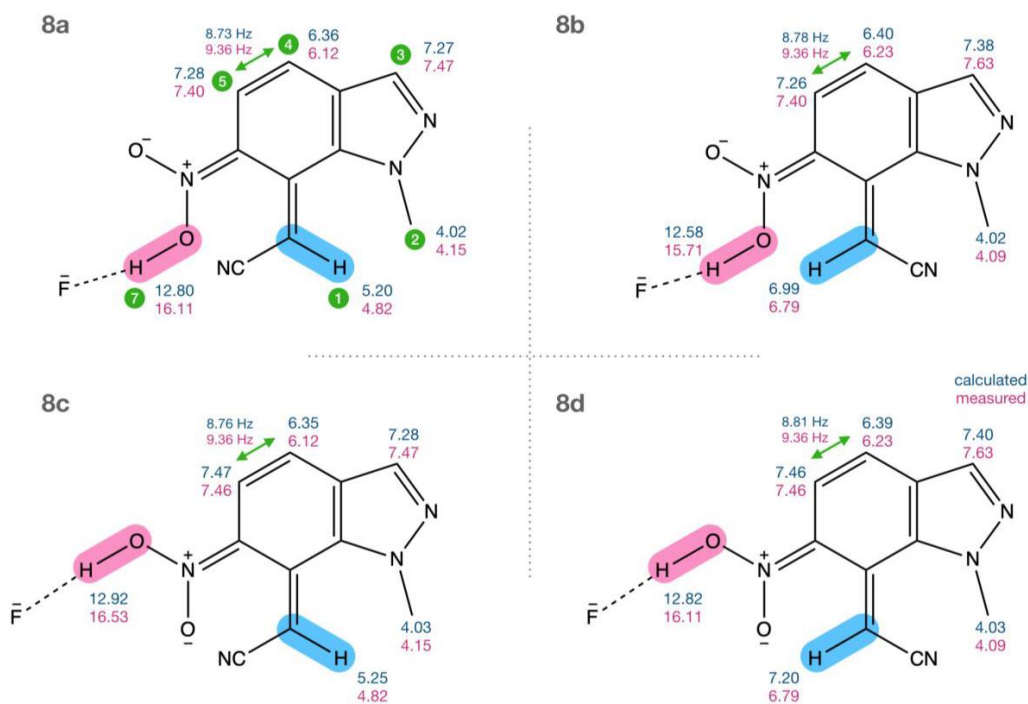


Figure 19 : Déplacement chimique calculé (en bleu), mesuré (en rouge), et les constantes de couplage ^1H - ^1H des tautomères **8a-d** calculées par DFT impliquant le DMSO

En revanche, la mise en place d'une molécule de DMSO à proximité de l'anion dans la conformation **8d** (la plus abondante), et après optimisation de géométrie, on note que le déplacement chimique calculé a augmenté à 13.35 ppm, **Figure 20**.

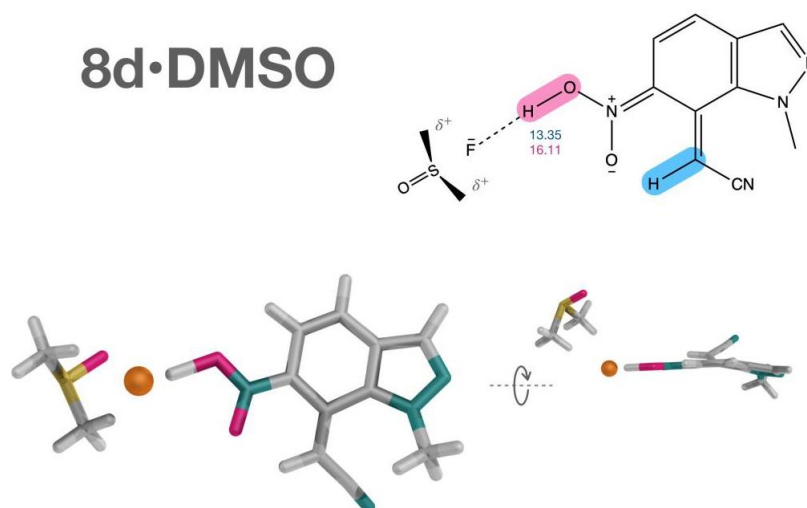


Figure 20 : Effet de l'addition d'une molécule de DMSO autour de la liaison $\text{F}-\text{H}-\text{O}$ sur le déplacement chimique

Cette observation indique que l'environnement électronique positif autour des groupements méthyles du DMSO qui se positionnent autour de la charge négative de l'anion F^- , qui à son tour, retire la densité électronique de la liaison hydrogène du proton vers lui, ce

qui déprotège encore ce proton. Néanmoins, les déplacements chimiques calculés pour le proton H-7 reflètent complètement le motif pseudo-triplets observé expérimentalement indiquant que la nature topologique du tautomère lui-même est le seul responsable de la variation de la valeur mesurée.

IV-Conclusion

La possibilité de commutation tautomère en présence d'une série des anions a été étudiée par spectrophotométrie et titrage RMN ^1H . En général, les changements principaux ont été observés avec la présence des anions F^- et CN^- avec une augmentation significative de la bande d'absorption à 500 nm en raison de la formation de nouveaux espèces tautomères. Les titrages RMN ont montré que la formation de l'espèce tautomère est induite par l'élimination d'un proton de l'unité acétonitrile et que le proton du groupe azinique acide formé est fortement dissocié à cause de l'interaction avec l'anion fluorure. Un changement significatif de la couleur est observé lors de l'addition des anions.

Les calculs de densité fonctionnelle théorique (DFT) effectués ont expliqué la commutation tautomère induite dans la présence de différents anions. Les résultats obtenus sont en accord avec les changements observés dans les titrages RMN ^1H .

TROISIEME PARTIE

**Fonctionnalisation des nitroindazolyl-acétonitriles et
évaluation antitumorale de nouveaux indazoles poly-
substitués**

Chapitre 1
Alkylation et condensation de Knoevenagel des *N*-
méthyl-nitroindazoly-acétonitriles

I-Introduction

Au cours des dernières décennies, la fonctionnalisation de la liaison (C-H) est devenue un outil puissant de la formation de liens carbone-carbone (C-C) comme une clé intermédiaire ou bloc de construction dans les stratégies de synthèse organique.¹⁻² En raison de la polyvalence et de l'utilité de la formation de nouvelle liaison carbone-carbone conduisant à de nouveaux composés hétérocycliques avec des caractéristiques appropriées qui peuvent être utilisées dans le domaine médical.³⁻⁵

Plusieurs exemples de la littérature, démontrent l'importance du groupement acétonitrile au niveau synthétique, permettant d'aboutir à plusieurs systèmes hétérocycliques actifs et fonctionnalisés. La fonctionnalisation de certains dérivés de pyridylacétonitrile via la mono-alkylation, l'addition de Michael et la condensation de Knoevenagel avec une série des aldéhydes suivi de l'hydrogénation et la cyclisation des pyridylacétonitriles substitués en position C-3 a permis de synthétiser de nouveaux 4-azamelatonines et 4-azatryptophans⁶

Schéma 1.

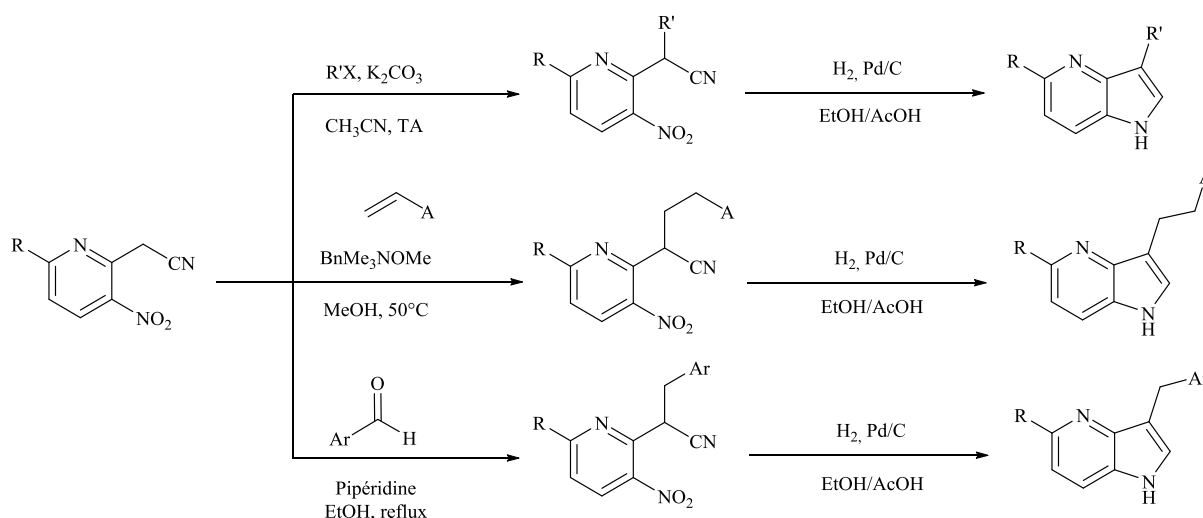


Schéma 1

1. Z.Dong, Z.Ren, S.J.Thompson, Y.Xu, G.Dong. *Chem. Rev.* 2017, 117, 9333-9403.
2. P.Herrmann, T.Bach. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 2022-2038.
3. M.Montana, F.Mathias, T.Terme, P.Vanelle. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 163, 136-147.
4. Y.Mustafa, V.G.Mihaela, G.A.K.Madalina, S.Angela, R.Marius, F.Denisa, F.Anton, B.Coralia, C.Nitipir. *Cur. Org. Chem.* 2016, 20, 2934-2948.
5. M.Hossain, A.K.Nanda. *Sci. J. Chem.* 2018, 6, 83-94.
6. M.Jeanty, F.Suzenet. *J. Org. Chem.* 2008, 11, 7390-7393.

La substitution nucléophile vicariante de l'imidazopyridine et l'évaluation de la réactivité de la bonde C-H du groupe méthylène⁷ sous différentes conditions d'alkylation ont conduit à la mono et dialkylation de l'imidazopyridylacétonitrile **Schéma 2**.

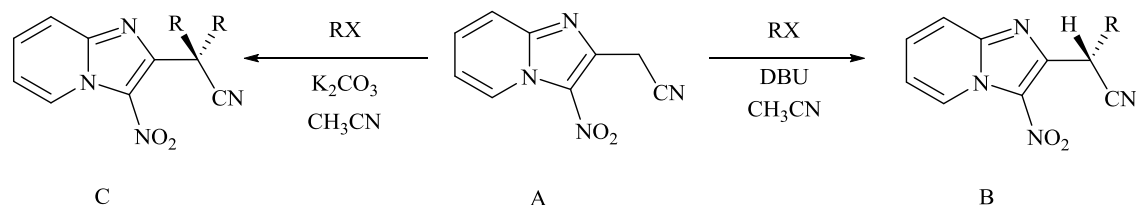


Schéma 2

L'alkylation des 5-nitroindol-4-ylacétonitriles avec le chloroacétate d'éthyle, α -halométhyle-cétones et le chloro-acétonitrile suivi du traitement du produit alkylé avec le chloro-triméthylsilane en présence du DBU conduit aux pyrrolo[3,2-*e*]indoles **F** avec de bon rendement⁸ **Schéma 3**.

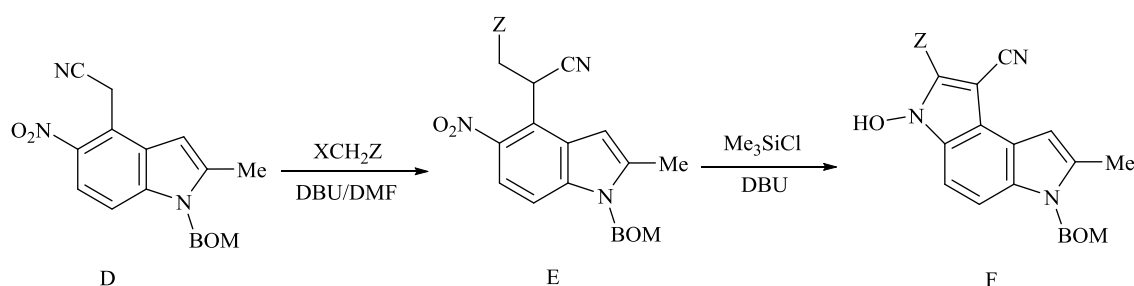


Schéma 3

Ces résultats intéressants nous ont incités à appliquer ces conditions sur l'indazole. Ainsi, le premier chapitre de cette partie décrit un accès synthétique efficace de la substitution nucléophile vicariante des *N*-méthylnitroindazole avec un groupement acétonitrile contenant le méthylène actif⁹ dans le but de synthétiser de nouveaux indazoles polysubstitués à propriétés pharmacologiques potentielles. La fonctionnalisation des *N*-méthylnitroindazoles, a fait appel aux différents processus expérimentaux, à savoir la monoalkylation, la condensation de Knoevenagel et la réaction Tandem : Knoevenagel/Pinner.

-
7. M.Rahimizadeh, M.Pordel, M.Bakavoli, H.Eshghi, A.Shiri. *Mendeleev Commun.* 2009, 19, 3, 161-162.
 8. R.Trawczyński, Z.Bujok, K.Wróbel, Wojciechowski. *Beilstein J Org Chem.* 2013, 9, 934-941.
 9. M.Eddahmi, N.M.M.Moura, L.Bouissane, A.Gamouh, M.A.F.Faustino, J.A.S.Cavaleiro, F.A.A.Paz, R.F.Mendes, C.Lodeiro, S.M.Santos, M.G.P.M.S.Neves, E.M.Rakib, *N. J. Chem.* 2019, 43, 14355-14367.

II- Alkylation des *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles

Les conditions de monoalkylation ont été étudiées sur le 2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-5-yl)acétonitrile **4b** et 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-5-yl)acétonitrile **5b**,

Schéma 4. Les deux produits **4b** et **5b** ont été obtenus à partir de 5-nitro-1*H*-indazole **1** sur deux étapes : l'alkylation avec l'iodure de méthyle pour donner les dérivés **2b** et **3b** suivis par la réaction de substitution nucléophile vicariante avec *p*-chlorophénoxyacétonitrile, conduisant ainsi aux nitroindazolylacétonitriles **4b** et **5b**.

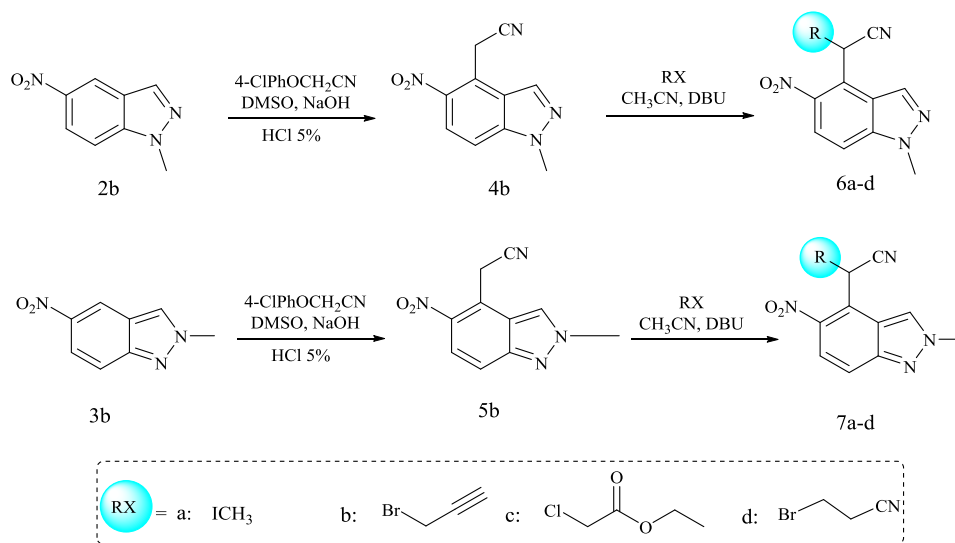


Schéma 4

La réaction des composés **4b** et **5b** avec les agents alkylants sélectionnés pour cette étude, à savoir l'iodure de méthyle, le bromure de propargyle le 2-chloroacétate d'éthyle et le 3-bromopropionitrile a été réalisée en présence de la base DBU (1,8-diazabicyclo (5.4.0) undec-7-ène) dans l'acétonitrile. Après 24 h, le contrôle de la réaction par CCM a montré la consommation totale du produit de départ avec la formation d'un produit principal. Après la purification, les structures des composés **6a-d** et **7a-d** sont obtenus avec des rendements compris entre 64% à 92%, et ont été identifiées par les techniques spectroscopiques.

Tableau 1.

Tableau 1 : Rendements des composés **6a-d** et **7a-d**

Entrée	Produit de départ	RX	Produit	Rdt (%)
1	4b	ICH ₃	6a	88
2		BrCH ₂ CCH	6b	81
3		ClCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	6c	92
4		BrC ₂ H ₄ CN	6d	69
5	5b	ICH ₃	7a	86
6		BrCH ₂ CCH	7b	89
7		ClCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	7c	82
8		BrC ₂ H ₄ CN	7d	64

Les rendements les plus faibles, correspondent aux composés **6d** (69%) et **7d** (64%) alkylés avec le 3-bromopropionitrile, probablement en raison de la présence d'un carbone sp^3 entre le carbone électrophile CH₂ et le groupement attracteur nitrile.

Les structures de tous les dérivés alkylés ont été établies sans ambiguïté sur la base des données spectrales RMN (1D et 2D) et par la spectrométrie de masse. Les spectres de masse des composés isolés **6a-d** et **7a-d** ont montré le pic de valeur m/z correspondant à la valeur attendue [M+H]⁺ de l'ion moléculaire.

Les signaux apparaissant dans la zone 5.05 à 5.0 ppm des spectres RMN ¹H, dus à la résonance du proton de l'unité nitrile monoalkylée. Ceci confirme la substitution avec un seul groupement alkyle. L'analyse de la région aromatique des spectres de RMN ¹H montrent, en général, trois signaux proportionnels aux protons du cycle benzénique du nitroindazole, étant le plus déblindé, le proton pyrazolique à 8.7 ppm et à 9.1 ppm pour les dérivés **6a-d** et **7a-d**, respectivement. En ce qui concerne la région aliphatique des spectres, on note la présence du signal du groupe alkylant.

Ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN 1D et 2D et la masse des composés **6a** et **6c**.

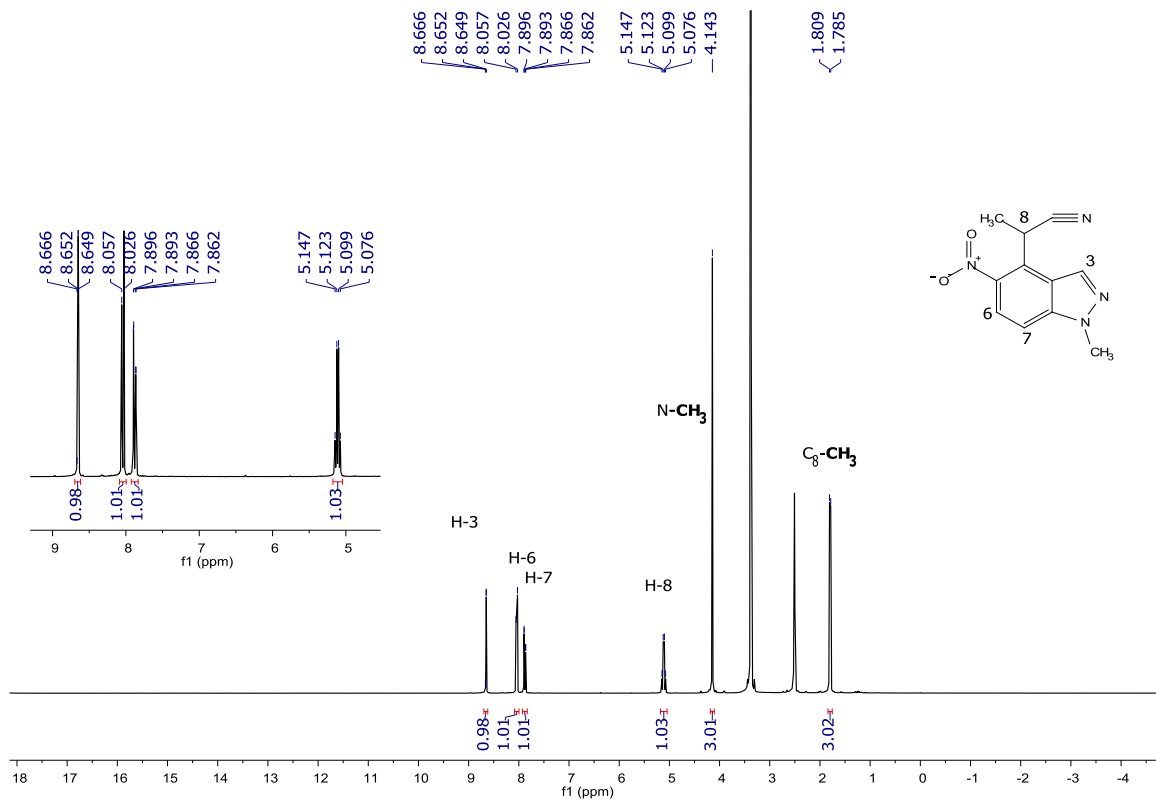


Figure 1 : Spectre RMN ¹H (DMSO-*d*₆) du composé 6a

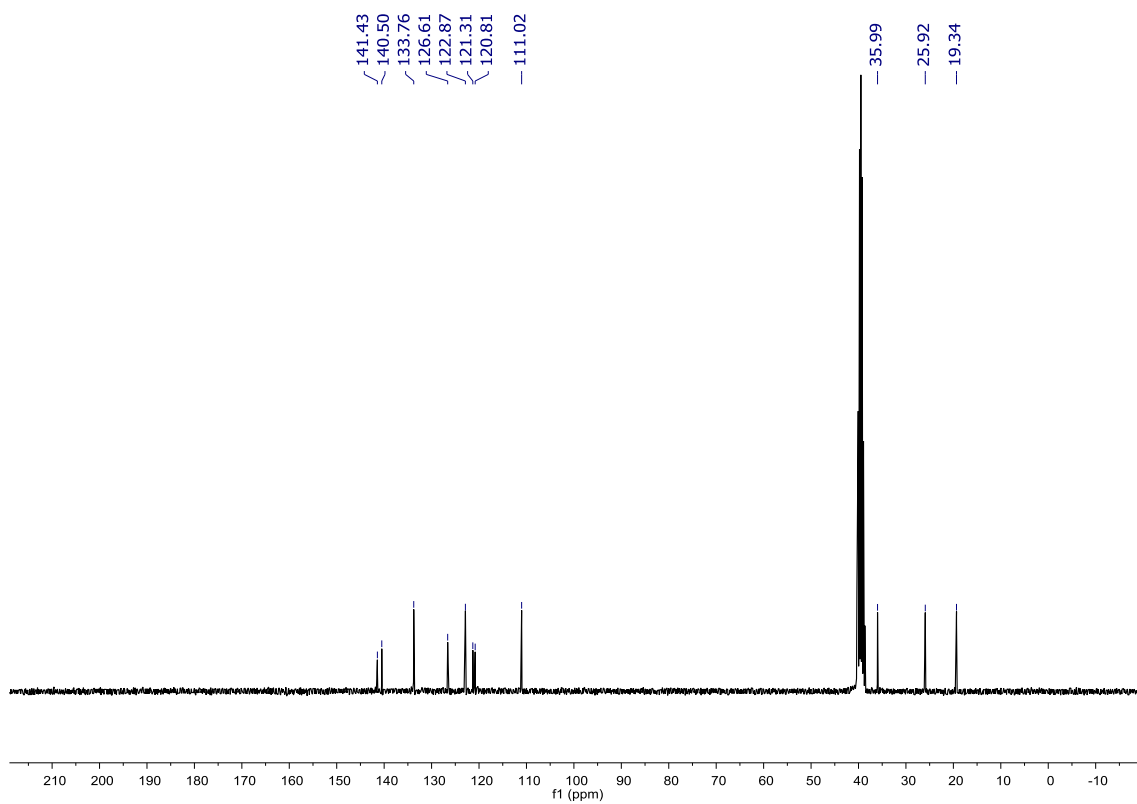


Figure 2 : Spectre RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) du composé 6a

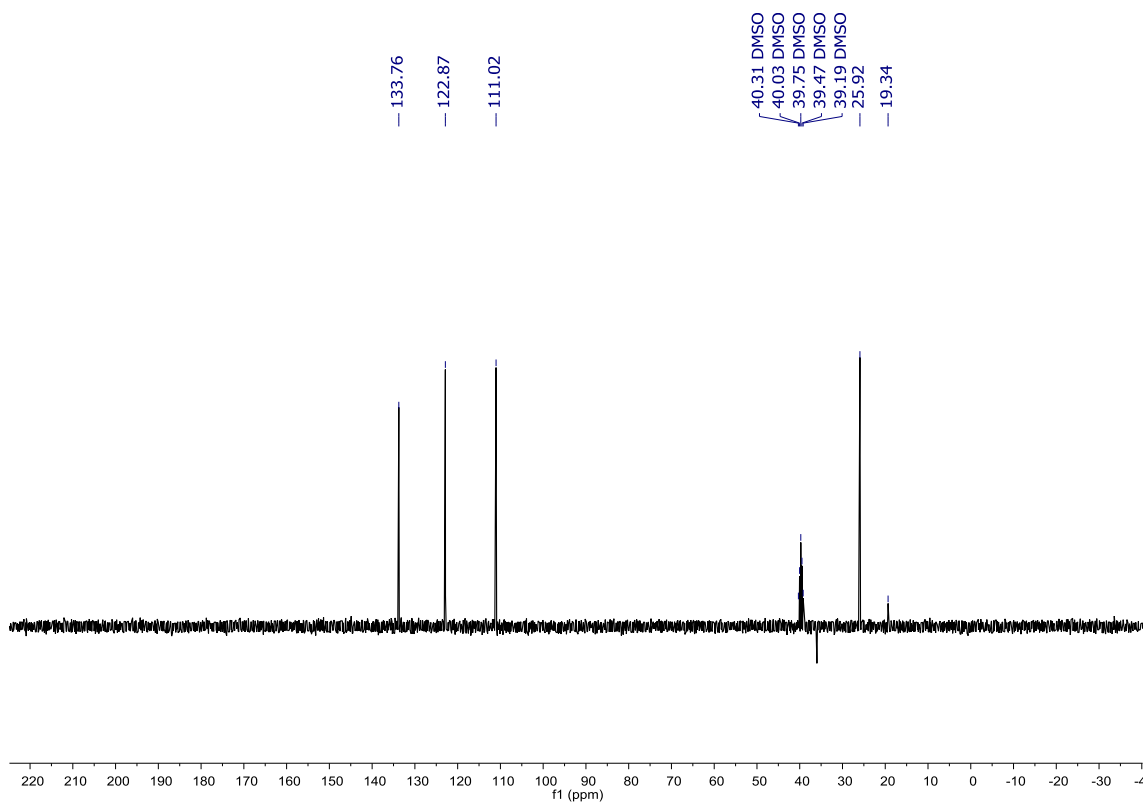


Figure 3 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d₆*) du composé **6a**

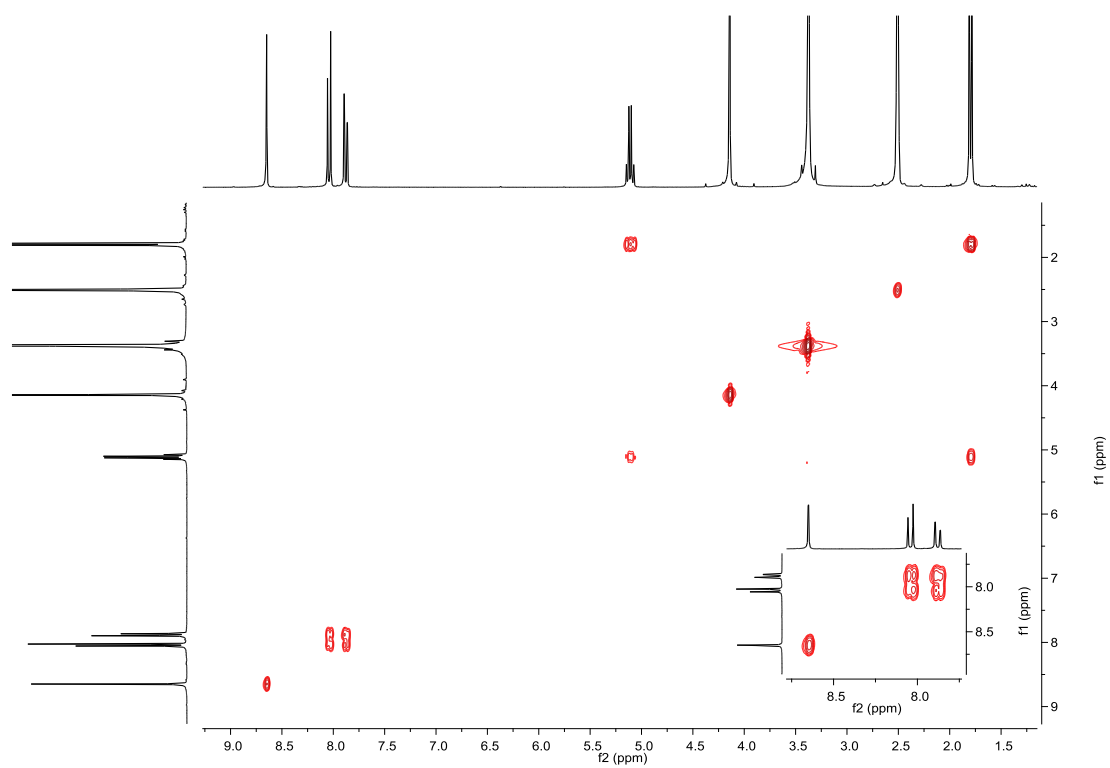


Figure 4 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d₆*) du composé **6a**

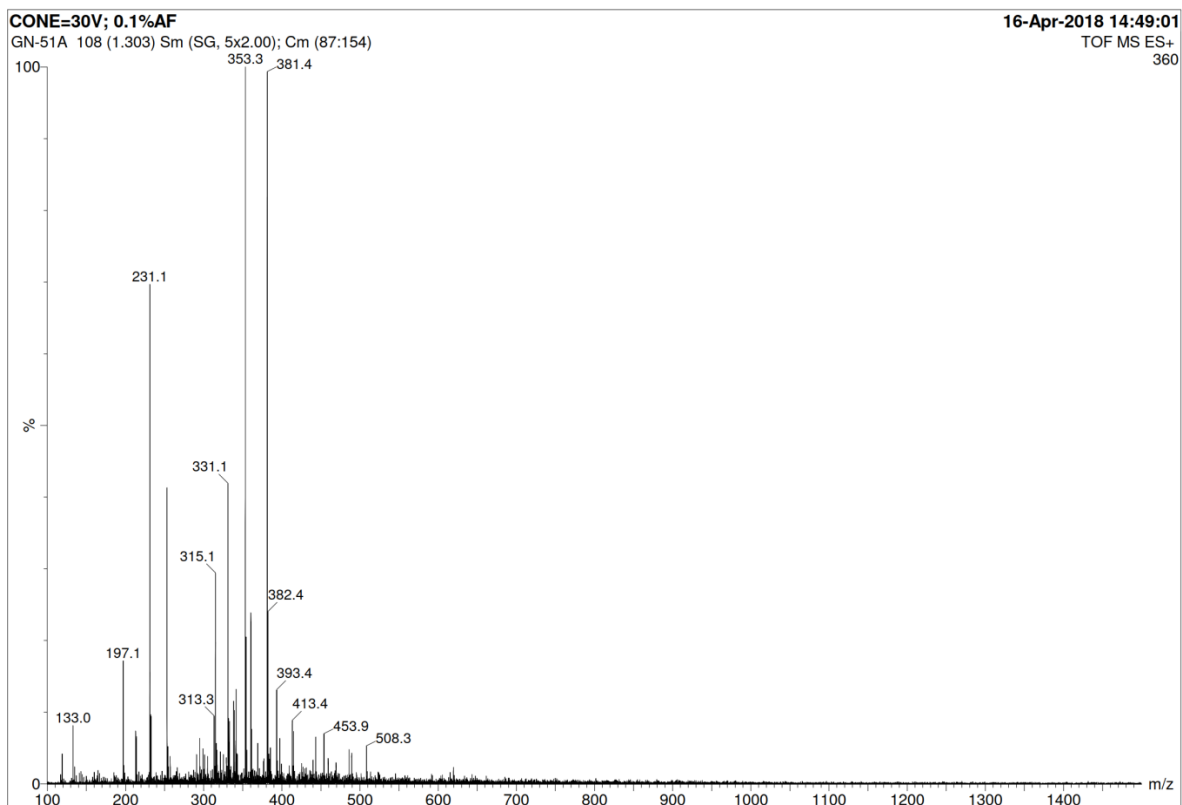


Figure 5 : Spectre de masse du composé **6a**

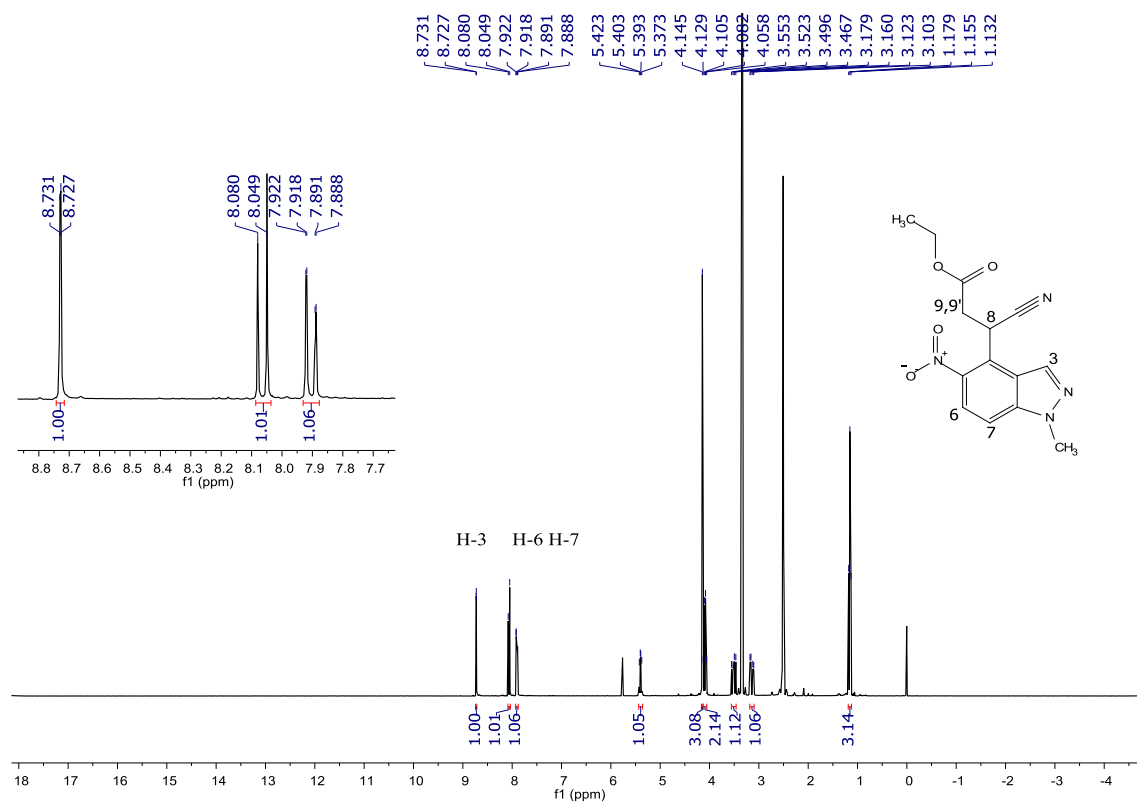


Figure 6 : Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6) du composé **6c**

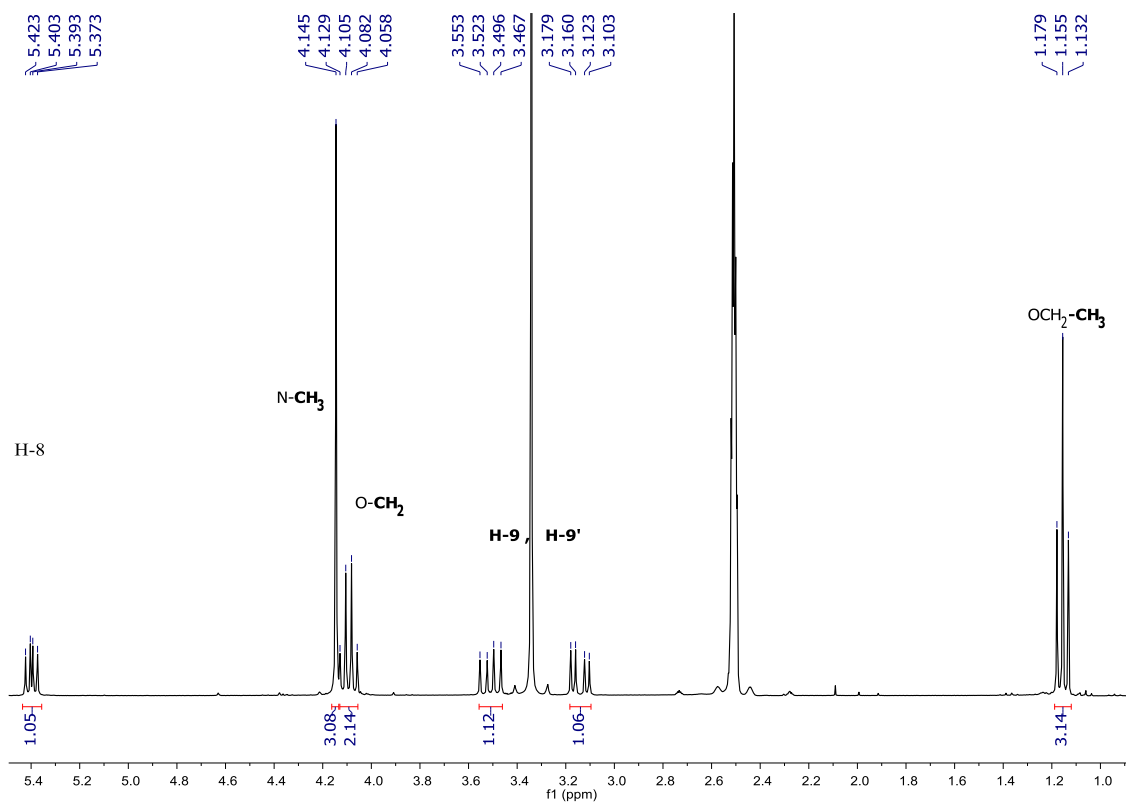


Figure 7 : Spectre partiel RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **6c**

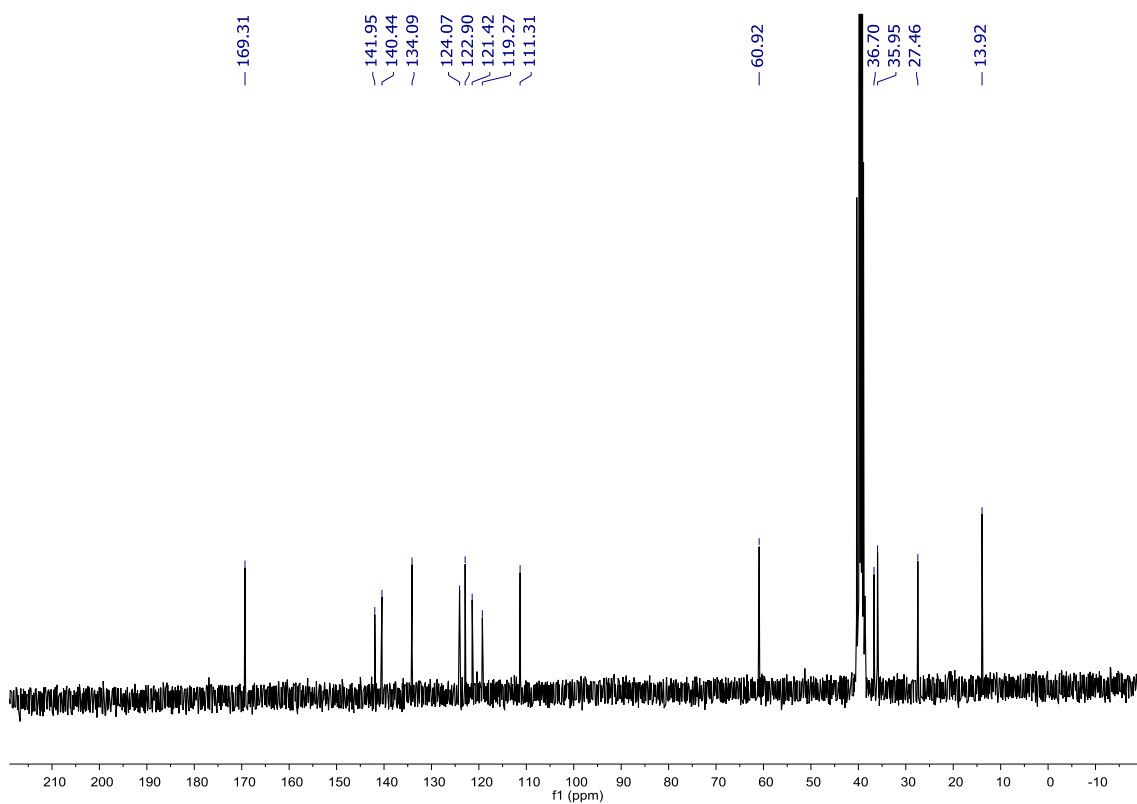


Figure 8 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **6c**

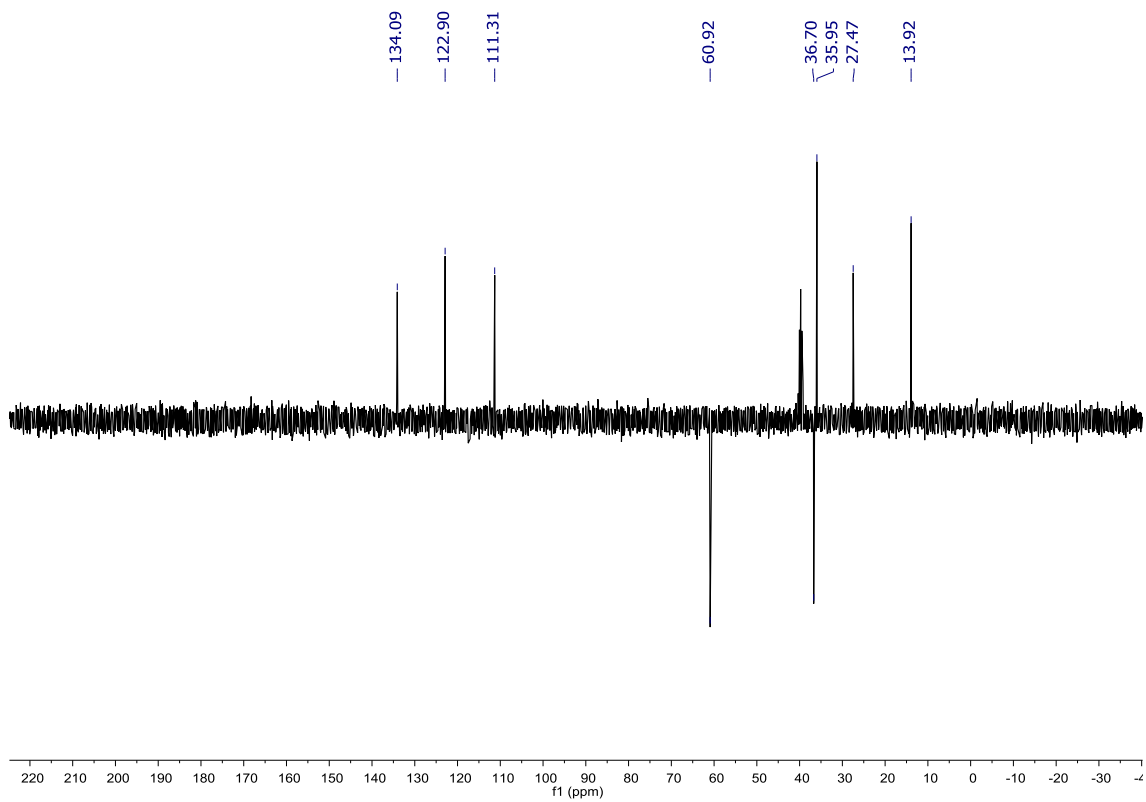


Figure 9 : Spectre RMN DEPT-135(*DMSO-d₆*) du composé **6c**

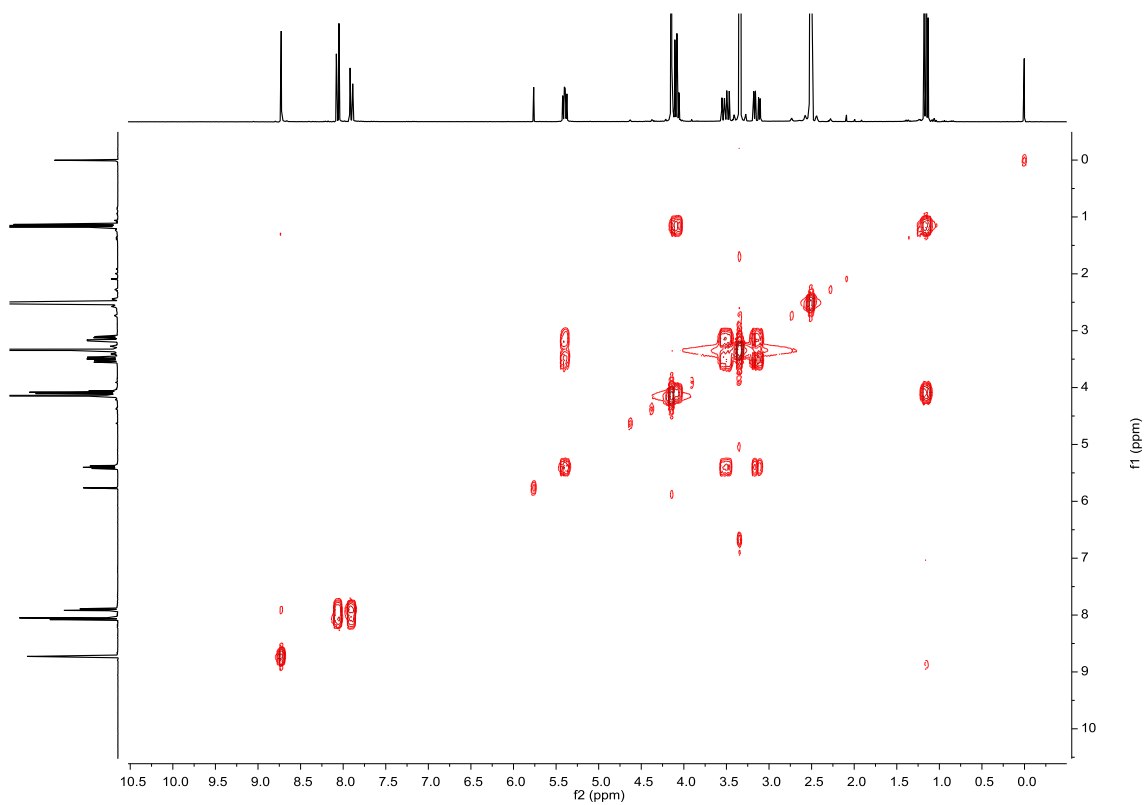


Figure 10 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d₆*) du composé **6c**

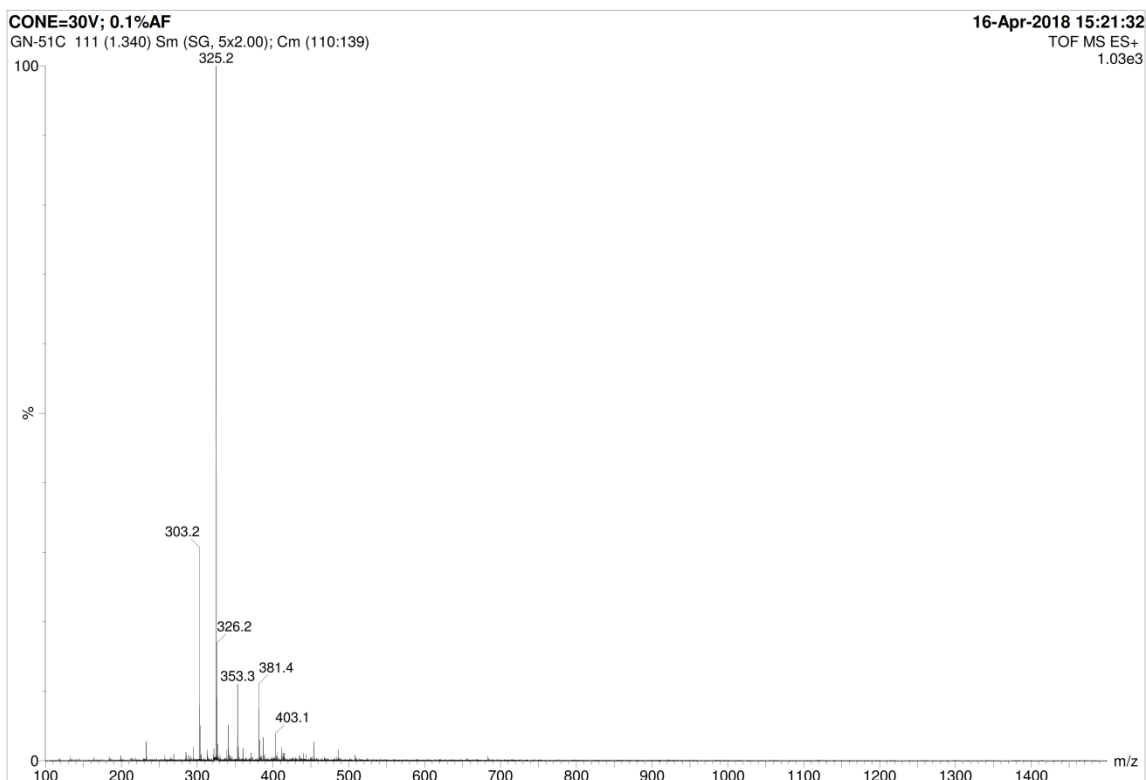


Figure 11 : Spectre de masse du composé **6c**

III- Condensation de Knoevenagel des *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles

Considérant la réactivité des deux nitroindazolylacétonitriles **4b** et **5b** est quasiment similaire, nous avons opté de travailler avec le dérivé **4b** afin d'étudier la condensation de Knoevenagel avec une série d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques comme indiqué sur le **tableau 2**. La réaction du composé **4b** avec l'arylaldehyde, en présence de la pipéridine dans l'éthanol à température ambiante pour une durée allant de 48 à 96 h, conduit à la formation des produits désirés **8a-l** avec d'excellents rendements (61-92%), **Schéma 5**.

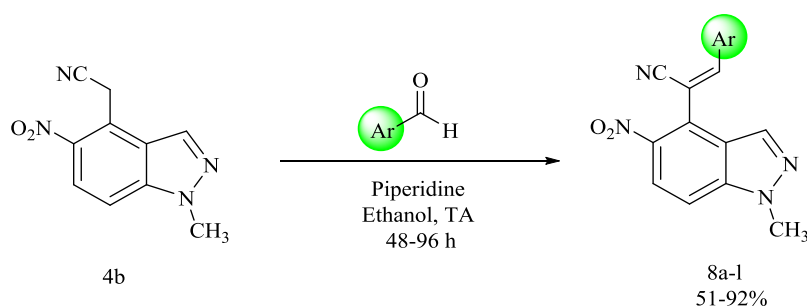
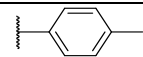
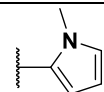
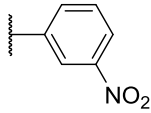
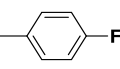
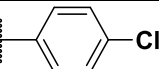
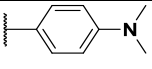
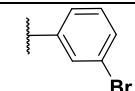
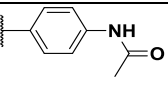
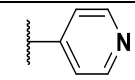
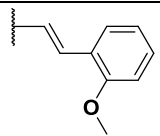
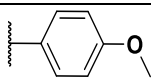
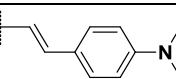


Schéma 5

Tableau 2 : Rendements des composés 8a-l

Entrée	ArCHO	Temps (h)	Pdt	(%)	Entrée	ArCHO	Temps (h)	Pdt	(%)
1		48	8a	91	7		96	8g	84
2		48	8b	79	8		48	8h	72
3		48	8c	87	9		96	8i	61
4		48	8d	72	10		48	8j	92
5		96	8e	65	11		72	8k	84
6		48	8f	76	12		72	8l	81

Dans le but de réduire le temps de la condensation, la réaction de l'indazole **4b** avec le *p*-tolylaldéhyde a été menée à reflux d'éthanol. Dans ces conditions, le composé **8a** a été isolé avec un très faible rendement après 24 h avec plusieurs produits de dégradation. Ce qui explique le choix d'effectuer toutes les réactions à température ambiante.

Les structures des composés **8a-l** obtenus de la condensation de Knoevenagel ont été élucidées par les techniques spectroscopiques, RMN 1D (^1H et ^{13}C) et 2D [COSY (^1H , ^1H), HSQC (^1H , ^{13}C) et HMBC (^1H , ^{13}C)] et la spectrométrie de masse. De plus, les structures des composés **8h** et **8l** ont été confirmées grâce aux études de diffraction des rayons X, **figure 12**.

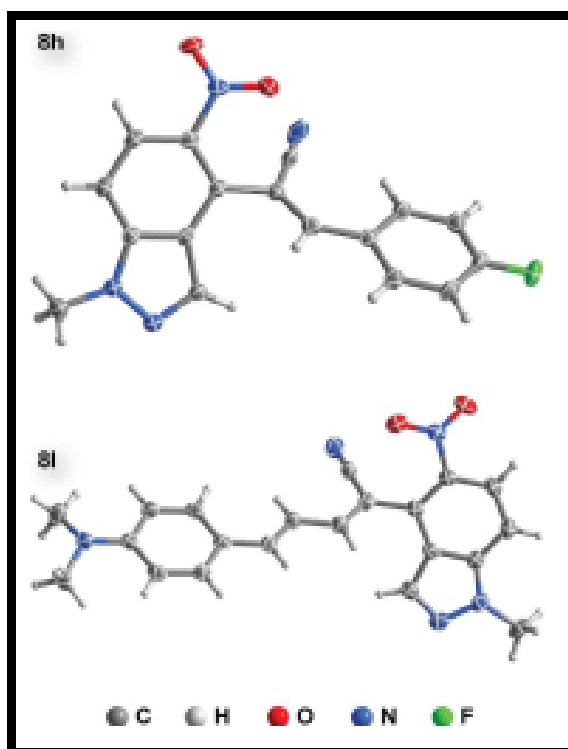
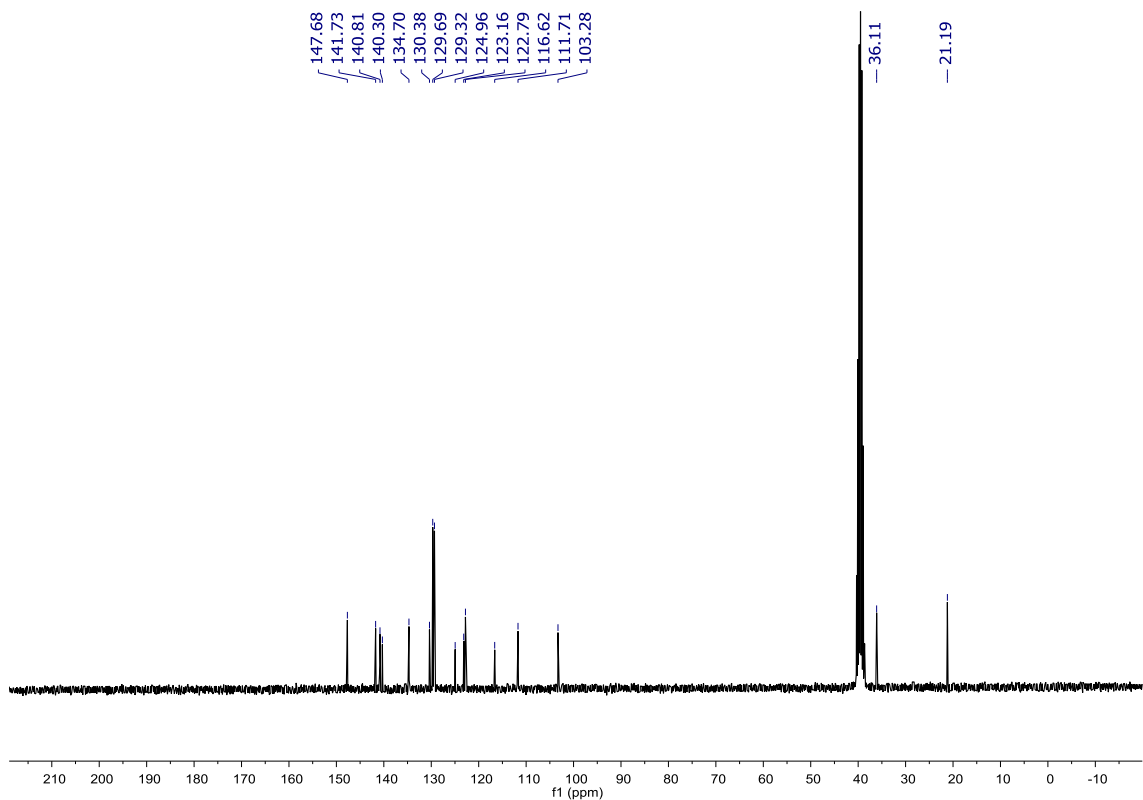
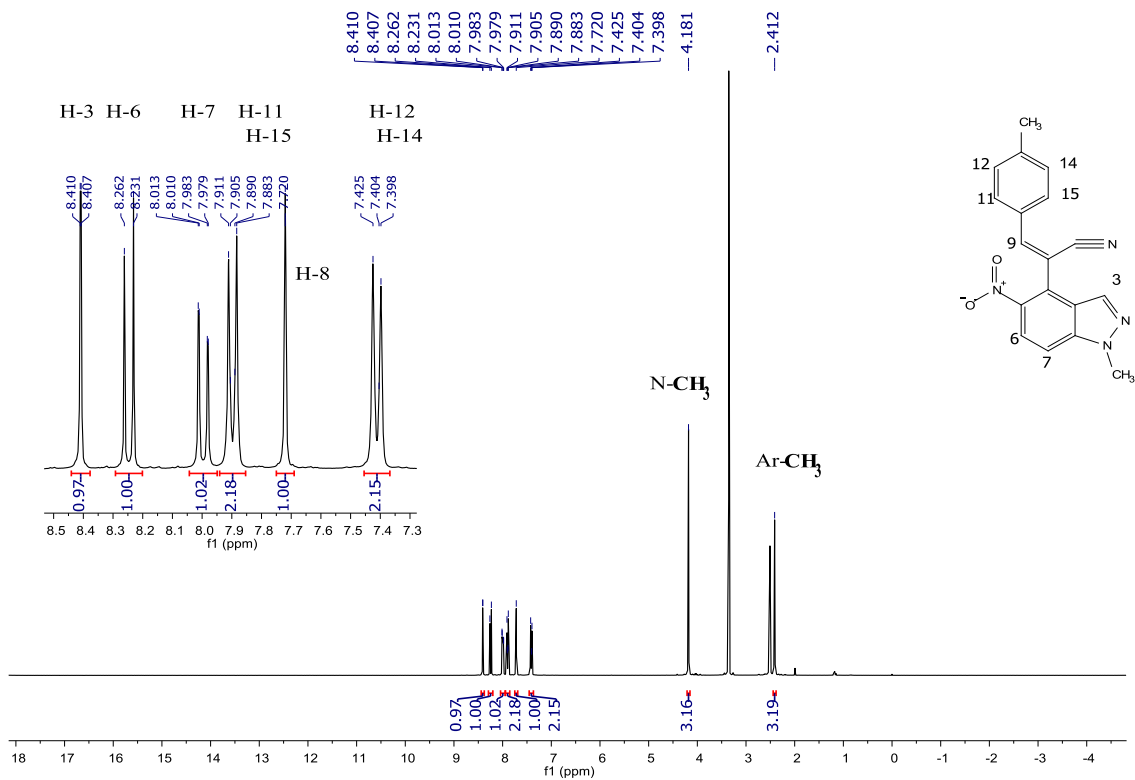


Figure 12 : Diagrammes ORTEP de (Z)-3-(4-fluorophényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1H-indazol-4-yl) acrylonitrile, **8h** et (2Z,4E)-5-(4-(diméthylamino)phényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1H-indazol-4-yl)penta-2,4- diénitrile, **8l**.

Les spectres RMN ^1H des dérivés **8a-l** sont en accord avec les structures proposées. Concernant les composés **8a-j**, l'analyse spectrale montre la présence d'un singulet dans la zone aromatique 7.98-7.52 ppm qui correspond au proton vinylique. Pour les composés **8k** et **8l**, les protons du diène apparaissent sous forme de signaux multiplets entre 7.75 à 7.11 ppm. Les produits de condensation sont également confirmés par l'absence d'un singulet à la région aliphatique caractéristiques des protons $-\text{CH}_2$ du groupement acétonitrile.

Dans les **figures 13-20**, nous présentons les spectres RMN et masse du composé **8a**.



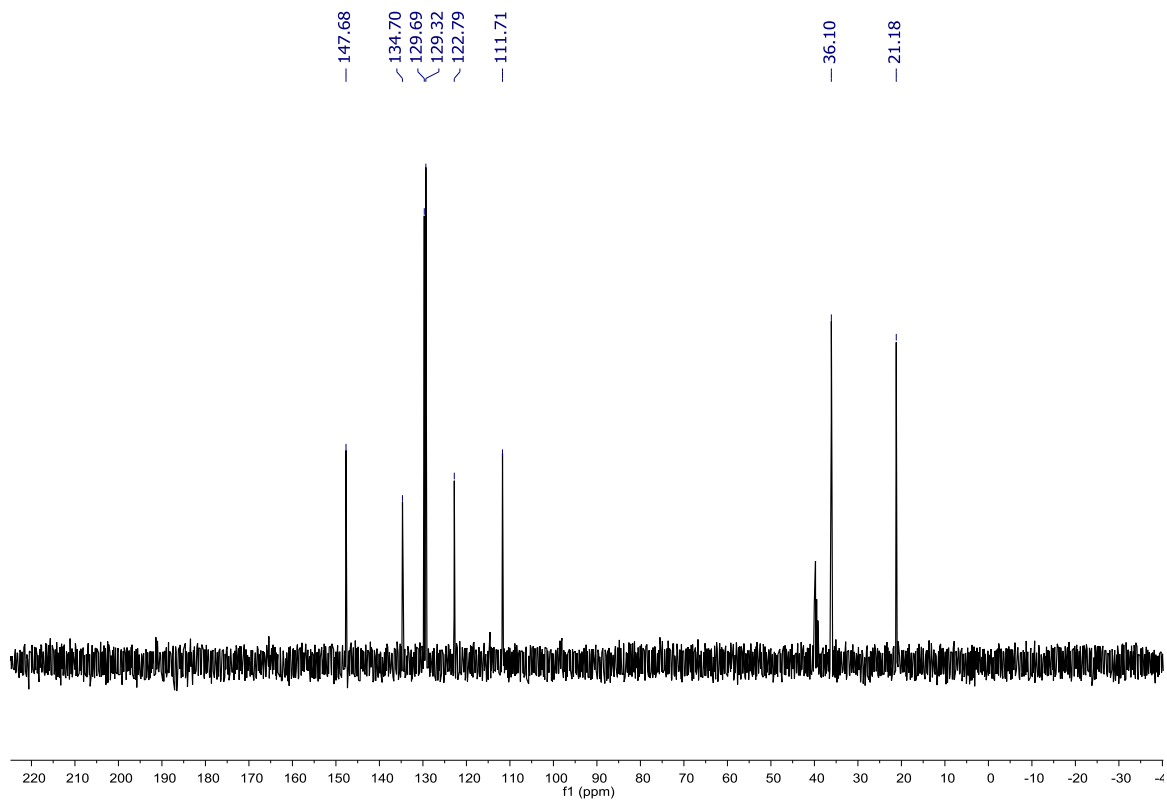


Figure 15 : Spectre RMN DEPT-135 (*DMSO-d*₆) du composé **8a**

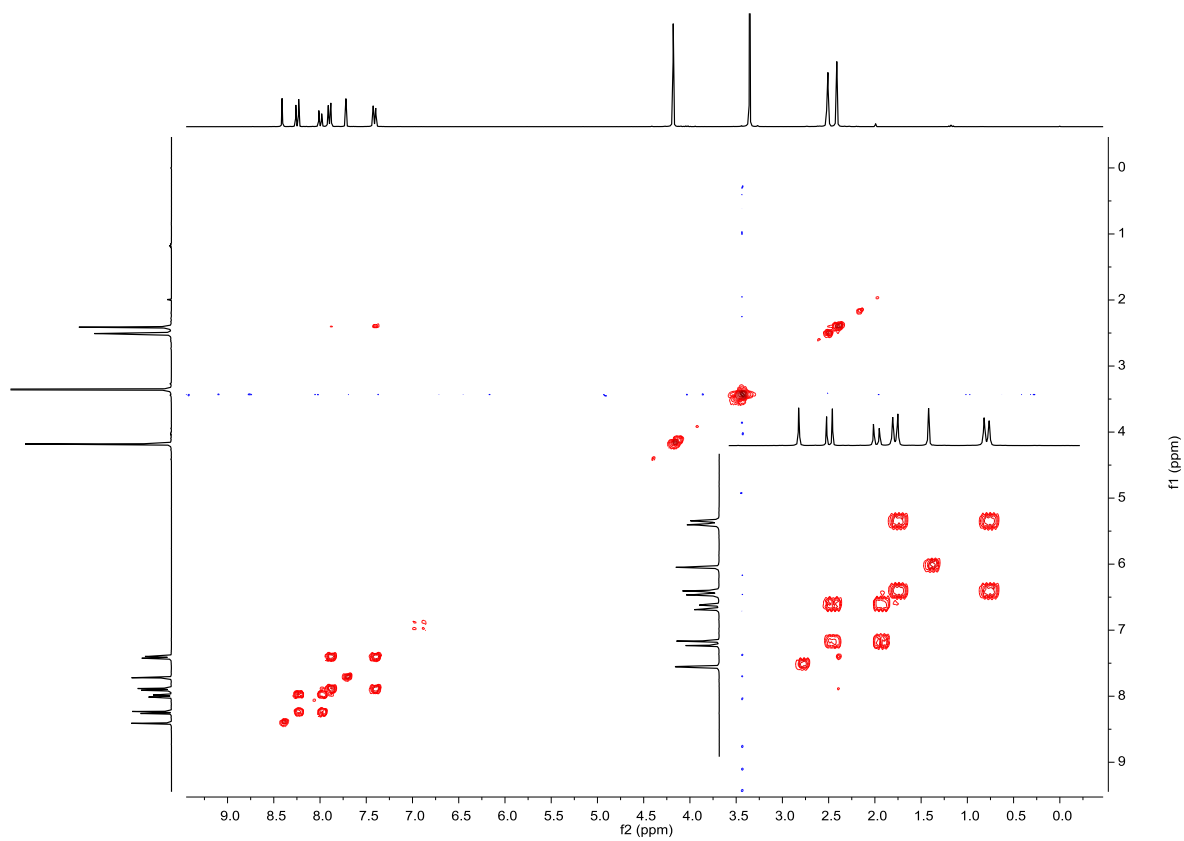


Figure 16 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d*₆) du composé **8a**

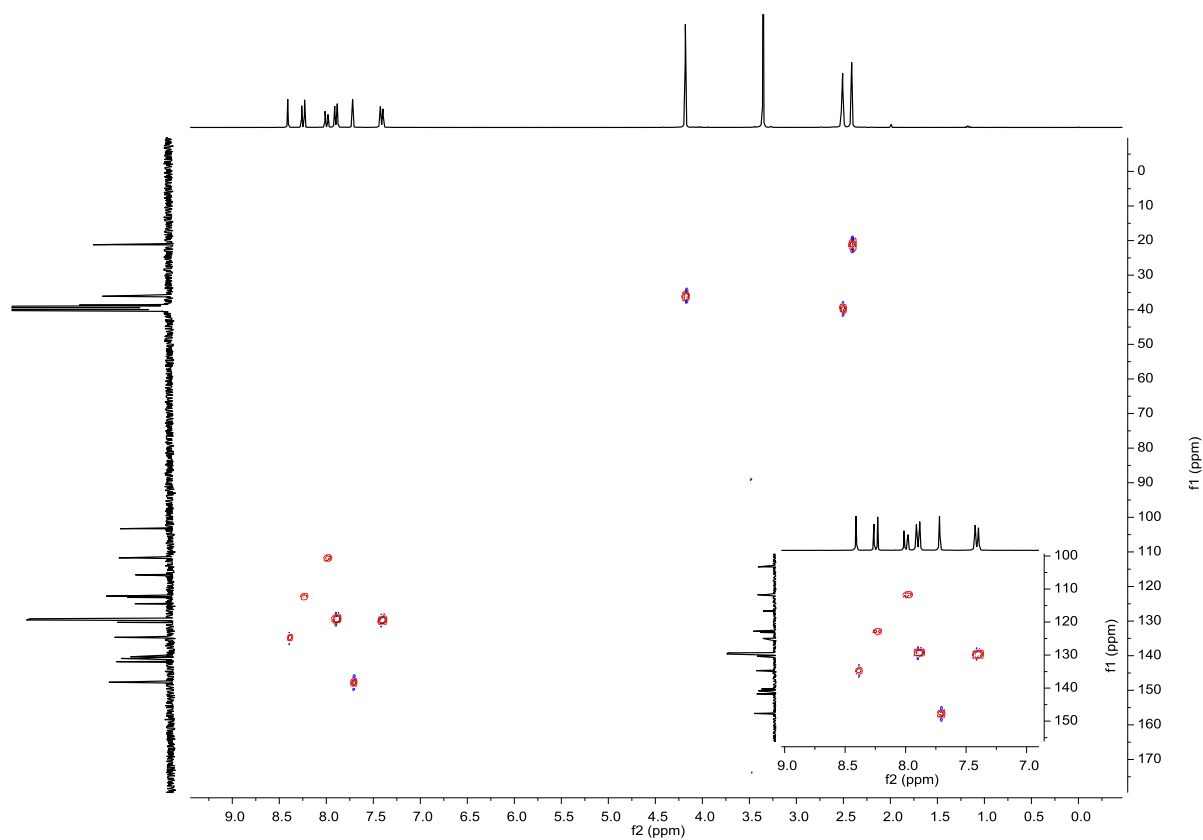


Figure 17 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC (*DMSO-d*₆) du composé **8a**

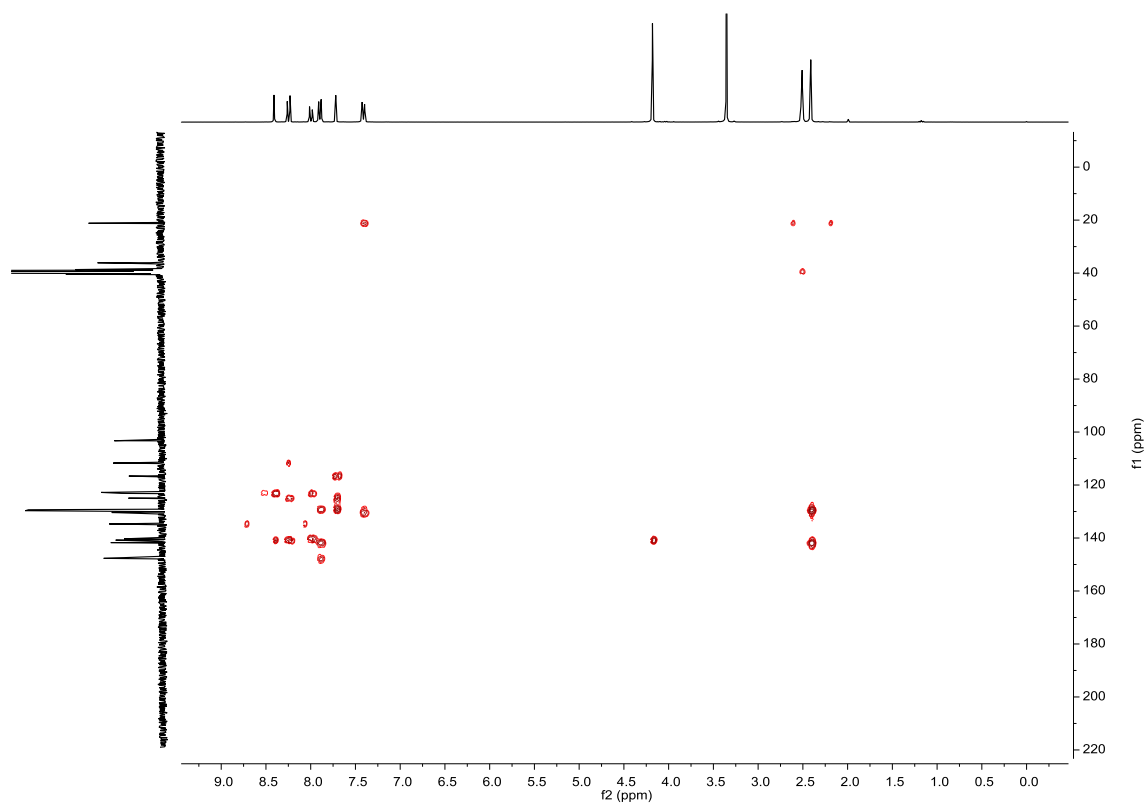


Figure 18 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HMBC (*DMSO-d₆*) du composé **8a**

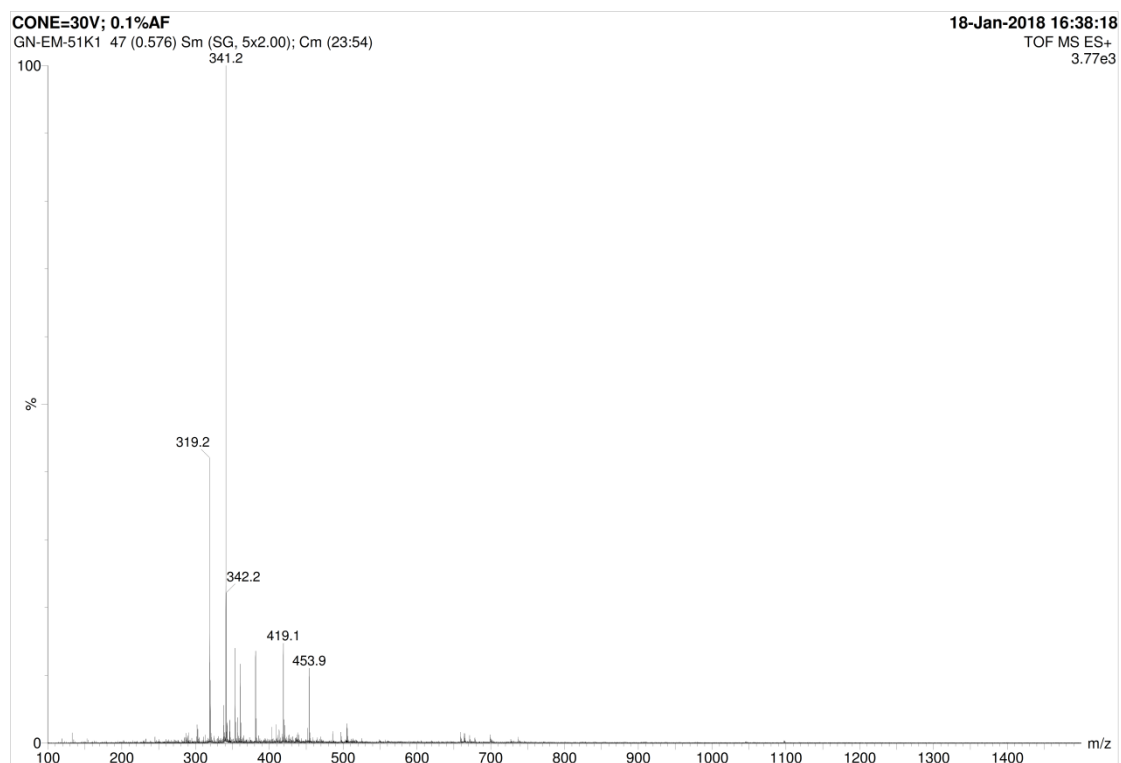


Figure 19 : Spectre de masse du composé **8a**

IV- Réaction en cascade Knoevenagel et Pinner des *N*-méthyl-nitroindazoly-acétonitriles

En tenant compte du bon déroulement des réactions de condensation précédentes, nous avons pensé à appliquer les mêmes conditions de Knoevenagel en utilisant l'*o*-hydroxybenzaldéhyde comme aldéhyde **Schéma 6**. Après 10 min de réaction, nous avons observé la formation d'un nouveau dérivé inattendu **9** avec un rendement de 88%.

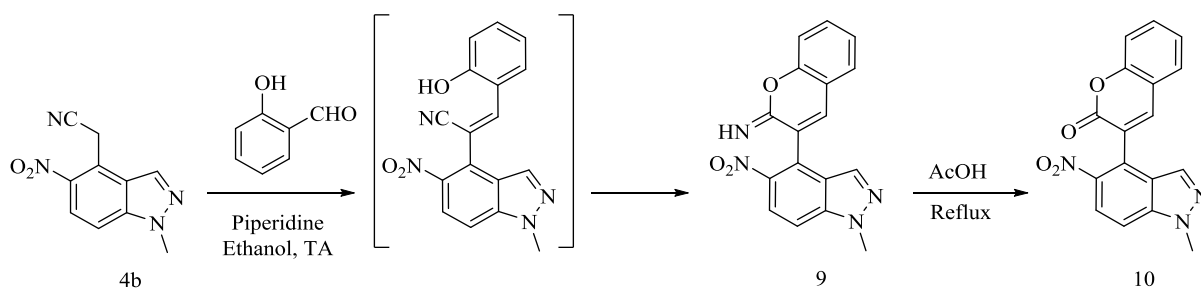
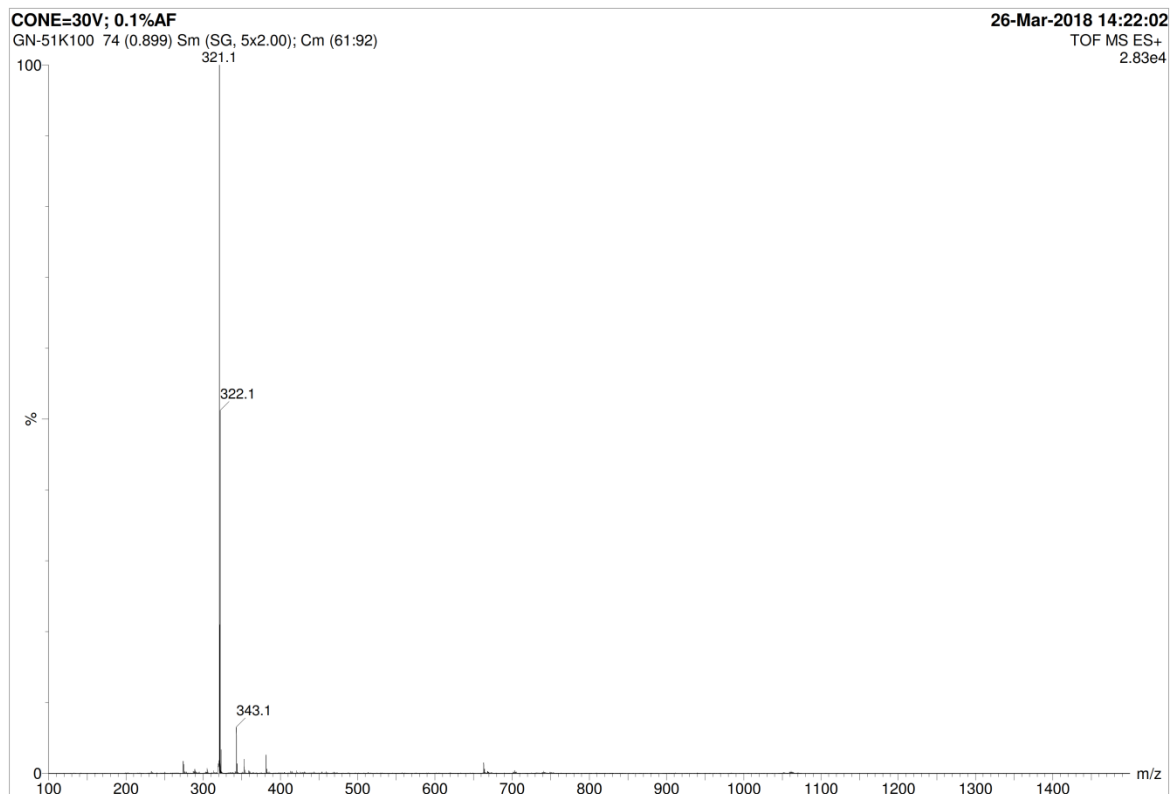
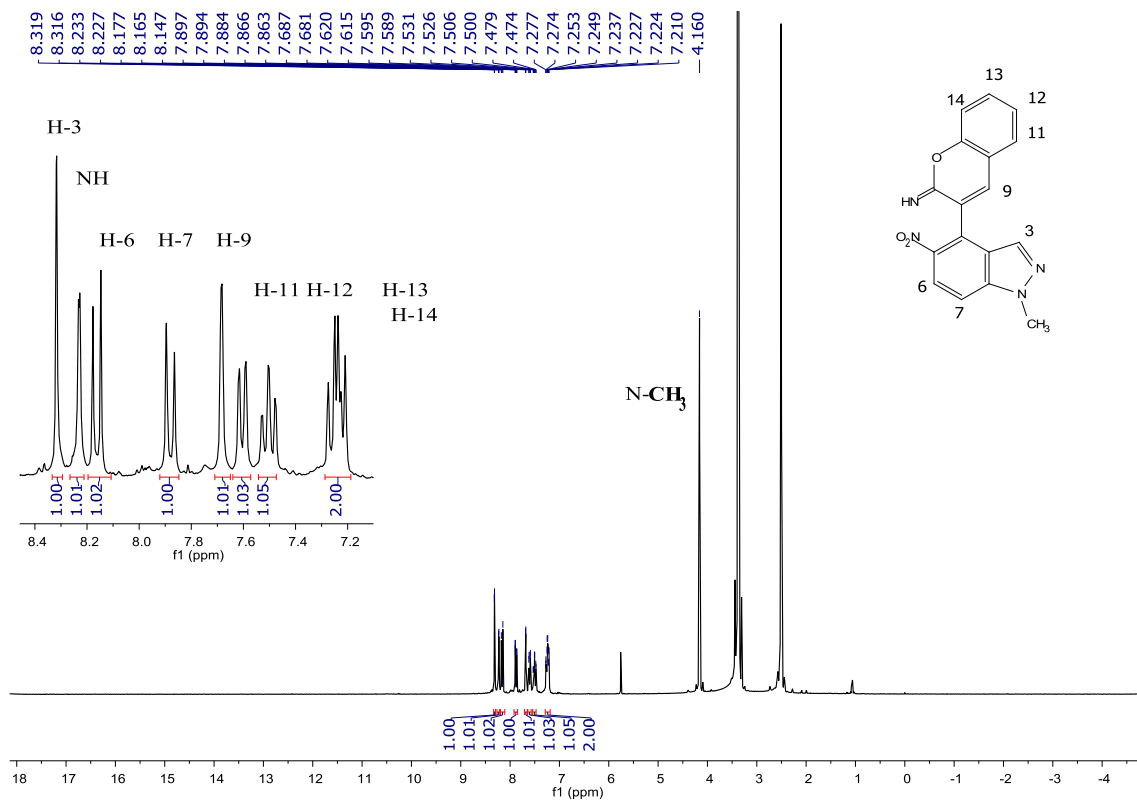


Schéma 6

La structure de ce nouveau dérivé a été établie grâce à la RMN et la spectroscopie de masse. Le spectre de masse montre l'ion $[M+H]^+$ à m/z 321,1 et le spectre RMN 1H révèle un singulet à 8.22 ppm correspondant au proton imine. **Figure 20-21**



Le traitement du dérivé **9** avec l'acide acétique à reflux, a conduit à la formation instantanée de la chroménone correspondante **10** avec un excellent rendement (94%). Le spectre de masse du nouveau produit **10**, présente un pic à $m/z = 321,1$ correspondants à l'ion moléculaire $[M]^+$. Dans le spectre RMN 1H on note l'absence du proton imine. Dans le spectre RMN ^{13}C de l'imine **9**, le carbone $C=NH$ apparaît à 154.2 ppm. Cependant pour la chroménone **10**, le carbone du groupement carbonyle apparaît à environ 158.7 ppm. De plus, la structure du composé **10** a été confirmée par diffraction des rayons X.

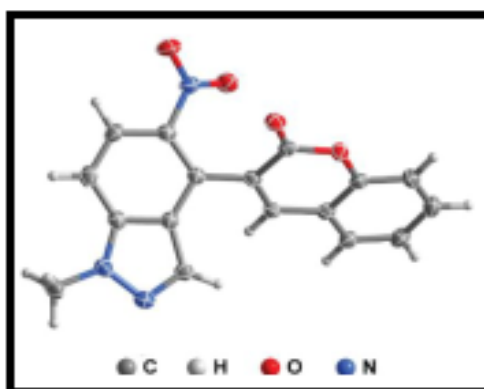


Figure 22 : Diagrammes ORTEP du 3-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-2*H*-chromèn-2-one, **10**

Les **figures 23-27**, représentent les spectres RMN et masse du composé **10**.

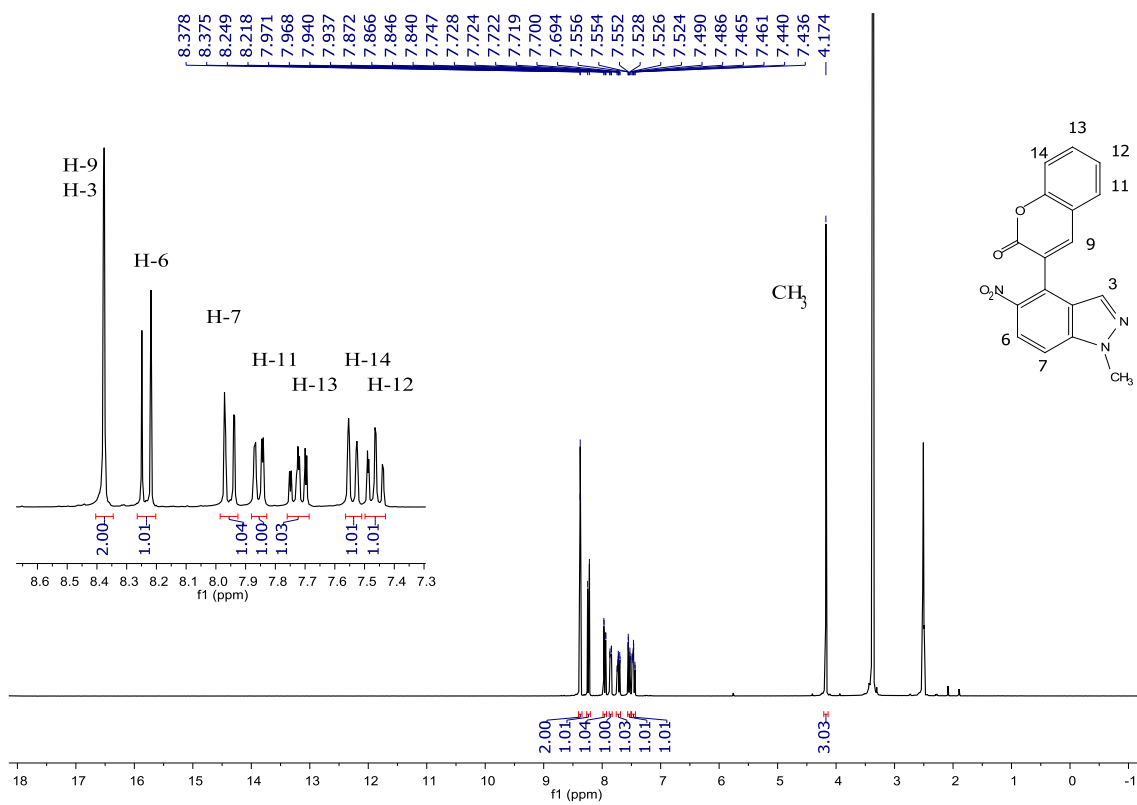


Figure 23 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) du composé 10

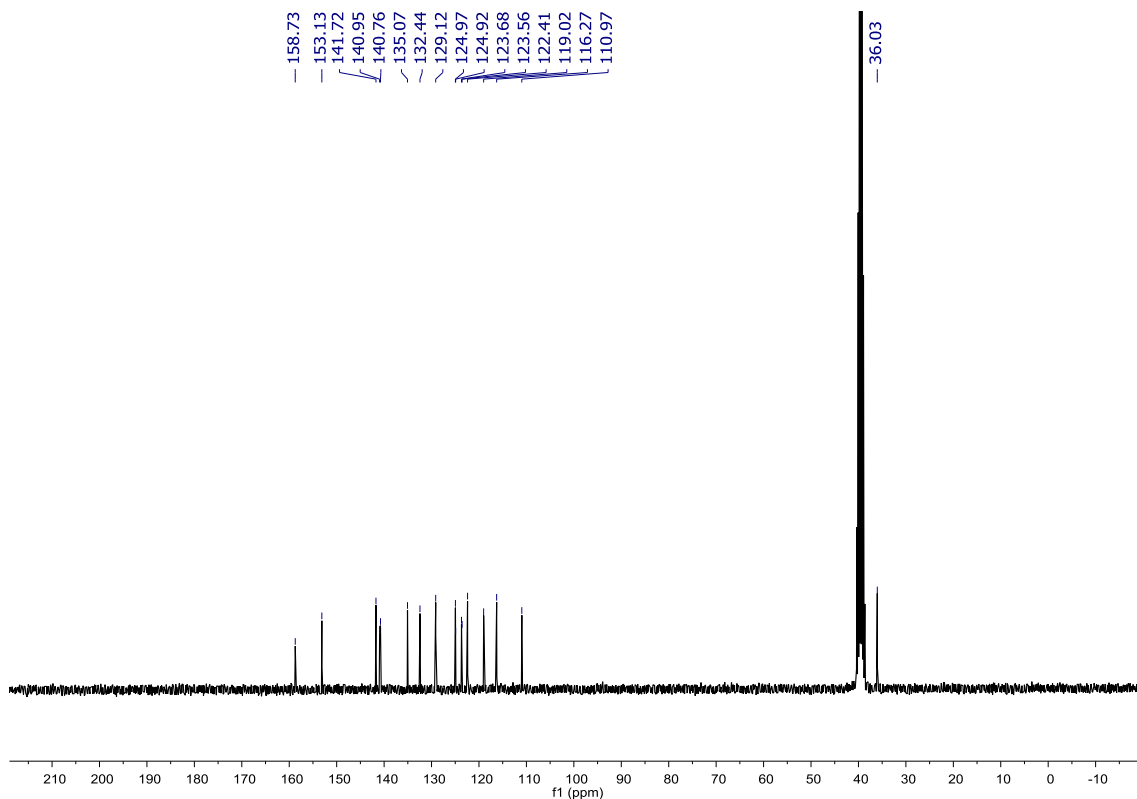


Figure 24 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$) du composé 10

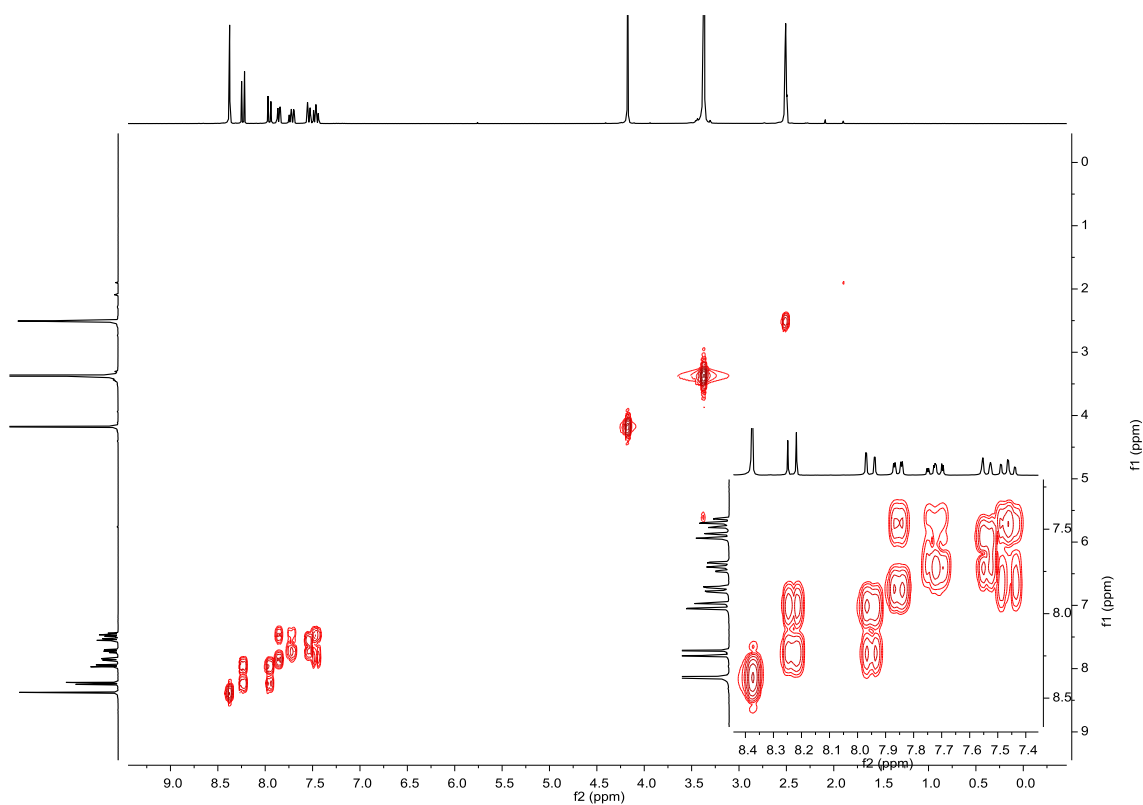


Figure 25 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d₆*) du composé **10**

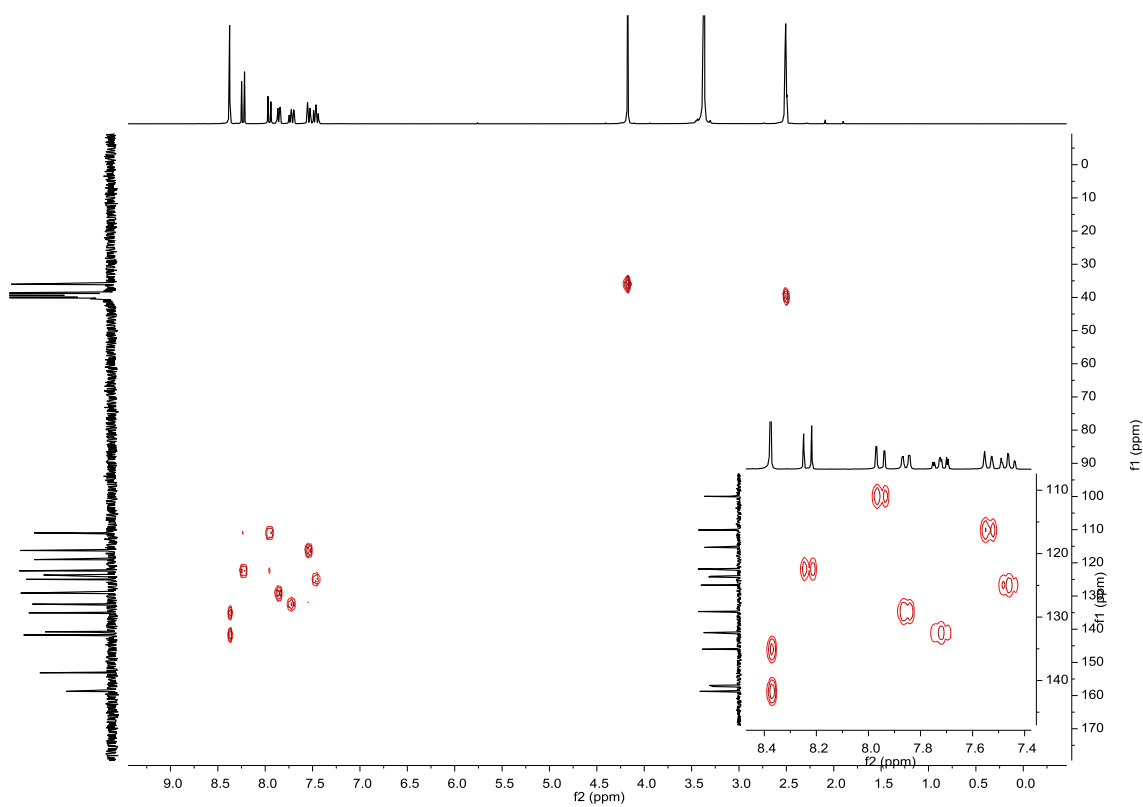


Figure 26 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC (*DMSO-d₆*) du composé **10**

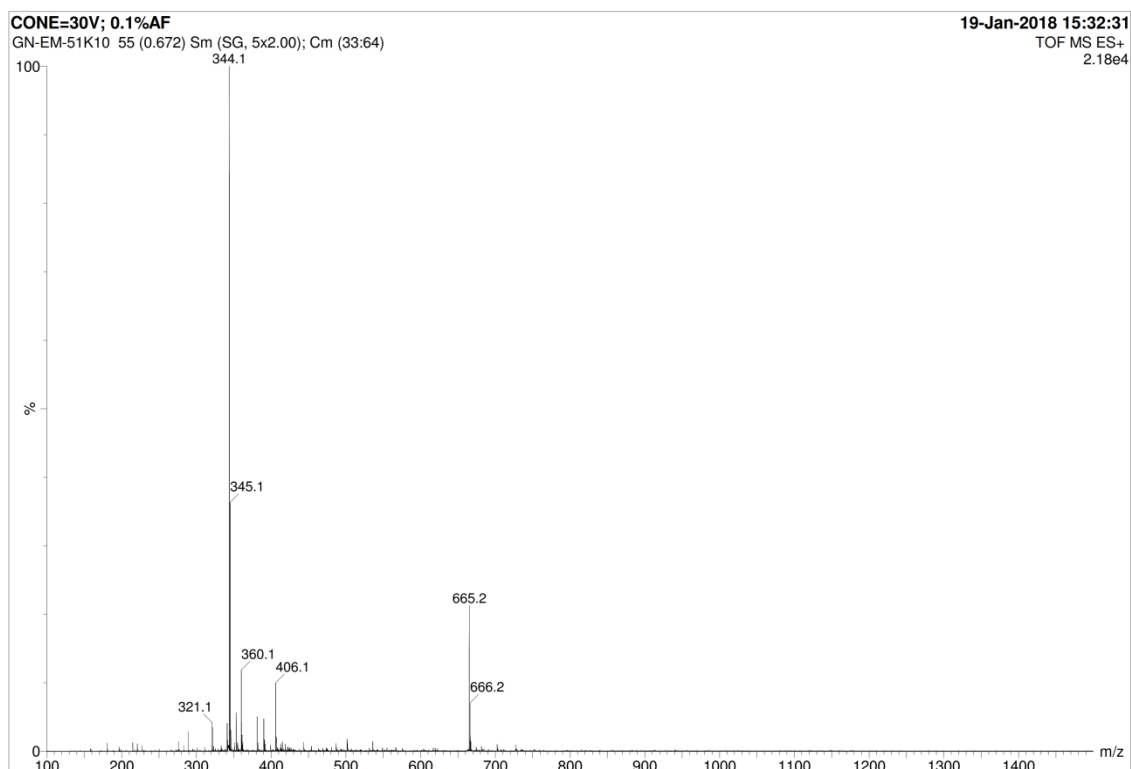


Figure 27 : Spectre de masse du composé **10**

Afin d'expliquer la formation du composé **10**, nous avons proposé le mécanisme représenté dans le **schéma 7**.

Le mécanisme proposé implique la condensation de Knoevenagel entre le salicylaldéhyde et le groupe méthylène actif du dérivé **4b**, suivi par une réaction de Pinner intramoléculaire. Dans cette étape, l'attaque nucléophile du groupe hydroxyle sur le groupe cyano conduit à la formation de la chromène-imine **9**. Après ce processus tandem, l'hydrolyse de l'imine dans des conditions acide en présence d'acide acétique permet la formation du noyau chromenone de l'indazole polysubstitué **10**.

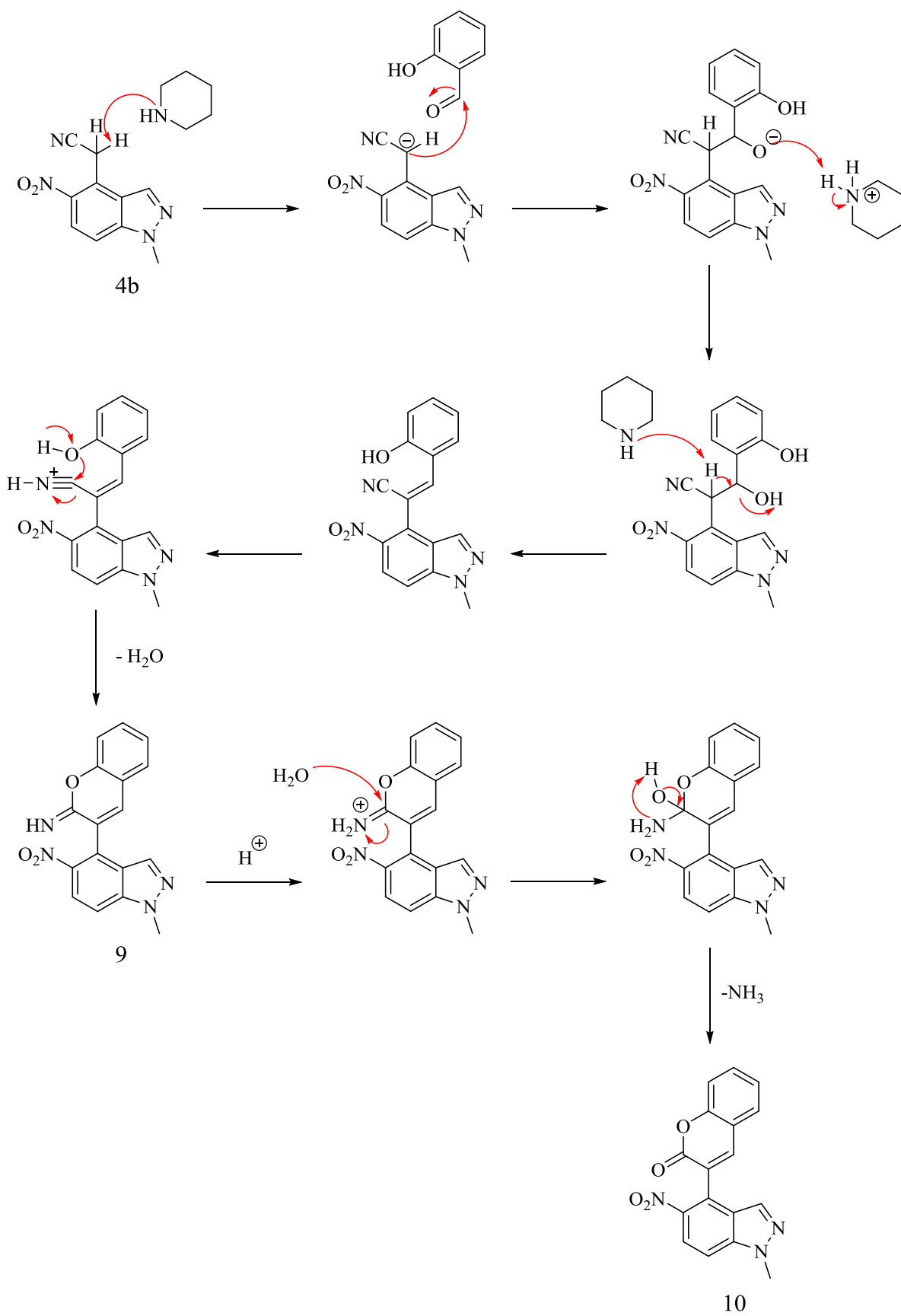


Schéma 7

Pour étudier l'effet de la position du groupe nitro de l'indazole sur l'orientation de la réaction de condensation avec le salicyaldéhyde, nous avons appliqué les conditions mises au point précédemment sur la série des *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles **4c-d** et **5a-c**, schéma 8. Ces conditions ont conduit aux nouveaux chromène-imines indazoles **13a-b** et **14a-c** désirées avec d'excellents rendements (83-92%).

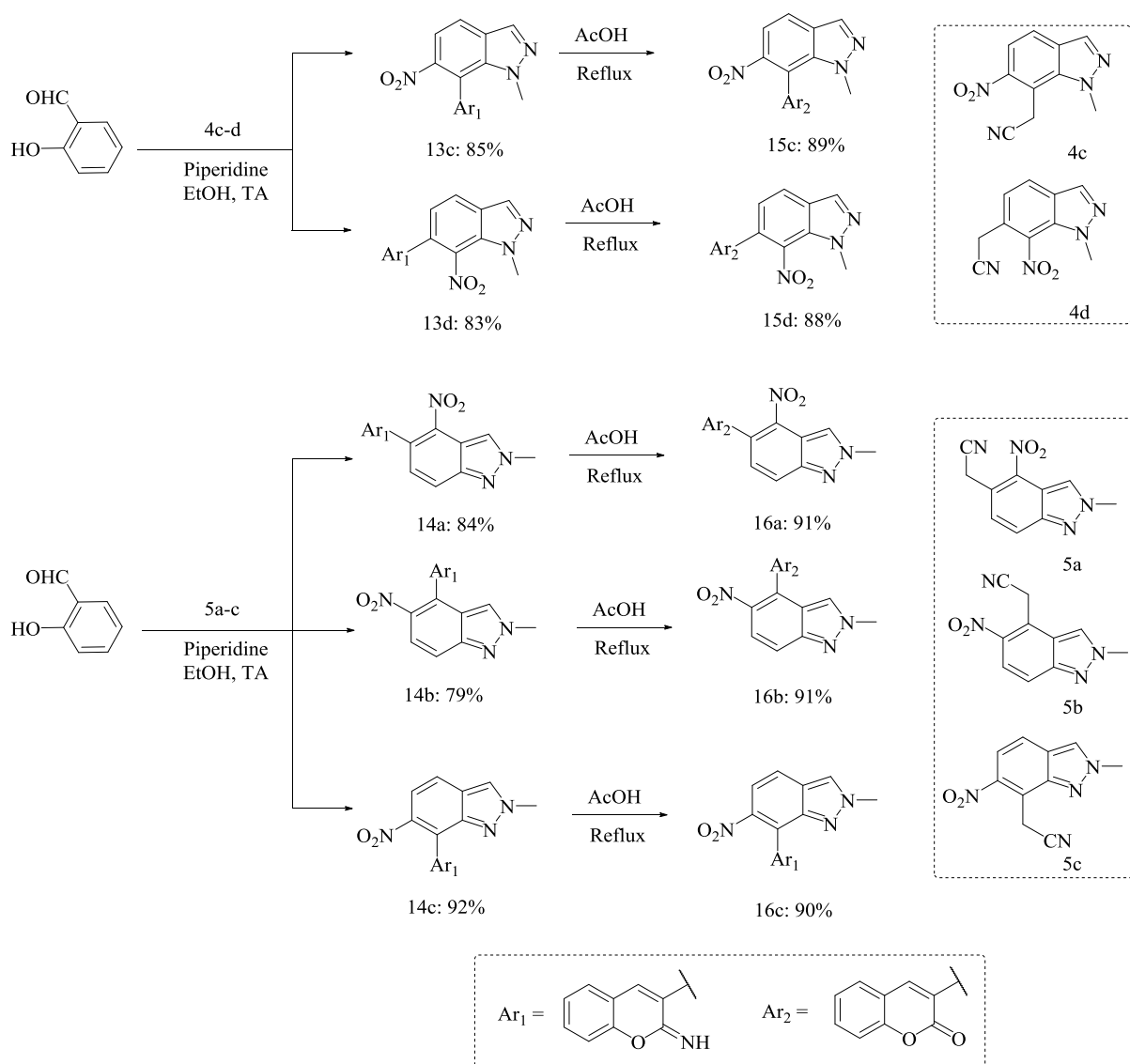


Schéma 8

L'hydrolyse acide de la fonction imine des dérivés **13** et **14** conduit aux chroménones-indazoles correspondantes **15a-d** et **16a-c** avec des rendements variant entre 88 à 91%. Toutes les structures des chroménone-imine-indazole et les dérivés chroménone-indazole ont été établies sur la base des données spectrales RMN (1D et 2D) et la spectrométrie de masse. Dans

les **figures 28 et 29**, nous présentons les spectres de masse et RMN ^1H des composés **14c** et **15**

a.

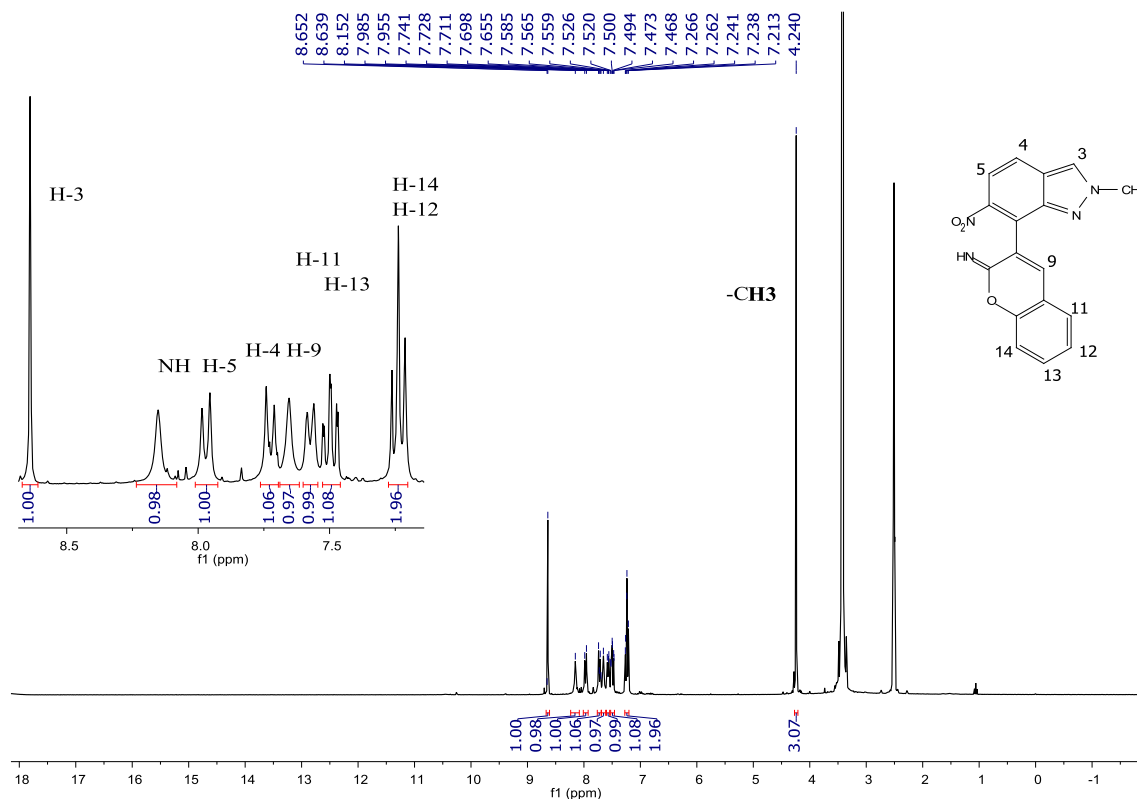


Figure 28 : Spectre RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) du composé **14c**

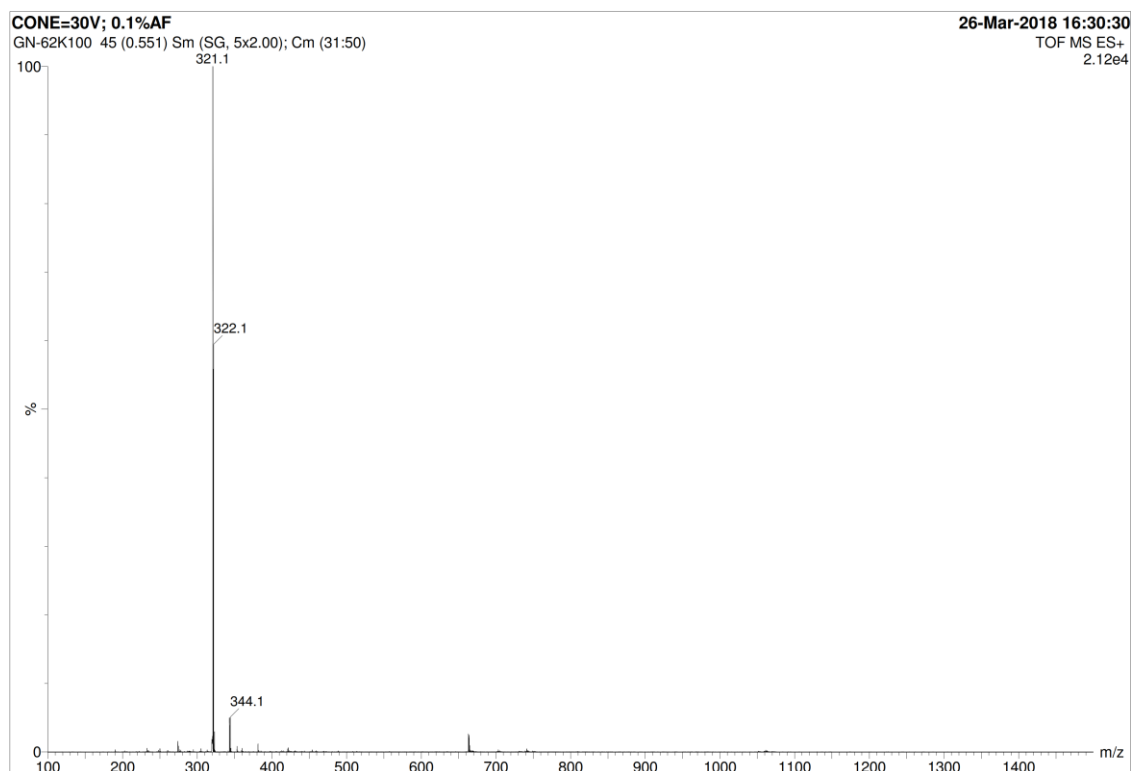


Figure 29 : Spectre de masse du composé **14c**

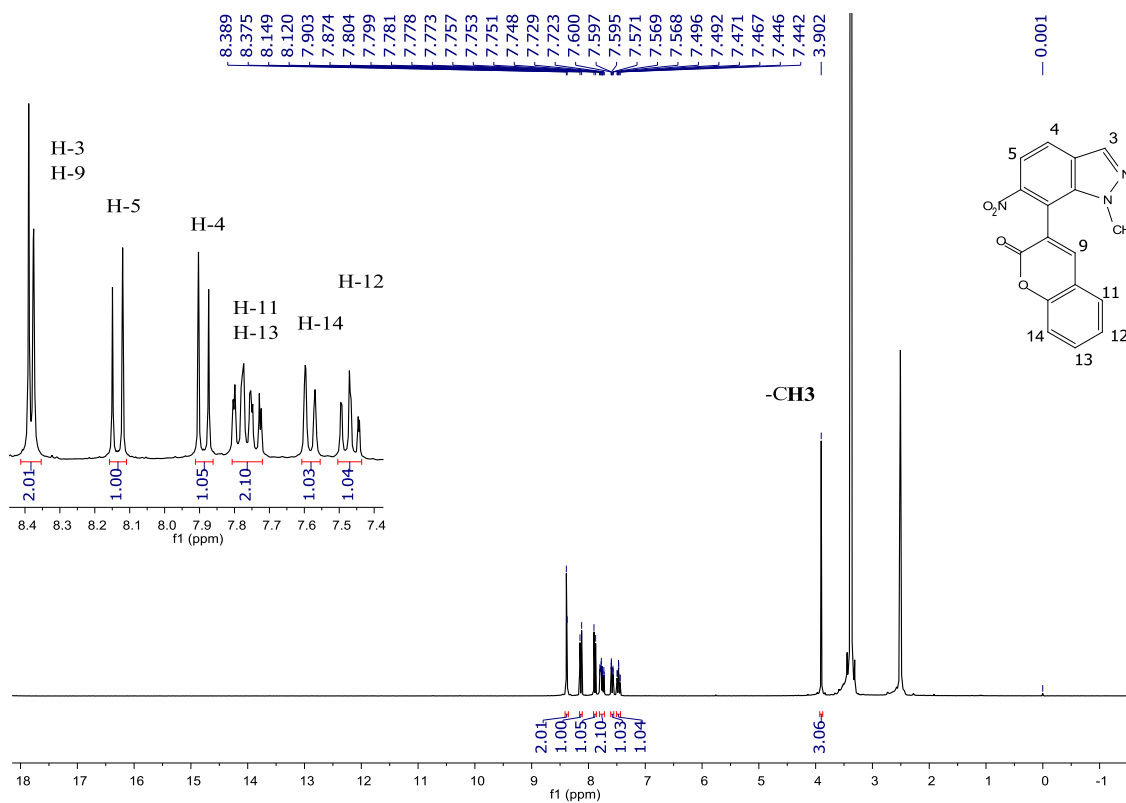


Figure 30 : Spectre RMN ^1H (DMSO-d_6) du composé 15a

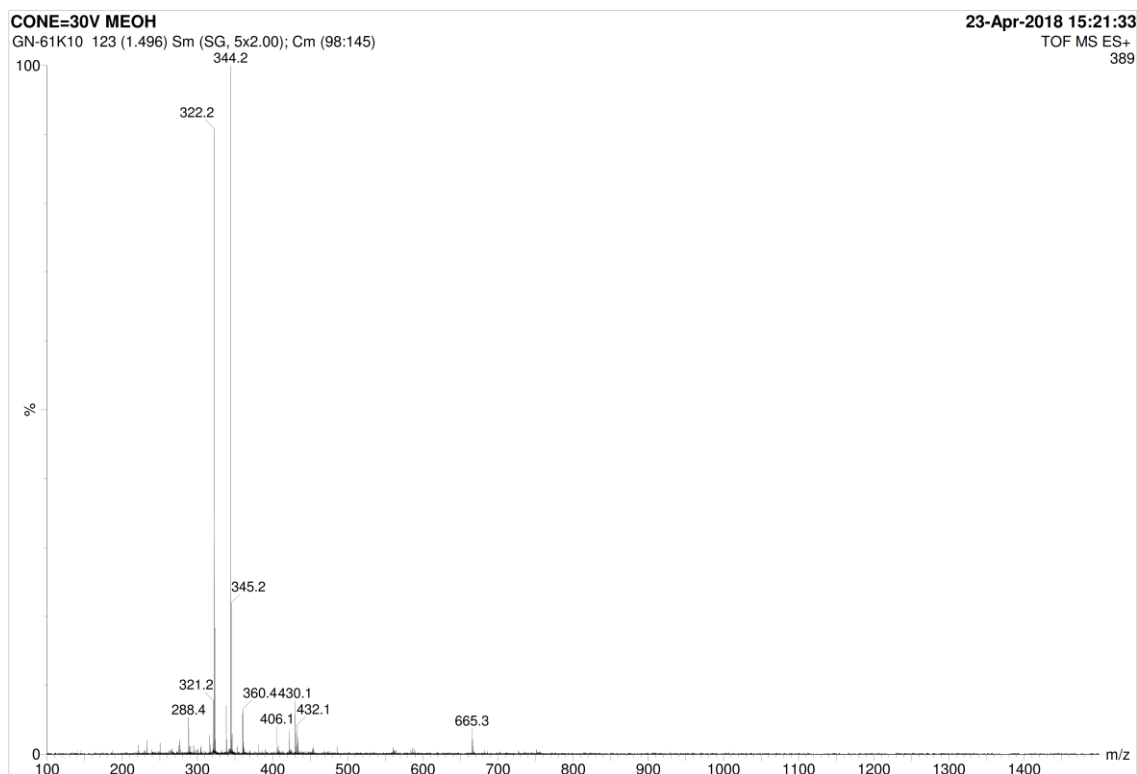


Figure 31 : Spectre de masse du composé 15a

V-Conclusion

Les résultats décrits dans ce chapitre montrent que les *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles **4b** et **5b** présentent d'excellents modèles pour la fonctionnalisation ultérieure de l'indazole via des procédures d'alkylation et de condensation.

Nous avons également constaté que ces nitroindazolylacétonitriles en présence de salicyaldéhyde permet de donner des chromène-imines après l'hydrolyse acide donne lieu à la chroménone correspondante. Cette réaction de Tandem Knoevenagel/Pinner a été étendue aux autres *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles d'une façon bien efficace afin de préparer une nouvelle série d'imines de chromène et des dérivés de la chroménone indazole.

Partie Expérimentale

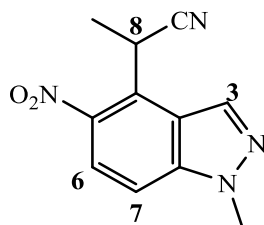
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-TottoliB-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , DMSO-d_6 et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospray (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Alkylation des dérivés de nitroindazole 4 et 5 : Procédure générale

Le nitroindazole **4b** (**5b**) (0.05 g, 0.23 mmol) a été dissous dans l'acétonitrile (5,0 ml). La base (DBU) (0.46 mmol) et l'agent alkylant adéquat (0.25 mmol) ont été ensuite ajoutés à cette solution. La réaction a été agitée à température ambiante pendant 24 h. Lorsque le produit de départ est consommé totalement, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice) en utilisant le mélange hexane/AcOEt (4: 1) comme éluant.

2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)propanenitrile, **6a**



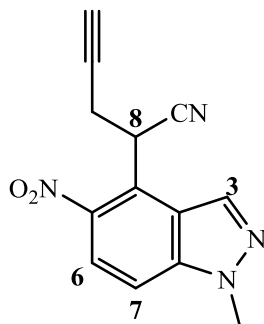
Rendement : 88%,

PF : 138-140 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.65 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.04 (H-6, d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88 (H-7, dd, $J = 9.1$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 5.11 (H-8, q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.14 (*N*-CH₃, s, 3H), 1.80 (-CH₃, d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.4 (C7a), 140.5 (C5), 133.7 (C3), 126.6 (C4), 122.8 (C6), 121.3 (C3a), 120.8 (CN), 111.0 (C7), 35.9 (*N*-CH₃), 25.9 (C8), 19.3 (-CH₃).

2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)pent-4-yne, **6b**



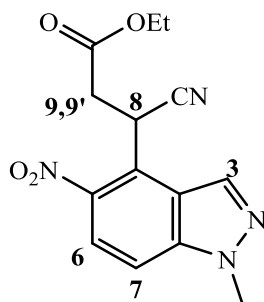
Rendement : 81 %

PF : 134-136 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.71 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 5.31 (H-8, dd, $J = 7.8$ Hz et 6.5 Hz, 1H), 4.14 (*N*-CH₃, s, 3H), 3.35-3.07 (H-9, H-9', H-10, m, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.8 (C7a), 140.4 (C5), 134.3 (C3), 123.9 (C4), 123.0 (C6), 121.7 (C3a), 119.0 (CN), 111.3 (C7), 79.5 (C10), 75.1 (C11), 35.9 (*N*-CH₃), 31.2 (C8), 22.9 (C9).

Ethyl-3-cyano-3-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)propanoate, **6c**



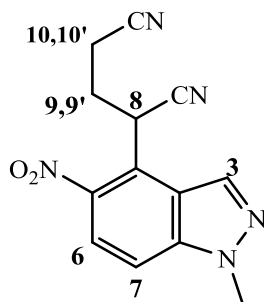
Rendement : 92%

PF : 129-131 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.73 (H-3, d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.06 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.90 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.40 (H-8, q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.15 (*N*-CH₃, s, 3H), 4.09 (O-CH₂, q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.51 (H-9, dd, $J = 17.0$ Hz et 9.0 Hz, 1H), 3.14 (H-9', dd, $J = 17.0$ Hz et 9.0 Hz, 1H), 1.16 (-CH₃, t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 169.3 (C10), 141.9 (C7a), 140.4 (C5), 134.0 (C3), 124.0 (C4), 122.9 (C6), 121.4 (C3a), 119.2 (CN), 111.3 (C7), 60.9 (O-CH₂), 36.7 (C9), 35.9 (*N*-CH₃), 27.4 (C8), 13.9, (-CH₃).

2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)pentanedinitrile, **6d**



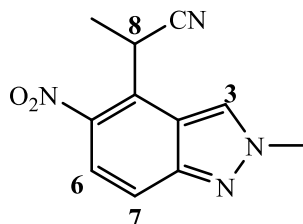
Rendement : 69%

PF : 174-176 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.70 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 5.16 (H-8, q, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.15 (*N*-CH₃, s, 3H), 2.84-2.76 (H-10,10', m, 2H), 2.69-2.61 (H-9, m, 1H), 2.39-2.35 (H-9', m, 1H).

¹³C RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 141.8 (C7a), 140.5 (C5), 133.9 (C3), 124.08 (C4), 123.0 (C6), 121.6 (C3a), 119.1 (CN), 118.8 (CN), 111.4 (C7), 36.0 (*N*-CH₃), 30.7 (C8), 28.4 (C10), 15.0 (C9).

2-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)propanenitrile, **7a**



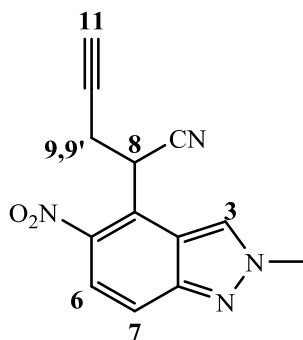
Rendement : 86 %

PF : 125-127 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.10 (H-3, s, 1H), 7.80 (H-6, H-7, s, 2H), 5.05 (H-8, q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.29 (*N*-CH₃, s, 3H), 1.78 (CH₃, d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 148.3 (C7a), 141.6 (C5), 128.2 (C3), 127.1 (C4), 121.5 (C6), 120.7 (C3a), 118.8 (CN), 118.3 (C7), 40.8 (*N*-CH₃), 26.2 (C8), 19.0 (CH₃).

2-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)pent-4-ynenitrile, **7b**



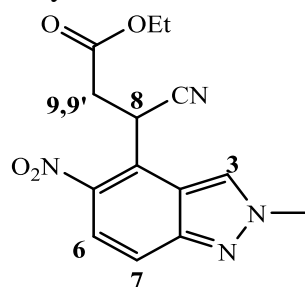
Rendement : 89%

PF : 163-165 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.13 (H-3, s, 1H), 7.84 (H-6, H-7, s, 2H), 5.28-5.22 (H-8, m, 1H), 4.29 (*N*-CH₃, s, 3H), 3.18-3.14 (H-9,9' m, 2H), 3.08-3.00 (H-11, m, 1H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ ppm 148.2 (C7a), 142.1 (C5), 128.6 (C3), 124.4 (C4), 121.5 (C6), 119.0 (C3a), 118.9 (CN), 118.7 (C7), 79.5 (C10), 75.0 (C11), 40.8 (*N*-CH₃), 31.7 (C8), 22.7 (C9).

Ethyl-3-cyano-3-(2-méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)propanoate, **7c**



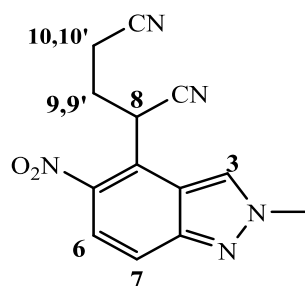
Rendement : 82%

PF : 144-146 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.18 (H-3, s, 1H), 7.82 (H-6, H-7, s, 2H), 5.36 (H-8, q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.28 (*N*-CH₃, s, 3H), 4.11 (O-CH₂, q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 (H-9, dd, *J* = 17.0, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (H-9', dd, *J* = 17.0 Hz, 9.2 Hz, 1H), 1.16 (-CH₃, t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 169.2 (C10), 148.2 (C7a), 142.2 (C5), 128.05 (C3), 124.4 (C4), 121.5 (C6), 119.1 (C3a), 118.9 (CN), 118.6 (C7), 60.9 (O-CH₂), 40.8 (*N*-CH₃), 36.4 (C9), 27.8 (C8), 13.9, (-CH₃).

2-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)pentanedinitrile, **7d**



Rendement : 64%

PF : 157-159 °C.

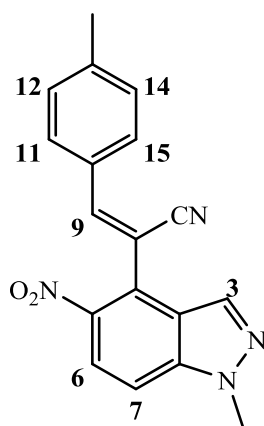
RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 9.14 (H-3, s, 1H), 7.84 (H-6, H-7, s, 2H), 5.11 (H-8, q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (*N*-CH₃, s, 3H), 2.81-2.74 (H-10,10', m, 2H), 2.62-2.58 (H-9, m, 1H), 2.42-2.37 (H-9', m, 1H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 148.2 (C7a), 142.2 (C5), 128.4 (C3), 124.4 (C4), 121.5 (C6), 119.1 (C3a), 119.0 (CN), 118.7 (CN), 118.7 (C7), 40.8 (*N*-CH₃), 30.9 (C8), 28.1 (C10), 14.9 (C9).

Procédure générale de Condensation de Knoevenagel

À une solution de 0.05 g (0.24 mmol) de 2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile **4b** dans 5 ml d'éthanol, on ajoute (0.24 mmol) de l'aldéhyde correspondant et (0.24 mmol) de la pipéridine. Le mélange est agité à température ambiante pour une durée comprise entre 48 et 96 h. Le précipité formé est filtré et lavé puis recristallisé dans l'éthanol pour donner les composés **8a-l**.

(*Z*)-2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-3-*p*-tolylacrylonitrile, **8a**



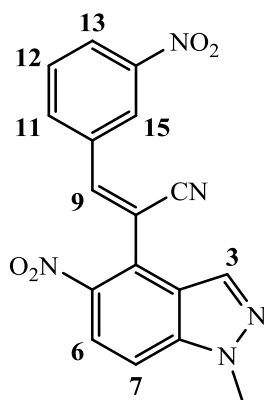
Rendement : 91%

PF : 169-171 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.41 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.25 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.00 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.90 (H-11, H-15, d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (H-9, s, 1H), 7.41 (H-12, H-14, d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.18 (*N*-CH₃, s, 3H), 2.41 (Ph-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 147.6 (C9), 141.7 (C13), 140.8 (C7a), 140.3 (C5), 134.7 (C3), 130.3 (C10), 129.6 (C11,15), 129.3 (C12,14), 124.9 (C4), 123.1 (C3a), 122.9 (C6), 116.6 (CN), 111.7 (C7), 103.2 (C8), 33.1 (*N*-CH₃), 21.1 (Ph-CH₃).

(*Z*)-2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-3-(3-nitrophényl)acrylonitrile, **8b**



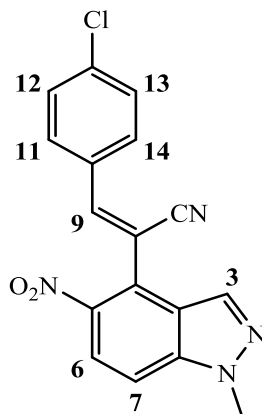
Rendement : 87%

PF : 192-194 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.86 (H-15, t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.56 (H-3, s, 1H), 8.45-8.36 (H-11, H-13, m, 2H), 8.30 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.04 (H-7, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.98 (H-9, s, 1H), 7.91 (H-12, t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 148.0 (C14), 145.5 (C9), 140.9 (C7a), 140.1 (C5), 135.2 (C3), 135.0 (C11), 134.5 (C10), 130.8 (C12), 125.5 (C15), 124.2 (C4), 123.8 (C13), 123.1 (C3a), 122.8 (C6), 115.8 (CN), 112.1 (C7), 107.6 (C8), 36.1 (*N*-CH₃).

(*Z*)-3-(4-chlorophényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8c**



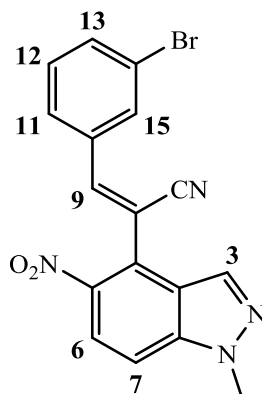
Rendement: 72%

PF: 181-183 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.47 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), .827 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.01 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 8.01-7.99 (H-11, H-15, m, 2H), 7.80 (H9, s, 1H), 7.72-7.68 (H-12, H-14, m, 2H), 4.18 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 146.3 (C9), 140.8 (C7a), 140.1 (C5), 135.8 (C13), 134.8 (C3), 131.9 (C10), 130.9 (C11,15), 129.2 (C12,14), 124.5 (C4), 123.1 (C3a), 122.9 (C6), 116.2 (CN), 111.9 (C7), 105.3 (C8), 33.1 (*N*-CH₃).

(*Z*)-3-(3-bromophényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8d**



Rendement : 79%

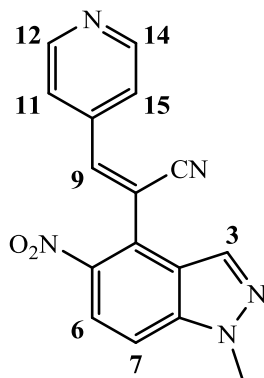
PF : 191-193 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.51 (H-3, d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.28 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.16 (H-15, s, 1H), 8.03 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.00 (H-13, d, $J = 7.9$ Hz,

1H), 7.79 (H-11, d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.78 (H-9, s, 1H), 7.58 (H-12, t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.17 ($N\text{-CH}_3$, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 145.9 (C9), 140.8 (C7a), 140.1 (C5), 135.3 (C10), 134.9 (C3), 133.7 (C15), 131.8 (C13), 131.2 (C12), 127.8 (C11), 124.4 (C4), 123.1 (C3a), 122.7 (C6), 122.1 (C14), 116.0 (CN), 112.0 (C7), 106.3 (C8), 36.1 ($N\text{-CH}_3$).

(*Z*)-2-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-3-(pyridin-4-yl)acrylonitrile, **8e**



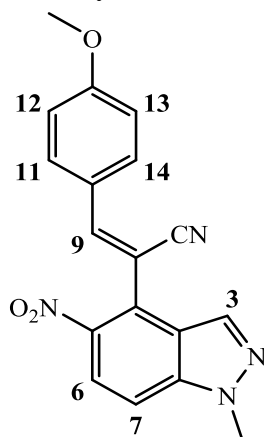
Rendement : 65%

PF : 220-222 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.83 (H-12, H-14, dd, $J = 4.5$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 8.53 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.30 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.04 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (H-11, H-15, dd, $J = 4.5$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.84 (H-9, s, 1H), 4.19 ($N\text{-CH}_3$, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 151.0 (C12-14), 145.7 (C9), 141.3 (C7a), 140.5 (C5), 135.3 (C3), 129.3 (C10), 128.6 (C4), 124.5 (C3a), 123.2 (C6), 123.1 (C11,15), 116.0 (CN), 112.6 (C7), 109.8 (C8), 36.5 ($N\text{-CH}_3$).

(*Z*)-3-(4-Méthoxyphényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8f**



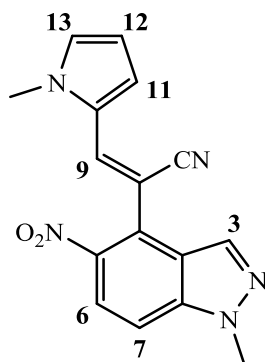
Rendement : 76%

PF : 205-207 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.39 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.22 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (H-11, H-15, d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.97 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (H-9, s, 1H), 7.15 (H-12, H-14, d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.17 ($N\text{-CH}_3$, s, 3H), 3.87 (OCH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 162.2 (C13), 147.7 (C9), 141.2 (C7a), 140.8 (C5), 135.1 (C3), 131.8 (C11-15), 126.1 (C10), 125.6 (C4), 123.6 (C3a), 123.2 (C6), 117.3 (CN), 115.0 (C12,14), 111.9 (C7), 101.52 (C8), 56.0 (O-CH₃), 36.5 (N-CH₃).

(*Z*)-3-(1-Méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8g**



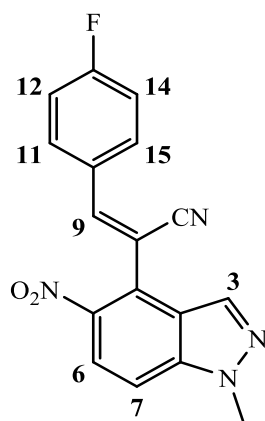
Rendement : 84%

PF : 170-172 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.47 (H-3, d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.18 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.93 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.64 (H-9, s, 1H), 7.38 (H-13, dd, $J = 4.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (H-12, t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.35 (H-11, dd, $J = 4.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H), 4.16 (N-CH₃, s, 3H), 3.74 (N-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 140.7 (C7a), 140.4 (C5), 135.34 (C9), 134.7 (C3), 129.0 (C12), 127.4 (C10), 125.4 (C4), 123.1 (C3a), 122.8 (C6), 117.5 (CN), 113.7 (C13), 110.9 (C7), 109.9 (C11), 36.0 (N-CH₃), 33.7 (N-CH₃).

(*Z*)-3-(4-Fluorophenyl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8h**



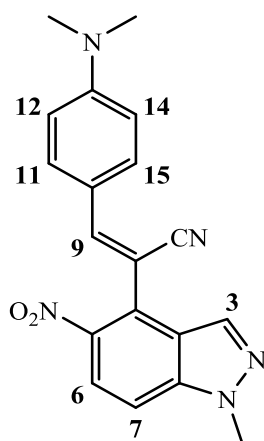
Rendement : 72%

PF : 204-206 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.45 (H-3, s, 1H), 8.25 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.06 (H-11, H-15, t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.99 (H-7, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.78 (H-9, s, 1H), 7.46 (H-12, H-14, t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.18 (N-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 146.9 (C9), 141.2 (C7a), 140.6 (C5), 135.2 (C3), 132.3 (C11,15), 130.1 (C10), 125.1 (C4), 123.6 (C3a), 123.2 (C6), 116.8 (C12,14), 116.5 (CN), 112.2 (C7), 104.7 (C8), 36.5 (N-CH₃).

(*Z*)-3-(4-(Diméthylamino)phényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)acrylonitrile, **8i**



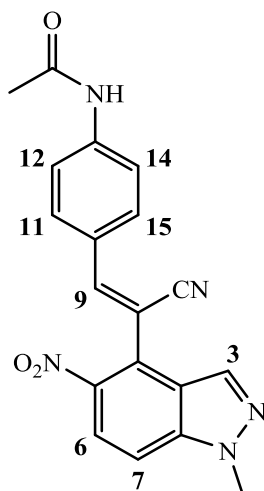
Rendement : 51%

PF : 183-185 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.31 (H-3, s, 1H), 8.17 (H-6, d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (H-7, d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (H-11, H-15, d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (H-9, s, 1H), 6.85 (H-12, H-14, d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.16 (N-CH₃, s, 3H), 3.05 (N-(CH₃)₂, s, 6H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 152.7 (C13), 148.4 (C9), 141.1 (C7a), 140.9 (C5), 136.0 (C3), 131.8 (C11,15), 126.3 (C10), 123.5 (C4), 123.3 (C6), 120.6 (C3a), 118.2 (CN), 112.0 (C12,14), 111.4 (C7), 96.4 (C8), 40.0 (N-CH₃), 36.5 (N-(CH₃)₂).

N-(4-((*Z*)-2-Cyano-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)vinyl)phényl)acétamide, **8j**



Rendement : 92%

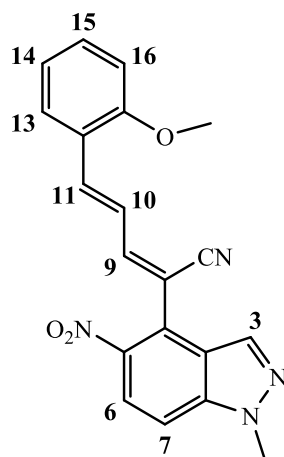
PF : 226-228 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 10.34 (N-H, s, 1H), 8.40 (H-3, d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (H-6, d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (H-7, dd, *J* = 9.2 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (H-12, H-14, d, *J* = 8.7

Hz, 2H), 7.78 (H-11, H-15, d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (H-9, s, 1H), 4.18 ($N\text{-CH}_3$, s, 3H), 2.11 (CO-CH_3 , s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 168.9 (C=O), 147.2 (C9), 142.1 (C13), 140.8 (C7a), 140.3 (C5), 134.7 (C3), 130.4 (C12,14), 127.5 (C10), 125.1 (C4), 123.1 (C6), 122.8 (C3a), 118.8 (C11,15), 116.8 (CN), 111.6 (C7), 101.9 (C8), 36.1 ($N\text{-CH}_3$), 24.1 (CO-CH_3).

(2*Z*,4*E*)-5-(2-Méthoxyphényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)penta-2,4-diéne nitrile, **8k**



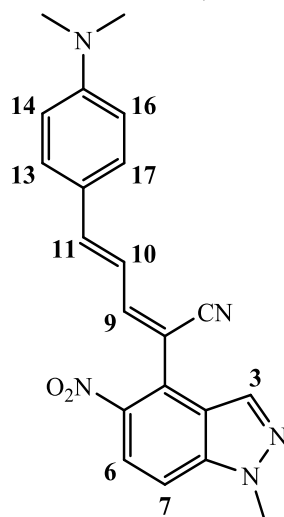
Rendement : 84%

PF : 202-204 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.36 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.21 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.97 (H-7, d, $J = 9.2$ Hz et 0.9 Hz, 1H), 7.75-7.67 (H-9, H-11, m, 2H), 7.62-7.38 (H-10, H-13, H-14, 3H), 7.14 (H-16, d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (H-15, t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.17 ($N\text{-CH}_3$, s, 3H), 3.90 (O-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 157.8 (C17), 149.6 (C9), 140.7 (C7a), 140.3 (C5), 139.2 (C10), 134.6 (C3), 131.6 (C13), 128.5 (C11), 124.6 (C4), 123.9 (C15), 123.5 (C3a), 122.8 (C6), 122.8 (C12), 121.0 (C14), 118.2 (C10), 115.5 (CN), 111.8 (C16), 111.5 (C7), 104.7 (C8), 55.6 (O-CH₃), 36.1 ($N\text{-CH}_3$).

(2*Z*,4*E*)-5-(4-(Diméthylamino)phényl)-2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)penta-2,4-diéne nitrile, **8l**



Rendement : 81%

PF : 196-198 °C.

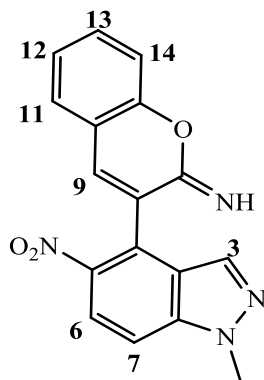
RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.33 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (H-7, d, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (H-9, d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.53 (H-13, H-17, d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (H-11, d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.11 (H-10, dd, $J = 15.1$ Hz, 11.1 Hz, 1H), 6.77 (H-14, H-16, d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.16 (*N*-CH₃, s, 3H), 3.02 (*N*-(CH₃)₂, s, 6H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 151.6 (C15), 150.0 (C9), 145.4 (C11), 140.6 (C7a), 140.4 (C5), 134.5 (C3), 129.7 (C13,17), 124.4 (C4), 122.8 (C6), 122.8 (C12), 122.5 (C3a), 118.2 (C10), 54.9(*N*-CH₃), 36.1 (*N*-(CH₃)₂).

Procédure générale de la synthèse des chromène-imineindazoles et des chromenone-indazoles

À une solution du *N*-méthylnitroindazolylacétonitrile **4c-d** (**5a-c**) (0.05 g, 0.24 mmol) dans l'éthanol (5 ml), on ajoute la pipéridine (0.29 mmol) et le salicyaldéhyde (0.24 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante entre 10 à 20 min jusqu'à disparition du produit de départ. Le précipité formé est filtré, lavé et recristallisé dans de l'éthanol donnant le chromène-imine indazol **9** (**13a-b**, **14a-c**). L'hydrolyse acide de ces derniers dans l'acide acétique donne un précipité filtré et lavé à l'eau, conduisant aux chromènone-indazoles **15a-b** et **16a-c**.

3-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **9**



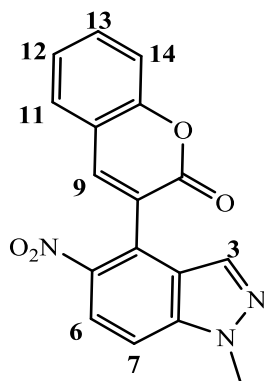
Rendement : 88%

PF : 217-219°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.32 (*N*=H, s, 1H), 8.23 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.88 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.68 (H-9, d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (H-11, dd, $J = 7.6$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.54 (H-12, m, 1H), 7.31-7.18 (H-13, H-14, m, 2H), 4.16 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 154.2 (CN=H), 153.0 (C15), 141.1 (C7a), 140.7 (C5), 134.9 (C3), 134.1 (C9), 131.1 (C12), 128.5 (C11), 126.9 (C10), 126.2 (C4), 123.7 (C13), 123.5 (C3a), 122.3 (C6), 119.3 (C8), 115.0 (C14), 110.2 (C7), 35.9 (*N*-CH₃).

3-(1-Méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-2*H*-chromen-2-one, **10**



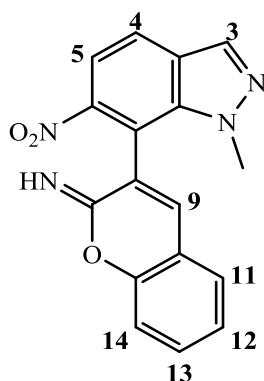
Rendement : 94%

PF : 261-263°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.38 (H-3 and H-9, s, 2H), 8.23 (H-6, d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.95 (H-7, dd, $J = 9.2$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (H-11, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (H-13, ddd, $J = 8.3$ Hz, 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (H-14, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (H-12, ddd, $J = 8.3$ Hz, 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 158.7 (C=O), 153.1 (C15), 141.7 (C9), 140.9 (C7a), 140.7 (C5), 135.0 (C3), 132.4 (C13), 129.1 (C11), 124.9 (C12), 124.9 (C4), 123.6 (C8), 123.5 (C3a), 122.4 (C6), 119.0 (C10), 116.2 (C14), 110.9 (C7), 36.0 (*N*-CH₃).

3-(1-Méthyl-6-nitro-1*H*-indazol-7-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **13a**



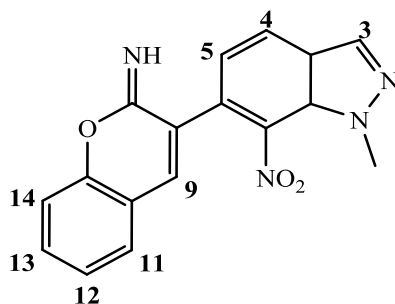
Rendement : 85%

PF : 206-208°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.51 (*N*=H, s, 1H), 8.34 (H-3, s, 1H), 8.06 (H5, d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.83 (H-4, d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.66 (H-9, s, 1H), 7.55-7.49 (H-11, H-12, m, 2H), 7.29-7.22 (H-13, H-14, m, 2H), 3.99 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 155.5 (CN=H), 153.3 (C15), 146.7 (C6), 136.8 (C7a), 135.8 (C9), 133.1 (C3), 131.5 (C11), 128.4 (C12), 126.8 (C3a), 123.8 (C14), 122.1 (C5), 118.7 (C8), 116.4 (C4), 116.1 (C10), 115.2 (C13), 38.9 (*N*-CH₃).

3-(1-Méthyl-7-nitro-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **13b**



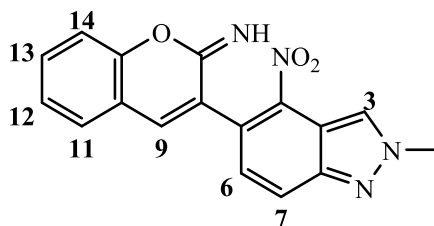
Rendement : 83%

PF : 201-203°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.40 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.36 ($N=H$, s, 1H), 8.19 (H-4, d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (H-9, H-11, m, 2H), 7.49 (H-12, m, 1H), 7.33 (H-5, d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26-7.17 (H-13, H-14, m, 2H), 3.98 ($N-CH_3$, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 154.3 ($CN=H$), 153.0 (C15), 134.7 (C9), 134.7 (C3), 133.9 (C7a), 133.7 (C7), 131.2 (C12), 130.2 (C10), 128.3 (C11), 127.8 (C3a), 125.8 (C4), 123.7 (C14), 123.5 (C5), 123.5 (C4), 119.2 (C8), 115.0 (C13), 38.6 ($N-CH_3$).

3-(2-Méthyl-4-nitro-2*H*-indazol-5-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **14a**



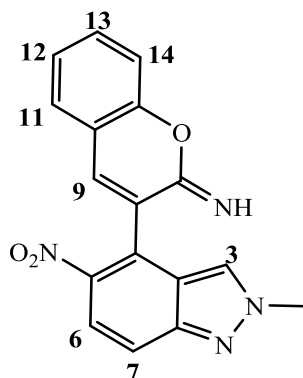
Rendement : 84%

PF : 224-226°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.78 (H-3, s, 1H), 8.24 ($N=H$, s, 1H), 8.14 (H-7, d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61-7.53 (H-9, H-11, m, 2H), 7.53-7.40 (H-6, H-12, m, 2H), 7.29-7.15 (H-13, H14, m, 2H), 4.30 ($N-CH_3$, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 154.6 ($CN=H$), 152.9 (C15), 148.7 (C7a), 139.2 (C4), 133.2 (C9), 130.9 (C12), 130.0 (C10), 128.6 (C6), 128.1 (C11), 127.6 (C3a), 125.9 (C3), 124.1 (C7), 123.7 (C13), 119.5 (C8), 115.1 (C14), 114.9 (C13), 39.7 ($N-CH_3$).

3-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **14b**



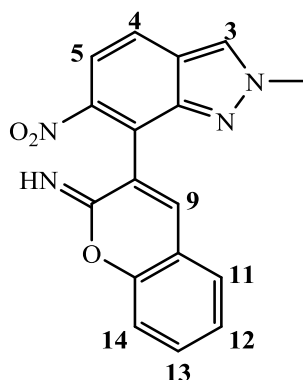
Rendement : 79%

PF : 226-228°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.81 (H3, s, 1H), 8.23 (*N*=H, s, 1H), 7.96 (H6, d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.80 (H7, d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.68 (H9, s, 1H), 7.58 (H11, m, 1H), 7.51 (H12, m, 1H), 7.29-7.19 (H13, H14, m, 2H), 4.21 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 154.0 (CN=H), 153.0 (C15), 148.4 (C7a), 140.9 (C5), 133.7 (C9), 131.1 (C12), 129.4 (C3), 128.3 (C11), 127.8 (C4), 127.1 (C3a), 123.7 (C14), 121.9 (C10), 121.1 (C6), 119.3 (C8), 117.4 (C7), 115.0 (C13), 40.6 (*N*-CH₃).

3-(2-Méthyl-6-nitro-2*H*-indazol-7-yl)-2*H*-chromen-2-imine, **14c**



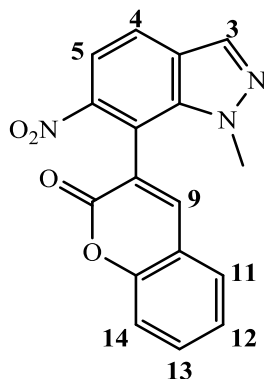
Rendement : 92%

PF : 195-197°C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.64 (H-3, s, 1H), 8.15 (*N*=H, s, 1H), 7.97 (H-5, d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (H-4, d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.65 (H-9, s, 1H), 7.60-7.54 (H-11, m, 1H), 7.53-7.45 (H-12, m, 1H), 7.19-7.29 (H-13, H-14, m, 2H), 4.24 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 154.3 (CN=H), 152.9 (C15), 146.1 (C6), 144.7 (C7a), 134.8 (C9), 131.0 (C12), 128.1 (C11), 126.6 (C3), 124.7 (C8), 123.8 (C3a), 123.7 (C14), 122.3 (C7), 121.8 (C5), 119.2 (C10), 116.1 (C4), 115.0 (C13), 40.9 (*N*-CH₃).

3-(1-Méthyl-6-nitro-1*H*-indazol-7-yl)-2*H*-chromen-2-one, **15a**



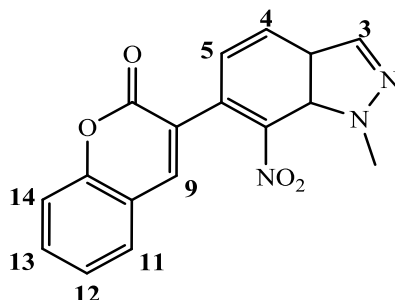
Rendement : 89%

PF : 245-247 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.39 (H-3, s, 1H), 8.38 (H-9, s, 1H), 8.13 (H-5, d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (H-4, d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.81-7.71 (H-11, H-13, m, 2H), 7.58 (H-14, dd, $J = 8.3$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (H-12, td, $J = 7.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 159.5 (C=O), 153.4 (C15), 147.1 (C6), 143.4 (C9), 136.6 (C7a), 133.3 (C3), 132.9 (C11), 129.1 (C13), 127.1 (C3a), 125.2 (C12), 122.9 (C5), 121.01 (C10), 118.36 (C8), 116.6 (C4), 116.5 (C14), 113.8 (C7), 39.5 (*N*-CH₃).

3-(1-Méthyl-7-nitro-1*H*-indazol-6-yl)-2*H*-chromen-2-one, **15b**



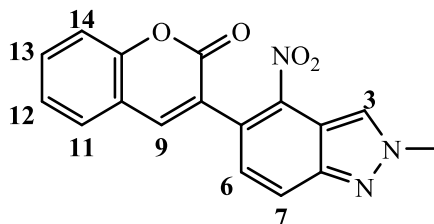
Rendement : 88%

PF : 253-255 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.43 (H-3, s, 1H), 8.31 (H-9, s, 1H), 8.25 (H-4, d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (H-11, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (H-13, ddd, $J = 8.3$ Hz, 7.3 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (H-12, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (H-14, ddd, $J = 8.3$, 7.3 Hz Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (H-5, d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.00 (*N*-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 158.9 (C=O), 153.1 (C15), 142.5 (C9), 134.0 (C3), 133.7 (C7), 132.6 (C13), 130.1 (C7a), 128.9 (C11), 128.3 (C10), 128.2 (C3a), 126.2 (C4), 125.3 (C4), 125.0 (C14), 123.6 (C5), 118.9 (C8), 116.2 (C12), 38.6 (*N*-CH₃).

3-(2-Méthyl-4-nitro-2*H*-indazol-5-yl)-2*H*-chromen-2-one, **16a**



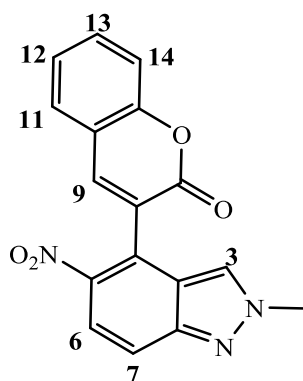
Rendement : 91%

PF : 277-279 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.84 (H-3, d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.31 (H-9, s, 1H), 8.21 (H-7, dd, $J = 8.7$ Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (H-11, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (H-13, ddd, $J = 8.7$ Hz, 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (H-6, H-14, m, 2H), 7.44 (H-12, td, $J = 7.7$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.32 (N-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 159.0 (C=O), 152.9 (C15), 148.9 (C7a), 140.7 (C9), 139.1 (C4), 132.2 (C13), 128.8 (C3), 128.6 (C11), 127.2 (C8), 126.1 (C12), 125.7 (C5), 125.0 (C6), 124.5 (C14), 119.1 (C10), 116.2 (C7), 115.0 (C3a), 40.7 (N-CH₃).

3-(2-Méthyl-5-nitro-2*H*-indazol-4-yl)-2*H*-chromen-2-one, **16b**



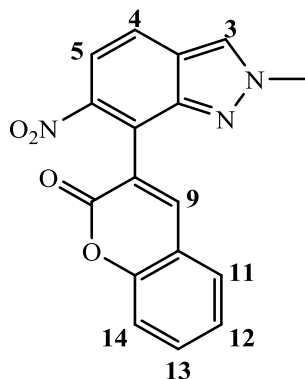
Rendement : 91%

PF : 268-270 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.85 (H-3, s, 1H), 8.38 (H-9, s, 1H), 8.03 (H-6, d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.87 (H-7, d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.83 (H-11, dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.68 (H-13, m, 1H), 7.58-7.52 (H14, m, 1H), 7.47 (H-12, td, $J = 7.7$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 4.22 (N-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 158.5 (C=O), 153.0 (C15), 148.3 (C7a), 141.3 (C9), 140.8 (C5), 132.4 (C13), 129.7 (C3), 129.0 (C11), 125.8 (C8), 124.9 (C12), 124.5 (C4), 121.9 (C3a), 121.1 (C6), 118.9 (C10), 118.2 (C7), 116.3 (C14), 40.74 (N-CH₃).

3-(2-Méthyl-6-nitro-2*H*-indazol-7-yl)-2*H*-chromen-2-one, **16c**



Rendement : 90%

PF : 278-280 °C.

RMN¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) : δ ppm 8.70 (H-3, s, 1H), 8.42 (H-9, s, 1H), 8.06 (H-5, d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.85 (H-11, dd, $J = 7.7$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (H-4, d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (H-13, ddd, 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (H-14, dd, $J = 8.2$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (H-12, td, $J = 7.7$ Hz et 1.1 Hz, 1H), 4.26 (N-CH₃, s, 3H).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆, 75 MHz) : δ ppm 158.7 (C=O), 152.9 (C15), 145.9 (C6), 144.7 (C7a), 142.7 (C9), 132.5 (C13), 128.8 (C11), 127.06 (C3), 125.1 (C12), 123.86 (C3a), 122.7 (C5), 122.0 (C10), 120.00 (C8), 118.7 (C7), 116.3 (C14), 116.1 (C4), 40.3 (N-CH₃).

Chapitre 2
Evaluation pharmacologique des nouveaux indazoles
polysubstitués : Activité antiproliférative

I-Introduction

Le cancer est défini comme une prolifération cellulaire anormale d'origine de modification du code génétique de la cellule au sein d'un tissu normal de l'organisme. En effet, malgré les progrès permanents réalisés en matière de traitement, de détection et de prévention, il est considéré actuellement l'une des principales causes du décès dans le monde.¹

En raison de l'agression explosive de facteurs environnementaux et industriels,²⁻⁴ le génome humain subit continuellement des lésions et des dommages qui sont réparées au sein de la cellule et parfois non.⁵ La cellule conserve alors certaines altérations qui touchent les systèmes de régulation de la prolifération. Ne répondant plus correctement aux signaux environnants, elle échappe à toute régulation. La cellule s'engage alors dans un processus anarchique qui conduit, par accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement d'une cellule cancéreuse et par la suite à la tumeur cancéreuse.

Actuellement, le traitement du cancer comprend plusieurs méthodes thérapeutiques associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.⁶⁻⁷ Néanmoins, dans la majorité des cas, ces dernières restent inefficaces contre cette grande incidence mondiale. Ce qui implique la nécessité de nouveaux agents anticancéreux plus actifs et efficaces dans le traitement et la prévention de cette maladie qui devient de plus en plus très cruciale.

L'indazole est un précurseur important pour le développement d'agents anticancéreux. Il est connu pour être un pharmacophore très efficace en chimie médicinale. Ainsi, l'élaboration de nouvelles structures indazoliques présentant des activités pharmacologiques antiprolifératives ont été décrits précédemment par notre groupe de recherche.

-
1. The History of Cancer. *American Cancer Society*. 2012.
 2. J.Hall, S.Angele. *Mol. Med. Today*. 1999, 5, 157-164.
 3. J.A.Miller, E.C.Miller. *Mutation Res*. 1975, 33, 25-26.
 4. T.Lindahl, B.Nyberg. *Biochem*. 1972, 11, 3610-3618.
 5. G.Frosina. *Eur. J. Biochem*. 2000, 267, 2135-2149.
 6. C.Sawyers. *Nature*. 2004, 432, 294-297.
 7. V.T.DeVita, T.S.Lawrence, S.A.Rosenberg, *Williams & Wilkins Publisher*. 2001, 1084-1126.

II-Indazoles en tant qu'agents anticancéreux

Au cours de ces quinze dernières années, notre équipe de recherche a pu synthétiser de nouvelles séries de *N*-indazolyl-benzènesulfonamides pour évaluer leur potentialité pharmacologique.

Les dérivés de *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamide, **Figure 1**, ont été testés *in vitro* sur des cellules tumorales de la lignée **L1210** (leucémie murine) et les cellules tumorales humaines **DU145** (prostate carcinome), **HCT116** (carcinome du côlon) et **HT29** (adénocarcinome du côlon). Ces composés ont montré des activités cytotoxiques prometteuses.⁸⁻⁹ Le **tableau 1** rassemble les résultats des tests effectués sur la lignée cellulaire **DU145**.

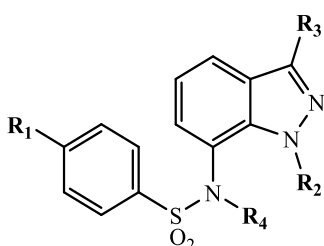


Figure 1 : Structure des composés *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides substitués.

Tableau 1. Effet antiprolifératif des *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides des cellules cancéreuses **DU145**

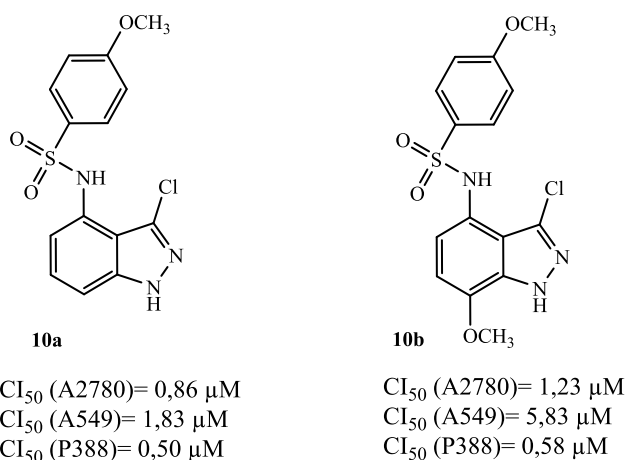
Composé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Analyse du cycle cellulaire	IC ₅₀ μM DU145
1	Me	H	H	H	93% G2M + 8N at 5μM	2.39
2	OMe	H	H	H	93% G2M + 8N at 5μM	1.18
3	Me	H	Cl	H	92% G2M + 8N at 5μM	1.70
4	OMe	H	Cl	H	27% G2M + at 1 to 10 5μM	0.96
5	OMe	H	H	Me	93% G2M + 8N at 5μM	3.53
6	OMe	H	Cl	Me	92% G2M + 8N at 1μM	0.91
7	OMe	Me	Cl	Me	90% G2M + 8N at 10μM	3.20
8	OMe	Me	H	H	86% G2M + 8N at 5μM	1.98
9	OMe	Me	Cl	H	88% G2M + 8N at 5μM	1.91

8. L.Bouissane, S.ElKazzouli, S.Léonce, B.Pfeiffer, E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 885-1276.

9. L.Bouissane, S.ElKazzouli, J.M.Leger, C.Jarry, E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet. *Tetrahedron.* 2005, 61, 8218-8225.

Ainsi, les *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides testés contre la lignée cellulaire **DU145** ont montré des activités antitumorales importantes. Parmi les composés testés, les structures **4** et **6** qui ont montré des activités prometteuses aussi bien en termes de cytotoxicité que de perturbation du cycle cellulaire. En effet, ces composés inhibent la prolifération des cellules **DU145** avec une CI_{50} de 0,96 et 0,91 μM respectivement.

Parallèlement, d'autres travaux effectués au sein de notre laboratoire sur l'évaluation in vitro de l'activité antiproliférative d'autres séries de structures indazoliques diversement substituées contre des cellules tumorales d'origine humaines **A2780**, **A549** et **P388** ont mis en évidence d'excellentes activités antiprolifératives ¹⁰ **Figures 2**.



Figures 2 : Activités antiprolifératives des *N*-(4-indazolyl)-arylsulfonamides.

Non seulement les molécules **10a-b**, aussi les composés **11a-b** issus des *N*-(6-indazolyl) arylsulfonamides ¹¹ inhibent la prolifération cellulaire des souches tumorales **A2780** (cancer ovarien) et **A549** (carcinome du poumon) à des faibles doses (IC_{50} variant entre 4,21 μM et 18,6 μM) **Figure 3**.

10. N.Abbassi, H.Chicha, E.M.Rakib, A.Hannioui, M.Alaoui, A.Hajjaji, D.Geffken, C.Aiello, R.Gangemi, C.Rosano, M.Viale. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 57, 240-249.

11. N.Abbassi, E.M.Rakib, H.Chicha, L.Bouissane, A.Hannioui, C.Aiello, R.Gangemi, C.Rosano, P.Castagnola, C.Rosano, M.Viale. *Arch. Pharm – Chem. Life Sci.* 2014, 347, 423-431.

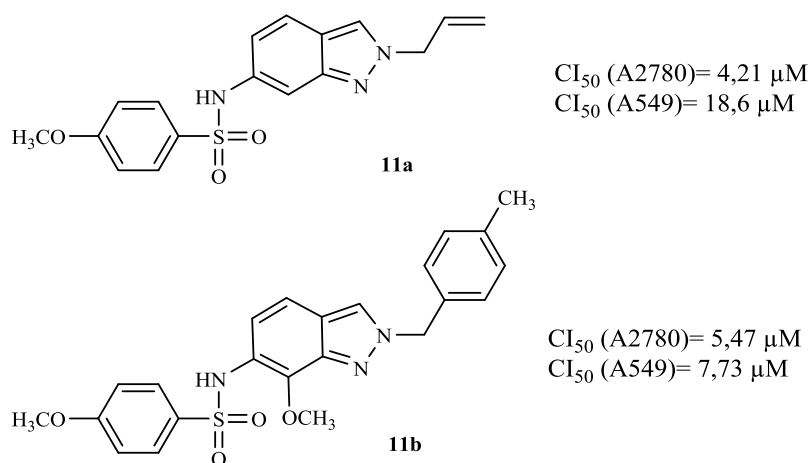


Figure 3 : Activités antiprolifératives des *N*-(6-indazolyl)-arylsulfonamides.

L'évaluation anticancéreuse contre les lignées **A2780** (cancer ovarien) et **A549** (carcinome du poumon) de la série de l'indazole substitué en position 5 avec le groupement sulfonamide,¹² a révélé que le dérivé **12** alkylé en *N*-1 avec le groupe allyle et substitué par un chlore en position *C*-3 est le plus actif avec un IC_{50} de 5,4 μ M et 7,6 μ M **figure 4**.

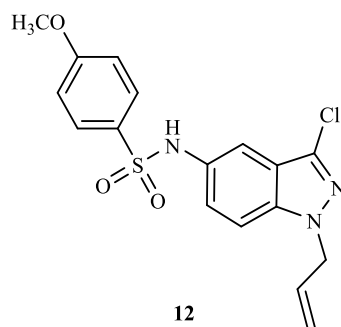


Figure 4 : Structure du composé *N*-(5-indazolyl)-arylsulfonamides.

Récemment, notre équipe ¹³ a évalué l'effet cytotoxique de trois nouvelles séries de l'indazole polysubstitué à partir du 7(4)-nitroindazole. La première série se constitue de nouveaux dérivés *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides substitués en position para avec des groupements thiols, **Figure 5**. La détermination des concentrations inhibitrices minimales révèle un effet relativement significatif sur les lignées **A2780** et **A549**, sur tout le composé **13** alkylé en position *N*-1.

12. B.Oulemda, H.Chicha, A.Allam, M.Viale, I.Maric, M.Monticone, R.Gangemi, E.M.Rakib. *J. HeterocyclicChem.* 2019,56, 343.

13. A.Kouakou. *Thèse de Doctorat National.* 2016, FST Béni-Mellal.

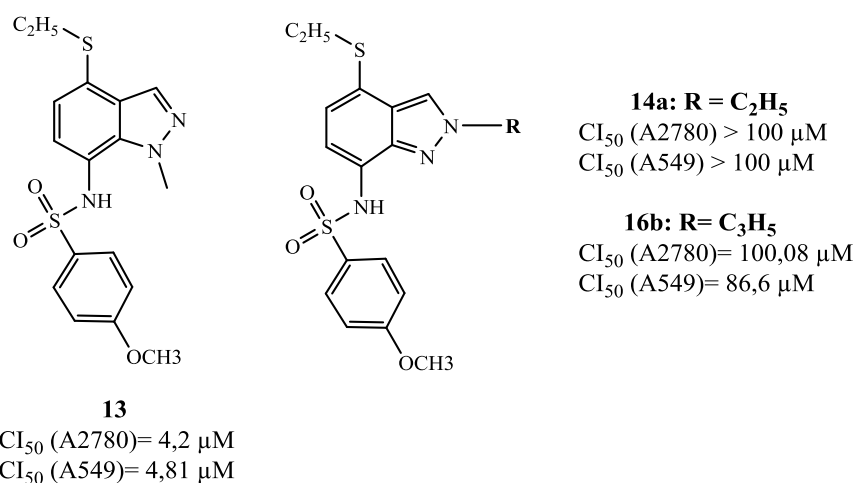


Figure 5 : Activités antiprolifératives des *N*-(7-indazoly)-arylsulfonamides

La seconde série qui comporte des molécules de 7(4)-indazoly-arylacétonitriles obtenue à partir des 7(4)-nitroindazole via une substitution nucléophile aromatique avec des arylacétonitriles, **Figure 6**. Dans cette série, les composés testés possèdent des activités anticancéreuses prometteuses en termes de cytotoxicité. Ces composés inhibent la prolifération des cellules **A2780** et **A549** avec une IC_{50} allant de 13,8 à 79,8 μ M.

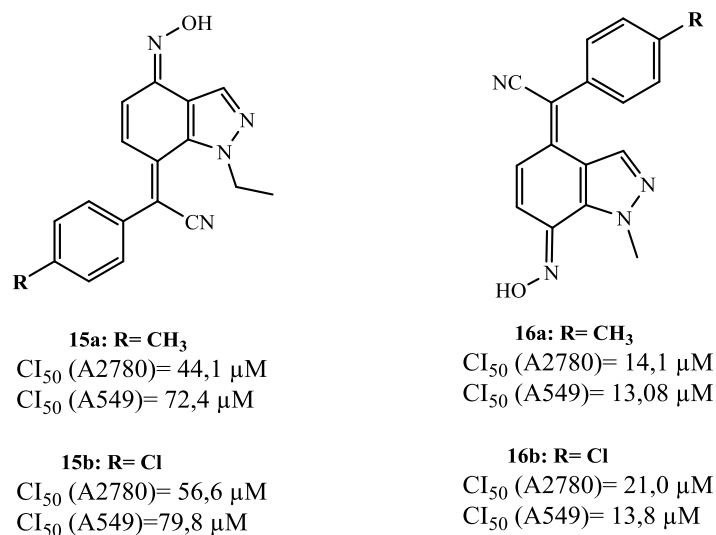
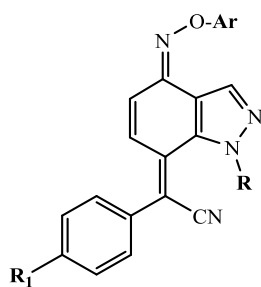
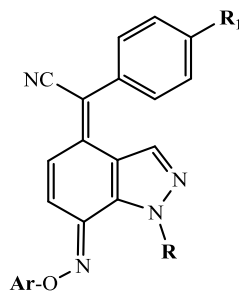


Figure 6 : Activités antiprolifératives des composés **15a-b** et **16a-b**

Par ailleurs, les sulfonamides préparés à partir du couplage de l'oxime indazolique avec le chlorure arylsulfonyle, **Figure 7** possèdent des activités antiprolifératives très importantes, avec des IC_{50} comprises entre 0,64 et 5,21 μ M **Tableau 2**.



- 18a:** R= C₂H₅, R₁= CH₃, Ar= SO₂PhCH₃
18b: R= CH₃, R₁= OCH₃, Ar= SO₂PhOCH₃
18c: R= CH₃, R₁= Me, Ar= SO₂PhCH₃



- 17a:** R= CH₃, R₁= CH₃, Ar= SO₂PhOCH₃
17b: R= CH₃, R₁= OCH₃, Ar= SO₂PhOCH₃
17c: R= CH₃, R₁= Cl, Ar= SO₂PhCH₃
17d: R= CH₃, R₁= Cl, Ar= SO₂PhOCH₃
17e: R= C₂H₅, R₁= CH₃, Ar= SO₂PhOCH₃
17f: R= CH₃, R₁= OCH₃, Ar= SO₂PhCH₃

Figure7 : Structures des dérivés polysubstitués de l'indazole **17a-f** et **18a-c**.

Tableau 2. Activités antiproliférative des 2-(aryl)-2-(7(4)-(arylsulfonyl) oxime-1-éthyl-1H-indazol-4-ylidene)-acétonitriles.

Composé	A2780 [CI ₅₀ (μM)]	A549 [CI ₅₀ (μM)]
17a	4.76 ± 0.09	5.97 ± 0.66
17b	3.47 ± 0.76	4.60 ± 0.90
17c	2.09 ± 0.75	2.03 ± 0.35
17d	4.97 ± 0.10	5.21 ± 0.14
17e	4.11 ± 1.29	3.90±1.17
17f	3.66 ± 1.23	4.13 ± 1.04
18a	0.64 ± 0.13	3.43 ± 0.49
18b	1.41±0.24	3.82±1.40
18c	4.13±1.25	3.46±0.52

Ces résultats ont montré que la présence d'un groupe arylsulfonyl joue un rôle important au niveau de l'activité biologique. Les composés **17c**, **18a** et **18b** sont les plus actifs contre la lignée cellulaire **A2780** (IC₅₀ varie entre 0,64 et 2,09 μM). **17c** est la molécule la plus active de la série contre la lignée cellulaire **A549** (IC₅₀ = 2,03 μM).

Suite à ces résultats encourageants, nous avons décidé en collaboration avec l'équipe de Professeur Carla Cruz du Centre d'Investigation en Sciences de la Santé, Université de Beira Interior CICS-UBI, Portugal, de tester les dérivés *N*-indazolyl(acrilonitrile), (chromène-imine) et chroménone.

II- Analyse in silico des nouveaux dérivés indazole poly-substitués

Cette évaluation est portée essentiellement sur l'analyse *in silico* de l'aspect médicamenteux **Drug-like**, en se basant sur le respect des Règles de Lipinski pour l'absorption intestinale ainsi que les tests antiprolifératifs *in vitro*.

La méthode **pkCSM**, prévision des propriétés pharmacocinétiques et de toxicité des petites molécules à l'aide des signatures graphiques ¹⁴ a été utilisée pour prédire les cinq règles de Lipinski, tel que la surface polaire topologique (TPSA), la masse moléculaire (MW), le coefficient de partition (Log P), le nombre de liaisons rotatives (*n*-rot), le nombre de liaisons accepteurs *n*-ON et le nombre de liaisons donneurs *n*-OHNH des composés *N*-méthylnitroindazolylacétonitriles **4b** et **5b**, les composés alkylés **6a-c**, **7b** et **7c**, les produit de Knoevenagel **8a-l**, les chromène imine **9**, **14a** et les chromènone nitroindazoles, **10**, **15a-b** et **16c**, **Figure 8-10**.

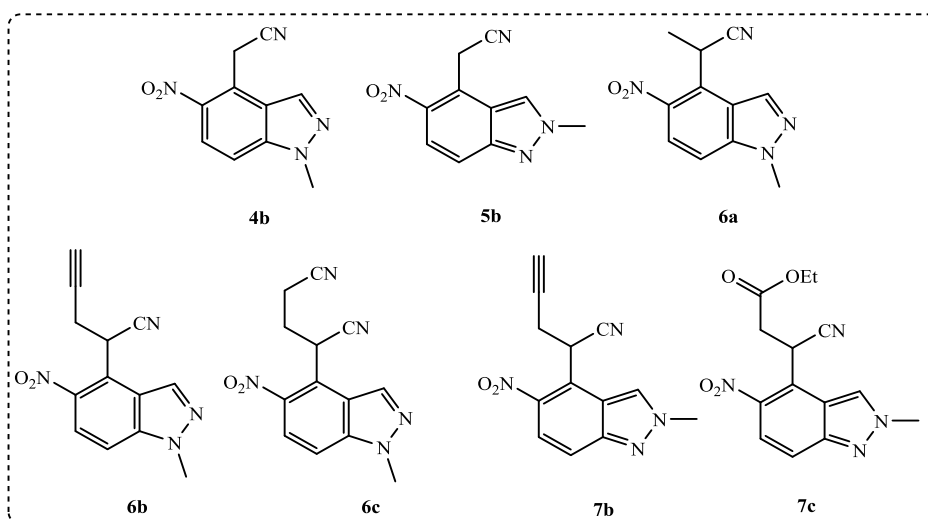


Figure 8 : Série des molécules testées **4b**, **5b**, **6a-c** et **7b-c**

14. D.E.V.Pires, T.L.Blundell, D.B.Ascher. *J. Med. Chem.* 2015, 58, 4066-4072.

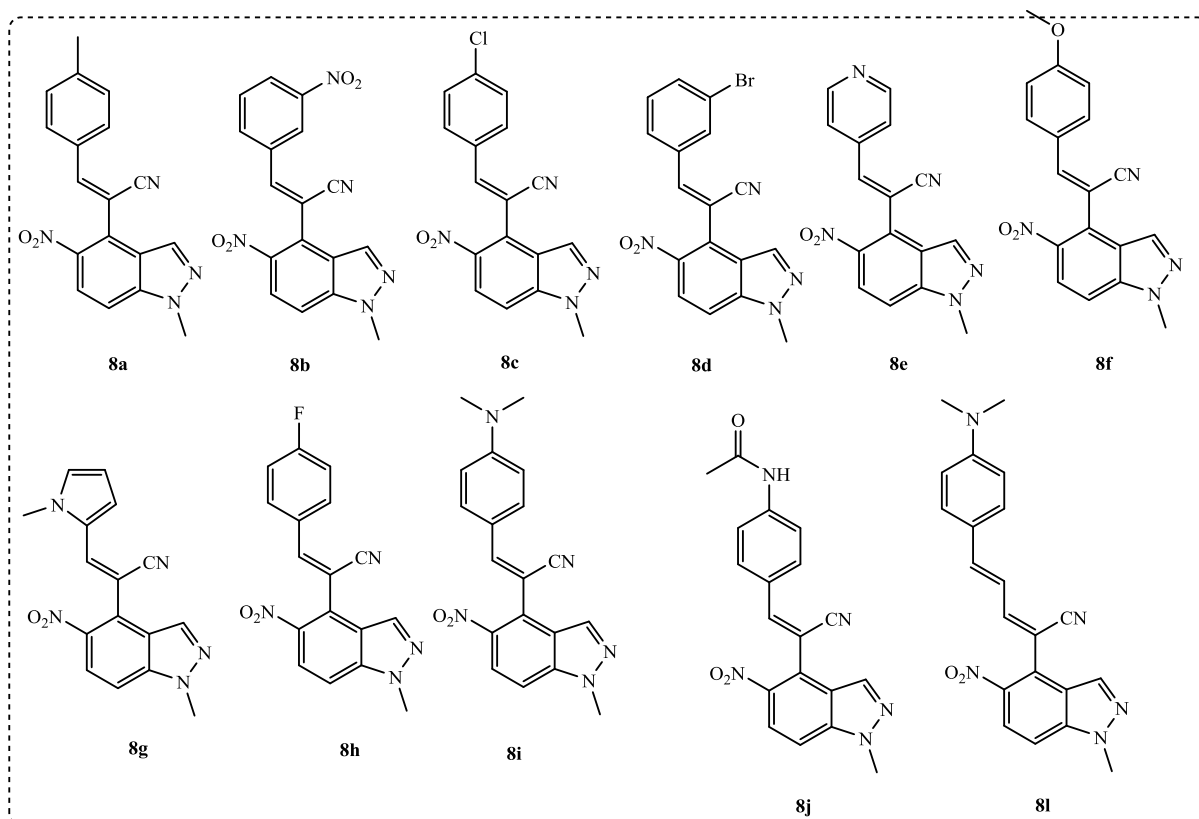


Figure 9 : Série des molécules testées 8a-l

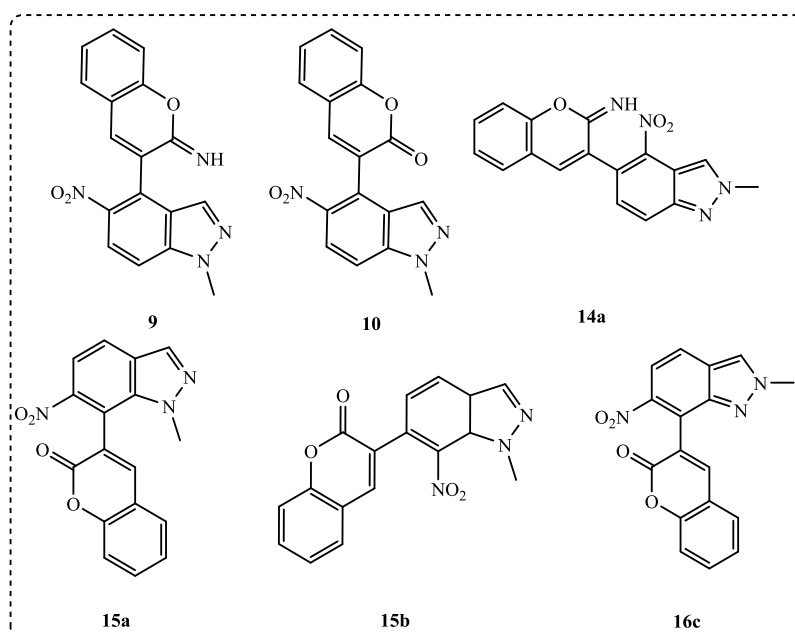


Figure 10 : Série des molécules testées 10, 15a-b et 16c

Les résultats des test in silico sont regroupés dans le **Tableau 3**. Les composés évalués ont respecté les règles de Lipinski ¹⁵ (MM < 500 Da; Log P < 5; *n*-OHNH accepteurs <10; *n*-OHNH donneurs < 5) et indiqué des propriétés favorables, présentant des valeurs de :

- MM (216.20 - 373.42)
- log P (1.55-4.31)
- *n*-ON accepteurs (5-7)
- *n*-OHNH donneurs (0-4)

Tableau 3. Les propriétés moléculaires in silico des dérivés de l'indazole testés *in vitro*

Composé	TPSA	MM	Log P	<i>n</i> -rot	<i>n</i> -ON accepteurs	<i>n</i> -OHNH donneurs	Violations De Lipinski
4b	87.44	216.20	1.55	2	5	0	0
5b	87.44	216.20	1.55	2	5	0	0
6a	87.44	230.23	2.11	2	5	0	0
6b	87.44	254.25	2.11	3	5	0	0
6c	113.75	302.29	2.04	5	7	0	0
7b	87.44	254.25	2.11	2	5	0	0
7c	113.75	302.29	2.04	5	7	0	0
8a	87.44	318.34	3.85	3	5	0	0
8b	133.27	349.31	3.45	4	7	0	0
8c	87.44	338.75	4.20	3	5	0	0
8d	87.44	383.21	4.31	3	5	0	0
8e	100.33	305.30	2.94	3	6	0	0
8f	96.68	334.34	3.55	4	6	0	0
8g	92.38	307.31	2.88	3	6	0	0
8h	87.44	322.30	3.69	3	5	0	0
8i	90.68	347.38	3.61	4	6	0	0
8j	116.54	361.36	3.50	4	6	1	0
8l	90.68	373.42	4.17	5	6	0	0
9	100.64	320.31	3.37	2	6	1	0
10	93.86	321.29	3.25	2	6	0	0
14a	100.64	320.31	3.37	2	6	1	0
15a	93.86	321.29	3.25	2	6	0	0
15b	93.86	321.29	3.25	2	6	0	0
16c	93.86	321.29	3.26	2	6	0	0

15. C.A.Lipinski. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2000, 44, 235-249.

III- Evaluation cytotoxique et activité antiproliférative des composés testés

Le potentiel cytotoxique des molécules (**Figure 8-10**) a été évalué *in vitro* vis-à-vis des cellules cancéreuses du col utérin humain (HeLa) et les fibroblastes dermiques humains normaux (NHDF).

Les résultats sont exprimés en pourcentage de viabilité cellulaire relative en comparaison avec le control cellulaire négatif. La prolifération des cellules est évaluée par la mesure de l'activité enzymatique succinyl-déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes, capables de cliver le sel de tétrazolium de couleur jaune, le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazolyl)-2,5-diphényltétrazolium (ou MTT), en un dérivé formazan de couleur bleue violet.

Les cellules cancéreuses (HeLa) ont étéensemencées dans un milieu DMEM contenant le sérum fœtal de veau 10% et l'antibiotique streptomycine-pénicilline à 1%. Les fibroblastes dermiques humain normaux (NHDF) ont étéensemencées dans un milieu RPMI contenant le sérum fœtal de veau 10%, l'antibiotique streptomycine-pénicilline à 1%, 0.01M HEPES, 0.02 M *L*-glutamine et 0.01 pyruvate de sodium.

Par ailleurs, les cellules utilisées dans cette étude ont été incubées pendant 24h dans des plaques de 96 puits (HeLa à 1×10^4 /MI et NHDF 0.5×10^4 /ml) dans 100 μ L avant d'être traitées par les composés **4b**, **5b**, **6a-c**, **8a-l**, **9**, **10**, **15a-b**, **5**, **7b-c**, **14a** et **16c**, à des concentrations de 15 et 30 μ M préparées à partir d'une solution mère de 10 mM de DMSO avec une concentration maximale du DMSO ne dépassant pas 1% (v/v)

Après 48 h d'incubation, le test MTT a été réalisée, la densité optique a été prise à 570 nm et la viabilité cellulaire a été déterminée par rapport au contrôle. Les résultats rapportés sur les **Figures 11-12** sont performés à des concentrations de 15 μ M et 30 μ M.

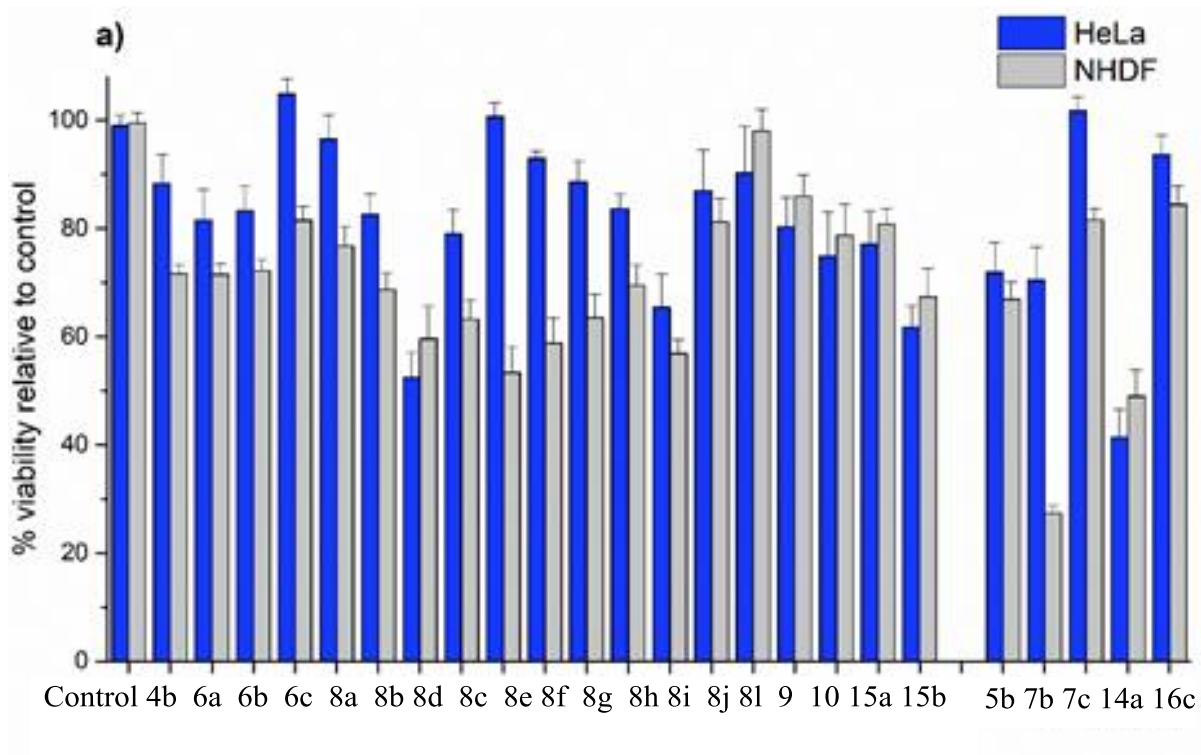


Figure 11 : Viabilité cellulaire relative aux cellules HeLa et NHDF à 15 µM

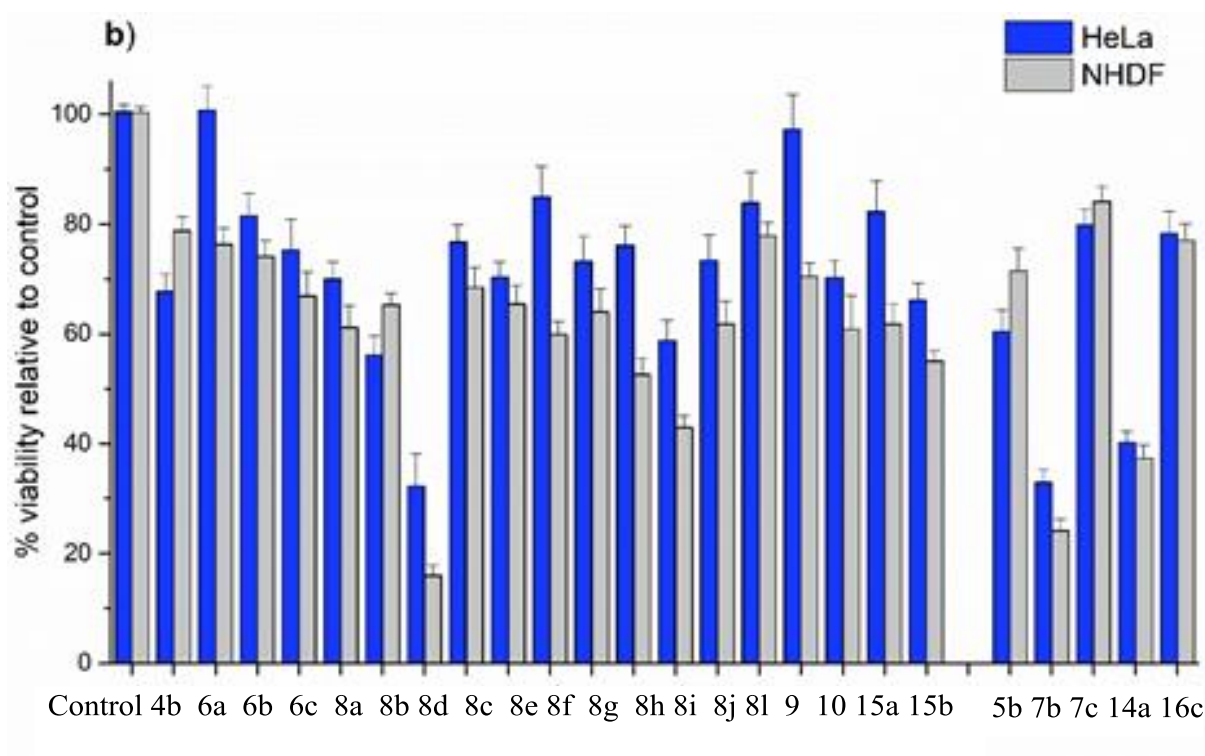


Figure 12 : Viabilité cellulaire relative aux cellules HeLa et NHDF à 30µM

Les résultats obtenus ont montré que les composés **4b** et **5b** présentent un faible effet antiprolifératif vis-à-vis des cellules HeLa que ce soit à 15 ou à 30 µM avec 65% de viabilité à 30 µM.

Généralement, les produits dérivés du composé **4b** présentent un faible effet sur la lignée testée, à l'exception de l'acrylonitrile indazole **8d** bromé en position 3 de l'aryle condensé à l'unité nitroindazole qui présente une viabilité de 35% contre les cellules HeLa et de 20% contre le fibroblaste NHDF à la concentration de 30%.

Par ailleurs, le composé **7b** alkylé avec un groupement propargylique présente un effet cytotoxique significatif comparé à celui du composé **5b** contre les cellules HeLa à 30 μ M avec 30% de viabilité relative. Cet effet est similaire a été noté contre les cellules NHDF, montrant ainsi un caractère antiprolifératif non sélectif.

L'évaluation d'autres structures de l'indazole polysubstitué n'a pas présenté d'effet intéressant sur le potentiel antiprolifératif à l'exception de l'imine indazole **14a** auquel ce potentiel est atteint à la concentration de 30 μ M sur 40% des cellules cancéreuses HeLa et les cellules saines de NHDF.

VI-Conclusion

L'évaluation in silico a montré que tous les produits testés ont respecté les règles de Lipinski, indiquant de bonnes propriétés cliniques.

Cependant les tests in vitro des produits testés contre les cellules cancéreuses HeLa ont montré que l'effet cytotoxique est faible à modéré et a besoin d'être développé.

Les nitroindazolylnitriles **7b** et **8d** et l'indazole-chromene-imine **14a** sont les composés les plus actifs de la série testée mais avec une sélectivité assez faible.

QUATRIEME PARTIE :

Nouveaux systèmes hybrides : Indazole-porphyrines

Synthèse et évaluation photophysique et biologique

Chapitre 1
Condensation catalytique des
aminoindazolylacétonitriles avec le β -formyl-
porphyrine

I-Introduction

Le présent travail s'inscrit comme suite aux travaux décrits dans les précédents chapitres de ma thèse et qui concernent la synthèse des nitroindazoles polysubstitués à propriétés pharmacologiques potentielles. Il s'intéresse à la réaction de condensation catalysée par l'anthanium triflate des aminoindazolylacétonitriles avec le 2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine.

Les porphyrines « pigments de la vie » constituent une classe importante de tous les groupes de prothèse dans la nature. Ils représentent les fonctions les plus critiques dans divers systèmes biologiques tels que le transfert d'électrons, le transport de l'oxygène (l'hème), **Figure 1**, et l'énergie photosynthétique (la chlorophylle), **Figure 2**.

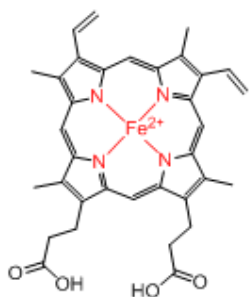


Figure 1 : Structure de l'hème

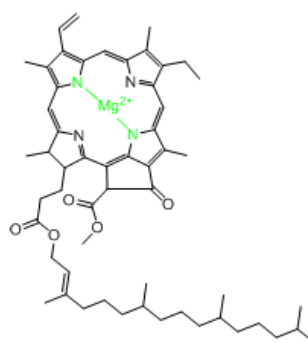


Figure 2 : Structure de la chlorophylle (a)

Les analogues synthétiques des porphyrines présentent plusieurs propriétés photophysiques et photochimiques intéressantes conduisant à de nombreuses applications dont la thérapie photodynamique des tumeurs cancéreuses.¹⁻⁶ Généralement les méso-tétraarylporphyrines portant le groupe formyle en position β -pyrrolique sont bien exploités dans de nombreuses transformations permettant de les fonctionnaliser avec différents groupes pharmacophores intéressants.

La condensation du **2-CHOTPP** avec les arylméthylcétone conduit aux porphyrin-2-ylpyridines et benzoporphyrines, **Schéma 1**, en présence de l'acétate d'ammonium et lanthanum triflate $\text{La}(\text{OTf})_3$ ⁷.

1. J.Zhao, W.Wu, J.Sun, S.Guo. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5323–5351.
2. L.E.Xodo, S.Cogoi, V.Rapozzi. *Future Med. Chem.* 2016, 8, 179–194.
3. H.Abrahamse, M.R.Hamblin. *Biochem. J.* 2016, 473, 347–364.
4. D.Luo, K.A.Carter, D.Miranda, J.F.Lovell. *Adv. Sci.* 2017, 4, 1600106.
5. M.A.Grin, A.F.Mironov. *Russ. Chem. Bull.* 2016, 65, 333–349.
6. M.A.Grin; A.F.Mironov, A.A.Shtil. *Anti-Cancer Agent Med. Chem.* 2008, 8, 683–697.
7. N.M.M.Moura, M.A.F.Faustino, M.G.P.M.S.Neves, F.A.A.Paz; A.M.S.Silva, A.C.Tomé, J.A.S.Cavaleiro. *Chem. Commun.* 2012, 48, 6142–6144.

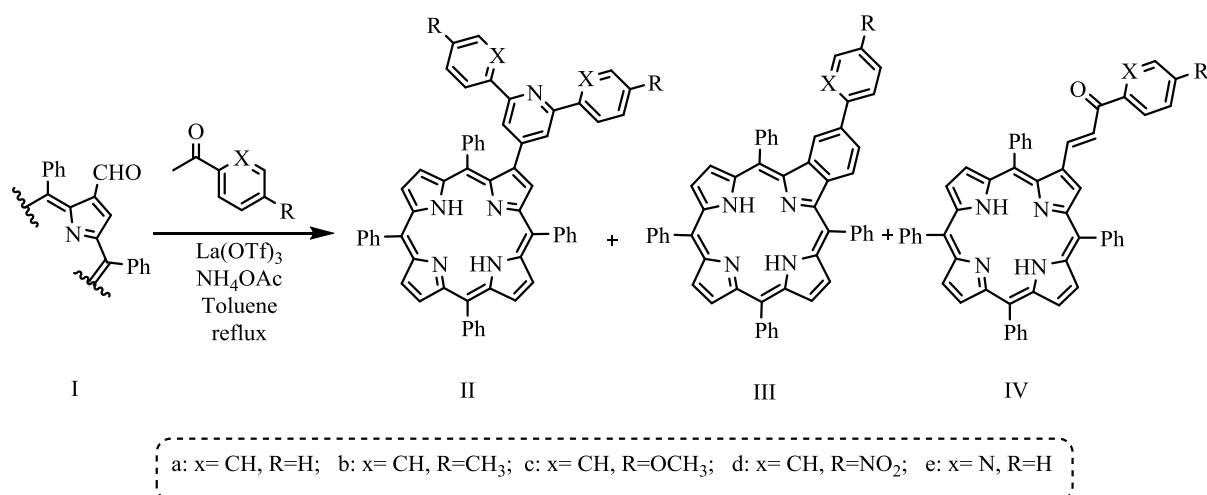


Schéma 1

En présence de la pipéridine, **Schéma 2**, la condensation avec les arylcétone à reflux du toluène conduit aux dérivés de chalcone-porphyrines,⁸ avec un rendement compris entre 52% et 71%.

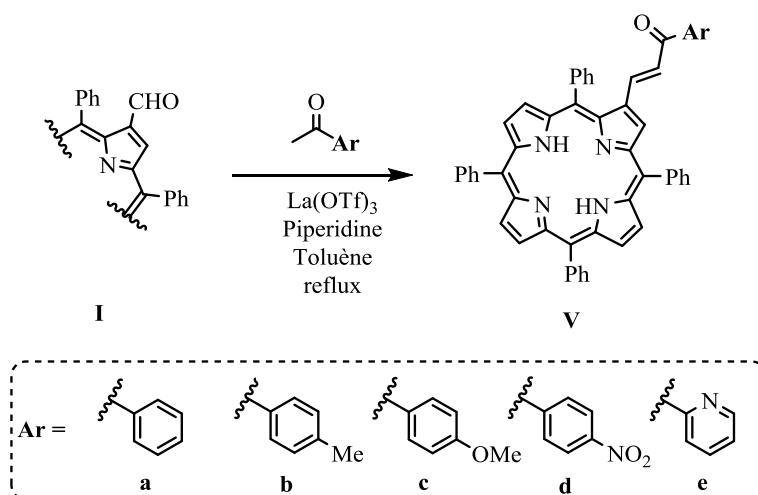


Schéma 2

La synthèse des imines porphyrines⁹⁻¹⁰ est réalisée via une condensation des β -CHOTPP ou ces dérivés métallés avec des molécules contenant un groupement amine en présence du triflate de lanthanum, conduisant à des imines instables qui se réduisent en amines correspondantes plus stables, **Schéma 3**.

8. N.M.M.Moura, C.Nuñez, M.A.F.Faustino, J.A.S.Cavaleiro, M.G.P.M.S.Neves, J.L.Capelo, C.Lodeiro. *J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 4772–4782.
9. M.M.Bastos, A.T.P.C.Gomes, M.G.P.M.S.Neves, A.M.S.Silva, O.A.Santos-Filho, N. Boechat, J.A.S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 1485–1493.
10. C.M.A.Alonso, M.G.P.M.S.Neves, A.C Tomé, A.M.S.Silva, J.A.S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3233–3239.

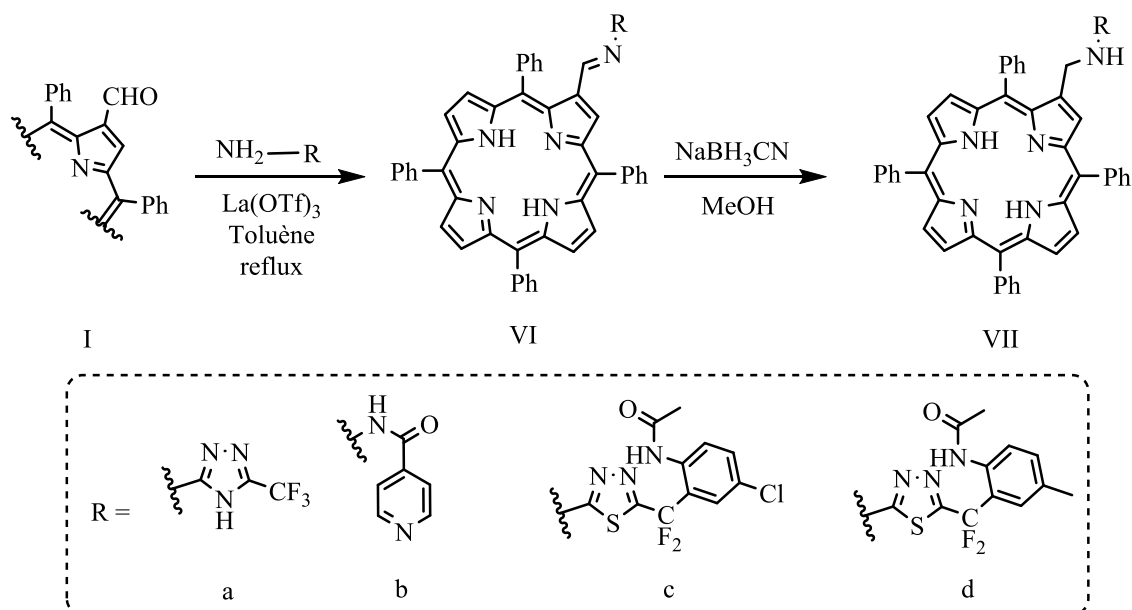


Schéma 3

Dans la série de l'indazole, de nombreuses méthodes de réduction du groupe nitro ont été étudiées par notre groupe de recherche en vue de fonctionnaliser des composés comportant le motif indazole à visée thérapeutique. Parmi ces processus de réduction on cite l'hydrogénation catalytique avec l'hydrogène effectuée sur les 7-nitroindazoles en présence du palladium sur charbon actif ¹¹ **Schéma 4**.

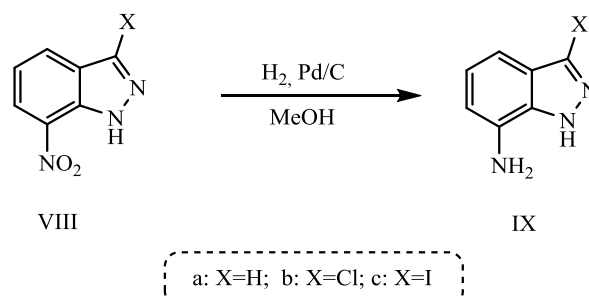


Schéma 4

La réduction catalytique par l'intermédiaire du chlorure stanneux SnCl_2 permet la réduction du groupe nitro en amine correspondante et présente aussi l'avantage de catalyser d'autres transformations chimiques dans les systèmes hétérocycliques. L'action du chlorure d'étain sur la série des dérivés du nitroindazole ¹¹⁻¹² dans l'éthanol à 60 °C conduit à l'amine attendue **A** et l'amine substituée par le groupe éthoxy **B** qu'on protège immédiatement par un couplage avec des aryl sulfonamides, du fait de son instabilité, **Schéma 5**.

11. L.Bouissane, S.E Kazzouli, S Léonce, B.Pfeiffer; E.M.Rakib, M.Khouili, G.Guillaumet. *Bioorganic Med Chem.* 2006, 14, 4, 1078-1088.

12. N.Abbassi, E.M.Rakib, A. Hannioui, M. Alaoui, M.Benchidmi, E.M.Essassi, D.Geffkenc. *Heterocycles.* 2011, 83, 4, 891-900.

Cette réaction a été élargie avec une série des alcools afin de justifier le rôle du catalyseur dans le processus de substitution avec le groupement alcoxy.¹³ Elle a permis de synthétiser des dérivés d'alkoxy-amino-indazoles et amino-indazoles avec de bons rendements.

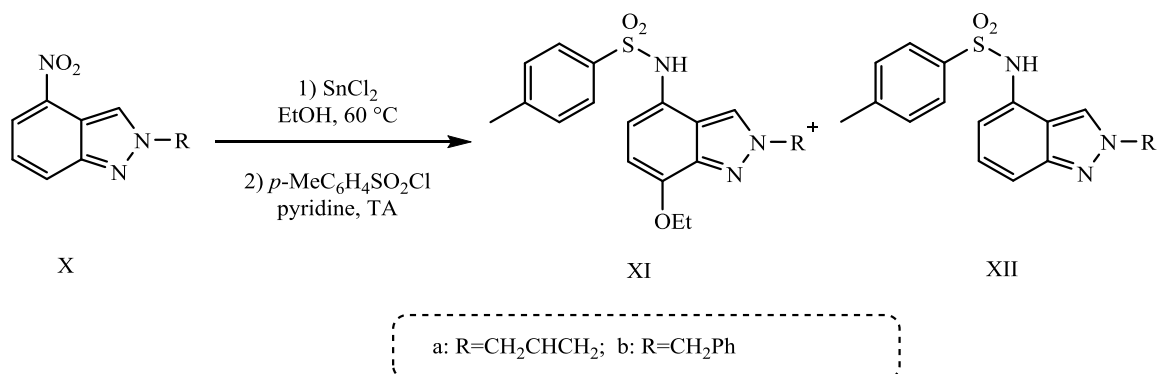


Schéma 5

Récemment, notre groupe a décrit le couplage réductif du groupe nitro du 6-nitroindazoles, faisant appel à la méthodologie réactionnel mono-pote (*one-pot*) catalysée avec le chlorure stanneux ou bien l'indium dans le THF en présence de l'acide acétique, **Schéma 6**. Cette réaction conduit aux molécules hybrides de type indazole-pyrroles,¹⁴ et indazole-pyrones.¹⁵

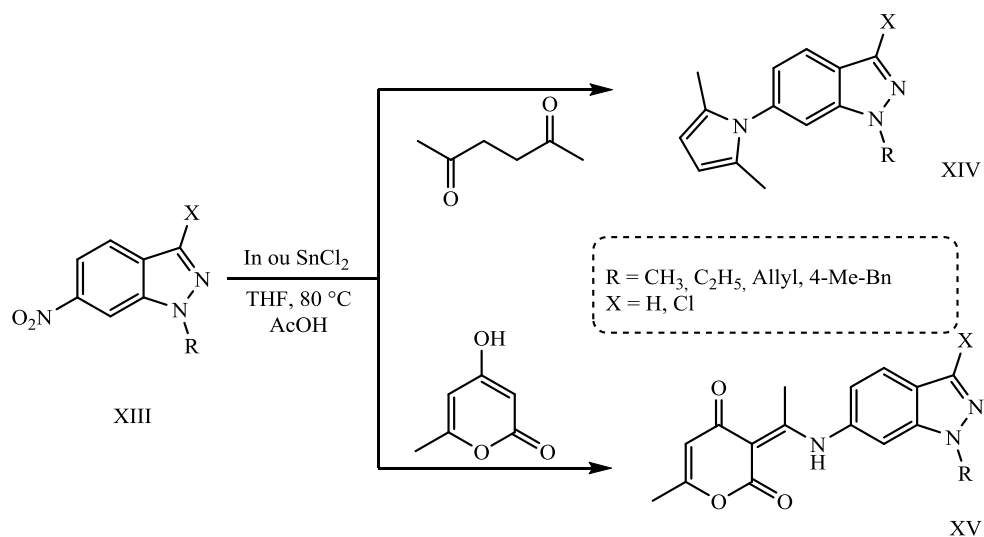


Schéma 6

13. N .Abbassi; E.M. Rakib; L. Bouissane; A. Hannioui; M. Khouili; A. El Malki; M. Benchidmi; E.M. Essassi. *Synth Commun* 2011, 41, 999–1005
14. M. El Ghozlani, L. Bouissane, M. Berkani, S. Mojahidi, A. Allam, C. Menendez, S. Cojean, P. M. Loiseau, M. Baltas, E. M. Rakib. *Medchemcomm*. 2019, 10, 1, 120-127.
15. M.ElGhozlani, H.Chicha, N.Abbassi, M.Chigra, L.ElAmmari, M.Saadi, D.Spinelli, E.M.Rakib. *Tetrahedron Lett*. 2016, 57, 1, 113-117.

II- Réduction des nitroindazolylacétonitriles par le Fe/HCl

Nous avons étudié la réduction des 2-(1-méthyl-4(5)-nitro-indazol-5(7)-yl)acétonitrile **4a1**, **4b** et 2-(2-méthyl-5(6)-nitro-indazol-4(7)-yl)acétonitrile **5b-c** avec le fer poudre en présence de l'acide chlorhydrique à reflux de l'éthanol, **Schéma 7**.

La synthèse des nitroindazolylacétonitriles **4** et **5** a été décrite ¹⁶ au chapitre 1 de la deuxième partie de ce travail.

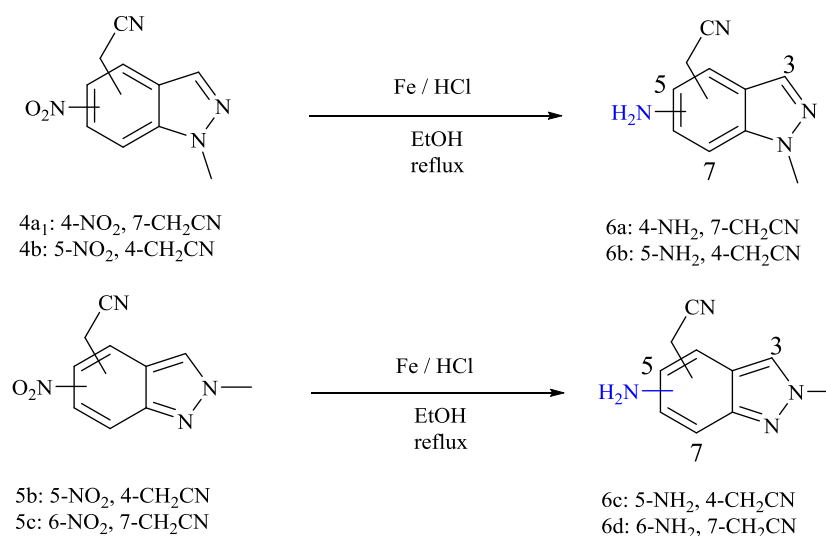


Schéma 7

La réaction de réduction conduit aux nouveaux aminoindazolylacétonitriles **6a-d** avec des rendements compris entre 82% et 91%. Ces conditions ont été sélectionnées suite à une étude d'optimisation appliquée sur le nitroindazolylacétonitrile **4b**. L'amine est obtenue après une demi-heure avec un rendement de 82%, en présence de 10 équivalents du Fer en poudre et de 0.2 équivalents d'HCl dans l'éthanol (entrée 2), **Tableau 1**.

16. M.Eddahmi, N.M.M.Moura, L.Bouissane, A.Gamouh, M.A.F.Faustino, J.A.S Cavaleiro, F.A.A.Paz, R.F.Mendes, C.Lodeiro, S.M.Santos, M.G.P.M.S.Neves, E.M.Rakib. *N. J. Chem.*, 2019, 43, 14355-14367.

Tableau 1 : Optimisation chimique de la réduction du composé **4b**

Entrée	Solvant	Catalyseur	Equiv.	Temps (h)	Acid	Equiv.	T °C	Rdt %
1	EtOH	Fe	5	2	HCl	0.2	78	12
2	EtOH	Fe	10	0.5	HCl	0.2	78	82
3	EtOH	Fe	10	0.3	HCl	11	78	8
4	MeOH	Fe	10	0.5	HCl	0.2	65	68
5	EtOH	Zn	10	1	HCl	0.2	90	52
6	EtOH	Fe	10	3	AcOH	11	110	38
7	EtOH	SnCl ₂	10	2	----	----	90	---
8	EtOH	Fe	10	24	HCl	0.2	25	72

Ces résultats montrent que le rendement est fortement proportionnel aux facteurs suivants : le type et la quantité du catalyseur, la nature de l'acide utilisé, la température et le solvant de la réaction. Ainsi, au-dessous de 10 équivalents du catalyseur, la réduction du groupement nitro est incomplète. Aussi, l'excès de l'acide conduit généralement à une dégradation du produit de départ en plusieurs espèces difficiles à séparer donc à identifier (entrée 3). L'utilisation d'un excès du chlorure stanneux comme catalyseur permet la consommation du précurseur **4b** sans obtention du produit désiré, à cause des problèmes d'extraction et de purification. Le déroulement de la réaction à la température ambiante (entrée 8) sous les mêmes conditions citées à l'entrée 1, conduit à la formation de l'amine attendu **6b** avec un rendement de 72%. Cependant, le temps de la réaction s'allonge à 24 heures au lieu de 30 min à reflux.

Les structures des composés **6a-d** ont été établies sur la base de données spectroscopique détaillées dans la partie expérimentale. Dans les spectres RMN¹H, on note en particulier l'apparition d'un singulet plus au moins large entre 5.82 et 5.05 ppm qui représente les protons du groupement amine prouvant ainsi la réduction du groupe nitro de l'indazole.

Les spectres de masse présentent un pic moléculaire correspondant à la molécule de l'indazole réduite avec [M+H]⁺ à $m/z = 187.1$. Les figures suivantes présentent les spectres RMN ¹H, ¹³C et RMN 2D et Masse du composé **6d**.

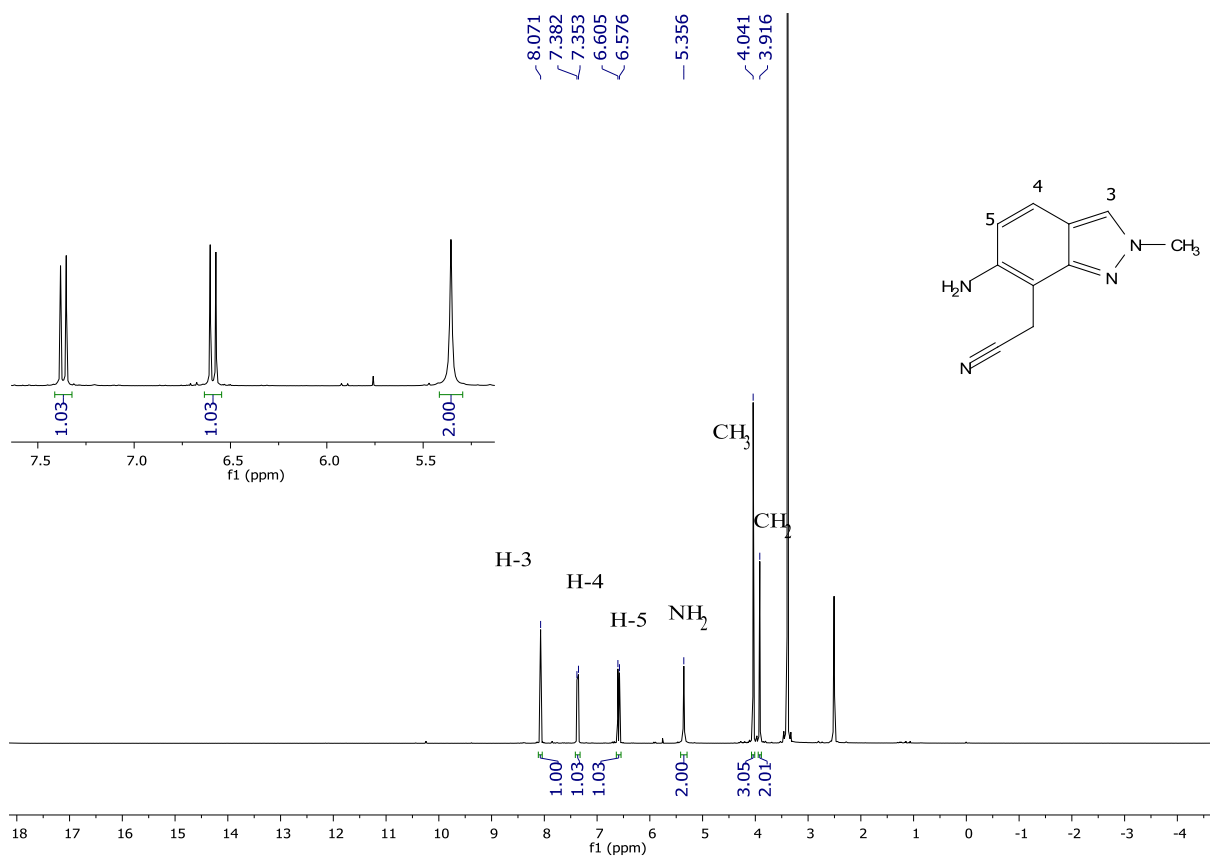


Figure 3 : Spectre RMN ¹H (DMSO-*d*₆) du composé **6d**

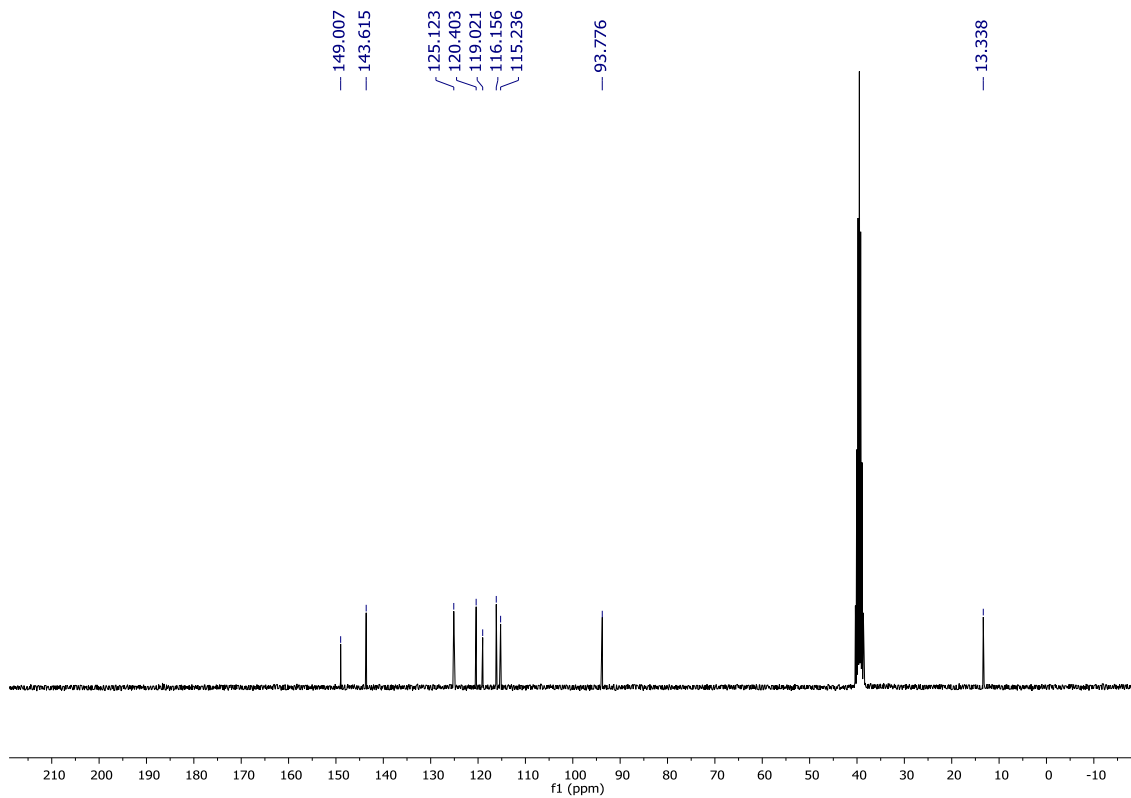


Figure 4 : Spectre RMN ¹³C (DMSO-*d*₆) du composé **6d**

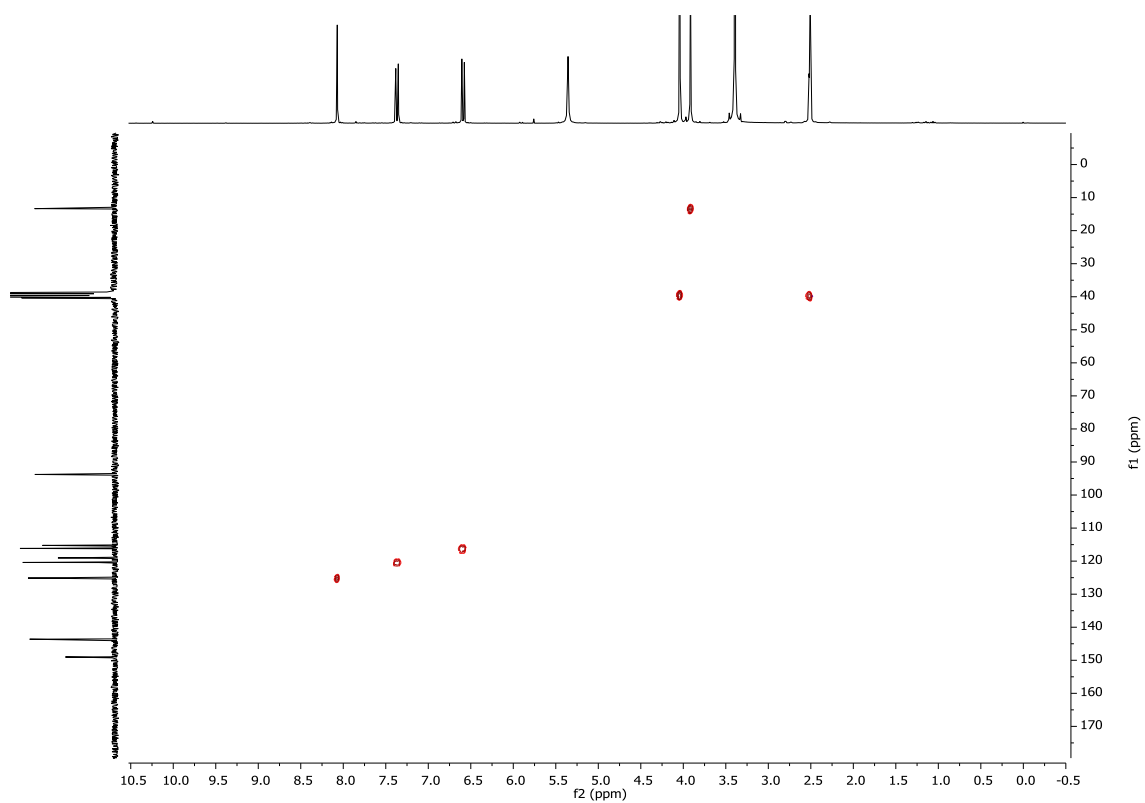


Figure 5 : Spectre RMN 2D hétéro-nucléaire HSQC (*DMSO-d₆*) du composé **6d**

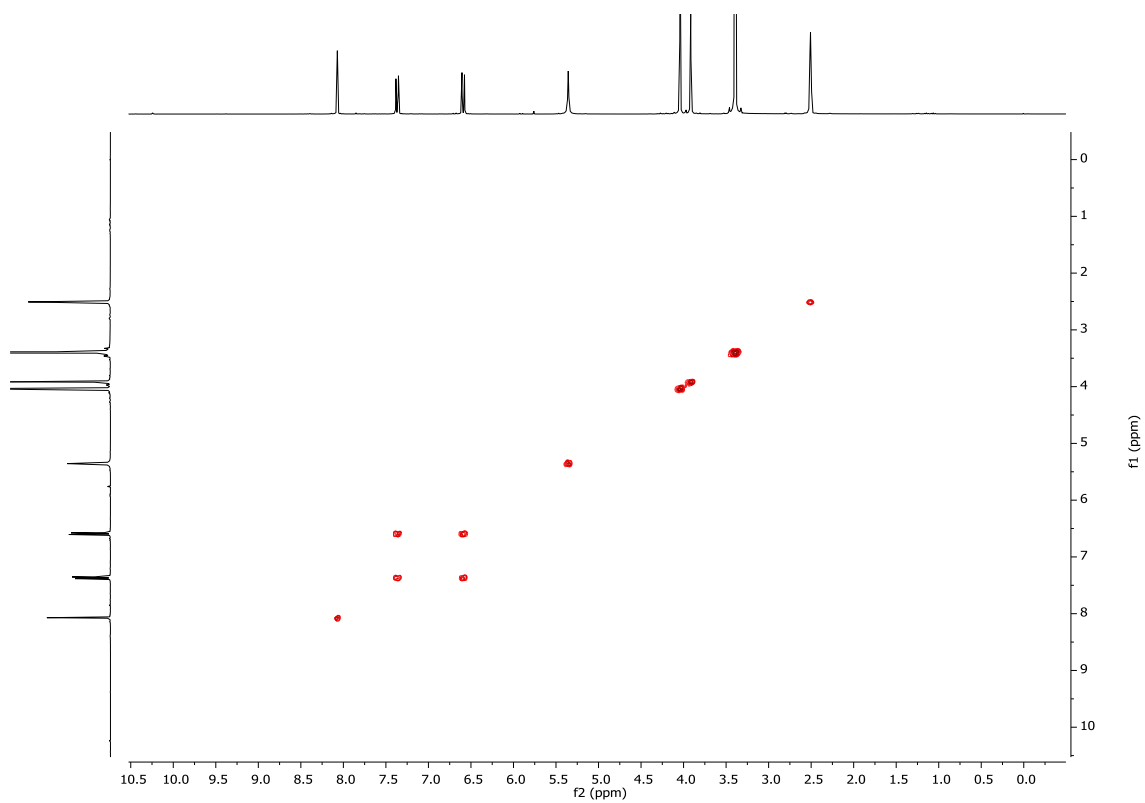


Figure 6 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (*DMSO-d₆*) du composé **6d**

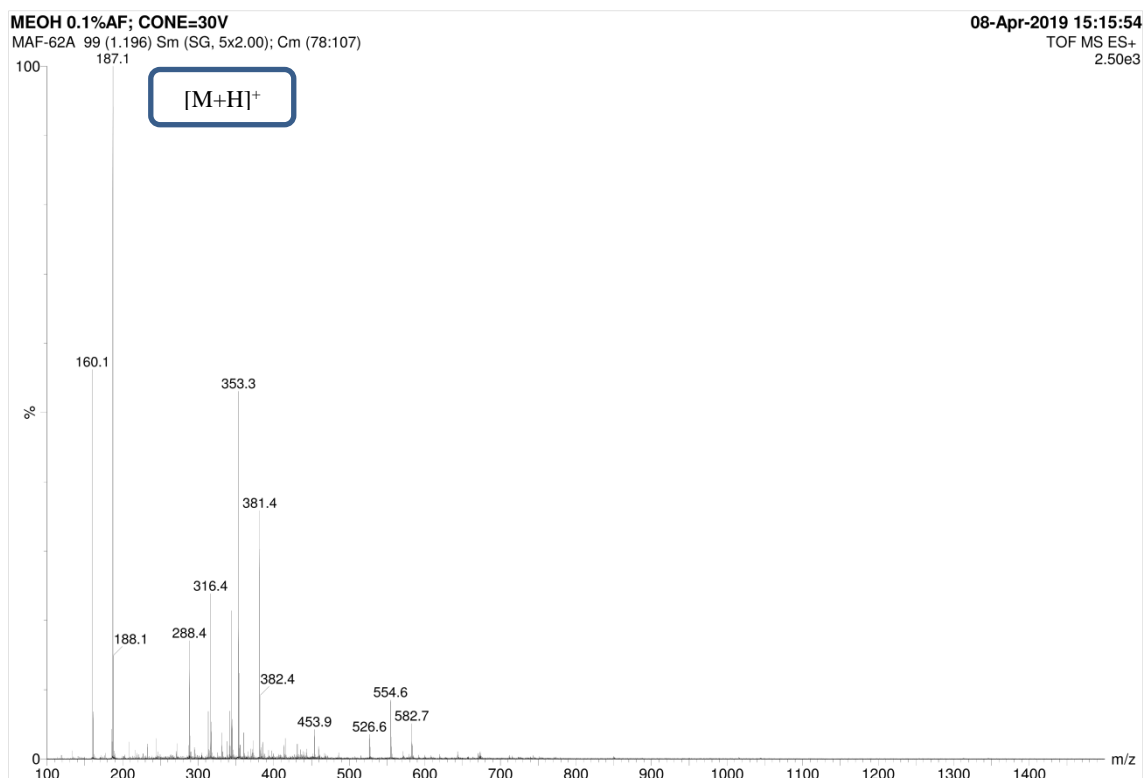


Figure 7 : Spectre de masse du composé **6d**

III- Préparation du formyl-porphyrine

Le 2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine (**2-CHO-TPP**, **7**) est préparée suivant la formylation de Vilsmeier-Haack du 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine complexé avec le cuivre (II) (**Cu-TPP**). La coordination avec l'ion-métal permet la protection de la porphyrine dans les conditions de formylation¹⁷⁻¹⁸ et aussi de favoriser l'attaque électrophile en position β -pyrrolique. Cette transformation commence par la formation du méthaniminium (**A**) résultant de la réaction entre le DMF et l'oxychlorure de phosphore (POCl_3), ensuite l'attaque nucléophile de la double liaison en β -position du complexe de porphyrine permet la formation du sel d'iminium (**B**). Ce dernier subit une démétallation avec l'acide sulfurique concentré suivi d'une hydrolyse basique pour donner le **2-CHO-TPP** (**7**) avec un bon rendement, **Schéma 8**.

16. N.M.M.Moura, M.A.F.Faustino, M.G.P.M.S.Neves, A.C.Duarte, J.A.S.Cavaleiro. *J. Porphyr Phthalocyanines*. 2011;15 :652-658.

17. E.E.Bonfantini, A.K.Burrell, W.M.Campbell, M.J.Crossley, J.J.Gosper, M.M.Harding, D.L.Officer, D.C.W.Reid. *J. Porphyrins. Phthalocyanines* 2002, 6, 708-719.

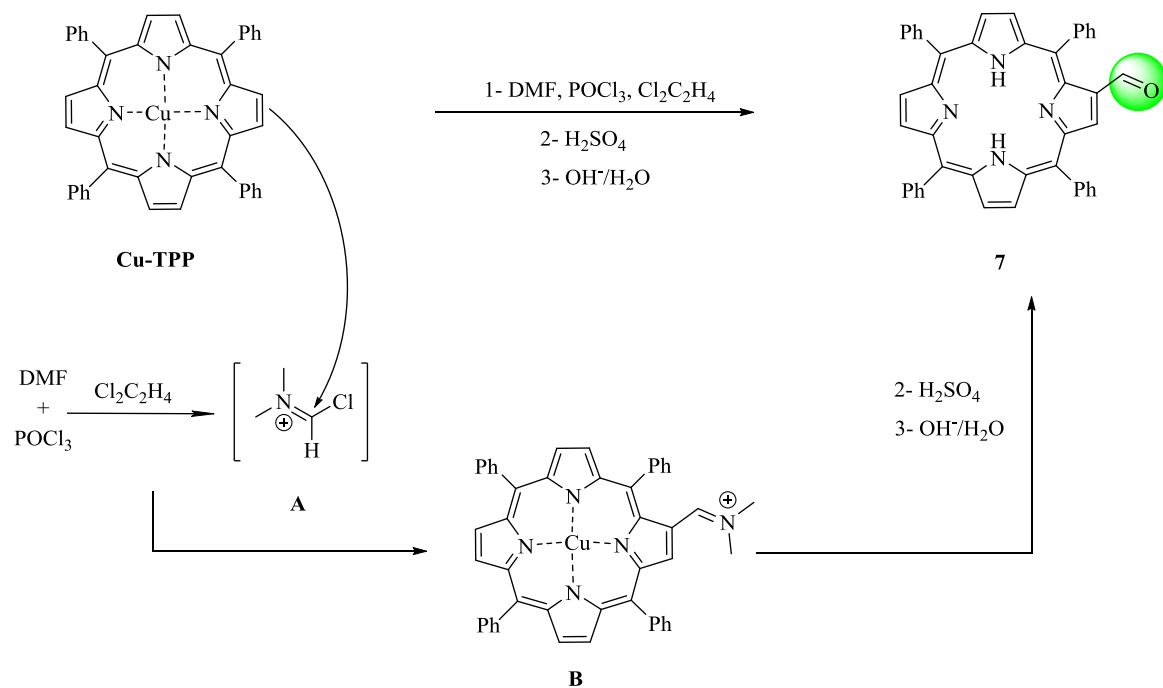


Schéma 8

La figure 8 représente le spectre RMN ¹H du 2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine (**β-CHO-TPP**, 7).

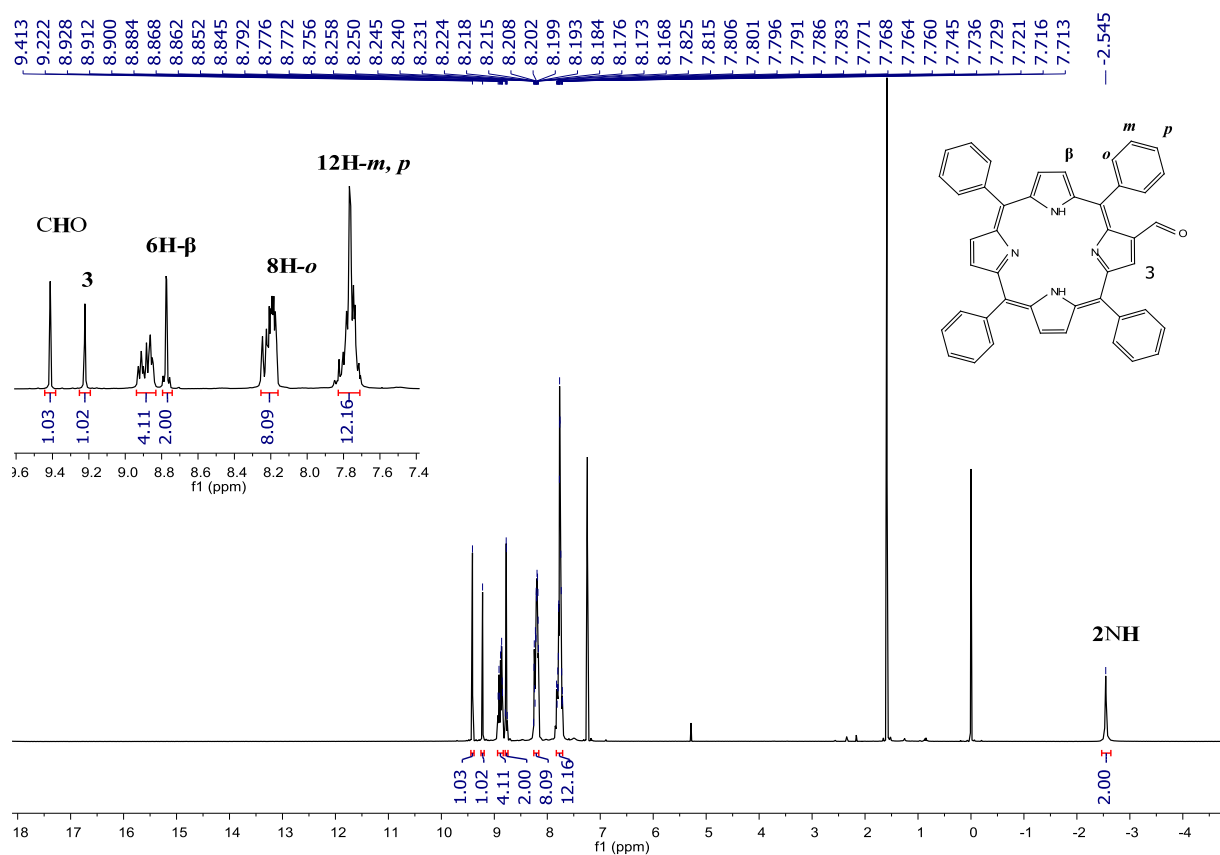


Figure 8 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du 2-CHO-TPP 7

IV- Condensation du formyl-porphyrine avec les aminoindazolylacétonitriles

Le couplage catalytique des aminoindazolylacétonitriles **6a-d** avec le groupement carbonyle du **2-CHO-TPP 7** à reflux du toluène en présence d'une quantité catalytique du triflate de lanthane conduit d'une façon reproductible et majoritairement aux imines correspondantes **8a-d** en plus des porphyrines pyrrolo-indazole carbonitriles **9b-d** dans le cas des aminoindazoles comportant un groupement acétonitrile à la position ortho de l'amine **6b-d**, **Schéma 9**.

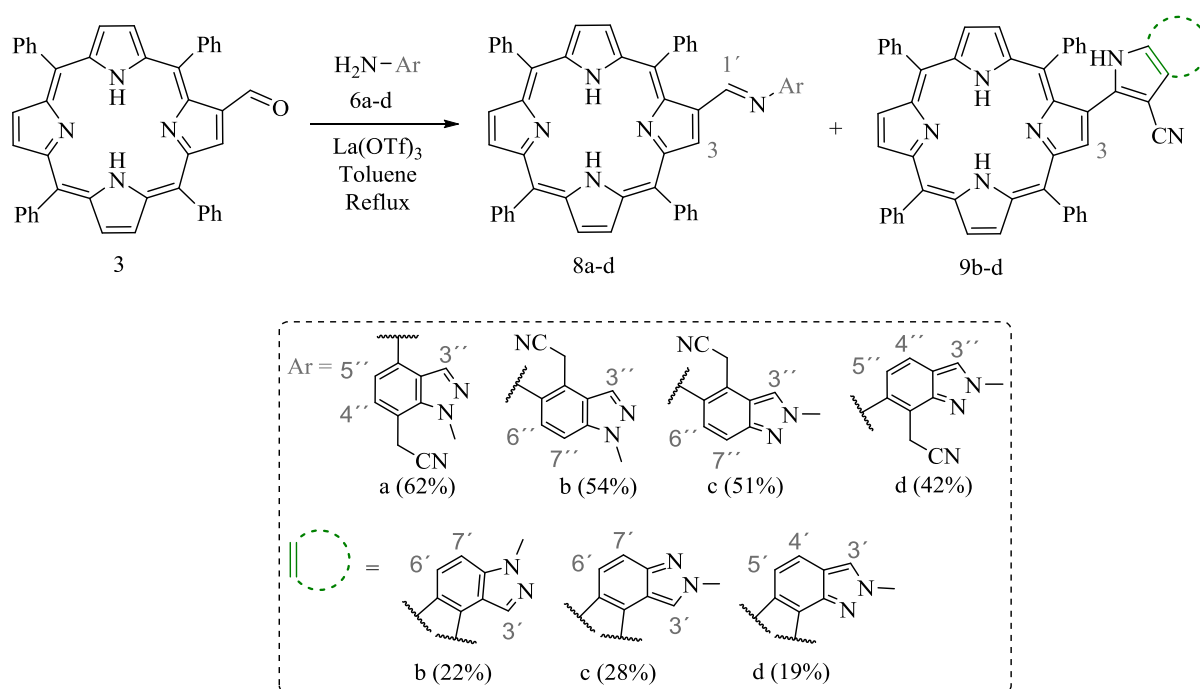


Schéma 9

Les structures des composés conjugués **8a-d** et **9b-d** ont été attribuées sur la base de leurs spectres RMN1D, 2D et la masse.

Au niveau des spectres RMN ¹H des imines **8a-d**, on observe un singulet dû à la résonance du proton H-3 à 9.6-9.5 ppm, le signal des six autres protons β-pyrroliques apparaissent sous forme d'un multiplet entre δ 8.9 et 8.7 ppm. Cependant, le proton H-1' est intégré en multiplet représentant les protons du groupe *meso*-phényle à δ 8.3-8.1 ppm. L'absence du pic d'amine confirme bien sa réaction avec le groupement aldéhyde de la porphyrine.

La partie aliphatique présente les pics des protons CH₂ et CH₃ centrés entre δ 4.1-4.4 ppm, ainsi que le signal des protons du noyau porphyrinique interne NH à δ -2.5 ppm.

L'analyse des spectres RMN des produits cyclisés **9b-d** montre bien la présence d'un pic large dû à la résonance du proton pyrrolique H-3 à δ 8.6 ppm, avec l'absence du signal qui correspond au groupe méthylène.

Ci-dessous, nous présentons un exemple de spectres RMN et masse de l'imine **8d** et son dérivé cyclisé **9d**.

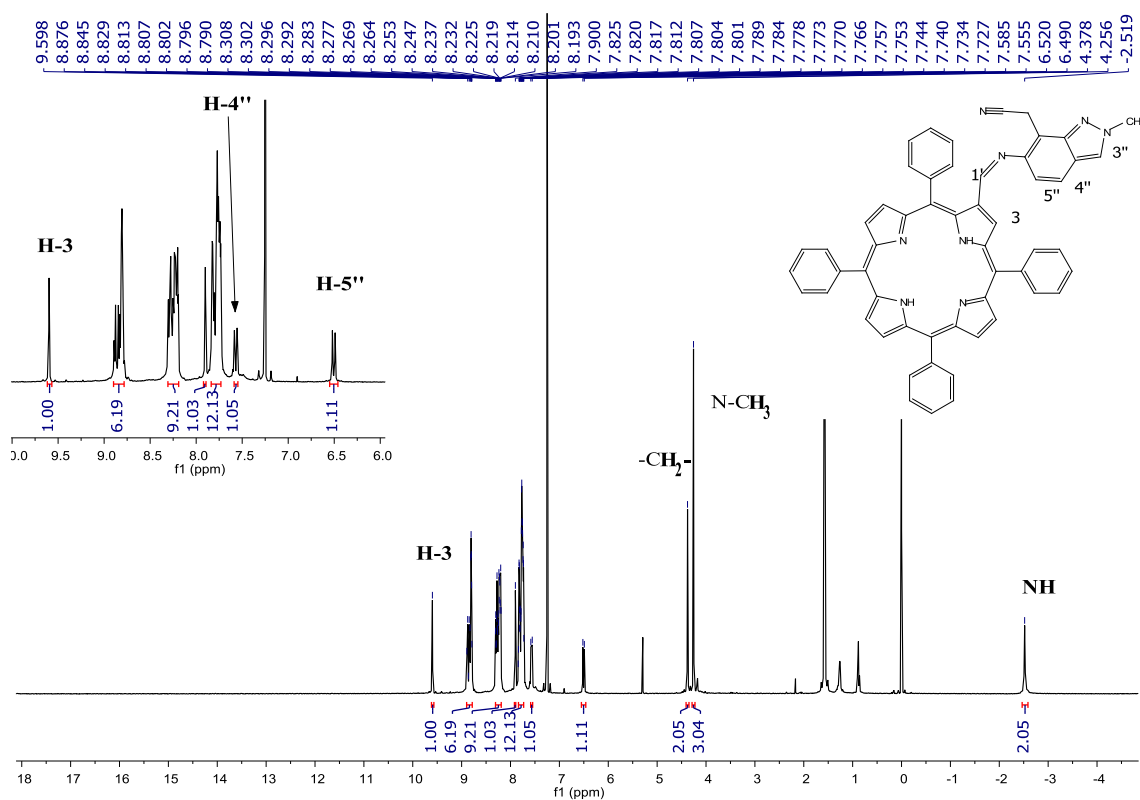


Figure 9 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) du **8d**

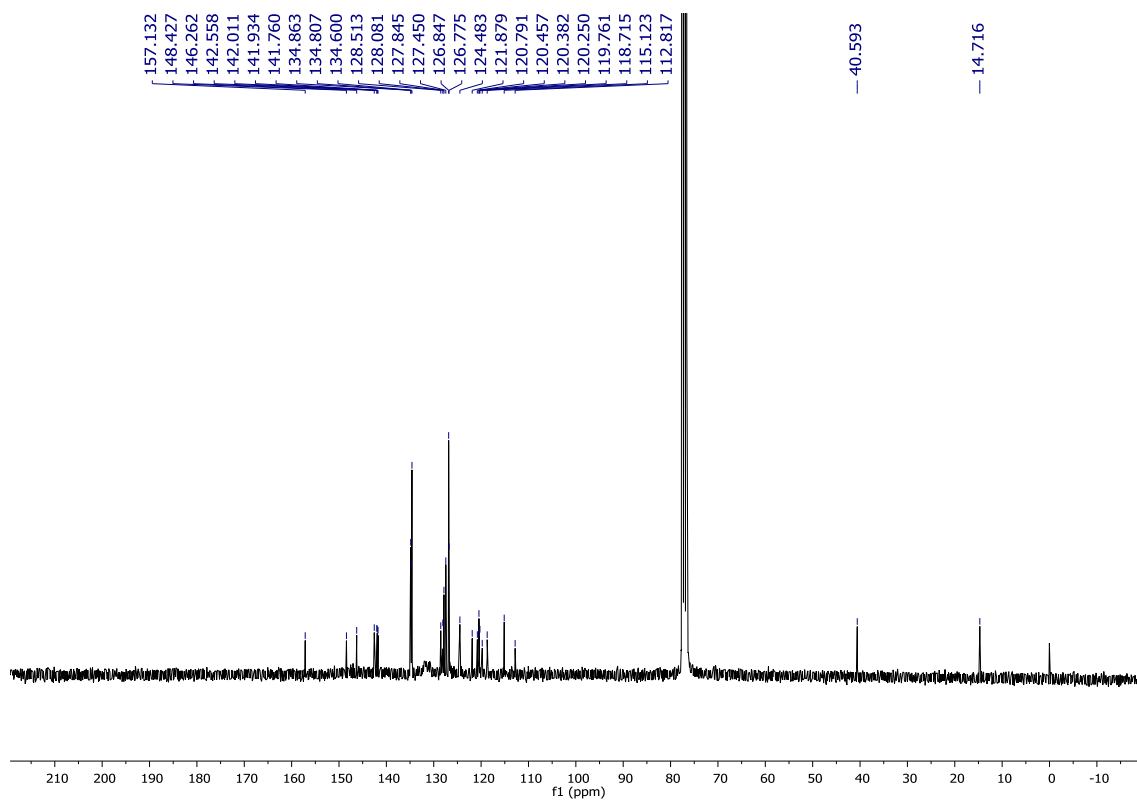


Figure 10 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du **8d**

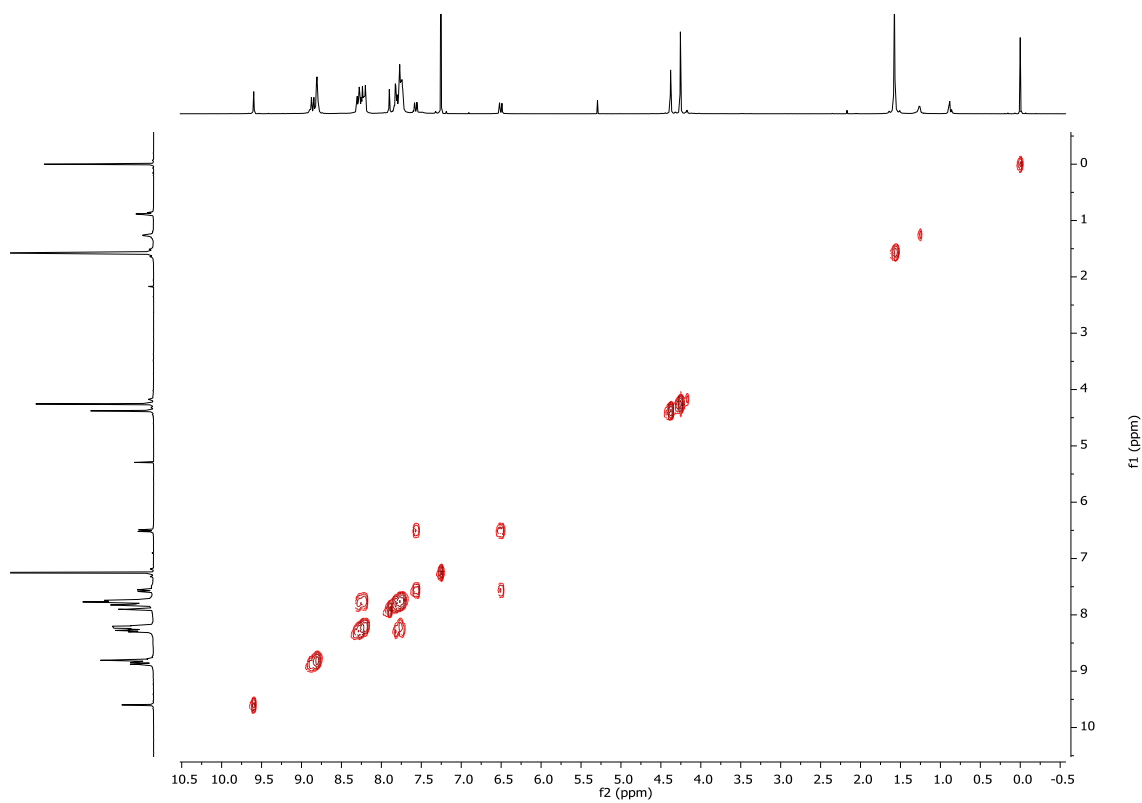


Figure 11 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY ($\text{DMSO}-d_6$) du composé **8d**

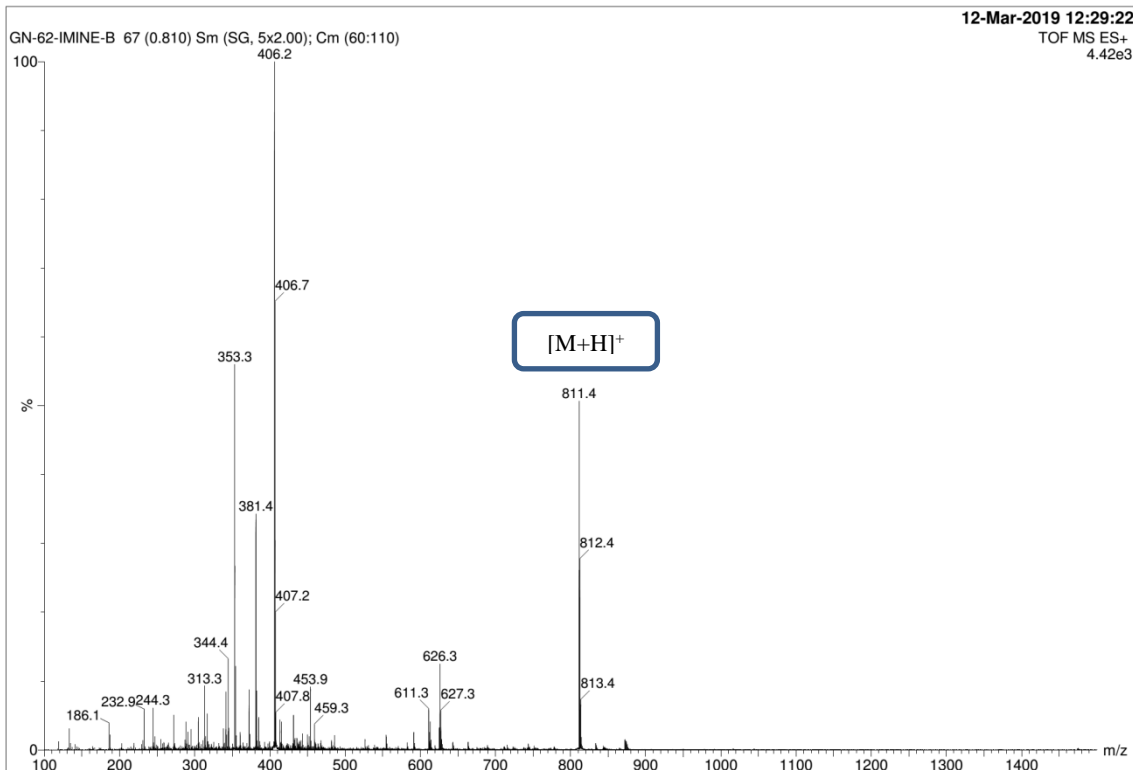


Figure 12 : Spectre de masse du composé 8d

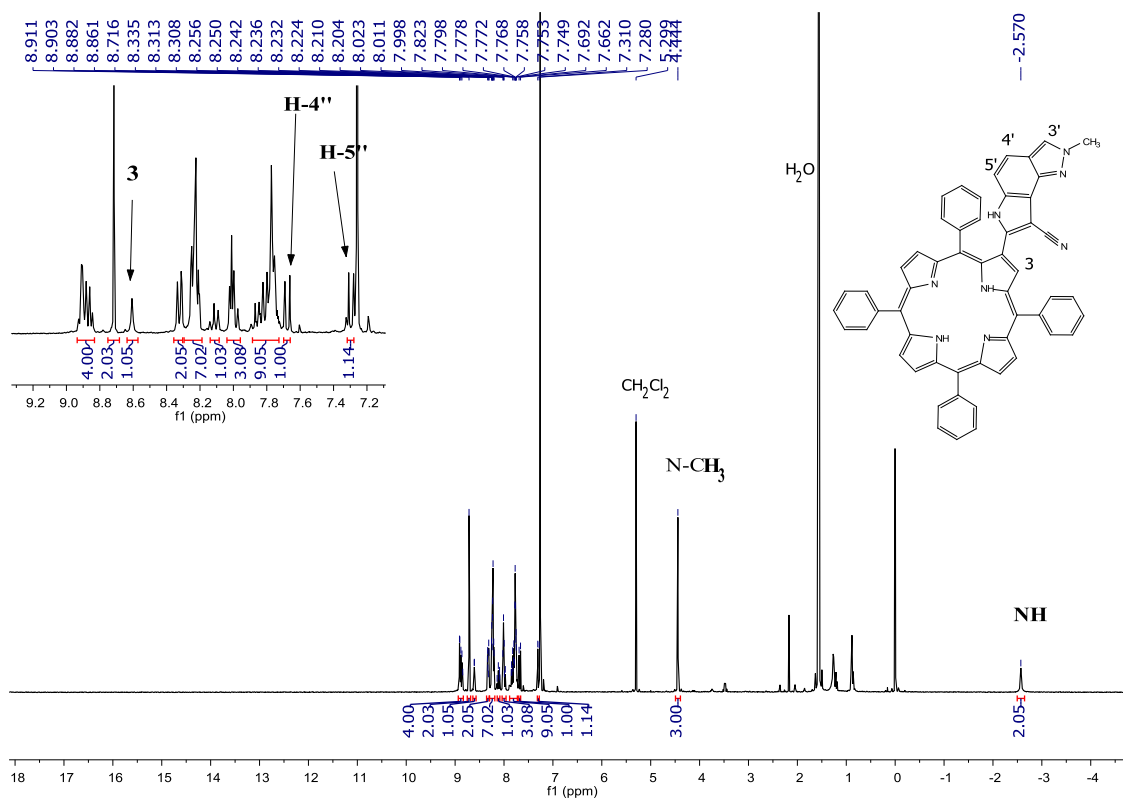


Figure 13 : Spectre RMN ^1H (CDCl₃) du 9d

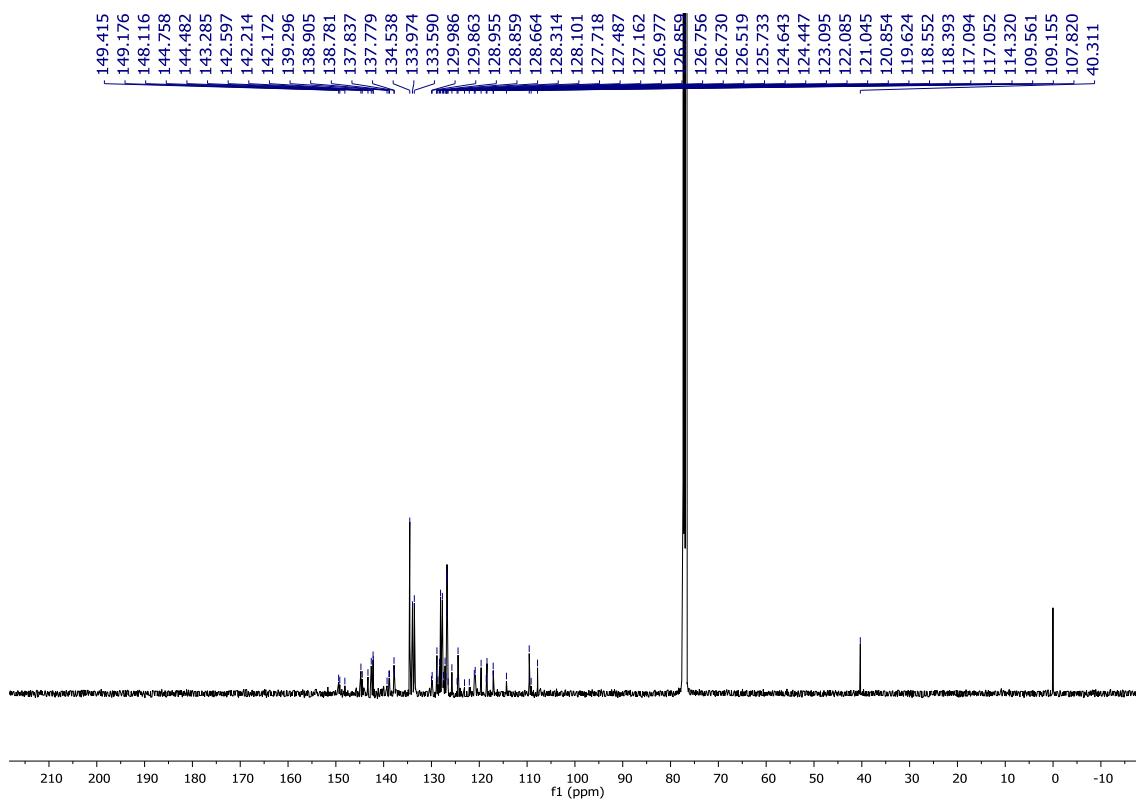


Figure 14 : Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du **9d**

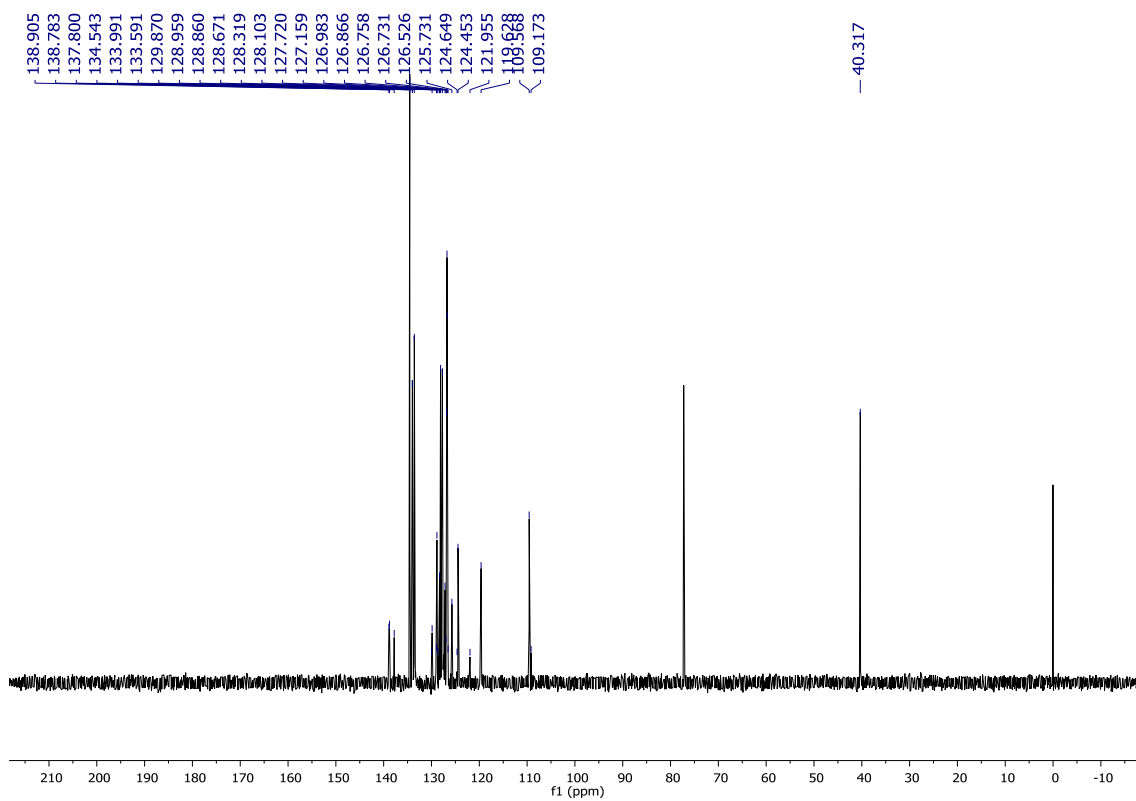


Figure 15 : Spectre RMN DEPT-135 (CDCl_3) du **9d**

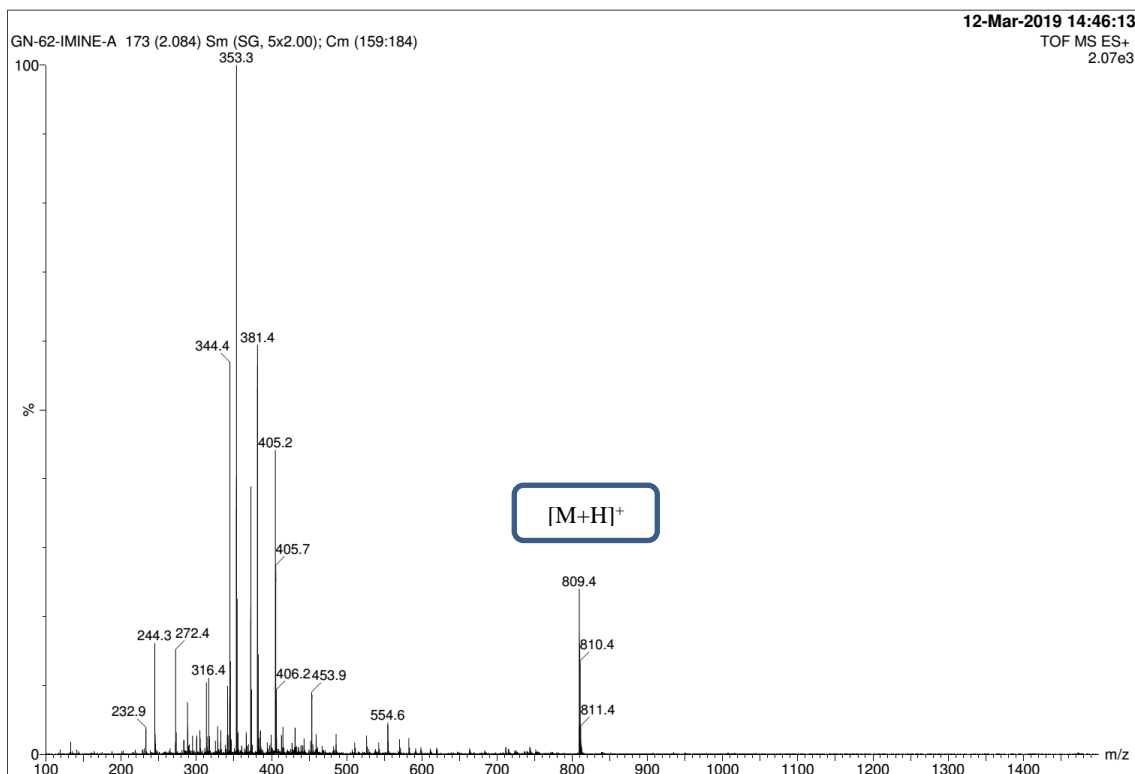


Figure 16 : Spectre de masse du composé **9d**

Afin d'expliquer la formation de l'imine **8d** et du noyau dihydropyrrolo[3,2-*e*]indazole-8-carbonitrile **9d**, et nous avons proposé le mécanisme suivant :

La première étape correspond à l'addition nucléophile de l'amine de l'indazolylacétonitrile au carbone **6d** du groupe carbonyle de la porphyrine conduisant à l'intermédiaire héli-aminal **B**. L'élimination d'une molécule d'eau conduit au produit escompté **8d**.

Dans le cas du composé **9d**, l'attaque au niveau carbone du groupe carbonyle de la porphyrine a été effectuée par le groupe méthylène via condensation de Knoevenagel, conduisant au **C**.

La cyclisation intramoléculaire de **C** conduit au tétrahydropyrrolo[3,2-*e*]indazole-8-carbonitrile **D**, suivie de l'oxydation du cycle tetrahydropyrrole, permet la formation du produit **9d**, **Schéma 10**.

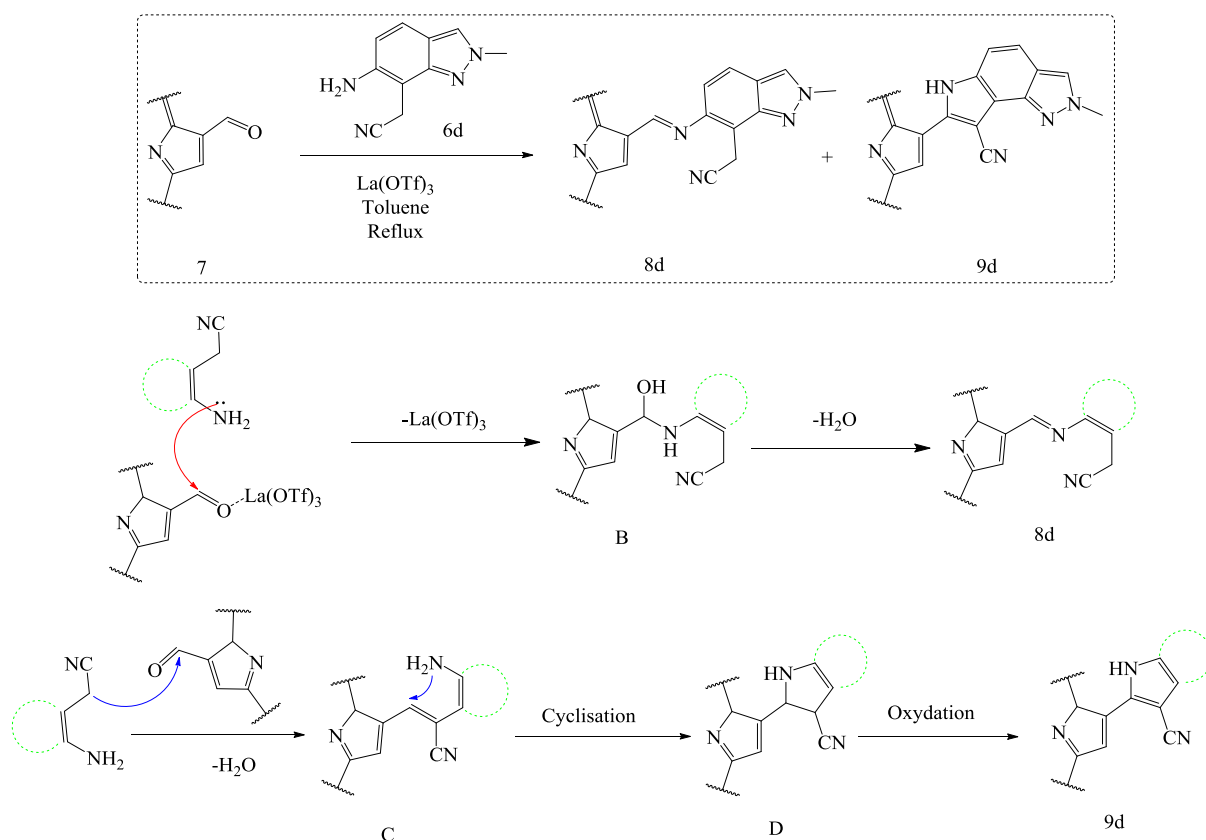


Schéma 10

V- Condensation des aldéhydes aromatiques avec les aminoindazolylacétonitriles

Pour comprendre le mécanisme permettant la formation des composés cyclisés **9a-d**, nous avons étudié la réaction du 2-(5-amino-2-méthyl-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile **6c** vis-à-vis des benzaldéhydes différemment substitués en position *para* **Schéma 11**. La condensation a été effectuée sous les mêmes conditions précédemment citées à savoir en présence du triflate de lanthane à reflux du toluène pendant 12 h.

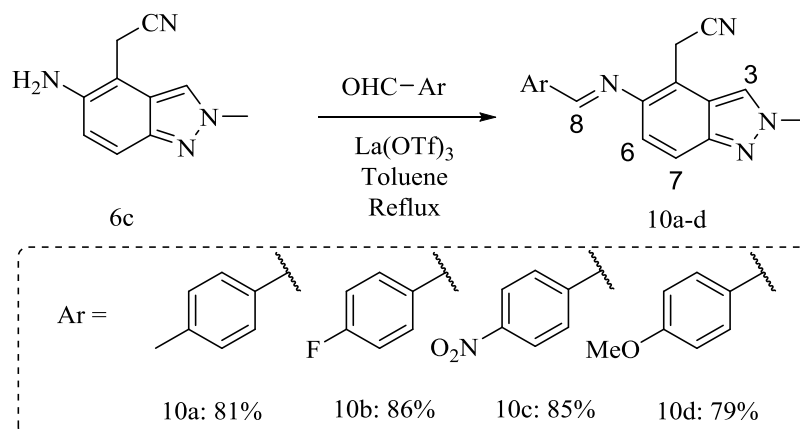


Schéma 11

Dans ce cas, la consommation du produit départ s'accompagne justement avec la formation de l'imine correspondante **10a-d** avec de bon rendement (autour de 85%). Afin de favoriser la cyclisation de l'imine **10a** en dérivé pyrrole, nous avons essayé de chauffer à reflux l'imine obtenue dans le toluène en présence du catalyseur durant 24 h. Aucune transformation ou consommation de l'imine **10a** n'a été observée.

Aussi, nous avons étudié l'effet de la position d'alkylation sur cette réaction avec l'indazole **6b** alkylé en position *N*-1 en le faisant réagir avec le *para*-méthyl-benzaldéhyde, **Schéma 12**. Le dérivé imine **11** a été isolé sans aucune trace du pyrrole.

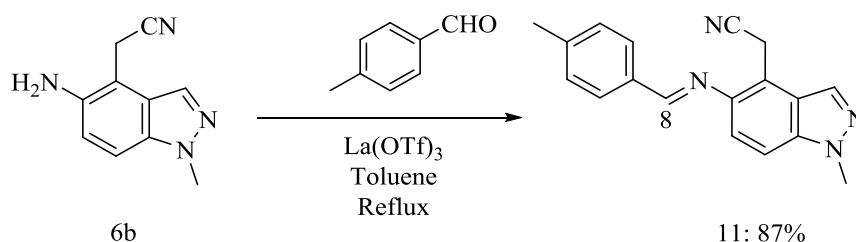


Schéma 12

Les structures des composés **10a-d** et **11** sont déterminées sur la base des données spectroscopiques RMN et MS. La structure du composé **11** a été confirmée sans ambiguïté grâce à la diffraction Rayon X, **Figure 17**.

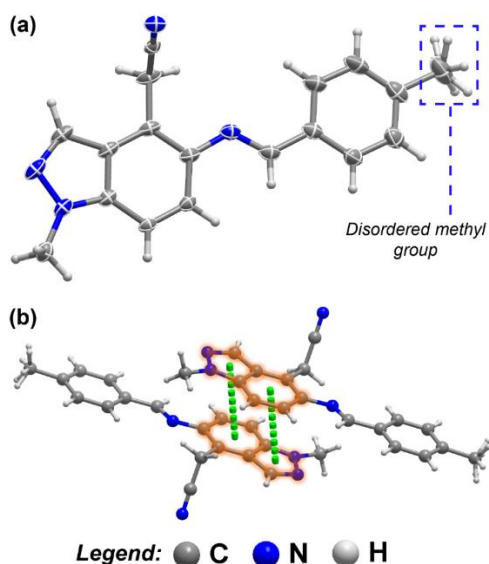


Figure 17 : ORTEP du (1-Méthyl-5-(((*E*)-(4-méthylphényl)méthylidène)amino)-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **11**

Sur les spectres RMN ^1H , on observe un singulet à δ 8.7-9.1 ppm dû à la résonance du proton imine H-8 et la présence des pics qui correspondent aux groupements méthyle en position para pour les dérivés **10a** et **11** à δ 2.4 ppm et celui du groupement méthoxy à δ 3.8 ppm pour le composé **10d**.

Les Figures **18-20** représentent les spectres RMN et masse du composé **10d**.

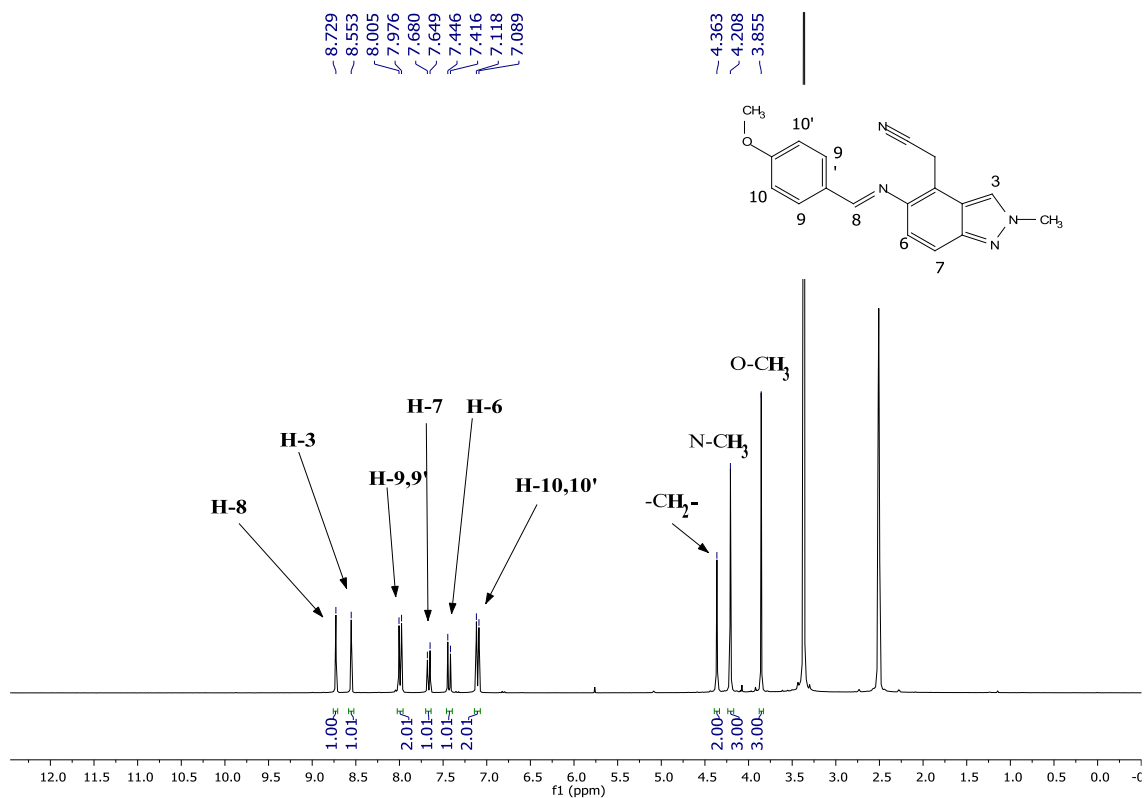


Figure 18 : Spectre RMN ^1H (DMSO-*d*₆) du composé **10d**

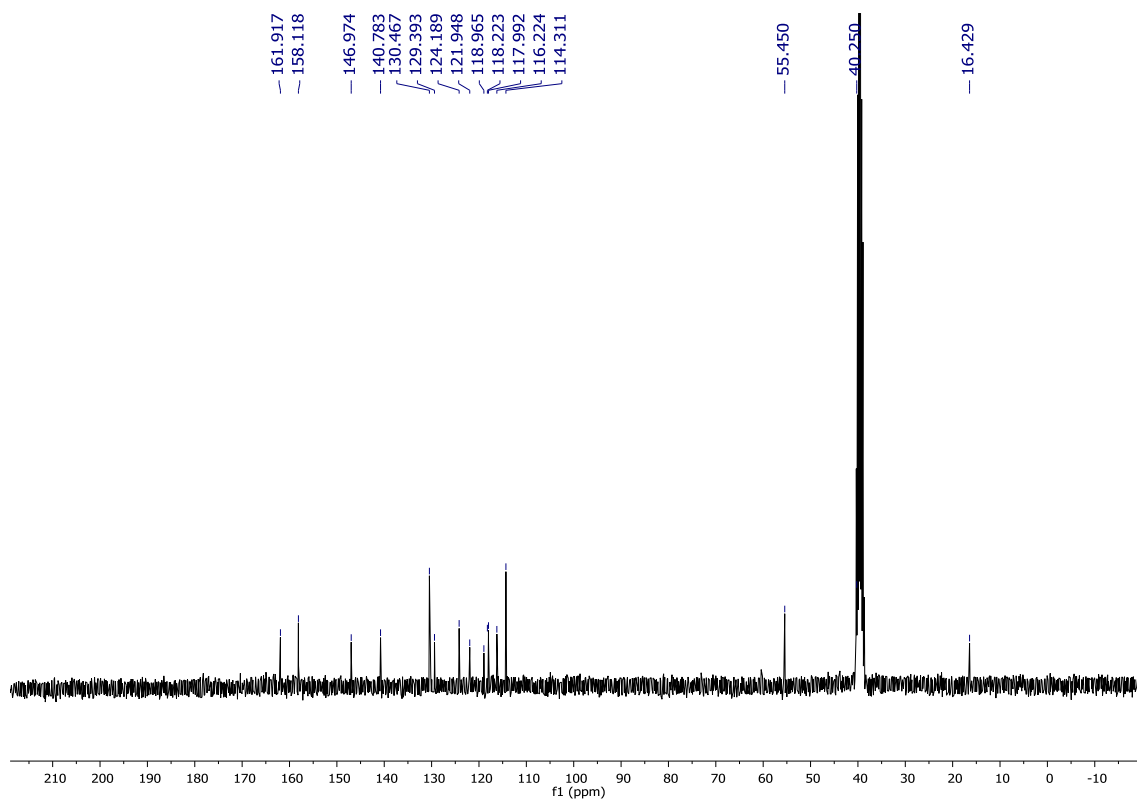


Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) du composé **10d**

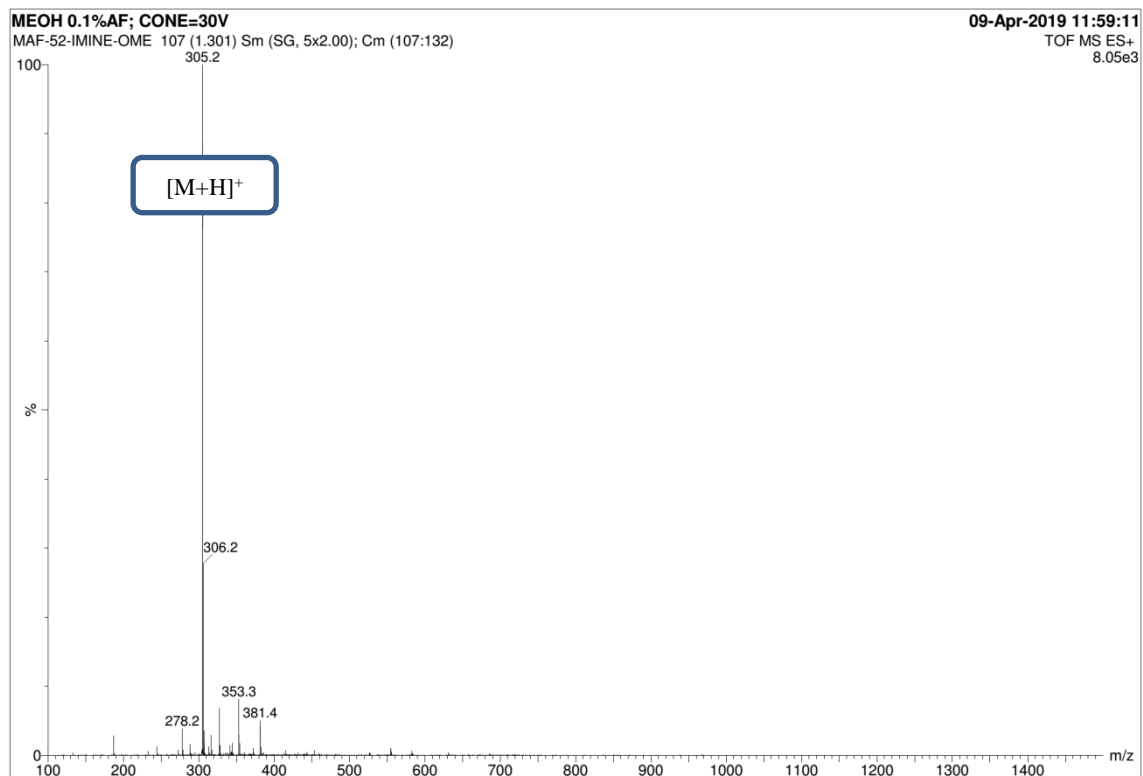


Figure 20 : Spectre de masse du composé **10d**

V-Conclusion

Nous avons étudié la réduction du groupe nitro de la série des nitroindazolylacétonitriles par le fer poudre, puis on a exploité ce groupement réactif pour fonctionnaliser l'indazole via une réaction de couplage avec des composés possédant de la fonction carbonyle, tel que des aldéhydes aromatiques para-substitués catalysé par du lanthanum triflate pour avoir des imines stables. On a aussi étudié cette réaction avec une macromolécule porphyrinique et on a réussi à obtenir en plus la base de shieff stable, l'adduit cyclisé pyrrolo-indazolyl-porphyrine.

Partie Expérimentale

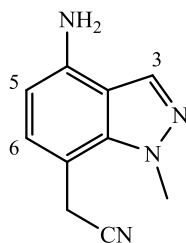
Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli B-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C a été affectée par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation électrospray (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Procédure générale de réduction des dérivés de nitroindazole 4 et 5

Le nitroindazolylacétonitrile **4** (**5**) (0.1 g ; 0.46 mmol) est dissous dans l'éthanol (5.0 ml). (0.246 g ; 4.6 mmol) du fer poudre et HCl 12 M (0.04 ml ; 0,09 mmol) ont été ensuite ajoutés. La réaction est agitée à reflux pendant 30 min. Lorsque le produit de départ est consommé totalement, le solvant est évaporé et le résidu est lavé à l'eau puis recristallisé à froid dans un mélange d'hexane/dichlorométhane.

2-(4-Amino-1-méthyl-1*H*-indazol-7-yl)acétonitrile, **6a**



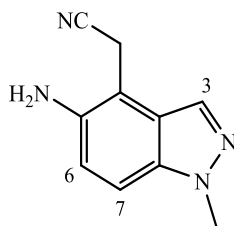
Rendement : 88%

PF : 197-199 °C.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 8.08 (1H, s, H-3), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-6), 6.11 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-5), 5.86 (2H, s, (NH $_2$)), 4.32 (2H, s, (CH $_2$)), 4.20 (3H, s, (CH $_3$)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 142.5 (C7a), 138.7 (C4), 131.0 (C3), 129.1 (C6), 120.0 (C5), 115.4 (CN), 101.3 (C7), 99.4 (C3a), 38.2 (CH₃), 19.5 (CH₂).

2-(5-Amino-1-méthyl-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **6b**



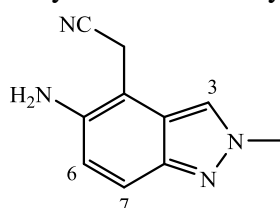
Rendement : 82%

PF : 130-132 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 7.92 (1H, d, J = 1.0 Hz, H-3), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 1.0 Hz, H-7), 6.92 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-6), 5.06 (2H, s, (NH₂)), 4.04 (2H, s, (CH₂)), 3.95 (3H, s, (CH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 140.1 (C7a), 134.4 (C5), 128.8 (C3), 124.2 (C4), 118.8 (C7), 118.7 (CN), 110.1 (C6), 100.5 (C3a), 35.4 (CH₃), 15.3 (CH₂).

2-(5-Amino-2-méthyl-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **6c**



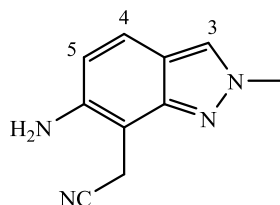
Rendement : 87%

PF : 147-149 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.04 (1H, d, J = 1.0 Hz, H-3), 7.34 (1H, dd, J = 9.1, 1.0 Hz, H-7), 6.82 (1H, d, J = 9.1 Hz, H-6), 5.09 (2H, s, (NH₂)), 4.08 (3H, s, (CH₃)), 3.92 (2H, s, (CH₂)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 143.8 (C7a), 139.8 (C5), 122.9 (C4), 120.7 (C3), 120.4 (C7), 118.9 (CN), 117.5 (C), 96.8 (C3a), 39.7 (CH₃), 15.8 (CH₂).

2-(6-Amino-2-méthyl-2*H*-indazol-7-yl)acétonitrile, **6d**



Rendement : 91%

PF : 93-95 °C.

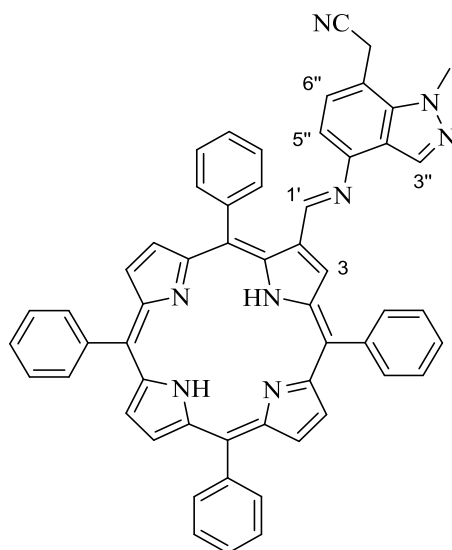
RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.07 (1H, s, H-3), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-4), 6.59 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-5), 5.36 (2H, s, (NH₂)), 4.04 (3H, s, (CH₃)), 3.92 (2H, s, (CH₂)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 149.0 (C7a), 143.6 (C6), 125.1 (C3), 120.4 (C4), 119.0 (CN), 116.1 (C5), 115.2 (C7), 93.7 (C3a), 39.4 (CH₃), 13.3 (CH₂).

Procédure Générale : Condensation des aminoindazolylacétonitriles 6a-d avec le formyl-porphyrine 7

A une solution du β -formylporphyrine **7** (20 mg, 0.0032 mmol) dans 5 ml du toluène anhydre, on ajoute (9 mg, 0.0046 mmol) de l'amine **6a-d** et (4 mg, 0.0006 mmol) de triflate de lanthane. La réaction a été ensuite agitée à 110°C pendant 12 h. Ensuite le solvant est évaporé et le résidu est lavé à l'eau et séché. Le mélange est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice) en utilisant le mélange hexane/AcOEt (4:1) comme éluant. Les produits purifiés ont été ensuite recristallisés à froid dans un mélange d'hexane/chloroforme.

(*E*)-2-((7-(cyanométhyl)-1-méthyl-1*H*-indazol-4-yl)imino-2-yl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **8a**



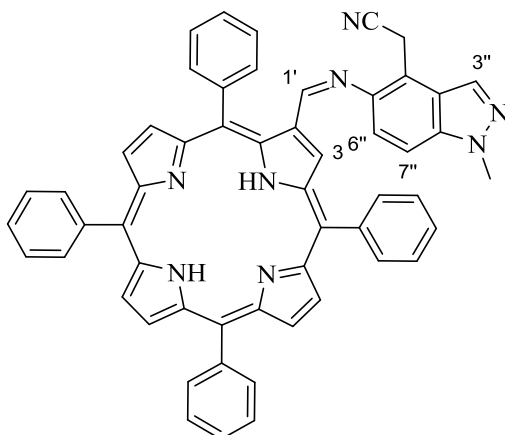
Rendement : 62%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.58 (1H, s, H-3), 8.89 – 8.77 (6H, m, H- β), 8.30 – 8.18 (9H, m, 8H-*o*-Ph, H-1'), 8.16 (1H, s, H-3''), 7.83 – 7.67 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 7.28 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-6''), 6.41 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-5''), 4.37 (3H, s, (CH₃)), 4.18 (2H, s, (CH₂)), -2.53 (2H, s, (NH)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 189.4, 158.8, 147.1, 142.5, 141.9, 141.8, 141.7, 141.6, 138.5, 135.0, 134.8, 134.6, 132.3, 130.0, 129.8, 129.0, 128.6, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.4, 126.9, 126.8, 121.9, 121.8, 120.5, 120.3, 119.8, 117.6, 109.1, 109.0, 39.0, 29.7.

MS-ESI(+) : m/z 675.4 [M+H]⁺

(*E*)-2-((4-(cyanométhyl)-1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)imino-2-yl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **8b**



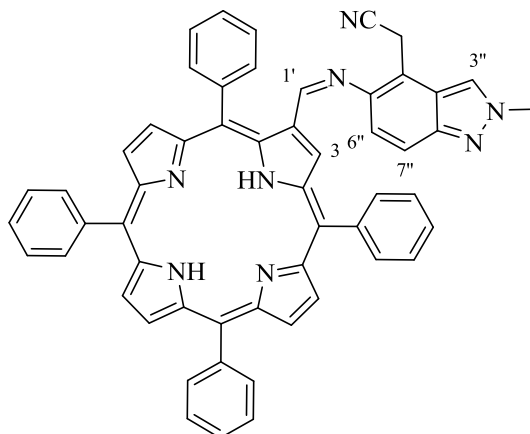
Rendement : 54%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.53 (1H, s, H-3), 8.89 – 8.78 (6H, m, H- β), 8.32-8.15 (10H, m, 8H-*o*-Ph, 1H-3'', H-1'), 7.83 – 7.73 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 7.34 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-7''), 6.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-6''), 4.36 (2H, s, (CH₂)), 4.15 (3H, s, (CH₃)), -2.52 (2H, s, (NH)).

RMN¹³C-DEPT (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 134.8, 134.6, 131.4, 128.5, 128.1, 127.9, 127.4, 126.9, 126.8, 118.3, 109.6, 35.9, 16.7.

MS-ESI(+) : m/z 675.4 [M+H]⁺

(*E*)-2-((4-(cyanométhyl)-2-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)imino-2-yl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **8c**



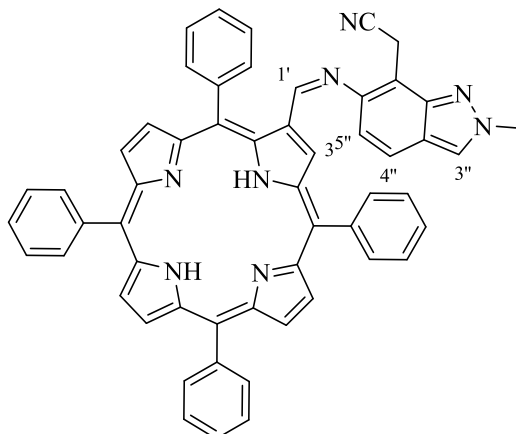
Rendement : 51%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.49 (1H, s, H-3), 8.90 – 8.78 (6H, m, H- β), 8.31 – 8.19 (10H, m, 8H-*o*-Ph, 1H-3'', H-1'), 7.84 – 7.72 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 7.64 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, H-7''), 6.73 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-6''), 4.37 (2H, s, (CH₂)), 4.28 (3H, s, (CH₃)), -2.52 (2H, s, (NH)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 156.0, 148.1, 142.5, 142.1, 142.0, 141.7, 134.8, 134.7, 134.6, 128.1, 128.0, 127.9, 127.5, 126.9, 126.8, 123.2, 121.9, 121.7, 120.4, 118.8, 118.7, 118.3, 115.8, 40.6, 17.0.

MS-ESI(+) : m/z 675.4 [M+H]⁺

(*E*)-2-((7-(cyanométhyl)-2-méthyl-1*H*-indazol-6-yl)imino-2-yl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine,, **8d**



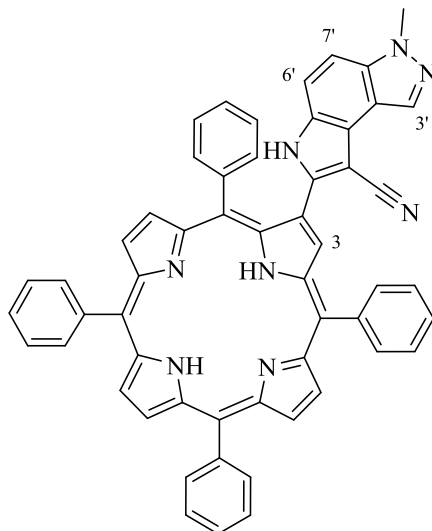
Rendement: 42%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.60 (1H, s, H-3), 8.90 – 8.78 (6H, m, H- β), 8.31 – 8.19 (9H, m, 8H-*o*-Ph, H-1'), 7.90 (1H, s, H-3'), 7.84 – 7.73 (12H, m, H-*m,p*-Ph), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4'), 6.50 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-5'), 4.38 (2H, s, (CH₂)), 4.26 (3H, s, (CH₃)), -2.52 (2H, s, (NH)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 157.1, 148.4, 146.3, 142.6, 142.0, 141.9, 141.8, 134.9, 134.8, 134.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.5, 126.8, 124.5, 121.9, 120.8, 120.5, 120.5, 120.2, 119.8, 118.7, 115.1, 112.8, 40.6, 14.7.

MS-ESI(+) : m/z 675.4 [M+H]⁺

8-cyano-3-méthyl-3,6-dihydropyrrolo[3,2-*e*]indazol-3-yl)-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine,
9b



Rendement : 22%

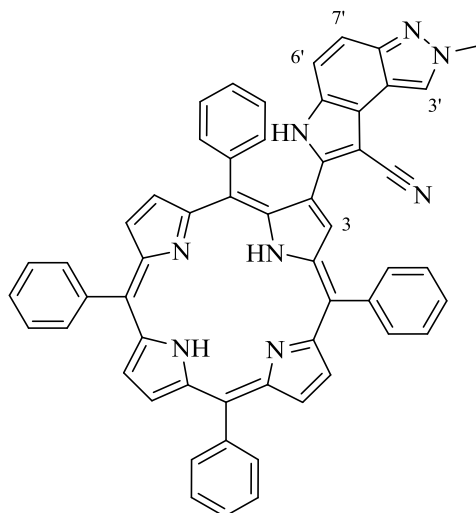
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.90 (4H, dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, H- β), 8.72 (2H, s, H- β), 8.62 (1H, s, H-3), 8.36 – 8.32 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.26 – 8.19 (7H, m, NH, 6H-*o*-Ph), 8.01 (2H, d, $J = 7.7$ Hz, H-*m*-Ph), 7.94 (1H, s, H-3'), 7.88 – 7.73 (10H, m, H-*m,p*-Ph), 7.60 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-7'), 7.52 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-6'), 4.24 (3H, s, (CH₃)), -2.58 (2H, s, (NH)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 144.6, 143.8, 143.0, 142.0, 138.9, 134.5, 134.0, 133.9, 130.5, 128.3, 127.8, 126.8, 111.9, 36.1.

MS-ESI(+) : *m/z* 675.4 [M+H]⁺

8-cyano-2-méthyl-2,6-dihydropyrrolo[3,2-*e*]indazol-3-yl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine,

9c



Rendement : 28%

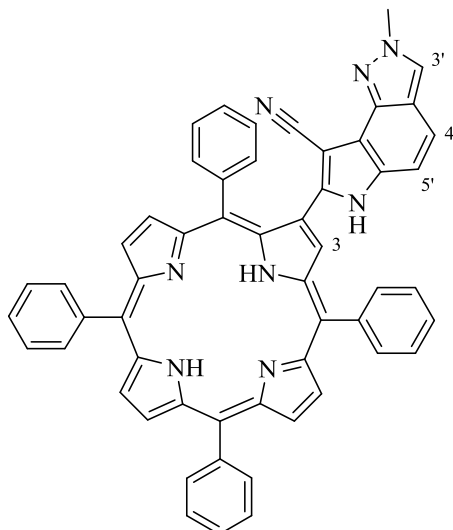
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.96 – 8.84 (4H, m, H-β), 8.72 (s, 2H-β), 8.68 (1H, s, , H-3), 8.38 – 8.32 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.27 – 8.11 (7H, m, *NH*, 6H-*o*-Ph), 8.05 – 7.97 (3H, m, , 1H-3', 2H-*m*-Ph), 7.87 – 7.72 (11H, m, 1H-7', 10H-*m,p*-Ph), 7.52 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, H-6'), 4.44 (3H, s, (CH₃)), -2.57 (2H, s, (*NH*)).

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 157.1, 149.5, 146.6, 143.6, 143.1, 142.1, 134.9, 134.5, 134.0, 129.8, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 126.9, 126.8, 123.9, 121.4, 121.3, 121.0, 117.6, 117.2, 116.3, 116.1, 114.6, 113.7, 109.9, 40.6.

MS-ESI(+) : *m/z* 675.4 [M+H]⁺

8-cyano-2-méthyl-2,6-dihydropyrrolo[3,2-*e*]indazol-3-yl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine,

9d



Rendement : 19%

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ ppm 8.94 – 8.83 (4H, m, H- β), 8.72 (2H, s, H- β), 8.60 (1H, s, H-3), 8.36 – 8.30 (2H, m, H- *o*-Ph), 8.28-8.19 (7H, m, *NH*, 6H-*o*-Ph), 8.14 – 8.08 (1H, m, H-*m*-Ph), 8.04 – 7.96 (3H, m, 1H-3', 2H-*m*-Ph), 7.89 – 7.73 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7.68 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4'), 7.29 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-5'), 4.44 (3H, s, (CH₃)), -2.57 (2H, s, (*NH*)).

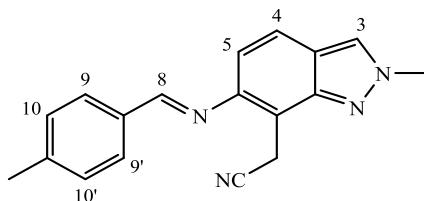
RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ ppm 149.4, 149.2, 148.1, 144.8, 144.5, 143.3, 142.6, 142.2, 139.3, 138.9, 138.8, 137.8, 134.5, 134.0, 133.6, 130.0, 129.9, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 127.7, 127.5, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.7, 126.5, 125.7, 124.6, 124.4, 123.1, 122.1, 121.0, 120.9, 119.6, 118.6, 118.4, 117.1, 114.3, 109.6, 109.2, 40.3.

MS-ESI(+) : m/z 675.4 [M+H]⁺

Procédure Générale : Condensation des aminoindazolylacétonitriles **6b-c** avec les aldéhydes aromatiques *para*-substitués

Triflate de lanthanum (12 mg ; 0.02 mmol) est ajouté à un mélange de (20 mg ; 0.10 mmol) de 2-(5-amino-1-méthyl-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile **6b** ou 2-(5-amino-2-méthyl-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **6c** et (0.12 mmol) de l'aldéhyde correspondant dans 5 ml du toluène anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 12 h. Une fois le produit de départ est consommé, le solvant est évaporé et le résidu est lavé à l'eau et séché. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice) en utilisant le mélange hexane/AcOEt (4:1) comme éluant. Le produit obtenu a été ensuite recristallisé à froid dans un mélange d'hexane/chloroforme (1:1).

(2-Méthyl-5-(((*E*)-(4-méthylphényl)méthylidène)amino)-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **10a**



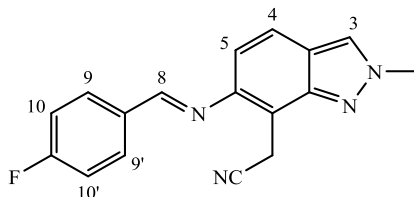
Rendement : 81%

PF : 180-182 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.76 (1H, s, H-8), 8.56 (1H, s, H-3), 7.93 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-9,9'), 7.67 (1H, dd, $J = 9.2, 1.0$ Hz, H-7), 7.45 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-6), 7.36 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-10,10'), 4.37 (2H, s, (CH₂)), 4.21 (3H, s, (*NCH*₃)), 2.40 (s, 3H (CH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 158.6 (C8), 147.1 (C7a), 141.5 (C5), 140.6 (C11), 134.0 (C12), 129.5 (C10,C10'), 128.7 (C9,C9'), 124.4 (C3), 121.9 (C4), 119.0 (CN), 118.2 (C6), 118.1 (C7), 116.7 (C3a), 40.3 (*NCH*₃), 21.3 (CH₃), 16.5 (CH₂).

(2-Méthyl-5-(((*E*)-(4-fluorophényl)méthylidène)amino)-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **10b**



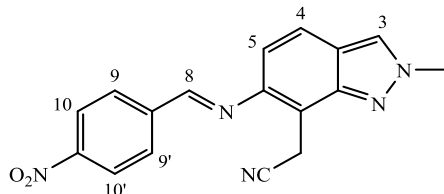
Rendement : 86%

PF : 162-164 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.82 (1H, s, H-8), 8.58 (1H, s, H-3), 8.11 (2H, dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, H-9,9'), 7.68 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-7), 7.50 – 7.35 (3H, m, H-6,10,10'), 4.39 (2H, s, (CH₂)), 4.21 (3H, s, (CH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 165.6 (C12), 157.7 (C8), 147.1 (C7a), 140.3 (C5), 133.2 (C11), 131.0 (10'), 130.9 (10), 124.5 (C3), 121.9 (C4), 118.9 (CN), 118.1 (C9,C9'), 117.0 (C6), 116.1 (C7), 115.8 (C3a), 40.3 (CH₃), 16.5 (CH₂).

(2-Méthyl-5-(((*E*)-(4-nitrophényl)méthylidène)amino)-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **10c**



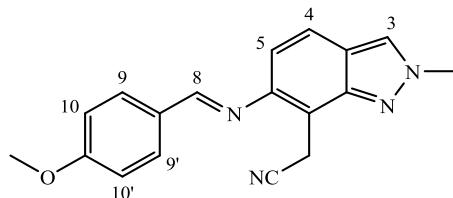
Rendement : 79%

PF : 221-223 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 9.01 (1H, s, H-8), 8.64 (1H, s, H-3), 8.40 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, H-10,10'), 8.30 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-9,9'), 7.72 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-7), 7.57 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, H-6), 4.46 (2H, s, (CH₂)), 4.22 (3H, s, (CH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 156.5 (C8), 148.7 (C12), 147.4 (C7a), 142.1 (C5), 139.6 (C11), 129.6 (C10,10'), 125.0 (C3), 124.1 (C9,C9'), 121.9 (C4), 118.9 (C6), 118.2 (CN), 117.7 (C7), 115.3 (C3a), 40.3 (CH₃), 16.5 (CH₂).

(2-Méthyl-5-(((*E*)-(4-méthoxyphényl)méthylidène)amino)-2*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **10d**



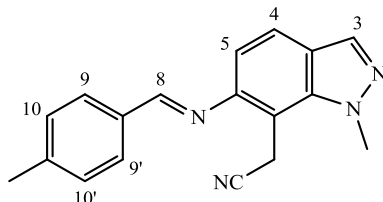
Rendement : 85%

PF : 171-173 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.73 (1H, s, H-8), 8.55 (1H, s, H-3), 7.99 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-9,9'), 7.66 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-7), 7.43 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, H-6), 7.10 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-10,10'), 4.36 (2H, s, (CH₂)), 4.21 (3H, s, (NCH₃)), 3.85 (3H, s, (OCH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 161.9 (C12), 158.1 (C8), 147.0 (C7a), 140.8 (C5), 130.5 (C9,C9'), 129.4 (C11), 124.2 (C3), 121.9 (C4), 119.0 (CN), 118.2 (C6), 118.0 (C7), 116.2 (C3a), 114.3 (C10,C10'), 55.4 (OCH₃), 40.3 (NCH₃), 16.4 (CH₂).

(1-Méthyl-5-(((*E*)-(4-méthylphényl)méthylidène)amino)-1*H*-indazol-4-yl)acétonitrile, **11**



Rendement : 87%

PF : 144-146 °C.

RMN¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 8.77 (1H, s, H-8), 8.31 (1H, s, H-3), 7.95 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-9,9'), 7.73 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, H-7), 7.57 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, H-6), 7.37 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-10,10'), 4.43 (2H, s, (CH₂)), 4.09 (3H, s, (NCH₃)), 2.40 (3H, s, (CH₃)).

RMN¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) : δ ppm 159.2 (C8), 141.5 (C7a), 141.0 (C5), 138.5 (C11), 133.9 (C12), 131.4 (C3), 129.4 (C10,C10'), 128.7 (C9,C9'), 123.5 (C4), 118.9 (CN), 117.8 (C6), 117.5 (C3a), 110.6 (C7), 35.6 (NCH₃), 21.2 (CH₃), 16.0 (CH₂).

Chapitre 2
Condensation de Knoevenagel des
nitroindazolylacétonitriles avec β -formyl-porphyrine :
Synthèse, caractérisation et évaluation antibactérienne

I-Introduction

Actuellement, le développement des macrocycles tétrapyrroliques avec de meilleures propriétés photochimiques est accentué pour une utilisation comme photosensibilisant dans la thérapie photodynamique PDT. En fait, cette technique constitue l'une des nouvelles méthodes les plus encourageantes et explorées parmi une variété d'applications médicales, qui agit par une réaction photochimique non thermique impliquant une source simultanée de lumière visible, de l'oxygène et un photosensibilisateur,¹ **Figure 1**. Plusieurs photosensibilisateurs ont été étudiés pour leur capacité à cibler étroitement les cellules bactériennes et tumorales, à les pénétrer de manière sélective² et à générer efficacement des espèces réactives de l'oxygène pour inciter les dommages oxydatifs des cellules cibles.

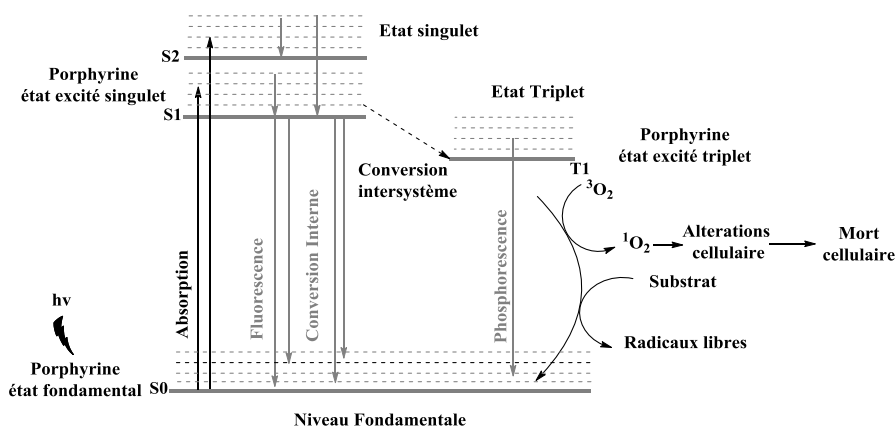


Figure 1 : Mécanisme photochimique de la PDT

Au cours des dernières années, les porphyrines substituées sont révélées être des composés prometteurs pour des applications particulièrement médicales. Ces dérivés de la porphyrine sont en phase de développement en tant qu'agents photosensibilisants pour la photodétection, le traitement dans la thérapie photodynamique (PDT) et de la thérapie photodynamique antimicrobienne (PDT antimicrobienne).³⁻⁶ Cette dernière est devenue une application alternative pour éliminer des micro-organismes pathogènes, notamment ceux qui résistent aux antibiotiques.⁷⁻⁸

1. M.S.Patterson, B.C.Wilson, R.Graff. *J. Photochem. Photobiol.*, B,6,3, 1990, 343-344
2. Z.Malik, J.Hanania, Y.Nitzan. *J Photochem Photobiol B Biol.* 1990, 5, 3-4, 281-293.
3. S.Banfi, E.Caruso, L.Buccafurni, V.Battini, V.Orlandi. *J Photochem Photobiol B Biol.* 2006, 85, 28-38.
4. I.Stojiljkovic, B.Evavold, V.Kumar. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005, 10, 2, 309-320.
5. A.Burger. *J Med Chem.* 1963, 6, 6, 829-829.
6. S.Sunaina, A.Amit, N.V.S.Dinesh, K.Bhupathiraju, A.Gianluca, T.Kirran, M.D.Charles. *Chem Rev.* 2015, 115, 18, 10261-10306.
7. M.Wainwright, D.A.Phoenix, S.L.Laycock, D.R.A.Wareing, P.A.Wright. *FEMS Microbiol Lett* 1998, 160, 177-81.
8. M.R.Hamblin, T.Hasan. *Photochem Photobiol Sci.* 2004, 3, 436-50.

Les propriétés électroniques et structurales des porphyrines peuvent être reformées par fonctionnalisation chimique pour étendre leurs propriétés d'absorption, par exemple. Le groupe formyle de la porphyrine est une source utile dans la construction de nouveaux systèmes macrocycliques fonctionnels utilisant de nombreuses méthodologies telles que Horner-Emmons, Wittig, Grignard, McMurry, la base de Schiff, la cycloaddition et la chimie de Knoevenagel.⁹⁻¹¹ Semblable à la chimie de Wittig, la condensation de Knoevenagel, **Schéma 1**, pourrait conduire à la formation d'un système de porphyrines conjuguées par réaction initiale avec des composés comportant le méthylène actif.¹²

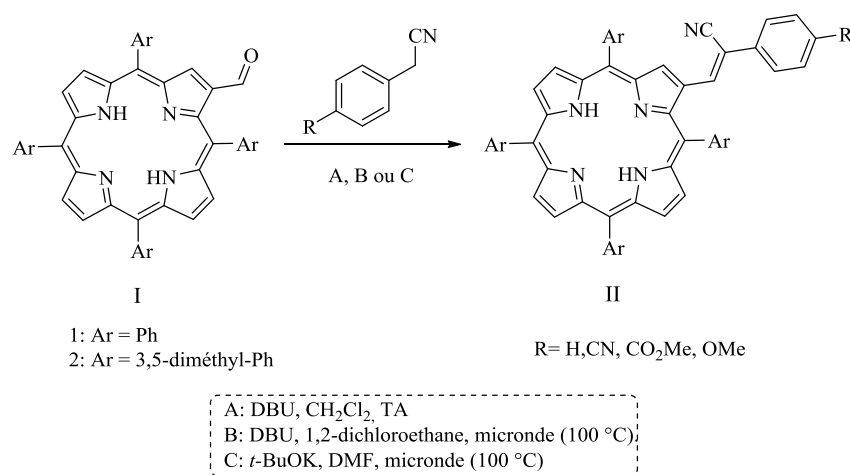


Schéma 1

II- Condensation de Knoevenagel des *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles avec le formyl-porphyrine

La préparation des hybrides porphyrine-nitroindazole **12a-e** décrite dans le **Schéma 2**, a été réalisée via la condensation de Knoevenagel entre la 2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine **7** et les *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles **4(5)** appropriés. Les précurseurs indazoliques impliqués dans cette réaction ont été obtenus via la substitution nucléophile vicariante des *N*-méthyl-nitroindazoles selon l'approche synthétique décrite précédemment.¹³

-
9. S.Tokuji, H.Awane, H.Yorimitsu, A.Osuka. *Chem. A. Eur J.* 2013, 19, 1, 4-68.
 10. A.F.R.Cerqueira, N.M.M.Moura, V.V.Serra; M.A.F.Faustino, A.C.Tomé, J.A.S.Cavaleiro, M.G.P.M.S.Neves. *Molecules* 2017, 22, 1269.
 11. N.M.M. Moura, M.A.F. Faustino, M.G.P.M.S. Neves, A.C. Duarte, J.A.S. Cavaleiro. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2011, 15, 652-658.
 12. R.Mitchell, K.Wagner, J.E.Barnsley, H.V.D.Salm, K.C. Gordon, D.L.Officer, P.Wagner. *European J Org Chem.* 2017, 2017, 38, 5750-5762.
 13. M.Eddahmi, N.M.M.Moura, L.Bouissane, A.Gamouh, M.A.F.Faustino, J.A.S Cavaleiro, F.A.A.Paz, R.F.Mendes, C.Lodeiro, S.M.Santos, M.G.P.M.S.Neves, E.M.Rakib. *N. J. Chem.*, 2019, 43, 14355-14367.

Le formyle porphyrine **7** a été obtenu à partir de la 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine comprenant les étapes suivantes : la métallation avec le cuivre, la formylation de Vilsmeier et la démétallation du sel d'iminium, suivie d'hydrolyse basique.¹⁴⁻¹⁵

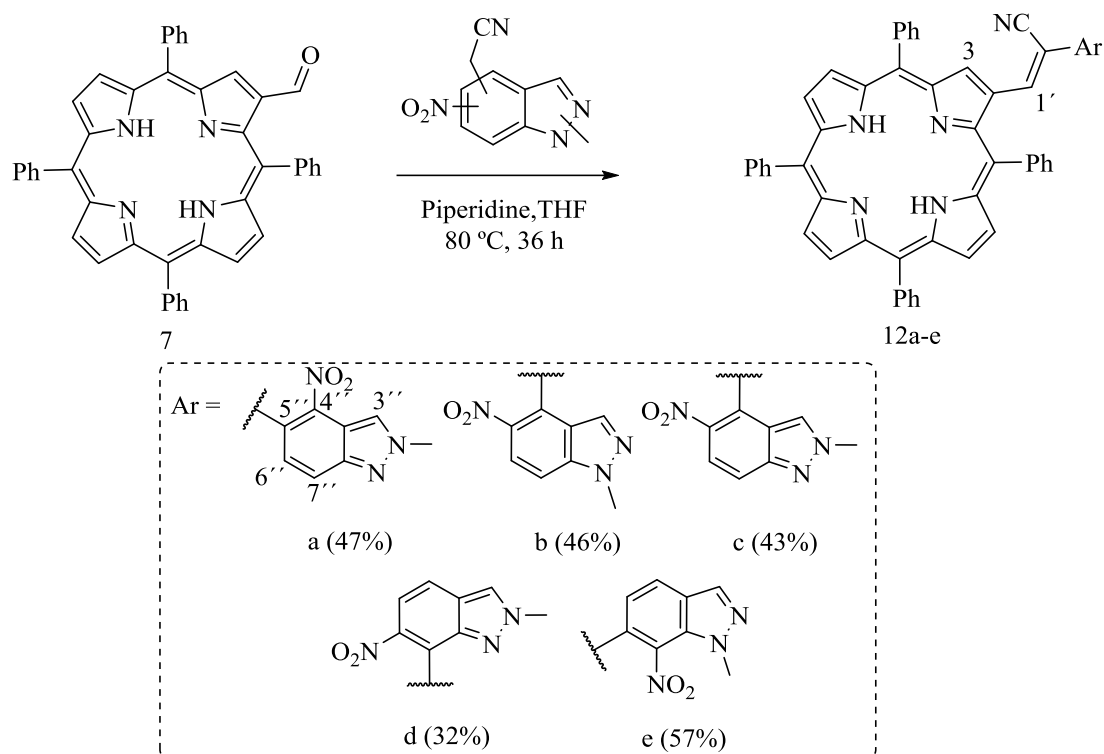


Schéma 2

Les réactions ont été menées à reflux du THF pendant 36 h en présence de la pipéridine, conduisant aux nouveaux composés hybrides de porphyrine-nitroindazoles **12a-e** avec des rendements allant de 32 à 57% et une récupération de 19% de la porphyrine **7** de départ. Les essais ont démontré que les rendements augmentent en allongeant le temps de réaction. Cependant, au-delà de 48 heures, on note l'apparition des produits de dégradation. D'autres conditions opératoires ont été étudiées dans le but d'améliorer les rendements en changeant la pipéridine par le carbonate de potassium, l'hydroxyde de potassium, l'acétate d'ammonium ou le DBU ou en utilisant d'autres solvants, un mélange de THF/MeOH ou de toluène, **Tableau 1**. Il s'est avéré que les meilleures conditions sont utilisées au départ à savoir la pipéridine comme base à reflux de THF.

14. N.M.M.Moura, M.A.F.Faustino, M.G.P.M.S.Neves, A.C.Duarte, J.A.S.Cavaleiro. *J. Porphyr Phthalocyanines*. 2011, 15, 652-658.

15. E.E.Bonfantini, A.K.Burrell, W.M.Campbell, M.J.Crossley, J.J.Gosper, M.M.Harding, D.L.Officer, D.C.W.Reid. *J. Porphyrins. Phthalocyanines* 2002, 6, 708-719.

Tableau 1 : Optimisation chimique de la condensation du **2-CHO-TPP 7** et l'indazole **5c**

Entrée	Solvant	Base	Temps (h)	Récupéré CHO-TPP (1)	Rdt%
1	THF	K ₂ CO ₃	24	100	---
2	THF	KOH	24	85	---
3	THF	NH ₄ OAc	24	100	---
4	THF	DBU	24	62	17
5	THF	Pipéridine	24	33	43
6	THF	Pipéridine	48	19	57
7	THF/MeOH	Pipéridine	24	83	Traces
8	Toluène	Pipéridine	24	100	---

La structure de chaque nouveau hybride de porphyrine-nitroindazole **12a-e** a été établie sur la base de son spectre MS qui montre le pic moléculaire de l'ion [M+H]⁺ et aussi grâce à l'analyse des spectres RMN mono et bi-dimensionnelle.

Dans le spectre RMN ¹H des dérivés **12a-e**, le singlet dû à la résonance du proton β-pyrrolique à la position H-3 apparaît aux alentours de δ 9.7 ppm. Le signal des six protons β-pyrroliques sont observés entre δ 8.7 et 9.0 ppm. Le signal attendu qui démontre le succès de la condensation de Knoevenagel relatif à la résonance du proton vinylique apparaît sous forme d'un singlet avec un déplacement chimique allant de δ 6.80 à δ 7.02 ppm.

Ci-dessous, nous présentons les spectres RMN et SM du composé **12b**.

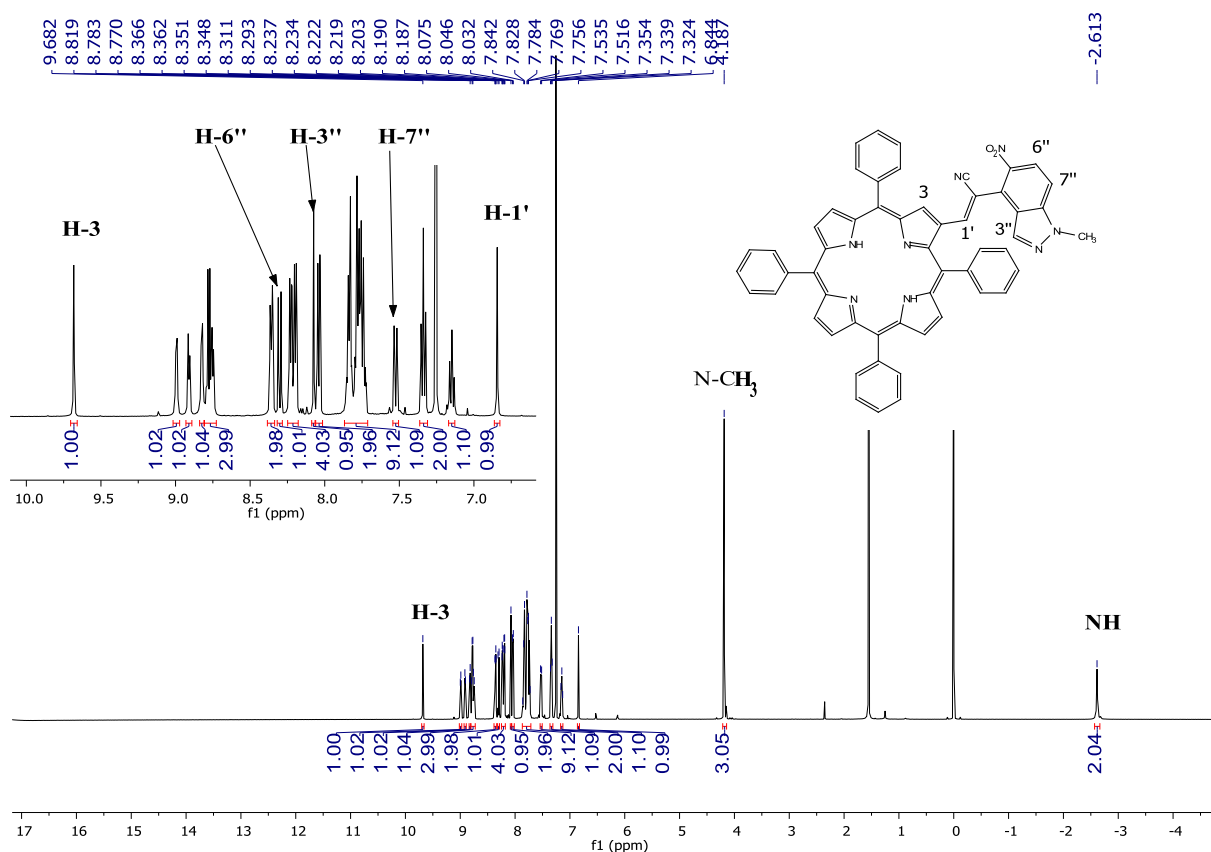


Figure 2 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du composé **12b**

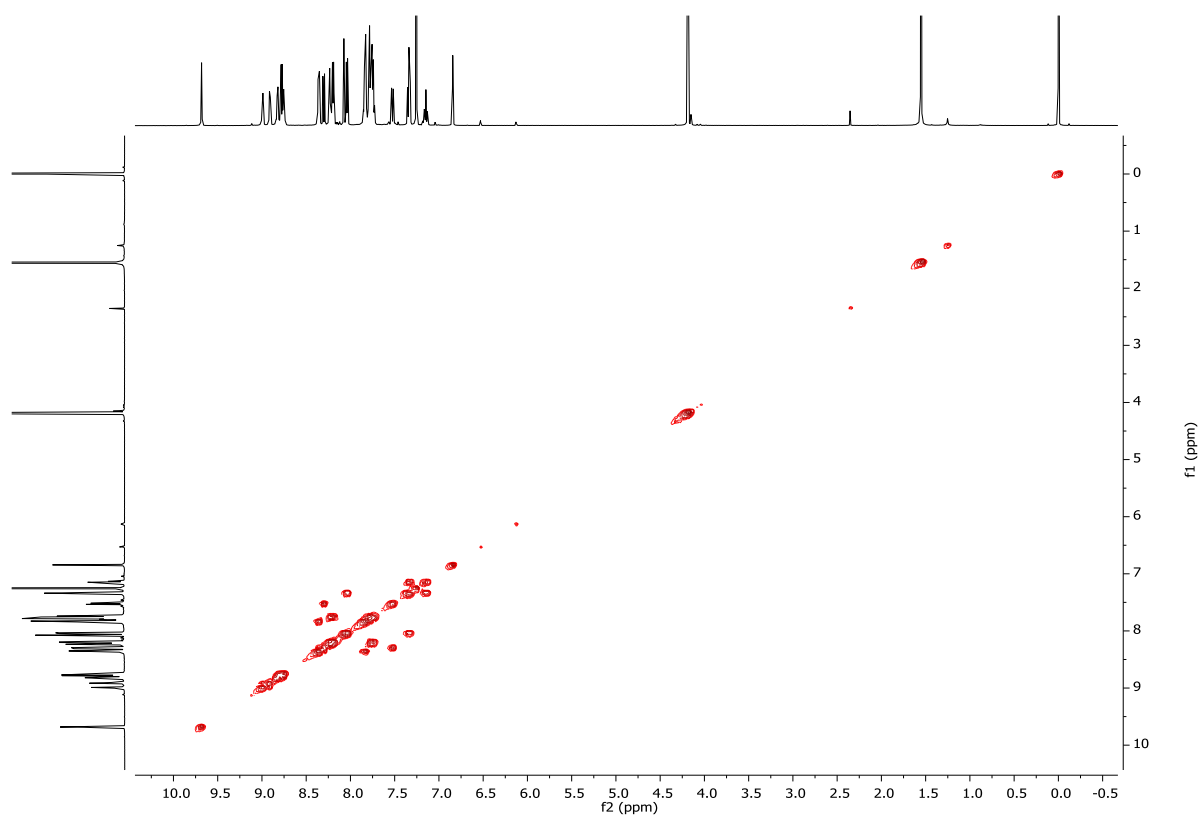


Figure 3 : Spectre RMN 2D homo-nucléaire COSY (CDCl₃) du composé **12b**

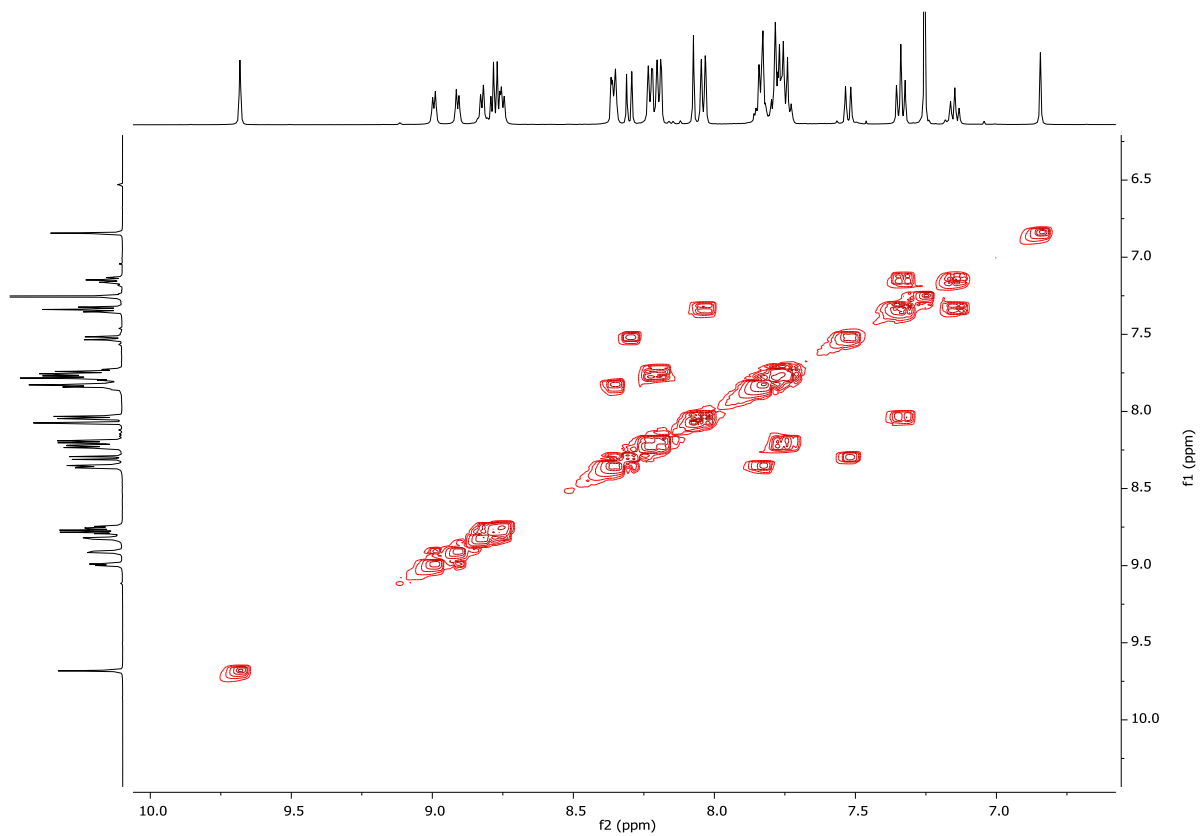


Figure 4 : Spectre partiel RMN 2D homo-nucléaire COSY ($CDCl_3$) du composé **12b**

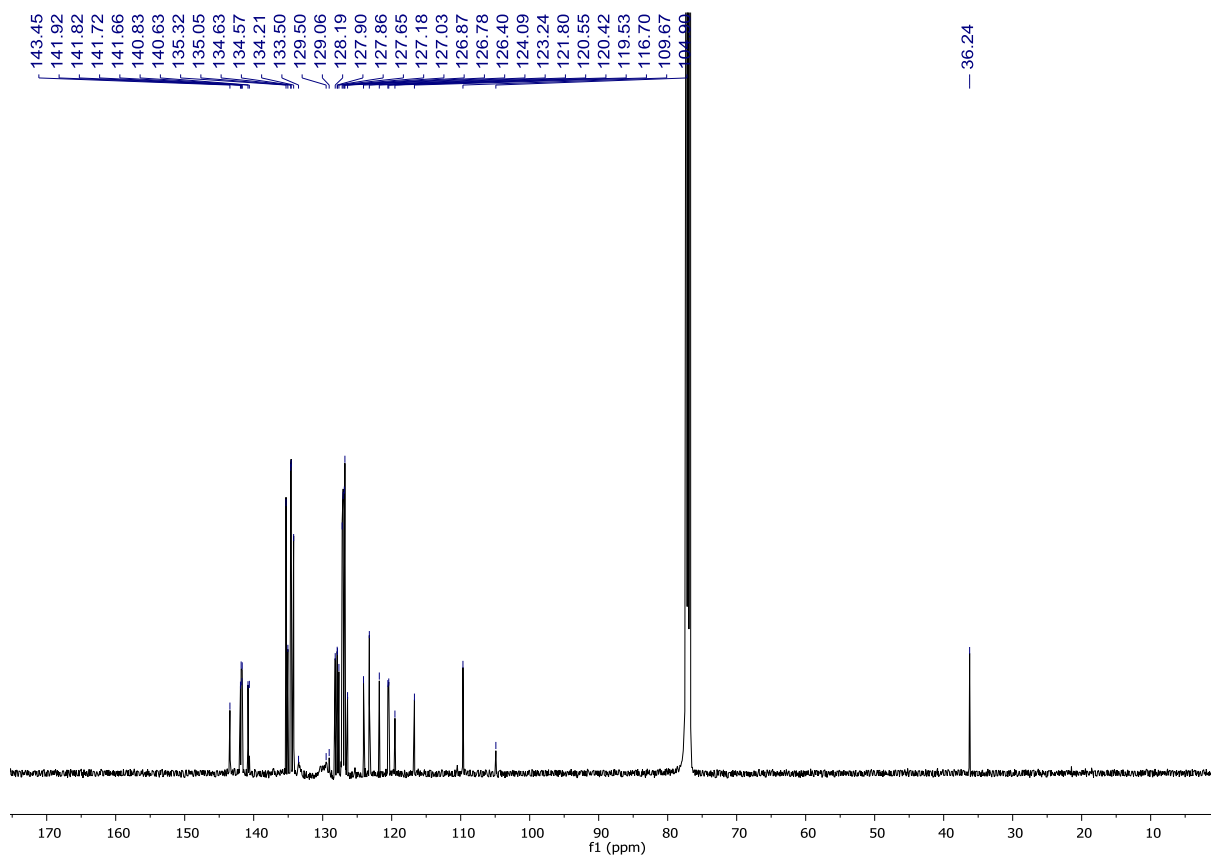


Figure 5 : Spectre RMN ^{13}C ($CDCl_3$) du composé **12b**

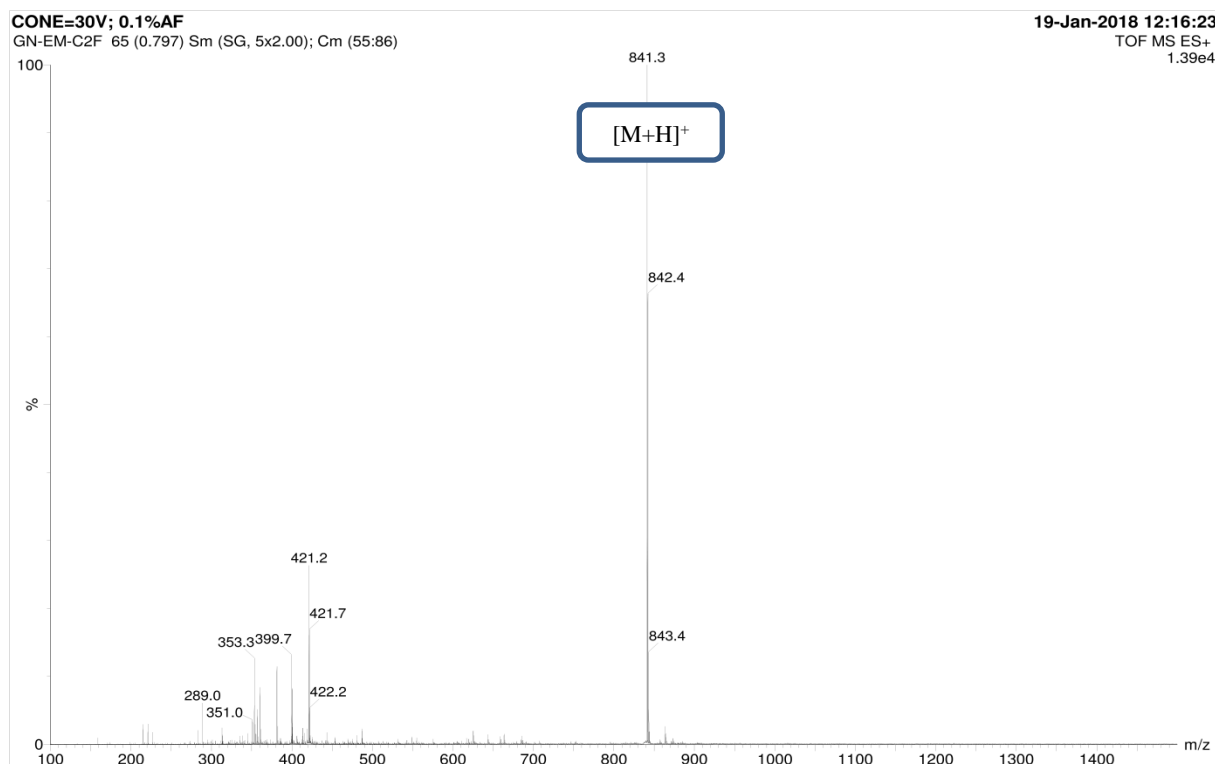


Figure 6 : Spectre de masse du composé 12b

III- Évaluation des propriétés photophysiques des composés conjugués 12a-e

Parmi les paramètres photophysiques permettant d'évaluer la possibilité d'utiliser un composé dans une application potentielle dans la thérapie photodynamique (PDT), on trouve le rendement quantique de la fluorescence (Φ_{Flu}), appelé aussi l'efficacité de la fluorescence qui correspond au nombre de photons émis rapporté au nombre de photons absorbés. Un autre paramètre est le rendement quantique de l'oxygène singulet (Φ_{Δ}) qui définit la capacité d'un produit photosensibilisateur à générer de l'oxygène singulet à partir de l'oxygène moléculaire.

Les rendements quantiques de fluorescence (Φ_{Flu}) et les rendements quantiques de l'oxygène singulet (Φ_{Δ}) de tous les dérivés de la porphyrine-nitroindazole **12a-e** ont été mesurés en utilisant une solution de 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine (TPP) dans le diméthylformamide (DMF) comme étalon pour être un bon générateur d'oxygène, avec ($\Phi_{\text{Flu}} = 0,11$) et ($\Phi_{\Delta} = 0,65$).¹⁶⁻¹⁷

16. E.A.Ermilov, S.Tannert, T.Werncke, M.T.M.Choi, D.K.P.Ng, B.Röder. *Chemical Physics*, 2006. 328, 1, 428-437.

17. E.Zenkevich, E.Sagun, V.Knyukshto, A.Shulga, A.Mironov, O.Efremova, R.Bonnett, S.P.Songca, M.Kassem. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 1996, 33, 2, 171-180.

La caractérisation photophysique des produits **12a-e** a été réalisée dans une solution de DMF à 298 K. Les **Figures 7-8** présentent le spectre d'absorption, d'émission et d'excitation des composés **12a-e**.

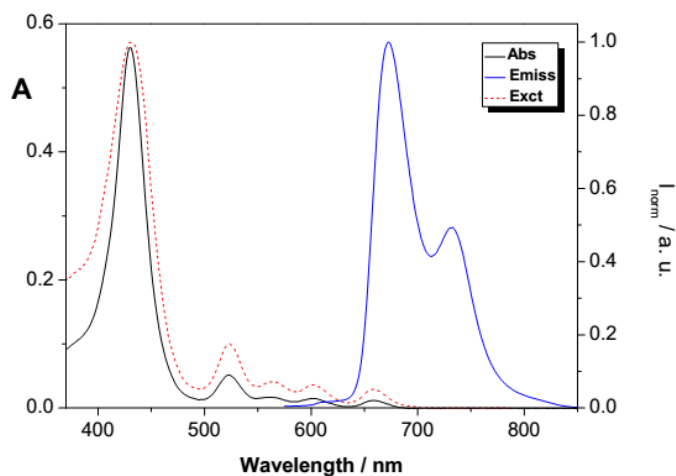


Figure 7 : Spectres d'absorption (Abs) et d'émission (Emiss) et d'excitation (Exct) du composé **12c** dans le DMF à 298 K ($[12c] = 5,00 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{exc}12c = 523$ nm et $\lambda_{emiss}12c = 731$ nm).

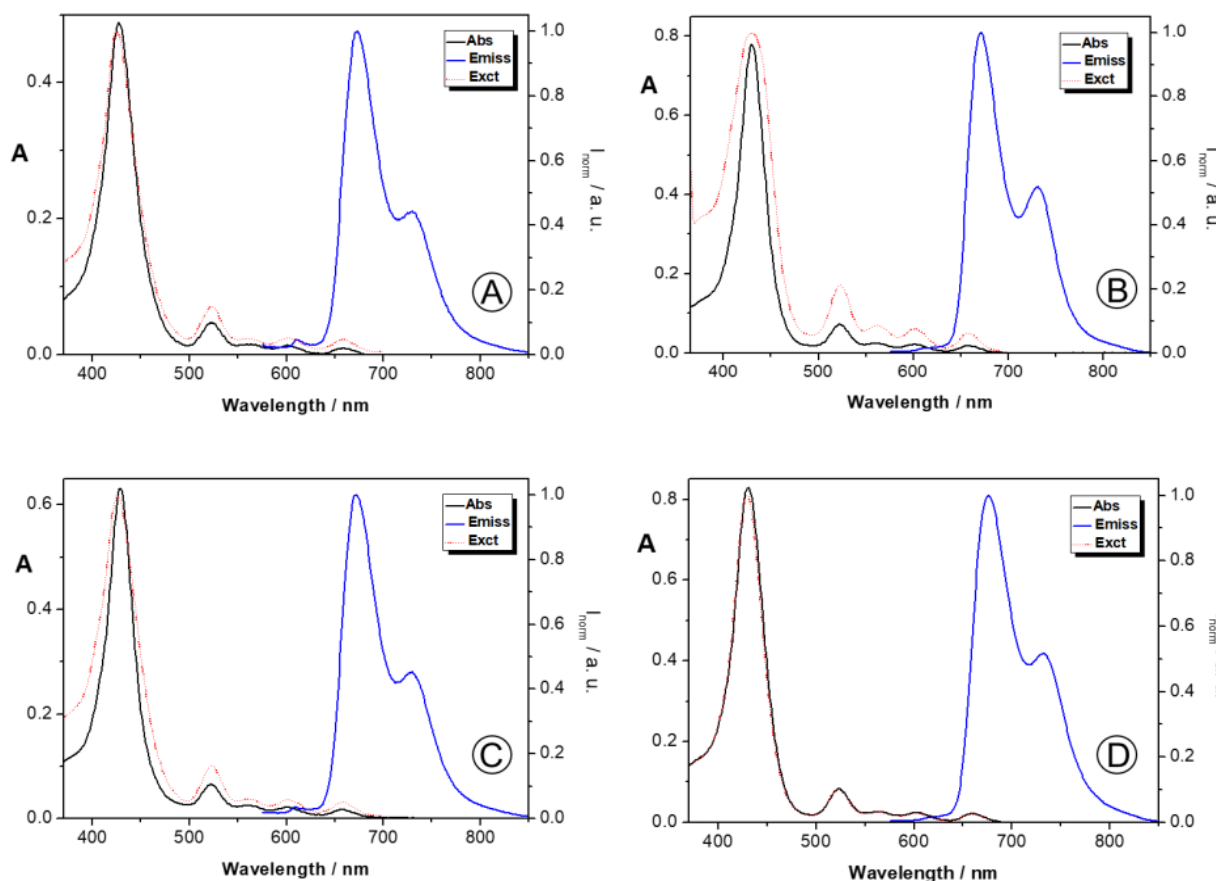


Figure 8 : Spectres d'absorption (Abs) et d'émission (Emiss) et d'excitation (Exct) du composés **12a** (A), **12b** (B), **12d** (C) and **12e** (D) dans le DMF à 298 K ($[12a] = [12b] = [12d] = [12e] 5.0 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{exc}12a = 524$ nm; $\lambda_{exc}12b = \lambda_{exc}12d = \lambda_{exc}12e = 523$ nm et $\lambda_{emiss}12a = 730$ nm; $\lambda_{emiss}12b = \lambda_{emiss}12d = 731$ nm; $\lambda_{emiss}12e = 732$ nm).

Le spectre d'absorption montre les caractéristiques typiques de porphyrines à base libre qui résultent des transitions $\pi-\pi^*$ avec la bande très intense (bande de Soret) due à la transition permise $S_0 \rightarrow S_2$ à 430 nm et quatre bandes faibles (bandes Q) due à la transition $S_0 \rightarrow S_1$ entre 523 et 658 nm¹⁸. L'analogie parfaite entre les spectres d'absorption et d'excitation exclut la présence de toute impureté émissive.

Les spectres d'émission de fluorescence à l'état d'équilibre des dérivés de porphyrine-indazole **12a-e** ont été réalisés dans le DMF après leur excitation avec une longueur d'onde d'environ 520 nm. Les spectres d'émission de tous les dérivés **12a-e** présentent les caractéristiques typiques des mésotétraarylporphyrines, deux bandes centrées dans la gamme entre 671-676 nm et à environ 730 nm.

Afin d'évaluer le potentiel des nouveaux dérivés **12a-e** d'être utilisés comme photosensibilisateurs dans la thérapie photodynamique antimicrobienne, nous avons déterminé leur capacité à générer de l' 1O_2 . Cette efficacité a été estimée en utilisant le 9,10-diméthylanthracène (9,10-DMA) comme indicateur de l'oxygène singulet 1O_2 produite par l'action combinée de la lumière, de l'oxygène dissous et de la porphyrine. Le 9,10-DMA réagit sélectivement avec l'oxygène 1O_2 générée par la porphyrine via une réaction de cycloaddition [4+2] conduisant à l'espèce 9,10-endopéroxyde non fluorescente¹⁹ **Schéma 3**.

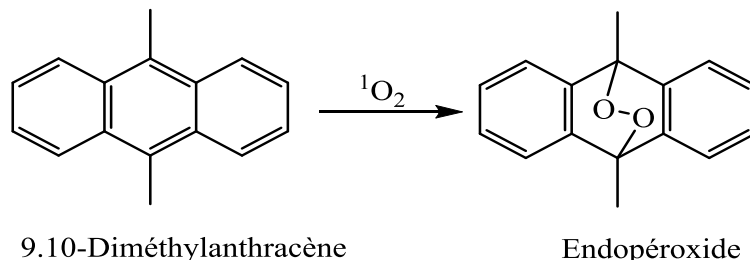


Schéma 3

Les résultats obtenus pour la capacité des dérivés hybrides porphyrine-indazole **12a-e** à générer 1O_2 sont rassemblés dans le **Tableau 2**. En général, tous les composés étudiés sont capables de produire de l'oxygène singulet. Cependant, le composé **12a** est le moins efficace pour produire cette espèce cytotoxique lorsqu'on le compare à la référence tétraphénylporphyrine ($\Phi_\Delta = 0,1$ contre $\Phi_\Delta = 0,65$) et aux autres dérivés de la porphyrine-indazole **12b-e**.

18. T.Hashimoto, Y.K.Choe, H.Nakano, K.Hirao. *The Journal of Physical Chemistry A*, 1999. 103, 12, 1894-1904.

19. A.Gomes, E.Fernandes, J.L.F.C.Lima. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 2005, 65, 2, 45-80.

Les composés **12b**, **12d** et **12e** ont démontrés être de bons générateurs d'oxygène singulet avec des rendements quantiques d'oxygène singulet allant de $\Phi_{\Delta}=0,45$ à $\Phi_{\Delta}= 0,53$ (une efficacité d'environ 70 à 80 % du 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, TPP de référence).

Tableau 2 : Données photophysiques des composés **12a-e** à 298 K dans DMF

Composé	12a	12b	12c	12d	12e
λ_{\max} (nm) : log ϵ	429 : 4.70 524 : 3.59 561 : 3.20 601 : 3.07 658 : 3.09	430 : 5.18 523 : 4.16 560 : 3.67 602 : 3.64 658 : 3.56	430 : 5.03 523 : 4.02 562 : 3.56 602 : 3.52 658 : 3.42	430 : 5.24 523 : 4.34 562 : 3.83 601 : 3.79 658 : 3.73	431 : 5.33 523 : 4.16 562 : 3.82 602 : 3.80 658 : 3.74
λ_{em} (nm)	673, 730	671, 731	672, 731	671, 731	676, 732
Φ_{Flu}	0.08	0.07	0.07	0.90	0.09
Φ_{Δ}	0.10	0.47	0.32	0.53	0.45
Déplacement de Stokes(nm)	15	13	14	12	18

Le composé **12c** ($\Phi_{\Delta} = 0,32$) présente une capacité modérée à générer 1O_2 , induisant par la suite une photo-oxydation de la 9,10-DMA inférieure de 50% comparée à celle provoquée par la référence TPP. Aucune photo-oxydation de la 9,10-DMA n'a été observée en absence d'un photosensibilisateur, **Figure 9**.

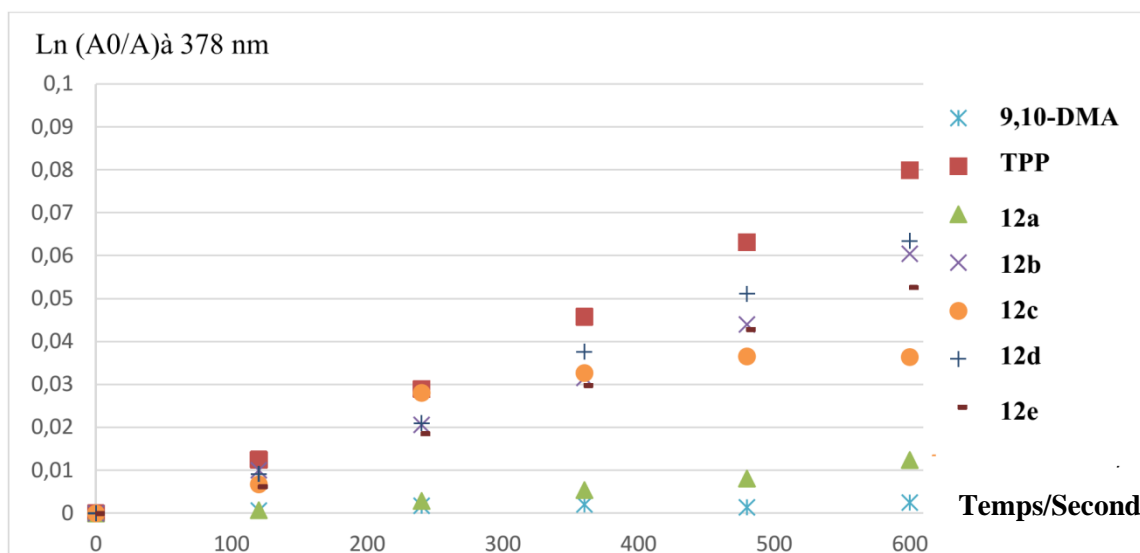


Figure 9 : Graphique de la décomposition de 9,10-DMA photosensibilisée par les produits **12a-e** dans le DMF en fonction de l'absorption/temps. Le TPP a été utilisé comme référence.

La capacité des dérivés de porphyrine-indazole **12a-e** testés à générer l' $^1\text{O}_2$ après leur exposition à la lumière et en présence de l'oxygène permet de les considérer comme des précurseurs potentiels pour être utilisés comme photosensibilisateurs dans l'inactivation photodynamique des microorganismes.

IV-Inactivation photodynamique bactérienne avec les dérivés de porphyrine-nitroindazole **12a-e**

Avant de tester l'effet cytotoxique des porphyrine-indazole **12a-e**, nous avons vérifié si l'efficacité de chaque hybride en tant que photosensibilisateur pouvait être optimisée par la présence d'iodure de potassium, via un test permettant de détecter la formation d'iode moléculaire en présence des hybrides à tester. Le sel inorganique en présence d'oxygène singulet $^1\text{O}_2$ peut conduire à la formation d'hydropéroxyde-iodure (HOI_2^-) qui peut donner par la suite, selon la voie de la décomposition de l'espèce bactéricide, l'iode (I_2/I_3^-), peroxyde d'hydrogène et les radicaux d'iode ($[\text{I}_2]^-$). Ainsi, la détection de la formation de l'iode peut nous permettre d'élucider, avant d'effectuer les essais biologiques, si l'efficacité photodynamique de chaque photosensibilisateur peut être améliorée en présence d'iodure de potassium KI.²⁰

20. C.Vieira, A.T.P.C.Gomes, M.Q.Mesquita, N.M.M.Moura, M.G.P.M.S.Neves, M.A.F.Faustino, A.Almeida. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9, 2665.

Dans ce sens, chaque composé a été irradié avec de la lumière blanche en présence et en absence de KI. Dans une microplaque de 96 puits, des volumes appropriés de chaque composé à 5,0 μM en combinaison avec 100 mM de KI ont été incubés dans l'obscurité pendant 15 min ensuite irradiés avec de la lumière blanche. La production d'iode (I_2) a été contrôlée par la lecture de l'absorbance à 340 nm aux temps d'irradiation prédéfinis, **Figure 10**.

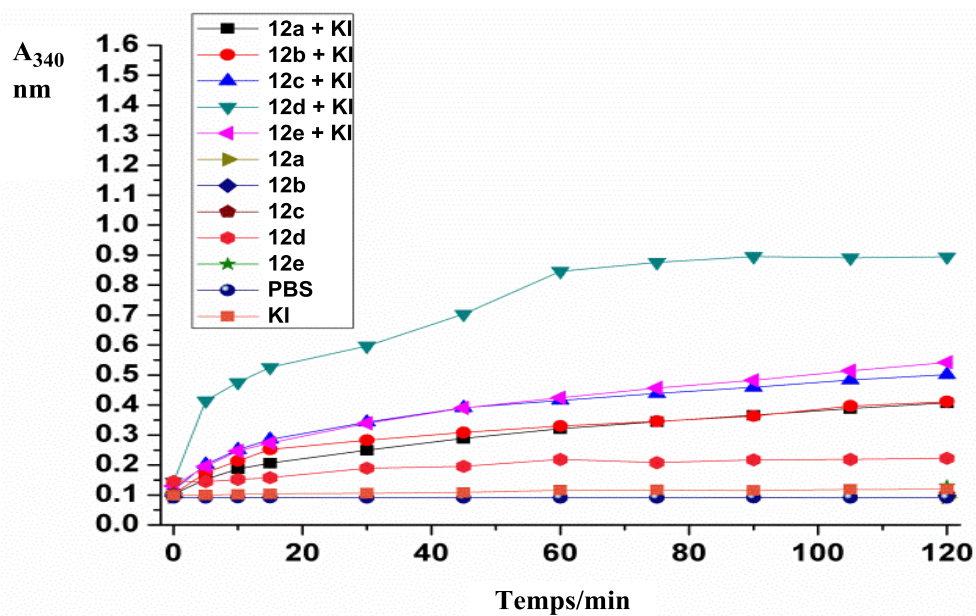


Figure 10 : Contrôle de la génération d'iode par les hybrides **12a-e**, à 340 nm, en présence et en absence KI.

La **Figure 10** résume les résultats de l'absorbance à 340 nm détectée à une irradiation stable pendant 120 min. Le comportement des hybrides **12a-e** vis-à-vis de l'irradiation sans l'addition d'iodure de potassium est presque similaire de celui de l'irradiation de KI comme référence. Cependant, l'irradiation des photosensibilisateurs **12a-e** en présence de KI démontre un comportement différent, tel que dans le cas du composé **12d** qui présente un taux de production d'iode le plus élevé de deux fois plus par rapport aux autres hybrides pendant les cinq premières minutes. Nous avons constaté aussi que la formation d'iode en présence des dérivés **12c** et **12e** est bien significative par rapport aux composés **12a** et **12b**.

Par la suite, l'efficacité photodynamique de chaque hybride porphyrine-indazole **12a-e** a été testée contre l'espèce bactérienne *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (**SARM**) à une concentration de 5.0 μM en présence et en absence d'iodure de potassium KI, **Figure 11**. Les essais de la PDT antimicrobienne ont été réalisés sous des conditions d'irradiation de 50 $\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$ de la lumière blanche entre 380 et 700 nm pendant 150 min.

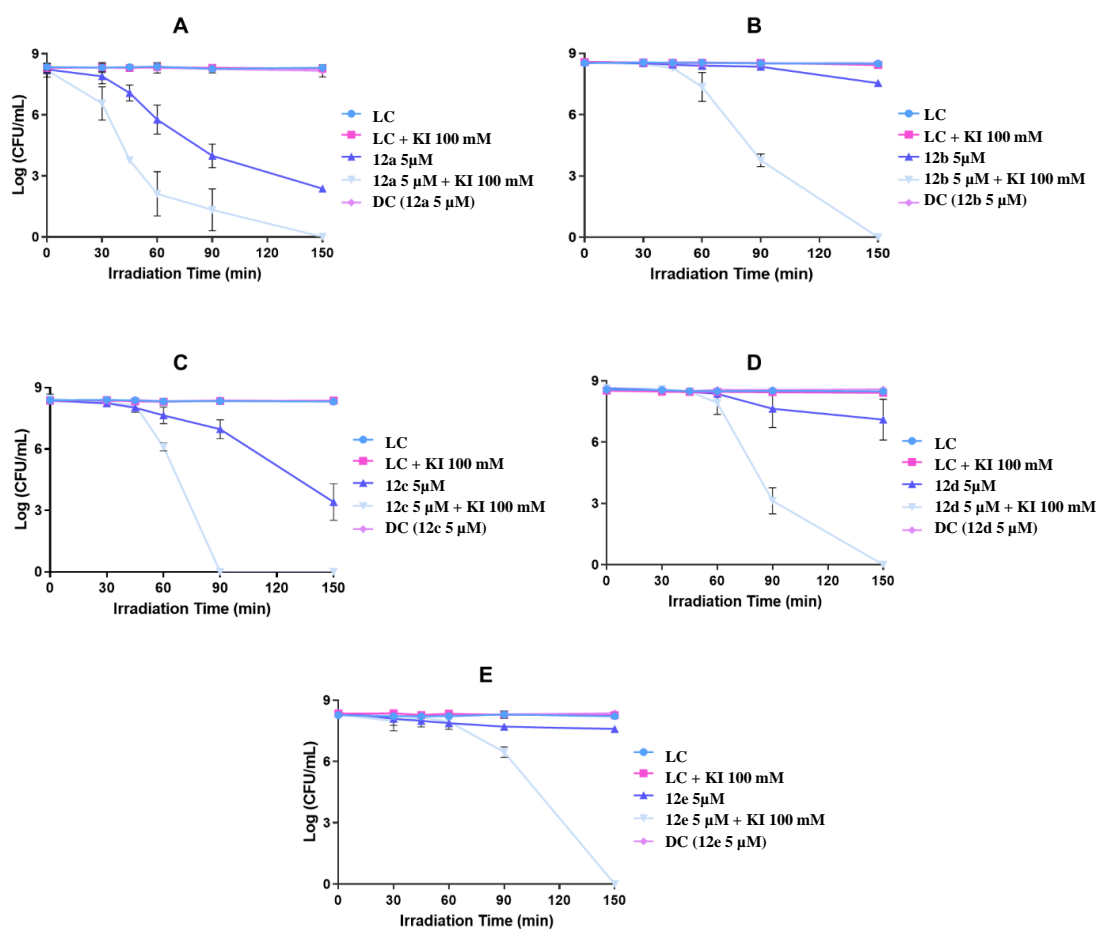


Figure 11 : Inactivation photodynamique de SARM sous l'irradiation de lumière blanche de 50 mW.cm^{-2} en présence de **12a**(A), **12b**(B), **12c**(C), **12d**(D) et **12e**(E), **LC** : contrôle de lumière, **DC** : contrôle d'obscurité

Les résultats des essais résumés sur la **Figure 11** montrent que l'effet antimicrobien contre les bactéries **SARM** par l'intermédiaire des dérivés de la porphyrine-indazole **12a-e** est fortement amélioré en présence de KI.

Dans tous les cas, le contrôle de la lumière (LC), le contrôle d'iodure de potassium (KI) et le contrôle de l'obscurité (DC) n'ont pas favorisé une diminution de la viabilité bactérienne. Ce qui prouve que cette espèce bactérienne n'est pas affectée par l'irradiation, ni par la présence du photosensibilisateur dans l'obscurité ni par la présence du sel KI sans photosensibilisateur. En effet, on a observé que les porphyrine-indazoles neutres **12a** et **12c** sont les composés les plus actifs en absence de KI (**Figure 11** : (A) et (C)). Ces deux produits sont capables de favoriser une diminution de l'ordre de $5.9 \log_{10}$ et $4.9 \log_{10}$ en concentration des bactéries **SARM** après 150 min de traitement par la PDT antibactérienne successivement.

En revanche, les dérivés **12b** et **12e** présentent une faible efficacité sans l'addition de KI (**Figure 11**: (B) et (E)), conduisant à une faible diminution de viabilité de $0.9 \log_{10}$ pour **12b** et

0,6 log₁₀ pour le composé **12e**. L'hybride **12d** (**Figure 11 : (D)**) a montré une performance légèrement meilleure entraînant une diminution de 1,8 log₁₀ de la viabilité des **SARM**.

Une simple corrélation du comportement photodynamique de l'inactivation bactérienne en utilisant les dérivés de porphyrine-indazole **12a-e** avec leur production de l'oxygène singulet ¹O₂ permet de conclure que les photosensibilisateurs ayant la plus grande capacité de produire de l'oxygène singulet (**12b**, **12d** et **12e**) sont notamment les moins efficaces vis-à-vis des bactéries **SARM**. Ceci peut être expliqué éventuellement à leur faible capacité d'interagir avec la membrane bactérienne. Sachant que les protéines et les lipides de la membrane cytoplasmique de la paroi cellulaire bactérienne sont les principales cibles de la PDT antimicrobienne. Par conséquent, si l'interaction du photosensibilisateur et/ou sa liaison à ces structures extracellulaires est limitée, l'efficacité d'inactivation est très affectée.²¹

Comme il a été déjà mentionné, les essais effectués avec les composés **12a-e** combinés avec **KI** ont conduit à une amélioration considérable au niveau de l'efficacité photodynamique de chaque produit. Dans tous les cas, l'utilisation de cette combinaison a nettement favorisé la diminution de la survie de bactéries **SARM**. Le résultat obtenu avec la porphyrine-indazole **12c** en présence d'iodure de potassium (**Figure 11 : (C)**) est le plus marquant puisqu'il a favorisé une diminution de 8,3 log₁₀ la concentration des **SARM** après 90 min d'irradiation. Pour les autres composés, l'inactivation totale des bactéries a été obtenue après 150 min de traitement.

21. A.Almeida, M.A.F.Faustino, J.P.C.Tomé. *Future Medical Chemistry*, 2015, 10, 221–1224.

V-Conclusion

La condensation Knoevenagel de la 2-formyl-tétraphénylporphyrine avec une série de dérivés *N*-méthyl-nitroindazolyl-acétonitriles est une voie synthétique efficace pour aboutir à de nouvelles macromolécules hybrides à base de porphyrine-indazole. L'évaluation de la capacité de ces dérivés à générer de l'oxygène singulet et de l'iode moléculaire lorsqu'ils sont irradiés en présence ou en absence de KI a été démontrée via des tests de la thérapie photodynamique antimicrobienne réalisée sur l'espèce bactérienne *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline SARM.

Selon la société Américaine de microbiologie, les composés **12a** et **12c**, en absence de KI, sont considérés comme des agents antimicrobiens assurant des diminutions de la concentration bactérienne de plus de 3 log₁₀. Cependant, l'addition d'iodure de potassium KI a amélioré de manière significative l'efficacité photodynamique de tous les hybrides testés permettant une diminution de la concentration de SARM jusqu'à la limite de détection de la méthode après 150 min de traitement pour **12a**, **12b**, **12d** et **12e** et de 90 min pour **12c**.

Partie Expérimentale

Caractéristiques physico-chimiques et spectrales des composés synthétisés

Les points de fusion non corrigés ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-TottoliB-540. Toutes les masses molaires (MM) qui sont indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ et solution (sauf indication contraire) avec TMS comme référence interne en utilisant un appareil Bruker AC 300 (^1H) ou 75 MHz instruments (^{13}C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. La multiplicité des ressources de RMN ^{13}C a été affectés par la mise en valeur sans distorsion par transfert des expériences de polarisation (DEPT). Les spectres de masse à ionisation electrospry (ESI) ont été enregistrés sur un spectromètre Micromass Q-Tof 2 (Micromass, Manchester, UK). La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0.063-0.2 mm). La révélation des taches se fait sous une lampe UV. Les séparations chromatographiques flash sont effectuées sur gel de silice. Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Mesures spectrophotométriques et spectrofluorométriques

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV -2501PC Shimadzu et les spectres d'émission de fluorescence ont été enregistrés sur un spectrofluorimètre Horiba Jobin -Yvon Fluoromax 3 en utilisant le DMF comme solvant. La linéarité de l'émission de fluorescence en fonction de la concentration a été vérifiée dans la gamme de concentration utilisée (10^{-4} - 10^{-6} M). Les solutions étudiées ont été préparées par dilution appropriée des solutions mères jusqu'à 10^{-5} - 10^{-6} M. Toutes les mesures ont été effectuées à 298 K.

Génération d'oxygène singulet

Les solutions des dérivés de porphyrine-nitroindazole **12a-e** dans le 9,10-DMF ($\text{Abs}_{430} \approx 0.50$) ont été irradiées en aérobiose dans des cuves en quartz avec une lumière monochromatique ($\lambda = 518$ nm) en présence de 9,10-diméthylanthracène (9,10-DMA, 30 μM). Le TPP a été utilisé comme référence ($\Phi_{\Delta} = 0,65$). La cinétique de la photooxydation de la DMA a été étudiée en suivant la diminution de son absorbance à 378 nm et le résultat a été enregistré dans une courbe de premier ordre pour la photooxydation de la 9,10-DMA

photosensibilisée par les dérivés **12a-e**, et le TPP dans le DMF. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne et d'écart-type obtenus à partir de trois expériences indépendantes.

Détection de la formation d'iode

Dans une microplaque de 96 puits, des volumes appropriés de chaque composé à 5.0 μM et des combinaisons de chaque composé à 5.0 μM et KI à 100 mM ont été incubés dans l'obscurité pendant 15 min ensuite irradiés avec de la lumière blanche. La production d'iode (I_2) a été contrôlée par la lecture de l'absorbance à 340 nm pendant des intervalles de temps d'irradiation prédéfinis.

Essais de photodynamie antimicrobienne des solutions mères des dérivés 12a-e

Des solutions mères de dérivés de porphyrine-nitroindazole ont été préparées à des concentrations de 500 μM dans du DMSO et conservées à l'obscurité. Ces solutions ont été agitées sous ultrason pendant 15 min à température ambiante avant chaque expérience. Pour les essais biologiques, les solutions mères des photosensibilisateurs ont été diluées aux concentrations finales dans le milieu PBS. L'iodure de potassium KI a été fourni par Biochem Chemopharma et les solutions de KI ont été préparées à 5M dans le milieu PBS stérile et testées à 100 mM dans les essais photodynamiques. Les solutions ont été préparées immédiatement avant chaque essai.

L'effet photodynamique des dérivés de porphyrine-nitroindazole **12a-e** a été évalué en exposant la suspension bactérienne en présence de chaque photosensibilisateur à une lumière blanche (400 -750 nm) délivrée par un système de LED (ELMARK - VEGA20, 20 W, 1400 lm) avec une fluence de $\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$. Toutes les irradiances ont été mesurées avec un Power Meter Coherent FieldMaxII-Top combiné avec un capteur d'énergie Coherent PowerSens PS19Q.

Traitements de thérapie photodynamique antimicrobienne (PDT antimicrobienne)

Dans cette étude, on a utilisé une bactérie gram-positif, *Staphylococcus aureus* résistante au méticilline DSM 25693. Les bactéries sont maintenues sur une gélose tryptique au soja (TSA, Liofilchem) à 4 °C. Avant chaque essai, une colonie a été transférée dans 30 mL de Tryptic Soy Both (TSB, Liofilchem) et incubée pendant 18-24 h à 37 °C sous agitation constante (120 tr/min). Ensuite, 300 μL des aliquotes ont été transférées dans de nouveaux 30 mL du milieu TSB et incubées dans les conditions de croissance précédentes, afin d'atteindre la phase stationnaire correspondant à une concentration de 10^8 - 10^9 unités formatrices de colonies par mL (UFC mL^{-1}).

La culture bactérienne a été cultivée pendant la nuit et a été diluée au décuple dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS), pH 7,4, à une concentration finale

De $\sim 10^8$ CFU mL⁻¹. La suspension bactérienne a été répartie de façon égale dans une plaque de 12 puits. Par la suite, les volumes appropriés de chaque dérivé de porphyrine-nitroindazole **12a-e** ont été ajoutés pour obtenir une concentration finale désirée de 5.0 μ M et 100 mM de KI (le volume total de 5 mL par puits). Les échantillons ont été protégés de la lumière par un papier d'aluminium et sont restés dans l'obscurité pendant 1 h pour favoriser la liaison de la porphyrine aux cellules bactériennes du SARM. Un contrôle de lumière et un autre de l'obscurité ont été effectués simultanément avec la PDT antimicrobienne, tel que le contrôle de lumière (LC) comporte l'exposition de la suspension bactérienne aux mêmes conditions de d'irradiation. Le contrôle d'obscurité (DC) basé sur l'incubation de la suspension bactérienne à 5.0 μ M en la protégeant de la lumière.

Afin d'évaluer l'effet du KI, un contrôle a été également effectué comprenant une suspension bactérienne et du KI à 100 mM (LC + 100 mM KI) irradié dans les mêmes conditions. Après la période d'incubation, les échantillons et la CL ont été exposés à une lumière blanche à 50 mW. cm⁻².

L'efficacité de la photoinactivation bactérienne pour chaque photosensibilisateur a été évaluée à travers la quantification et le calcul du nombre d'unité formatrice de colonies (CFU) par volume (CFU ml⁻¹). Des aliquotes d'échantillons et de chaque témoin ont été prises au temps 0 min (après le temps d'incubation) et à différents temps d'irradiation (30, 45, 60, 90 et 150 min). Des dilutions en série ont été effectuées et finalement coulées dans de la TSA.

Toutes les expériences ont été réalisées en trois répliques avec deux répliques par essai pour chaque condition. L'analyse statistique a été réalisée avec GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA). Les distributions normales ont été vérifiées par le test de Kolmogorov-Smirnov et l'homogénéité de la variance a été vérifiée par le test de Brown Forsythe. L'ANOVA et les tests de comparaison multiples de Dunnett ont été appliqués pour évaluer l'importance des différences entre les conditions testées. Une valeur $p < 0.05$ a été jugée significative.

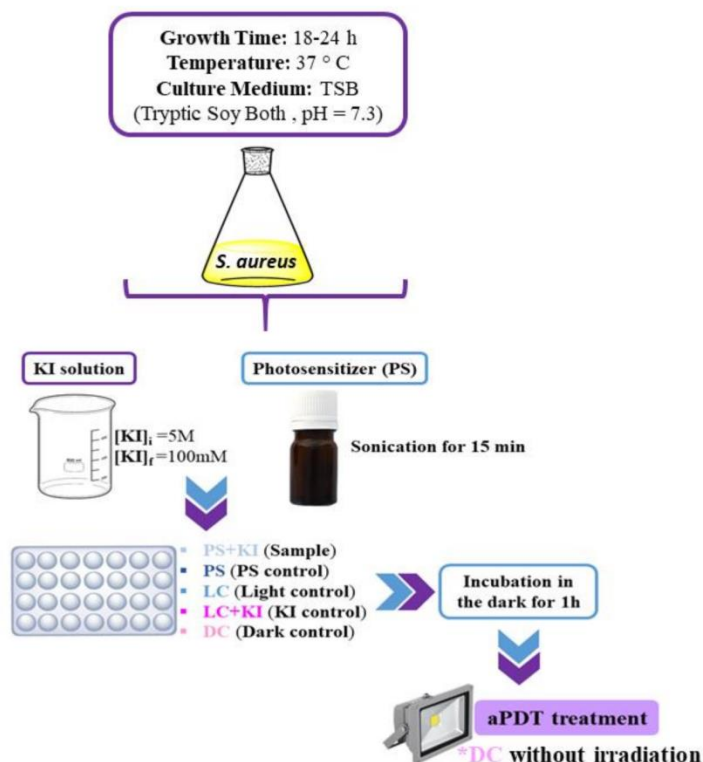
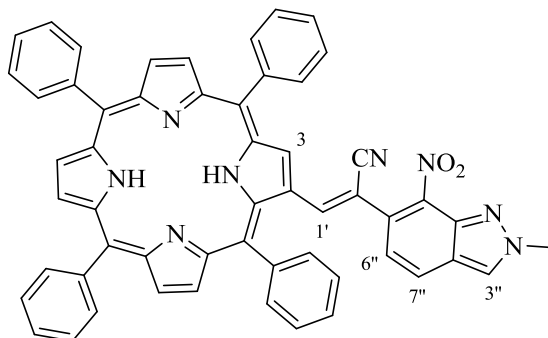


Figure 12 : représentation schématique des essais photodynamiques

Procédure synthétique générale de nouveau indazolyl-acrylonitrilyl-porphyrines 12a-e

À une solution de β -formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine **7** (20 mg, 31.2 μ mol) dans le THF (5 mL), on ajoute le *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitrile **4(5)** approprié (62.4 μ mol, 13.4 mg) et un excès de pipéridine (0.5 mL). Le mélange est agité à reflux pendant 36 h. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (gel de silice) en utilisant du toluène comme éluant. Les composés purifiés sont ensuite recristallisés à froid dans un mélange CH_2Cl_2 -hexane (1:1).

(Z)-2-[2-(2-méthyl-4-nitro-1*H*-indazol-5-yl)-cyanovinyl-3-yl]-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **12a**



Rendement : 47%

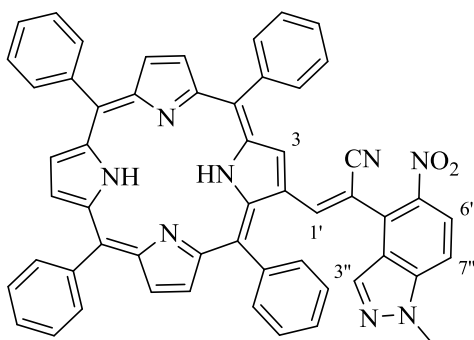
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.61 (1H, s, H-3), 8.98 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.79 et 8.78 (2H, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.72 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.57 (1H, s, H-3'), 8.34-8.32 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.23-8.19 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, H-*o*-Ph), 8.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-7'), 7.87-7.73 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7.60 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-*m*-Ph), 7.49 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-*p*-Ph), 7.06 (1H, s, H-1'), 7.01 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, H-6'), 4.37 (3H, s, -CH₃), -2.61 (2H, s, NH) ppm.

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 149.6, 142.4, 142.2, 142.0, 141.7, 141.6, 138.7, 135.3, 134.63, 134.57, 134.4, 133.2-129.7, 128.8, 128.21, 128.16, 127.91, 127.88, 127.85, 127.4, 127.0, 126.9, 126.8, 126.3, 124.4, 121.8, 120.6, 120.4, 119.3, 116.9, 116.2, 109.5, 41.1 (-CH₃).

MS-ESI(+) : m/z 841.3 [M+H]⁺.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) 429 (4.70), 524 (3.59), 561 (3.20), 601 (3.07), 658 (3.09) nm.

(Z)-2-[2-(1-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-cyanovinyl-3-yl]-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **12b**.



Rendement : 46%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.68 (1H, s, H-3), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.82 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.79-8.75 (3H, m, H- β), 8.36-8.34 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.30 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-6'), 8.24-8.19 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.08 (1H, s, H-3'), 8.04 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-*o*-Ph), 7.86-7.73 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7.52 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-7'), 7.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-*m*-Ph), 7.15 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-*p*-Ph), 6.84 (1H, s, H-1'), 4.19 (3H, s, -CH₃), -2.61 (2H, s, NH).

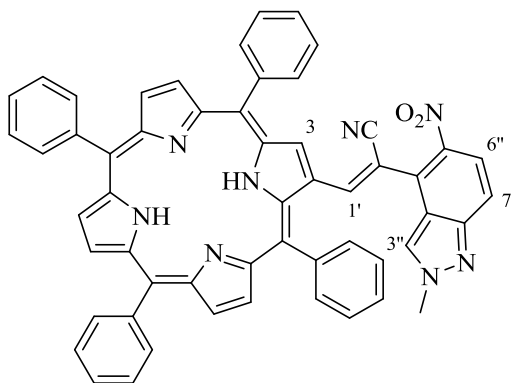
RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 143.5, 141.9, 141.8, 141.72, 141.66, 140.8, 140.6, 135.3, 135.1, 134.63, 134.57, 134.2, 133.5-129.5 (C- β), 129.1, 128.2, 127.90, 127.86, 127.7, 127.2,

127.0, 126.9, 126.8, 126.4, 124.1, 123.2, 121.8, 120.6, 120.4, 119.5, 116.7, 109.7, 104.9, 36.2 (-CH₃).

MS-ESI(+) : m/z 841.3 [M+H]⁺.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) 430 (5.18), 523 (4.16), 560 (3.67), 602 (3.64), 658 (3.56) nm.

(Z)-2-[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-indazol-4-yl)-cyanovinyl-3-yl]-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **12c**.



Rendement: 43%

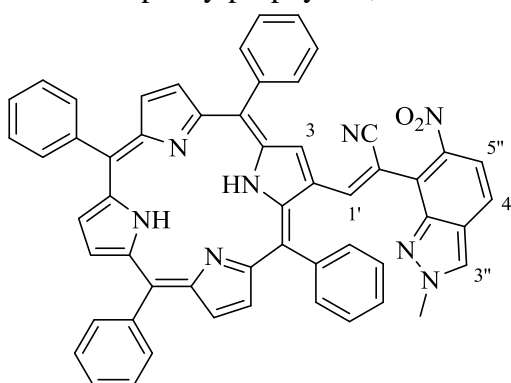
RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.66 (1H, s, H-3), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.91 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.83 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.80-8.74 (3H, m, H- β), 8.35-8.34 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.23-8.18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.13-8.11 (2H, m, H-3'' and H-6''), 8.02 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, H-*o*-Ph), 7.86-7.73 (10H, m, H-*m,p*-Ph et H-7''), 7.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H-*m*-Ph), 7.21 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-*p*-Ph), 6.80 (1H, s, H-1'), 4.24 (3H, s, -CH₃), -2.62 (2H, s, NH).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 149.2, 144.0, 141.0, 141.72, 141.70, 141.68, 141.2, 135.3, 134.62, 134.56, 134.2-129.5 (C- β), 128.2, 127.93, 127.89, 127.8, 127.7, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.1, 122.2, 122.0, 121.7, 120.6, 120.5, 119.5, 118.9, 116.8, 105.6, 41.2.

MS-ESI(+) : m/z 841.3 [M+H]⁺.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) 430 (5.03), 523 (4.02), 560 (3.56), 602 (3.52), 658 (3.42) nm.

(Z)-2-[2-(2-méthyl-6-nitro-1*H*-indazol-7-yl)-cyanovinyl-3-yl]-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **12d**.



Rendement : 32%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.72 (1H, s, H-3), 8.97 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.89 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, H- β), 8.81-8.75 (4H, m, H- β), 8.35-8.33 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.24-8.19 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.06-8.04 (3H, m, H-*o*-Ph and H-3''), 7.84-7.72 (11H, m, H-*m,p*-Ph, H-4'' et H-

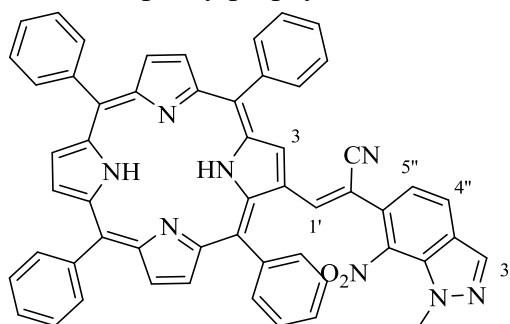
5''), 7.30 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-*m*-Ph), 7.12 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-*p*-Ph), 7.02 (1H, s, H-1'), 4.22 (3H, s, -CH₃), -2.62 (2H, s, NH).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 146.5, 144.7, 144.6, 142.0, 141.8, 141.77, 141.75, 135.4, 134.62, 134.56, 134.3, 133.2-129.6 (C- β), 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 127.0, 126.84, 126.75, 124.8, 124.1, 121.9, 121.7, 121.6, 120.4, 120.3, 119.7, 117.4, 116.9, 116.9, 41.3.

MS-ESI(+) : m/z 841.3 [M+H]⁺.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) 430 (5.24), 523 (4.34), 562 (3.83), 601 (3.79), 658 (3.73) nm.

(*Z*)-2-[2-(1-methyl-7-nitro-1*H*-indazol-6-yl)-cyanovinyl-3-yl]-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine, **12e**.



Rendement : 57%

RMN¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ ppm 9.68 (1H, s, H-3), 8.99 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H- β), 8.91 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H- β), 8.82 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, H- β), 8.79-8.74 (4H, m, H- β), 8.37-8.35 (2H, m, H-*o*-Ph), 8.29 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-6''), 8.23-8.18 (4H, m, H-*o*-Ph), 8.07-8.03 (3H, m, H-*o*-Ph et H-3''), 7.84-7.72 (9H, m, H-*m,p*-Ph), 7.51 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-5''), 7.34 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H-*m*-Ph), 7.18-7.13 (1H, m, H-*p*-Ph), 6.84 (1H, s, H-1'), 4.17 (3H, s, -CH₃), -2.61 (2H, s, NH).

RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃) : δ ppm 143.5, 141.9, 141.8, 141.72, 141.67, 140.8, 140.6, 137.9, 135.3, 135.0, 134.64, 134.58, 134.2, 133.4-129.52 (C- β), 129.1, 128.3, 128.2, 127.91, 127.87, 127.7, 127.2, 127.0, 126.9, 126.8, 126.4, 125.3, 124.5, 124.1, 124.0, 123.2, 121.8, 120.6, 120.4, 119.5, 119.1, 116.7, 109.7, 104.9, 36.2.

MS-ESI (+) : m/z 841.3 [M+H]⁺.

UV-Vis (DMF) : λ_{\max} (log ϵ) 431 (5.33), 523 (4.16), 562 (3.82), 602 (3.80), 659 (3.74) nm.

Conclusions générales

Dans le présent travail de thèse, nous nous sommes intéressés au développement de la synthèse, la réactivité et l'étude biologique de nouvelles molécules hétérocycliques bioactives dérivées de l'indazole et la porphyrine. Afin d'atteindre ce but, nous avons mis au point différentes stratégies de synthèse qui font appel à des réactions de cycloaddition, de substitution nucléophile vicariante, de condensation, de réduction et des réactions de couplage.

La première partie de ce travail a été consacrée à l'étude de la réactivité des nitroindazole vis-à-vis du dibromoéthane, ainsi que de la réaction de cycloaddition des dipolarophiles préparés. Cette partie est divisée en trois chapitres.

Dans le premier chapitre, nous avons étudié la réaction d'alkylation des 4-, 5-, 6-, et 7- nitroindazoles, par le 1,2 dibromoéthane dans différentes conditions expérimentales. Cette réaction nous a permis d'isoler, dans tous les cas, un mélange de quatre produits : le 1-bromoéthyl-nitroindazole, le 2-bromoéthyl-nitroindazole et leurs dérivés vinyliques, 1-vinyl-nitroindazole et 2-vinyl-nitroindazole. Les résultats obtenus ont montré que la réaction d'alkylation du 4-, 5-, 6- et 7-nitroindazoles avec le 1,2-dibromoéthane est sensible aux conditions opératoires utilisées. Le solvant, la base, la température du milieu réactionnel et la position du groupe nitro sur l'indazole sont des facteurs déterminants pour orienter la réaction d'alkylation vers la synthèse de l'indazole *N*-alkylé en position 1 ou en position 2.

Le deuxième chapitre, est porté sur la cycloaddition d'azoture-alcyne catalysée par le cuivre de l'azidoéthyl-5-nitroindazole issue du bromoéthyl-5-nitroindazole vis-à-vis des alcynes terminaux. Cette voie de synthèse a été conduit aux nouveaux systèmes indazoles comportant le motif triazole 1,4 disubstitué. La nouvelle série des triazolyl-5-nitroindazoles a été synthétisé avec de très bons rendements. Cette méthode a l'avantage d'être assez générale et facile de mise en œuvre.

Dans le troisième chapitre, nous avons utilisé une autre procédure de cycloaddition dipolaire dite intramoléculaire. Les dipôles *N*-aryl-*C*-éthoxycarbonylnitrilimines générées in situ à partir d'hydrazono-bromoglyoxylates d'éthyle ont été réagis avec les vinyl-nitroindazoles conduisant aux nitroindazole-pyrazolines avec de bons rendements. La régiosélectivité attendue dans ces réactions de cycloaddition était également étayée par une analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal de certains cycloadduits obtenus.

La deuxième partie, a été consacrée à la synthèse de nouveaux nitroindazoles substitués via la substitution nucléophile vicariante et à l'étude du changement tautomérique de nouveaux dérivés de nitroindazolylacétonitriles par des substances anioniques. Elle est divisée en deux chapitres.

Dans le premier chapitre, nous avons synthétisé une nouvelle série de nitroindazolylacétonitriles à partir des 4-,5-,6- et 7-nitroindazole via la SNV de l'hydrogène par le *p*-chlorophénoxyacétonitrile en milieu basique. La réaction de substitution nucléophile a été étalée aussi aux dérivés de 2-nitro-5,10,15,20-tétra-phényl-porphyrine pour synthétiser de nouveaux macrocycles porphyriques. Les conditions opératoires appliquées sur la porphyrine a permis d'obtenir des dérivés inattendus. Pour expliquer l'accès à ces produits et confirmer leurs structures, nous avons mis au point une étude de fragmentation par la spectrométrie de masse.

Dans le deuxième chapitre, la commutation tautomère des nitroindazolylacétonitriles en présence d'une série des anions a été étudiée par spectrophotométrie et titrage RMN¹H. Les calculs de densité fonctionnelle théorique (DFT) ont été effectués pour expliquer le changement tautomérique induit dans la présence des anions.

La troisième partie a été s'articulée autour de la fonctionnalisation des nitroindazolylacétonitriles décrits dans la partie précédente et axée sur l'évaluation biologique des nouveaux dérivés indazoliques synthétisés.

Dans le premier chapitre on a étudié l'alkylation et la condensation de Knoevenagel des *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles. Nous avons remarqué que les *N*-méthyl-nitroindazolylacétonitriles sont des excellents précurseurs pour la fonctionnalisation de différents sites de l'indazole via l'alkylation et la condensation Knoevenagel. De nouvelles molécules ont été isolées et caractérisées par les données spectroscopiques. Les nitroindazolylacétonitriles en présence de salicyaldéhyde ont permis de donner des chromène-imines avec de bons rendements, l'hydrolyse de ces derniers conduit aux chroménone correspondantes.

Le dernier chapitre de cette partie était consacré à l'évaluation antitumorale de nouveaux indazoles polysubstitués. Les produits testés contre les cellules cancéreuses HeLa ont montré des activités antitumorales encourageantes. Les dérivés de l'indazole-chromène-imine sont les composés les plus actifs.

La dernière partie était, quant à elle, axée sur la synthèse de nouveaux systèmes hybrides liant l'indazole aux macrocycles de porphyrine via des réactions de condensation de Knoevenagel et condensation catalysée par le lanthanum triflate. Elle est divisée en deux chapitres.

Le premier chapitre a été consacré à l'étude de la réduction du groupe nitro de la série des nitroindazolylacétonitriles par le fer poudre, suivi par une réaction de couplage de l'amine obtenue avec des composés possédant de la fonction carbonyle, tel que des aldéhydes

aromatiques *para*-substitués et macromolécule carbonylée de porphyrine. Cette condensation catalysée par du lanthanum triflate a permis d'avoir des imines stables. On a aussi constaté que cette réaction avec le formyle de porphyrine conduit en plus de la base de shiff stable, au produit cyclisé de type pyrrolo-indazolyl-porphyrine.

Dans le deuxième chapitre, la condensation de Knoevenagel de la 2-formyl-5,10,15,20-tétraphénylporphyrine avec le groupement méthylène des nitroindazolylacétonitriles a été décrit comme voie synthétique efficace pour aboutir de nouvelles macromolécules hybrides à base de porphyrine-indazole. Cette stratégie de synthèse constitue donc une méthode valable et générale pour la préparation de nouveaux indazole-porphyrines conjugués, possédant des activités antibactériennes potentielles via des tests de la thérapie photodynamique sur l'espèce bactérienne *Staphylococcus aureus* résistante à la méticilline SARM.

Abstract

Nitroindazole, synthetic precursor of new heterocyclic moieties (Polysubstituted Indazoles and Hybrids Indazole-Porphyrine) with chemotherapeutic activities

Indazole Research work is being greatly increased both on the chemical level, involving the development and optimisation of new synthesis pathways allowing the functionalisation of the indazole moiety and the study of its reactivity, and concerning the therapeutic level, by testing numerous synthesised derivatives to evaluate their spectrum of activity.

The subject of this Phd thesis was the use of nitroindazole as a precursor for the synthesis of new heterocyclic systems for therapeutic purposes. The four parts of this work include different sequences and technics used to access the desired compounds involved multi-step synthesis, via alkylation reactions, 1,3 dipolar cycloaddition, vicarious nucleophilic substitution by *p*-chlorophenoxyacetonitrile, Knoevenagel condensation, catalytic reduction and coupling reaction of heterocyclic and macrocyclic aldehydes of porphyrin type with indazolylacetonitrile for the synthesis of new molecules with potential pharmacological properties and spectroscopic analyses for the characterization of the synthesized molecules.

Keywords : Nitroindazoles, Nitroporphyrin, Vicarious Nucleophilic Substitution, Anticancer agents, Antimicrobial photodynamic therapy aPDT, cycloaddition, Reduction reactions, Knoevenagel condensation.

RÉSUMÉ

Nitroindazole précurseur de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques (Indazoles Poly substitués et Indazole-Porphyrine hybrides) à visée thérapeutique

Les travaux de recherche sur l'indazole sont largement multipliés aussi bien sur le plan chimique portant sur le développement et l'optimisation de nouvelles voies de synthèse permettant la fonctionnalisation du noyau d'indazole et l'étude de sa réactivité que sur le plan thérapeutique en testant de nombreux dérivés synthétisés pour évaluer leur spectre d'activité.

Le sujet abordé dans le cadre de cette thèse concernait l'utilisation du nitroindazole en tant que précurseur de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques à visée thérapeutique. Les quatre parties constituant ce travail comportent différentes séquences et techniques mises en jeu pour accéder aux composés souhaités ont fait appel à des synthèses multi-étapes, *via* des réactions d'alkylation, de cycloaddition dipolaire 1,3, de substitution nucléophile indirecte par le p-chlorophénoxyacétonitrile, de condensation de Knoevenagel, de réduction catalytique et de réaction de couplage des aldéhydes hétérocycliques et macrocyclique de type porphyrine avec l'indazolylacétonitrile pour la synthèse de nouvelles molécules à propriétés pharmacologique potentielles et des analyses spectroscopiques pour la caractérisation des molécules synthétisées.

Mots clés : Nitroindazoles, Nitroporphyrine, Substitution Nucléophile Vicariante, Agents anticancéreux, Thérapie photo-dynamique antimicrobienne, Cycloaddition, Réactions de réduction, condensation de Knoevenagel.