

AVANT-PROPOS

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire de Chimie Organique et Analytique de la Faculté des Sciences et Techniques de Béni-Mellal sous la direction du Professeur El Mostapha RAKIB.

Le présent travail a fait l'objet de dix **(10) publications** et huit **(8) communications** internationales.

A- Liste des publications :

- 1) G. Micheletti, **A. Kouakou**, C. Boga, P. Franchi, M. Calvaresi, L. Guadagnini, M. Lucarini, E. M. Rakib, D. Spinelli, D. Tonelli, I. Forsal. Comparative spectroscopic and electrochemical study of N-1 or N-2-alkylated 4-nitro and 7-nitroindazoles. *Arabian Journal of Chemistry*. **2016**, **Accepté**.
- 2) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, M. Chigr, M. Saadi, L. El Ammari. Crystal structure of 3-chloro-1-methyl-5-nitro-1*H*-indazole. *Acta Cryst. Section E*. **2015**, E71, o834-o835.
- 3) **A. Kouakou**, G. Micheletti, C. Boga, M. Calvaresi, H. Chicha, P. Franchi, L. Guadagnini, M. Lucarini, E. M. Rakib, D. Spinelli, D. Tonelli. Spectroscopic and electrochemical properties of 1- or 2-alkyl substituted 5- and 6-nitroindazoles. *Current Organic Chemistry*. **2015**, 19, 1526-1537.
- 4) **A. Kouakou**, N. Abbassi, H. Chicha, L. El Ammari, M. Saadi, E. M. Rakib. Synthesis of Novel Substituted Indazoles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen (S_NH). *Heteroatom Chemistry*. **2015**, 26, 374-381.
- 5) **A. Kouakou**, H. Chicha, E. M. Rakib, A. Gamouh, A. Hannioui, M. Chigr, M. Viale. SnCl₂/RSH: A versatile catalytic system for the synthesis of 4-alkylsulfanyl-indazole derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*. **2015**, Vol. 36 (1), 86-95.
- 6) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, A. El Malki, M. Saadi, L. El Ammari. Crystal structure of 1,1'-Ethylene-bis-6-nitroindazole. *Acta Crystallographica Section E*. **2014**, E70, 390.
- 7) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, N. Abbassi, M. Saadi, L. El Ammari. Crystal structure of Ethyl-3-[7-(*N*-acetyl-4-methoxybenzenesulfonamido)-3-chloro-2*H*-indazol-2-yl]-propionate. *Acta Crystallographica Section E*. **2014**, E70, 307.
- 8) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, D. Spinelli, M. Saadi, L. El Ammari. Crystal structure of 2-Allyl-7-nitro-2*H*-indazole. *Acta Crystallographica Section E*. **2013**, E69, 1603.
- 9) H. Chicha, **A. Kouakou**, E. M. Rakib, M. Saadi, L. El Ammari. Crystal structure of *N*-(2-Allyl-4-chloro-2*H*-indazol-5-yl)-4-methoxybenzene sulfonamide hemihydrates. *Acta Crystallographica Section E*. **2013**, E69, 1353.
- 10) **A. Kouakou**, L. Bouissane, H. Chicha, M. Viale, A. Rais, M. Monticone, R. Gangemi, I. Maric, E. M. Rakib. Synthesis of novel substituted indazoles bearing sulfonamide moiety as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2016**, **En cours**.

B- Liste des communications :

- 1) M. El Ghozlani, **A. Kouakou**, A. Hannioui, H. Chicha, M. Chigr, E. M. Rakib. Indium/SnCl₂-mediated one-pot pyrrole synthesis from 5-, 6-nitroindazoles and 1,4-diketones. **Communication-Poster** à la rencontre internationale sur la Chimiométrie, la Qualité et la Chimie Moléculaire (RICQCM6), **21-23** Avril **2016**, Faculté des sciences et Techniques de Béni-Mellal, Maroc.
- 2) **A. Kouakou**, Y. Hakmaoui, L. El Ammari, M. Saadi, H. Chicha, N. Abbassi, E. M. Rakib. Synthesis of Novel Substituted Indazoles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen (S_NH). **Communication-Orale** au Symposium Espagne-Maroc sur la Chimie Organique (SMSOC5), **10-12** Mars **2016**, Casablanca, Maroc.
- 3) **A. Kouakou**, M. Viale, L. E. Ammari, M. Saadi, M. EL Ghozlani, L. Bouissane, E. M. Rakib. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Poly-Substituted Indazoles as Anticancer Agents. **Communication-Orale** au Congrès International des Sciences Pharmaceutiques (CISPHARM), **25-26** Février **2016**, Faculté des sciences et Techniques de Béni-Mellal, Maroc.
- 4) **A. Kouakou**, Y. Hakmaoui, L. E. Ammari, H. Chicha, N. Abbassi, E. M. Rakib. Synthesis of Novel Substituted Indazoles via Nucleophilic Substitution of Hydrogen (S_NH). **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VIII), **11-15** Novembre **2015**, Antalya, Turquie.
- 5) **A. Kouakou**, H. Chicha, E. M. Rakib, A. Hannioui, M. Chigr, M. Viale. SnCl₂ / RSH: a Versatile Catalytic System for the Synthesis of 4-alkylsulfanyl-indazole Derivatives. **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VIII), **11-15** Novembre **2015**, Antalya, Turquie.
- 6) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, M. Viale. Synthesis and anticancer evaluation of novel polysubstituted Indazole derivatives. **Communication-Orale** à la Seconde Edition des Journées Doctoriales, **26-28** Mars **2015**, Faculté des sciences et Techniques de Béni-Mellal, Maroc.
- 7) **A. Kouakou**, E. M. Rakib, L. Bouissane, A. Hannioui, M. Chigr, A. El Malki. Nucleophilic Substitution in Nitroheteroaryl derivatives: Synthesis of New Heterocyclic Systems. **Communication-Orale** à la Première Edition des Journées Doctoriales, **10-11** juin **2014**, Faculté des sciences et Techniques de Béni-Mellal, Maroc.
- 8) **A. Kouakou**, H. Chicha, N. Abbassi, A. Hannioui, E. M. Rakib, M. Benchidmi, E. M. Essassi. Studies on the reduction of N-alkyl-nitroindazoles with indium and stannous chloride in ethanol. **Communication-Poster** au Colloque Transméditerranéen de chimie Hétérocyclique (TRAMECH VII), **27-30** novembre **2013**, Faculté des sciences de Rabat, Maroc.

NOTE PRELIMINAIRE

Dans le but d'alléger la lecture de ce manuscrit, certains composés ou appareillage ne seront pas désignés par leurs noms chimiques systématiques ou complets mais uniquement par leurs formules ou abréviations.

Principales abréviations :

A ADN : Acide désoxyribonucléique

ACN : Acétonitrile

Ar. : Aromatique

APC : Anaphase Promoting Coomplex

B BCR-ABL : Breakpoint Cluster Region-Abelson

C CCM : Chromatographie sur couche mince

CDCl₃ : Chloroforme deutérié

CI₅₀ : Concentration inhibitrice de 50 % de la prolifération

Coll. : Collaborateurs

D d : Doublet

δ : Déplacement chimique

DCM : Dichlorométhane

dd : Doublet dédoublé

DEPT : Renforcement sans distorsion par transfert de polarisation

DFT : Density Functional Theory

DMF : Diméthylformamide

DMSO-d₆: Diméthylsulfoxyde deutérié

E Et : Ethyle

E_{pa} : Potentielle pic anodique

E_{pc} : Potentielle pic cathodique

G G : Gauss Multiplet

g-HMBC : gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples

g-HSQC : gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique

H Hz : Hertz

I I₂ : Iodine

J J : Constante de couplage

K KCA : Kinase Cycline Activant
KCD : Kinase Cycline Dépendant

L LMC : Leucémie Myéloïde Congénitale

M Me : Méthyle
MHz : Mégahertz
MM : Masse molaire
mg : milligramme
 μM : micromole

M MPF : Maturation Promoting Factor

N NO₂ : Nitro

O ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot

P Pd-C : Palladium sur charbon
PEG600 : Polyéthylène glycol 600
PF : Point de fusion
Ppm : Partie par million
Pr : Propyle

Q q : Quadruplet

R Rdt : Rendement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RSE : Résonance de Spin Electronique
Rx : Rayons X

S s : Singulet

T t : triplet
t-BuOK : Tertiobutylates de potassium
THF : Tétrahydrofurane
TMS : Tétraméthylsilane

U UV : Ultra-violet

V VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VC : Voltamétrie cyclique

TABLE DES MATIERES

Introduction générale	1
Chapitre I : Propriétés spectroscopiques et électrochimiques des dérivés N-alkylés des 5-, et 6-nitroindazoles	
I-Etude bibliographique sur les réactions d'alkylation de l'indazole	6
II-Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles et leurs dérivés 3-chloroindazoles	13
II.1-Synthèse des 4-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro- et 7-nitroindazoles	13
II.2-Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles 2-5	14
II.3- Synthèse des 3-chloro-nitroindazoles	17
II.4- Etude de la réaction d'alkylation des 3-chloro-nitroindazoles	19
III- Etude spectroscopique des dérivés de 5- et 6-nitroindazoles	23
III.1- Données de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	23
III.1.1- Analyse et interprétation des résultats de la RMN ¹³ C de l'indazole 1 et des nitroindazoles 4-7	23
III.1.2- Données RMN ¹³ C des nitroindazoles 4 et 5 et ces dérivés N-alkylés 4a-d et 5a-d	27
III.1.3-Données RMN ¹³ C des dérivés chlorés en position 3 des 5- et 6-nitroindazoles et ces dérivés N-alkylés	30
III.1.4-Données RMN ¹ H de l'indazole, des 5-, 6-nitroindazoles, et ces dérivés N-alkylés et 3-chlorés	32
III.2-Données Electrochimiques et de Résonance de Spin Electronique (RSE)	33
III.2.1-Données RSE des 5-nitroindazoles non substitués et de leurs dérivés N-1 alkylés (4-4b, 6-6b)	33
III.2.2-Données RSE des 5-nitroindazoles N-2 alkylés (4c-4d, 6c-6d)	36
III.2.3-Données RSE des 6-nitroindazoles non substitués ou des dérivés N-1 alkylés (5-5b,7-7b)	37
III.2.3-Données RSE des 2-alkyl-6-nitroindazoles (5c-5d,7c-7d)	38
III.2.4-Données électrochimiques	39
III.2.4.1-Données Voltamétrie Cyclique des composés 4, 5 et 6	39
IV-Conclusions	44
Partie expérimentale	45

Outils informatiques	61
-----------------------------------	-----------

**Chapitre II : Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques via
la substitution nucléophile des nitrohétéroaryles par les arylacétonitriles**

I-Réactivité des <i>N</i>-alkyl-nitroindazoles vis-à-vis des arylacétonitriles	76
I.1-Etude de la réactivité des 1-alkyl-7-nitroindazoles	76
I.2-Etude de la réactivité des 1-alkyl-4-nitroindazoles	80
I.3-Etude de la réactivité des 1-alkyl-6-nitroindazoles	81
II-Etude de la réactivité de quelques nitrohétérocycles vis-à-vis des arylacétonitriles	84
II.1-Réactivité de la 8-nitroquinoline	84
II.2-Réactivité du 3-nitrophtalique anhydride	87
II.3-Réactivité des oximes d'indazole vis-à-vis des chlorures d'arylsulfonyles	89
III-Conclusion	93
Partie Expérimentale	94

**Chapitre III : Etude de la réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles
par le Chlorure d'étain (SnCl₂) dans différents alcools et thioalcanes**

I-Rappels bibliographiques sur la réduction des nitrohétérocycles par le SnCl₂	111
a) Réduction des <i>N</i> -alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl ₂ /ROH	115
b) Réduction des <i>N</i> -alkyl-4-nitroindazoles par le SnCl ₂ /ROH	115
c) Réduction des <i>N</i> -alkyl-6-nitroindazoles par le SnCl ₂ /ROH	116
d) Réduction des <i>N</i> -alkyl-5-nitroindazoles par le SnCl ₂ /ROH	116
II-Etude de la réduction des <i>N</i>-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂/RSH	117
II.1-Réduction des 1-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl ₂ /RSH	117
II.2-Réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl ₂ /RSH	122
III-Etude de la réduction des 2-alkyl-7-nitro-1<i>H</i>-indazoles par le SnCl₂/EtOH	125
IV-Etude de la réduction des <i>N</i>-alkyl-7-nitro-1<i>H</i>-indazoles par l'indium (In) dans l'éthanol	128
V-Conclusions	133

Partie Expérimentale	134
Chapitre IV : Evaluation pharmacologique des nouveaux Indazoles polysubstitués	
I-Rappel Bibliographique	148
II-Détermination des activités antiprolifératives (Test MTT)	160
II.1-Evaluation antiproliférative des dérivés <i>N</i> -(7-indazolyl)-arylsulfonamides	161
II.2-Evaluation antiproliférative des 2-(7(4)-hydroxyimino- <i>N</i> -alkyl- 1,7-dihydro-indazol-7(4)-ylidène)-2-arylacétonitriles et des 3-aryl-isoxazolo[4,3- <i>h</i>]quinolines	163
II.3-Evaluation antiproliférative des 2-(aryl)-2-(7(4)-(arylsulfonyl)- oxime-1-éthyl-1H-indazol-4-ylidène)-acétonitriles	165
III-Evaluation pharmacologique de l'activité apoptotique	168
IV-Analyse du cycle cellulaire	170
V-Conclusion	172
Partie expérimentale	173
Conclusion générale et perspectives	175
Résumé	

Introduction générale

Les composés hétérocycliques représentent la majorité des molécules utilisées dans l'industrie pharmaceutique, et font l'objet d'une recherche très active dans le monde. Leur rôle dans les processus biologiques est de première importance, et ils constituent aussi les structures de base d'une grande variété de médicaments. L'indazole fait partie de ces précurseurs bioactifs importants. Il joue un rôle clé dans le développement des nouvelles structures biologiquement actives. Les travaux de recherche sur l'indazole sont largement multipliés, aussi bien à travers des études purement chimiques sur sa synthèse et sa réactivité, ainsi qu'avec le développement de nombreux dérivés à visées thérapeutiques diverses : anti-inflammatoires, antimicrobiens, anti-HIV, anticancéreux, hypoglycémiques, anti-protistes, antihypertenseurs, et bien d'autres^{1,2}. Dans notre laboratoire, des travaux de recherche antérieurs réalisés sur la synthèse de nouveaux dérivés des *N*-(4-, 5-, 6-, et 7-indazolyl)-benzènesulfonamides, montrent que ces structures possèdent des activités antiprolifératives très porteuses³⁻⁶ (figure 1).

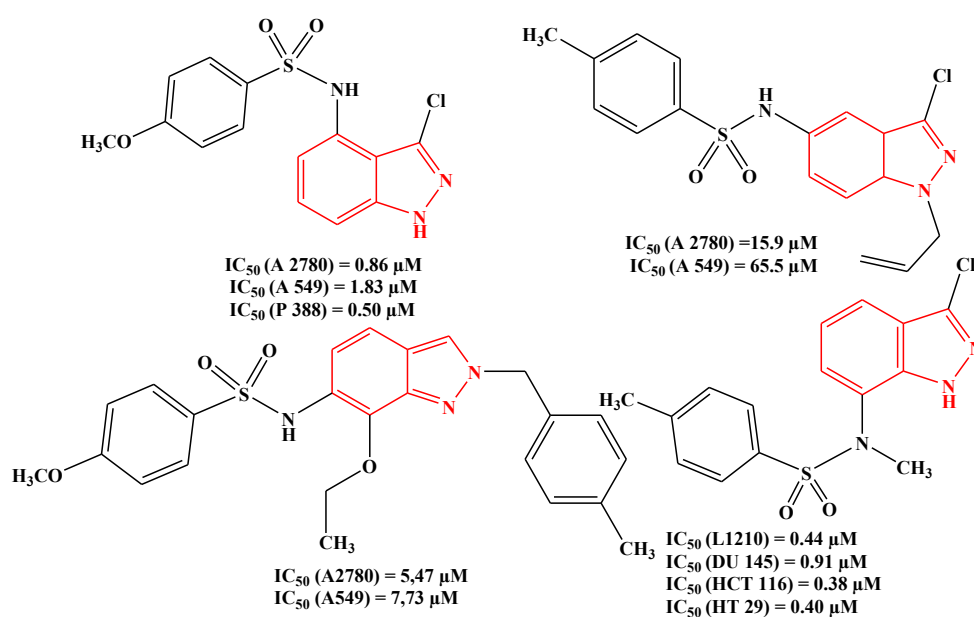
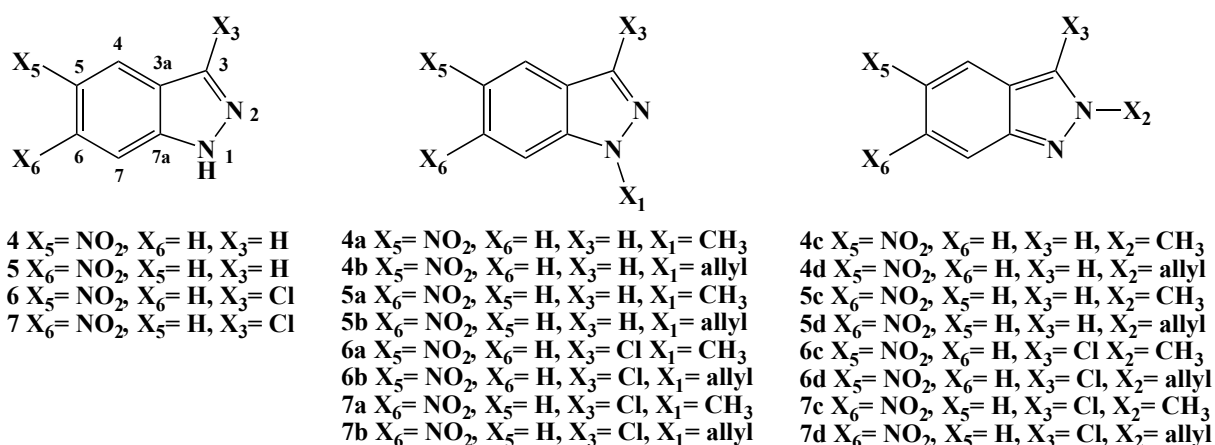


Figure 1 : Molécules hétérocycliques comportant le motif indazolique en tant qu'agents anticancéreux. Les concentrations inhibitrices envers les cellules tumorales sont de l'ordre du micromole avec de faible dose. L1210, P388 (Cancer de leucémie), A549 (Cancer du poumon), A2780 (Cancer de l'ovaire), DU145 (Cancer de la prostate), HCT116, HT29 (Cancer du côlon).

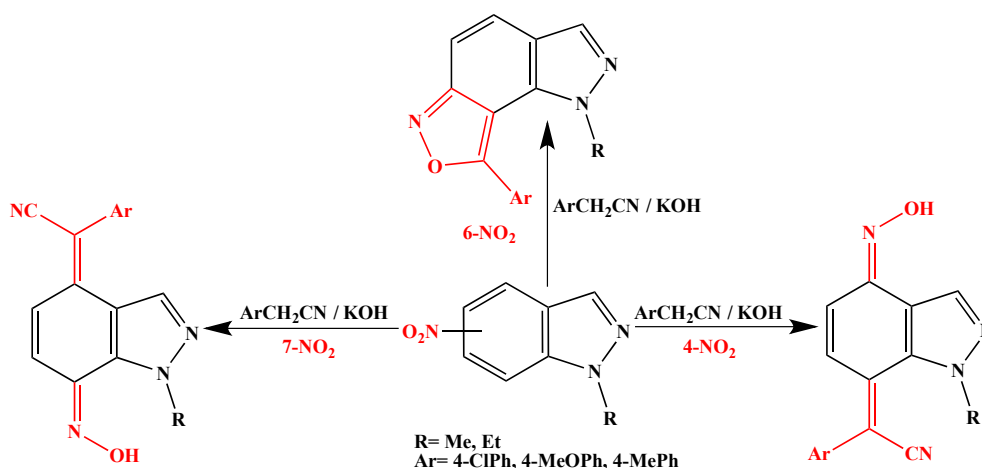
- 1) Cerecetto, H., Gerpe, A., Gonzalez, M., Aran, V. J., de Ocariz, C. O. *Mini-Rev Med Chem.* **2005**, 5, 869-878.
- 2) Gaikwad, D. D., Chapolikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 707-731.
- 3) Abbassi, N., Rakib, E. M., Chicha, H., Bouissane, L., Hannioui, A., Aiello, C., Gangemi, R., Castagnola, P., Rosano, C., Viale, M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2014**, 347, 423-431.
- 4) Abbassi, N., Chicha, H., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Hajjaji, A., Geffken, D., Aiello, C., Gangemi, R., Rosano, C., Viale, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 240-249.
- 5) Abbassi, N. *Thèse de Doctorat National*, FST Béni-Mellal, 22 Mars, **2014**.
- 6) Chicha, H. *Thèse de Doctorat National*, FST Béni-Mellal, 20 Septembre, **2014**.

Notre sujet de recherche se situe dans ce contexte, et est centré sur l'étude électrochimique, spectroscopique et biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques comportant le motif indazole. Le travail proposé dans cette thèse sera divisé en quatre chapitres.

Dans le premier chapitre, nous décrirons les propriétés spectroscopiques et électrochimiques des dérivés *N*-alkylés des 5-, et 6-nitroindazoles. Cette étude permettra d'avoir une information générale sur la distribution électronique sur les différents sites de la molécule d'indazole.

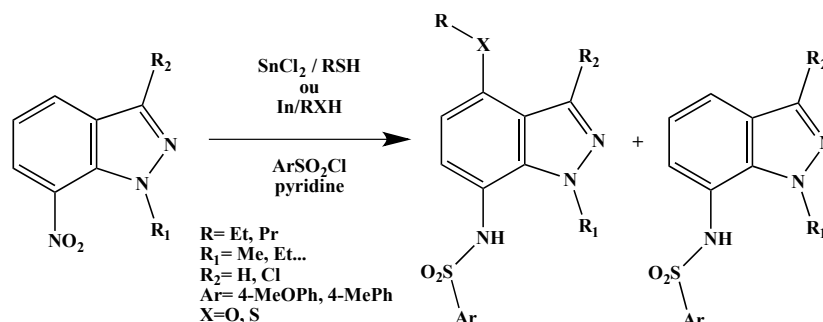


Dans le deuxième chapitre, nous rapporterons la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques via la substitution nucléophile des nitrohétéroaryles par différents arylacétonitriles, en solution basique de méthanol. Nous étudierons éventuellement la réactivité des oximes indazoliques vis-à-vis des chlorures d'arylsulfonyles.

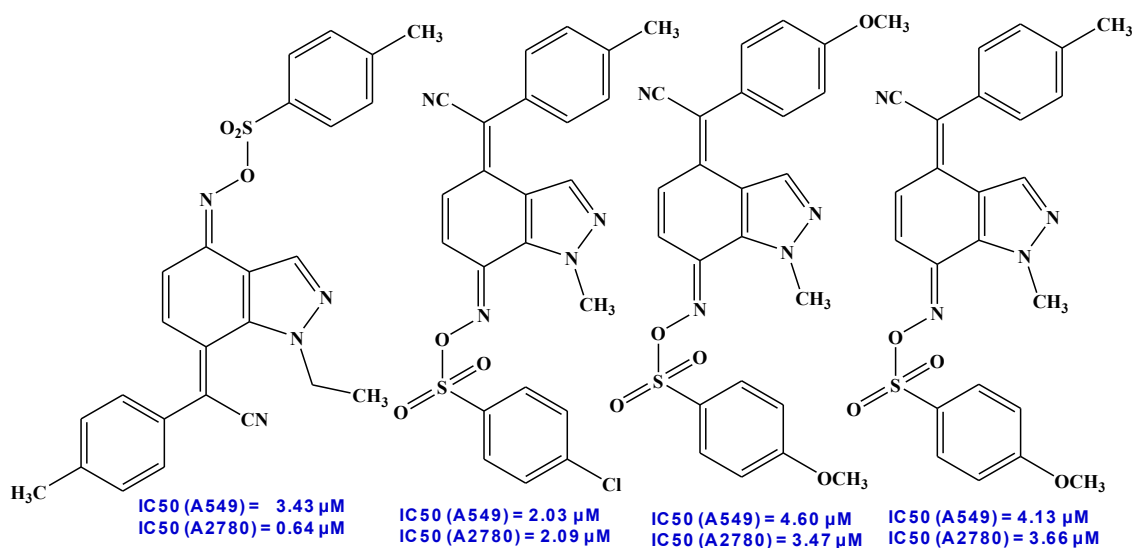


Dans le troisième chapitre, nous présenterons l'étude de la réaction de réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles par le chlorure d'étain anhydre (SnCl₂) dans différents thioalcanes et alcools. Cette stratégie ouvre l'accès à l'obtention de nouveaux dérivés indazolique fonctionnalisés sur l'homocycle du benzène par des groupements alkylsulfanyl ou alkoxy.

Nous élargirons notre étude de la réduction des dérivés *N*-alkyl-7-nitroindazoles, à travers l'utilisation de l'indium (In) comme catalyseur et ceci dans divers alcools.



Le quatrième chapitre fera l'objet d'une évaluation pharmacologique des nouveaux indazoles polysubstitués en tant qu'agents anticancéreux. Nous montrerons que les indazoles fonctionnalisés à différentes positions possèdent des activités cytotoxiques importantes. Les concentrations inhibitrices de la plupart des molécules sont très faibles.



Chapitre I

**Propriétés spectroscopiques et électrochimiques des
dérivés *N*-alkylés des 5-, et 6-nitroindazoles**

I- Etudes bibliographiques sur les réactions d'alkylation de l'indazole

L'indazole, aussi connu sous le nom de 1,2-benzopyrazole ou encore 1,2-benzodiazole (figure 1), fait partie des composés organiques hétérocycliques d'importance capitale en chimie organique. Cet hétérocycle constitue une classe de composés renfermant d'intéressantes activités tant chimiques¹ que biologiques².

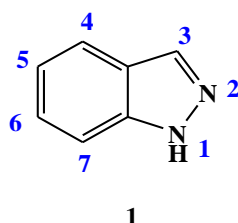


Figure 1

Pour comprendre la réactivité chimique de l'indazole, il est important de connaître sa tautomérie et son aromaticité. L'indazole possède deux atomes d'azote et peut exister sous deux formes (1H-indazole et 2H-indazole) qui résultent de la délocalisation du proton entre les deux atomes d'azote, un processus décrit comme une tautomérie prototropique annulaire (schéma 1). En raison de la différence d'énergie entre les tautomères, la forme 1H-indazole prédomine fortement en phase gazeuse, en solution, et en phase solide, et ses dérivés sont généralement plus stables thermodynamiquement que la forme 2H-indazole³.

-
- 1) (a) Schmidt, A., Beutler, A., Snovydovych, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 24, 4073-4095. (b) Stadlbauer, W., Camp, N. *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations; Thieme: Stuttgart, Germany.* **2002**, 12, 227-324. (c) Bernard, M. K., Kujawski, J., Skierska, U., Gzella, A. K., Jankowski, W. *Arkivoc.* **2012**, 1-12. (d) Pordel, M., Beyramabadi, S. A., Mohammadinejad, A. *Dyes Pigm.* **2014**, 102, 46-52. (e) Rodriguez, J., Olea-Azar, C., Barriga, G., Folch, C., Gerpe, A., Cerecetto, H., Gonzalez, M. *Spectrochim. Acta Part A.* **2008**, 70, 557-564. (f) Catalán, J. *Arkivoc.* **2014**, 57-70.
- 2) (a) Abbassi, N., Chicha, H., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Hajjaji, A., Geffken, D., Aiello, C., Gangemi, R., Rosano, C., Viale, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 240-249. (b) Gaikwad, D. D., Chapollikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 707-731. (c) Abbassi, N., Rakib, E. M., Chicha, H., Bouissane, L., Hannioui, A., Aiello, C., Gangemi, R., Castagnola, P., Rosano, C., Viale, M. *Arch. Pharm.* **2014**, 347, 423-431. (d) Ali, N., Dar, B., Pradhan, V., Farooqui, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1792. (e) Boiani, L., Gerpe, A., Aran, V. J., Torres, S., Ortiz, E. S., Vera de Bilbao, N., Sanabria, L., Yaluff, G., Nakayama, H., Rojas de Arias, A., Maya, J. D., Morello, J. A., Cerecetto, H., Gonzalez, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1034-1040. (f) Rodriguez, J., Gerpe, A., Aguirre, G., Kemmerling, U., Piro, O. E., Aran, V. J., Maya, J. D., Olea-Azar, C., Gonzalez, M., Cerecetto, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 1545-1553. (g) Muro, B., Reviriego, F., Navarro, P., Marín, C., Ramírez-Macías, I., Rosales, M. J., Sánchez-Moreno, M., Arán, V. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 74, 124-134.
- 3) Catalán, J., Valle, J. C., Claramunt, R. M., Boyer, G., Laynez, J., Gómez, J., Jiménez, P., Tomás, F., Elguero, J. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 41, 10606-10612.

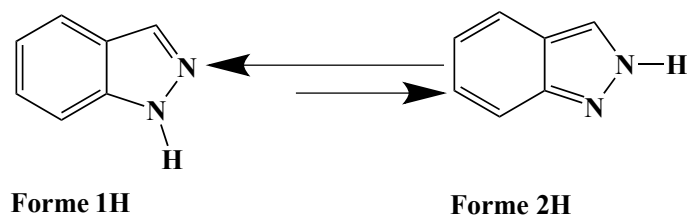


Schéma 1

Les structures 1H-indazole, et 2H-indazole peuvent exister séparément lorsque l'hydrogène pyrazolique est substitué. Plusieurs méthodes ont été développées pour accéder aux dérivés *N*-substitués de l'indazole. La réaction d'alkylation est une des méthodes utilisée pour préparer les dérivés indazoliques substitués en position N-1 et N-2. Bien d'exemples⁴ de la littérature concernant l'alkylation de l'indazole montrent que l'acidité ou la basicité du milieu, l'utilisation de solvants protiques ou aprotiques, ainsi que les effets électroniques et stériques affectent tous la proportion des isomères N-1 et N-2 alkylés formés.

La synthèse des indazoles alkylés a été largement étudiée. Han Vinh Huynh et ses collaborateurs⁵ ont décrit 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. Ces conditions ont conduit à la formation des deux isomères N-1 et N-2 alkylés avec des rendements proportionnels (schéma 2).

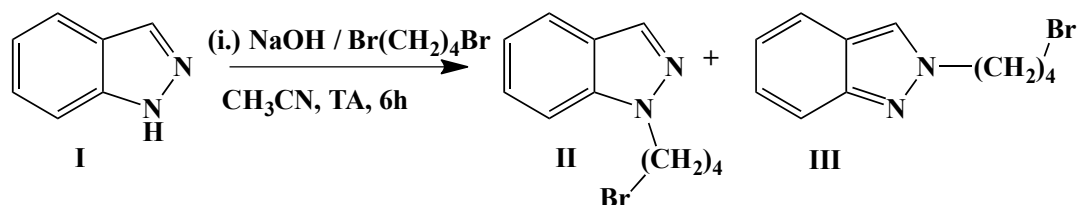


Schéma 2

4) (a) Schmidt, A., Snovydyovych, B., Habeck, T., Dröttboom, P., Gjikaj, M., Adam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 4909-4916. (b) Han, Q., Dominguez, C., Stouten, P. F. W., Park, J. M., Duffy, D. E., Galemme Jr, R. A., Luetgen, J. M., Knabb, R. M., Wexler, R. R. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 4398-4415. (c) Teixeira, F. C., Ramos, H., Antunes, F., Curto, M. J. M., Duarte, M. T., Bento, I. *Molecules.* **2006**, 11, 867-889. (d) Brown, F. J., Yee, Y. K., Cronk, I. L. A., Hebbel, K. C., Krell, R. D., Snyder, D. W. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1771-1781.

5) Haresh, S., Ramasamy, J., Han, V. H. *Organometallics.* **2012**, 31, 1195-1203.

Toujours dans le même axe, Teixeira et ses collaborateurs⁶ ont synthétisé des esters d'indazole, à partir de l'alkylation des indazoles par les esters halogénés à différentes chaînes hydrocarbonées. Les isomères N-1 et N-2 sont obtenus avec des rendements et des proportions différents (schéma 3).

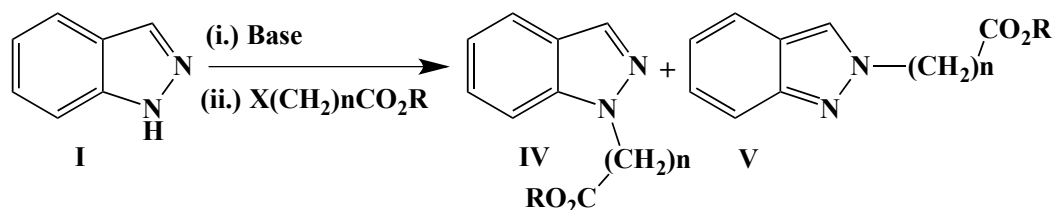


Schéma 3

Pour préparer les dérivés N-alkylés, les mêmes auteurs ont utilisées plusieurs conditions (base, solvant et agent alkylant) (tableau 1). Dans tous les cas, on remarque que l'isomère N-1 est le produit majoritaire par rapport à l'isomère N-2. La réaction de l'indazole avec le chloroformiate de méthyle en présence de *t*-BuOK à température ambiante, est régiosélective et aboutit qu'à l'isomère N-1 avec un excellent rendement (99%). Cette étude souligne clairement l'importance de la nature de la base, et de l'agent alkylant dans la régiosélectivité de l'alkylation de l'indazole.

Tableau 1 : Synthèse des dérivés N-alkylés de l'indazole

Cond.	n	Base (solvant)	X	R	Rdt N-1	Rdt N-2	Rdt GBL
A	0	<i>t</i> -BuOK (THF)	Cl	Me	99	-	99%
B	1	<i>t</i> -BuOK (THF)	Br	Et	55	13	68%
		K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	67	22	89%
C	2	NaH (THF)	Br	Et	47	39	86%
		K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	49	46	95%
D	3	<i>t</i> -BuOK (DMSO)	Br	Et	49	12	61%
		K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	59	37	96%
G	6	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Et	61	36	97%
H	7	K ₂ CO ₃ (DMF)	Br	Me	63	34	97%

6) Teixeira, F. C., Ramos, H., Antunes, I. F., João, M., Curto, M., Duarte, M.T., Bento, I. *Molecules*. 2006, 11, 867-889.

Ce caractère régiosélectif a été aussi explicité par Franck et Xiaoua⁷ dans leurs travaux sur l'alkylation des nitroindazoles: La réaction de glycosylation (Glycosylation de Silyl Hilbert-Johnson) des 1-O-acétyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranoses sur le 4-nitroindazole dans le dichloroéthane, en présence de triflate de triméthylsilyle comme catalyseur de la réaction, conduit à la formation de deux isomères N-1 et N-2. Une meilleure sélectivité a été observée pour l'isomère N-1 (schéma 4).

Les mêmes auteurs ont ensuite étudié l'effet des paramètres thermiques ou cinétiques sur la régiosélectivité de cette 'pseudo-alkylation'. Il en ressort que l'augmentation de la température et du temps de réaction favorise exclusivement la formation des régio-isomères N-1, tandis que les régio-isomères N-2, sont cinétiquement plus favorisé.

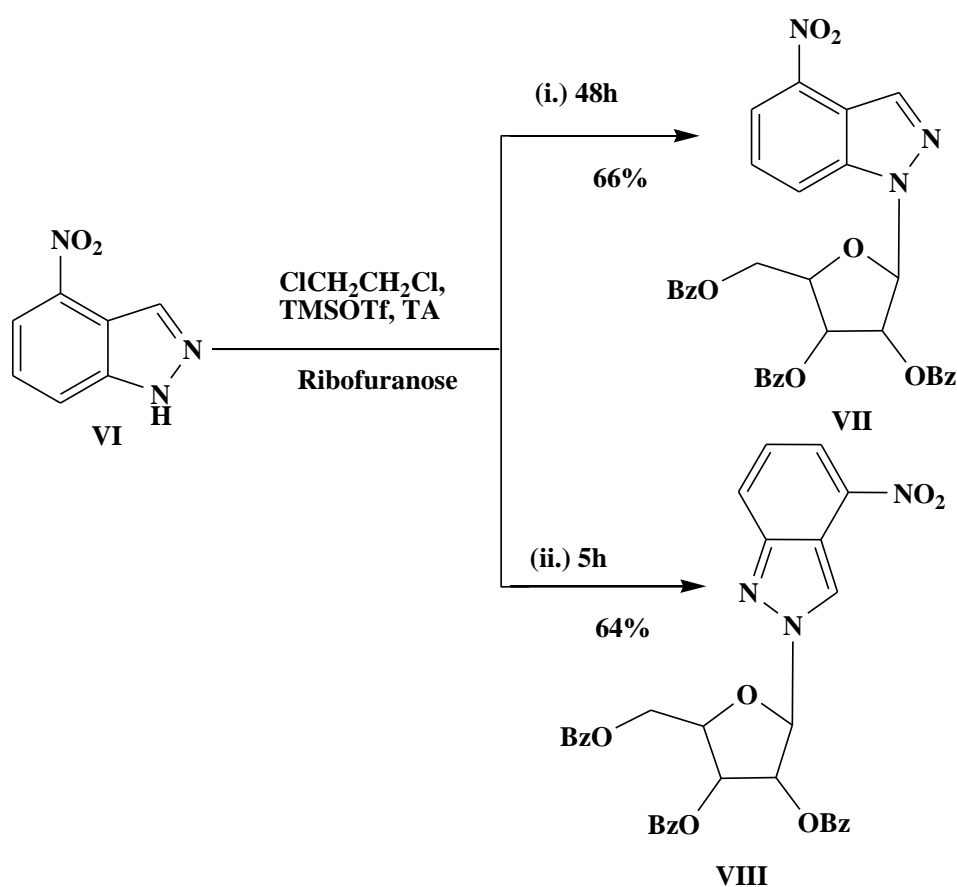


Schéma 4

7) Frank, S., Xiaoua, P. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004, 23, 227-237.

De leur côté, Hunt et coll.⁸ ont signalé une nouvelle procédure d'alkylation du 6-nitroindazole. La réaction consiste à faire réagir le 6-nitroindazole et le bromoacétate de méthyle dans le DMF, en présence de carbonate de césium comme base (schéma 5). L'isomère N-1 alkylé est obtenu avec un rendement de 87%, alors que le N-2 est retrouvé avec une proportion de 13%.

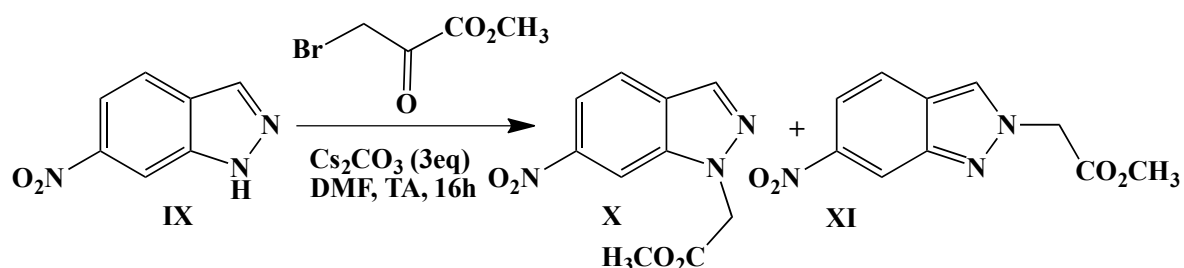


Schéma 5

Par ailleurs, ils ont étudié l'effet de l'agent alkylant sur la sélectivité de la réaction. Ils ont montré que l'agent alkylant, portant un groupe attracteur, en présence du carbonate de césium donne une sélectivité meilleure en faveur du composé N-1 alkylé (tableau 2).

Tableau 2 : Effet de la nature de l'agent alkylant sur la réaction d'alkylation du 6-nitroindazole

Entrée	R-X	Proportion X / XI	Rendement X
1	PhCH ₂ Br	1.2/1	53 %
2	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ Br	1.3/1	58%
3	NCCH ₂ Br	27/1	65%
4	EtCO ₂ CH ₂ Br	125/1	84%
5	MeCO ₂ CH ₂ Br	131/1	87%

La réaction de benzylation du 7-nitroindazole a été reportée par Marminon⁹ et ses collaborateurs (schéma 6, tableau 3). La première tentative de benzylation du 7-nitroindazole aboutit à un mélange des isomères N-1 et N-2, avec une sélectivité très importante en faveur de l'isomère N-2.

8) Hunt, K. W., Moreno, D. A., Suiter, N., Clark, C. T., Kim, G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5054-5057.

9) Marminon, C., Gentili, J., Barret, R., Nebois, P. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 735-739. .

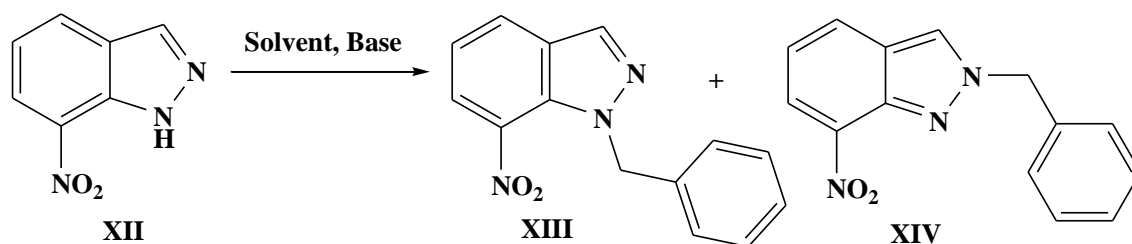


Schéma 6

Ensuite, les auteurs ont étudié les différentes conditions d'alkylation pour améliorer le rendement de l'isomère N-1. La température semble avoir un effet faible (condition 2), tandis que le changement du THF par le DMF comme solvant conduit à une augmentation importante de la proportion de l'isomère N1 (condition 3). Par contre, ni les variations du temps de formation de l'anion (conditions 4 et 5) ni la quantité de la base (condition 6) ne permettent l'amélioration des proportions. Enfin, l'utilisation de KOH (condition 7) au lieu de NaH conduit à un résultat plus intéressant, avec une sélectivité en faveur du 1-alkyl et un rendement global quantitatif.

Tableau 3: Effet des paramètres physiques sur la Benzélation du 7-nitroindazole

Condition	Base (ég)	Solvant	T (min)	T (°C)	Proportion XIII / XIV	Rdt global
1	NaH (1,2)	THF	20	20	2/98	85%
2	NaH (1,2)	THF	20	0	6/94	71%
3	NaH (1,2)	DMF	20	20	40/60	98%
4	NaH (1,2)	DMF	2	20	39/61	85%
5	NaH (1,2)	DMF	60	20	39/61	67%
6	NaH (2)	DMF	60	20	43/57	100%
7	KOH (1,2)	DMF	60	20	52/48	99%

Récemment, notre équipe de recherche a signalé la synthèse de N-alkyl-4-nitroindazoles, en élaborant différentes conditions d'alkylation. Leur investigation a montré que l'alkylation du 4-nitroindazole, dans une solution basique (KOH) d'acétone, conduit aux isomères N-1 et N-2 avec une sélectivité modérée pour la position N-1. Par ailleurs, ils ont montré que l'utilisation de THF en présence du *t*-BuOK comme condition d'alkylation, accroît considérablement la sélectivité de l'isomère N1 (schéma 7, tableau 4).

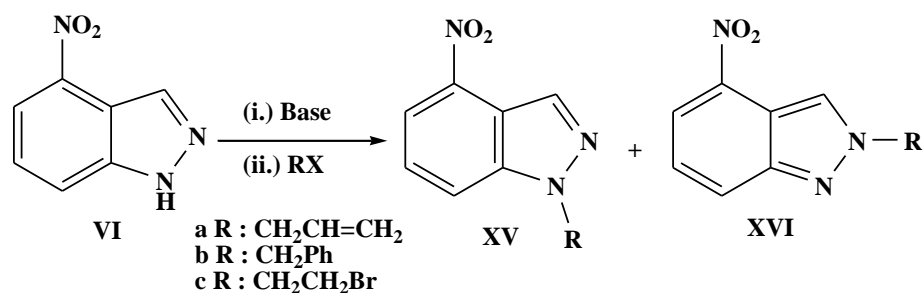


Schéma 7

Tableau 4 : Effet du solvant et de la base sur l'alkylation du 4-nitroindazole

R-X	Base / solvant	Ratio XV/XVI	Rdt XV	Rdt XVI	Rdt du XV+XVI
(a) Bromure d'allyle	KOH/Acétone	68/32	49%	24%	73%
	<i>t</i> -BuOK/THF	80/20	57%	15%	72%
(b) Chlorure de benzyle	KOH/Acétone	62/38	52%	31%	83%
	<i>t</i> -BuOK/THF	100/0	78%	0%	78%
(c) 1,2-dibromoéthane	KOH/Acétone	58/42	33%	25%	58%
	<i>t</i> -BuOK/THF	60/40	45%	29%	74%

Ces données bibliographiques montrent bien que la réaction d'alkylation de l'indazole est très sensible aux conditions opératoires utilisées: température, temps de la réaction, nature de l'agent alkylant, solvant, et type de base. Bien que l'alkylation des indazoles ait été largement étudiée¹¹, peu d'exemples de la littérature¹² font mentions de l'effet de la position du groupement nitro et du substituant en position 3 de l'indazole sur la réaction d'alkylation.

Poursuivant l'étude de la réaction d'alkylation au sein des nitroindazoles, nous avons donc envisagé l'alkylation des 4-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro- et 7-nitroindazoles et leurs dérivés '3-chloro', dans une solution basique (KOH) d'acétone et étudier leurs effets spectroscopiques et électrochimiques.

10) Abbassi, N., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., Geffken, D. *Heterocycles*. **2011**, 83, 891-900.

11) (a) Baddam, S. R., Kumar, N. U., Reddy, A. P., Bandichhor, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661-1663. (b) Shumeiko, A. E., Afon'kin, A. A., Pazumova, N. G., Kostrikin, M. L. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, 42, 294-295. (c) Sato, T., Miura, M., Sakai, K., Yokoyama, Y. *Tetrahedron*. **2006**, 62, 4253-4256. (d) Yang, J., Gharagozloo, P. *Syn. Commun.* **2005**, 35, 409-415. (e) Cheung, M., Boloor, A., Stafford, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093-4095.

12) (a) Fernandez, A., Bellamy, T., Kling, M., Madge, D. J., Sel-wood, D. L. *Heterocycles*. **2001**, 55, 1813-1816. (b) Collot, V., Varlet, D., Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4363-4366.

II-Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles et leurs dérivés 3-chloroindazoles

II.1-Synthèse des 4-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro- et 7-nitroindazoles

La préparation des nitroindazoles a été réalisée selon le mode opératoire décrit par Noelting¹³ (schéma 8). L'action du nitrite de sodium sur les nitro-2-méthylanilines (XVII), dans l'acide acétique sous agitation à température ambiante conduit, respectivement, aux 4-nitro-, 5-nitro-, 6-nitro- et 7-nitroindazoles avec de bons rendements.

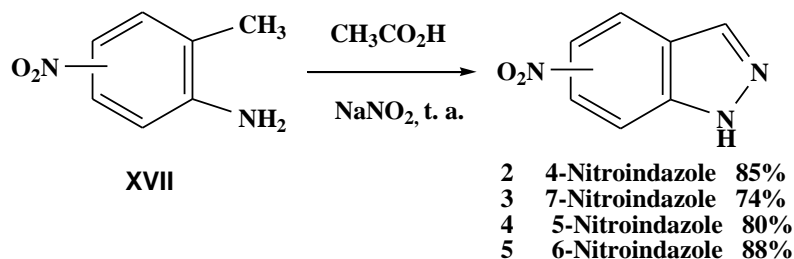
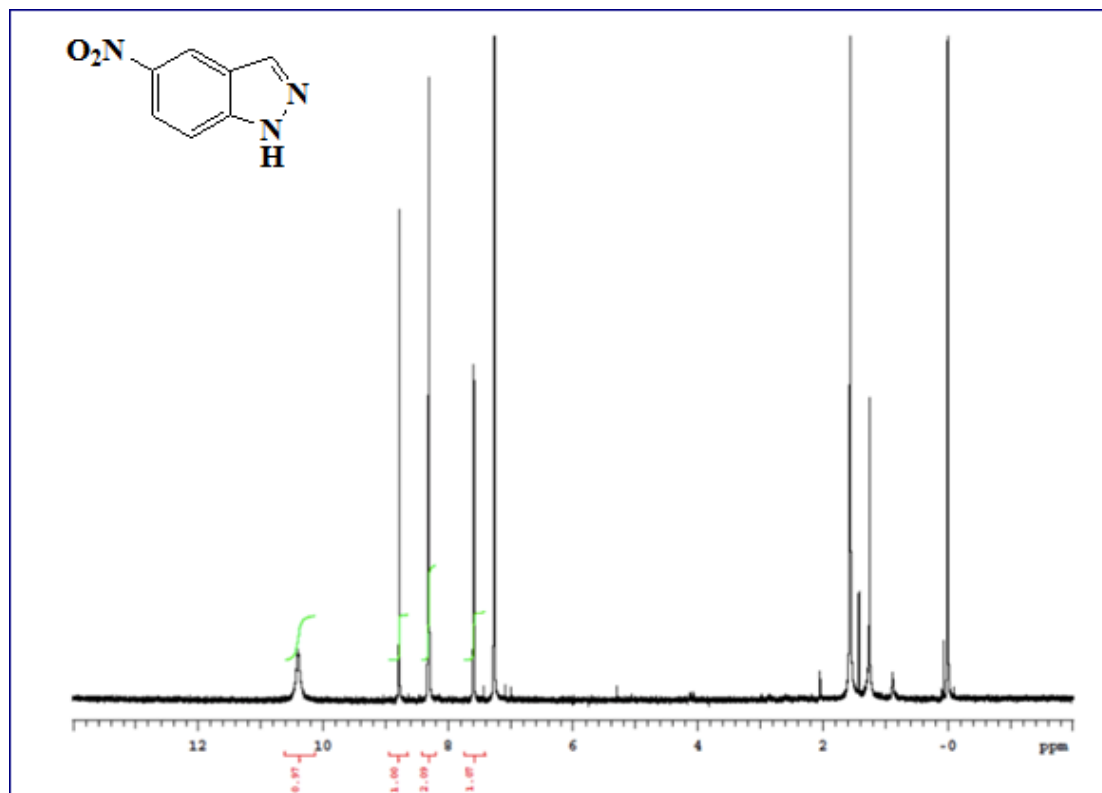


Schéma 8

En plus des caractéristiques physico-chimiques, les structures des nitroindazoles ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans le spectre RMN¹H, on note en particulier, la présence d'un signal (8,24-8,74 ppm) dû au proton pyrazolique, et d'un autre signal compris entre 10,39 et 11,53 ppm correspondant au proton du groupe NH. Nous rapportons dans la figure 2 un exemple de spectre RMN du composé 5-nitroindazole 5.



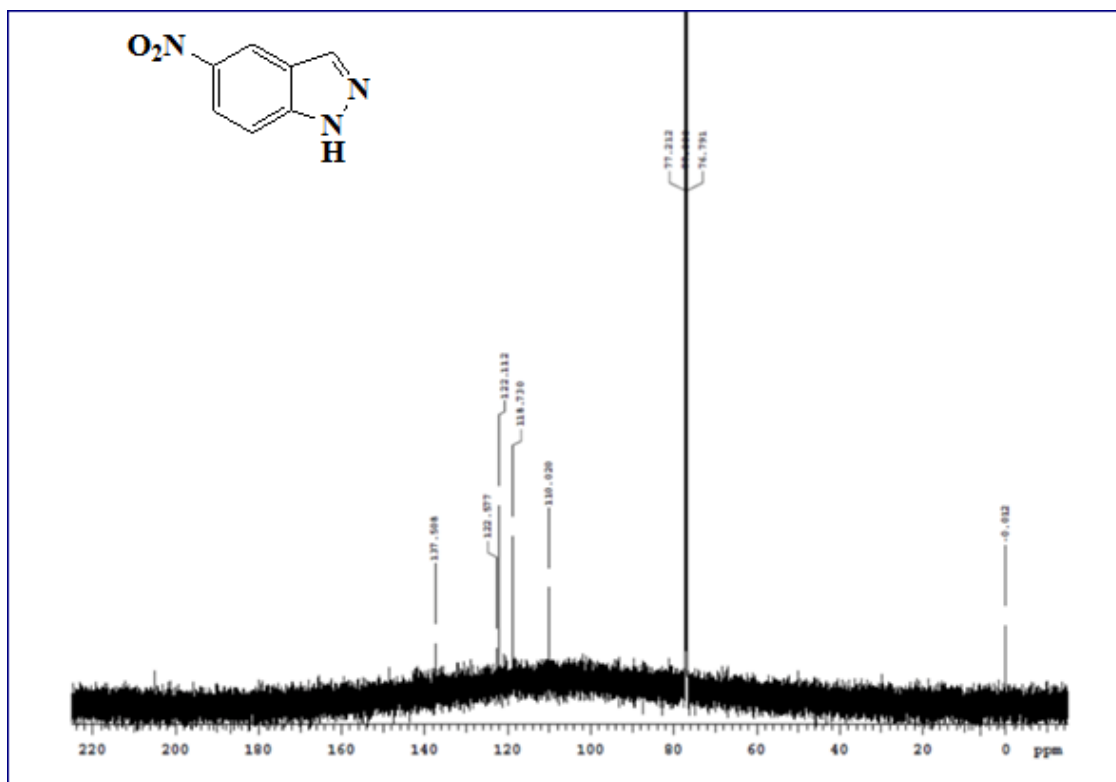


Figure 2 : Spectres RMN¹H et RMN¹³C (CDCl₃) du 5-nitroindazole 4

II.2-Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles 2-5

L'alkylation des nitroindazoles **2-5** par le bromure d'allyle et/ou l'iodométhane dans l'acétone en présence d'hydroxyde de potassium à température ambiante, conduit à un mélange de deux isomères : isomères N-1 **2-5(a-b)** et isomères N-2 **2-5(c-d)** (schéma 9). Nous rapportons dans le tableau 5 les produits obtenus ainsi que leurs rendements.

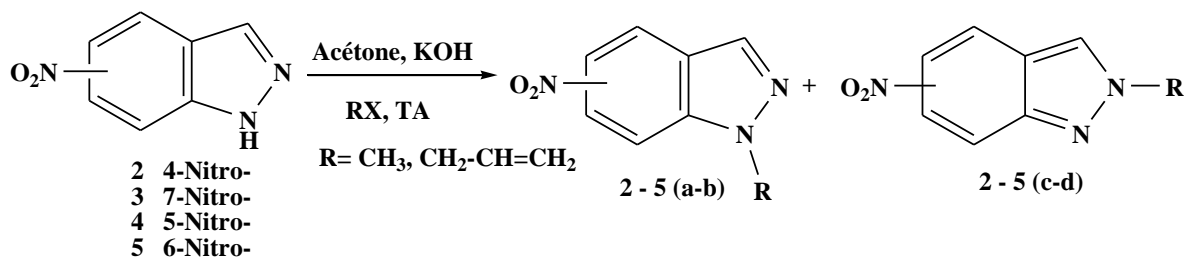


Schéma 9

Les structures des dérivés *N*-alkylés sont confirmées par les données spectrales RMN¹H et RMN¹³C. La structure du composé **3d**, a été confirmée sans ambiguïté par analyse cristallographique (figure 3). Les figures 4 et 5 présentent les spectres de corrélation hétéronucléaire HSQC des composés **4b** et **4d**.

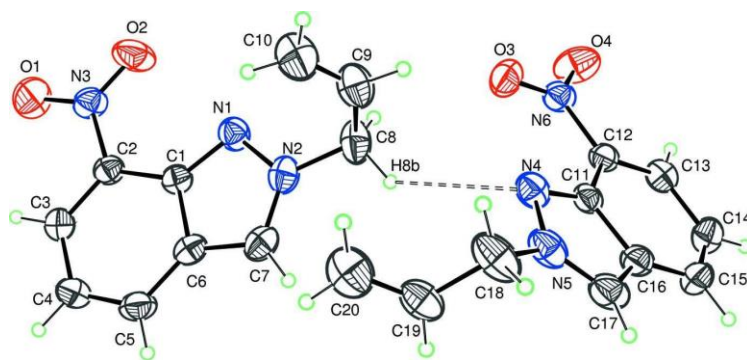


Figure 3 : ORTEP du 2-Allyl-7-nitro-2H-indazole¹⁴

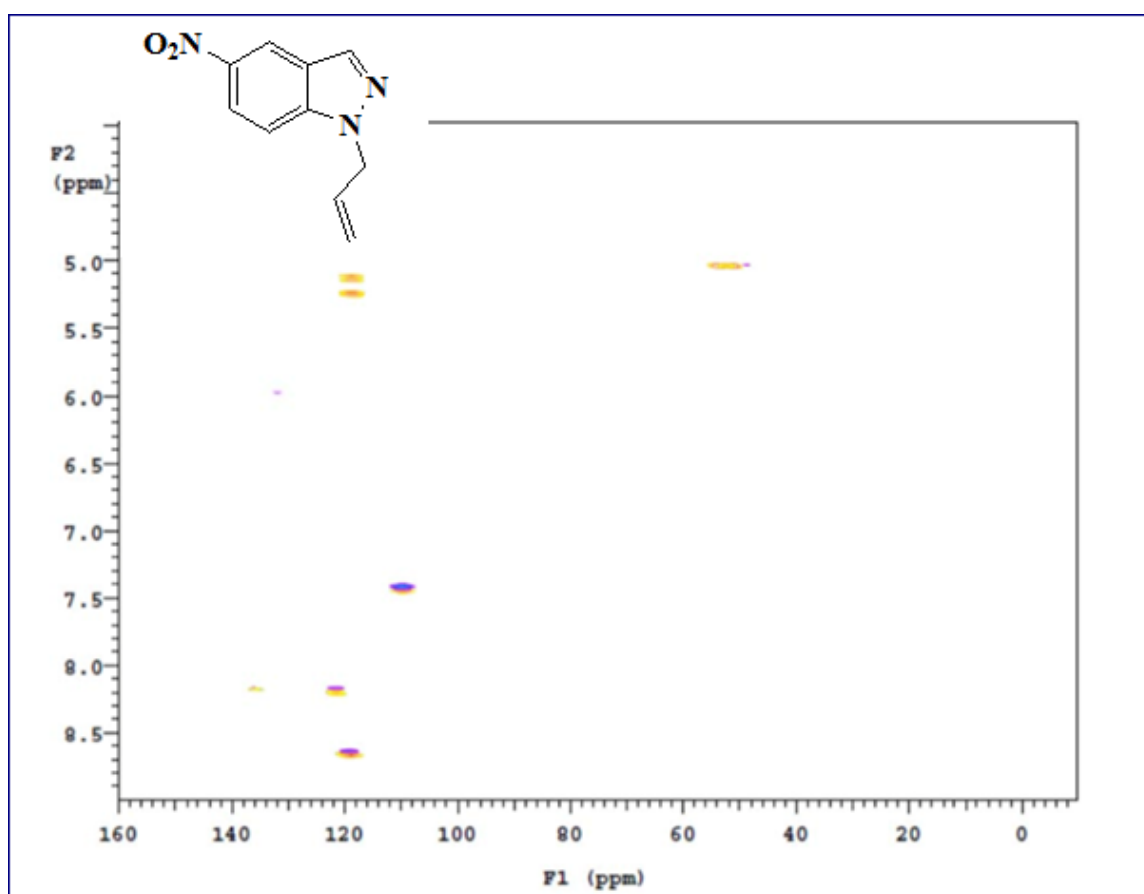


Figure 4: Spectre RMN 2D Hétéronucléaire HSQC du composé N-1 alkylé **4b**.

14) Kouakou, A., Rakib, E. M., Spinelli, D., Saadi, M., Ammari, L. E. *Acta Cryst. E.* **2013**, 69, o1603-o1604.

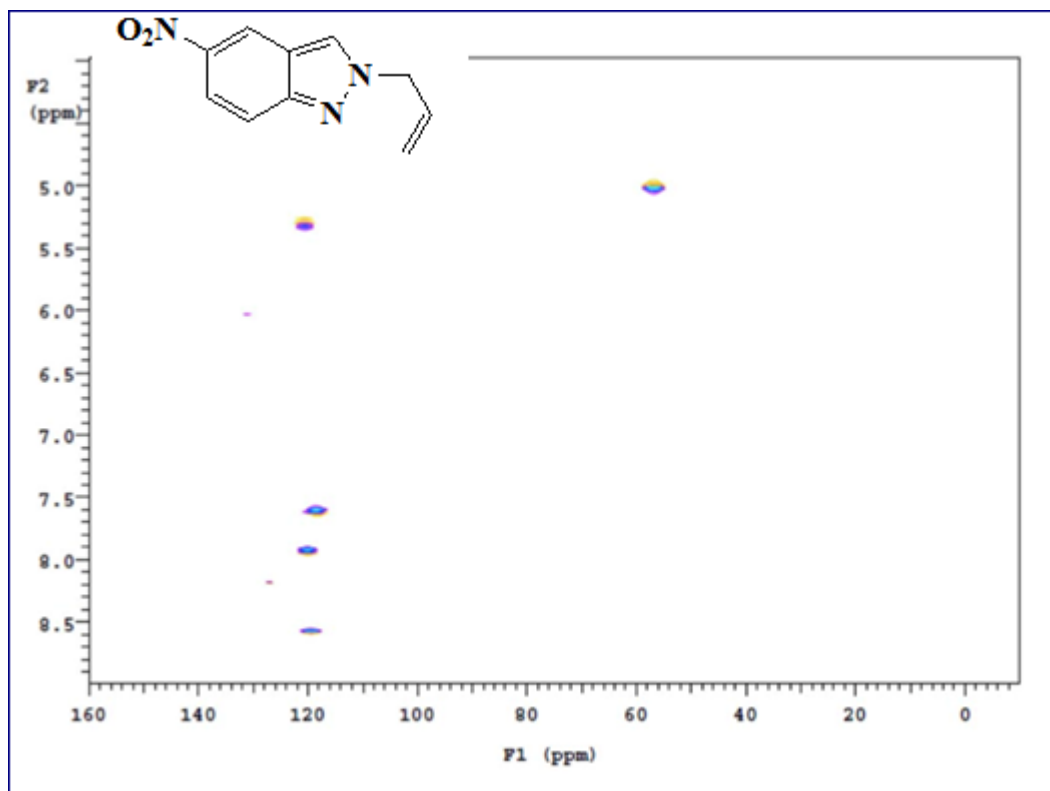


Figure 5: Spectre RMN 2D hétéronucléaire HSQC du composé N-2 alkylé **4d**

Tableau 5 : Etude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles

Produit de départ	Agent alkylant	Rendement N-1	Rendement N-2	Rendement global
2 (4-Nitro-)	Iodométhane	2a (63%)	2c (28%)	91%
	Bromure d'allyle	2b (58%)	2d (37%)	95%
3 (7-Nitro-)	Iodométhane	3a (42%)	3c (38%)	80%
	Bromure d'allyle	3b (trace)	3d (42%)	42%
4 (5-Nitro-)	Iodométhane	4a (48%)	4c (30%)	78%
	Bromure d'allyle	4b (60%)	4d (30%)	90%
5 (6-Nitro-)	Iodométhane	5a (47%)	5c (28%)	75%
	Bromure d'allyle	5b (40%)	5d (32%)	72%

Note : Rendements obtenus après chromatographie flash.

Les résultats du tableau 5 montrent une sélectivité modérée en faveur des composés alkylés en position N-1, et ce quelque soit le type d'agent alkylant utilisé. Ces résultats sont en parfait accord avec les travaux antérieurs réalisés par notre équipe sur l'alkylation du 4-nitroindazole⁹.

Les tendances observées au niveau des rendements globaux pourraient être attribuées aux positions différentes du groupe nitro. Celles-ci influenceraient la réaction d'alkylation, en orientant la fixation du groupement alkyle. Il convient de noter que ce comportement réactionnel a été déjà observé par Andrew J. Souers et son équipe, lors de l'alkylation des nitroindazoles par le chlorhydrate de 1(2-chloroéthyl)-pyrrolidinium¹⁵.

Nous avons, ensuite, envisagé l'étude de l'influence d'un atome d'halogène en position 3 de l'indazole sur la réaction d'alkylation.

II.3- Synthèse des 3-chloro-nitroindazoles

Les 3-chloro-nitroindazoles **6-9** sont obtenus à partir de la chloration des nitroindazoles **2-5** par le *N*-chlorosuccinimide à reflux de l'acétonitrile. Les nitroindazoles chlorés sont obtenus avec de bons rendements (67-82%). Toutes les réactions de chloration donnent lieu à des réactions régiosélectives en position 3 des nitroindazoles. La position du groupe nitro a un effet modéré sur la réaction de chloration, le 4-nitroindazole **2** conduit au dérivé mono-chloré **8** avec meilleur rendement (82%).

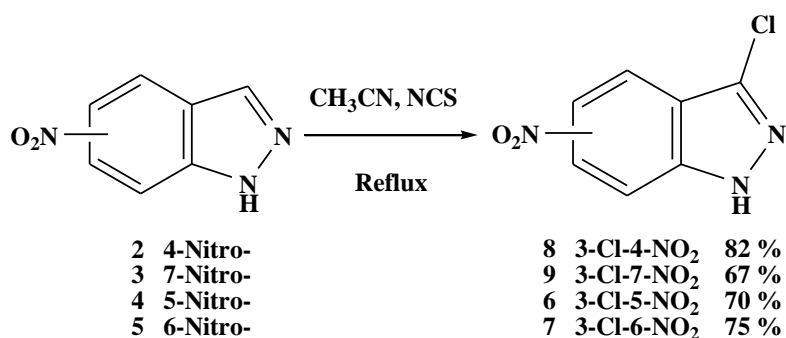


Schéma 10

Les structures des composés halogénés **6-9** sont confirmées par les données spectrales RMN. Nous rapportons dans la figure 6, les spectres RMN¹H et RMN¹³C du 3-chloro-5-nitroindazole **6**.

15) Andrew, J. S., Ju, G., Michael, B., Eugene, B., Dariusz, W., Anil, V., Andrew, S., Judd, M. M., Sevan, B., Brian, D., Robin, S., Lisa, E. H., Kennan, C. M., Hing, L. S., Christine, A. C., Philip, R. K. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1318-1321.

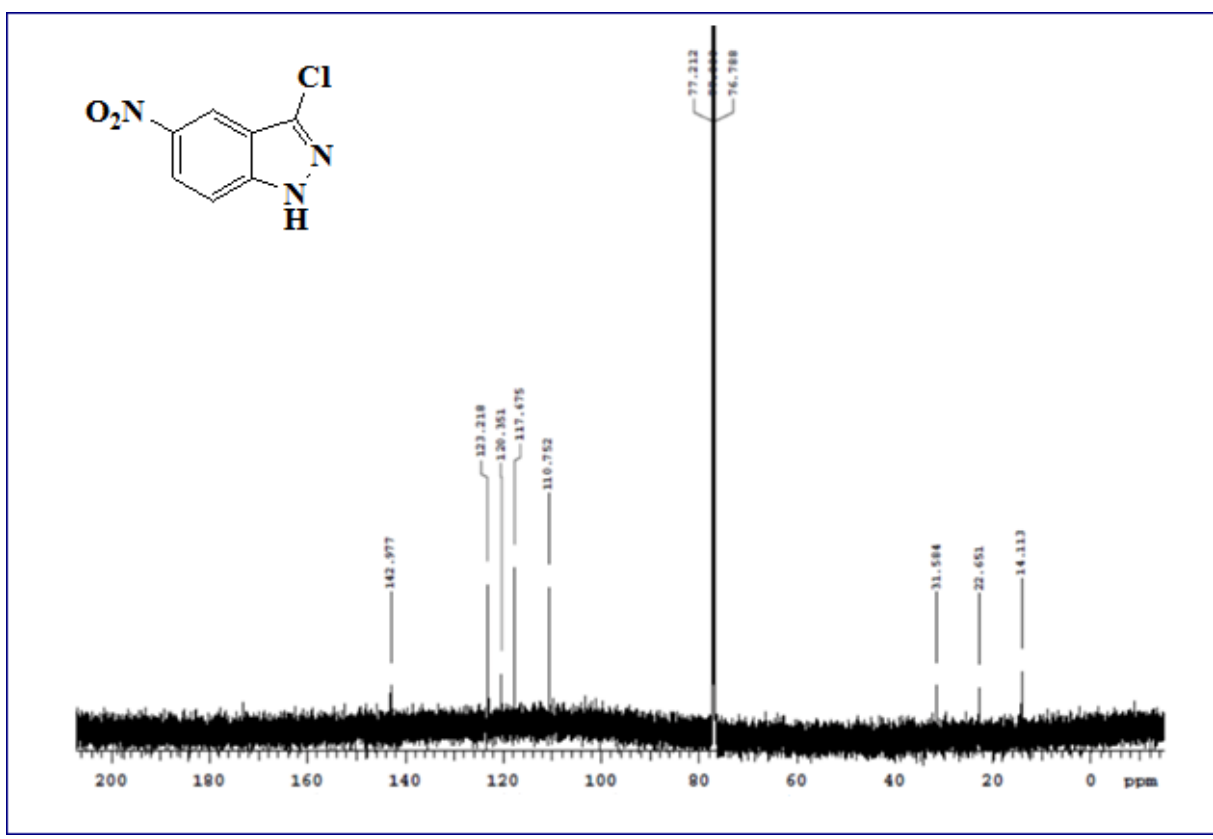
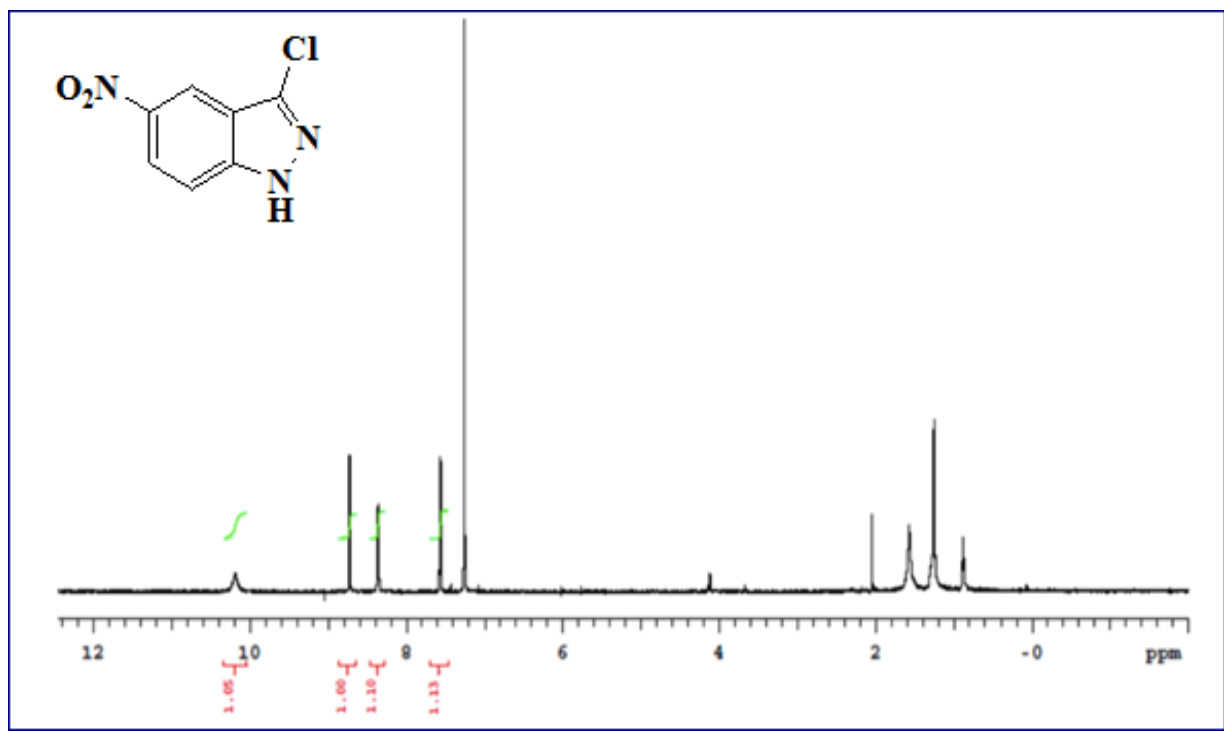


Figure 6 : Spectres RMN ¹H et RMN¹³C (CDCl₃) du 3-chloro-5-nitroindazole **6**

II.4- Etude de la réaction d'alkylation des 3-chloro-nitroindazoles

La réaction des 3-chloro-nitroindazoles **6-9** avec le bromure d'allyle et/ou l'iodométhane dans les mêmes conditions citées précédemment, conduit à un mélange de deux isomères: 1-alkyl-3-chloro-nitroindazoles **6-9(a-b)** et 2-alkyl-3-chloro-nitroindazoles **6-9(c-d)** (schéma 11). Nous rapportons, dans le tableau 6, les produits obtenus ainsi que leurs rendements.

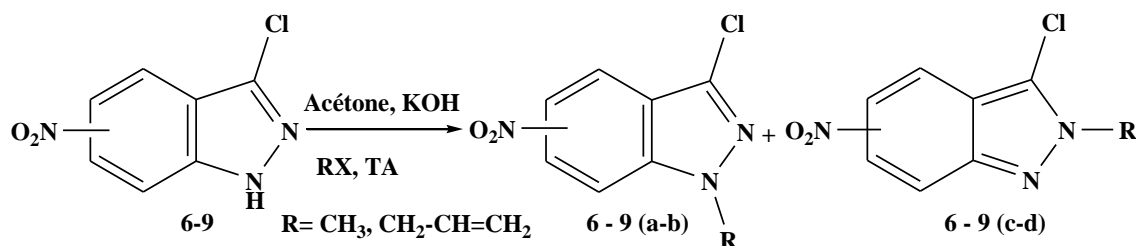


Schéma 11

Tableau 6 : Etude de la réaction d'alkylation des 3-chloro-nitroindazoles **6-9**

Produit de départ	Agents alkylants	Rendement N-1	Rendement N-2	Rendement global
6 (3-Cl-5-NO ₂ -)	Iodométhane	6a (58%)	6c (38%)	96%
	Bromure d'allyle	6b (56%)	6d (30%)	86%
7 (3-Cl-6-NO ₂ -)	Iodométhane	7a (58%)	7c (30%)	88%
	Bromure d'allyle	7b (56%)	7d (27%)	83%
8 (3-Cl-4-NO ₂ -)	Iodométhane	8a (68%)	8c (25%)	93%
	Bromure d'allyle	8b (62%)	8d (25%)	87%
9 (3-Cl-7-NO ₂ -)	Iodométhane	9a (59%)	9c (34%)	93%
	Bromure d'allyle	9b (27%)	9d (66%)	93%

Note : Rendements isolés après chromatographie flash.

Le tableau 6 présente des rendements globaux nettement améliorés et une sélectivité beaucoup plus meilleure pour la position N-1. D'un point de vue chimique, ces résultats nous permettent de conclure que la présence de l'atome de chlore en position 3 de nitroindazole, favorise beaucoup plus la formation de l'isomère alkylé en N-1.

Cette observation pourrait s'expliquer en considérant les effets électroniques de l'atome de chlore. En effet, au sein de nos dérivés indazoliques, il existe une conjugaison entre le chlore et le cycle pyrazolique de l'indazole, aussi l'effet mésomère (mésomérie à motif de délocalisation [n-σ-π]) donneur induit par le chlore entraîne un déplacement électronique qui accentue la formation de la charge négative sur l'azote N-1. Cette affirmation est remarquée par les travaux réalisés par Hurdis et Smythe¹⁶. Ils ont étudié les effets inductifs, et mésomères induit par les halogènes au sein de certains halogéno-p-nitrobenzènes. Il en ressort que les effets mésomères induits par les halogènes ont tendances à augmenter les effets électroniques du groupe nitro, et donc la proportion des isomères N-1 formés.

Cette analyse souligne clairement l'importance de la structure indazolique dans la réaction d'alkylation.

Les structures des isomères **6-9(a-b)** et **6-9(c-d)** sont confirmés par les données spectrales RMN. Nous rapportons dans les figures 7 et 8 des exemples de spectres RMN¹H et RMN¹³C des deux isomères *N*-alkylés **7b** et **7d**.

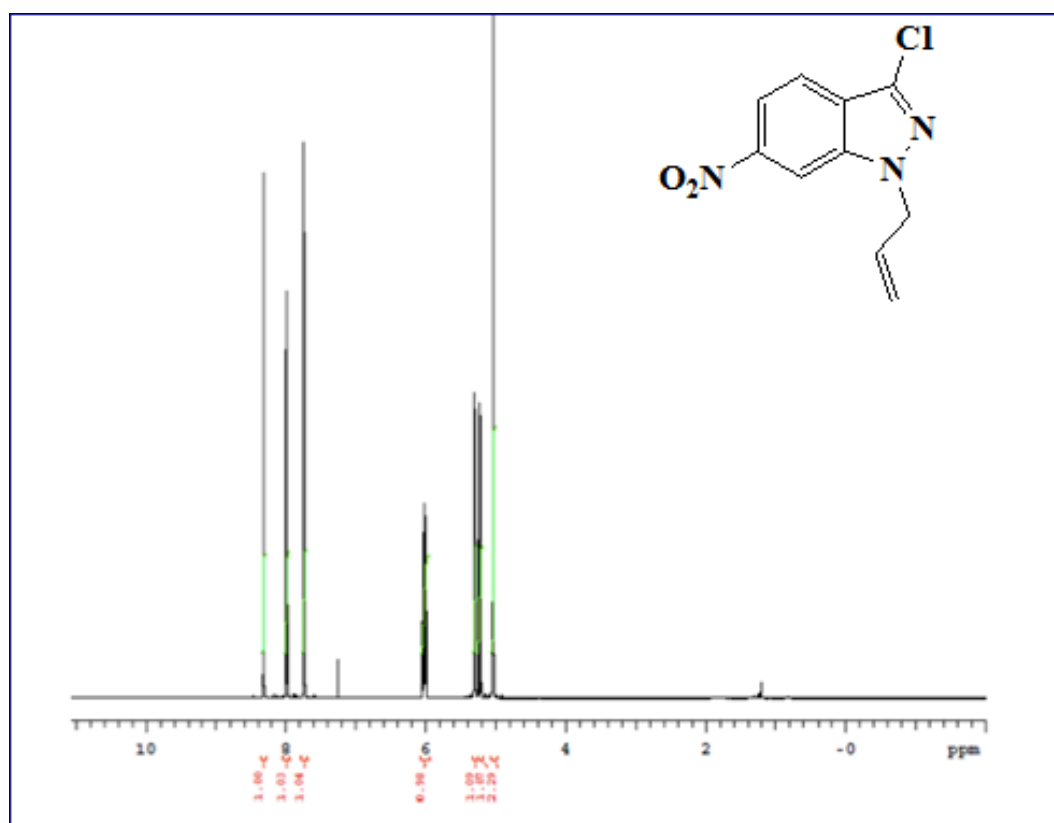


Figure 7 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du composé **7b**

16) Hurdis, E., Smythe, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 2212.

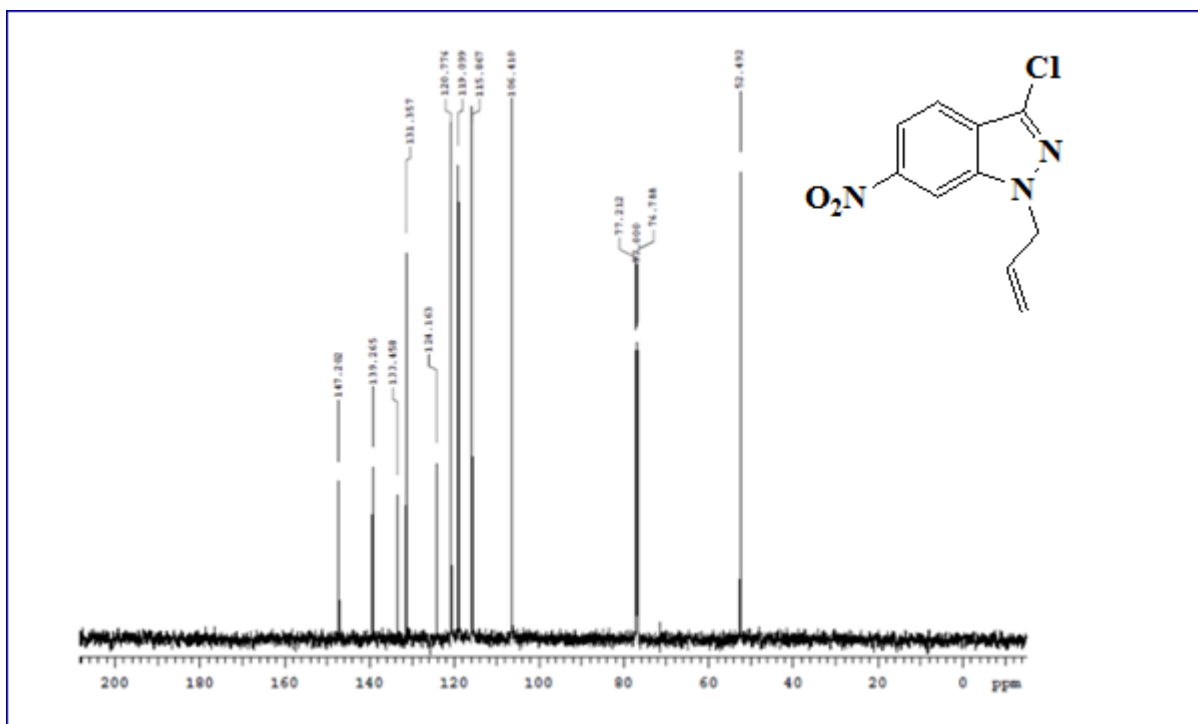
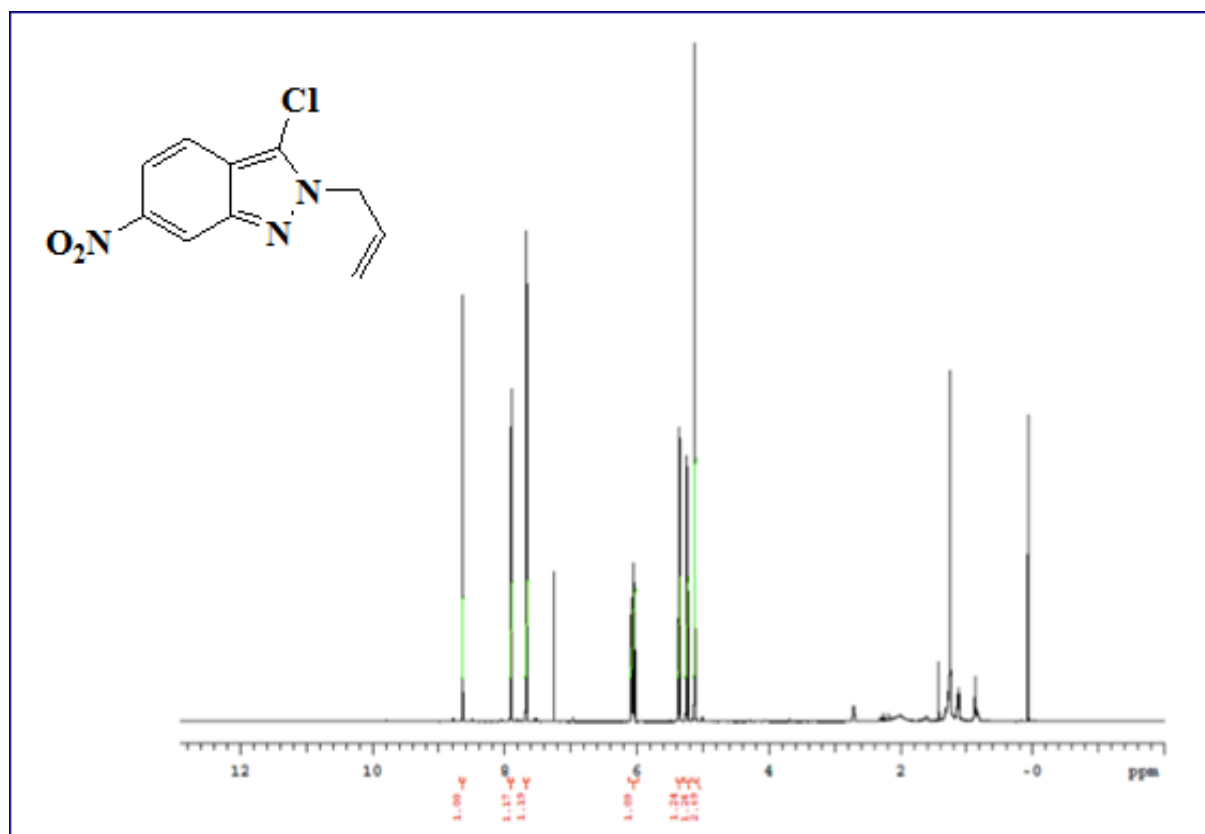


Figure 7 : Spectre RMN ¹³C (CDCl₃) du composé **7b**



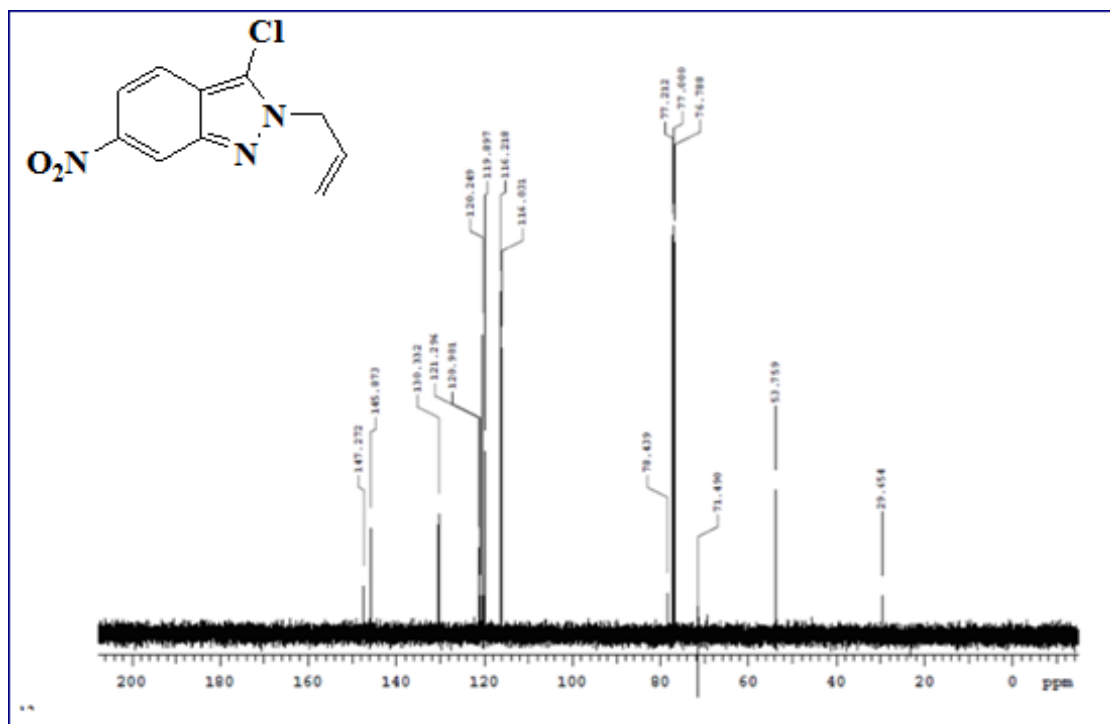


Figure 8: Spectres RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) du composé **7d**

Comme nous avons pu le voir, tout au long de cette étude physico-chimique, la réaction d'alkylation des nitroindazoles est extrêmement liée aux conditions réactionnelles, et en outre à des facteurs intrinsèques à la structure de l'indazole (position du groupe nitro et présence d'un halogène en position 3).

La structure des indazoles leur confèrent des propriétés biologiques¹⁷⁻¹⁸ et physico-chimiques¹⁹ particulières et variées. Cependant, les études systématiques de la littérature sur les structures des dérivés indazoles sont limitées et concentrées, principalement, sur des études RMN. Motivé par le souci d'élargir nos connaissances du motif indazolique, et de comprendre les vraies raisons de ces réactivités chimiques et biologiques particulières, nous avons examiné, dans le troisième paragraphe de ce chapitre, une étude spectroscopique et électrochimique détaillée (Résonance Magnétique Nucléaire, Voltamétrie cyclique, Résonance de Spins Electroniques et Calcul DFT) sur les dérivés *N*-alkylés de 5- et 6-nitroindazoles (figure 9) synthétisés dans le paragraphe précédent.

17) (a) Cerecetto, H., Gerpe, A., Gonzalez, M., Aran, V. J., De Ocariz, C. O. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 869-878. (b) Gaikwad, D. D., Chapolikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 707-731.

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

19) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Leger, J-M., Jarry, C., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 8218-8225.

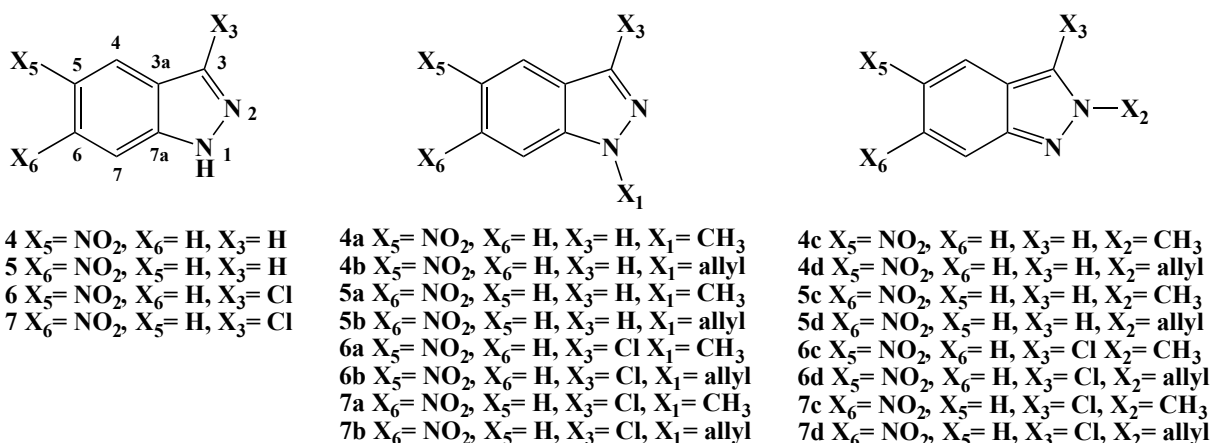


Figure 9: Structures étudiés: 5- et 6-nitroindazoles et leurs dérivés *N*-alkylés²⁰

Notons qu'une étude similaire (spectroscopique et électrochimique) a été réalisée sur les dérivés *N*-alkylés des 4- et 7-nitroindazoles²¹.

III- Etude spectroscopique des dérivés de 5- et 6-nitroindazoles

III.1- Données de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

III.1.1- Analyse et interprétation des résultats de la RMN ¹³C de l'indazole 1 et des nitroindazoles 4-7

Les données de la RMN ¹³C présentées dans le tableau 7 donnent un aperçu général sur l'évolution des déplacements chimiques en partant de l'indazole simple (**1**), de 5- et 6-nitroindazoles (**4** et **5**) et leurs dérivés chlorés (**6** et **7**) respectivement.

Pour rendre plus clair les différences de déplacements chimiques entre les données relatives à des composés substitués **4-7** et celles de l'indazole simple **1**, des valeurs entre parenthèses sont rapportés dans le tableau 7 (une présentation similaire a été utilisée également dans les tableaux 8-11, ainsi que dans les tableaux A-E de la partie expérimentale).

20) Assoman, K., Gabriele, M., Carla, B., Matteo, C., Hakima, C., Paola, F., Lorella, G., Marco, L., Rakib, E. M., Domenico, S., Domenica, T. *Curr. Org. Chem.* **2015**, 19, 1526-1537.

21) Micheletti, G., Assoman, K., Boga, C., Franchi, P., Calvaresi, M., Guadagnini, L., Lucarini, M., Rakib, E. M., Spinelli, D., Tonelli, D., Forsal, I. *Arab. J. Chem.* 2016, Accepted.

Tableau 7 : Données RMN ^{13}C de l'indazole (**1**), du 5- nitroindazole (**4**), du 6-nitroindazole (**5**) et leurs dérivés 3-chloro- **6** et **7**^a

Entrées	composés	C-3 ($\Delta\delta$)	C-4 ($\Delta\delta$)	C-5 ($\Delta\delta$)	C-6 ($\Delta\delta$)	C-7 ($\Delta\delta$)	C-7a ($\Delta\delta$)	C-3a ($\Delta\delta$)
1	1	134.8	120.8	120.9	126.8	109.7	140.1 ^b	123.2 ^b
2	4	137.5	118.7	142.9	122.1	110.0	141.8	122.6
		(+2.8)	(-2.1)	(+22)	(-4.7)	(+0.3)	(+1.7)	(-0.6)
3	5	135.3	121.7	116.1	147.0	106.5	138.7 ^b	126.4 ^b
		(+0.6)	(+0.9)	(-4.8)	(+20.2)	(-3.2)	(-1.4)	(+3.2)
4	6	138.4	117.6	143.0	123.2	110.7	143.2 ^b	120.3 ^b
		(+3.6)	(-3.2)	(+22.1)	(-3.6)	(+1.0)	(+3.1)	(-2.9)
5	7	136.2	120.9	116.6	147.9	107.0	139.9 ^b	123.8 ^b
		(+1.4)	(+0.1)	(-4.3)	(+21.1)	(-2.7)	(-0.2)	(+0.6)

^aLes données ont été enregistrées à 150 MHz, dans le CDCl_3 à 25 ° C ; ^bdans certains cas, le dépouillement des signaux a été fait au moyen de l'analyse RMN2D hétéronucléaire HSQC et/ou HMBC, assignés par analogie avec les données de la littérature dans le $\text{DMSO}-d_6$ ²² et appuyé par des calculs rapportés dans le tableau A.

En général, le dépouillement des signaux a été fait au moyen de l'analyse DEPT et dans certains cas via l'analyse des spectres RMN 2D de corrélation hétéro-nucléaires HSQC et HMBC. Les résultats obtenus ont été comparés avec les données rapportées dans la littérature.

Pour les dérivés 5-nitroindazoles (**4** et **6**), le déplacement chimique du carbone C-5 lié au groupe nitro est très proche de celui de l'atome de carbone C-7a, ils pourraient être confondus. Ainsi, sur la base de l'élargissement d'un signal bien connu provoqué par l'effet quadrupolaire de l'azote, nous avons attribué la résonance de C-5 de la liaison C-NO₂ au signal le plus large^{23,24}.

La comparaison des données relatives aux composés nitrés **4-7** avec celui de l'indazole simple (**1**) est davantage expliquée par les valeurs calculées en tant que différence de déplacement chimique (en ppm) indiqué entre parenthèses dans les tableaux 7 et A (partie expérimentale) où les données de RMN calculés sont collectées.

22) Bouchet, P., Fruchier, A., Joncheray, G., Elguero. *J. Org. Magn. Res.* 1977, 9, 716-718.

23) Ganapathy, S., Naito, A., McDowell, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6011-6015.

24) Ernst, L. *J. Magn. Res.* 1976, 22, 279-287.

La substitution de l'indazole par un groupe nitro produit les tendances générales suivantes: l'effet le plus élevé est observé, comme prévu, sur le déplacement chimique du signal de l'atome de carbone directement lié au groupe nitro qui se déplace vers les champs faibles, d'environ 20 à 22 ppm. Cet effet est tout à fait semblable à celui déjà observée, pour le nitrobenzène ($\Delta\delta = +20,0$ ppm comparé au benzène)²⁵, pour le 1-nitro- et le 2-nitronaphtalène ($\Delta\delta = +19,0$ et $+19,8$ ppm comparé au naphtalène)²⁴ et pour les composés **4** et **5** dans le DMSO-*d*₆^{22,26}.

Par ailleurs, les résonances de C-3a et C-7a se déplacent progressivement vers les champs faibles en s'éloignant du groupe nitro. Toutefois, l'effet sur les positions privilégiées 'para', C-3a et C-7a pour les composés **4** et **5** respectivement, est beaucoup plus faible par rapport à celui trouvée pour le nitrobenzène et le 1- nitronaphtalène. Cette situation indique que la localisation de la charge positive n'est pas favorisée sur les atomes de carbone de jonction, puisque dans ce cas le sextet d'électrons π du cycle hétérocyclique condensé n'est pas retenu dans les structures canoniques correspondantes. Ce concept s'accorde parfaitement avec le comportement observé en parallèle pour la résonance du C-10, en position 'para', du 2-nitronaphtalène par rapport au naphtalène²⁴.

Concernant, les effets 'ortho', les tendances observées sont en accord avec la localisation de la charge positive dans les structures de résonances connexes. En fait, les effets 'ortho' présentés par les composés **4** et **5** (la charge est plus retirée de C-4 à C-6 pour **4**, et plus en C-7 que C-5 pour le composé **5**) ressemblent à ceux rapportées pour la molécule 2-nitronaphtalène. En outre, dans les cas étudiés aussi bien pour le nitrobenzène et les 1- et 2-nitronaphtalènes, un déplacement vers les champs faibles de la résonance de l'atome de carbone 'ortho' était attendu sur la base de l'effet mésomère, mais dans tous les cas les différences de déplacement chimique trouvés sont négatifs, ce qui indique que d'autres facteurs peuvent être responsables des déplacements observés.

A ce sujet des essais d'explication évoquant différents effets, tels que la longueur de la liaison C-C²², la torsion du groupe nitro en dehors du plan du système aromatique, ou l'effet du champ électrique du groupe nitro ont été avancés par plusieurs auteurs^{27, 28}.

25) Wehrli, F. W., Wirthlin, T. *Interpretation of Carbon-13 NMR spectra, Heyden: London. 1978.*

26) Cohen-Fernandes, P., Erkelens, C., Habraken, L. *Org. Magn. Res.* **1982**, 19, 225-227.

27) Günther, H. *NMR Spektroskopie, Thieme-Verlag: Stuttgart. 1973.*

28) Stothers, J. B. *Carbon-13 NMR spectroscopy, Blomquist A.T., Wasserman, H. Eds. Academic Press: New York. 1972.*

En lien avec les données rapportées pour le nitrobenzène et le nitronaphtalène, les positions privilégiées ‘méta’ dans les composés **4** et **5** (C-7 et C-4, respectivement) subissent une très faible influence du substituant nitro ($\Delta\delta \leq 1,0$ ppm), reproduisant la même situation observée dans le 2-nitronaphtalène.

Une comparaison des données d'entrées 2 et 4, et d'entrée 3 et 5 du tableau 7 met en évidence comment la présence d'un atome de chlore en position 3 augmente d'avantage le déplacement chimique de la résonance du carbone C-3 vers les champs faibles, observé en partant de l'indazole (**1**) aux nitroindazoles **4**, **5**, en parallèle avec son effet attracteur d'électrons. Ce comportement est observé également pour la résonance du carbone C-7a, grâce à l'effet attracteur de l'atome du chlore, tandis que la résonance du C-3a se déplace vers les champs forts du fait de la présence de chlore dans la position ortho adjacente. Il serait intéressant de noter que toutes les données RMN ^{13}C "calculées" concordent bien avec les données expérimentales recueillies et ce avec une différence moyenne $\leq 1,0$ ppm.

Considérant les paramètres géométriques, toutes les structures sont très semblables entre elles (voir le tableau B de la session expérimentale) et les valeurs des longueurs des liaisons restent pratiquement inchangées même après l'introduction du groupe nitro ou d'un atome de chlore. En outre, le groupe nitro ne subit pas de torsion et reste plan par rapport au cycle indazolique sur toutes les molécules étudiées. D'un point de vue électronique, les charges RSE (tableau 8), en particulier les variations de charge atomique pour tous les atomes C-3 à C-7, en raison des substitutions (tableau A de la session expérimentale), peuvent reproduire efficacement les effets de blindage / de déblindage causés par l'introduction du groupe nitro ou de l'atome de chlore, et observées dans les mesures RMN. Les effets sont principalement inductifs.

Tableau 8 : Charges atomiques RSE de l'indazole (**1**), du 5-nitroindazole (**4**), du 6-nitroindazole (**5**) et leurs dérivés 3-chlorés **6** et **7**

Entrées	Composés	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	C-3a
1	1	-0.016	-0.280	-0.165	-0.068	-0.410	0.287	0.084
2	4	0.033	-0.434	0.178	-0.248	-0.293	0.156	0.181
		(0.049)	(-0.154)	(0.343)	(-0.180)	(0.117)	(-0.131)	(0.097)
3	5	0.064	-0.164	-0.326	0.265	-0.545	0.376	-0.034
		(0.080)	(0.116)	(-0.161)	(0.333)	(-0.135)	(0.089)	(-0.118)
4	6	0.155	-0.427	0.208	-0.271	-0.225	0.090	0.226
		(0.171)	(-0.147)	(0.373)	(-0.203)	(0.185)	(-0.197)	(0.142)
5	7	0.192	-0.185	-0.270	0.200	-0.465	0.282	0.036
		(0.208)	(0.095)	(-0.105)	(-0.268)	(-0.055)	(-0.005)	(-0.048)

III.1.2- Données RMN ¹³C des nitroindazoles **4** et **5** et ces dérivés N-alkylés **4a-d** et **5a-d**

Afin d'obtenir des informations sur les données RMN ¹³C relatives aux substituants alkyles liés aux atomes d'azote (N-1 et N-2, respectivement), nous avons examiné le comportement des 5- et 6-nitroindazoles substitués par un méthyl et un allyl (**4a-d**, **5a-d**).

Les données RMN ¹³C des composés **4a-d** et **5a-d** sont reportées dans le tableau 9 parallèlement avec ceux des 5- et 6-nitroindazoles **4** et **5**. Les données correspondantes calculées par DFT sont présentées dans le tableau C (partie expérimentale) et un bon ajustement a été observé (une différence de $\Delta\delta \leq 1,5$ ppm). Pour des raisons de comparaison, les données RMN¹³C des composés **4** et **5** ont été ajoutées, et entre parenthèses sont rapportées les différences de déplacement chimique (en ppm) entre les dérivés substitués et les composés non-substitués correspondants.

A première vue, les spectres RMN ¹³C des 1-alkyl-indazoles **4a**, **4b**, **5a** et **5b** semblent presque superposables à ceux de leurs parents non-substitués correspondants **4** et **5** (différence moyenne $\Delta\delta$ |0,81| et |0,76|, respectivement).

Nous avons remarqué que la seule différence significative entre les spectres RMN¹³C des composés de base **4** et **5** et celle des composés 1-alkyl-substitués (**4a**, **4b**, **5a** et **5b**) est observé au niveau du déplacement chimique du signal de C-3, qui montre un modeste déplacement chimique vers les champs forts (différence moyenne de déplacement $\Delta\delta$ -1,9 ppm, voir le tableau 9, les entrées 1-3 et 6-8).

Par contre, les spectres RMN¹³C des 2-alkyl-indazoles **4c**, **4d**, **5c**, **5d** sont tout à fait différents de ceux des composés de base, ainsi que de ceux appartenant aux dérivés substitués 1-alkyl. De très grandes différences entre les déplacements chimiques sont observées en particulier, pour les carbones: C-3, C-7, et C-7a.

En fait, le déplacement chimique vers les champs forts du signal C-3 est beaucoup plus grande dans le cas des composés 2-alkylés par rapport aux composés non-substitués 5- ou 6-nitroindazoles (différence moyenne de déplacement $\Delta\delta$ - 11 ppm, voir tableau 9, comparaison de l'entrée 1 avec 4 et 5, puis l'entrée 6 avec 9 et 10).

Tableau 9 : Données RMN ^{13}C des composés **4**, **5** et leurs dérivés *N*-alkylés **4a-d** et **5a-d**

Entrées	Comp.	C-3 ($\Delta\delta$) ^b	C-4 ($\Delta\delta$) ^b	C-5 ($\Delta\delta$) ^b	C-6 ($\Delta\delta$) ^b	C-7 ($\Delta\delta$) ^b	C-7a ($\Delta\delta$) ^b	C-3a ($\Delta\delta$) ^b	CH ₃ ou Autres
1	4	137.5	118.7	142.9	122.1	110.1	141.8	122.6 ^c	–
2	4a	135.5	118.8	142.2	121.3	109.1	141.4	123.0 ^c	35.9
		(-2.0)	(+0.1)	(-0.7)	(-0.8)	(-0.9)	(-0.4)	(+0.4)	
3	4b	135.8	118.8	141.0	121.2	109.5	142.2	123.2	52.1, 118.4, 131.7 ^d
		(-1,7)	(+0.1)	(-1.9)	(-0.9)	(-0.5)	(+0.4)	(+0.6)	
4	4c	127.7	120.1	142.9	119.1	118.1	149.9	120.3	40.9
		(-9.8)	(+1.4)	(0)	(-3.0)	(+8.1)	(+8.1)	(-2.3)	
5	4d	126.7	119.2	142.7	119.8	118.1	149.5	119.9	56.4, 120.3, 131.0 ^d
		(-10.8)	(+0.5)	(-0.2)	(-2.3)	(+8.1)	(+7.7)	(-2.7)	
6	5	135.3	121.7	116.1	147.0	106.5	138.7	126.4 ^c	–
7	5a	133.1	121.7	115.2	146.4 ^b	105.7	138.5 ^b	127.0 ^c	36.0
		(-2.2)	(0)	(-0.9)	(-0.6)	(-0.8)	(-0.2)	(+0.6)	
8	5b	135.5	121.8	115.4	146.3	106.0	138.0	127.2	52.1, 118.5, 131.8 ^d
		(-1.8)	(+0.1)	(-0.7)	(-0.7)	(-0.5)	(-0.7)	(+0.8)	
9	5c	124.5	121.2	115.6	146.4	115.2	146.9	124.6	41.0
		(-10.78)	(-0.5)	(-0.5)	(-0.6)	(+8.7)	(+8.2)	(-1.84)	
10	5d	123.6	121.4	115.7	146.5	115.5	146.8	124.4	56.8, 120.5, 131.3 ^d
		(-11.7)	(-0.3)	(-0.4)	(-0.5)	(9)	(+8.1)	(-2.0)	

^aLes données ont été enregistrées à 150 MHz, dans le CDCl₃ à 25 ° C ; dans certains cas, le dépouillement des signaux a été fait au moyen de l'analyse RMN2D hétéronucléaire HSQC et/ou HMBC. ^b Différence du déplacement chimique (en ppm) à partir du composé non-substitué de base. ^c Signaux attribués par analogie aux données de la littérature dans le DMSO-*d*₆¹⁸. ^d Signaux du groupe 'allyl': NCH₂, CH₂, CH, respectivement.

Cette situation peut être expliquée par la nature de la liaison C-3/C-3a dans les deux classes de composés (voir Tableau 10): dans les composés N-1 alkylés **4a** et **5a** la liaison est simple (1.427 Å et 1.424 Å), alors que dans les composés N-2 alkylés **4c** et **5c** la liaison est double (1.399 Å et 1.395 Å).

Concernant la liaison C-3/N-2, une situation analogue mais inversée a été observé aussi bien pour les composés substitués N-1 que pour les composés substitués N-2: une liaison double à caractère spéciale dans les composés **4a** et **5a** (1,312 Å et 1,316 Å) et une liaison simple dans les composés **4c** et **5c** (1,338 Å et 1,345 Å).

Tableau 10 : Longueur des liaisons calculées pour les nitroindazoles **4a**, **5a**, **4c**, **5c**

Liaisons	(4a)	(5a)	(4c)	(5c)
N-2-C-3	1.312 (0.002)	1.316 (0.002)	1.338 (0.028)	1.345 (0.031)
C-3-C-3a	1.427 (-0.003)	1.424 (-0.003)	1.399 (-0.031)	1.395 (-0.032)
C-3a-C-4	1.397 (-0.001)	1.406 (0.000)	1.407 (0.009)	1.417 (0.011)
C-4-C-5	1.378 (0.001)	1.376 (0.000)	1.370 (-0.007)	1.366 (-0.010)
C-5-C-6	1.412 (0.000)	1.410 (0.001)	1.424 (0.012)	1.423 (0.014)
C-6-C-7	1.373 (0.000)	1.376 (0.000)	1.364 (-0.009)	1.367 (-0.009)
C-7-C-7a	1.407 (0.001)	1.399 (0.001)	1.420 (0.014)	1.412 (0.014)
C-7a-C-3a	1.413 (0.001)	1.412 (0.001)	1.429 (0.017)	1.427 (0.016)
C-7a-N-1	1.353 (-0.001)	1.359 (-0.001)	1.338 (-0.016)	1.343 (-0.017)
N-1-N-2	1.352 (+0.001)	1.344 (0.000)	1.340 (-0.011)	1.330 (-0.014)

Une tendance inverse est présentée pour les signaux *N*-méthylés (de même que les signaux N-CH₂ du groupe allyle) qui se déplacent vers les champs faibles; un déplacement chimique environ de 5 ppm pour les signaux CH₃ (voir tableau 9, comparaison de l'entrée 2 avec les entrées 4, 7 et 9) lorsqu'on change la position du substituant alkyl de N-1 à N-2. En outre, le déplacement chimique vers les champs faibles d'environ 8 ppm indiqué par le C-7a dans tous les dérivés substitués en position N-2 (**4c**, **4d**, **5c** et **5d**), reflète l'importance du caractère imine de la liaison C-7a-N-1 dans les composés N-2 alkylés (1,338 Å et 1,343 Å dans **4c** et **5c** contre 1,353 Å et 1,359 Å dans **4a** et **5a**). Pour le carbone C-7, on remarque un

déplacement chimique vers les champs faibles pour les composés N-2 alkylés par rapport à leurs isomères N-1 alkylés.

Dans l'ensemble, la tendance des déplacements chimiques RMN¹³C observée, dans le CDCl₃, pour les composés **4-7** est comparable à celle précédemment rapportée dans d'autres solvants et s'accorde en générale, si non exactement, sur la prévalence d'une structure N-1-H, dans laquelle le noyau homocyclique a un caractère aromatique: Ce fait est en bon accord avec les calculs DFT (voir tableau D) qui indiquent des différences d'énergie significatives entre les tautomères N-1-H et N-2-H.

En outre, les résonances des déplacements chimiques des indazoles non-substitués sont semblables à ceux des dérivés N-1 alkylés, ce qui montre pour ces derniers composés une structure avec un cycle aromatique homocyclique. Les différences de déplacement chimique non négligeables observées entre les nitroindazoles substitués N-1 et N-2, peuvent être expliqués en considérant que dans les dérivés substitués 2-alkyl, le cycle homocyclique à six chaînons a un caractère diénique fort, appuyée par l'analyse de la longueur de la liaison comme indiquée dans le tableau 10.

III.1.3-Données RMN¹³C des dérivés chlorés en position 3 de 5- et 6-nitroindazoles et ces dérivés N-alkylés

Pour obtenir des informations sur l'influence d'un atome de chlore en position 3 de l'indazole N-alkylé, nous avons collectées les déplacements chimiques de RMN¹³C des composés suivants: 3-chloro-1-alkyl-5-nitroindazoles **6a** et **6b**, 3-chloro-1-alkyl-6-nitroindazoles **7a** et **7b**, 3-chloro-2-alkyl-5-nitroindazoles **6c** et **6d**, et 3-chloro-2-alkyl-6-nitroindazoles **7c** et **7d** (tableau 11). Les données calculées au niveau DFT sont présentés dans le tableau F. on observe un bon ajustement entre les données expérimentales et calculées (une différence moyenne calculée $\leq 1,5$ ppm).

Entre parenthèses, pour chaque atome de carbone, la différence de déplacement chimique a été insérée entre les dérivés chlorés en position 3 (**6a-d**, **7a-d**) et les composés non chlorés (**4a-d**, **5a-d**, données du tableau 9).

Tableau 11 : Données RMN ^{13}C des 5-, 6-nitroindazoles N-méthylés et de leurs dérivés chlorés^a.

Entrée	Comp.	C-3 ($\Delta\delta$) ^b	C-4 ($\Delta\delta$) ^b	C-5 ($\Delta\delta$) ^b	C-6 ($\Delta\delta$) ^b	C-7 ($\Delta\delta$) ^b	C-7a ($\Delta\delta$) ^b	C-3a ($\Delta\delta$) ^b	Autres signaux
1	6a	135.8	117.8	142.6	122.5	109.9	142.8	120.5	36.4
		(+0.3)	(-1.0)	(+0.4)	(+1.2)	(+0.8)	(+1.4)	(-2.5)	(+0.5)
2	6b	136.0	117.7	142.3	122.4	110.2	142.6	120.7	52.5 (+0.4), 119.1 (+0.7), 131.2 (-0.5) ^d
		(+0.2)	(-1.1)	(+1.3)	(+1.2)	(+0.7)	(+0.4)	(-2.5)	
3	6c	124.6	117.8	143.2	120.9	118.8	148.6	117.5	38.1
		(-2.1)	(-2.3)	(+0.3)	(+1.8)	(+0.7)	(-1.3)	(-2.8)	(-2.8)
4	6d	124.3	118.0	143.4	121.2	119.2	148.9	117.7	53.6 (-2.8), 120.0 (-0.3), 130.2 (-0.8) ^d
		(-2.4)	(-1.2)	(+0.7)	(+1.4)	(+1.1)	(+0.6)	(-2.2)	
5	7a	133.1	120.8	115.8	147.3	106.2	139.8	124.0	36.3
		(0)	(-0.9)	(+0.6)	(+0.9)	(+0.5)	(+1.3)	(-3.0)	(+0.3)
6	7b	133.5	120.8	115.9	147.2	106.4	139.3	124.2	52.5 (+0.4), 119.1 (+0.6), 131.3 (-0.5) ^d
		(0)	(-1.0)	(+0.5)	(+0.9)	(+0.4)	(+1.3)	(-3.0)	
7	7c	121.3	120.1	118.5	147.2	115.2	145.6	121.2	38.3
		(-3.2)	(-1.1)	(+2.9)	(+0.8)	(0)	(-0.3)	(-3.4)	(-2.7)
8	7d	121.3	120.2	116.2	147.2	116.0	145.9	120.9	53.8 (-3.0), 119.9 (+0.6), 130.3 (-1.0) ^d
		(-2.3)	(-1.2)	(+0.5)	(+0.7)	(+0.5)	(-0.9)	(-3.5)	

^aLes données ont été enregistrées à 150 MHz, dans le CDCl_3 à 25 ° C ; dans certains cas, le dépouillement des signaux a été fait au moyen de l'analyse RMN2D hétéronucléaire HSQC et/ou HMBC. ^b Différence du déplacement chimique (en ppm) à partir du composé non-substitué de base. ^c Signaux attribués par analogie aux données de la littérature dans le $\text{DMSO}-d_6^{18}$. ^d Signaux du groupe 'allyl': NCH_2 , CH_2 , CH , respectivement.

Pour tous les dérivés, les différences principales de déplacement chimique sont observés pour la résonance du carbone C-3a qui, en raison de la présence de l'halogène à la position 3 adjacente, subit un glissement vers les champs forts avec une fourchette moyenne de 2,5 ppm (entrées 1-4) et 3.2 ppm (entrées 5-8) pour les dérivés de 5- et 6-nitroindazole, respectivement. Des déplacements chimiques similaires sont observés pour le signal du C-3 ($\Delta\delta \leq 2,5$ ppm) des dérivés 2-alkylés (tableau 11, entrées 3, 4, 7 et 8). Par contre, des différences négligeables (jusqu'à 0,3 ppm) de déplacement chimique sont observées pour les signaux du C-3 des dérivés 1-alkylés (tableau 11, entrées 1, 2, 4 et 5).

Concernant le signal du groupe méthyle du nitroindazole *N*-méthylé substitués, on peut constater qu'il se déplace vers les champs faibles (environ 0,3 à 0,5 ppm) après l'introduction de l'atome du chlore en position 3 (tableau 11, entrées 1 et 5), tandis ce que l'introduction de l'atome du chlore en position 3 montre un déplacement chimique prononcé vers les champs forts (~ 2,7 ppm) pour les nitroindazoles *N*-2 méthylés (tableau 11, entrées 3 et 7).

La substitution du groupe méthyle par un groupe allyl n'entraîne aucune variation significative des déplacements chimiques au sein du cycle indazolique. Par ailleurs, une tendance analogue de différences de déplacement chimique peut être observée pour le signal du carbone du groupe méthylène lié à l'atome d'azote du groupe allyle et pour le signal du groupe méthyle du dérivé *N*-méthylé.

III.1.4-Données RMN¹H de l'indazole, des 5-, 6-nitroindazoles, et ces dérivés *N*-alkylés et 3-chlorés

Les Données RMN¹H dans le CDCl₃ de l'indazole (**1**), et de tous ces dérivés nitrés ont été rapportées dans le tableau F (partie expérimentale).

A partir d'une comparaison du déplacement chimique du noyau H-3 de l'indazole, des 5- et 6-nitroindazoles (tableau F, entrées 1, 2, et 12, respectivement), il apparaît que l'effet attracteur d'électron du groupe nitro sur le noyau homocyclique entraîne un léger déplacement de la résonance du noyau H-3 vers les champs faibles (de 0,10 à 0,16 ppm), et la présence d'un substituant *N*-alkyle rend cette différence de déplacement chimique moins élevée (de 0,04 à 0,08 ppm) pour tous les 5-nitroindazoles *N*-alkylés (tableau F, entrées 4-6).

La présence du groupe nitro en position 5 provoque un déplacement significatif vers les champs faibles pour H-4 (0,8 à 1,0 ppm) et H-6 (0,5 à 1,0 ppm). De toute façon, le signal du noyau H-4 des dérivés 5-nitroindazoles résonne toujours dans les champs faibles (0,4 à 0,6 ppm) par rapport au signal du noyau H-6. De même que dans les dérivés 6-nitroindazoles, un comportement similaire est observé pour le signal du noyau H-7 par rapport au signal du

noyau H-5 (H-7 plus déblindé que H-5). Ce comportement est du probablement au rapprochement des deux noyaux H-4 et H-7 du noyau pyrazolique de l'indazole.

En outre, les protons appartenant au noyau benzénique en position 'méta', du groupe nitro apparaissent à des champs magnétiques plus faible par rapport aux autres (H-7 pour les dérivés 5-nitro et H-4 pour les dérivés 6-nitro). Cette situation était prévisible compte tenu de la faible influence des effets électroniques du groupe nitro sur cette position. Cette tendance est suivie par tous les nitroindazoles étudiés ici, et ce quelque soit le type de substituant et leur position dans le noyau hétérocyclique.

Pour le groupe méthyle substitué en position N-1 et N-2, on remarque que le déplacement chimique du signal des protons du groupe méthyle lié à l'azote N-2 est plus déblindé que celui du signal du groupe méthyle lié à N-1, comme ce qui a été observée dans le cas des données RMN¹³C. En adéquation avec ce comportement, la substitution du groupe méthyl sur l'atome d'azote hétéro-aromatique (N-1 ou N-2), par un groupe allyl ne provoque pas de variations pertinentes de déplacements chimiques. Des remarques similaires peuvent aussi être faites pour les dérivés chlorés.

III.2-Données Electrochimiques et de Résonance de Spin Electronique (RSE)

Les spectres RSE des anions radicalaires obtenus à partir de la réduction d'un électron des dérivés de nitroindazole, ont été enregistrés à température ambiante dans l'ACN (0,1 M dans le perchlorate de tétrabutylammonium, comme support électrolyte) en appliquant le potentiel de réduction correspondant (E^0_1). Dans tous les cas étudiés, l'absorption d'électrons conduit à l'observation de signaux RSE très intenses.

III.2.1-Données RSE des 5-nitroindazoles non substitués et de leurs dérivés N-1 alkylés (4-4b, 6-6b)

Le spectre RSE du 5-nitroindazole **4** (figure 10) est composé de six différentes constantes de couplages hyperfines (tableau 12). Deux d'entre elles étant attribuées à la liaison entre l'électron non apparié, et deux atomes d'azote magnétiquement non équivalents (1:1:1 une structure triplet pour chacun d'eux).

Sur la base des calculs DFT (voir tableau G) et des travaux antérieurs²⁹, le plus grand couplage d'azote ($a_{N5} = 12,62$ G) a été attribuée à l'azote du groupe nitro et le plus petit à l'azote N-2. Le couplage avec l'azote N-1 était trop faible pour être détecté. Les valeurs a restantes sont rattachées au couplage avec quatre atomes d'hydrogène (une structure en doublet pour chacun d'eux). Le couplage le plus large est celui de l'atome d'hydrogène en

position C-4 ($a_{H4} = 5,26$ G). Ce comportement indique une délocalisation électronique beaucoup plus importante à la position ortho, due à la présence du groupe nitro, que dans les autres positions. Cette situation était prévisible étant donné les structures de résonances associées. La densité de spin est plus importante en C-4 qu'en C-6 ($a_{H6} = 1,52$ G). Il est intéressant de noter que cet effet reproduit la situation observée, précédemment, lors de l'analyse des données RMN ^{13}C . Les deux petits couplages H ont été attribués aux atomes H-3 et H-7, tandis que le couplage avec l'atome H-1 n'a pas pu être détecté, et cela est parfaitement en accord avec les calculs DFT qui prévoient une très faible densité de spin sur la position N-1.

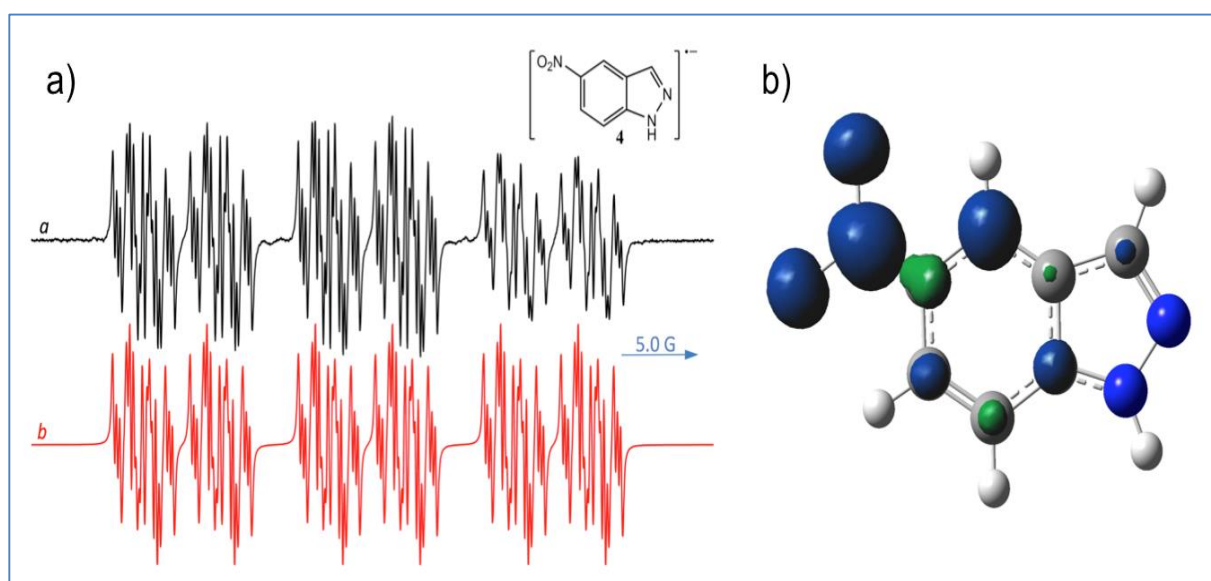


Figure 10 : a) spectre RSE (a) des espèces radicalaires électrogénérés du **4** (1 mM) dans 0,1 M $\text{Bu}_4\text{NClO}_4\text{-CH}_3\text{CN}$. $E_{\text{appl}} = E^0_1$. En rouge (b) est reportée la simulation théorique correspondante. b) Densités de spin iso-surfaces pour l'anion radicalaire du **4**.

- 29) (a) Rodriguez, J., Olea-Azara, C., Barriga, G., Folch, C., Gerpe, A., Cerecetto, H., Gonzalez, M. *Spectrochim. Acta Part A*. **2008**, 70, 557-563. (b) Olea-Azara, C., Cerecetto, H., Gerpe, A., Gonzalez, M., Aranc, V. J., Rigol, C., Lucia, O. *Spectrochim. Acta Part A*. **2005**, 63, 36-42.

Tableau 12 : Paramètres spectroscopiques RSE des anions radicalaires dérivant des composés **4-7** et leurs dérivés substitués en position 1 par un groupe alkyl.

	X1	X3	X5	X6	$a(N) / G$	$a(H) / G$
4	H	H	NO ₂	H	12.62, 0.22	5.26, 1.52, 1.15, 0.94
6	H	Cl	NO ₂	H	11.99, 0.29	5.56, 1.43, 0.91
4a	Méthyl	H	NO ₂	H	11.08	5.37, 1.74, 1.00, 0.96
6a	Méthyl	Cl	NO ₂	H	10.45	5.6, 1.67, 0.93
4b	Allyl	H	NO ₂	H	11.03	5.31, 1.74, 1.00, 0.96
6b	Allyl	Cl	NO ₂	H	10.42	5.54, 1.64, 0.92
5	H	H	H	NO ₂	12.24, 0.87, 0.68	5.27, 1.44, 0.68, 0.24
7	H	Cl	H	NO ₂	11.55, 0.83, 0.65	5.44, 1.45, 0.95
5a	Méthyl	H	H	NO ₂	9.37, 0.91, 0.88	5.22, 1.6, 0.83, 0.70, 0.36 (3H)
7a	Méthyl	Cl	H	NO ₂	8.65	5.34 ^a
5b	Allyl	H	H	NO ₂	9.26, 1.30, 0.56	5.24, 1.61, 0.81, 0.59, 0.26 (2H)
7b	Allyl	Cl	H	NO ₂	8.57	5.32 ^a

^aFaibles constantes de couplage d'hydrogène non résolues.

L'introduction d'un chlore en position 3 (composé **6**) conduit à une légère diminution de la valeur a_{N5} dans le spectre RSE (voir la figure 11) de l'anion radicalaire correspondant ($a_{N5} = 11,99$ G), tandis que les autres couplages restent sensiblement similaires. Cette observation permet de conclure que la présence d'un atome de chlore n'a qu'un peu d'effet sur la distribution de densité de spin.

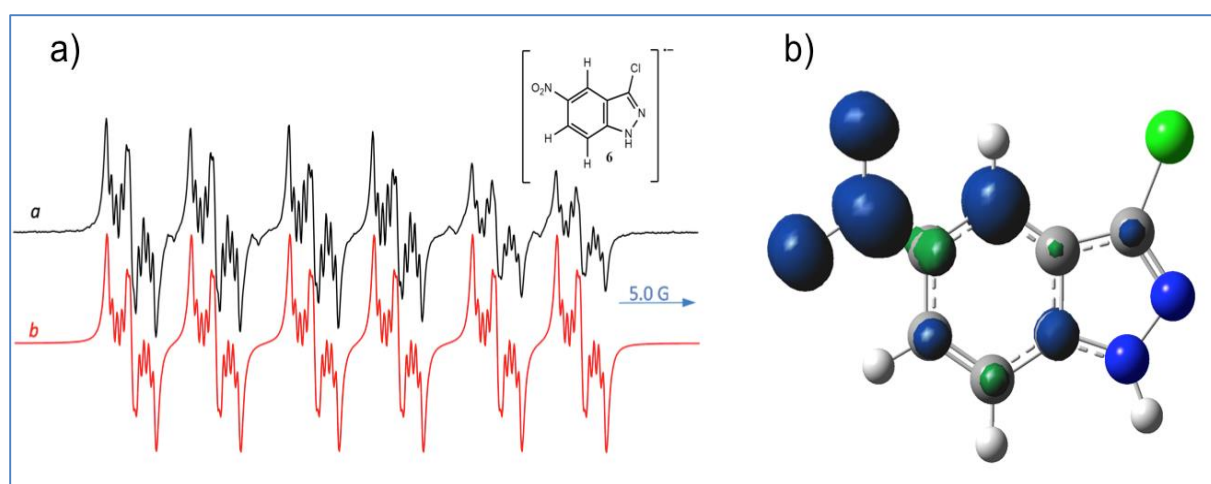


Figure 11 : a) spectre RSE (a) des espèces radicalaires électrogénérés du **6** (1 mM) dans 0,1 M Bu₄NClO₄-CH₃CN. $E_{appl} = E^0_1$. En rouge (b) est rapportée la simulation théorique correspondante. b) Densités de spin iso-surfaces pour l'anion radicalaire du **6**.

Une diminution plus importante des constantes de couplages entre l'électron non-apparié, l'atome d'azote N-2, et l'atome d'azote du groupe nitro est observée en présence d'un groupe méthyle, de même en présence d'un substituant allyle sur l'atome d'azote hétéroaromatique N-1 (composés **4a** et **4b**). Dans le cas des N-2, le couplage devient beaucoup trop faible pour être détectable. Au contraire, des différences négligeables de constante de couplage d'hydrogène ont été observées pour le composé non-substitué **4**.

Enfin, la substitution simultanée des atomes de C-3 et d'azote N-1 (composés **6a** et **6b**) entraîne la diminution du couplage avec l'atome d'azote du groupe nitro.

III.2.2-Données RSE des 5-nitroindazoles N-2 alkylés (**4c-4d**, **6c-6d**)

La substitution de l'azote N-2 des 5-nitroindazoles par un groupe méthyl, ou un groupe allyl provoque une diminution importante de la constante de couplage entre l'électron non-apparié et l'atome d'azote du groupe nitro (**4c** et **4d**, voir le tableau 13). Dans ce dernier cas, les valeurs déterminées a_{N5} sont de 2 G environ inférieure à celles observée avec le composé **4**. En revanche, pour l'ensemble des composés substitué en N-2, une augmentation importante de la valeur a_{H4} a été observée. Ce comportement pourrait s'expliquer par le fait que les dérivés N-1 alkylés préservent leur caractère aromatique dans le cycle à six chaînons, tandis que dans les dérivés N-2 alkylés, le cycle à six chaînons présente un caractère diénique marqué. Parmi les composés substitués en N-2, il est possible de déterminer les valeurs faibles des constantes de couplage d'hydrogène, et ce uniquement avec le dérivé allylique ne contenant pas d'atome de chlore (**4d**). Dans les autres cas, les motifs hyperfins correspondants ne peuvent pas être dissociés des spectres.

Tableau 13: Paramètres spectroscopiques RSE d'anions radicalaires dérivant des composés substitués par un groupe alkyl en position 2 (**4-7**).

	X2	X3	X5	X6	$a(N) / G$	$a(H) / G$
4c	Méthyl	H	NO ₂	H	10.28	6.39 ^a
6c	Méthyl	Cl	NO ₂	H	9.48	6.65 ^a
4d	Allyl	H	NO ₂	H	10.40, 1.04, 0.39	6.43, 1.56, 0.89, 0.44, 0.50 (2H)
6d	Allyl	Cl	NO ₂	H	9.80	6.64 ^a
5c	Méthyl	H	H	NO ₂	9.57	6.13 ^a
7c	Méthyl	Cl	H	NO ₂	9.20, 1.19, 1.53	7.12, 3.73, 1.01
5d	Allyl	H	H	NO ₂	9.46, 1.06, 0.68	6.26, 1.80, 1.27, 0.92, 0.92 (2H)
7d	Allyl	Cl	H	NO ₂	8.68	5.32 ^a

^aFaibles constantes de couplage d'hydrogène non résolues.

III.2.3-Données RSE des 6-nitroindazoles non substitués ou des dérivés N-1 alkylés (5-5b, 7-7b)

L'anion radicalaire du 6-nitroindazole (**5**) est caractérisé par un spectre RSE (figure 10) constitué par sept constantes de couplage hyperfines différentes, trois d'entre elles étant attribuées à la liaison entre l'électron non-apparié et les trois atomes d'azotes magnétiquement non-équivalents. Là encore, le couplage d'azote le plus important ($a_{N6} = 12,24$ G) a été attribué à l'azote du groupe nitro, tandis que les couplages moins importants sont attribués aux atomes d'azote N-2 et N-1. Il convient de noter que les deux couplages faibles d'azote sont visibles dans le spectre RSE pour ce dérivé.

Les autres valeurs « a » sont liées au couplage avec quatre atomes d'hydrogène. Dans ce cas également, les plus grands couplages sont ceux observés avec l'atome d'hydrogène en position C-5 ($a_{H5} = 1,44$ G) et C-7 ($a_{H7} = 5,27$ G), soit en position 'ortho' par rapport au groupe nitro. La densité de spin est plus importante sur le C-7 que sur le C-5 ($\Delta a_H = 3,83$ G). Encore une fois, cet effet reproduit la situation que nous avons observée dans les données RMN¹³C.

Sur la base des calculs DFT, les plus faibles couplages d'hydrogène ($a_H = 0,24$ G) peuvent être attribués aux atomes d'hydrogène H-1 et H-3. Cependant, la comparaison avec les spectres obtenus pour les dérivés substitués en position 3 par l'atome de chlore (**7**), montre que les faibles constantes sont dues au couplage de l'électron non-apparié avec l'atome d'hydrogène H-3. Bien que les calculs prédisent une densité de spin non négligeable sur l'atome de carbone lié à l'azote N-1, le couplage avec H-1 n'est pas visible dans le spectre RSE.

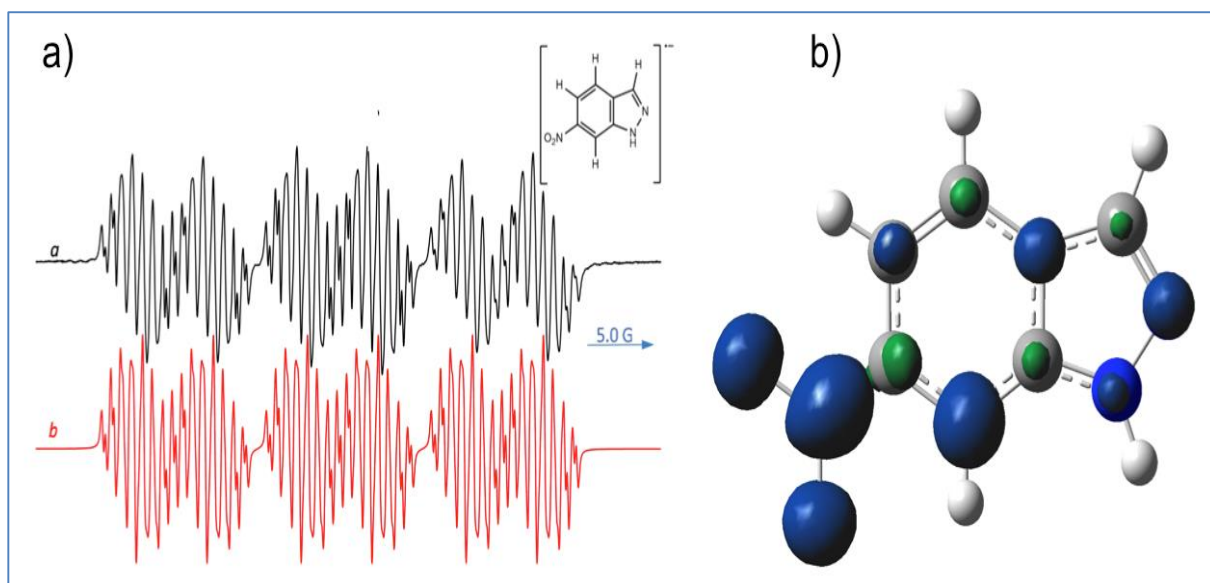


Figure 12 : a) spectre RSE (*a*) des espèces radicalaires électrogénérées du **5** (1 mM) dans 0,1 M de Bu₄NClO₄-CH₃CN. $E = E^0_1$. En rouge (*b*) est rapportée la simulation théorique correspondante. b) Densités de spin iso-surfaces pour l'anion radicalaire du **5**.

Une diminution importante (environ 3 G) de la constante de couplage entre l'électron non-apparié et l'atome d'azote du groupe nitro est observée à la fois avec la présence de substituants méthyl ou allyl sur l'atome d'azote hétéroaromatique N-1 (Composés **5a** et **5b**), de même avec le groupe nitro en position 6.

Cependant, les deux couplages N-1 et N-2 restent sensiblement inchangées en comparaison avec les dérivés non-substitués **5**. Par ailleurs, La substitution simultanée des atomes C-3 et N-1 (composés **7a** et **7b**) souligne la diminution du couplage avec l'atome d'azote du groupe nitro, décrit ci-dessus.

Le couplage faible avec les protons des groupes méthyl et/ou allyl est observé dans les spectres provenant des composés **5a** et **5b** (voir la figure 11 à titre d'exemple), alors qu'il n'était pas possible de déterminer les valeurs basses des constantes de couplage d'hydrogène en **7a** et **7b**, en raison de la mauvaise résolution des structures hyperfines dans les spectres.

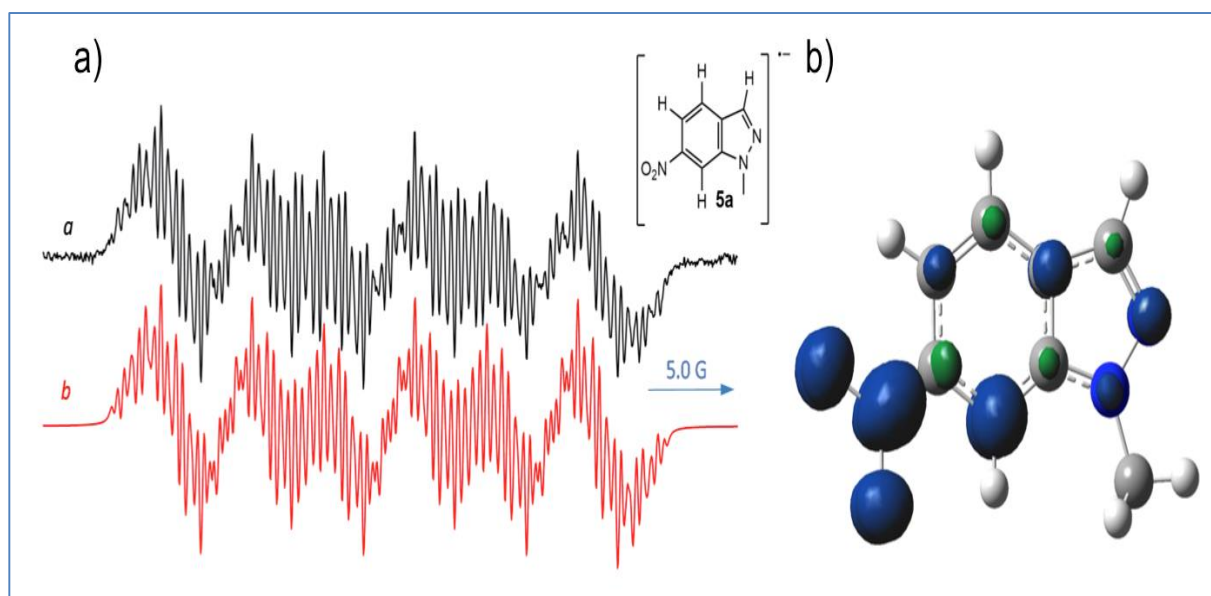


Figure 13 : a) spectre ESR (a) des espèces radicalaires de électrogénérés **5a** (1 mM) dans 0,1 M Bu₄NClO₄-CH₃CN. $E_{\text{appl}} = E^0_1$. En rouge (b) est rapportée la simulation théorique correspondante. b) Isosurfaces densités de spin pour l'anion radicalaire du **5a**.

III.2.3-Données RSE des 2-alkyl-6-nitroindazoles (**5c-5d**, **7c-7d**)

La substitution de l'azote N-2 des 6-nitroindazoles par un groupe méthyl ou allyl, provoque des effets similaires à ceux observés avec les dérivés substitués du 5-nitroindazole dans la répartition des densités de spins: le couplage avec l'atome d'azote du groupe nitro est faible par rapport à celui du dérivé **5**, alors que nous observons une augmentation significative de la valeur a_{H7} . Parmi les composés substitués en position N-2, il n'était pas possible de déterminer les valeurs basses de constante de couplage d'hydrogène avec les dérivés **5c** et **7d**.

III.2.4-Données électrochimiques

Le comportement électrochimique de l'ensemble des dérivés 5- et (6-) nitroindazoles a été étudié par Voltamétrie Cyclique (VC), dans l'acétonitrile contenant 0,1 M de tétrabutylammonium hexafluorophosphate, sous atmosphère d'azote. Aucun des composés testés n'a vraiment montré un comportement électrochimique réversible. Afin d'introduire une classification pratique du comportement électrochimique, nous avons choisi de définir les réponses voltamétriques observés comme, "partiellement réversible" (un pic cathodique avant et une anodique arrière, avec des courants de pointe presque égaux), "partiellement irréversible" (le pic arrière est beaucoup plus faible que celui de l'avant), et "irréversible" (pas de pic arrière détectable).

III.2.4.1-Données Voltamétrie Cyclique des composés 4, 5 et 6

Les résultats provenant de la caractérisation des composés par Voltamétrie Cyclique sont présentés dans le tableau 14. Il reporte, pour chaque pic cathodique enregistré, le potentiel correspondant (indiqué comme $E_{p,c}$). Pour les composés présentant un système de pics avec un comportement partiellement réversible, lorsque la différence dans les potentiels de pics est inférieure à 100 mV, la valeur du potentiel $E^{0'}$ (défini comme la demi-somme des potentiels de pics cathodique et anodique) est alors ajoutée, sachant que cette procédure n'est applicable que pour les systèmes à pics réversibles. Les données potentielles du tableau 14 correspondent à une vitesse de balayage de $0,020 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$.

Tableau 14: Comportements électrochimiques des composés, conjoints avec les valeurs des potentiels de pics cathodiques et, en cas de "réversibilité partielle", de potentiels formelles.

Composés	Comportement Electrochimique
4	I Système de pics : irréversible, $E_{p,c} = -1.576 \text{ V}$ II Système de pics : partiellement irréversible, $E_{p,c} = -2.089 \text{ V}$
4a	Partiellement irréversible, $E_{p,c} = -1.694 \text{ V}$
4b	Partiellement irréversible, $E_{p,c} = -1.680 \text{ V}$
4c	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.631 \text{ V}$, $E^{0'} = -1.574 \text{ V}$
4d	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.604 \text{ V}$, $E^{0'} = -1.548 \text{ V}$
6	I Système de pics : irréversible, $E_{p,c} = -1.435 \text{ V}$ II Système de pics : partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.889 \text{ V}$
6a	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.573 \text{ V}$, $E^{0'} = -1.479 \text{ V}$
6b	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.577 \text{ V}$, $E^{0'} = -1.504 \text{ V}$

6c	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.536$ V, $E^{0'} = -1.513$ V
6d	Partiellement irréversible, $E_{p,c} = -1.458$ V
5	I Système de pics : irréversible, $E_{p,c} = -1.470$ V II Système de pics : partiellement irréversible, $E_{p,c} = -2.124$ V
5a	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.516$ V, $E^{0'} = -1.465$ V
5b	Partiellement irréversible, $E_{p,c} = -1.515$ V
5c	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.580$ V, $E^{0'} = -1.516$ V
5d	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.545$ V, $E^{0'} = -1.492$ V
7	I Système de pics : irréversible, $E_{p,c} = -1.352$ V II Système de pics : partiellement irréversible, $E_{p,c} = -2.019$ V
7a	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.456$ V, $E^{0'} = -1.376$ V
7b	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.428$ V, $E^{0'} = -1.376$ V
7c	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.529$ V, $E^{0'} = -1.449$ V
7d	Partiellement réversible, $E_{p,c} = -1.464$ V, $E^{0'} = -1.426$ V

Pour tous les composés portant des substituants sur les atomes d'azote N-1 et N-2 du nitroindazole, un système de pics unique est observé, avec un pic cathodique et un autre pic en arrière attribuable à la réduction et à la ré-oxydation postérieure du groupe nitro.

Comme exemple de caractérisation électrochimique pour les nitroindazoles N-substitués, la figure 14 reporte les enregistrements voltamétrie cyclique à différentes vitesses de balayage pour le composé **4d** (figure 14).

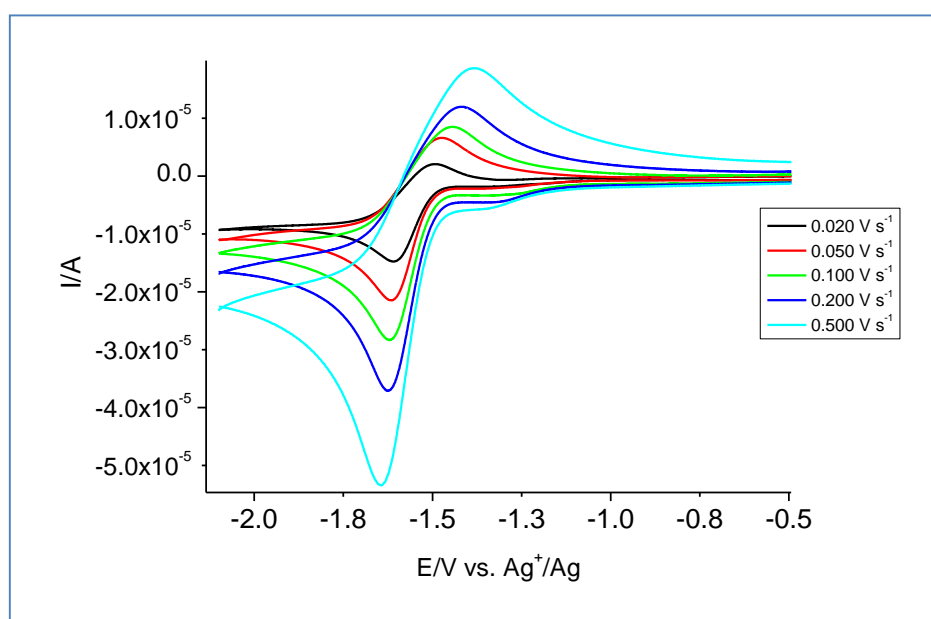


Figure 14 : La V. C. a été enregistrée à l'aide d'une électrode de Platine nue, dans une

solution d'acétonitrile contenant 0,1 M de TBAPF₆ et 2 mM de composé **4d**, aux taux de balayage énumérés dans la légende de la figure. La fenêtre de potentiel a été rétrécie vers le bas à -0,5 V, dès lors que les voltammogrammes ne montrent aucunes variations significatives importantes aux élévations des potentiels anodiques.

Un examen des valeurs des potentiels de pic cathodique a été réalisé, afin de vérifier si la position du groupe nitro, la nature et la position du groupe alkyl et la présence d'un atome de chlore pourrait avoir des effets sur la réduction du groupe nitro.

En ce qui concerne la position du groupe nitro, on a constaté que tous les 5-nitroindazoles étaient difficilement réductibles, présentant des valeurs $E_{p,c}$ plus négative que celle des 6-nitroindazoles (les valeurs de $E_{p,c}$ diffèrent par un minimum de 50 à un maximum d'environ 180 mV). Une exception à cette tendance a été observée pour les composés **6c** et **7c**, pour lesquels les potentiels cathodiques observés n'étaient pas significativement différents.

En générale, aucune différence importante n'a été trouvée, en fonction de la nature chimique du groupe alkyl présent sur le nitroindazole (méthyl ou allyl), sauf pour les composés **6c** et **6d** ou les valeurs $E_{p,c}$ diffèrent de près de 80 mV, et les composés **7c** et **7d**, tous les deux substitués sur l'atome N-2.

Une tendance très intéressante a été observée, en ce qui concerne la position du groupe alkyl. En effet, dans les 5-nitroindazoles, la présence d'un alkyl en position N-1 rend le groupe nitro difficilement réductible, alors que dans les 6-nitroindazoles le comportement est inversé, de sorte que ce sont les composés substitués en position N-2 qui sont les plus difficilement réductibles.

Enfin, des potentiels cathodiques $E_{p,c}$ beaucoup moins importants, ont été enregistrés pour les composés portant un atome de chlore en position 3 du cycle indazolique, et ce en raison de l'effet inductif attracteur du chlore.

Quant à la caractérisation électrochimique de tous les composés, seulement considérés comme un comportement électrochimique de type diffusion-limité a été observé, étant les intensités des pics de courant cathodique et anodique pertinents pour les V.C. enregistrés à différentes vitesses de balayage (0.020, 0.050, 0.100, 0.200, 0.500 V s⁻¹) dépend linéairement de la racine carrée de la vitesse de balayage (figure 15 montre à titre d'exemple, la courbe obtenue pour le composé **4d**).

Bien que très peu de documents décrivant le comportement électrochimique de dérivés nitroindazole en milieu aprotique sont présents dans la littérature, la caractérisation par Voltamétrie Cyclique des composés substitués que nous venons de décrire est en accord avec celle observée par Rodriguez et ses collaborateurs^{29a}.

Ils ont étudié les 3-alkoxy et 3-hydroxy 5-nitroindazoles en signalant un processus électronique réversible, lequel est contrôlé par diffusion et sans intervention d'adsorption, ce qui correspond à la génération du radical nitro-anion. Ce résultat est observé lorsque des phénomènes d'auto-protonation ne se produisent pas. Au contraire, un autre caractère d'origine cathodique apparaît, et correspondant à la réduction d'une espèce anionique. Ce comportement est connu pour être dû aux composés nitrés avec des fragments acides dans leur structure.

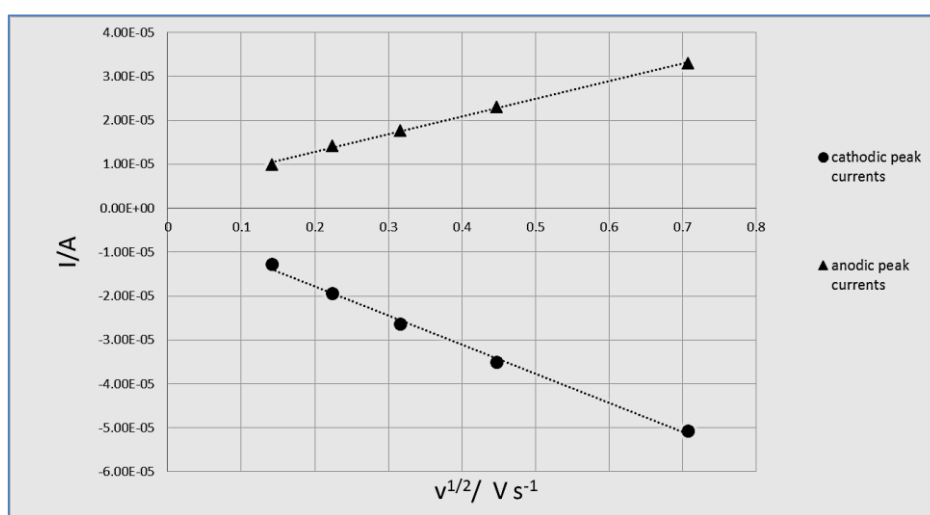


Figure 15: Dépendance des pics de courants cathodiques (sphères) et anodiques (triangles) sur la racine carrée de la vitesse de balayage v , provenant de la caractérisation par Voltamétrie Cyclique du composé **4d** et réalisées à cinq différents niveaux de balayage (0.020, 0.050, 0.100, 0.200, 0.500 $V.s^{-1}$).

Les nitroindazoles avec un atome d'hydrogène lié à l'azote N-1 (nitroindazoles non-substitués) ont montré un comportement tout à fait différent. En effet, deux systèmes de pics étaient visibles: le premier moins cathodique, affichant un comportement irréversible, et le deuxième beaucoup plus cathodique, affichant un comportement partiellement réversible.

A titre d'exemple de nitroindazoles non-substitués, la figure 16 représente les voltammères à différentes vitesses de balayage, pour le composé **4**.

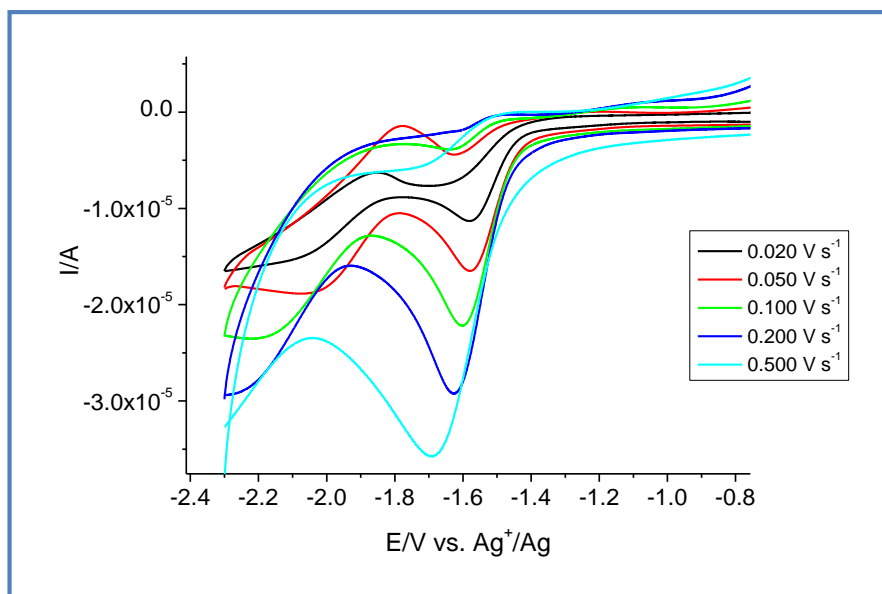


Figure 16 : VC enregistrés avec une électrode de Pt nue dans une solution d'ACN contenant 0,1 M TBAPF₆ et 2 mM du composé **4**, aux taux de balayage énumérés dans la légende de la figure. La fenêtre de potentiel a été rétrécie jusqu'à -0,80 V, dès lors que les voltamogrammes ne montrent aucune variation importante aux potentiels plus anodique que -0,80 V.

Cet argument suggère la présence de différentes espèces impliquées dans un équilibre chimique rapide résultant soit d'une interconversion, ou d'une interaction chimique forte établie entre les indazoles eux-mêmes. Dans le premier cas, un équilibre tautomérique pourrait s'établir en raison du déplacement d'un proton du cycle indazolique de N-1 à N-2. Dans le second cas, une association (dimérisation) pourrait avoir lieu entre deux molécules d'indazole grâce à une liaison hydrogène. Nous croyons, sur la base des expériences préliminaires, et d'autres résultats chimiques (données RMN et calculs DFT, voir le tableau D de la partie expérimentale), que la seconde hypothèse peut mieux justifier les données expérimentales obtenues. En outre, la capacité des indazoles à former des dimères a déjà été mise en évidence^{1f}.

Lorsqu'un nitroindazole non-substitué est dissout dans de l'acétonitrile, un équilibre entre des molécules individuelles et des espèces dimères est susceptible de s'établir rapidement, en raison d'une liaison hydrogène impliquant l'atome d'hydrogène en position N-1 d'une molécule (molécule A) et le groupe donneur (l'azote N-2 ou le groupe nitro) d'une autre molécule (molécule B). Il arrive que les groupes nitro du monomère et du dimère sont différents, d'un point de vue électrochimique. En fait, le groupe nitro du dimère est affecté par le reste du système et apparaît « activé », il est réduit à un potentiel moins négatif, produisant ainsi le premier pic cathodique irréversible. Après la réduction de ce groupe nitro, il semble que le dimère tout entier vient de disparaître, car aucun pic anodique n'est observé dans

l'analyse du potentiel postérieur (irréversibilité électrochimique). Le groupe nitro dans la molécule A n'est pratiquement pas affectée par le fait que l'atome d'hydrogène est loin en position N-1 du cycle, soit impliqué dans une liaison hydrogène. Il est donc réduit à un potentiel plus cathodique comparé au groupe nitro «activé», mais pas significativement différent de celui de la molécule unique en équilibre avec la forme dimère, donnant naissance au système de pic réversible observé.

Des expériences préliminaires réalisées à l'aide de différentes concentrations de nitroindazoles confirmeraient l'hypothèse de dimérisation. En fait, une augmentation de la concentration d'indazole conduit à une augmentation des deux pics de courant cathodique (un pic moins cathodique pour les dimères, et un autre plus cathodique pour les monomères), mais l'intensité du pic de courant en rapport avec la forme dimère augmente plus rapidement avec la concentration, en accord avec le déplacement de l'équilibre de l'association vers la forme dimérique.

IV-Conclusion

Plusieurs dérivés de l'indazole, spécialement les nitroindazoles, ont été étudiés car ils représentent des composés hétérocycliques intéressants tant sur le plan chimique que pharmacologique.

Nous avons examiné en particulier, le comportement RMN, RSE et V.C. de différents dérivés de 5- et 6-nitroindazoles. Les calculs DFT ont été en mesure de nous donner une représentation claire de la distribution électronique dans les molécules étudiées, utile pour comprendre les données expérimentales RMN ainsi que le processus de réduction des groupes nitro. Par ailleurs, un bon ajustement a été trouvé entre les résultats expérimentaux et les calculs DFT.

Partie Expérimentale

Les spectres RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés à 600 MHz et 150.82 MHz, respectivement, dans le CDCl_3 et le DMSO. Les déplacements chimiques sont indiqués en δ (ppm) par rapport au solvant CDCl_3 (7,26 et 77,0 ppm pour les spectres ^1H et RMN ^{13}C , respectivement). Les constantes de couplage sont rapportées en Hertz (Hz). Les multiplicités de signaux RMN ^{13}C ont été affectées par la méthode de renforcement sans distorsion par transfert de polarisation (DEPT) et, dans certains cas, par analyse du gradient de cohérence quantique hétéronucléaire unique (g- HSQC) et/ou du gradient de corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples (HMBC).

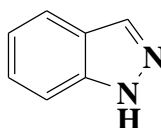
Les spectres RSE des anions radicalaires, obtenus à partir de la réduction d'un unique électron des dérivés nitroindazolés, ont été enregistrés à température ambiante dans l'acétonitrile (ACN, 0.1 M dans le perchlorate de tétrabutylammonium, comme électrolyte support) en appliquant le potentiel de réduction correspondant (E^0_1). Dans tous les cas étudiés, l'absorption d'électrons conduit à la formation de signaux RSE très intenses.

Les mesures de Voltamétrie Cyclique (CV) ont été effectuées sous atmosphère d'azote, à température ambiante, dans une solution d'acétonitrile (provenant de Chromanorm Prolabo, qualité HPLC, fraîchement distillé sur CaH_2) contenant 0,1 M d'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium (TBAPF_6) comme électrolyte support, avec le composé étudié à une concentration d'environ 2 mM. Les voltammogrammes ont été enregistrés en utilisant un Autolab PGSTAT 20 (Metrohm, Utrecht, Pays-Bas) potentiostat / galvanostat contrôlé par ordinateur via le logiciel GPES. Un seul compartiment, à trois cellules d'électrodes a été employé. L'électrode de travail est une électrode à disque de Platine (1,6 mm de diamètre, provenant de BASi, West Lafayette, Indiana), la contre-électrode est un fil de Platine. L'électrode de référence est une électrode Ag^+/Ag , avec un fil d'argent immergé dans une solution de 0,1 M d' AgNO_3 et 0,1 M TBAPF_6 dans de l'ACN distillé, et une jonction externe contenant 0,1 M de TBAPF_6 dans de l'ACN distillé entravant la libération des ions Ag^+ dans la solution de travail. Tous les potentiels, indiqués dans cette étude, sont rapportés par rapport à cette électrode de référence. La stabilité du potentiel de l'électrode de référence a été contrôlée tous les jours, en effectuant un voltamètre cyclique dans une solution de 2 mM de ferrocène, dans le même électrolyte et solvant utilisé pour toutes les mesures. Avant les expériences, la surface de l'électrode de travail a été polie d'abord, sur un papier de verre fin humide, puis avec une suspension d'alumine sur un chiffon de polissage humide.

La surface de l'électrode a été soigneusement rincée après chaque étape. Une autre étape de polissage a été réalisée par voie électrochimique, en effectuant 250 cycles dans une solution à 0.1 M d'H₂SO₄, à 1 V s⁻¹. Pour tous les composés testés les valeurs des pics cathodiques (E_{pc}) et anodiques (E_{pa}), enregistrés à 0,02 V s⁻¹ sont rapportés. Quand un couple redox affichait un comportement réversible ou quasi-réversible, la valeur du potentiel formel (E°') est également calculée à partir de la demi-somme des potentiels de pics cathodiques et anodiques.

L'indazole (**1**)* est disponible sur le marché. Les procédures générales pour la synthèse des autres dérivés nitrés sont décrites ci-dessous.

1H-indazole (**1**)*



PF : 145-148 °C

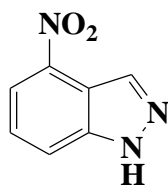
RMN¹H (CDCl₃): δ 8.14 (d, 1H, H-3, J= 0.9 Hz), 7.79 (ddd, 1H, H-4, J₁= 8.2 Hz, J₂ = 0.9 Hz, J₃= 0.9 Hz), 7.19 (ddd, 1H, H-5, J₁= 8.3 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃= 0.9 Hz), 7.40 (ddd, 1H, H-6, J₁= 8.3 Hz, J₂ = 8.2 Hz, J₃= 0.9 Hz), 7.52 (ddd, 1H, H-7, J₁= 8.3 Hz, J₂= 1.8 Hz, J₃= 0.9 Hz), 10.92 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 134.8 (C-3), 120.8 (C-4), 120.9 (C-5), 126.8 (C-6), 109.7 (C-7), 140.1 (C-7a), 123.2 (C-3a).

1) Procédure générale pour la synthèse des nitroindazoles

On dissout 10 g (66 mmol) de 3(4) (5) (6)-nitro-2-méthylaniline dans 500 ml d'acide acétique. On ajoute goutte à goutte la quantité équivalente du nitrite de sodium dissoute dans un minimum d'eau (5-10 ml). Après 12 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 redissout. La solution est filtrée à chaud, le précipité formé est recristallisé dans l'éthanol.

4-nitro-1H-indazole (2)

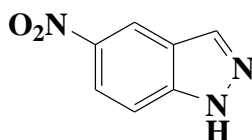


Rendement: 85%

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

RMN¹³C (CDCl₃): δ 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-1H-indazole (4)



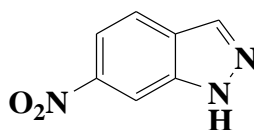
Rendement : 80%

PF : 195-200 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H, H-3), 8.78 (s, 1H, H-4), 8.32 (dd, 1H, H-6, $J_1= 9.1$ Hz, $J_2= 1.7$ Hz), 7.59 (d, 1H, H-7, $J= 9.1$ Hz), 10.39 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 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-1H-indazole (5)



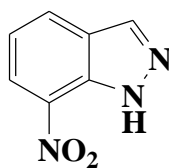
Rendement: 88%

PF: 180-182 °C

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

RMN¹³C (CDCl₃): δ 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-1H-indazole (3)



Rendement: 74 %

PF : 185-186 °C

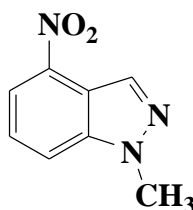
RMN¹H (CDCl₃): δ 8.30 (s, 1H, H-3), 8.17 (d, 1H, H-4, J= 7.9 Hz), 7.34 (t, 1H, H-5, J= 7.9 Hz), 8.37 (d, 1H, H-6, J= 7.5 Hz), 11.53 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 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).

2) Procédure générale pour la synthèse des N-alkyl-nitroindazoles

1 g (6.13mmol) de 4(5) (6) (7)-nitroindazole est dissout dans 15 ml d'acétone pure, on ajoute 0,38 g (6,74mmol) d'hydroxyde de potassium, puis on laisse le mélange sous agitation pendant 15 min. Ensuite, on ajoute la quantité équivalente d'agent alkylant (iodométhane ou bromure d'allyle) avec un léger excès (10%) (6,74mmol). A la fin de la réaction (test CCM), le mélange réactionnel est filtré, pour retirer la base, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

1-Méthyl-4-nitro-1H-indazole (2a)



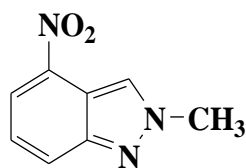
Rendement: 63 %

PF: 123-125 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.60 (s, 1H, H-3), 8.10 (d, 1H, H-5, J= 7.6 Hz), 7.49 (t, 1H, H-6, J= 8.3 Hz), 7.75 (d, 1H, H-7, J= 7.6 Hz), 4.16 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 132.4 (C-3), 140.6 (C-4), 118.0 (C-5), 125.3 (C-6), 116.0 (C-7), 141.4 (C-7a), 116.9 (C-3a), 36.0 (NCH₃).

2-Méthyl-4-nitro-2H-indazole (2c)



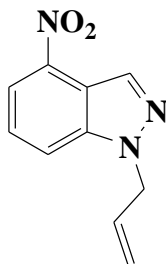
Rendement: 28 %

PF: 75-77 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.54 (s, 1H, H-3), 8.17 (d, 1H, H-5, J= 7.6 Hz), 7.39 (dd, 1H, H-6, J₁= 8.4 Hz, J₂= 7.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 4.31 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.3 (C-3), 140.5 (C-4), 120.5 (C-5), 125.8 (C-6), 125.2 (C-7), 150.0 (C-7a), 115.1 (C-3a), 40.9 (NCH₃).

1-Allyl-4-nitro-1H-indazole (2b)



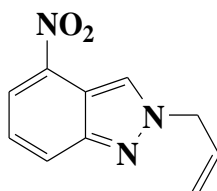
Rendement: 58 %

PF: 63-65 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.62 (s, 1H, H-3), 8.14 (d, 1H, H-5, J= 8.15Hz), 7.49 (t, 1H, H-6, J= 8.2 Hz), 7.77 (dd, 1H, H-7, J= 8.2 Hz), 5.11 (m, 2H, NCH₂), 6.00-6.10 (m, 1H, =CH), 5.16-5.28 (m, 2H, =CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 132.9 (C-3), 140.7 (C-4), 118.2 (C-5), 125.4 (C-6), 116.4 (C-7), 141.0 (C-7a), 117.3 (C-3a), 52.3 (NCH₂), 132.0 (=CH), 118.5 (=CH₂).

2-Allyl-4-nitro-2H-indazole (2d)



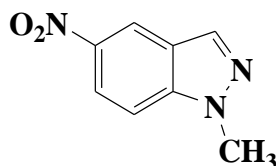
Rendement: 37 %

PF: 68-70 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H, H-3), 8.06 (d, 1H, H-5, J= 7.7Hz), 7.30 (t, 1H, H-6, J= 8.7 Hz), 7.99 (d, 1H, H-7, J= 7.8 Hz), 5.06 (m, 2H, NCH₂), 6.05-6.14(m, 1H, =CH), 5.30-5.37 (m, 2H, =CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.1 (C-3), 140.4 (C-4), 120.3 (C-5), 124.0 (C-6), 125.8 (C-7), 149.6 (C-7a), 114.7 (C-3a), 56.4 (NCH₂), 131.3 (=CH), 120.2 (=CH₂).

1-Méthyl-5-nitro-1H-indazole (4a)



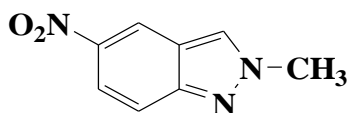
Rendement: 48 %

PF: 139-141 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.16 (d, 1H, H-3), 8.68 (d, 1H, H-4, J= 1.9 Hz), 8.24 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.3 Hz, J₂= 1.9 Hz), 7.44 (d, 1H, H-7, J= 9.3 Hz), 4.12 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 135.5 (C-3), 118.8 (C-4), 142.2 (C-5), 121.3 (C-6), 109.1 (C-7), 141.4 (C-7a), 123.0 (C-3a), 35.9 (NCH₃).

2-Méthyl-5-nitro-2H-indazole (4c)



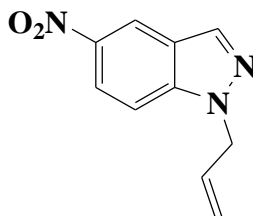
Rendement: 30 %

PF: 112-114 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.18 (d, 1H, H-3), 8.67 (dd, 1H, J₁= 2.2 Hz, J₂= 0.6 Hz), 8.04 (dd, 1H, J₁= 9.6 Hz, J₂= 2.2 Hz), 7.69 (dd, 1H, J₁= 9.6 Hz, J₂= 0.6 Hz), 4.26 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 127.7 (C-3), 120.1 (C-4), 42.9 (C-5), 119.1 (C-6), 118.1 (C-7), 149.9 (C-7a), 120.3 (C-3a), 40.9 (NCH₃).

1-Allyl-5-nitro-1H-indazole (4b)



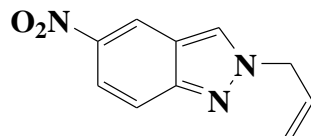
Rendement: 60 %

PF: 57-59 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.22 (d, 1H, H-3), 8.74 (d, 1H, H-4, J= 2.0 Hz), 8.27 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.3 Hz, J₂= 2.0 Hz), 7.47 (d, 1H, H-7, J= 9.3 Hz), 6.01-6.08 (m, 1H), 5.30 (d, 1H, J= 10.3 Hz), 5.17 (d, 1H, J= 17.2 Hz), 5.08 (dm, 2H, J= 6.4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 135.8 (C-3), 118.8 (C-4), 141.0 (C-5), 121.2 (C-6), 109.5 (C-7), 142.2 (C-7a), 123.2 (C-3a), 52.1 (NCH₂), 131.7 (=CH), 118.4 (=CH₂).

2-Allyl-5-nitro-2H-indazole (4d)



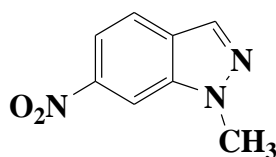
Rendement: 30 %

PF: 46-48 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H, H-3), 8.59 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.94 (dd, 1H, J= 9.4 Hz, J= 2.2 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 9.4 Hz), 6.02-6.11 (m, 1H), 5.33 (dm, 1H, J= 10.1 Hz), 5.30 (dm, 1H, J= 17.0 Hz), 5.02 (dt, 2H, J₁= 6.4 Hz, J₂= 1.0 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 126.7 (C-3), 119.2 (C-4), 142.7 (C-5), 119.8 (C-6), 118.1 (C-7), 149.5 (C-7a), 119.9 (C-3a), 56.4 (NCH₂), 131.0 (=CH), 120.3 (=CH₂).

1-Méthyl-6-nitro-1H-indazole (5a)



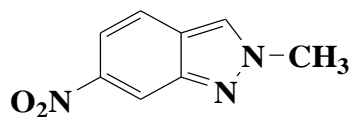
Rendement: 47 %

PF: 123-125 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.08 (d, H-3, J= 0.9 Hz), 7.81 (d, H-4, J= 8.8 Hz), 7.98 (dd, H-5, J₁= 8.8 Hz, J₂= 1.8 Hz), 8.36 (dd, H-7, J= 1.8 Hz, J= 0.9 Hz), 4.17 (CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 133.1 (C-3), 121.7 (C-4), 115.2 (C-5), 146.4 (C-6), 105.7 (C-7), 138.5 (C-7a), 127.0 (C-3a), 36.0 (NCH₃).

2-Méthyl-6-nitro-2H-indazole (5c)



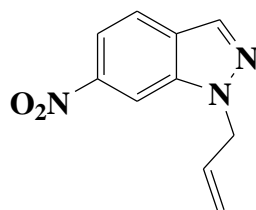
Rendement : 28 %

PF: 68-70 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.02 (d, H-3, J= 0.9 Hz), 7.72 (dd, H-4, J₁= 9.1 Hz, J₂= 0.5 Hz), 7.85 (dd, H-5, J₁= 9.1 Hz, J₂= 2.0 Hz), 8.63 (ddd, H-7, J₁= 2.2Hz, J₂= 0.5 Hz, J₃~ 0.5 Hz), 4.29 (CH₃)

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.5 (C-3), 121.2 (C-4), 115.6(C-5), 146.4 (C-6), 115.2 (C-7), 146.9 (C-7a), 124.6 (C-3a), 41.0 (NCH₃).

1-Allyl-6-nitro-1*H*-indazole (5b)



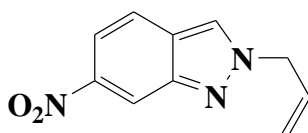
Rendement: 40 %

PF: 56-58 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.13 (d, 1H, H-3), 7.84 (d, 1H, H-4, J= 8.9 Hz), 8.01 (dm, 1H, H-5, J= 8.9 Hz), 8.37 (s, 1H, H-7), 6.01-6.10 (m, 1H), 5.30 (dm, 1H, J= 10.4 Hz), 5.19 (dm, 1H, J= 17.4 Hz), 5.12 (dm, 2H, J= 5.7 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 133.5 (C-3), 121.8 (C-4), 115.4 (C-5), 146.3 (C-6), 106.0 (C-7), 138.0 (C-7a), 127.2 (C-3a), 52.1 (NCH₂), 131.8 (=CH), 118.5 (=CH₂).

2-Allyl-6-nitro-2*H*-indazole (5d)



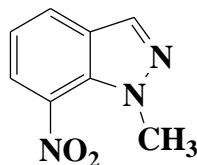
Rendement: 32 %

PF: 48-50 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H, H-3), 7.74 (dd, 1H, H-4, J₁= 9.1 Hz, J₂= 1.9 Hz), 7.87 (dd, 1H, H-5, J₁= 9.1 Hz, J₂= 0.8 Hz), 8.67 (dd, 1H, H-7, J₁= 1.9 Hz, J₂= 0.8 Hz), 6.09-6.18 (m, 1H), 5.40 (dq, 1H, J₁= 10.2 Hz, J₂= 1.2 Hz), 5.36 (dq, 1H, J₁= 17.0 Hz, J₂= 0.7 Hz), 5.11 (dt, 2H, J₁= 6.2 Hz, J₂= 1.4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 123.6 (C-3), 121.4 (C-4), 115.7 (C-5), 146.5 (C-6), 115.5 (C-7), 146.8 (C-7a), 124.4 (C-3a), 56.8 (NCH₂), 131.3 (=CH), 120.5 (=CH₂).

1-Méthyl-7-nitro-1*H*-indazole (3a)



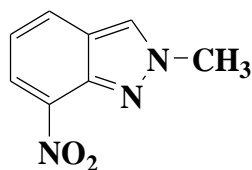
Rendement: 42 %

PF: 98-100 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H, H-3), 8.01 (dd, 1H, H-4, J₁= 7.7 Hz, J₂= 0.8 Hz), 7.21 (t, 1H, H-5, J= 7.8 Hz), 8.10 (dd, 1H, H-6, J= 7.9, J₂= 0.8 Hz), 4.24 (s, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 134.0 (C-3), 127.9 (C-4), 119.7 (C-5), 124.6 (C-6), 135.1 (C-7), 131.1 (C-7a), 128.9 (C-3a), 40.9 (CH₃).

2-Méthyl-7-nitro-2H-indazole (3c)



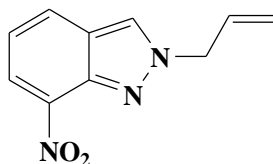
Rendement: 38 %

PF: 132- 134 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.18 (s, 1H, H-3), 8.01 (d, 1H, H-4, J= 8.0 Hz), 7.15 (t, 1H, H-5, J= 8.0 Hz), 8.28 (d, 1H, H-6, J= 7.6 Hz), 4.32 (s, 3H, CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 126.2 (C-3), 128.8 (C-4), 120.0 (C-5), 125.0 (C-6), 137.1 (C-7), 140.6 (C-7a), 125.6 (C-3a), 41.0 (CH₃).

2-Allyl-7-nitro-2H-indazole (3d)



Rendement: 42 %

PF: 84-85 °C

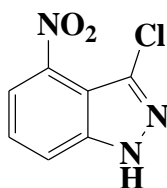
RMN¹H (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H, H-3), 8.02 (d, 1H, H-4, J= 8.6 Hz), 7.16 (t, 1H, H-5, J= 7.8 Hz), 8.30 (d, 1H, H-6, J= 7.7 Hz), 5.16 (m, 2H, NCH₂), 6.10-6.18 (m, 1H, =CH), 5.35-5.41 (m, 2H, =CH₂).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.9 (C-3), 128.8 (C-4), 120.0 (C-5), 125.1 (C-6), 137.4 (C-7), 140.5 (C-7a), 125.6 (C-3a), 56.7 (NCH₂), 120.7 (=CH₂), 131.3 (=CH).

3) Procédure générale pour la synthèse des 3-chloro-nitroindazoles

1g de 4(5) (6) (7)-Nitroindazole (6.12 mmol) est dissout dans l'acétonitrile pure (20 ml). Le N-chlorosuccinimide (6.74 mmol) est ajouté à la solution, puis le mélange réactionnel est mis à reflux. A la fin de la réaction (test CCM), le solvant est évaporé sous vide et le résidu lavé avec de l'eau (2* 100 ml), ensuite filtré et séché. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

3-chloro-4-nitro-1H-indazole (8)



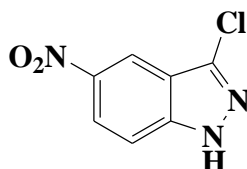
Rendement: 82 %

PF: 178-180 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.91 (d, 1H, H-5, J= 7.3 Hz), 7.55 (t, 1H, H-6, J= 7.8 Hz), 7.78 (d, 1H, H-7, J= 8.2 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 133.9 (C-3), 142.5 (C-4), 119.0 (C-5), 127.1 (C-6), 115.9 (C-7), 143.0 (C-7a), 112.1 (C-3a).

3-chloro-5-nitro-1H-indazole (6)



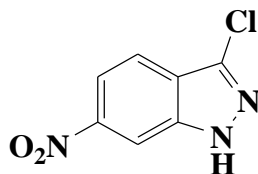
Rendement : 70 %

PF : 208-210 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.72 (d, 1H, H-4, J= 1.6 Hz), 8.36 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.2 Hz, J₂= 2.1 Hz), 7.57 (d, 1H, H-7, J= 9.2 Hz), 10.19 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 138.4 (C-3), 117.6 (C-4), 143.0 (C-5), 123.2 (C-6), 110.7 (C-7), 143.2 (C-7a), 120.3(C-3a).

3-chloro-6-nitro-1H-indazole (7)



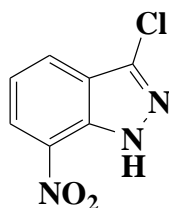
Rendement: 75 %

PF: 206-208 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.86 (d, 1H, H-4, J= 8.9 Hz), 8.12 (dd, 1H, H-5, J₁= 8.9 Hz, J₂= 1.2 Hz), 8.46 (d, 1H, H-7, J= 1.2 Hz), 10.47 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 136.2 (C-3), 120.9 (C-4), 116.6 (C-5), 147.9 (C-6), 107.0 (C-7), 139.9 (C-7a), 123.8 (C-3a).

3-chloro-7-nitro-1H-indazole (9)



Rendement: 67 %

PF: 167-169 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.10 (d, 1H, H-4, J= 7.8 Hz), 7.40 (t, 1H, H-5, J= 7.8 Hz), 8.41 (d, 1H, H-6, J= 7.9 Hz), 11.32 (s, 1H, NH).

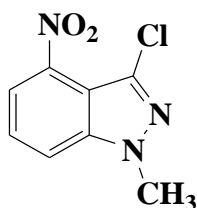
RMN¹³C (CDCl₃): δ 137.4 (C-3), 128.1 (C-4), 121.2 (C-5), 125.0 (C-6), 132.5 (C-7), 134.0 (C-3a), 124.3 (C-7a),

4) Procédure générale pour la synthèse des 3-chloro-N-alkyl-nitroindazoles

1 g (5.1 mmol) de 3-chloro- 4(5) (6) (7)-nitroindazole est dissout dans 15 ml d'acétone pure, on ajoute 0,34 g (5,57mmol) d'hydroxyde de potassium, puis on laisse le mélange sous agitation pendant 15 min. Ensuite, on ajoute la quantité équivalente d'agent alkylant (iodométhane ou bromure d'allyle) avec un léger excès (10%) (5.57 mmol).

Le mélange est enfin laissé sous agitation à température ambiante. A la fin de la réaction (test CCM), le milieu réactionnel est filtré pour retirer la base, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

3-Chloro-1-méthyl-4-nitro-1H-indazole (8a)



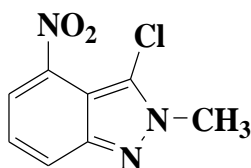
Rendement: 68 %

PF: 99-101 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.83 (d, 1H, H-5, J= 7.4 Hz), 7.49 (t, 1H, H-6, J= 8.1 Hz), 7.67 (d, 1H, H-7, J= 8.6 Hz), 4.10 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 130.7 (C-3), 142.2 (C-4), 118.5(C-5), 126.3 (C-6), 115.2 (C-7), 142.7 (C-7a), 112.1 (C-3a), 36.3 (NCH₃).

3-Chloro-2-méthyl-4-nitro-1H-indazole (8c)



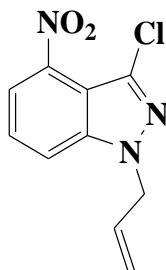
Rendement: 25 %

Solide jaune

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.00 (dd, 1H, H-5, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 0.5$ Hz), 7.96 (dd, 1H, H-6, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 0.5$ Hz), 7.35 (dd, 1H, H-7, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 7.7$ Hz), 4.24 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 120.6 (C-3), 141.4 (C-4), 121.4 (C-5), 124.5 (C-6), 125.4 (C-7), 148.9 (C-7a), 110.3 (C-3a), 38.9 (NCH₃).

1-Allyl-3-Chloro-4-nitro-1H-indazole (8b)



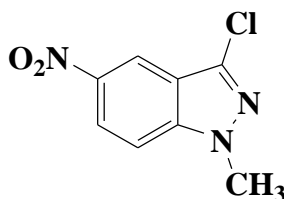
Rendement: 62 %

PF: 139-140 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.81 (d, 1H, H-5, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (d, 1H, H-6, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (dd, 1H, H-7, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 5.02 (dt, 2H, NCH₂), 5.94-6.03 (m, 1H, =CH), 5.18 (dq, CH), 5.27 (dq, CH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 131.0 (C-3), 142.1 (C-4), 118.6 (C-5), 126.3 (C-6), 115.5 (C-7), 142.2 (C-7a), 112.3 (C-3a), 52.4 (NCH₂), 131.2 (=CH), 119.0 (=CH₂).

3-chloro-1-Méthyl-5-nitro-1H-indazole (6a)



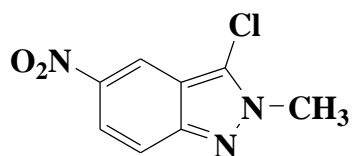
Rendement: 58 %

PF: 197-199 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.65 (d, 1H, H-4, $J = 2.1$ Hz), 8.31 (dd, 1H, H-6, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz), 7.44 (d, 1H, H-7, $J = 9.2$ Hz), 4.10 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 135.8 (C-3), 117.8 (C-4), 142.6 (C-5), 122.5 (C-6), 109.9 (C-7), 142.8 (C-7a), 120.5 (C-3a), 36.4 (NCH₃).

3-chloro-2-Méthyl-5-nitro-1H-indazole (6c)



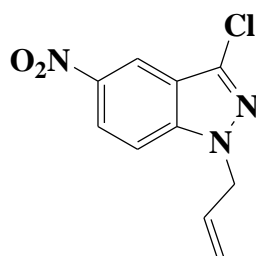
Rendement: 38 %

PF: 140-142 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.57 (d, 1H, H-4, J= 2.0 Hz), 8.06 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.6 Hz, J₂= 2.0 Hz), 7.65 (d, 1H, H-7, J= 9.6 Hz), 4.20 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.6 (C-3), 117.8 (C-4), 143.2 (C-5), 120.9 (C-6), 118.8 (C-7), 148.6 (C-7a), 117.5 (C-3a), 38.1 (NCH₃).

1-Allyl-3-chloro-5-nitro-1H-indazole (6b)



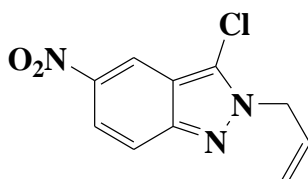
Rendement: 56 %

PF: 44-46 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.61 (d, 1H, H-4, J= 2.0 Hz), 8.26 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.4 Hz, J₂= 2.0 Hz), 7.46 (d, 1H, H-7, J= 9.4 Hz), 5.96-6.05 (m, 1H), 5.30 (dm, 1H, J= 10.23 Hz), 5.22 (dm, 1H, J= 17.1 Hz), 5.00 (dt, 2H, J= 1.5 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 136.0 (C-3), 117.7 (C-4), 142.3 (C-5), 122.4 (C-6), 110.2 (C-7), 142.6 (C-7a), 120.7 (C-3a), 52.5 (NCH₂), 131.2 (=CH), 119.1 (=CH₂).

2-Allyl-3-chloro-5-nitro-1H-indazole (6d)



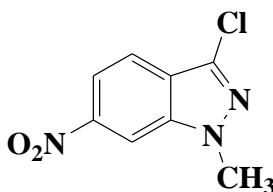
Rendement: 30 %

PF: 58-60 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 8.66 (dd, 1H, H-4, J₁= 2.1 Hz, J₂= 0.6 Hz), 8.12 (dd, 1H, H-6, J₁= 9.4 Hz, J₂= 2.1 Hz), 7.73 (dd, 1H, H-7, J₁= 9.4 Hz, J₂= 0.6 Hz), 6.00-6.12 (m, 1H), 5.37 (dm, 1H, J= 10.3 Hz), 5.26 (dm, 1H, J= 17.0 Hz), 5.11 (dt, 2H, J₁= 5.9 Hz, J₂= 1.5 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 124.3 (C-3), 118.0 (C-4), 143.4 (C-5), 121.2 (C-6), 119.2 (C-7), 148.9 (C-7a), 117.7 (C-3a), 53.6 (NCH₂), 130.2 (=CH), 120.0 (=CH₂).

3-chloro-1-Méthyl-6-nitro-1H-indazole (7a)



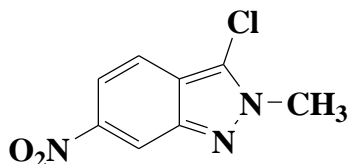
Rendement: 58 %

PF: 167-169 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.75 (d, H-4, J= 8.9 Hz), 8.01 (dd, H-5, J₁= 8.9 Hz, J₂= 1.9 Hz), 8.33 (d, H-7, J= 1.9 Hz), 4.13 (CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 133.1 (C-3), 120.8 (C-4), 115.8(C-5), 147.3 (C-6), 106.2 (C-7), 139.8 (C-7a), 124.0 (C-3a), 36.3 (NCH₃).

3-chloro-2-Méthyl-6-nitro-1H-indazole (7c)

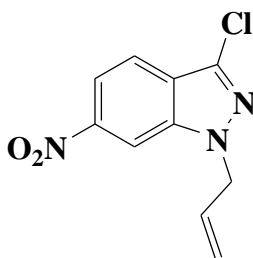


Rendement: 30 %

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.64 (d, H-4, J= 9.2 Hz), 7.88 (dd, H-5, J₁= 9.2 Hz, J₂= 1.8 Hz), 8.59 (d, H-7, J= 1.8 Hz), 4.22 (CH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 121.3 (C-3), 120.1 (C-4), 116.1 (C-5), 147.2 (C-6), 115.8 (C-7), 145.6 (C-7a), 121.2 (C-3a), 38.3 (NCH₃),

1-Allyl-3-chloro-6-nitro-1H-indazole (7b)



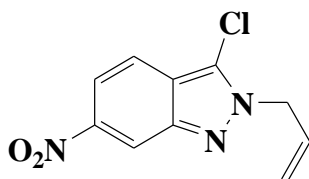
Rendement: 56 %

PF: 80-82 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.81 (dd, 1H, H-4, J₁= 9.1 Hz, J₂= 0.6 Hz), 8.06 (dd, 1H, H-5, J₁= 9.1 Hz, J₂= 1.9 Hz), 8.35 (dd, 1H, H-7, J₁= 1.9 Hz, J₂= 0.6 Hz), 5.98-6.10 (m, 1H), 5.33 (dm, 1H, J= 10.2 Hz), 5.26 (dm, 1H, J= 17.1 Hz), 5.06 (dt, 2H, J₁= 5.8 Hz, J₂= 1.4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 133.5 (C-3), 120.8 (C-4), 115.9 (C-5), 147.2 (C-6), 106.4 (C-7), 139.3 (C-7a), 124.2 (C-3a), 52.5 (NCH₂), 131.3 (=CH), 119.1 (=CH₂).

2-Allyl-3-chloro-6-nitro-1H-indazole (7d)



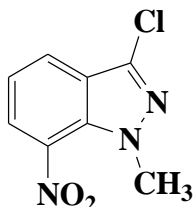
Rendement: 27 %

PF: 72-74 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.67 (d, 1H, H-4, J= 9.4 Hz), 7.91 (dd, 1H, H-5, J₁= 9.4 Hz, J₂= 1,9 Hz), 8.64 (d, 1H, H-7, J= 1.9 Hz), 6.02-6.10 (m, 1H), 5.36 (dm, 1H, J= 10.3 Hz), 5.24 (dm, 1H, J= 17.2 Hz), 5.13 (dt, 2H, J₁= 5.9 Hz, J₂= 1.4 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 121.3 (C-3), 120.2 (C-4), 116.2 (C-5), 147.2 (C-6), 116.0 (C-7), 145.9 (C-7a), 120.9 (C-3a), 53.8 (NCH₂), 130.3 (=CH), 119.9 (=CH₂).

3-chloro-1-Méthyl-7-nitro-1H-indazole (9a)



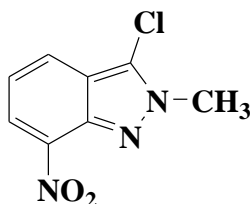
Rendement: 59 %

PF: 148-150 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.95 (d, 1H, H-4, J= 7.7 Hz), 7.27 (t, 1H, H-5, J= 7.7 Hz), 8.16 (d, 1H, H-6, J= 7.7 Hz), 4.19 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 132.4 (C-3), 126.7 (C-4), 120.3 (C-5), 125.8 (C-6), 135.2 (C-7), 134.4 (C-7a), 125.7 (C-3a), 41.3 (NCH₃).

3-chloro-2-Méthyl-7-nitro-1H-indazole (9c)



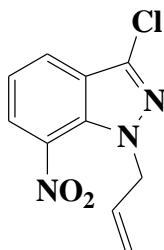
Rendement: 34 %

PF: 101-103 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.93 (dd, 1H, H-4, J₁= 8.2 Hz, J₂= 0.9 Hz), 7.22 (dd, 1H, H-5, J₁= 8.2 Hz, J₂= 7.6 Hz), 8.35 (dd, 1H, H-6, J₁= 8.2 Hz, J₂= 7.6 Hz), 4.28 (s, 3H, NCH₃).

RMN¹³C (CDCl₃) : δ 123.3 (C-3), 127.2 (C-4), 120.5 (C-5), 126.1 (C-6), 137.3 (C-7), 139.7 (C-7a), 122.4 (C-3a), 38.2 (NCH₃).

1-Allyl-3-chloro-7-nitro-1H-indazole (9b)



Rendement: 27 %

PF: 39-40 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.98 (d, 1H, H-4, J= 8.2 Hz), 7.30 (t, 1H, H-5, J= 8.0 Hz), 8.14 (d, 1H, H-6, J= 7.9 Hz), 5.21 (d, 2H, NCH₂), 5.81-5.90 (m, 1H), 4.97 (d, CH), 5.14 (d, CH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 131.7 (C-3), 126.7 (C-4), 120.6 (C-5), 125.8 (C-6), 135.6 (C-7), 135.0 (C-7a), 126.0 (C-3a), 55.8 (NCH₂), 132.4 (=CH), 118.4 (=CH₂).

Outils Informatiques

Tous les calculs DFT signalés ont été réalisés avec les séries gaussiennes 09 des programmes³⁰ utilisant le fonctionnel M06-2X³¹ et l'ensemble des bases 6-311 ++ G **³². Les géométries des différents points critiques sur le potentiel de surface ont été entièrement optimisées avec la méthode du gradient, disponible dans les gaussiennes 09. Les fréquences vibrationnelles harmoniques ont été calculées pour évaluer la nature de l'ensemble des points critiques. Les analyses RMN et RSE ont été réalisées respectivement dans le chloroforme deutéré et dans l'acétonitrile. Les effets des solvants ont été pris en compte lors de l'optimisation en utilisant le modèle de continuum polarisable (MCP), la variante de formalisme de l'équation intégrale (MCP-FEI)³³. Une valeur de 4,7113 a été employée pour la constante diélectrique ϵ de chloroforme et de 35,688 pour acétonitrile. Les tenseurs de blindage RMN ont été calculés avec la méthode des orbitales atomique à calibres indépendants (OAGI)³⁴. Les densités de spins d'iso-surfaces sont été tracées à l'aide d'une iso-valeur de 0,004 $e a_0^{-3}$.

30) *Gaussian 09, Revision A.02* : Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, M. J., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, Ö.; Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J., Fox, D. J. *Gaussian, Inc., Wallingford, CT. 2009*.

31) Zhao, Y., Truhlar, D. G. *Theory Chem. Acc.* **2008**, 120, 215-241.

32) Frisch, M. J., Pople, J. A., Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 3265-3269.

33) Tomasi, J., Mennucci, B., Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999-3094.

34) Wolinski, K., Hilton, J. F., Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8251-8260.

Tableaux A-G

Tableau A : Données calculées RMN ¹³C de l'indazole (1), 5-nitroindazole (4), 6-nitroindazole (5) et leurs dérivés 3-chloro (6 et 7).

Entrées	composés	C-3 (Δδ)	C-4 (Δδ)	C-5 (Δδ)	C-6 (Δδ)	C-7 (Δδ)	C-7a (Δδ)	C-3a (Δδ)
1	Indazole (1)	134.8	123.0	121.8	129.0	108.7	139.4	123.4
2	5-NO₂ (4)	138.8	120.7	143.8	122.9	109.1	142.0	122.2
		(+4.0)	(-2.4)	(+22)	(-6.1)	(+0.4)	(+2.6)	(-1.3)
3	6-NO₂ (5)	135.3	123.6	115.2	148.5	105.4	137.3	127.5
		(+0.4)	(+0.6)	(-6.6)	(+19.5)	(-3.3)	(-2.1)	(+4.1)
4	5-NO₂-3-Cl (6)	139.3	119.3	144.3	124.5	110.3	143.1	119.0
		(+4.5)	(-3.7)	(+22.5)	(-4.5)	(+1.6)	(+3.7)	(-4.5)
5	6-NO₂-3-Cl (7)	135.3	122.6	116.1	149.9	106.9	138.7	123.9
		(+0.5)	(-0.4)	(-5.7)	(+20.8)	(-1.8)	(-0.7)	(+0.4)

Tableau B : Longueur calculées des liaisons de l'indazole (1), 5-nitroindazole (4), 6-nitroindazole (5) et leurs dérivés 3-chloro (6 et 7).

<u>Liaisons</u>	Indazole (1)	5-NO ₂ (4)	6-NO ₂ (5)	5-NO ₂ -3-Cl (6)	6-NO ₂ -3-Cl (7)
N-2-C-3	1.313	1.310 (-0.003)	1.314 (0.001)	1.303 (-0.010)	1.306 (-0.007)
C-3-C-3a	1.429	1.430 (0.001)	1.427 (-0.002)	1.427 (-0.002)	1.424 (-0.005)
C-3a-C-4	1.406	1.398 (-0.008)	1.406 (0.000)	1.396 (-0.010)	1.403 (-0.003)
C-4-C-5	1.378	1.377 (-0.001)	1.376 (-0.002)	1.377 (-0.001)	1.375 (-0.003)
C-5-C-6	1.416	1.412 (-0.004)	1.409 (-0.007)	1.412 (-0.004)	1.410 (-0.006)
C-6-C-7	1.378	1.373 (-0.005)	1.376 (-0.002)	1.373 (-0.005)	1.376 (-0.002)
C-7-C-7a	1.404	1.406 (0.002)	1.398 (-0.006)	1.406 (0.002)	1.399 (-0.005)
C-7a-C-3a	1.409	1.412 (0.003)	1.411 (-0.002)	1.411 (0.002)	1.409 (0.000)
C-7a-N-1	1.362	1.354 (-0.008)	1.360 (-0.002)	1.355 (-0.007)	1.360 (-0.002)
N-1-N-2	1.348	1.351 (0.003)	1.344 (-0.004)	1.352 (0.004)	1.345 (-0.003)

Tableau C : Données calculées RMN ^{13}C du 5-nitroindazole (4), 6-nitroindazole (5) et leurs dérivés substitués 1- et 2-alkyl.

Entrées	composés	C-3 ($\Delta\delta$)	C-4 ($\Delta\delta$)	C-5 ($\Delta\delta$)	C-6 ($\Delta\delta$)	C-7 ($\Delta\delta$)	C-7a ($\Delta\delta$)	C-3a ($\Delta\delta$)
1	4	138.8	120.7	143.8	122.9	109.1	142.0	122.2
2	4a	135.9 (-2.8)	121.0 (+0.3)	143.5 (-0.3)	122.3 (-0.6)	108.3 (-0.8)	142.2 (+0.1)	123.4 (+1.3)
3	4b	137.0 (-1.8)	120.9 (+0.2)	143.8 (0.0)	122.5 (-0.4)	108.9 (-0.3)	142.5 (+0.5)	123.2 (+1.0)
4	4c	129.9 (-8.8)	122.5 (+1.8)	144.1 (+0.3)	120.4 (-2.6)	120.2 (+11.1)	152.0 (+10.0)	118.3 (-3.9)
5	4d	130.2 (-8.6)	122.0 (+1.3)	144.2 (+0.5)	120.4 (-2.5)	121.1 (+12.0)	150.7 (+8.7)	118.5 (-3.4)
6	5	135.3	123.6	115.2	148.5	105.4	137.3	127.5
7	5a	132.0 (-3.3)	123.9 (+0.2)	114.6 (-0.5)	147.6 (-0.9)	104.1 (-1.2)	137.4 (+0.1)	129.1 (+1.6)
8	5b	133.6 (-1.6)	123.8 (+0.2)	115.4 (+0.3)	148.1 (-0.4)	104.5 (-0.8)	137.6 (+0.3)	129.0 (+1.4)
9	5c	124.9 (-10.3)	124.0 (+0.4)	114.5 (-0.6)	148.3 (-0.2)	118.3 (+12.9)	148.1 (+10.8)	123.8 (-3.8)
10	5d	125.4 (-9.8)	123.5 (-0.1)	114.7 (-0.5)	149.4 (+0.9)	118.4 (+13.1)	147.0 (+9.7)	124.2 (-3.3)

Tableau D : Différences d'énergies entre les tautomères N-1-H et N-2-H.

Composés	DE (N1-H/ N2-H) [kcal mol $^{-1}$]
5-NO$_2$ (4)	3.91
6-NO$_2$ (5)	3.41
5-NO$_2$-3-Cl (6)	7.10
6-NO$_2$-3-Cl (7)	6.54

Tableau E : Données calculées RMN ^{13}C des 3-chloro N-alkyl-5- et 6-nitroindazoles.

Entrées	composés	C-3 ($\Delta\delta$) ^b	C-4 ($\Delta\delta$) ^b	C-5 ($\Delta\delta$) ^b	C-6 ($\Delta\delta$) ^b	C-7 ($\Delta\delta$) ^b	C-7a ($\Delta\delta$) ^b	C-3a ($\Delta\delta$) ^b
1	6a	134.7 (-1.3)	119.6 (-1.4)	144.0 (+0.5)	123.9 (+1.6)	109.3 (+1.0)	143.1 (+1.0)	119.5 (-3.9)
2	6b	138.1 (+1.1)	119.5 (-1.4)	144.3 (+0.5)	124.1 (+1.6)	109.5 (+0.7)	143.7 (+1.2)	119.1 (-4.1)
3	6c	126.3 (-3.6)	120.3 (-2.2)	144.2 (+0.1)	120.9 (+0.5)	121.6 (+1.4)	149.6 (-2.4)	115.7 (-2.6)
4	6d	128,6 (-1.6)	119.9 (-2.0)	144.4 (+0.2)	121.4 (+1.0)	121.6 (+0.5)	149.9 (-0.9)	114.8 (-3.7)
5	7a	131.7 (-0.3)	122.8 (-1.1)	115.5 (+0.9)	149.0 (+1.4)	104.9 (+0.8)	138.8 (+1.4)	124.8 (-4.3)
6	7b	134.9 (+1.3)	122.8 (-1.0)	116.2 (+0.7)	149.5 (+1.5)	105.2 (+0.7)	139.4 (+1.8)	124.6 (-4.4)
7	7c	121.3 (-3.6)	121.9 (-2.1)	115.6 (+1.0)	148.9 (+0.6)	119.3 (+1.0)	145.5 (-2.6)	120.5 (-3.2)
8	7d	123.5 (-1.9)	121.6 (-1.9)	115.7 (+1.0)	149.5 (+0.1)	119.1 (+0.7)	146.0 (-1.0)	120.1 (-4.2)

Tableau F : Données RMN ¹H des composés 1, 4, 5 et leurs dérivés^a N-1 et N-2 alkylés.

Entrée	Comp.	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	Autres
1	1	8.14 d <i>J</i> =0.9 Hz	7.79 ddd <i>J</i> ₁ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₂ =0.9 Hz, <i>J</i> ₃ =0.9 Hz.	7.19 ddd <i>J</i> ₁ = 8.3Hz, <i>J</i> ₂ = 8.2Hz, <i>J</i> ₃ = 0.9 Hz.	7.40 ddd <i>J</i> ₁ = 8.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.2 Hz, <i>J</i> ₃ = 0.9 Hz.	7.52 dddd <i>J</i> ₁ = 8.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz, <i>J</i> ₃ = 0.9 Hz, <i>J</i> ₄ = 0.9 Hz.	10.92 (NH) ^b
2	4	8.30	8.78	NO ₂	8.32 dd <i>J</i> ₁ =9.1 Hz, <i>J</i> ₂ =1.7 Hz.	7.59 d <i>J</i> = 9.1 Hz	10.39 (NH) ^b
3	4a	8.16	8.68 <i>J</i> = 1.9 Hz	NO ₂	8.24 dd <i>J</i> ₁ = 9.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.9 Hz.	7.44 d <i>J</i> = 9.3 Hz	4.12 (CH ₃)
4	4b	8.22	8.74 d <i>J</i> = 2.0 Hz	NO ₂	8.27 dd <i>J</i> ₁ = 9.3 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz.	7.47 d <i>J</i> = 9.3 Hz	6.08-6.01 (m, 1H), 5.30 (d, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.3 Hz), 5.17 (d, 1H, <i>J</i> ₂ = 17.2 Hz), 5.08 (dm, 2H, <i>J</i> ₃ = 6.4 Hz).
5	4c	8.18	8.67 dd <i>J</i> ₁ = 2.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 0.6 Hz.	NO ₂	8.04 dd <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.2 Hz.	7.69 dd <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 0.6 Hz.	4.26 (CH ₃)
6	4d	8.20	8.59 d <i>J</i> = 2.2 Hz	NO ₂	7.94 dd <i>J</i> ₁ = 9.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.2 Hz.	7.62 d <i>J</i> = 9.4 Hz	6.11-6.02 (m, 1H) 5.33 (dm, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.1 Hz), 5.30 (dm, 1H, <i>J</i> ₂ = 17.0 Hz), 5.02 (dt, 2H, <i>J</i> ₃ = 6.4 Hz, <i>J</i> ₄ = 1.0 Hz)
7	6	Cl	8.72 d <i>J</i> = 1.6 Hz	NO ₂	8.36 dd <i>J</i> ₁ = 9.2 Hz <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz	7.57 d <i>J</i> = 9.2 Hz	10.19 (NH)
8	6a	Cl	8.65 d <i>J</i> = 2.1 Hz	NO ₂	8.31 dd <i>J</i> ₁ = 9.2 Hz <i>J</i> ₂ = 2.1 Hz	7.44 d <i>J</i> = 9.2 Hz	4.10 (CH ₃)
9	6b	Cl	8.61 d <i>J</i> = 2.0 Hz	NO ₂	8.26 dd <i>J</i> ₁ = 9.4 Hz <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz	7.46 d <i>J</i> = 9.4 Hz	5.96-6.05 (m, 1H) 5.30 (dm, 1H, <i>J</i> ₁ = 10.3 Hz), 5.22 (dm, 1H, <i>J</i> ₂ = 17.1 Hz), 5.00 (dt, 2H, <i>J</i> ₃ = 5.6 Hz, <i>J</i> ₄ = 1.5 Hz)
10	6c	Cl	8.57 d <i>J</i> = 2.0 Hz	NO ₂	8.06 dd <i>J</i> ₁ = 9.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2.0 Hz.	7.65 d <i>J</i> = 9.6 Hz	4.20 (CH ₃)

11	6d	Cl	8.66 dd $J_1 = 2.1$ Hz $J_2 = 0.6$ Hz	NO ₂	8.12 dd $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz.	7.73 dd $J_1 = 9.4$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz.	6.00-6.12 (m, 1H), 5.37 (dm, 1H, $J = 10.3$ Hz), 5.26 (dm, 1H, $J = 17.0$ Hz) 5.11 (dt, 2H, $J_1 =$ 5.9 Hz, $J_2 = 1.5$ Hz)
12	5	8.24	7.90 d $J = 8.7$ Hz	8.07 d $J = 8.7$ Hz	NO ₂	8.49	10.60 (NH) ^b
13	5a	8.08 d $J = 0.9$ Hz	7.81 d $J = 8.8$ Hz	7.98 dd $J_1 = 8.8$ Hz $J_2 = 1.8$ Hz	NO ₂	8.36 dd $J_1 = 1.8$ Hz $J_2 = 0.9$ Hz	4.17 (CH ₃)
14	5b	8.13	7.84 d $J = 8.9$ Hz	8.01 dm $J = 8.9$ Hz	NO ₂	8.37	6.01-6.10 (m, 1H) 5.30 (dm, 1H, $J = 10.4$ Hz), 5.19 (dm, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.12 (dm, 2H, $J = 5.7$ Hz).
15	5c	8.02	7.72 dd $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 0.5$ Hz	7.85 dd $J_1 = 9.1$ Hz $J_2 = 2.0$ Hz	NO ₂	8.63 ddd $J_1 = 2.2$ Hz $J_2 = 0.5$ Hz $J_3 \sim 0.5$ Hz	4.29 (CH ₃)
16	5d	8.07	7.74 dd $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz	7.87 dd $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz	NO ₂	8.67 dd $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz	6.09-6.18 (m, 1H), 5.40 (dq, 1H, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz), 5.36 (dq, 1H, $J_1 =$ 17.0 Hz, $J_2 = 0.7$ Hz), 5.11 (dt, 2H, $J_1 =$ 6.2 Hz, $J_2 = 1.4$ Hz)
17	7	Cl	7.86 d $J = 8.9$ Hz	8.12 dd $J_1 =$ 8.9 Hz, $J_2 =$ 1.2 Hz	NO ₂	8.46 d $J = 1.2$ Hz	10.47 (NH)
18	7a	Cl	7.75 d $J = 8.9$ Hz	8.01 dd $J_1 = 8.9$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz	NO ₂	8.33 d $J = 1.9$ Hz	4.13 (CH ₃)
19	7b	Cl	7.74 dd $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz	7.99 dd $J_1 = 9.1$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz	NO ₂	8.31 dd $J_1 = 1.9$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz	5.98-6.06 (m, 1H) 5.29 (dm, 1H, $J = 10.2$ Hz), 5.23 (dm, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.03 (dt, 2H, $J_1 =$ 5.8 Hz, $J_2 = 1.4$ Hz)
20	7c	Cl	7.64 d $J = 9.2$ Hz	7.88 dd $J_1 = 9.2$ Hz,	NO ₂	8.59 d $J = 1.8$ Hz	4.22 (CH ₃)

				$J_2 = 1.8 \text{ Hz}$			
21	7d	Cl	7.67 d $J = 9.4 \text{ Hz}$	7.91 dd $J_1 = 9.4 \text{ Hz},$ $J_2 = 1.9 \text{ Hz}$	NO_2	8.64 d $J = 1.9 \text{ Hz}$	6.02-6.10 (m, 1H), 5.36 (dm, 1H, $J = 10.3 \text{ Hz}$), 5.24 (dm, 1H, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 5.13 (dt, 2H, $J_1 = 5.9 \text{ Hz}, J_2 = 1.4$ Hz)

^aDonnées enregistrées à 600 mégahertz, dans CDCl_3 à 25° C. ^blarge signal.

Tableau G : Constantes de couplages hyperfines calculées (Gauss) concernant le R.S.E

Composés	a(N)	A(H)
4	N1=0.27 N2=0.35 N5=12.13	H1=0.29; H3=0.95 H4=5.26; H6=1.82 H7=1.10
6	N1=1.09 N2=0.83 N5=11.62	H1=0.20; H4=5.47 H6=1.75; H7=1.09
4a	N1=0.26 N2=0.33 N5=12.16	H1=0.04; 0.29; 0.36 H3=1.00; H4=5.24 H6=1.83; H7=1.10
6a	N1=0.40 N2=0.28 N5=11.68	H1=0.05; 0.21; 0.26 H4=5.45; H6=1.75 H7=1.10
4b	N1=0.24 N2=0.35 N5=12.10	H1=0.00; 0.12; 0.06; 0.01; 0.02 H3=0.97; H4=5.27 H6=1.82; H7=1.10
6b	N1=0.37 N2=0.30 N5=11.60	H1=0.02; 0.08; 0.05; 0.01; 0.02 H4=5.48; H6=1.74 H7=1.10
5	N1=0.60 N2=1.69 N6=10.76	H1=0.82; H3=0.69 H4=1.01; H5=1.66 H7=5.18
7	N1=0.74 N2=1.83 N6=10.19	H1=0.96; H4=0.94 H5=1.58; H7=5.31
5a	N1=0.67 N2=1.68 N6=10.74	H1=0.03; 0.36; 0.54 H3=0.72; H4=1.02 H5=1.67; H7=5.18
7a	N1=0.82 N2=1.82 N6=10.19	H1=0.05; 0.43; 0.68 H4=0.95; H5=1.58 H7=5.32

5b	N1=0.65 N2=1.70 N6=10.66	H1=0.22; 0.15; 0.06; 0.10; 0.00 H3=0.71; H4=1.01 H5=1.65; H7=5.25
7b	N1=0.81 N2=1.85; N6=10.07	H1=0.26; 0.17; 0.07; 0.10; 0.00 H4=0.93; H5=1.57; H7=5.38
4c	N1=0.96 N2=0.38 N5=11.74	H2=0.63; 0.02; 0.78 H3=1.86; H4=6.41 H6=1.27; H7=1.21
6c	N1=1.09; N2=0.48 N5=11.10	H2=0.01; 1.19; 1.16 H4=6.65; H6=1.18; H7=1.18
4d	N1=1.01 N2=0.40 N5=11.60	H2=0.32; 0.19; 0.12; 0.00; 0.01 H3=1.98; H4=6.52 H6=1.22; H7=1.21
6d	N1=1.14 N2=0.53 N5=10.97	H2=0.23; 0.45; 0.15; 0.03; 0.00 H4= 6.78; H6= 1.15 H7=1.17
5c	N1=1.83 N2=1.31 N6=11.06	H2=1.69; 0.01; 1.84 H3=0.93; H4=1.11 H5=1.20; H7=6.29
7c	N1=2.07 N2=1.39 N6=10.68	H2=0.07; 1.39; 1.89 H4=1.09; H5=1.14 H7=6.54
5d	N1=1.94 N2=1.33 N6=10.97	H2=0.70; 0.38; 0.19; 0.04; 0.04 H3=0.97; H4=1.11 H5=1.16; H7=6.41
7d	N1=2.28 N2=1.42 N6=10.47	H2= 0.46; 0.65; 0.22; 0.01; 0.03 H4= 1.07; H5=1.09 H7= 6.64

Chapitre II

**Synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques via
la substitution nucléophile des nitrohétéroaryles par
les arylacétonitriles**

Les nitrohétéroaryles occupent, de par leurs structures singulières, une place privilégiée en chimie organique et médicinale. En effet, la présence d'un groupe nitro dans un cycle aromatique offre une gamme de possibilités pour la construction de différents types de molécules organiques. En fait, l'effet d'activation induit par le groupe nitro ouvre l'accès à une variété de réactions au sein de ses hétérocycles nitrés. Parmi ses réactions, la Substitution Nucléophile Aromatique (S_NAr) est la plus rencontrée. Elle permet l'introduction des groupes fonctionnels dans les cycles aromatiques¹⁻⁶, et hétérocycliques⁷⁻¹⁰. Par ailleurs, les produits des substitutions nucléophiles constituent des intermédiaires clés pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques.

Plusieurs exemples de la littérature¹¹, montrent que la S_NAr est influencée par différents facteurs tels que : la température, la nature du nucléophile et la structure des nitrohétéroaryles. Nous présenterons dans le paragraphe suivant quelques exemples de substitution nucléophile aromatique des dérivés nitrohétéroaryles par les aryl- et hétéro-arylacétonitriles.

En 1995, Sedova V. et coll.¹² ont étudié la réaction de substitution nucléophile des para-nitrohétéroaryles **1** par la phénylacétonitrile en élaborant diverses conditions. A basse température (0-5°C), la réaction n'aboutit à aucun résultat. Toutefois, une augmentation de la température de l'ordre de 45°C conduit à la formation des 2,1-benzisoxazoles **2** et des 5-pyrimidinyl-benzophénones **3** par substitution nucléophile de l'hydrogène en position ortho des 2- et 5-(para-nitrophényl)-pyrimidines par la phénylacétonitrile. Enfin, au-delà des 60°C, il se forme majoritairement les 5-pyrimidinyl-azoxybenzènes **4** (Schéma 1).

-
- 1) Mąkosza, M., Wojciechowski, K. *Heterocycles*. **2014**, 88, 75-101.
 - 2) Makosza, M., Ludwiczak, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4562-4571.
 - 3) Makosza, M., Danikiewicz, W., Wojciechowski, K. *Lieb. Ann. Chem.* **1987**, 711-715.
 - 4) Katritzky, A. R., Laurenso, K. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3978-3982.
 - 5) Pagoria, P. F., Mitchell, A. R., Schmidt, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2934-2935.
 - 6) Katritzky, A. R., Xie, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 347-350.
 - 7) Bernard, M. K. *Pol. J. Chem. Tech.* **1997**, 71, 1413-1420.
 - 8) Bernard, M. K., Makosza, M., Szafran, B., Wrzeciono, U. *Lieb. Ann. Chem.* **1989**, 545-549.
 - 9) Suwinski, I., Swierczek, K. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 5339-5350.
 - 10) Ostrowski, S., Wojciechowski, K. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 2239-2241.
 - 11) (a) Orlov, V. Yu., Kotov, A. D., Tsivov, A. V., Rusakov, A. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 245-252.
(b) Mohammad, R., Mehdi, P., Mehdi, B., Hossein, E., Ali, S. *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 161-162.
(c) Mohammad, R., Mehdi, P., Mehdi, B., Hossein, E. *Dyes and Pigm.* **2010**, 86, 266-270. (d) Mohammad, R., Mehdi, P., Mahsa, R., Mehdi, B. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 208-211.
 - 12) Sedova, V. F., Shkurko, O. P. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1995**, 31, 474-480.

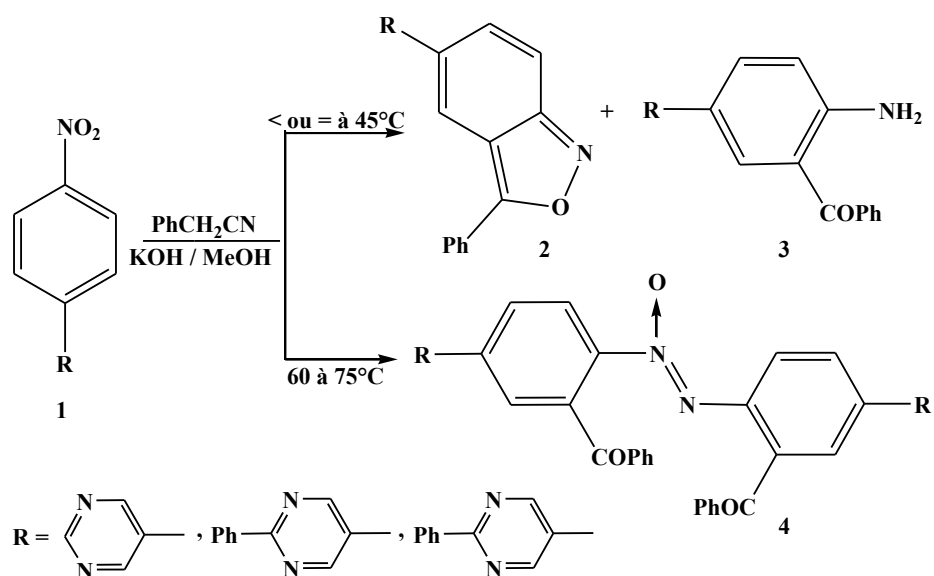


Schéma 1

Cette influence thermique a été également observée par Mehdi P. et coll.,¹³ lors des réactions entre les arylacétonitriles **6a-b** et les 1-alkyl-5-nitrobenzimidazoles **5** en milieu fortement basique. A température ambiante, la substitution nucléophile de l'hydrogène a lieu en position ortho des 5-nitrobenzimidazoles **5** et conduit uniquement aux imidazo-[4,5-*a*]acridines **7** avec de bons rendements (56-78%) (Schéma 2).

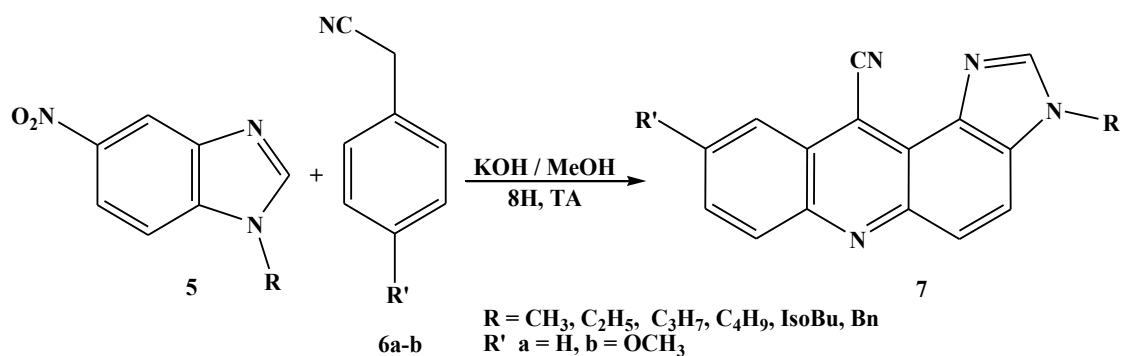


Schéma 2

13) Victoria, M., Mehdi, P., Hamed, C., Shirin, R. *J. Fluor.* **2015**, 25, 1235-1243.

La réaction des 5-nitrobenzimidazoles **8** avec la phénylacétonitrile **6a**, porté à reflux de méthanol dans un milieu fortement basique, conduit à la synthèse des benzo[*c*]isoxazoles **9**¹⁴ (Schéma 3). Ce résultat montre bien l'effet de la température sur la réaction de substitution nucléophile aromatique.

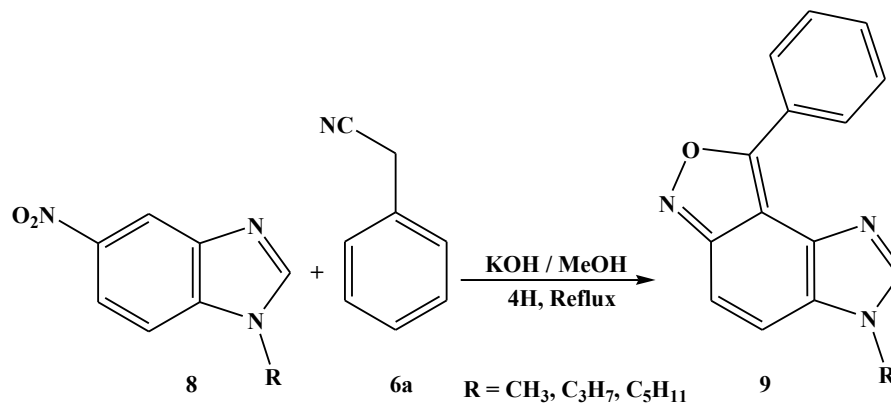


Schéma 3

L'application des conditions citées ci-dessus, à la réaction des 3-bromo-1-alkyl- 5-nitro-1*H*-indoles **10**, a permis d'obtenir les 8-bromo-6-alkyl-1-aryl-6*H*-isoxazolo-[4,3-*e*]indoles **11**¹⁵ via une substitution nucléophile de l'atome d'hydrogène - en position ortho du groupe nitro - suivi d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 4).

Cette étude souligne l'importance de la nature structurale dans le processus de substitution nucléophile, et de synthèse des nouvelles structures hétérocycliques.

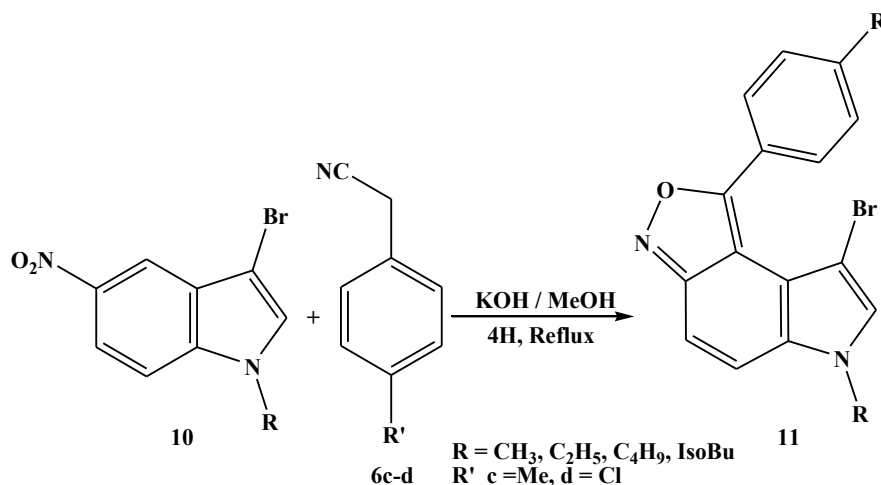


Schéma 4

14) Sadeghian, A., Pordel, M., Safdari, H., Fahmidekar, M. A., Sadeghian, H. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 3897-3901.

15) Pordel, M., Abdollahi, A., Razavi, B. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, 39, 211-214.

La régiosélectivité de la réaction de substitution nucléophile des arylacétonitriles dans les nitroarènes a été décrite par Kotov¹⁶ et ses collaborateurs. En présence des nitrobenzènes ortho-substitués **12**, la S_NAr se produit exclusivement à la position para par rapport au groupe nitro : elle conduit à la formation des arylcyanométhylène-quinone mono-oximes **13** avec des rendements de 67-80%. Toutefois, dans le cas des nitrobenzènes para-substitués **14**, la substitution nucléophile de l'hydrogène a lieu en position ortho et conduit après cyclisation intramoléculaire aux 2,1-benzisoxazoles **15** avec de bons rendements (65-90%).

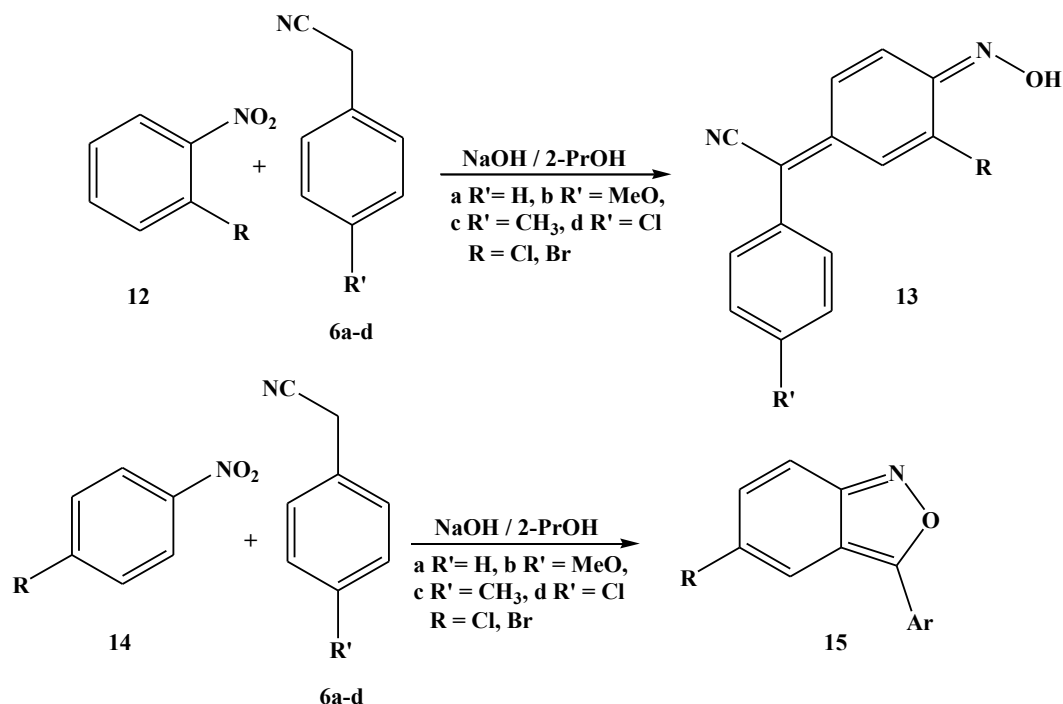


Schéma 5

Toujours dans le même axe, Pordel et son équipe¹⁷ ont décrit la synthèse des (3-hydroxyimino-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylidène)-méthylcyanides **17** via la substitution nucléophile de l'atome d'hydrogène en position ortho (C-2) du groupe nitro de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **16** par divers arylacétonitriles **6a-d**, dans une solution basique de méthanol (Schéma 6).

16) Kotov, A. D., Prokaznikov, M. A., Antonova, E. A., Rusakov, A. I. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2014**, 50, 647-650.

17) Rahimizadeh, M., Pordel, M., Bakavoli, M., Eshghi, H. *Dyes and Pigm.* **2010**, 86, 266-270.

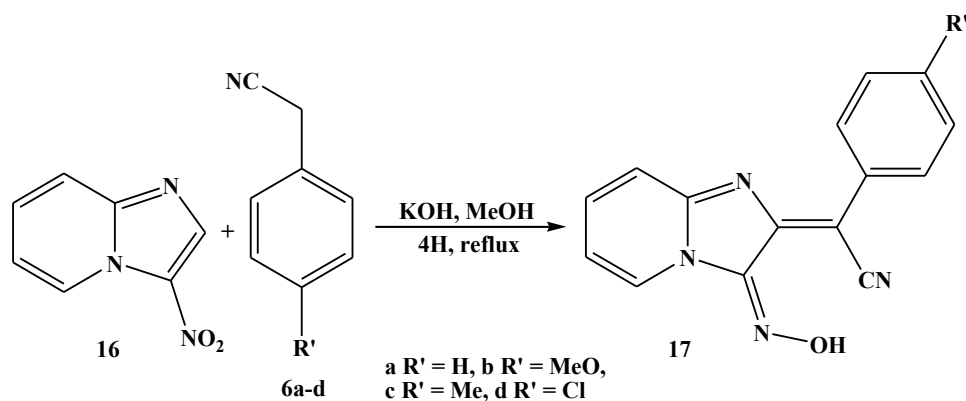


Schéma 6

Deux (2) ans plus tard, les mêmes auteurs¹⁸ ont décrit, à partir de la même procédure expérimentale, la synthèse des 5-alkyl-5*H*-pyrido[1'',2'':1',2']imidazo[4',5':5,6]pyrido[2,3-*b*]indol-13-yl-cyanides **19** en excellents rendements (71-91%), et ce via la substitution nucléophile du même hydrogène (C-2) de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine **16** par les 2-(1-alkyl-1*H*-3-indolyl)-acétonitriles **18** (Schéma 7).

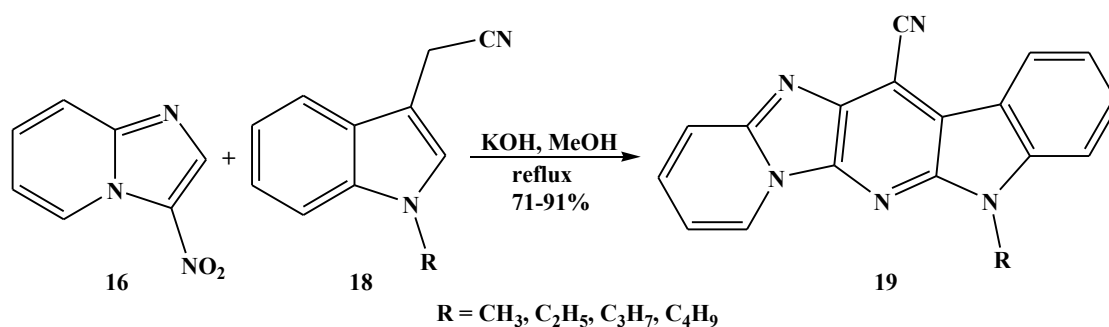
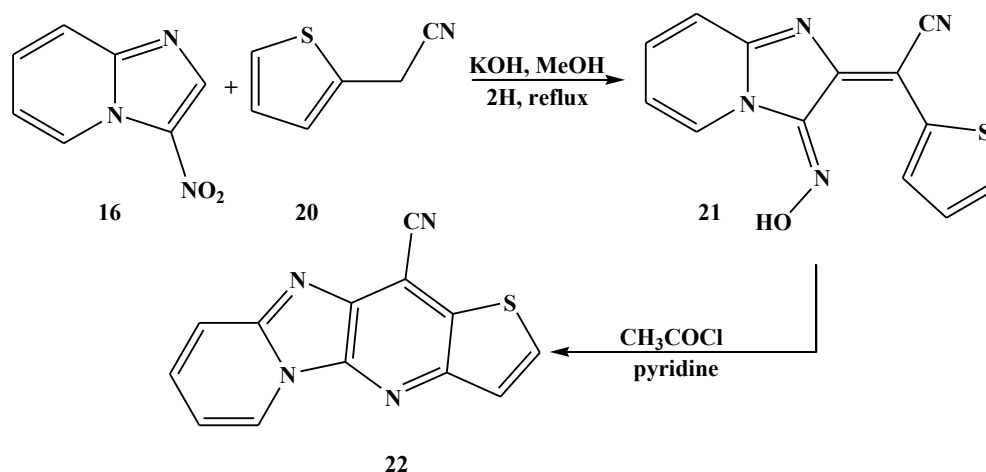


Schéma 7

Récemment, Baf, M. M. F. et Pordel, M.¹⁹ ont élargit cette étude de la réaction de substitution nucléophile du 3-nitroimidazo[1,2-*a*]pyridine **16** à d'autres hétéro-arylacétonitriles. Ainsi, en présence de 2-(2-thiényl)-acétonitrile **20**, et dans les conditions expérimentales précédemment définies, la réaction conduit au 2-(3-hydroxyimino-2,3-dihydroimidazo-[1,2-*a*]pyridin-2-ylidène)-2-(2-thiényl)-acétonitrile **21** avec un rendement de 90%. Aussi, le traitement du composé **21** par le chlorure d'acyle, en présence de la pyridine, a permis d'obtenir le produit fluorescent : pyrido[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]thiéno[2,3-*e*]pyridine-11-carbonitrile **22** avec un rendement de 78% (Schéma 8).

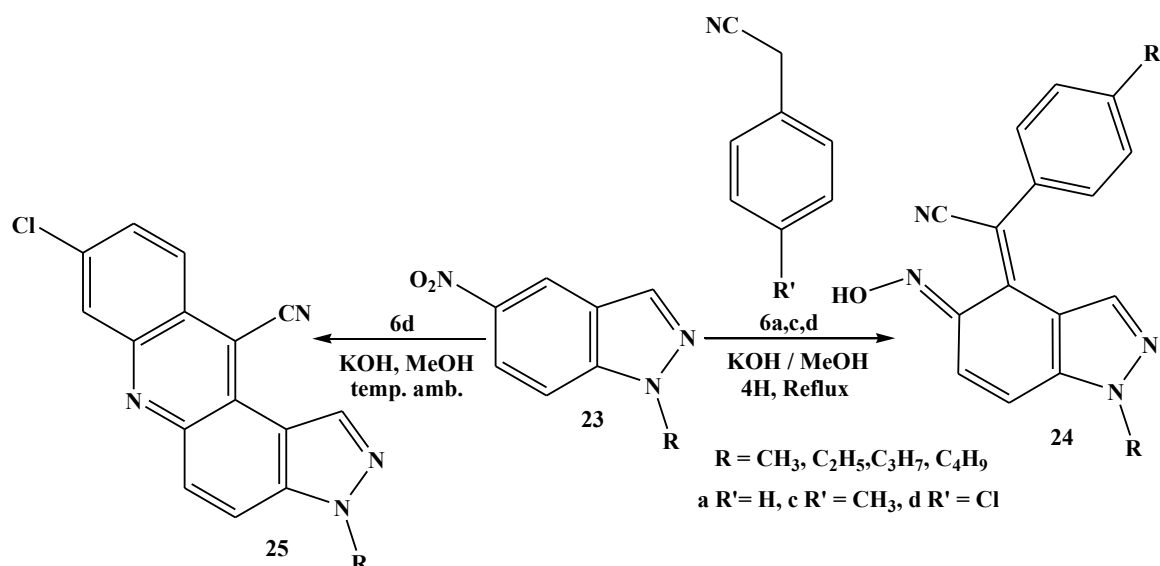
18) Rahimizadeh, M., Pordel, M., Ranaei, M., Bakavoli, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 208-211.

19) Baf, M. M. F., Pordel, M., Daghigh, L. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6925-6930.



Dans la série des nitroindazoles, seulement deux exemples ont été examinés jusqu'à présent, traitant de la réaction des *N*-alkyl-5-nitroindazoles avec les arylacétonitriles. Le premier concerne la synthèse des 2-(5-hydroxyimino-1-alkyl-4,5-dihydro-1*H*-4-indazolylidène)-2-arylacétonitriles **24**²⁰ à partir de la réaction entre les 1-alkyl-5-nitro-1*H*-indazoles **23** et différents arylacétonitriles **6a,c-d**, et ce à reflux d'une solution basique de méthanol (Schéma 9).

Enfin, le deuxième exemple concerne la réactivité du composé **23** vis-à-vis du 4-Chloro-phénylacétonitrile **6d** en solution basique de méthanol et à température ambiante. La réaction conduit aux 8-chloro-3-alkyl-3*H*-pyrazolo[4,3-*a*]acridine-11-carbonitriles **25**²¹ avec d'excellents rendements (Schéma 9).



20) Pordel, M., Beyramabadi, S. A., Mohammadinejad, A. *Dyes and Pigm.* **2014**, 102, 46-52.

21) Rahmani, Z., Pordel, M., Davoodnia, A. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2014**, 35, 551-556.

D'après les résultats présentés dans ce court examen, il est évident que la substitution nucléophile aromatique est un outil efficace et polyvalent pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques potentiellement actifs. Par ailleurs, les données bibliographiques montrent bien que la S_NAr - au moyen des arylacétonitriles - est sensible aux conditions opératoires utilisées (température, nature de la structure, position du groupe nitro, etc.).

Aussi, poursuivant notre étude sur la synthèse de nouveaux indazoles polysubstitués à propriétés pharmacologiques potentielles, nous rapportons dans ce chapitre l'étude de la réaction de substitution nucléophile aromatique des *N*-alkyl-7-nitroindazoles, *N*-alkyl-4-nitroindazoles et *N*-alkyl-6-nitroindazoles vis-à-vis des arylacétonitriles en solution méthanolique fortement basique. La même procédure expérimentale sera appliquée à d'autres nitrohétérocycles tels que le 8-nitroquinoline et le 3-nitrophthalique anhydride.

I-Réactivité des *N*-alkyl-nitroindazoles vis-à-vis des arylacétonitriles

I.1-Etude de la réactivité des 1-alkyl-7-nitroindazoles

La réaction des 1-alkyl-7-nitroindazoles **27a,b** avec les arylacétonitriles **6b-d** à reflux de méthanol dans une solution basique (KOH), conduit aux nouveaux 2-(7-hydroxyimino-1-alkyl-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-2-arylacétonitriles **28a-e** avec des rendements allant de 65% à 90% (Tableau I). Les composés **28a-e** sont obtenus via une substitution nucléophile aromatique de l'atome d'hydrogène en position para du groupe nitro par les arylacétonitriles.

Les 1-alkyl-7-nitroindazoles **27a,b** sont préparés à partir d'une simple alkylation du 7-nitroindazole **26**, selon la procédure décrite par notre groupe de recherche²² (Cf. chapitre I).

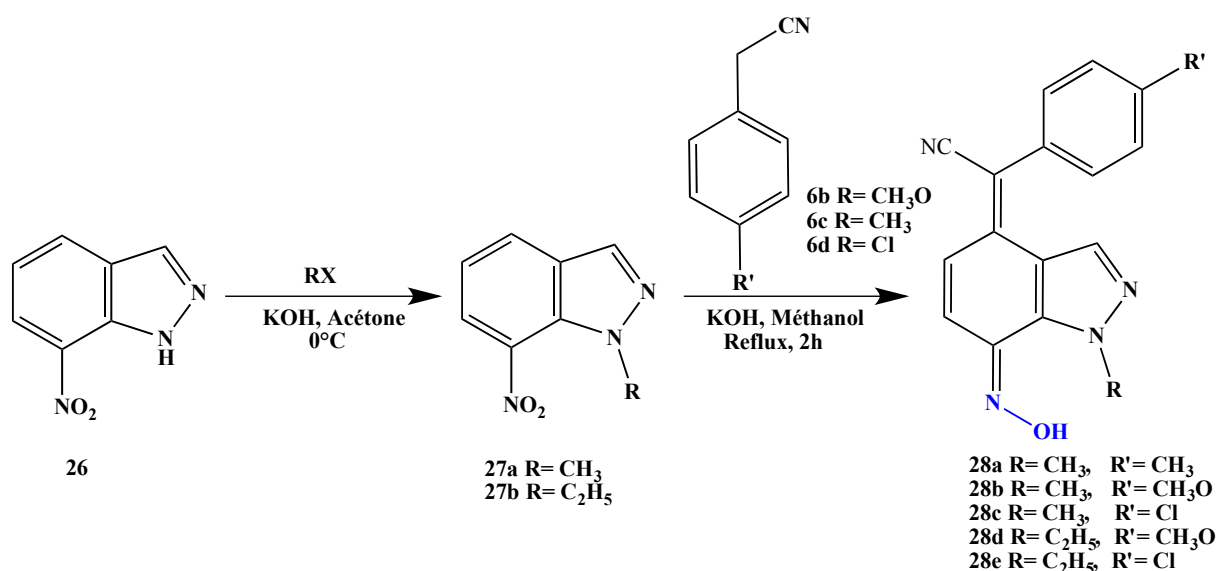


Schéma 10

22) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Leger, J-M., Jarry, C., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 8218-8225.

Tableau 1 : Rendements des composés 28a-e

R	R'	28a-e	Rendements (%)
CH ₃	CH ₃	28a	90
CH ₃	CH ₃ O	28b	65
CH ₃	Cl	28c	86
C ₂ H ₅	CH ₃ O	28d	70
C ₂ H ₅	Cl	28e	76

Note: Les rendements sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice.

A noter que le même résultat est aussi obtenu lorsque la réaction est effectuée à température ambiante. Nous assistons donc à une substitution nucléophile régiosélective en position 4 des 1-alkyl-7-nitroindazoles.

Les structures des composés **28a-e** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans la figure ci-dessous, nous présentons un exemple des spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **28b**.

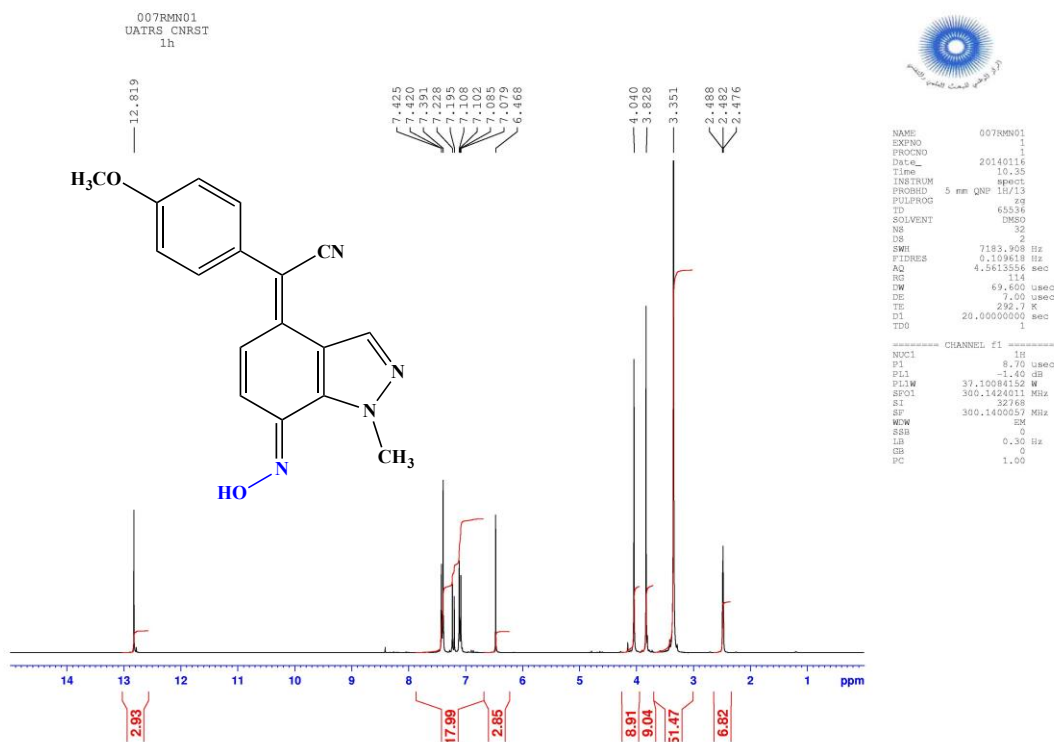


Figure 1 : Spectre RMN¹H du composé 28b

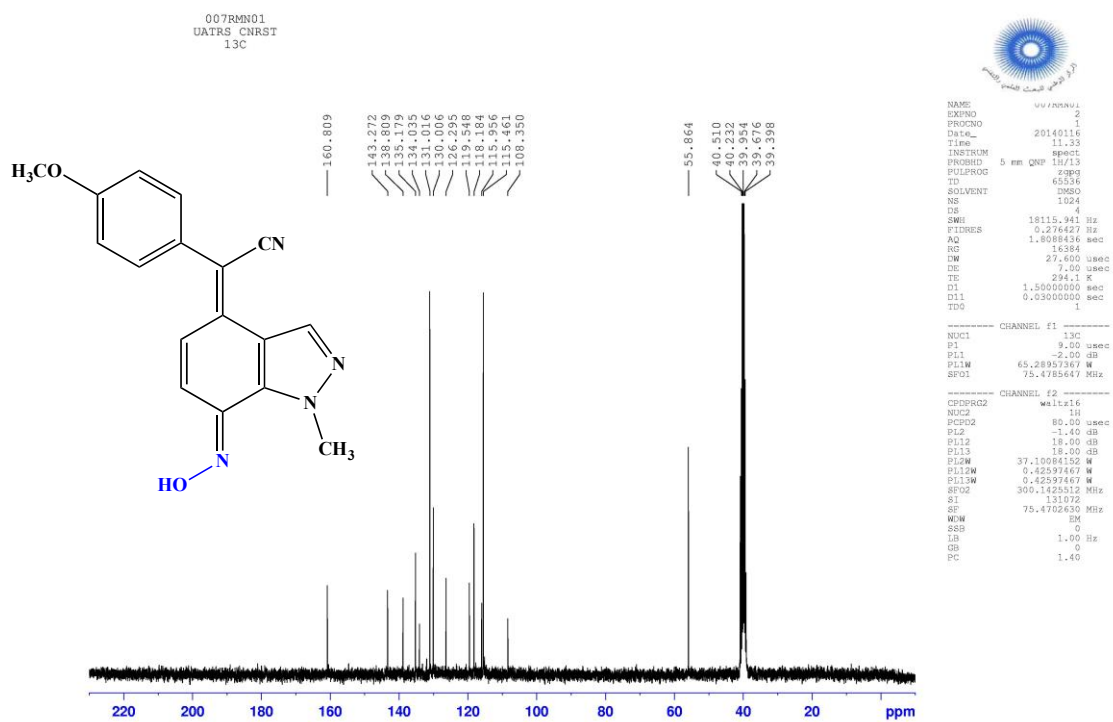


Figure 1 : Spectre RMN¹³C du composé 28b

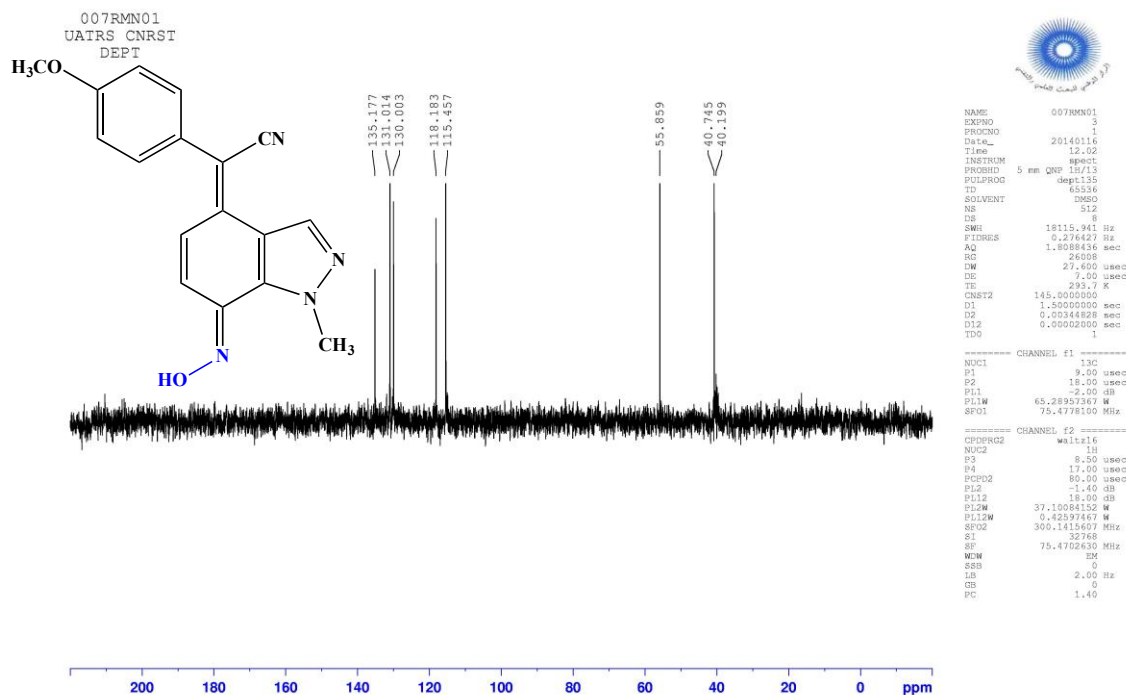


Figure 1 : Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 28b

En plus des données spectroscopiques de la RMN, la structure du composé **28e** a été confirmée sans ambiguïté par diffraction des rayons X (figure 2). Le diagramme ORTEP du composé **28e** montre bien la substitution nucléophile de l'arylacétonitrile en position 4 de l'indazole.

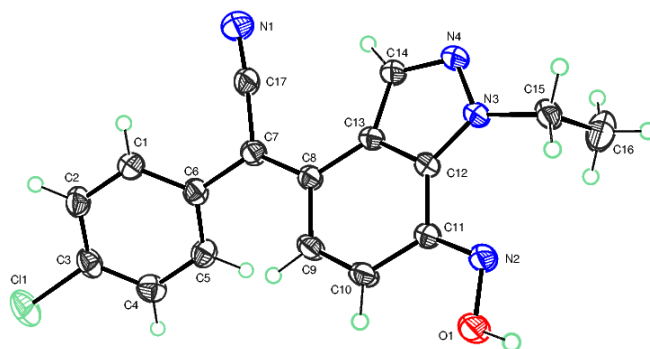


Figure 2 : Diagramme ORTEP du 2-(4-chlorophényl)-2-(1-éthyl-7-hydroxyimino-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-acétonitrile **28e**²³

Afin d'expliquer la fixation de l'arylacétonitrile en position 4 de l'indazole, nous avons proposé le mécanisme suivant (schéma 11) : l'étape initiale de la réaction correspond à la formation de l'intermédiaire **A**, via l'attaque du carbanion de l'arylacétonitrile en position 4 de l'indazole. Le réarrangement de **A** suivie de l'élimination d'une molécule H_2O conduit à l'intermédiaire **B**. Ce dernier subit une prototropie et conduit aux dérivés 7-hydroxyiminoindazoles **28a-e**.

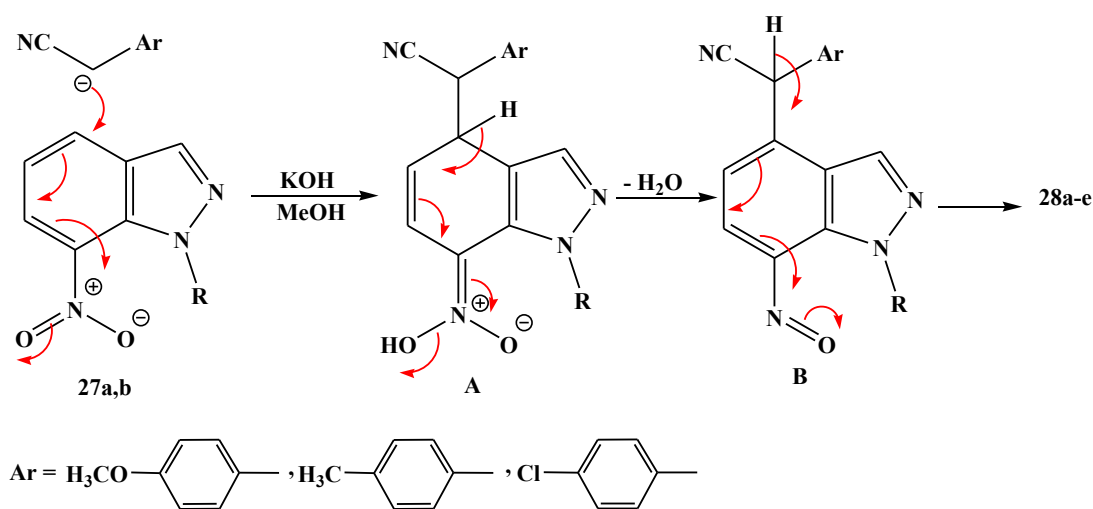


Schéma 11

23) Kouakou, A., Abbassi, N., Chicha, H., El Ammari, L., Saadi, M., Rakib, E. M. *Heteroatom Chem.* **2015**, 26(5), 374-381.

I.2-Etude de la réactivité des 1-alkyl-4-nitroindazoles

Pour étudier l'effet que peut avoir 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, nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires mise au point précédemment aux dérivés 1-alkyl-4-nitroindazoles **30a,b** (schéma 12). Ces conditions ont conduit aux nouveaux 2-(4-hydroxyimino-1-alkyl-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-2-aryl-acétonitriles **31a-e** avec de bons rendements (tableau 2). Les composés **31a-e** sont obtenus à partir d'une substitution nucléophile aromatique des arylacétonitriles en position 7 des 1-alkyl-4-nitroindazoles.

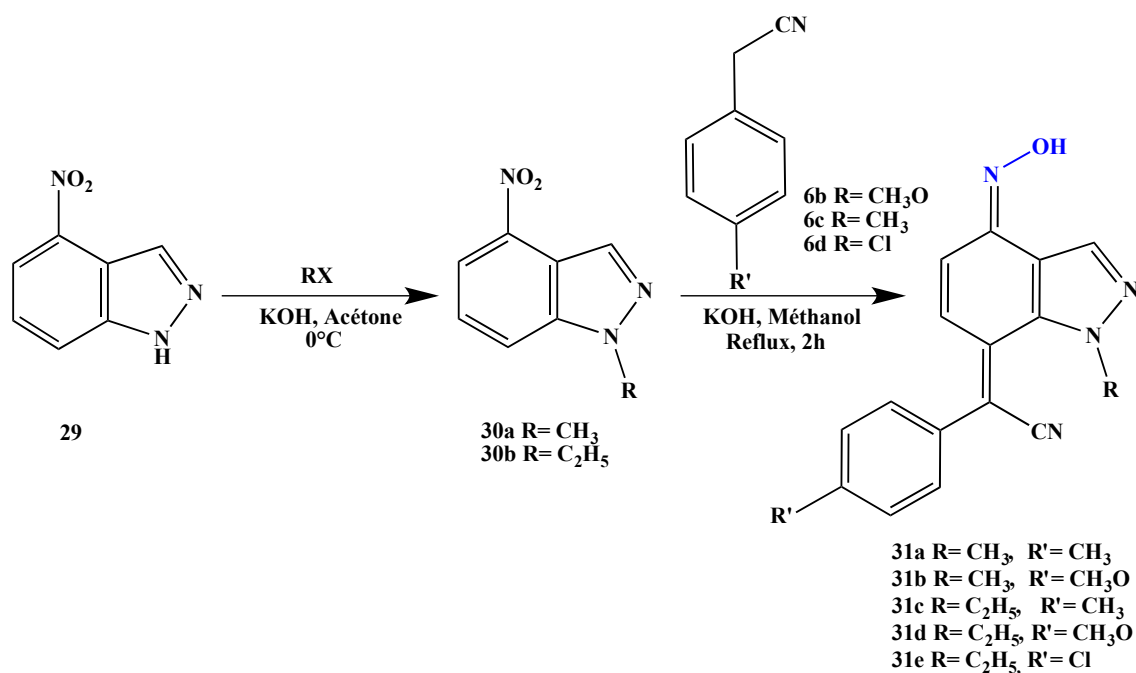


Schéma 12

Les rendements des composés **31a-e** sont répertoriés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Rendements des composés **31a-e**

R	R ₁	31a-e	Rendements (%)
CH ₃	CH ₃	31a	73
CH ₃	CH ₃ O	31b	69
C ₂ H ₅	CH ₃	31c	64
C ₂ H ₅	CH ₃ O	31d	70
C ₂ H ₅	Cl	31e	72

Note: Les rendements sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice.

Les structures des composés **31a-e** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C, DEPT.

Outre l'analyse spectroscopique, la structure du composé **31c** a été confirmée par analyse cristallographique. La représentation ORTEP du composé **31c** nous indique clairement que la substitution nucléophile de l'arylacétonitrile se produit en position 7 de l'indazole (figure 3).

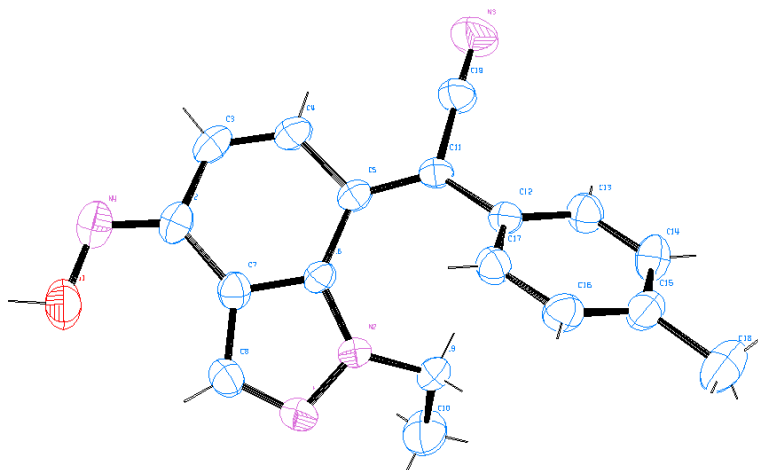
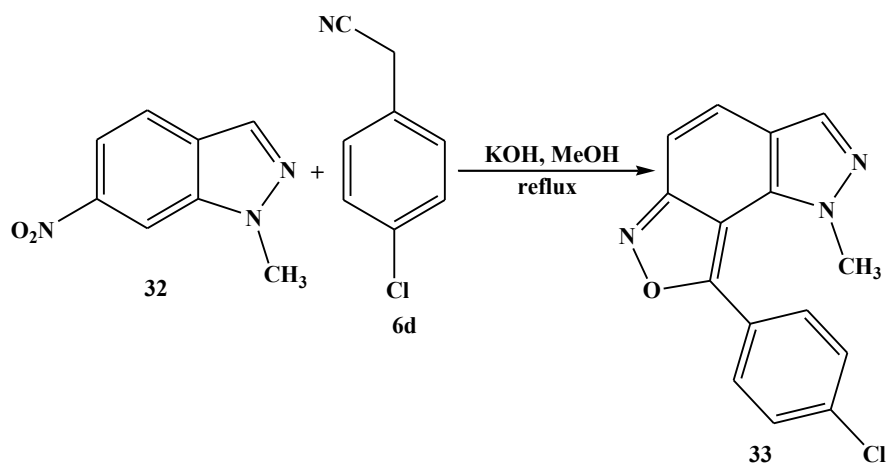


Figure 3 : Diagramme ORTEP du 2-(1-éthyl-4-hydroxyimino-4,7-dihydro-1H-7-indazolylidène)-2-(4-méthylphényl)-acétonitrile **31c**.

Le mécanisme de formation des composés **31a-e** est similaire à celui présenté dans le schéma 11. La substitution nucléophile aromatique des arylacétonitriles s'effectue en position para par rapport au groupe nitro des 1-alkyl-4-nitroindazoles, la réaction est régiosélective.

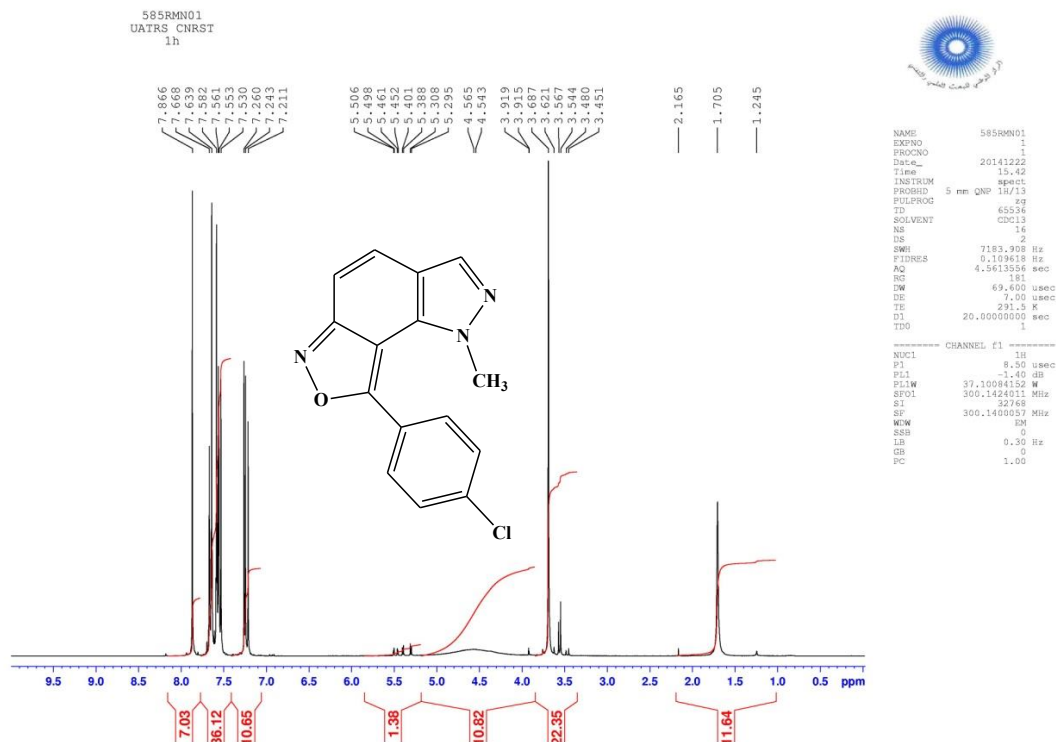
I.3-Etude de la réactivité des 1-alkyl-6-nitroindazoles

Contrairement aux dérivés *N*-alkylés des 4-nitroindazoles et 7-nitroindazoles où les réactions avec les arylacétonitriles conduisent aux 4(7)-hydroxyimino-(4)7-indazolylidèn-2-arylacétonitriles, la réaction du 1-méthyl-6-nitroindazole **32** avec le 4-chloro-phényl-acétonitrile **6d**, dans les mêmes conditions cités précédemment, conduit à l'isoxazolo[3,4-g]indazole **33** avec un rendement de 74% (schéma 13). Le composé **32** est préparé selon les conditions décrites dans le chapitre I.



Ce résultat est analogue à ceux observés par les auteurs ^{14,15} dans les réactions des 5-nitrobenzimidazoles et 5-nitroindoles avec les arylacétonitriles en milieu basique. Ils obtiennent les isoxazolo-benzimidazoles et les isoxazolo-indoles.

La structure du composé **33** a été confirmée par les données spectroscopiques de RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans la figure 4, nous présentons les spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **33** (figure 4).



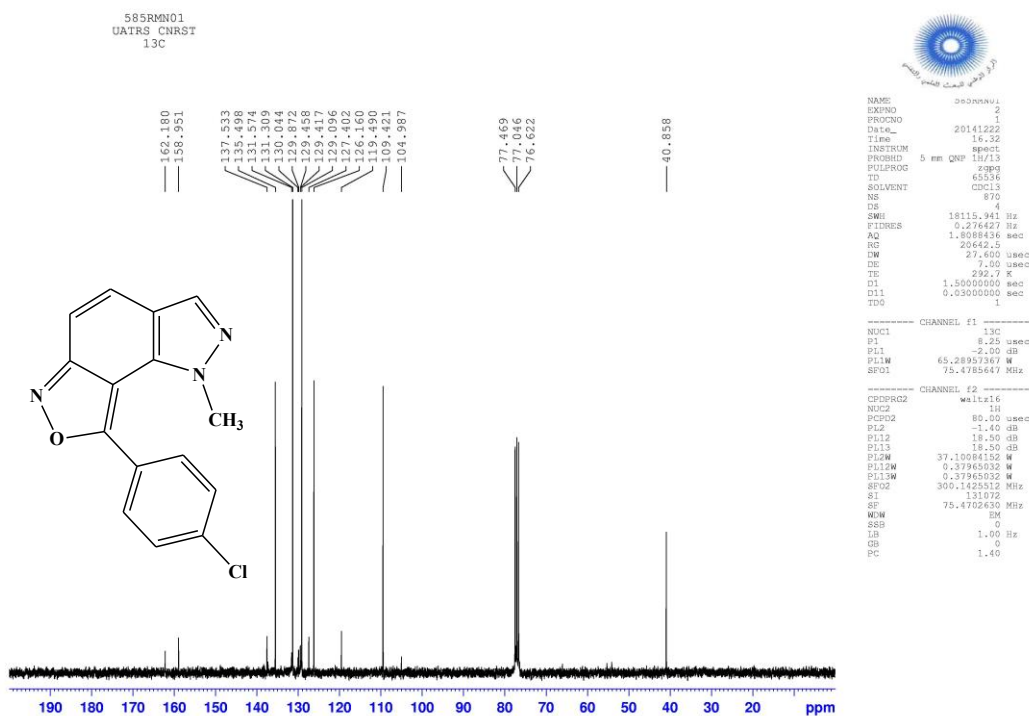


Figure 4 : Spectre RMN¹³C du composé 33

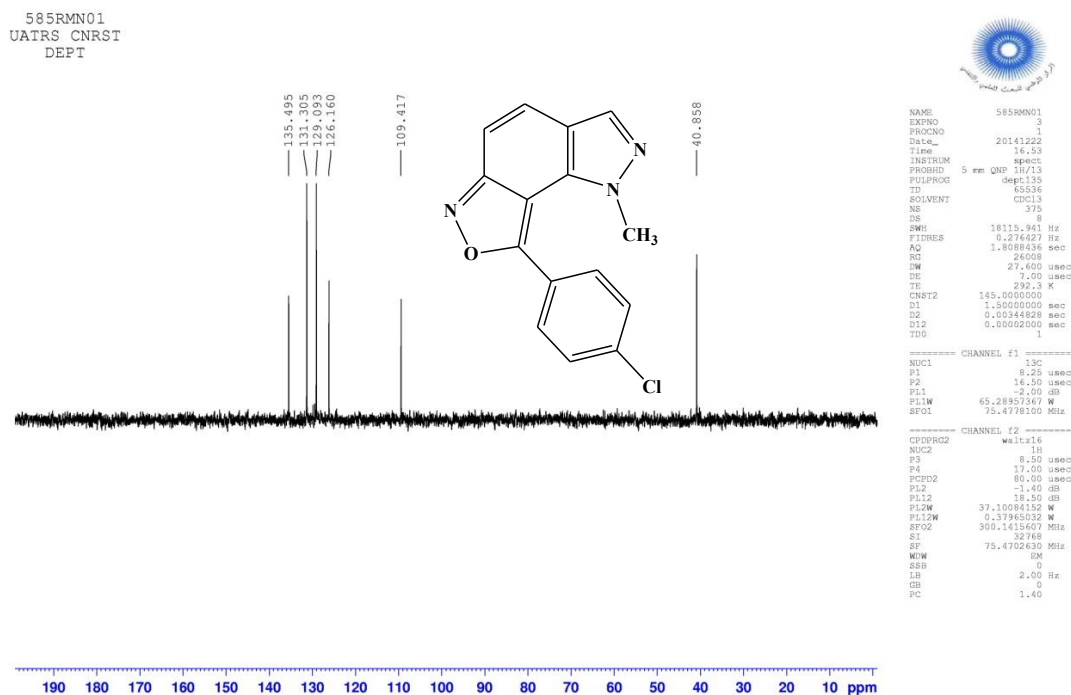


Figure 4 : Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 33

Afin d'expliquer la formation du noyau isoxazolo[3,4-g]indazole **33**, nous avons proposé le mécanisme suivant : la première étape correspond à l'attaque du carbanion de l'arylacétonitrile en position 'ortho' du groupe nitro, suivie d'une prototropie conduisant à l'intermédiaire **B**. La cyclisation intramoléculaire de **B**, suivie de l'aromatisation du cycle isoxazole, avec élimination du CN, conduit au produit escompté **33** (schéma 14).

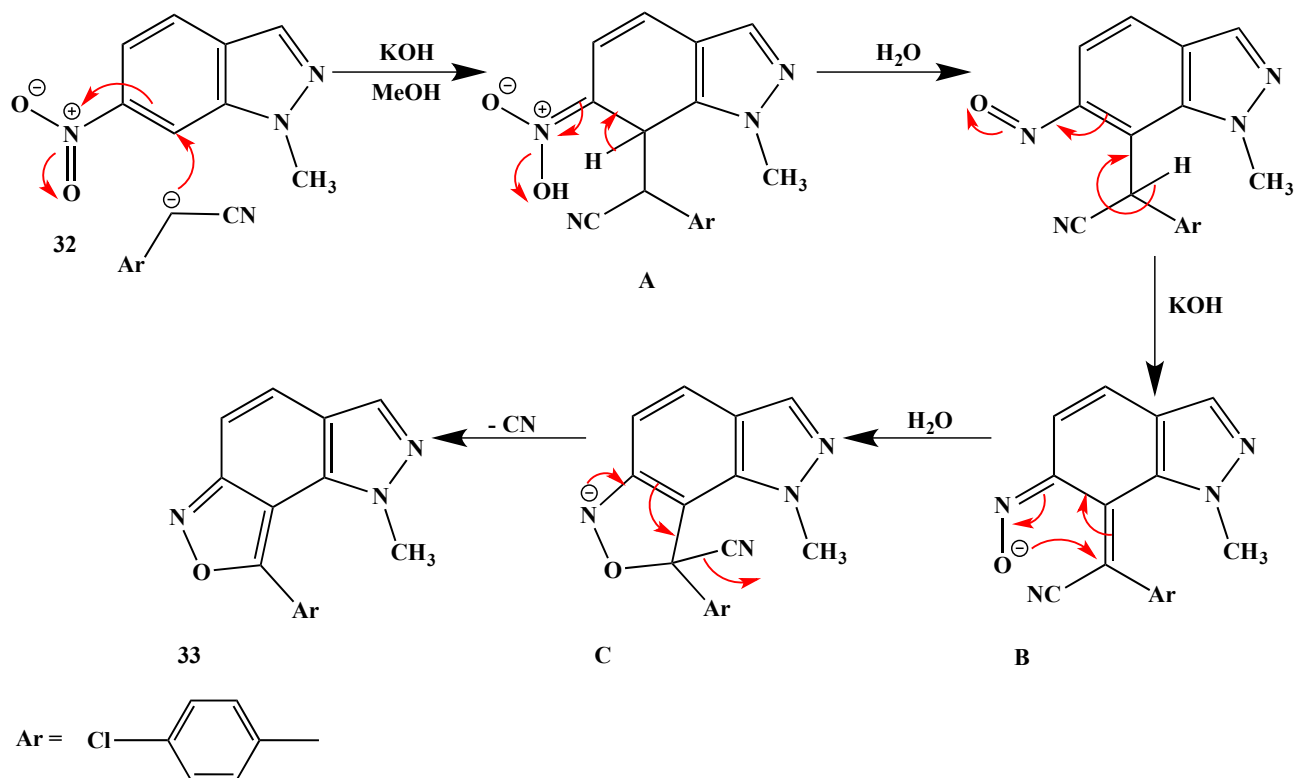


Schéma 14

Ces résultats originaux montrent bien l'importance de la position du groupe nitro de l'homocycle benzénique de l'indazole dans la régiosélectivité de la réaction de substitution nucléophile des arylacétonitriles au sein des 1-alkyl-nitroindazoles.

Pour généraliser les résultats obtenus dans la série des 7-, 4- et 6-nitroindazoles à d'autres types de structures nitrohétéroaryles, nous avons appliqué les mêmes conditions citées précédemment aux 8-nitroquinoline et 3-nitrophalique.

II-Etude de la réactivité de quelques nitrohétérocycles vis-à-vis des arylacétonitriles

II.1-Réactivité de la 8-nitroquinoline

Les quinolines associées aux hétérocycles ont attiré l'attention des chimistes et des biologistes, car ils constituent des éléments clés pour la synthèse des produits naturels biologiquement actifs²⁴. En outre, ils sont largement utilisés dans de nombreux produits commerciaux, comme les produits pharmaceutiques, les parfums et les colorants²⁵.

Les molécules contenant le squelette quinoline présentent une large gamme d'activités pharmaceutiques, tels qu'antituberculeuse^{26a}, antipaludique^{26b}, anti-inflammatoire²⁷, anticancéreuse²⁸, antibiotique²⁹, et antihypertenseur³⁰. Compte tenu des propriétés biologiques importantes des dérivés de la quinoline, nous avons préparé de nouveaux isoxazolo[4,3-*h*]quinolines **35a-c** avec d'excellents rendements (76-86%), et ce en appliquant les conditions expérimentales précédemment décrites à la 8-nitroquinoline **34** (schéma 15).

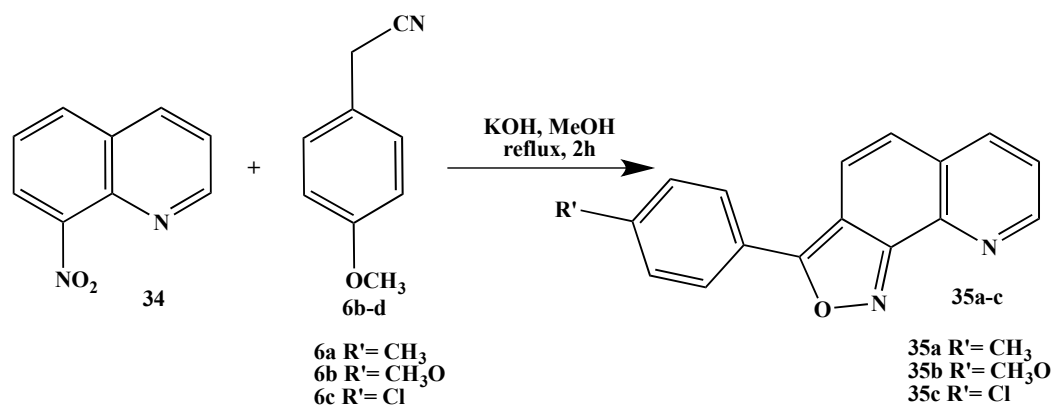


Schéma 15

- 24)** (a) Hossain, M. A. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 301-304. (b) Cai, X. H., Li, Y., Su, J., Liu, Y. P., Li, X. N., and Luo, X. D. *Nat. Prod. Biopros.* **2011**, 1, 25-28. (c) Isaac-Marquez, A. P., McChesney, J. D., Nanayakara, N. P. D., Satoskar, A. R., and Lezama-Davila, C. M. *Nat. Prod. Commun.* **2010**, 5, 387-390. (d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 166-187. (e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 223-246. (f) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627-646. (g) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 650-668. (h) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 476-493. (i) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 742-760. (j) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 543-559.
- 25)** (a) Gorke, A. P., De Dios, A., and Roepe, P. D. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5231-5246. (b) Padwa, A., Brodney, M. A., Liu, B., Satake, K., and Wu, T. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3595-3607. (c) Atkins, R. J., Breen, G. F., Crawford, L. P., Grinter, T. J., Harris, M. A., Hayes, J. F., Moores, C. J., Saunders, R. N., Share, A. C., Walsgrove, T. C., and Wicks, C. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, 1, 185-197.
- 26)** (a) Lilienkampf, A., Mao, J., Wan, B., Wang, Y., Franzblau, S. G., and Kozikowski, A. P. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 2109-2118. (b) Nasveld, P., and Kitchener, S. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2005**, 99, 2-5.
- 27)** Leatham, P. A., Bird, H. A., Wright, V., Seymour, D., and Gordon, A. *Eur. J. Rheum. Inflamm.* **1983**, 6, 209-211.
- 28)** (a) Insuasty, B., Montoya, A., Becerra, D., Quiroga, J., Abonia, R., Robledo, S., Velez, I. D., Upegui, Y., Noguerras, M., and Cobo, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 67, 252-262. (b) Sun, J., Zhu, H., Yang, Z.-M., and Zhu, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 60, 23-28.
- 29)** Mahamoud, A., Chevalier, J., Davin-Regli, A., Barbe, J., and Pagès, M. J. *Curr. Drug Targ.* **2006**, 7, 843-847.
- 30)** Muruganatham, N., Sivakumar, R., Anbalagan, N., Gunasekaran, V., and Leonard, J. T. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, 27, 1683-1687.

Les structures des composés **35a-c** ont été identifiées grâce à la RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Nous rapportons dans la figure 5 les spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **35a**.

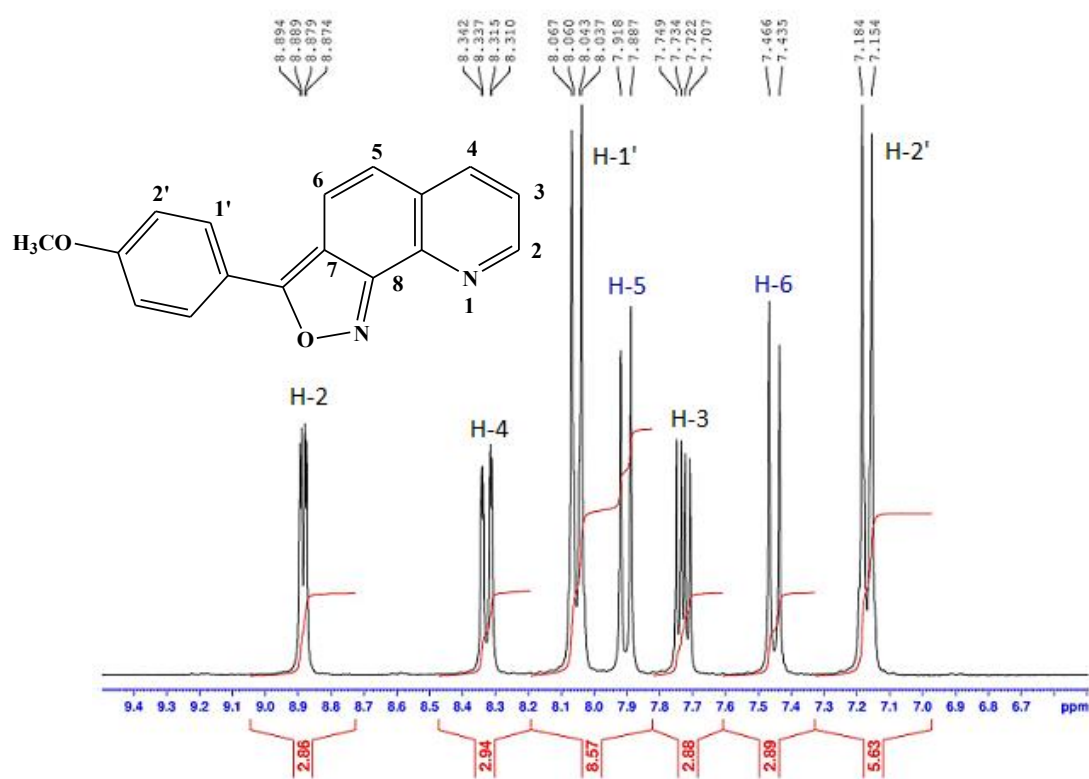


Figure 5 : Spectre RMN¹H étalé de la zone aromatique du composé **35a**

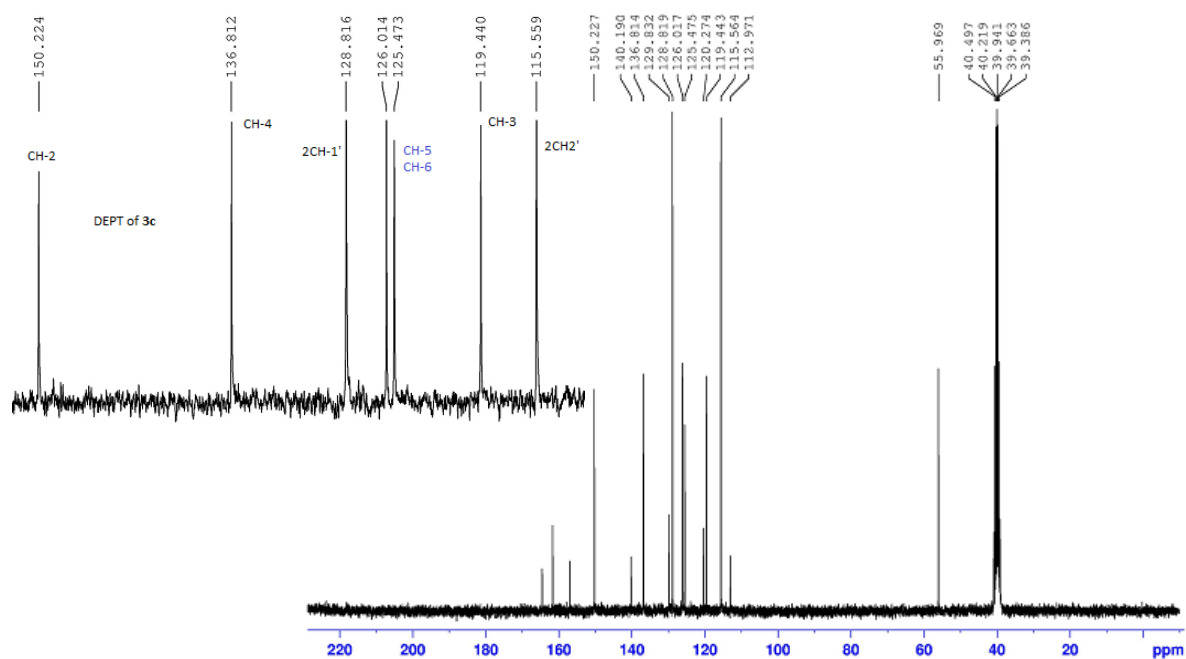


Figure 5 : Spectres RMN¹³C et DEPT du composé **35a**

Le mécanisme de formation des composés **35a-c** est similaire à celui présenté dans le schéma 14 concernant la synthèse de l'isoxazolo-indazole.

II.2-Réactivité du 3-nitrophtalique anhydride

La réaction du 3-nitrophtalique anhydride **36**, avec le 4-méthoxy-phénylacétonitrile **6b**, à température ambiante et en solution basique de méthanol, nous a permis d'isoler le 3-(4-méthoxy-phényl)isobenzofuro[4,5-*c*]isoxasole-6,8-dione **37** avec un rendement de 75% (schéma 16).

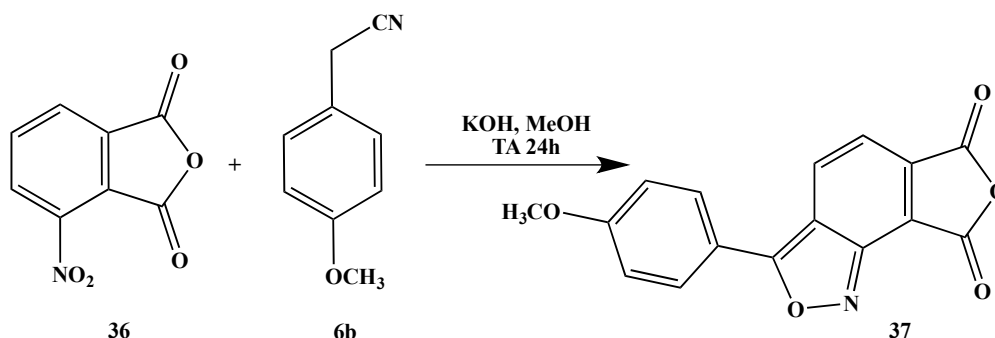


Schéma 16

Dans la figure ci-dessous, nous rapportons les données spectrales RMN¹H, RMN¹³C, DEPT, et de masse du composé **37**.

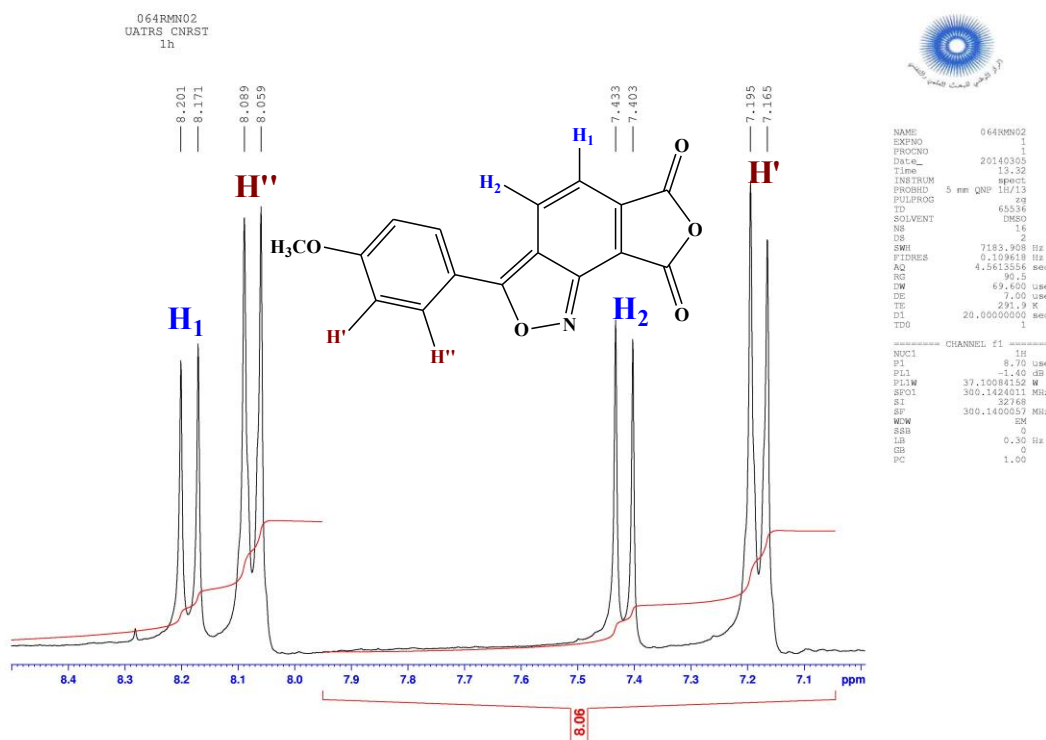


Figure 6 : Spectre RMN¹H étalé de la zone aromatique du composé **37**

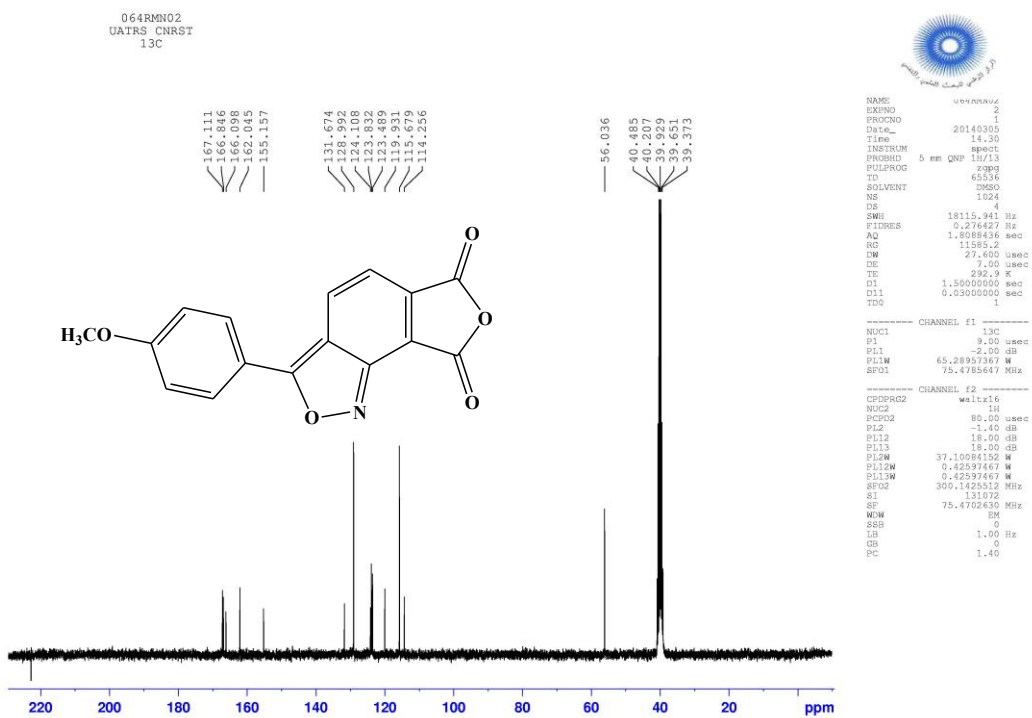


Figure 6 : Spectre RMN¹³C du composé 37

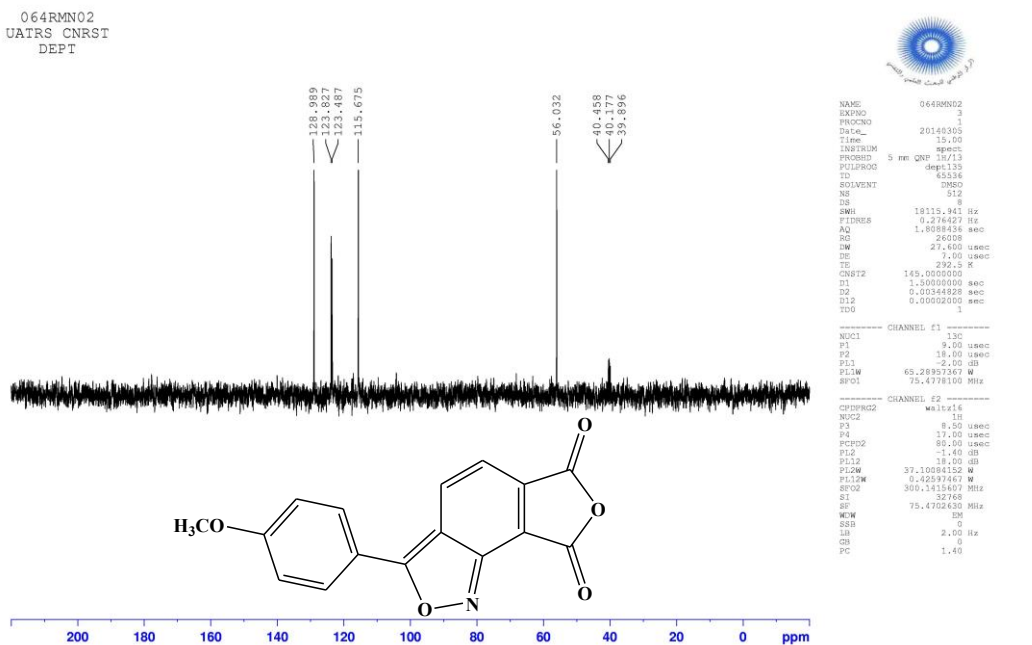


Figure 6 : Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 37

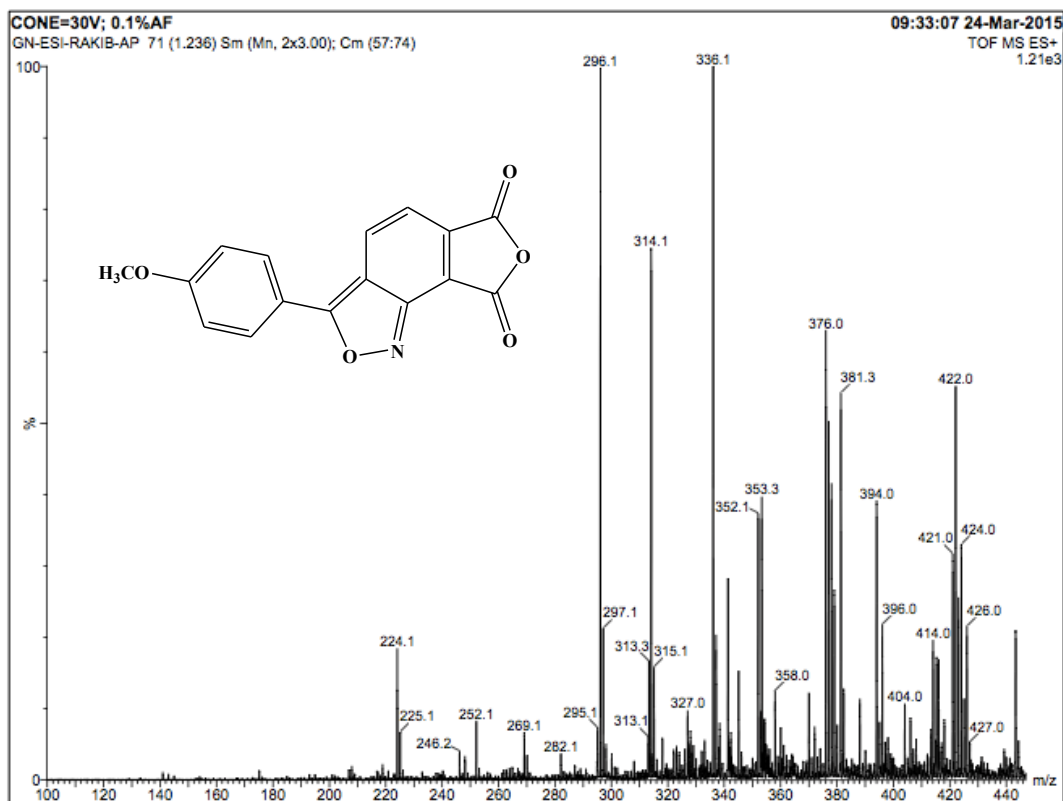


Figure 6 : Spectre de masse du composé **37**

Dans la série des nitrohétéroaryles, les réactions des 8-nitroquinoline et 4-nitrophthalique anhydride avec les arylacétonitriles, en solution basique de méthanol, a permis d'obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : isoxazolo-quinolines et isobenzofuro-isoxazole-6,8-diones susceptible de présenter des propriétés biologiques prometteuses.

II.3-Réactivité des oximes d'indazole vis-à-vis des chlorures d'arylsulfonyles

Les sulfonamides indazoliques constituent une grande famille de composés présentant des activités biologiques intéressantes. Au cours de ces dix dernières années, notre groupe de recherche a démontré que les indazoles couplés aux arylsulfonyles présentent des activités antiprolifératives importantes contre des lignées cellulaires tumorales de type : L1210 (leucémie murine) et les cellules tumorales humaines DU145 (prostate carcinome), HCT116 (carcinome du côlon), HT29 (adénocarcinome du côlon), A2780 (carcinome ovarien humain), A549 (carcinome pulmonaire humain) et P388 (leucémie murine) ³¹⁻³³. Parmi les composés les plus actifs de cette série, nous citons les molécules ci-dessous, lesquels ont montré les activités antiprolifératives les plus importantes (figure 7).

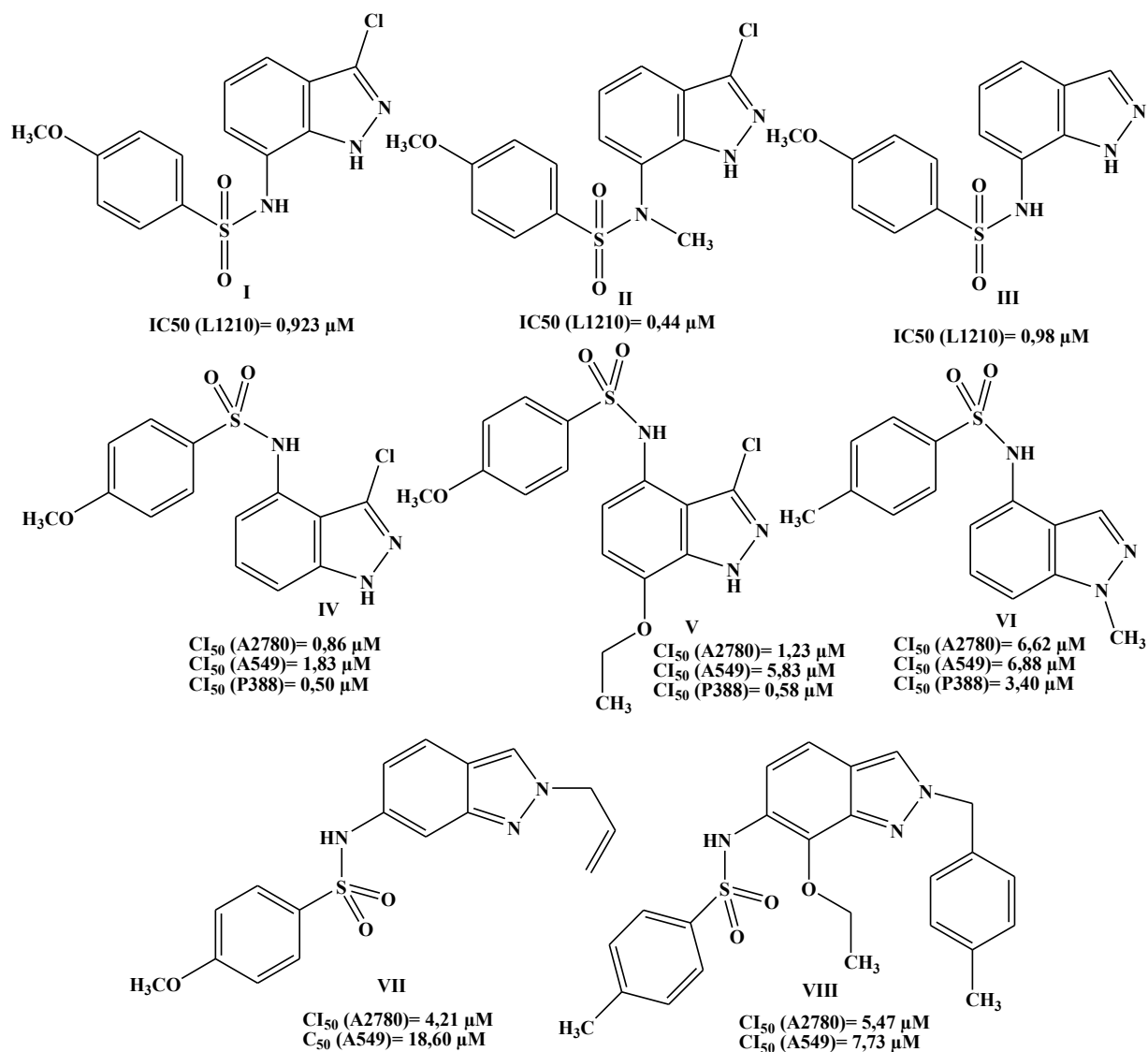


Figure 7 : CI₅₀ des *N*-(7(4)-indazolyl)-arylsulfonamides les plus actifs

Ces propriétés biologiques, nous ont incités à développer la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques comportant le motif indazole fusionné avec l'arylsulfonyle.

Ainsi, la réaction des 2-(aryl)-2-(1-alkyl-7-hydroxyimino-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-acétonitriles **28b-d**, avec le chlorure d'arylsulfonyles **38a,b** dans la pyridine à température ambiante, après 24 heures, nous a permis d'isoler de nouveaux sulfonamides indazoliques avec d'excellents rendements (tableau 3, schéma 17).

31) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Léonce, S., Pfeiffer, B., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1078-1088.

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

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

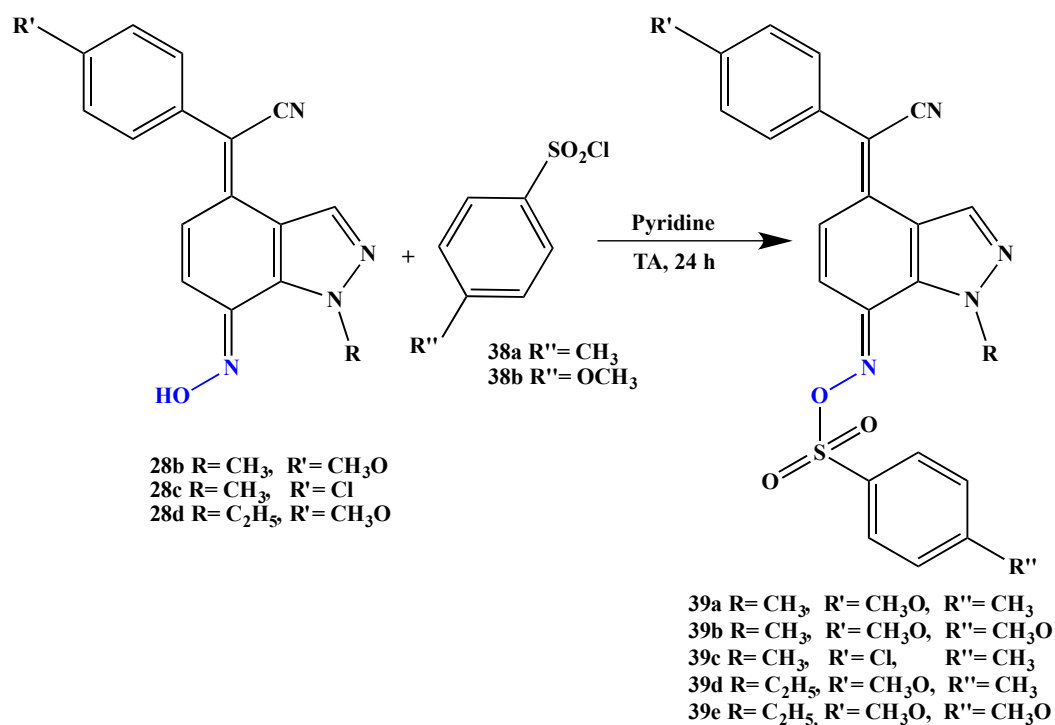


Schéma 17

Tableau 3 : Rendements des composés 39a-e

R	R'	R''	39a-e	Rendement (%)
CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	39a	87
CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ O	39b	63
CH ₃	Cl	CH ₃	39c	80
C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃	39d	78
C ₂ H ₅	CH ₃ O	CH ₃ O	39e	65

Note: Les rendements sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice.

Les structures des sulfonamides indazoliques **39a-e** ont été identifiées au moyen de la RMN¹H, RMN¹³C, DEPT.

La structure du composé **39a** a été confirmée par une étude cristallographique qui a mis en évidence la présence du 4-méthyl-phénylesulfonyle couplé en position 7 au 7-hydroxyiminoindazole (figure 8).

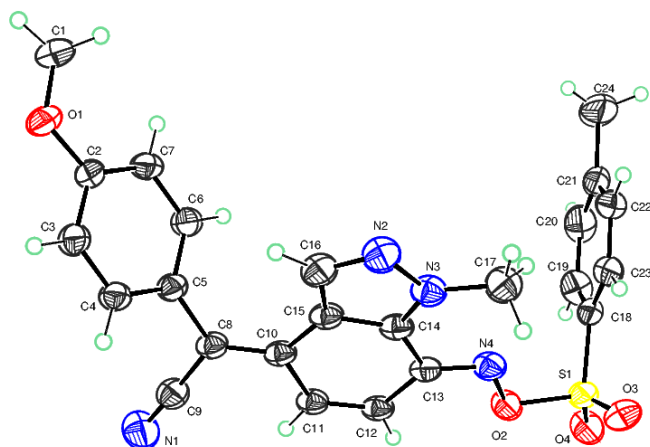


Figure 8 : Diagramme ORTEP du 2-(4-Méthoxy-phényl)-2-(7-(tosyl)-oxime-1-méthyl-1H-indazol-4-ylidène)-acétonitrile **39a**

Le même résultat est aussi obtenu pour la réaction de condensation des 4-hydroxyimino-indazoles **31b,c** avec le chlorure d'arylsulfonyles **38a,b** dans la pyridine à température ambiante. Les sulfonamides indazoliques **40a,b** sont isolés, après purification par chromatographie sur gel de silice, avec des rendements respectifs de 74% et 77% (schéma 18).

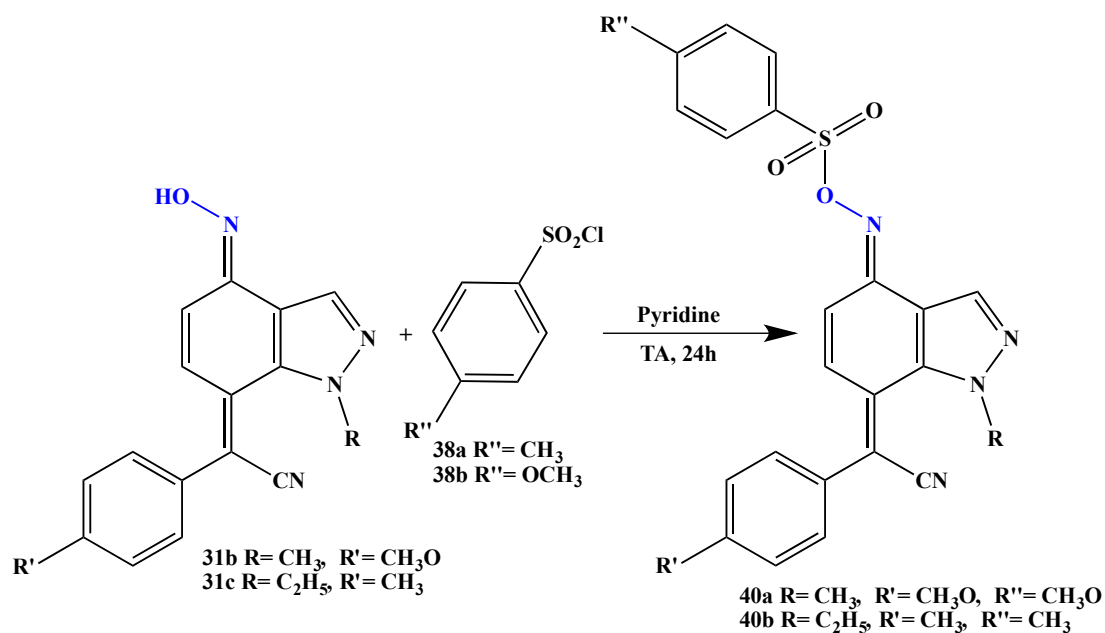


Schéma 18

Les structures des sulfonamides indazoliques **40a,b** ont été identifiées à partir de la RMN¹H, RMN¹³C et de la spectroscopie de masse.

Nous rapportons dans la figure suivante le spectre de masse du composé **40b**, lequel montre bien la présence du pic moléculaire $m/z = 459$ ($M+1$)⁺.

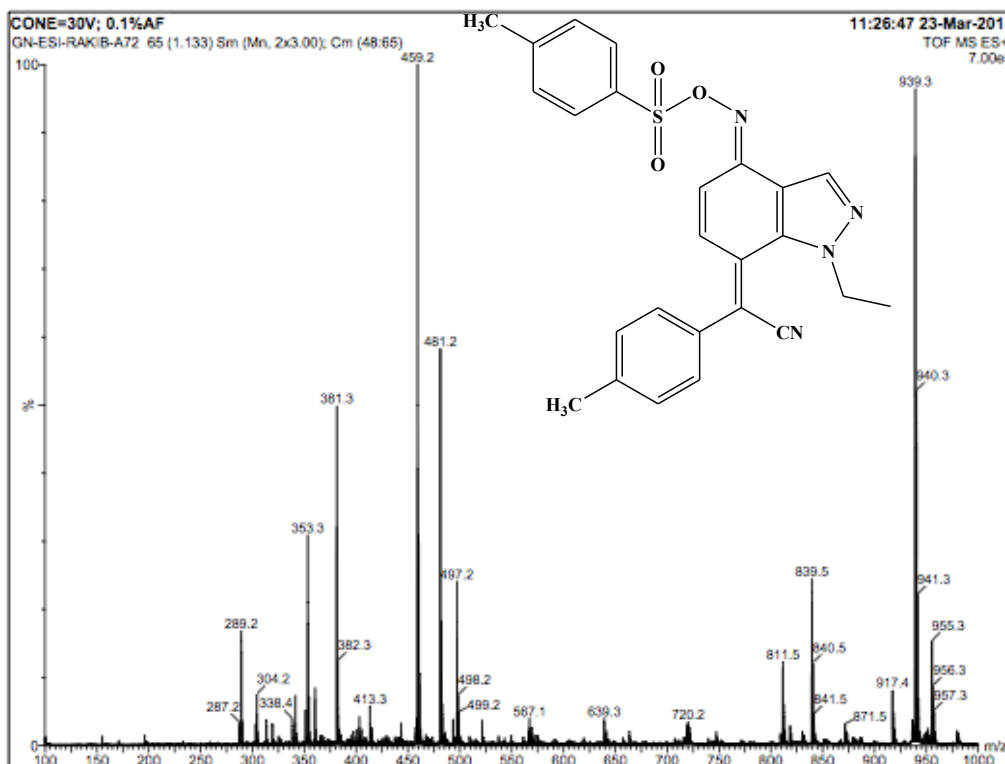


Figure 9 : spectre de masse du composé 40b.

III-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons préparé une nouvelle série d'indazoles poly-fonctionnalisés à partir des 7-nitro-, 4-nitro- et 6-nitroindazoles, et ce via la substitution nucléophile aromatique de ces derniers par les arylacétonitriles, à reflux de méthanol et en solution basique.

Dans la série des nitrohétéroaryles, la réaction des 8-nitroquinoline et 4-nitrophtalique anhydride avec les arylacétonitriles, dans les mêmes conditions, a permis d'obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : isoxazolo-quinolines et isobenzofuro-isoxazole-6,8-diones.

Les nouveaux dérivés indazoliques synthétisés, tout au long de ce chapitre, ont fait l'objet de tests biologiques avancés. Les procédures, et les résultats de ces tests sont présentés dans le chapitre IV.

Partie Expérimentale

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM), indiquées dans la partie expérimentale, sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN¹H, et ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃, et le DMSO-*d*₆. (Sauf indication contraire) en utilisant un appareil Bruker AC 300 MHz (¹H), ou 75 MHz (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E. Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches s'est faite sous une lampe UV.

Les séparations chromatographiques flash ont été effectuées sur gel de silice.

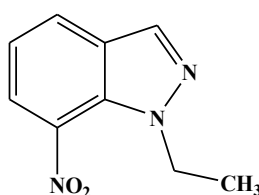
Les produits 8-nitroquinoline, 3-nitrophalique anhydride, et les arylacétonitriles sont disponibles sur le marché et ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Les spectres DRX-monocristal ont été enregistrés sur un diffractomètre Bruker X8 Apex II.

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

1 g (6.13 mmol) de 4(7)-nitroindazole sont dissous dans 25 ml d'acétone pure, on y ajoute 0,38 g (6,74 mmol) d'hydroxyde de potassium, puis le mélange est laissé sous agitation pendant 15 min. Ensuite, on ajoute la quantité équivalente d'iodoéthane avec un léger excès (10%) (6,74 mmol). La réaction terminée (test CCM), le milieu réactionnel est filtrée, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (éluant : acétate d'éthyle/hexane 2/8).

1-Ethyl-7-nitro-1*H*-indazole (27b)



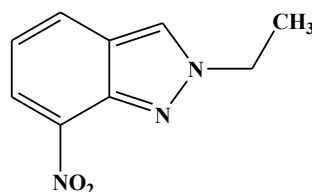
Rendement: 60 %

P.F.: 53-55 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.31 (t, 3H, CH₃, J = 7.0 Hz), 4.48 (q, 2H, CH₂N, J = 7.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 8.16 (dd, 1H, J = 7.8 et 0.9 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 7.8 et 0.9 Hz), 8.40 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 15.8 (CH₃), 47.8 (NCH₂), 120.6 (CH-5), 125.2 (CH-6), 129.0 (C), 129.2 (CH-4), 129.8 (C), 135.3 (C), 135.4 (CH-3).

2-Ethyl-7-nitro-2*H*-indazole (27c)



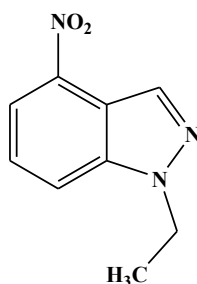
Rendement: 38 %

P.F.: 56-58°C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.52 (t, 3H, CH₃, J = 7.5 Hz), 4.55 (q, 2H, CH₂N, J = 7.5 Hz), 7.23 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 8.1 et 0.9 Hz), 8.28 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.0 Hz), 8.78 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 16.1 (CH₃), 48.9 (NCH₂), 120.1 (CH-5), 125.1 (CH-6), 125.7 (C), 126.8 (CH-3), 130.5 (CH-4), 137.0 (C), 139.9 (C).

1-Ethyl-4-nitro-1*H*-indazole (30b)



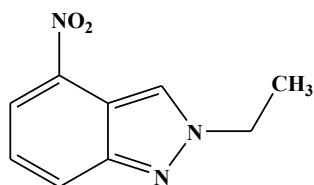
Rendement: 51 %

P.F.: 96-98°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.56 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 4.52 (q, 2H, CH₂N, *J*= 7.2 Hz), 7.50 (t, 1H, *J*= 8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 8.13 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.61 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 15.0 (CH₃), 44.4 (NCH₂), 116.0 (CH-5), 117.1 (C), 118.1 (CH-6), 125.2 (CH-4), 132.6 (CH-3), 140.6 (C).

2-Ethyl-4-nitro-2*H*-indazole (30c)



Rendement: 21 %

P.F.: 48-50°C

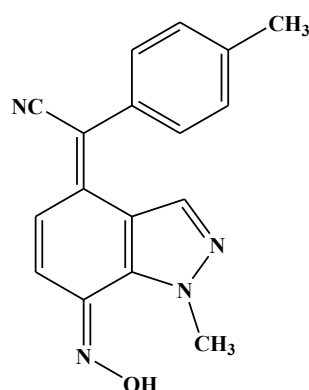
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.70 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 4.58 (q, 2H, CH₂N, *J*= 7.2 Hz), 7.39 (dd, 1H, *J*= 7.8, 8.4 Hz), 8.08 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 8.19 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 8.59 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 15.7 (CH₃), 49.2 (NCH₂), 120.6 (CH), 121.3 (C), 123.8 (CH), 124.5 (CH), 125.5 (CH), 140.6 (C), 149.5 (C).

2) Procédure générale pour la synthèse des composés 28a-e, 31a-e, 33, 35a-c, et 37.

A une solution de KOH (37,5 mmol) dans le méthanol (40 ml), on ajoute l'aryl-acétonitrile (1,2 mmol) et le nitrohétéroaryle (1 mmol). Puis le mélange est mis à reflux pendant 2 à 6 heures. A la fin de la réaction (test CCM), le pH est ramené à 7, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice.

2-(7-Hydroxyimino-1-méthyl-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-2-(*p*-tolyl)-acétonitrile (28a)



Rendement: 90 %

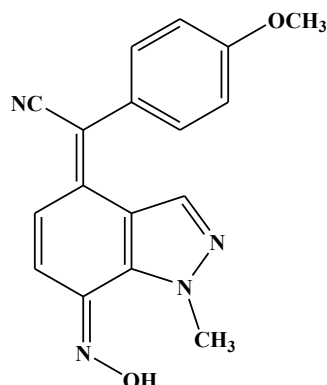
P.F.: 283-285 °C

IR (KBr): 3425 cm⁻¹ (OH), 2180 cm⁻¹ (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 4.04 (s, 3H, NCH₃), 6.40 (s, 1H, H-3), 7.21 (d, 1H, *J*= 10.2 Hz), 7.33–7.36 (m, 4H), 7.42 (d, 1H, *J*= 10.2 Hz), 12.72 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21.4 (CH₃), 40.4 (NCH₃), 108.3 (C), 115.9 (C), 118.3 (CH), 119.3 (C), 129.3 (2CH), 129.9 (CH), 130.2 (2CH), 131.6 (C), 134.2 (C), 135.3 (CH), 139.1 (C), 140.2 (C), 143.3 (C).

2-(7-Hydroxyimino-1-méthyl-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-2-(4-méthoxy-phényl)-acétonitrile (28b)



Rendement: 65 %

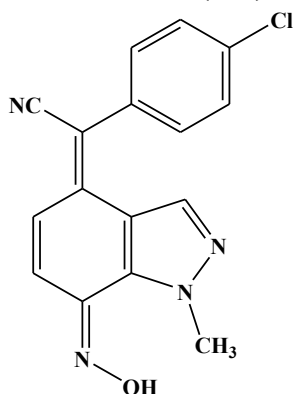
P.F.: 287-288 °C

IR (KBr): 3430 cm^{-1} (OH), 2204 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.83 (s, 3H, CH₃O), 4.04 (s, 3H, NCH₃), 6.47 (s, 1H, H-3), 7.09 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.40 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.43 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 12.82 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 40.7 (NCH₃), 55.8 (CH₃O), 108.3 (C), 115.5 (2CH), 115.9 (C), 118.2 (CH), 119.5 (C), 126.3 (C), 130.0 (CH), 131.0 (2CH), 134.0 (C), 135.2 (CH), 138.8 (C), 143.3 (C), 160.8 (C).

2-(4-Chloro-phényl)-2-(7-Hydroxyimino-1-méthyl-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (28c)



Rendement: 86 %

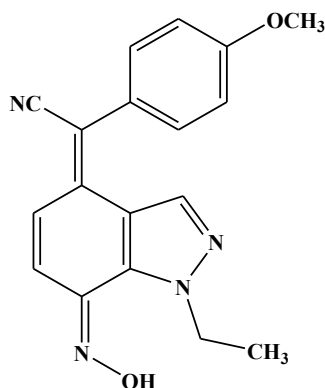
P.F.: 235-236 °C

IR (KBr): 3444 cm^{-1} (OH), 2190 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 4.04 (s, 3H, NCH₃), 6.42 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.44 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.49 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 12.94 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): 40.5 (NCH₃), 108.0 (C), 115.8 (C), 118.2 (CH), 118.6 (C), 119.1 (C), 130.0 (CH), 130.3 (2CH), 131.5 (2CH), 131.5 (C), 135.0 (CH), 138.2 (C), 143.0 (C).

**2-(1-Ethyl-7-Hydroxyimino-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-2-(4-méthoxy-phényl)-
acétonitrile (28d)**



Rendement: 70 %

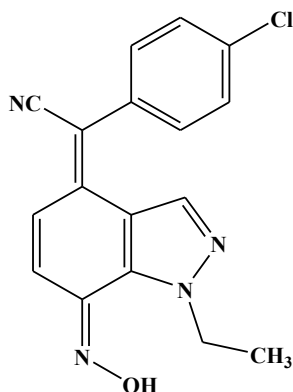
P.F.: 263-265 °C

IR (KBr): 3450 cm⁻¹ (OH), 2196 cm⁻¹ (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 4.46 (q, 3H, NCH₂, *J*= 7.2 Hz), 6.48 (s, 1H, H-3), 7.07 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.38–7.41 (m, 3H), 12.82 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 15.4 (CH₃), 47.5 (NCH₂), 55.9 (CH₃O), 108.5 (C), 115.5 (2CH), 116.0 (C), 118.2 (CH), 119.5 (C), 126.3 (C), 129.9 (CH), 131.0 (2CH), 133.2 (C), 135.4 (CH), 138.9 (C), 143.0 (C), 160.8 (C).

**2-(4-Chloro-phényl)-2-(1-éthyl-7-hydroxyimino-1,7-dihydro-indazol-4-ylidène)-
acétonitrile (28e)**



Rendement: 76 %

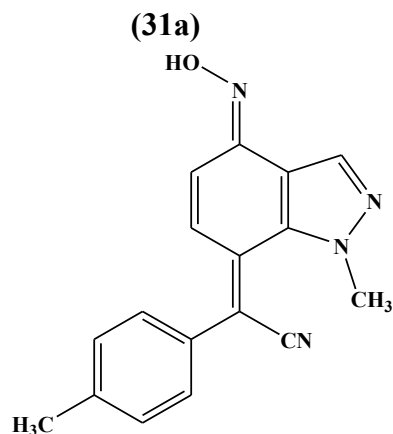
P.F.: 259-260 °C

IR (KBr): 3410 cm⁻¹ (OH), 2182 cm⁻¹ (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.37 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 4.48 (q, 3H, NCH₂, *J*= 7.2 Hz), 6.48 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.46 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.58 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 12.88 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 15.7 (CH₃), 48.0 (NCH₂), 108.6 (C), 116.0 (C), 118.3 (CH), 118.7 (C), 119.3 (C), 129.9 (CH), 130.5 (2CH), 131.3 (2CH), 131.7 (C), 135.2 (CH), 137.8 (C), 143.2 (C).

2-(4-Hydroxyimino-1-méthyl-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-2-(*p*-tolyl)-acétonitrile



Rendement: 73 %

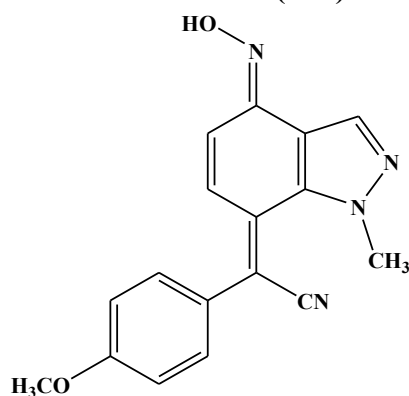
P.F.: 214-216 °C

IR (KBr): 3430 cm^{-1} (OH), 2175 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.34 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 3H, NCH₃), 6.64 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz), 6.84 (s, 1H, H-3), 6.92 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz), 7.21–7.32 (m, 4H), 12.57 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21.4 (CH₃), 43.2 (NCH₃), 108.5 (C), 113.5 (C), 119.3 (C), 128.9 (CH), 129.2 (2CH), 129.6 (CH), 130.7 (2CH), 132.6 (C), 134.7 (C), 136.6 (C), 139.2 (CH), 140.4 (C), 145.3 (C).

2-(4-Hydroxyimino-1-méthyl-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-2-(4-méthoxy-phényl)-acétonitrile (31b)



Rendement: 69 %

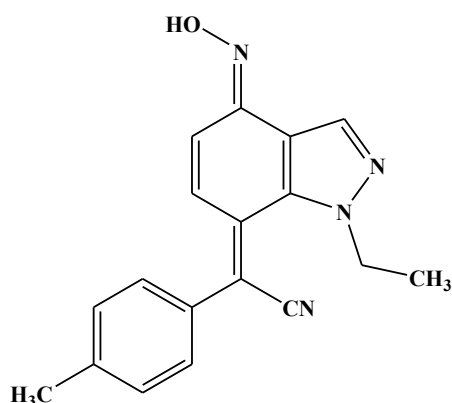
P.F.: 218-220°C

IR (KBr): 3445 cm^{-1} (OH), 2225 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.79 (s, 3H, CH₃O), 4.12 (s, 3H, NCH₃), 6.67 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 6.94 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.03 (s, 1H, H-3), 7.10 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 7.53 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz), 12.51 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 40.8 (NCH₃), 55.8 (CH₃O), 108.1 (C), 115.2 (2CH), 112.8 (C), 120.8 (C), 126.1 (C), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 131.8 (2CH), 134.8 (C), 139.2 (CH), 137.7 (C), 145.6 (C), 160.8 (C).

2-(1-Ethyl-4-hydroxyimino-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-2-(*p*-tolyl)-acétonitrile (31c)



Rendement: 64 %

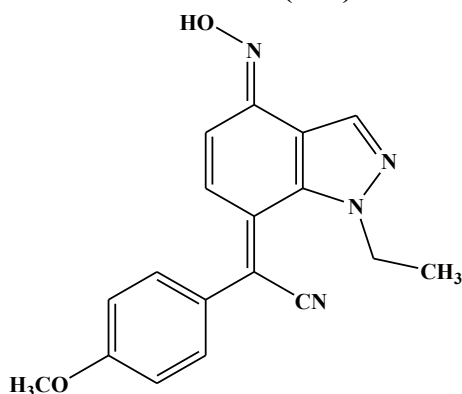
P.F.: 201-203 °C

IR (KBr): 3435 cm^{-1} (OH), 2174 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.46 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 2.37 (s, 3H, CH₃), 4.44 (q, 3H, NCH₂, *J* = 7.2 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.87 (s, 1H, H-3), 6.92 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 12.59 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 14.8 (CH₃), 21.4 (CH₃), 49.4 (NCH₂), 108.0 (C), 113.2 (C), 120.4 (C), 127.4 (CH), 129.1 (2CH), 130.0 (CH), 130.4 (2CH), 132.3 (C), 135.6 (C), 137.2 (C), 139.7 (CH), 140.1 (C), 145.5 (C).

2-(1-Ethyl-4-Hydroxyimino-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-2-(4-méthoxyphényl)-acétonitrile (31d)



Rendement: 70 %

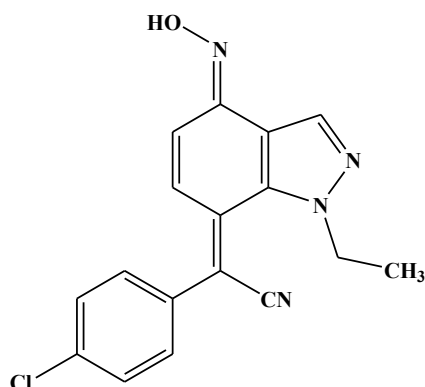
P.F.: 127-129°C

IR (KBr): 3464 cm^{-1} (OH), 2170 cm^{-1} (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 4.46 (q, 3H, NCH₂, *J* = 7.2 Hz), 6.48 (s, 1H, H-3), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 7.21 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.38–7.41 (m, 3H), 12.82 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 15.4 (CH₃), 47.5 (NCH₂), 55.9 (CH₃O), 108.5 (C), 115.5 (2CH), 116.0 (C), 118.2 (CH), 119.5 (C), 126.3 (C), 129.9 (CH), 131.0 (2CH), 133.2 (C), 135.4 (CH), 138.9 (C), 143.0 (C), 160.8 (C).

2-(4-Chlorophényl)-2-(1-éthyl-4-hydroxyimino-1,4-dihydro-indazol-7-ylidène)-acétonitrile (31e)



Rendement: 72 %

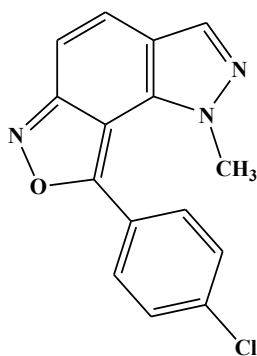
P.F.: 235-237°C

IR (KBr): 3420 cm⁻¹ (OH), 2170 cm⁻¹ (CN)

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.47 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz), 4.46 (q, 3H, NCH₂, *J* = 7.2 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 6.48 (s, 1H), 12.68 (s, 1H, OH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 14.5 (CH₃), 47.5 (NCH₂), 106.5 (C), 113.3 (C), 120.2 (C), 127.3 (C), 128.1 (CH), 129.6 (CH), 130.3 (2CH), 131.1 (2CH), 134.0 (C), 137.1 (C), 139.7 (CH), 145.5 (C).

8-(4-Chlorophényl)-1-méthyl-1*H*-isoxazolo[3,4-*g*]indazole (33)



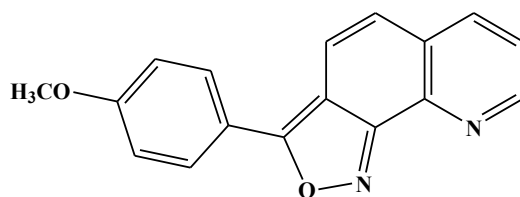
Rendement: 75%

P.F.: 146-148°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 3.69 (s, 3H, NCH₃), 7.23 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 40.8 (NCH₃), 105.0 (C), 109.4 (CH), 119.4 (C), 126.2 (CH), 127.4 (C), 130.0 (C), 129.1 (2CH), 131.3 (2CH), 135.5 (CH), 137.5 (C), 158.9 (C), 162.2 (C).

3-(4-Méthoxyphényl)-isoxazolo[4,3-*h*]quinoline(35a)



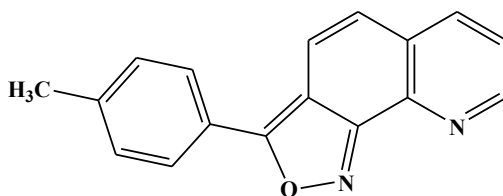
Rendement: 79%

P.F.: 174-175 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.85 (s, 3H, CH₃O), 7.16 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.44 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J*= 4.5 et 8.1 Hz), 7.90 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz), 8.05 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 8.33 (dd, 1H, *J*= 1.5 et 8.1 Hz), 8.88 (dd, 1H, *J*= 1.5 et 4.5 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 55.9 (CH₃O), 113.0 (C), 115.5 (2CH), 119.4 (CH), 120.3 (C), 125.5 (CH), 126.0 (CH), 128.8 (2CH), 129.8 (C), 136.8 (CH), 140.2 (C), 150.2 (CH), 156.8 (C), 161.6 (C), 164.5 (C).

3-(4-Méthylphényl)-isoxazolo[4,3-*h*]quinoline (35b)



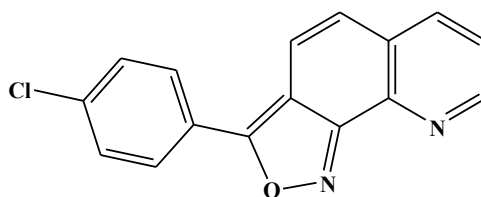
Rendement: 70%

P.F.: 167-169 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 7.47 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J*= 4.5 et 7.8 Hz), 7.91 (d, 1H, *J*= 9.4 Hz), 7.98 (d, 2H, *J*= 8.1 Hz), 8.33 (dd, 1H, *J*= 1.8 et 7.8 Hz), 8.88 (dd, 1H, *J*= 1.5 et 4.5 Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21.5 (CH₃), 113.6 (C), 119.3 (CH), 124.9 (C), 125.5 (CH), 126.4 (CH), 127.0 (2CH), 129.8 (C), 130.6 (2CH), 136.9 (CH), 140.2 (C), 141.4 (C), 150.3 (CH), 156.9 (C), 164.5 (C).

3-(4-Chlorophényl)-isoxazolo[4,3-*h*]quinoline (35c)



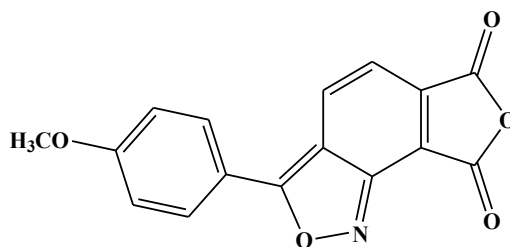
Rendement: 72%

P.F.: 235-237°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 7.32 (d, 1H, $J=9.4$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J=4.5$ et 7.8 Hz), 7.68 (d, 1H, $J=9.4$ Hz), 7.97 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 8.33 (dd, 1H, $J=1.5$ et 7.8 Hz), 8.98 (dd, 1H, $J=1.5$ et 4.5 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 114.0 (C), 118.6 (CH), 124.6 (CH), 126.0 (CH), 126.5 (C), 128.0 (2CH), 129.7 (2CH), 136.3 (CH), 137.5 (C), 140.4 (C), 149.7 (CH), 151.7 (C), 156.7 (C), 163.6 (C).

3-(4-Méthoxyphényl)-isobenzofuro[4,5-*c*]isoxazole-6,8-dione (37)



Rendement: 75 %

P.F.: 275-276 °C

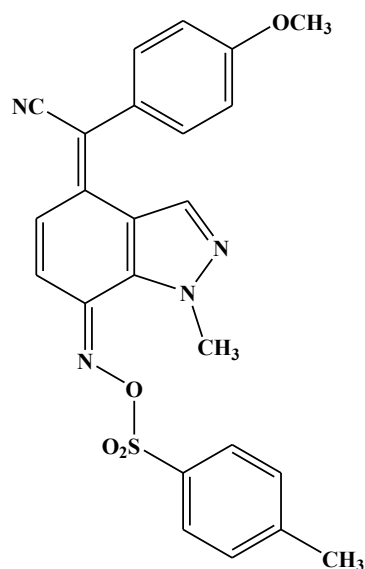
RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.17 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.07 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J=9.0$ Hz).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 56.0 (OCH₃), 114.2 (C), 115.7 (2CH), 119.9 (C), 123.4 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (C), 128.9 (2CH), 131.7 (C), 155.1 (C), 162.0 (C), 166.1 (C), 166.8 (C), 167.1 (C).

3) Procédure générale pour la synthèse des composés 39a-e et 40a,b.

A une solution d'oxime d'indazole (**28b-d** ou **31b,c**) (1 mmol) dans la pyridine (5 ml), on ajoute le chlorure d'arylsulfonyle (1.5 mmol). Le mélange est agité à température ambiante, pendant 24 h. Une fois la réaction terminée (suivie par CCM), le solvant est concentré sous vide, puis le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash (mélange d'acétate d'éthyle/hexane 2 : 8).

2-(4-Méthoxyphényl)-2-(7-(tosyl)-oxime-1-méthyl-1*H*-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (39a)



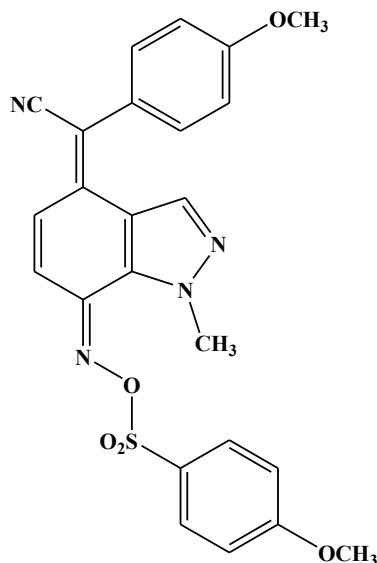
Rendement: 87%

P.F.: 108-109 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 4.02 (s, 3H, NCH₃), 6.84 (s, 1H, H-3), 6.98 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J= 10.2$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J= 10.2$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 41.0 (NCH₃), 55.5 (CH₃O), 114.9 (2CH), 116.8 (CH), 118.2 (C), 125.4 (C), 129.0 (2CH), 129.8 (2CH), 130.7 (2CH), 131.3 (C), 132.0 (C), 134.9 (CH), 135.9 (CH), 136.4 (C), 145.8 (C), 147.8 (C), 161.3 (C).

2-(4-Méthoxyphényl)-2-(7-(4-méthoxyphénylsulfonyl) oxime-1-méthyl-1*H*-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (39b)



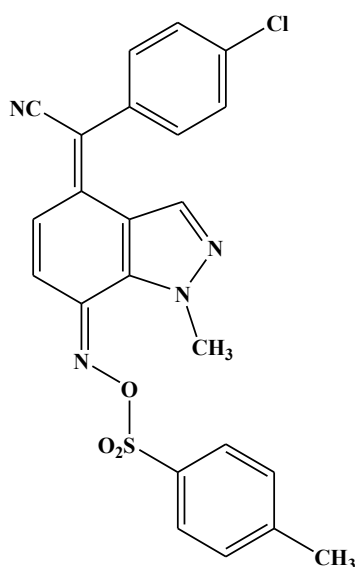
Rendement: 63%

P.F.: 187-189 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 4.03 (s, 3H, NCH₃), 6.84 (s, 1H, H-3), 6.98 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.03 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.37 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.47 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.96 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 41.0 (NCH₃), 55.5 (CH₃O), 55.8 (CH₃O), 114.4 (2CH), 114.9 (2CH), 115.1 (C), 116.8 (CH), 118.0 (C), 118.2 (C), 125.5 (C), 126.2 (C), 130.7 (2CH), 131.3 (2CH), 134.8 (CH), 135.9 (CH), 136.5 (C), 147.7 (C), 161.3 (C), 164.4 (C).

2-(4-Chlorophényl)-2-(7-(tosyl) oxime-1-méthyl-1*H*-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (39c)



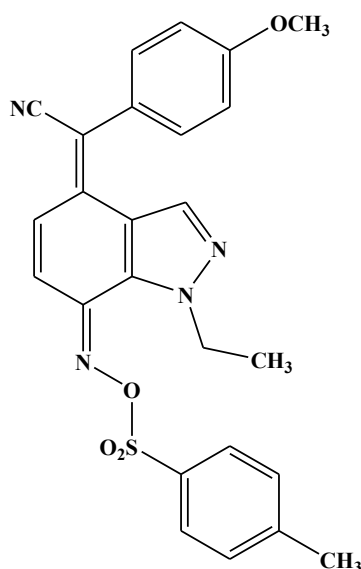
Rendement: 80%

P.F.: 130-132°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 2.46 (s, 3H, CH₃), 4.02 (s, 3H, NCH₃), 6.70 (s, 1H, H-3), 7.28 (d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.34–7.37 (m, 4H), 7.46–7.49 (m, 3H), 7.92 (d, 2H, $J=8.4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 21.8 (CH₃), 41.0 (NCH₃), 117.5 (CH), 117.7 (C), 129.1 (2CH), 129.5 (C), 129.8 (2CH), 130.0 (2CH), 130.5 (2CH), 131.8 (C), 132.4 (C), 134.5 (CH), 135.7 (C), 135.8 (CH), 136.8 (C), 137.6 (C), 146.0 (C), 147.5 (C).

2-(4-Méthoxyphényl)-2-(7-(tosyl)-oxime-1-éthyl-1*H*-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (39d)



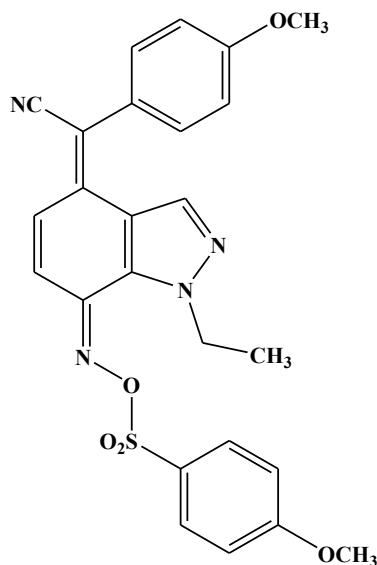
Rendement: 78%

P.F.: 116-118°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H, CH, $J=7.2$ Hz), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 4.38 (q, 3H, NCH₂, $J=7.2$ Hz), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.98 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.35–7.39 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, $J=9.9$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J=8.4$ Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.8 (CH₃), 21.7 (CH₃), 48.4 (NCH₂), 55.5 (CH₃O), 114.9 (2CH), 115.2 (C), 116.9 (CH), 118.0 (C), 118.2 (C), 125.5 (C), 129.0 (2CH), 129.8 (2CH), 130.3 (C), 130.7 (2CH), 132.1 (C), 134.8 (CH), 136.1 (CH), 136.5 (C), 145.8 (C), 147.5 (C), 161.3 (C).

2-(4-Méthoxyphényl)-2-(7-(4-méthoxyphénylsulfonyl)oxime-1-éthyl-1*H*-indazol-4-ylidène)-acétonitrile (39e)



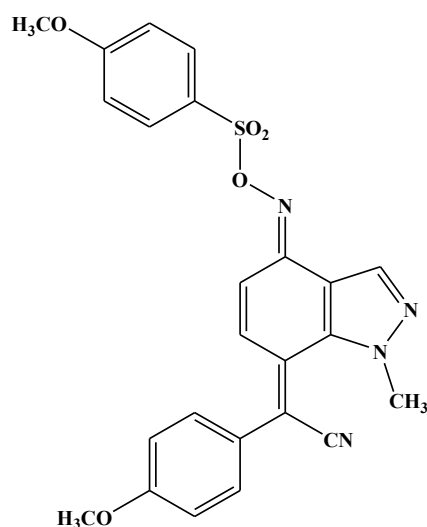
Rendement: 65%

P.F.: 139-140 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.24 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 4.40 (q, 3H, NCH₂, *J*= 7.2 Hz), 6.85 (s, 1H, H-3), 6.98 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.03 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.37 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.48 (d, 1H, *J*= 9.9 Hz), 7.96 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.9 (CH₃), 48.4 (NCH₂), 55.5 (CH₃O), 55.8 (CH₃O), 114.4 (2CH), 115.0 (2CH), 115.1 (C), 116.9 (CH), 118.0 (C), 118.2 (C), 125.5 (C), 126.2 (C), 130.7 (2CH), 131.3 (2CH), 134.7 (CH), 136.2 (CH), 136.5 (C), 147.4 (C), 161.3 (C), 164.4 (C).

2-(4-Méthoxyphényl)-2-(4-(4-méthoxyphényl sulfonyl) oxime-1-méthyl-1*H*-indazol-7-ylidène)-acétonitrile (40a)



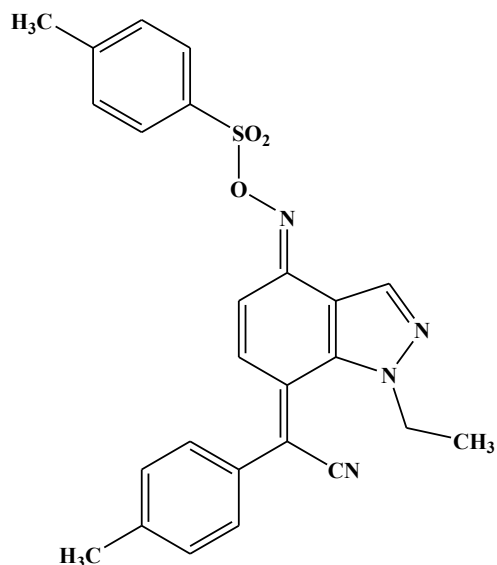
Rendement: 64 %

P.F.: 56-58 °C

RMN¹H (CDCl₃): δ 4.06 (s, 3H, NCH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 6.66 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.93 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.00 (s, 1H, H-3), 7.01 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.28 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 40.4 (NCH₃), 55.5 (CH₃O), 55.7 (CH₃O), 111.8 (C), 114.3 (2CH), 114.9 (C), 115.3 (2CH), 117.7 (C), 125.4 (CH), 126.5 (C), 128.8 (C), 131.0 (2CH), 131.3 (2CH), 131.8 (C), 133.0 (CH), 138.1 (C), 140.6 (CH), 150.7 (C), 161.5 (C), 164.2 (C).

2-(4-Méthylphényl)-2-(4-(tosyl) oxime-1-éthyl-1*H*-indazol-7-ylidène)-acétonitrile (40b)



Rendement: 67 %

P.F.: 46-48°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.01 (t, 3H, CH, *J* = 7.2 Hz), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 3.23 (q, 3H, NCH₂, *J* = 7.2 Hz), 6.66 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.22 (s, 1H, H-3), 7.34 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.40 (m, 4H), 7.93 (m, 4H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.5 (CH₃), 21.4 (CH₃), 21.7 (CH₃), 47.9 (NCH₂), 113.9 (C), 117.8 (C), 125.6 (CH), 126.1 (C), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 129.8 (2CH), 130.1 (2CH), 132.2 (C), 133.2 (C), 135.3 (C), 137.2 (C), 140.7 (CH), 141.8 (C), 145.5 (C), 150.8 (C).

Chapitre III

**Etude de la réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles
par le Chlorure d'étain (SnCl_2) dans différents
alcools et thioalcanes**

I-Rappels bibliographiques sur la réduction des nitrohétérocycles par le SnCl₂

La réduction des dérivés nitrés est l'une des réactions les plus étudiées en chimie. Elle constitue un thème de recherche important en synthèse organique, et ce en raison de l'importance de ces composés comme intermédiaires dans le développement des produits à visée thérapeutique.

Elle s'effectue généralement, au moyen d'une réduction chimique ou d'une hydrogénation catalytique. A noter, parmi les premières réactions catalysées décrites la plus ancienne méthode¹ est l'hydrogénation catalytique du groupe nitro en présence de palladium (Pd), Nickel (Ni) ou Platine (Pt) (Schéma 1).

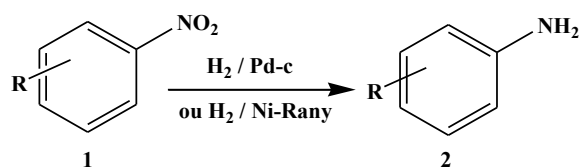


Schéma 1

Plusieurs procédures de réduction faisant intervenir divers métaux² ont été développées. En raison de sa non-toxicité, de ses propriétés anticorrosives, anti-oxydantes, et catalytiques exceptionnelles, de sa très grande solubilité dans l'eau et la plupart des solvants organiques, le chlorure d'étain ou chlorure stanneux (SnCl₂) est devenu le centre d'intérêt dans plusieurs axes de recherches en chimie organique. Nous citons ci-dessous quelques exemples de travaux de recherche utilisant le SnCl₂ comme réducteur, et catalyseur de transformation dans la synthèse organique.

Mark J. Kurth et ses collaborateurs³ ont reporté la synthèse des 2,3-dihydro-1*H*-quinazolin-4-ones **4** à partir de la réduction des *o*-nitrobenzamides **3** par le SnCl₂ anhydre dans différents alcools (Schéma 2). Cette étude démontre clairement le pouvoir catalytique du chlorure stanneux. En effet, il assure à la fois, la réduction du groupe nitro, et la condensation de l'amine résultante avec le dérivé aldéhydique issue de l'oxydation de l'alcool.

-
- 1) (a) March, J. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, **1985**. (b) Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*. A. P.: New York, **1967**, pp 168-202. (c) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*. A. P.: New York, **1985**. (d) Siegel, S. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 8, pp 418-442. (e) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*. Ellis Horwood Ltd: Chichester, **1984**, pp 1-13. (f) Smith, G. V., Nothessiz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. A. P.: New York, **1999**, pp 71-79.
- 2) (a) James, G., Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 495-499. (b) Abinash, A., Paul, G. T. *Env. Sci. & Tech.* **1996**, 30, 153-160. (c) Channe, G. D., Mahesh, B., Shankare, G. *Ind. J. Chem.* **2001**, 40, 75-77. (d) Narayan, P., Anjali, P., Tarasankar, P. *Coll. and Surf.* **2002**, 196, 247-257. (e) Lin, H., Lu-Cun, W., Hao, S., Ji, N., Yong, C., He-Yong, H., Kang-Nian, F. *Ang. Chem.* **2009**, 48, 9538-9541. (f) Leyla, P., Estelle, M., Stéphane, L., Wissam, D., Patrice, D., Gérard, M., Marc, L., Pehlivan, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1939-1942.
- 3) Yoo, C. L., Fettinger, J. C., Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6941-6943.

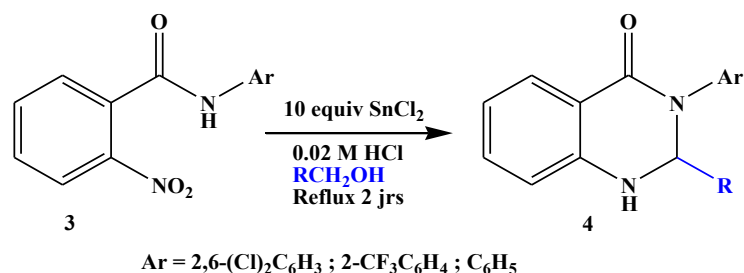


Schéma 2

En 2002, Dallas K. Bates et Li⁴ ont décrit la synthèse de l'éthyl-5,11-dihydro-dibenzo[*b,e*][1,4]thiazépine-11-yl-acétate **6**, à partir de la réduction du 2-(2-nitrophényl)-thiochroman-4-one **5** par le SnCl₂ à reflux d'éthanol. Les auteurs ont expliqué la synthèse du composé **6** par la formation initiale de l'hydroxylamine suivie de l'attaque nucléophile du carbonyle. Enfin, la cyclisation intramoléculaire puis l'éthanolyse de la fonction amide permettent d'aboutir au produit **6** (Schéma 3).

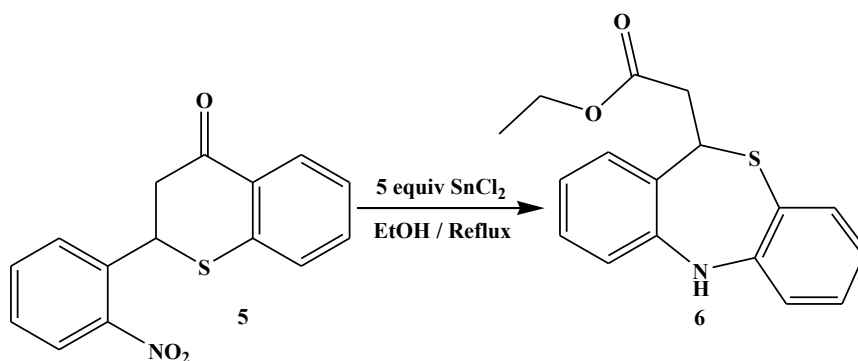


Schéma 3

De leur côté, Jay Chauhan et Steven Fletcher⁵ ont reporté la synthèse des 2,1-Benzisoxazoles **8**, en une seule étape, via la réduction des 2-nitroacylbenzènes **7** par le SnCl₂.2H₂O dans un mélange : acétate d'éthyle/méthanol (Schéma 4).

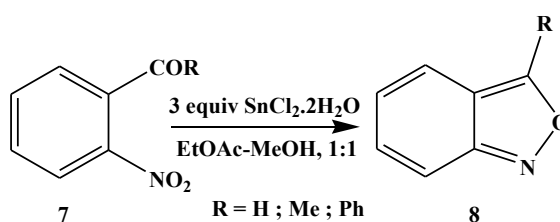


Schéma 4

4) Bates, D. K, Li, K. *J. Org. Chem.* **2002**, 24, 8662-8665.

5) Chauhan, J., Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4951-4954.

Les mêmes conditions citées précédemment, appliquées au 2-nitrobenzonitrile **9**, ont conduit à l'obtention de l'amide **10** avec un bon rendement (Schéma 5).

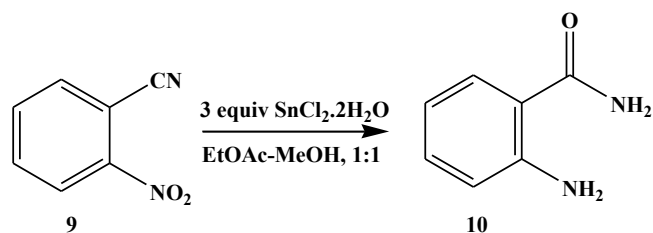


Schéma 5

Récemment, Rakib et coll.⁶ ont décrit la synthèse de nouveaux alkyl-1,3-dihydro-3-oxo-2,1-benzisoxazole-4-carboxylates **13**, et du 3-aminophtalique **12** à partir d'une simple réduction du 3-nitrophtalique anhydride **11** catalysée par le chlorure d'étain anhydre dans différents alcools (Schéma 6).

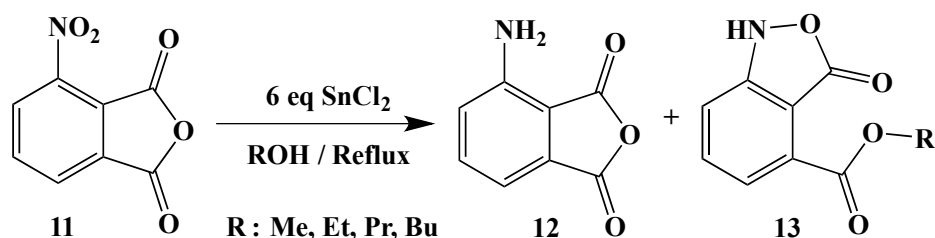


Schéma 6

Pour expliquer la formation des alkyl-3-oxobenzisoxazole-4-carboxylates **13**, les auteurs ont proposé le mécanisme représenté sur le schéma 7.

L'étape initiale de la réaction de réduction du composé **11** correspond à la formation de l'intermédiaire 5-hydroxylaminephtalique anhydride **A**. Ce dernier subit une cyclisation intramoléculaire qui aboutit à la formation de l'intermédiaire **B**. Enfin, l'estérification de **B** conduit aux 2,1-benzisoxazoles **13**.

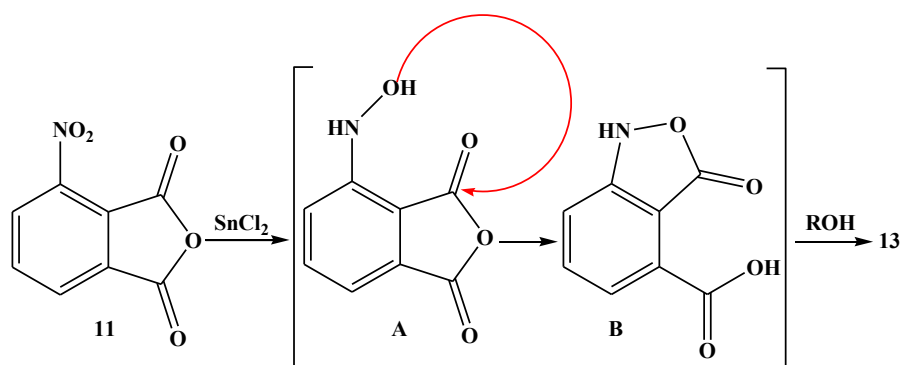


Schéma 7

6) Chicha, H., Abbassi, N., Rakib, E. M., Khouili, M., El Ammari, L., Spinelli, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1569-1571.

Une autre méthode de synthèse, développée par Bijoy et ses collaborateurs⁷, consiste à faire cycliser les 1-(2-nitrophényl)-3,4-dihydroisoquinolines **14** en des diméthoxy-5,6-dihydro-indazolo[3,2-*a*]isoquinolines **15**, en présence du SnCl₂ et de triéthylamine dans un mélange PhSH/CH₃CN. L'originalité de cette procédure réside dans la formation de la nouvelle liaison N-N via une cyclisation intramoléculaire (Schéma 8).

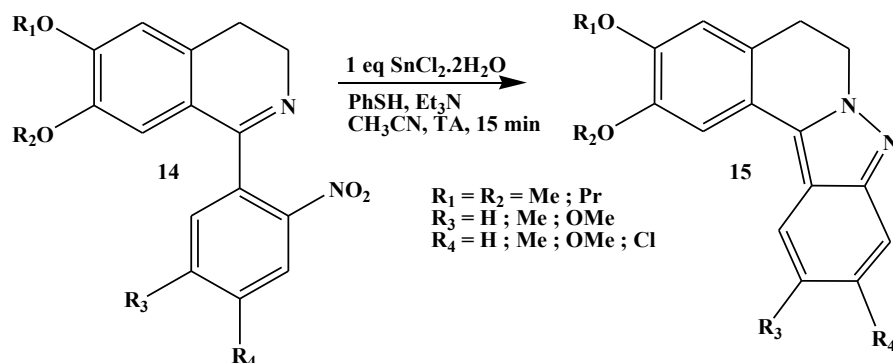


Schéma 8

En série des nitroindazoles, dans des travaux antérieurs, notre équipe s'est intéressée à la réduction des dérivés nitroindazoles au moyen du SnCl₂ anhydre dans différents alcools, suivie du couplage des amines correspondantes avec le chlorure d'arylsulfonyle en présence de la pyridine⁸ (Schémas 9-12).

Un nouveau type de transformation a été observé lors de la réduction des 4-, 5-, 6- et 7-nitroindazoles. Deux produits ont été identifiés : les 4-, 5-, 6-, et 7-aminoindazoles attendus, et les 4- et 7-alkoxyaminoindazoles observés pour la première fois dans cette série de composés. Dans cette réaction de réduction, l'alcool réagit en tant que nucléophile, suite à la réduction des dérivés nitroindazoles par le SnCl₂. Les aminoindazoles obtenus sont généralement instables, ils sont donc couplés immédiatement avec les chlorures d'arylsulfonyles pour accéder aux sulfonamides indazoliques lesquels ont montré de très importantes activités antiprolifératives⁹.

7) Devesh, S., Rishi, K., Prakas, R. M., Bijoy, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1525-1528.

8) (a) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Leger, J-M., Jarry, C., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 8218-8225. (b) Abbassi, N., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., Geffken, D. *Heterocycles*. **2011**, 83, 891-900. (c) Abbassi, N., Rakib, E. M., Bouissane, L., Hannioui, A., Khouili, M., El Malki, A., Benchidmi, M., Essassi, E. M. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 999-1005. (d) Hakima, C., Latifa, B., Lahcen, E. A., Mohamed, S., Michel, B., Rakib, E. M. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 2005-2013.

9) (a) Abbassi, N., Chicha, H., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Hajjaji, A., Geffken, D., Aiello, C., Gangemi, R., Rosano, C., Viale, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 57, 240-249. (b) Abbassi, N., Rakib, E. M., Chicha, H., Bouissane, L., Hannioui, A., Aiello, C., Gangemi, R., Castagnola, P., Rosano, C., Viale, M. *Arch. Pharm.* **2014**, 347, 423-431.

Plusieurs facteurs ont été étudiés afin d'orienter la réaction de réduction des nitroindazoles vers la synthèse des aminoindazoles fonctionnalisés par le groupement alkoxy. Nous citons, en particulier, l'effet d'un atome d'halogène en position 3 de l'indazole, l'effet de la protection des azotes pyrazoliques N-1 et N-2 de l'indazole, et l'effet de la position du groupe nitro sur l'indazole.

a) Réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl_2/ROH ^{8a}

Dans cette réaction, notre groupe de recherche a remarqué que la présence d'un atome d'halogène en position 3 de l'indazole, et la protection de l'azote pyrazolique N-1 favorise uniquement l'obtention des dérivés 4-alkoxyindazoles avec de bons rendements (Schéma 9).

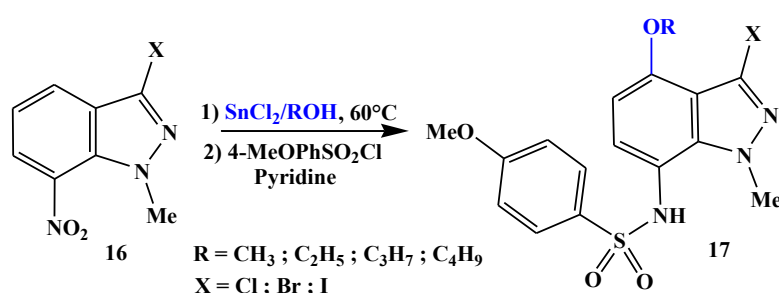


Schéma 9

b) Réduction des *N*-alkyl-4-nitroindazoles par le SnCl_2/ROH ^{8c,9a}

Dans la série des 4-nitroindazoles, l'équipe de Rakib et coll.^{8c,9a} a constaté que la protection de l'azote pyrazolique N-2 de l'indazole joue un rôle fondamental dans l'orientation de la réaction de réduction vers la synthèse des dérivés 7-éthoxyindazoles **19**.

Ainsi, la réaction de réduction des 2-alkyl-4-nitroindazoles par le SnCl_2 en présence de l'éthanol, suivie du couplage des amines correspondantes avec le chlorure de tosyloyle, conduit à un mélange de deux produits avec une meilleure sélectivité en faveur des composés **19** (Schéma 10). Dans le cas où $\text{R} = \text{CH}_3$, seul le 7-éthoxyindazole **19** est isolé avec un rendement de 80%.

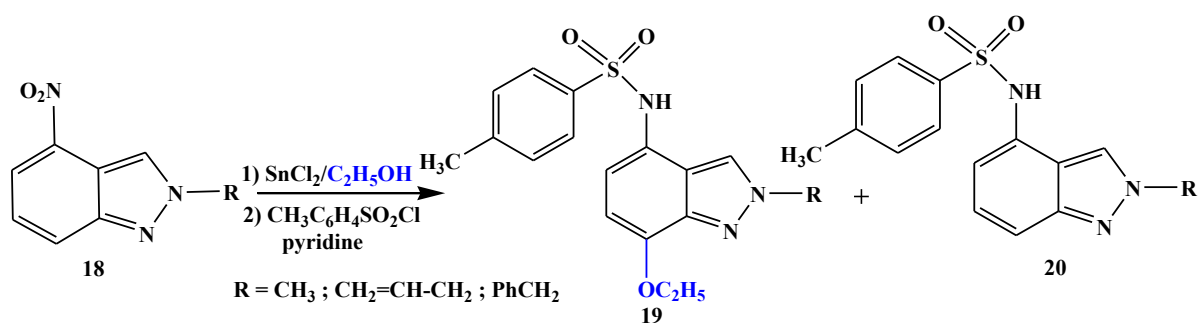


Schéma 10

c) Réduction des *N*-alkyl-6-nitroindazoles par le SnCl₂/ROH^{8b,9b}

Un résultat similaire est également observé dans le cas des 6-nitroindazoles. En effet, la réduction des 2-alkyl-6-nitroindazoles **21** au moyen du SnCl₂ dans différents alcools, suivie du couplage des amines correspondantes avec le chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyle, conduit à un mélange de deux produits. Une légère sélectivité est observée en faveur des composés 7-alkoxyindazoles **23** (Schéma 11).

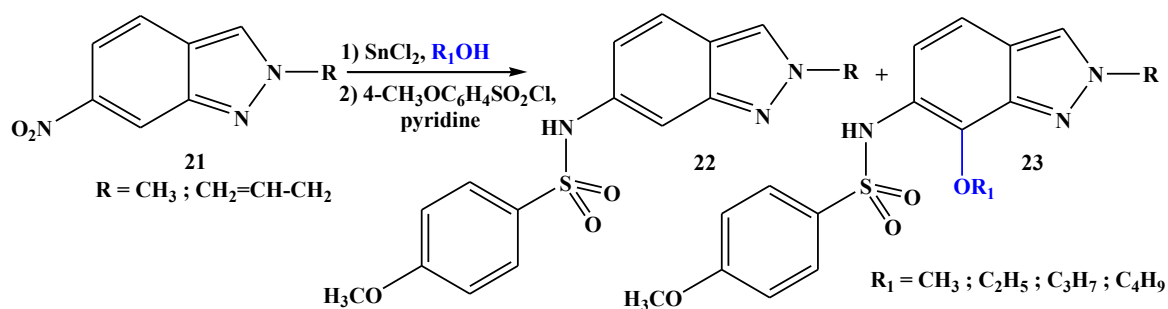


Schéma 11

d) Réduction des *N*-alkyl-5-nitroindazoles par le SnCl₂/ROH^{8d}

Récemment, dans une étude de la réduction des dérivés 5-nitroindazoles, notre équipe a remarqué que la réduction des 2-alkyl-5-nitroindazoles favorise l'obtention des 4-éthoxyindazoles **26**, en plus des 4-chloroindazoles **25** isolés pour la toute première fois dans cette série de composés avec des rendements moyens. (Schéma 12).

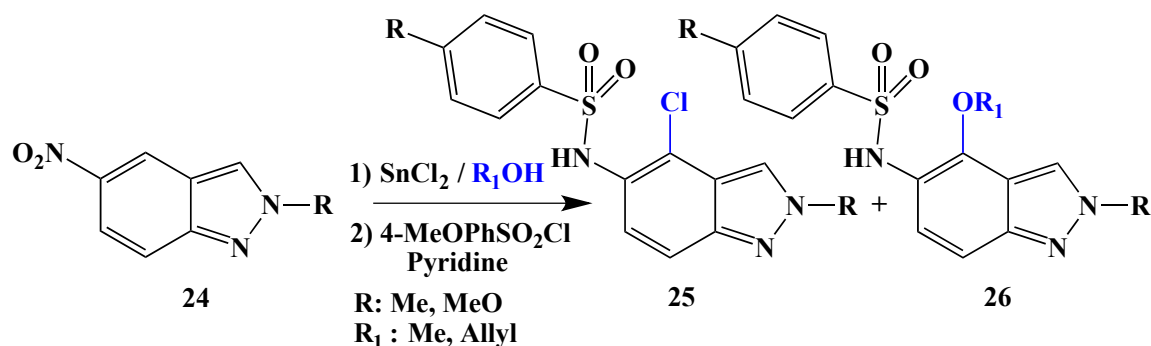


Schéma 12

Ces données de la littérature montrent que les réactions de réduction des groupements nitro constituent des stratégies de synthèse importantes pour la préparation de nouveaux systèmes hétérocycliques difficiles à obtenir par d'autres voies de synthèse.

Plusieurs transformations ont été observées lors de la réduction des nitrohétéroaryles par le chlorure d'étain. Aussi, suite aux travaux réalisés par notre groupe de recherche sur les réactions de réduction des nitroindazoles, nous nous sommes intéressés, dans le présent travail, à élargir notre étude de la réduction des 7-nitroindazoles, et leurs dérivés *N*-alkylés par le chlorure d'étain dans différents thioalcanes.

Nous étudierons éventuellement l'effet de l'agent protecteur - en position 2 ou 1 de l'indazole - sur les réactions de réduction des 7-nitroindazoles. Ces dernières seront immédiatement suivies par le couplage des amines correspondantes avec le chlorure d'arylsulfonyle.

II-Etude de la réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂/RSH

II.1-Réduction des 1-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂/RSH

Le traitement des 1-alkyl-7-nitroindazoles **27a,b** par le SnCl₂ dans les thioalcanes (RSH), suivi du couplage des amines correspondantes avec le chlorure de 4-méthoxybenzène sulfonyle, conduit à un mélange de deux produits : le sulfonamide indazolique substitué en position 4 par un groupe alkylsulfonyle **28a-d** et le sulfonamide attendu non substitué **29a,b** (Schéma 13). Les rendements des deux produits **28a-d** et **29a,b** sont proportionnels, on observe une sélectivité modérée en faveur des dérivés 4-alkylsulfonylindazoles **28a-d** (Tableau 1).

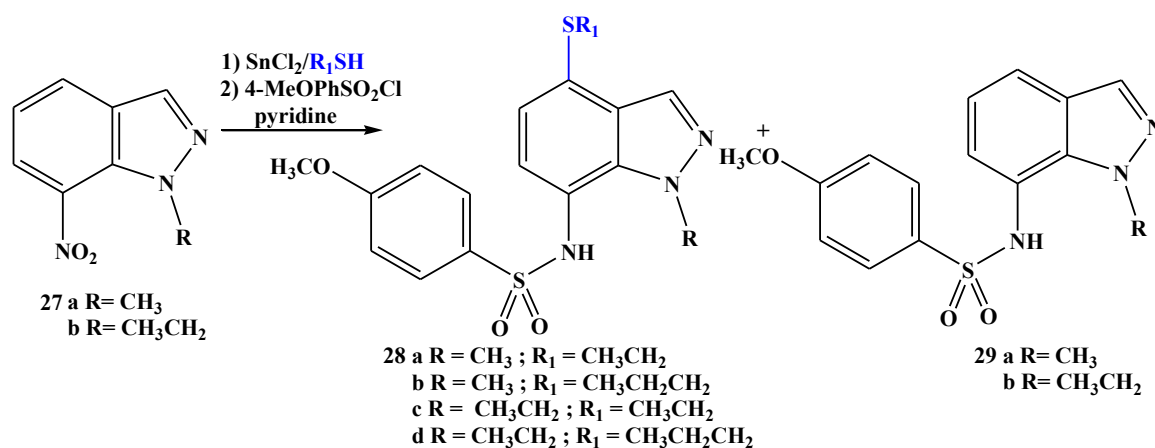


Schéma 13

Les rendements des composés **28a-d** et **29a,b** sont répertoriés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Réduction des 1-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂ dans différents thioalcanes

R	R ₁	Temps de réduction	Rdt de 28a-d	Rdt de 29a,b
CH₃	CH ₃ CH ₂	3h30min	28a (45%)	29a (32%)
CH₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4h	28b (43%)	29a (29%)
CH₃CH₂	CH ₃ CH ₂	5h	28c (48%)	29b (34%)
CH₃CH₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	6h	28d (52%)	29b (31%)

Rendements obtenus après séparation sur chromatographie de gel de silice

Les structures des composés **28a-d** et **29a,b** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans les spectres RMN¹H des composés **28a-d**, on note en particulier la présence de deux doublets à 6.36-6.50 ppm, et 6.64-6.81 ppm

respectivement, dû aux protons aromatiques de l'indazole H-6 et H-5. Ce qui explique bien la fixation du groupe alkylsulfanyle en position 4 de l'indazole.

La figure suivante présente les spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **28a**.

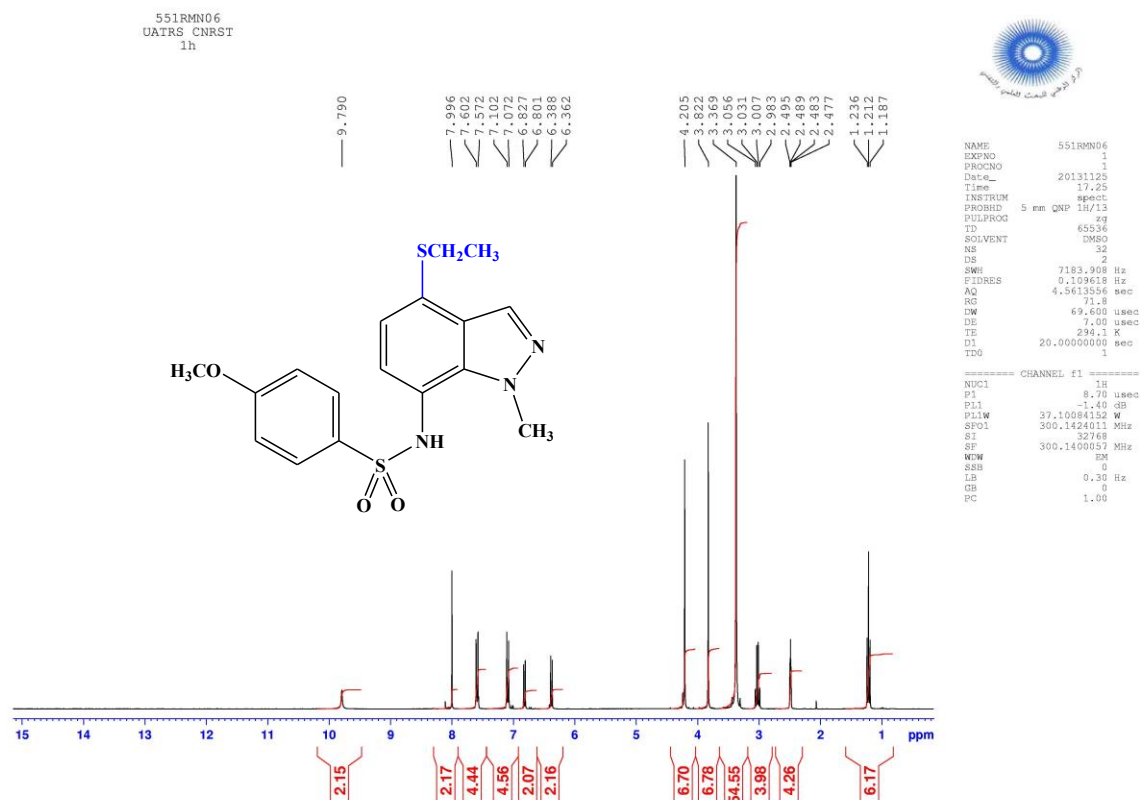


Figure 1 : Spectre RMN¹H du composé **28a**

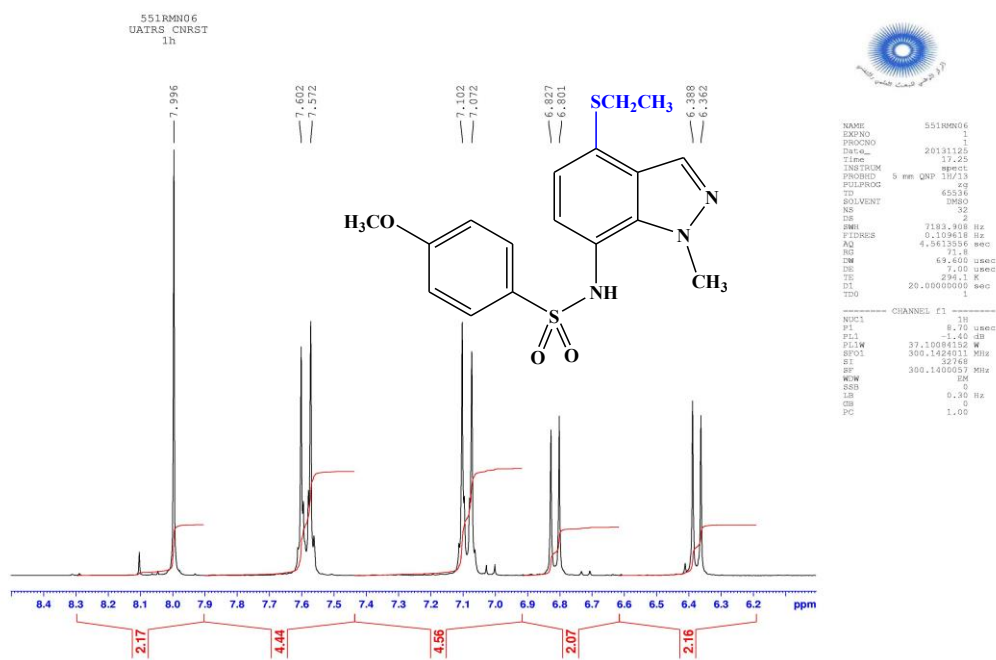


Figure 1 : Spectre RMN¹H (zone étalée des protons aromatiques) du composé 28a

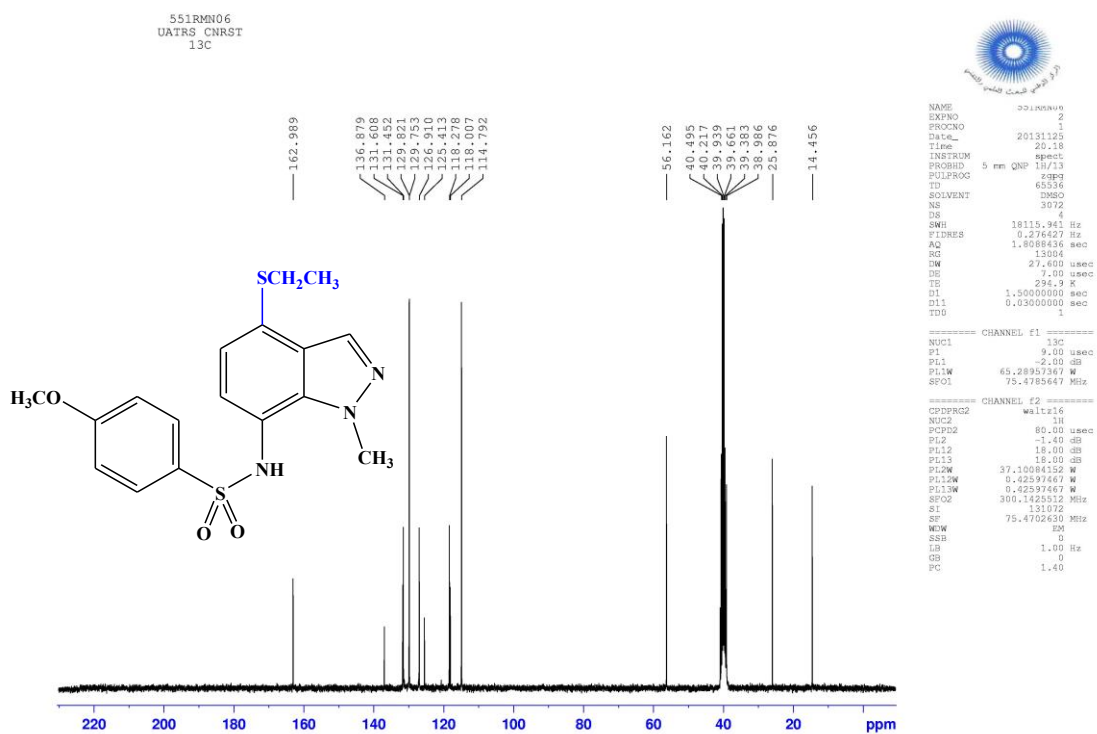


Figure 1 : Spectre RMN¹³C du composé 28a

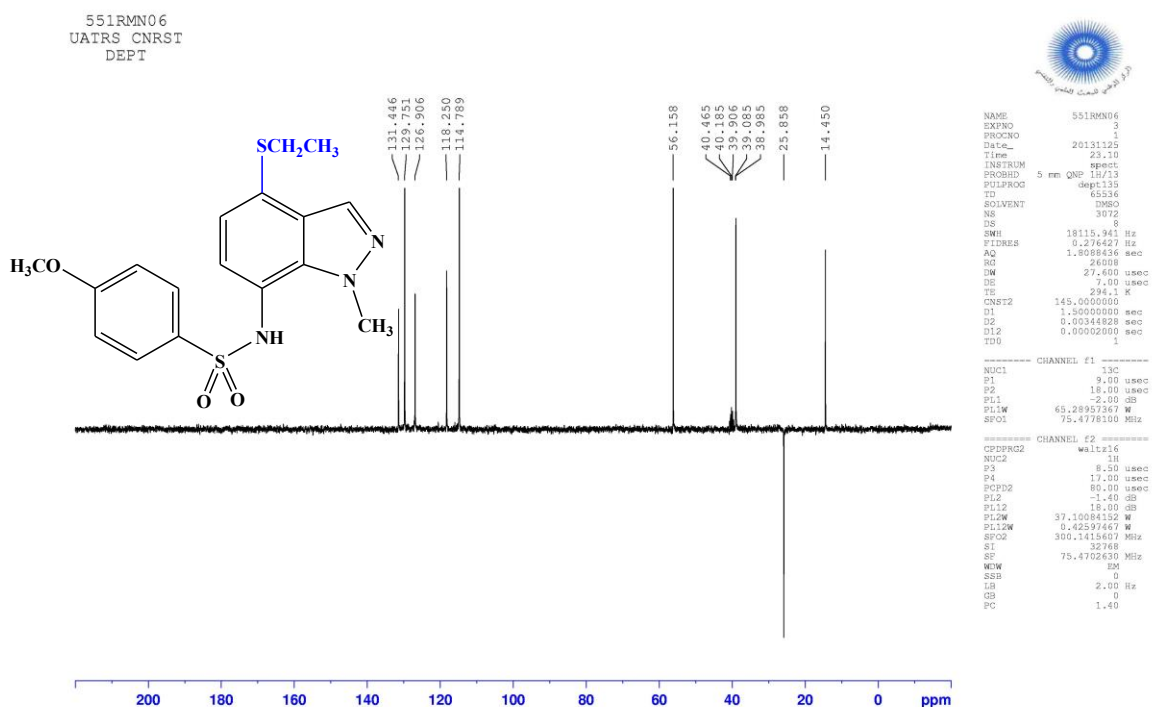


Figure 1 : Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé **28a**

Pour les composés **29a,b**, outre l'analyse spectroscopique, la structure du composé **29a** a été confirmée par analyse cristallographique.

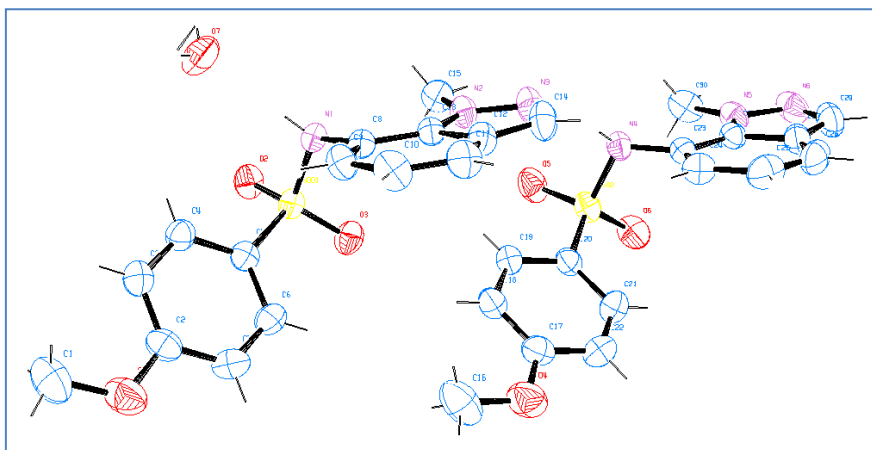


Figure 2 : Représentation ORTEP de la structure du composé **29a**

Afin d'expliquer la fixation du groupement alkylsulfanyl en position 4 de l'indazole, nous avons proposé le mécanisme suivant (Schéma 14) : l'étape initiale de la réaction correspond à la formation de l'intermédiaire 7-hydroxylamine-indazole, suivie de l'attaque nucléophile de l'anion alkylthiolate - présent dans le mélange réactionnel - via le doublet libre du soufre en position 4 de l'indazole. Ce site d'attaque nucléophile de l'indazole est activé par

l'effet attracteur du groupement hydroxylamine. L'aromatisation de l'homocycle benzénique de l'intermédiaire **A** conduit au 7-amino-4-alkylsulfanylindazole. Le couplage de l'amine correspondante par le chlorure de p-méthoxybenzène sulfonyle conduit au sulfonamide escompté **28a-d**.

Il est à noter que la réduction des composés aromatiques nitrés par action du SnCl_2 , dans les solvants protiques, passe généralement par les intermédiaires nitroso, et hydroxylamine avant la formation de l'amine correspondante¹⁰⁻¹³.

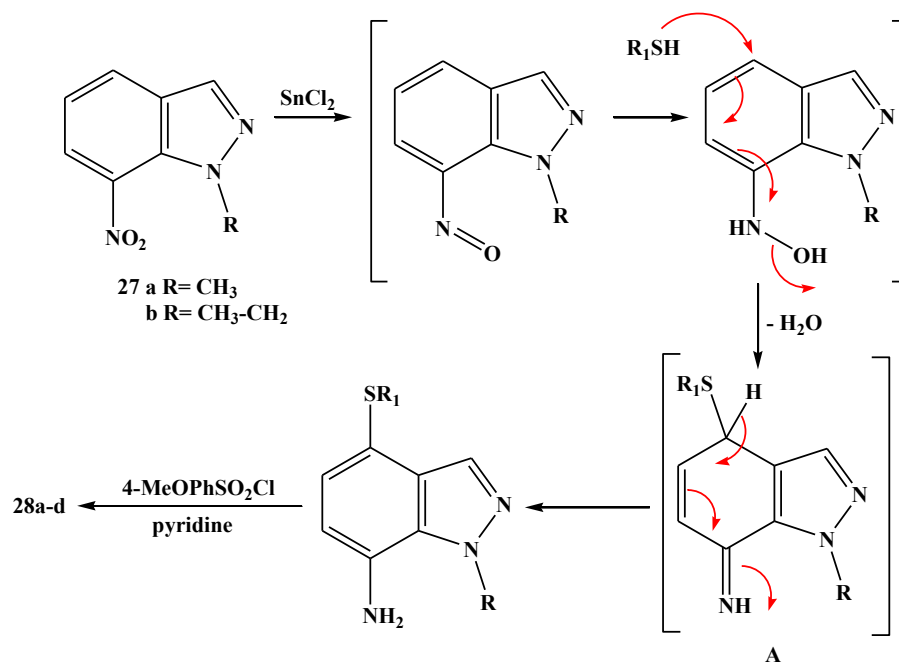


Schéma 14

Par ailleurs, l'attaque nucléophile de l'anion alkylthiolate ne s'effectue pas directement sur les 1-alkyl-7-nitroindazoles. En effet, nous avons effectué la réaction du composé **27a** dans l'éthanethiol à 60 °C, en l'absence du chlorure d'étain, dans ce cas aucune réaction n'a été observée. On n'isole que la molécule de départ **27a**.

Cette observation souligne clairement le rôle clé du chlorure stanneux dans le processus de substitution nucléophile des anions alkylthiolate au sein de l'homocycle benzénique de l'indazole.

10) Chauhan, J., Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4951-4954.

11) Uchuskin, M. G., Molodtsova, N. V., Abaev, V. T., Trushkov, I. V., Butin, A. V. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 4252-4258.

12) Xing, W.-K., Ogata, Y. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2515-2520.

13) McAllister, L. A., Bechle, B. M., Dounay, A. B., Evrard, E., Gan, X., Ghosh, S., Kim, J.-Y., Parikh, V. D., Tuttle, J. B., Verhoest, P. R. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3484-3497.

II.2-Réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂/RSH

Pour étudier l'effet que peut avoir la protection de l'azote indazolique N-2, sur l'orientation de la réaction de réduction vers l'obtention des produits substitués par le groupement alkylsulfanyl, nous avons appliqué les conditions opératoires précédemment définies aux dérivés 2-alkyl-7-nitroindazoles **30a-c**.

Contrairement à ce qui a été observé pour les dérivés *N*-alkylés en position 1, la réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles **30a-c**, suivie du couplage des amines correspondantes avec le chlorure de 4-méthoxyphénylsulfonyl, conduit à un mélange de deux produits : *N*-(4-éthyl (propyl) sulfanyl-2-alkyl-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxybenzène sulfonamide **31a-d**, et 4-méthoxy-*N*-(2-alkyl-2*H*-indazol-7-yl)-benzènesulfonamides **32a-c** (Schéma 15)¹⁴, toutefois une meilleure sélectivité est observée en faveur du sulfonamide non substitué (Tableau 2).

D'où, l'importance de l'effet de la protection des azotes pyrazoliques sur la réaction de réduction des *N*-alkyl-7-nitroindazoles catalysée par le SnCl₂ dans les thioalcanes.

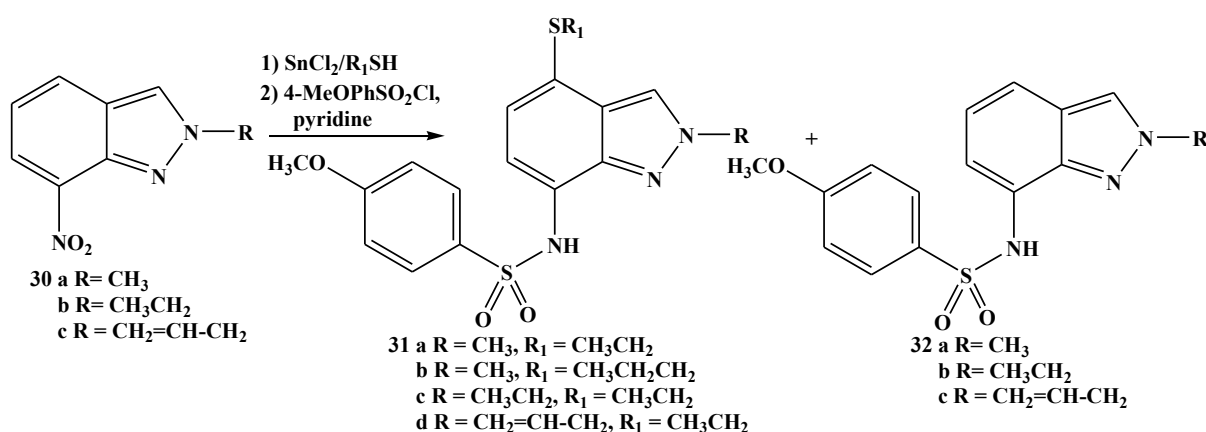


Schéma 15

Tableau 2 : Réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂ dans différents thioalcanes

R	R ₁	Temps de réduction	Rdt de 31a-c	Rdt de 32a,b
CH ₃	CH ₃ CH ₂	3h	31a (35%)	32a (48%)
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4h30min	31b (30%)	32a (45%)
CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	5h	31c (43%)	32b (45%)
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃ CH ₂	4h	31d (34%)	32c (48%)

Rendements obtenus après séparation sur chromatographie de gel de silice

14) Kouakou, A., Chicha, H., Rakib, E. M., Gamouh, A., Hannioui, A., Chigr, M., Viale, M. *J. Sulfur Chem.* **2015**, Vol. 36 (1), 86-95.

Les structures des composés **31a-d** et **32a-c** ont été établies sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Dans la figure 3, nous présentons un exemple de spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT du composé **32b**.

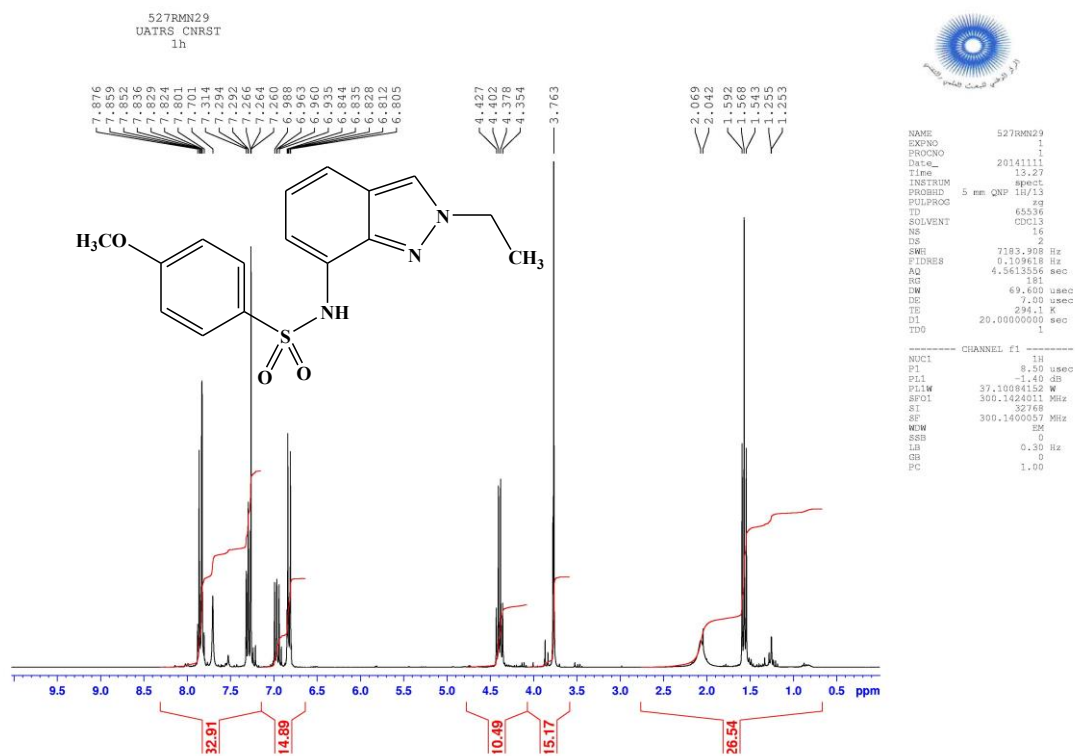


Figure 3: Spectre RMN¹H du composé **32b**

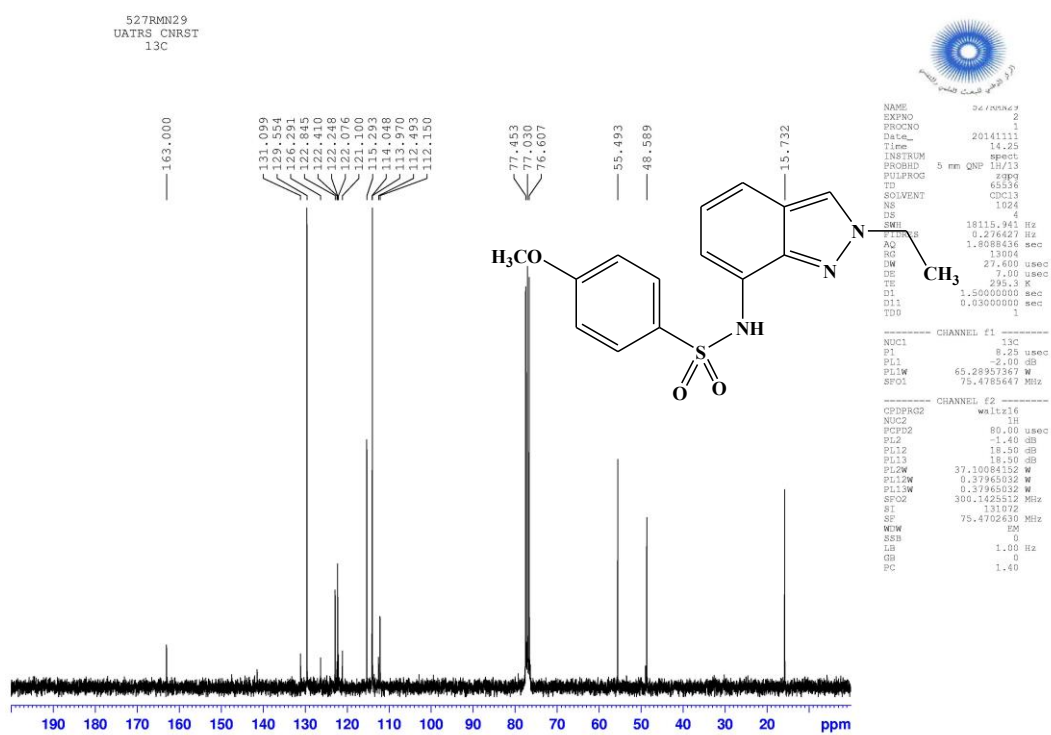


Figure 3: Spectre RMN¹³C du composé 32b

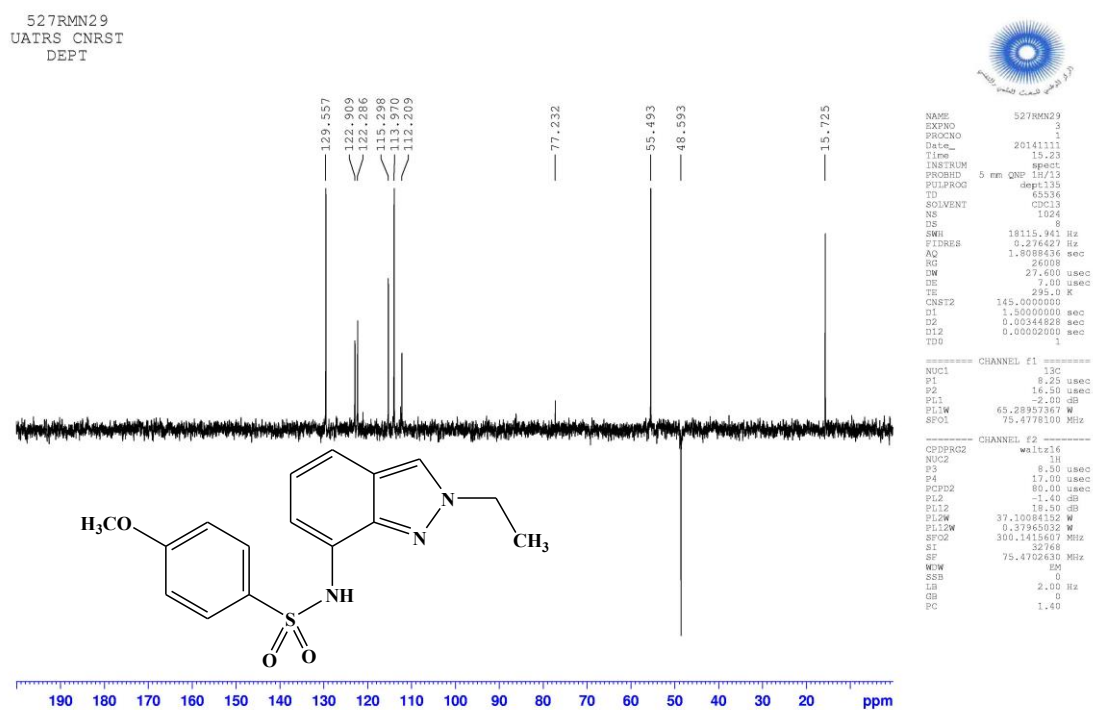


Figure 3 : Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 32b

III-Etude de la réduction des 2-alkyl-7-nitro-1*H*-indazoles par le SnCl₂/EtOH

Dans des travaux antérieures, Rakib et ses collaborateurs ont montré que la protection de l'azote N-1 joue un rôle important, sur la réaction de réduction des 1-alkyl-7-nitroindazoles catalysée par le SnCl₂ dans différents alcools. Ces conditions permettent d'aboutir aux 4-alkoxyindazoles avec de bons rendements.

Suite à ces travaux, nous avons envisagé, dans le présent travail, l'étude de l'effet de la protection de l'azote N-2 sur la réduction des 2-alkyl-7-nitro-1*H*-indazoles par le SnCl₂ dans l'éthanol.

Ainsi, la réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles **33a,b** dans les conditions expérimentales citées précédemment, conduit à un mélange de deux produits : le sulfonamide indazolique substitué par un groupement éthoxy en position 4 de l'indazole **34a,b** et le sulfonamide attendu **35a,b** (Schéma 16).

Nos résultats sont analogues à ceux observés lors de la réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂ en présence des thioalcanes (RSH). Le sulfonamide non substitué est obtenu avec un meilleur rendement par rapport aux 4-éthoxyindazoles **34a,b** (Tableau 3).

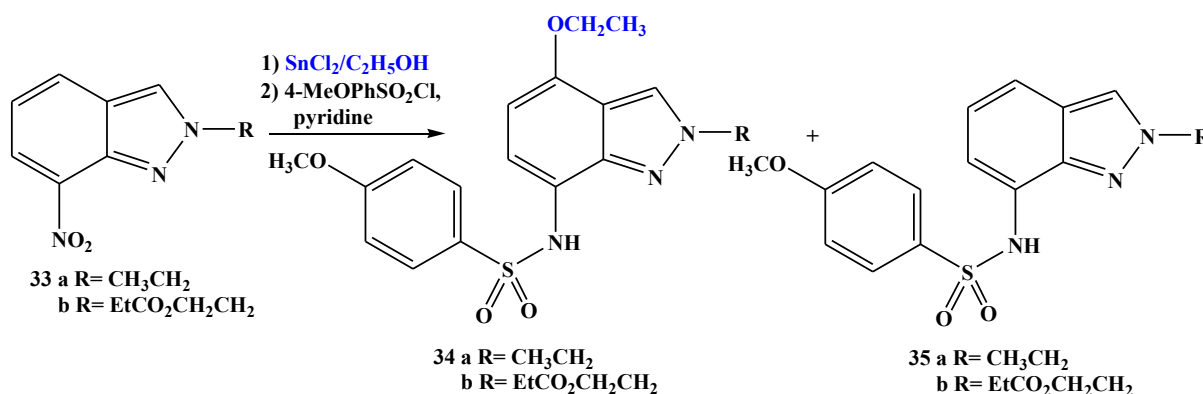


Schéma 16

Tableau 3 : Réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles par le SnCl₂ dans l'éthanol

R	Temps de réduction	Rdt de 34a,b	Rdt de 35a,b
CH ₃ CH ₂	4 h30 min	34a (35%)	35a (54%)
EtCO ₂ CH ₂ CH ₂	4 h30 min	34b (20%)	35b (62%)

*Rendements obtenus après séparation sur chromatographie de gel de silice

Les structures des composés **34a,b** et **35a,b** ont été confirmées par analyses spectrales RMN. Dans les figures 4 et 5, nous présentons un exemple de spectres RMN¹H, RMN¹³C et DEPT des composés **34b** et **35b**.

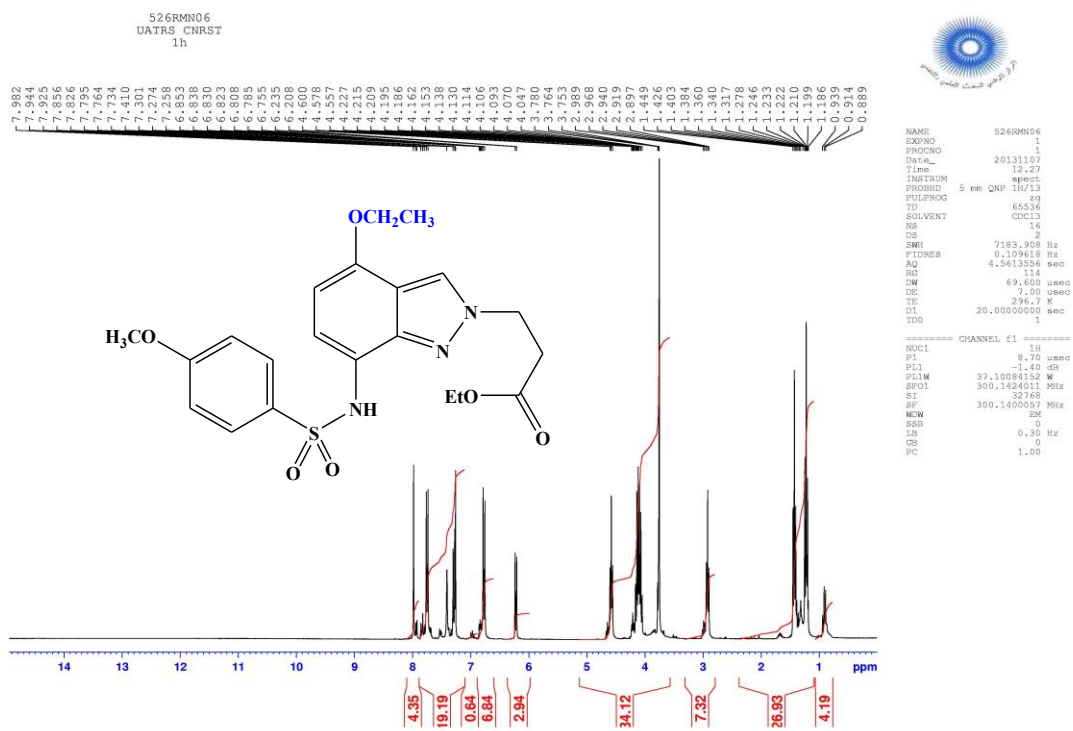


Figure 4: Spectre RMN¹H (CDCl₃) du composé 34b

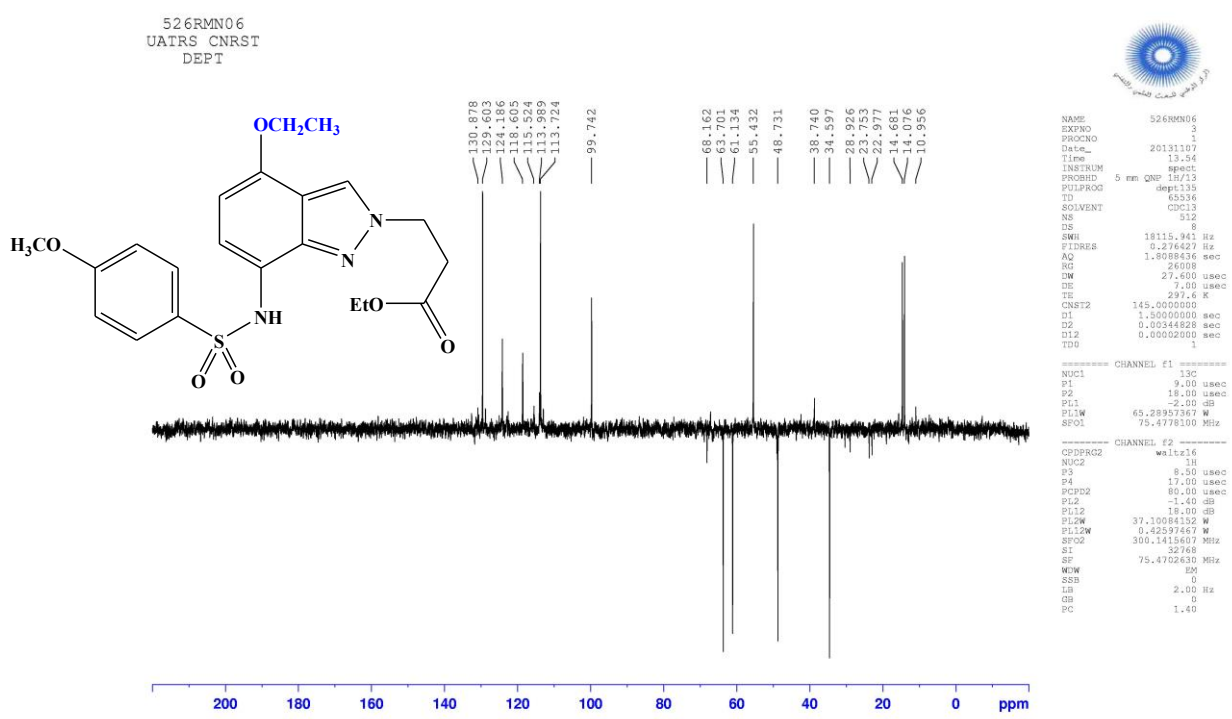


Figure 4: Spectre RMN¹³C (DEPT) du composé 34b

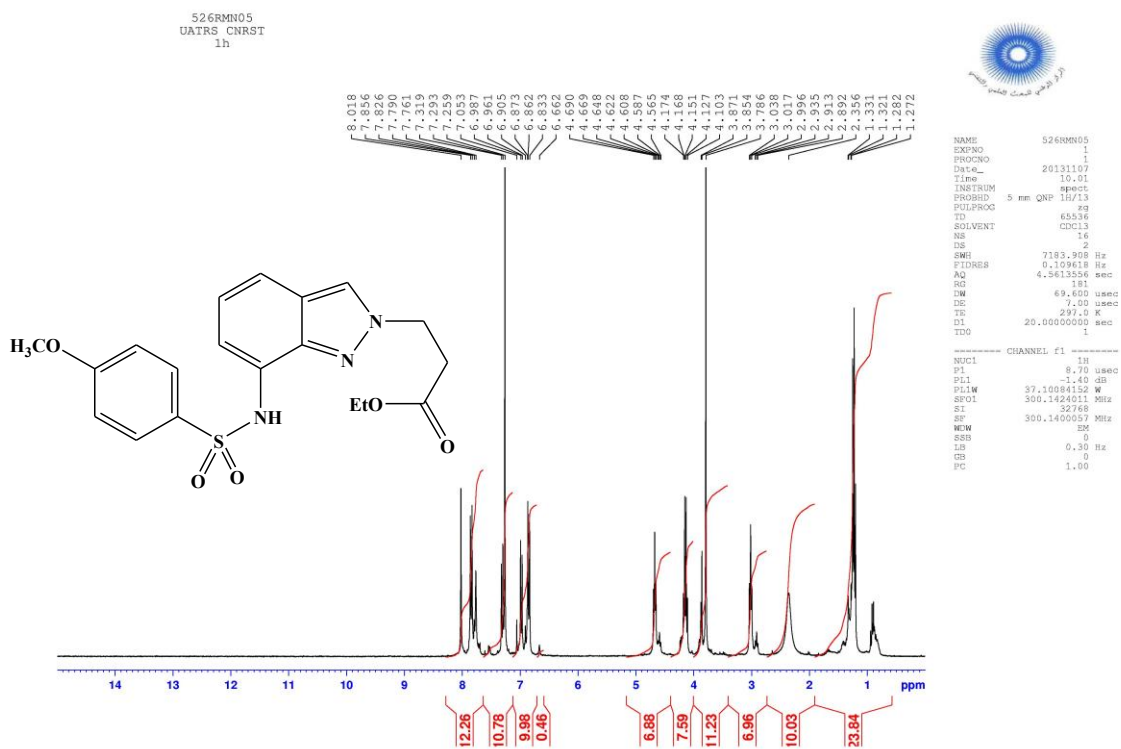


Figure 5: Spectre RMN¹H (CDCl₃) du composé 35b

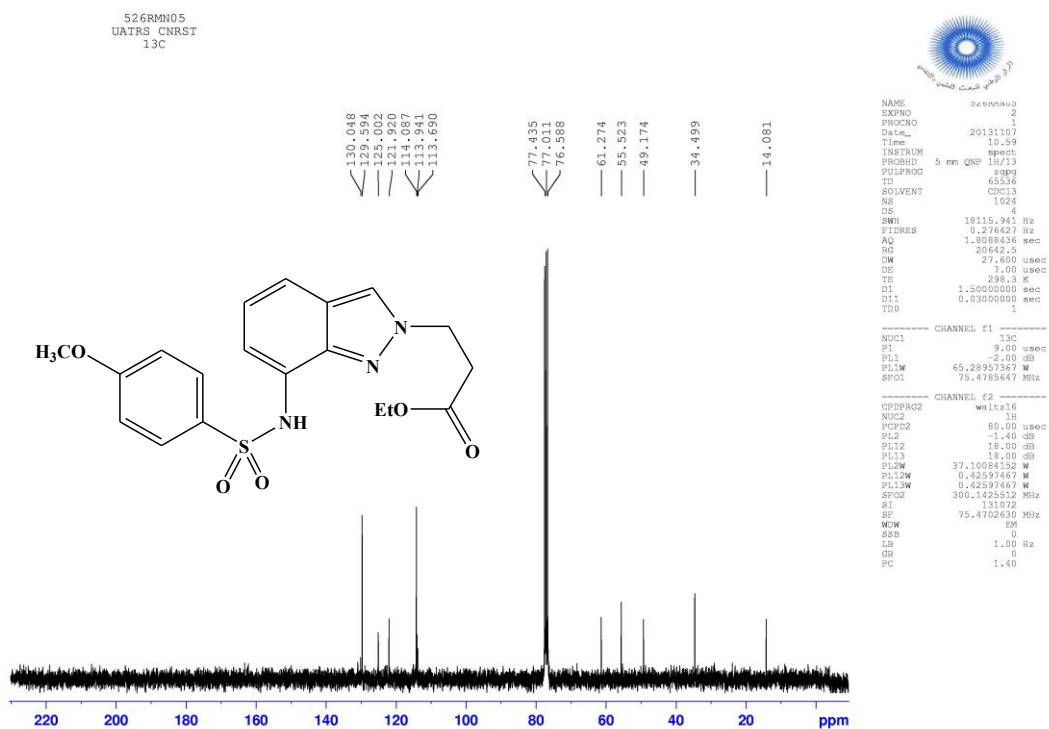


Figure 5: Spectre RMN¹H (CDCl₃) du composé 35b

Les propriétés catalytiques remarquables du chlorure d'étain en font un précurseur incontournable dans les processus de réduction des groupes nitro, et des synthèses hétérocycliques. C'est d'ailleurs cette capacité qui a suscité, il y'a dix ans de cela, l'attention de notre équipe.

Aussi, poursuivant notre étude de la réduction métallo-catalysée au sein des nitroindazoles, nous avons décidé d'explorer le pouvoir catalytique d'autres métaux, tel que l'indium. Les résultats de cette étude sont présentés dans le paragraphe suivant.

IV-Etude de la réduction des *N*-alkyl-7-nitro-1*H*-indazoles par l'indium (In) dans l'éthanol

L'indium a un certain nombre de propriétés intéressantes qui suggèrent qu'il devrait être utile dans la synthèse organique. En effet, son faible potentiel d'ionisation couplé à sa stabilité à l'air, et à l'eau fait de cet élément un agent réducteur adéquat pour des substrats organiques.

Toutefois, en dépit de ces propriétés chimiques souhaitables, ce n'est que récemment que l'indium a été exploité en synthèse organique en tant que catalyseur-réducteur des composés aromatiques nitrés, et des nitrohétéroaryles.

A titre d'exemples, Kim et coll.¹⁵ ont synthétisé en une seule étape de nouveaux dérivés pyrrolique **37**, via la réduction des nitroarènes catalysée par l'indium en présence du 2,5-hexadione à reflux du toluène (Schéma 17).

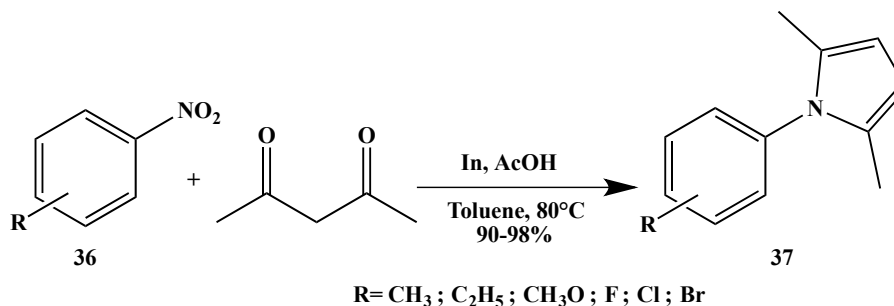


Schéma 17

En 2006, les mêmes auteurs¹⁶ ont développé la synthèse des benzoisoxazoles, et des 2,3-diaryl-indazoles par simple réduction des 2-nitroaryl-aldéhydes, -cétones et -imines au moyen de l'indium couplé à l'iode. La réduction du groupe nitro est suivie d'une hétérocyclisation qui conduit aux produits escomptés avec de bons rendements (Schéma 18).

¹⁵) Lee, H., Kim, B. H. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 6698-6708.

¹⁶) Rongbi, H., Kee, I. S., Gil, H. A., Young, M. J., Byung, M. L., Younbong, P., Byeong, H. K. *Tetrahedron Lett*. **2006**, 47, 7295-7300.

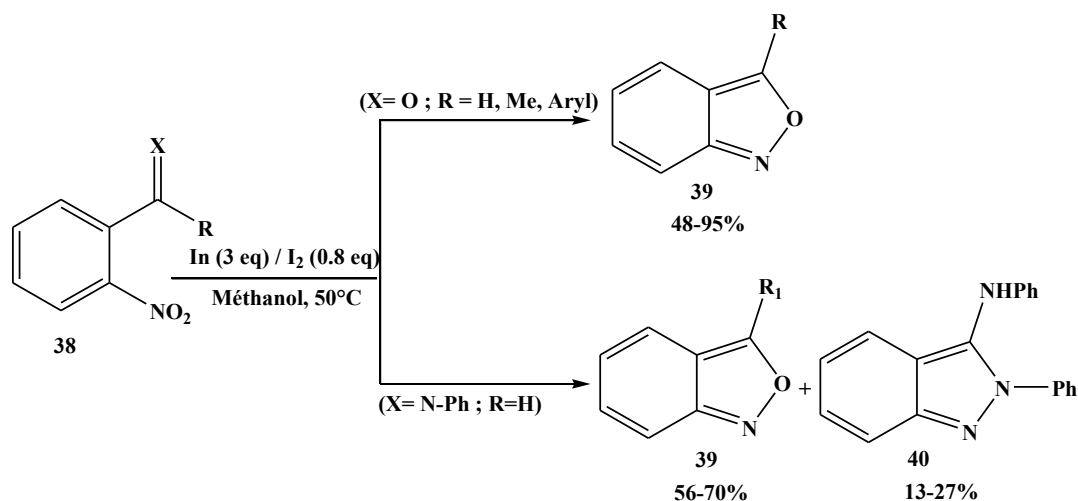


Schéma 18

Un an plus tard, la même équipe¹⁷ est parvenue à accentuer cette sélectivité exclusivement dans le sens de formation des diaryl-indazoles (Schéma 19).

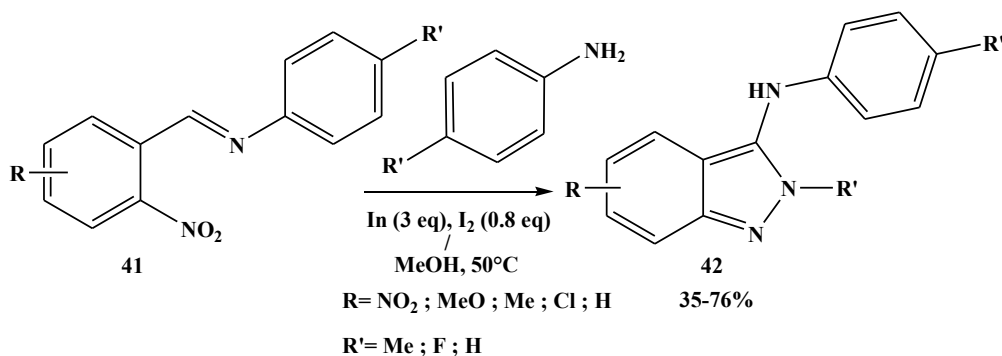


Schéma 19

Ces exemples de la littérature montrent que l'indium est considérablement utilisé dans la réduction des nitrohétérocycles, et dans la synthèse organique en tant que catalyseur de transformation.

Partant de là, et soucieux d'établir une étude comparative sur les activités catalytiques de l'indium, et du chlorure stanneux dans l'obtention des indazoles fonctionnalisés par les 'alkoxy', nous avons envisagé l'étude des propriétés catalytiques de l'indium sur la réduction du 7-nitroindazole, ses dérivés *N*-alkylés et/ou chlorés dans l'éthanol.

¹⁷ Gil, H. A., Jung, J. L., Young, M. J., Byung, M. L., Byeong, H. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2472-2485.

Ainsi, le traitement des composés **43a**, et **27a** par l'indium en présence de quelques gouttes d'acide acétique dans l'éthanol, selon le mode opératoire décrit par Kim et coll.¹⁶, suivie du couplage des amines correspondantes par le chlorure d'arylsulfonyle, a permis d'obtenir uniquement les sulfonamides non substitués **44a**, et **29a** avec de bons rendements (Schéma 20). Le sulfonamide fonctionnalisé en position 4 par un groupe éthoxy n'a pas été identifié.

Ces résultats montrent bien le pouvoir catalytique du SnCl₂ par rapport à celui de l'indium dans la réduction des nitroindazoles.

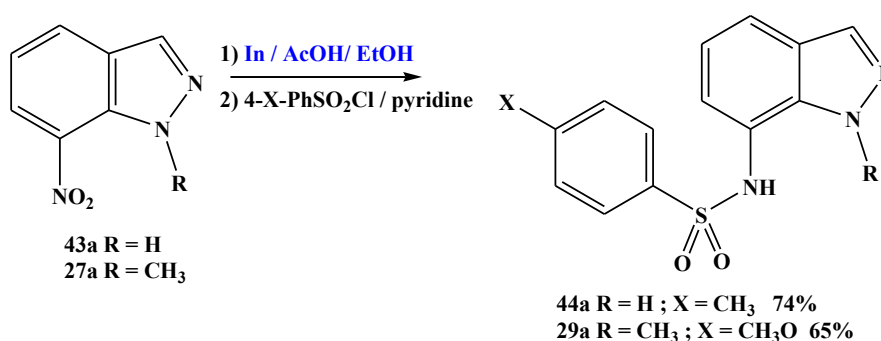


Schéma 20

Les mêmes résultats sont également obtenus pour la réduction des 2-alkyl-7-nitroindazoles **30a,b**. En effet, l'on obtient les sulfonamides non substitués **32a,b** avec des rendements respectifs de 62% et 70% (Schéma 21).

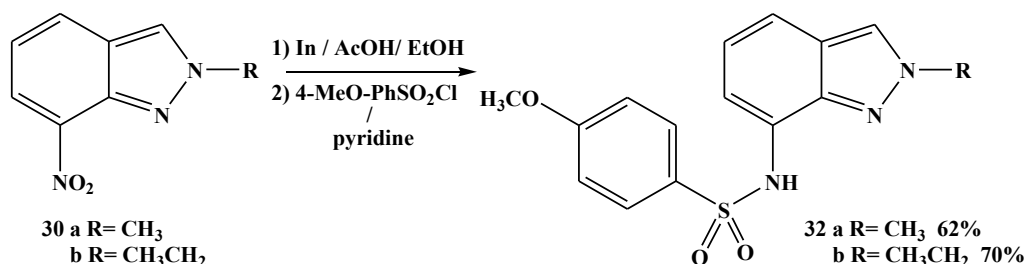


Schéma 21

Nous avons, en outre, élargi cette étude aux dérivés *N*-alkylés et chlorés du 7-nitroindazole. Ainsi, la réduction de l'éthyl 3-(3-chloro-7-nitro-2*H*-indazol-2-yl)-propanoate **45** par action de l'indium et en présence du méthanol, suivie du couplage de l'amine correspondante par le chlorure de 4-méthoxybenzène sulfonyle, conduit au sulfonamide non fonctionnalisé **46** avec un rendement de 78% (schéma 22).

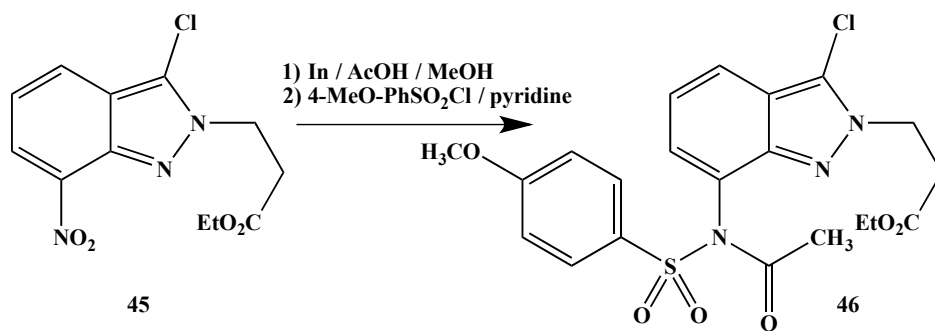


Schéma 22

La structure du composé **46** a été confirmée sur la base des données spectrales RMN¹H, RMN¹³C et DEPT. Nous présentons sur la figure suivante les spectres RMN du composé **46**.

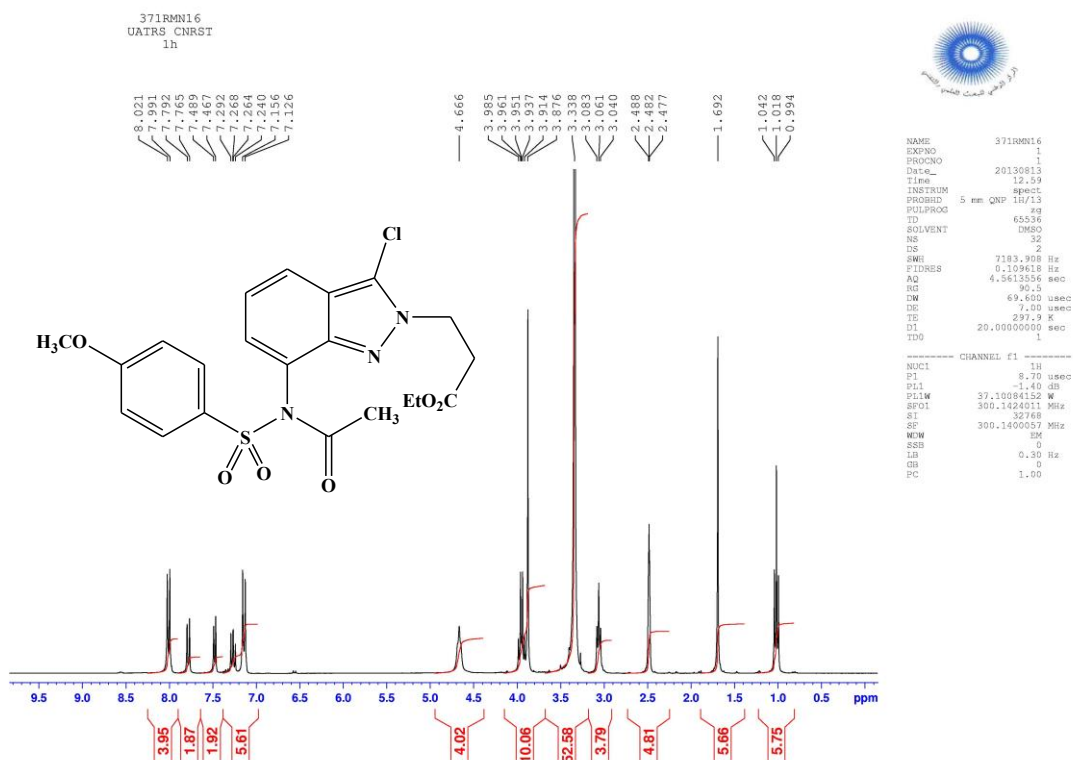


Figure 6 : Spectre RMN¹H (DMSO-d₆) du composé 46

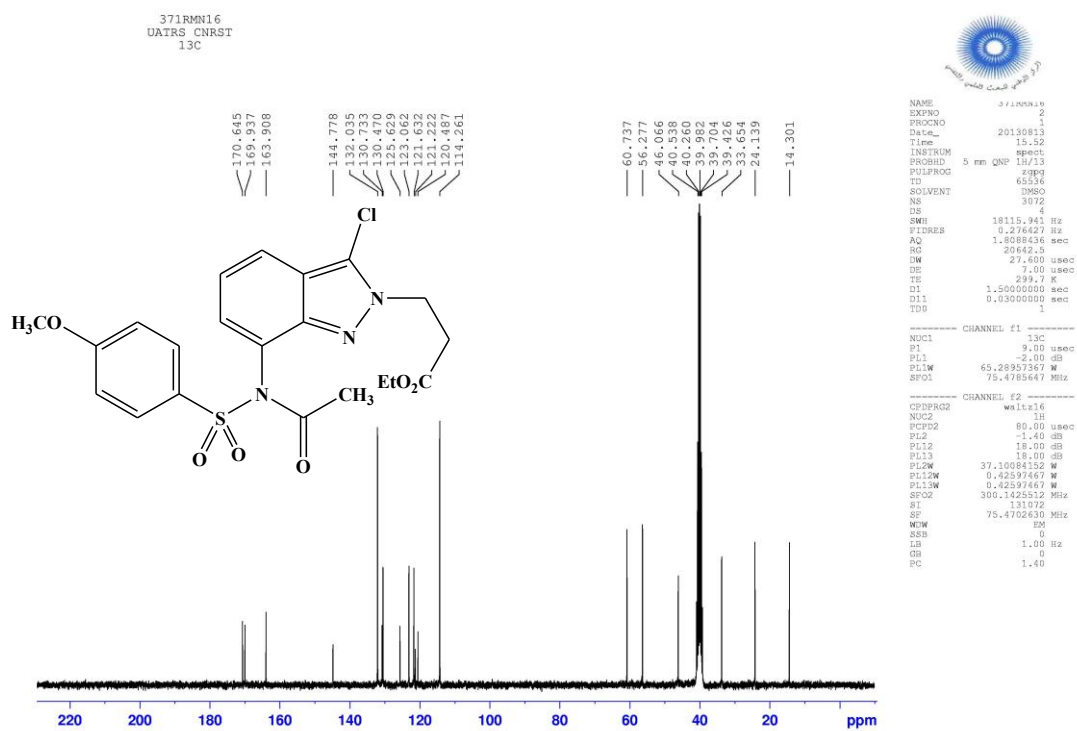


Figure 6 : Spectre RMN¹³C (DMSO-d₆) du composé 46

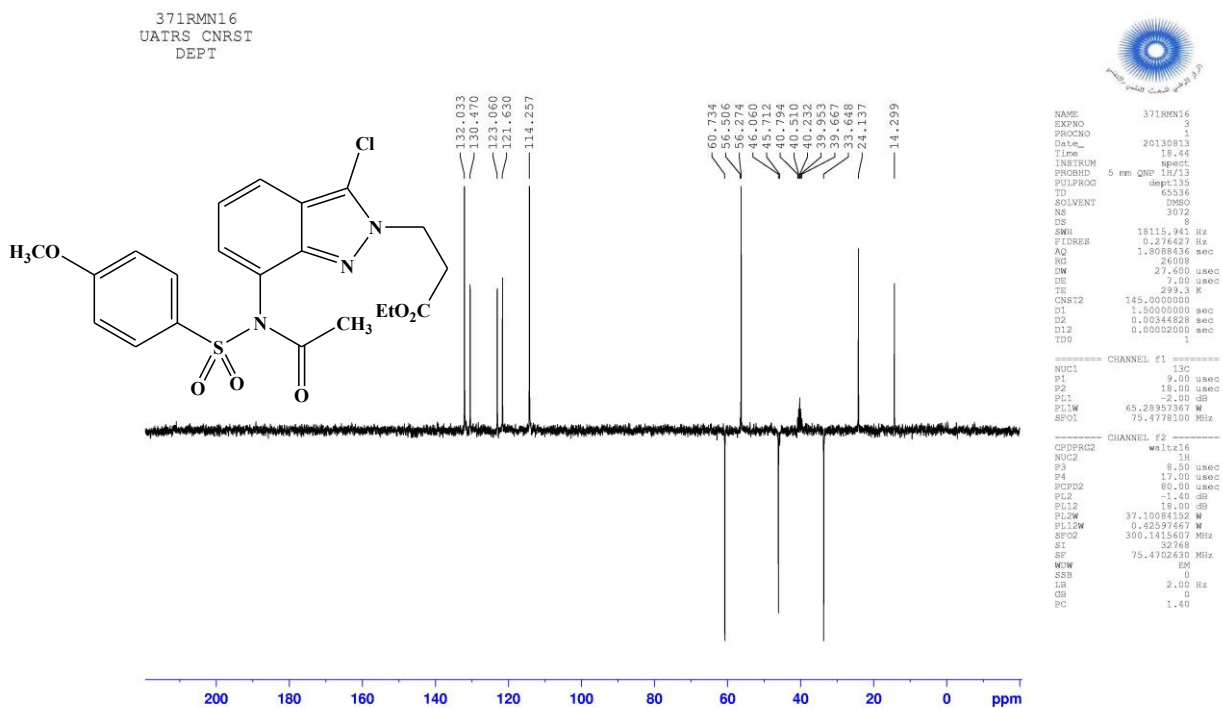


Figure 6 : Spectre RMN¹³C (DMSO-d₆, DEPT) du composé 46

La structure du composé **46** a été, en outre, confirmée aisément par analyse cristallographique (figure 7).

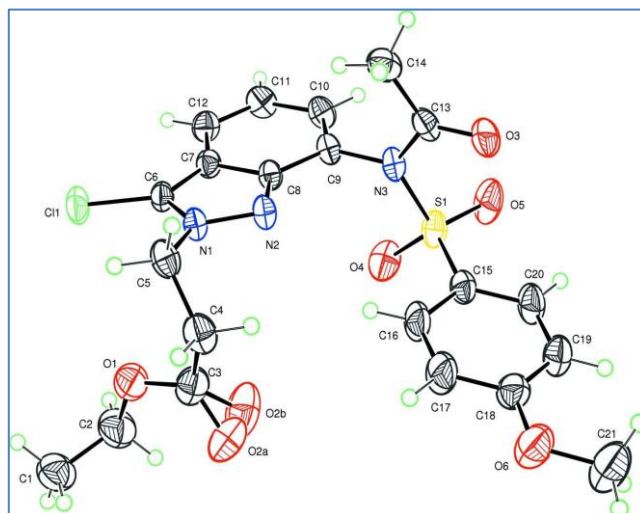


Figure 7 : Représentation ORTEP de la structure du composé **46**

Ces résultats révèlent clairement que la protection des azotes N-1 ou N-2, ainsi que la présence d'un atome d'halogène en position 3 de l'indazole n'ont pas d'effet sur la synthèse des sulfonamides fonctionnalisés via une réduction catalysée par l'indium.

Aussi, toutes les observations faites au cours de cette étude impliquent que le pouvoir catalytique de l'indium, à l'inverse de celui du chlorure stanneux, ne permet pas d'orienter la réaction de réduction des nitroindazoles vers la synthèse des aminoindazoles fonctionnalisés.

V-Conclusion

Nous avons développé, dans ce chapitre, une approche efficace pour générer une variété d'indazoles fonctionnalisés, en utilisant du chlorure stanneux anhydre dans les thioalcanes, et les alcools. Il ressort de cette étude que la protection de l'azote N-1 du 7-nitroindazole constitue un élément clé pour la synthèse des sulfonamides fonctionnalisés par les groupements alkylsulfanyl ou alkoxy.

Enfin, la réduction catalysée par l'indium n'a permis d'isoler que les sulfonamides non fonctionnalisés. Et cela montre bien que le choix du catalyseur métallique joue un rôle fondamental pour l'obtention des 7-aminoindazoles fonctionnalisés.

Partie Expérimentale

Les points de fusion (non corrigés) ont été pris en tube capillaire sur l'appareil Buchi-Tottoli. Toutes les masses molaires (MM) indiquées dans la partie expérimentale sont exprimées en grammes par mole.

Les spectres RMN¹H, et ¹³C ont été enregistrés dans le CDCl₃ et le DMSO-*d*₆ (Sauf indication contraire) en utilisant un appareil Bruker AC 300 MHz (¹H), ou 75 MHz (¹³C). Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de silice E. Merck 60 F254 (épaisseur 0,063-0.2 mm). La révélation des taches s'est faite sous une lampe UV.

Les séparations chromatographiques flash ont été effectuées sur gel de silice.

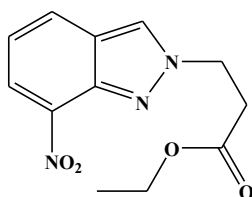
Les réactifs du commerce ont été utilisés sans aucune purification, sauf mention contraire.

Les spectres DRX-monocristal ont été enregistrés sur un diffractomètre Bruker X8 Apex II.

Synthèse des *N*-alkyl-7-nitroindazoles **33b** et **45**.

A une solution de 7-nitroindazole (ou 3-chloro-7-nitroindazole) (6,13 mmol) dans l'acétone (15 ml), on a ajouté de l'hydroxyde de potassium (6,8 mmol). Après 15 min, à 298 K l'agent alkylant (12,26 mmol) est ajouté goutte à goutte. La réaction terminée (indiqué par CCM), le mélange résultant est évaporé. Le produit brut est dissous dans l'acétate d'éthyle (50 ml), lavé avec de l'eau et séché sur du MgSO₄, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne (EtOAc / hexane (3/7)).

Ethyl 3-(7-nitro-2*H*-indazol-2-yl) propanoate (**33b**)



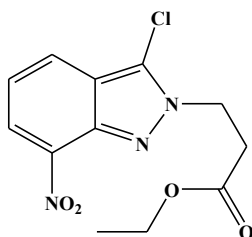
Rendement: 64 %

P.F.: 89-90 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.11 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 3.06 (t, 2H, CH₂, J = 6.6 Hz), 4.03 (q, 2H, CH₂O, J = 7.2 Hz), 4.76 (t, 2H, CH₂, J = 6.6 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 7.8 et 7.5 Hz), 8.24 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.0 Hz), 8.28 (dd, 1H, J = 7.5 et 1.0 Hz), 8.77 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 14.4 (CH₃), 34.7 (CH₂), 45.9 (CH₂N), 60.8 (CH₂O), 120.3 (CH), 125.3 (CH), 128.0 (CH), 130.6 (CH), 137.0 (C), 140.0 (C), 170.8 (CO).

Ethyl 3-(3-chloro-7-nitro-2*H*-indazol-2-yl) propanoate (**45**)



Rendement: 63 %

P.F.: 78-79 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 1.09 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 3.08 (t, 2H, CH₂, J = 6.6 Hz), 4.01 (q, 2H, CH₂O, J = 7.2 Hz), 4.73 (t, 2H, CH₂, J = 6.6 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 7.8 et 7.5 Hz), 8.12 (dd, 1H, J = 7.8 et 1.0 Hz), 8.35 (dd, 1H, J = 7.5 et 1.0 Hz).

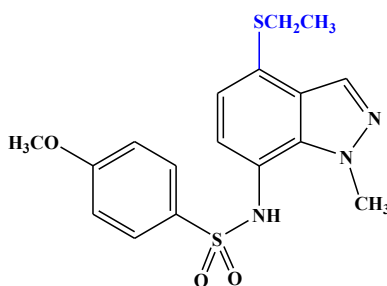
RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 14.3 (CH₃), 33.7 (CH₂), 46.5 (CH₂N), 60.8 (CH₂O), 121.5 (CH), 123.4 (CH), 126.7 (CH), 128.3 (CH), 130.6 (C), 137.1 (C), 139.2 (C), 170.6 (CO).

Synthèse des *N*-(1*H*-indazol-7-yl)-arylsulfonamides

- **Mode opératoire général via le SnCl₂**

0,5 g (3,07 mmoles) de 7-nitroindazole et 3,49 g (18,4 mmoles) de SnCl₂ anhydre sont mis en suspension dans 25 ml de solvant (thioalcanes ou alcools). Ce mélange est chauffé à 60°C pendant 2-6h (selon le type de solvant), puis le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et hydrolysé avec une solution aqueuse de carbonate de potassium (5%) jusqu'à pH 7-8. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle et les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'amine obtenue est dissoute immédiatement dans 5 ml de pyridine. On y ajoute la quantité équivalente (+10%) de chlorure d'aryle sulfonyle et le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Après l'évaporation de la pyridine, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle/hexane 2/8).

N-(4-Ethylsulfanyl-1-méthyl-1*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxybenzènesulfonamide (28a)



Rendement: 45 %

P.F.: 96-98°C

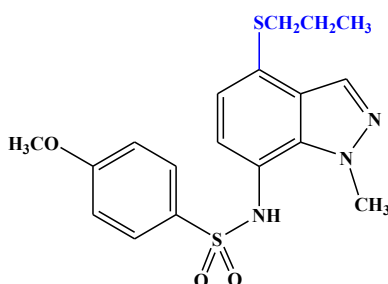
RMN¹H (DMSO-d₆): δ 1.21 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 3.02 (q, 2H, CH₂S, *J*= 7.2 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 3H, NCH₃), 6.37 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 6.81 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.08 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.58 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 8.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ 14.4 (CH₃), 25.8 (CH₂S), 38.9 (NCH₃), 56.1 (OCH₃), 114.8 (2CH), 118.0 (C), 118.2 (CH), 125.4 (C), 126.9 (CH), 129.7 (2CH), 129.8 (C), 131.4 (CH), 131.6 (C), 136.8 (C), 162.9 (C).

EI-MS (m/z): 378 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₉N₃O₃S₂ : C, 54.09; H, 5.07; N, 11.13; S, 16.99. Trouvé : C, 53.94; H, 5.01; N, 11.25; S, 17.08.

4-Méthoxy-*N*-(1-méthyl-4-propylsulfanyl-1*H*-indazol-7-yl)-benzènesulfonamide (28b)



Rendement: 43 %

P.F.: 118-120°C

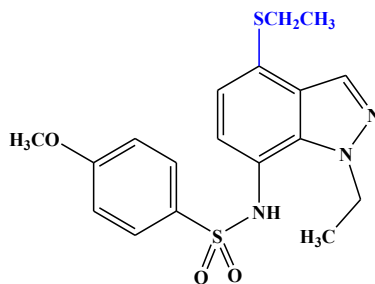
RMN¹H (DMSO-d₆): δ 0.94 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 1.53-1.61 (m, 2H, CH₂), 2.98 (t, 2H, CH₂S, J = 7.2 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.20 (s, 3H, NCH₃), 6.36 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ 13.6 (CH₃), 22.3 (CH₂), 33.6 (CH₂S), 38.9 (NCH₃), 56.1 (OCH₃), 114.8 (2CH), 118.4 (CH), 120.6 (C), 125.4 (C), 126.8 (CH), 129.7 (2CH), 129.8 (C), 131.4 (CH), 131.7 (C), 136.8 (C), 162.9 (C).

EI-MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₁N₃O₃S₂ : C, 55.22; H, 5.41; N, 10.73; S, 16.38. Trouvé : C, 55.08; H, 5.36; N, 10.85; S, 16.51.

N-(1-Ethyl-4-éthylsulfanyl-1*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (28c)



Rendement: 48 %

P.F.: 121-123°C

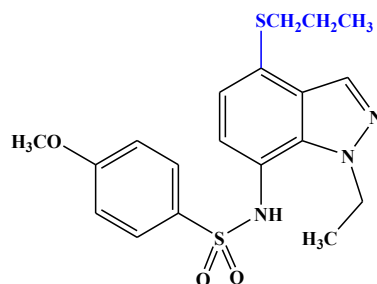
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.35 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 1.51 (t, 3H, CH₃, J = 7.0 Hz), 3.02 (q, 2H, CH₂S, J = 7.0 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (q, 2H, CH₂N, J = 7.2 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.80 (s, 1H, NH), 6.94 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.21 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 15.8 (CH₃), 26.7 (CH₂S), 46.1 (NCH₂), 55.7 (OCH₃), 114.3 (2CH), 116.7 (C), 118.8 (CH), 125.0 (C), 129.1 (C), 129.3 (CH), 130.1 (2CH), 130.7 (CH), 132.9 (C), 136.1 (C), 163.4 (C).

EI-MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₈H₂₁N₃O₃S₂ : C, 55.22; H, 5.41; N, 10.73; S, 16.38. Trouvé : C, 55.10; H, 5.32; N, 10.88; S, 16.48.

***N*-(1-Ethyl-4-propylsulfanyl-1*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (28d)**



Rendement: 52 %

P.F.: 128-130°C

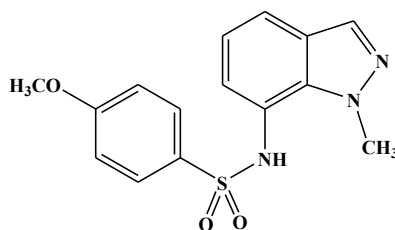
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.21 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.0 Hz), 1.45-1.56 (m, 5H, CH₂ et CH₃), 2.95 (q, 2H, CH₂S, *J*= 7.5 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (q, 2H, CH₂N, *J*= 7.2 Hz), 6.50 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 6.64 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 6.75 (s, 1H, NH), 6.92 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.64 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 8.21 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 15.8 (CH₃), 24.5 (CH₂), 35.4 (CH₂S), 46.1 (NCH₂), 55.7 (OCH₃), 114.4 (2CH), 119.6 (CH), 120.4 (C), 123.4 (CH), 125.8 (C), 128.9 (C), 130.0 (2CH), 132.0 (CH), 131.8 (C), 137.2 (C), 161.5 (C).

EI-MS (m/z): 406 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₉H₂₃N₃O₃S₂ : C, 56.27; H, 5.72; N, 10.36; S, 15.81. Trouvé : C, 55.12; H, 5.80; N, 10.46; S, 16.90.

4-Méthoxy-*N*-(1-méthyl-1*H*-7-indazolyl)-benzènesulfonamide (29a)



Rendement: 32%

P.F.: 163-165°C

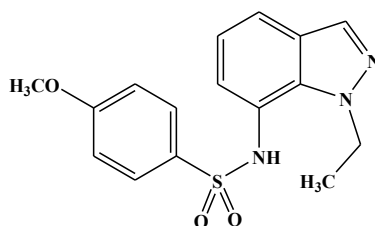
RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.22 (s, 3H, NCH₃), 6.42 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 6.88 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.08 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 0.9 Hz), 8.05 (s, 1H), 9.83 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 38.9 (NCH₃), 56.1 (OCH₃), 114.7 (2CH), 120.4 (C), 120.8 (CH), 121.1 (CH), 126.4 (CH), 126.7(C), 129.7 (2CH), 131.6 (C), 133.0 (CH), 137.1 (C), 162.9 (C).

EI-MS (m/z): 318 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₅N₃O₃S : C, 56.77; H, 4.76; N, 13.24; S, 10.10. Trouvé : C, 56.68; H, 4.67; N, 13.35; S, 10.21.

N-(1-Ethyl-1*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (29b)



Rendement: 34%

P.F.: 114-116°C

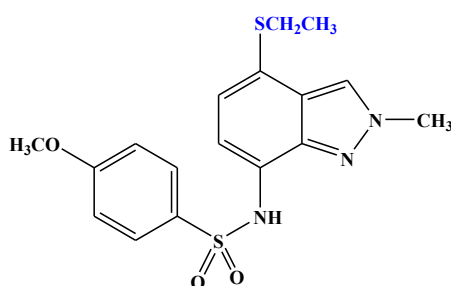
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.41 (t, 3H, CH₃, $J=7.2$ Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.78 (q, 2H, CH₂N, $J=7.2$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.89-7.04 (m, 3H), 7.60 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.10 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 15.8 (CH₃), 46.3 (NCH₂), 55.7 (OCH₃), 114.3 (2CH), 119.7 (C), 120.6 (CH), 122.3 (CH), 127.5(C), 128.1 (CH), 129.8 (C), 130.0 (2CH), 131.9 (CH), 136.5 (C), 163.5 (C).

EI-MS (m/z): 332 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₇N₃O₃S : C, 57.99; H, 5.17; N, 12.68; S, 9.68. Trouvé : C, 58.10; H, 5.09; N, 12.57; S, 9.57.

***N*-(4-Ethylsulfanyl-2-méthyl-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (31a)**



Rendement: 35 %

P.F.: 88-90°C

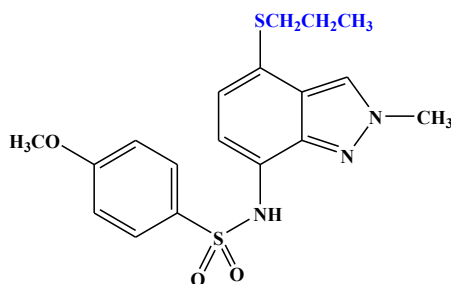
RMN¹H (DMSO-d₆): δ 1.15 (t, 3H, CH₃, $J=7.2$ Hz), 2.92 (q, 2H, CH₂S, $J=7.2$ Hz), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (s, 3H, NCH₃), 6.82 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.93 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.99 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.78 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 8.32 (s, 1H), 10.11 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ 14.8 (CH₃), 26.7 (CH₂S), 40.5 (NCH₃), 56.0 (OCH₃), 114.6 (2CH), 115.2 (CH), 120.9 (C), 121.4 (CH), 123.0 (C), 125.2 (CH), 129.5 (2CH), 129.8 (C), 132.6 (C), 142.6 (C), 162.8 (C).

EI-MS (m/z): 378 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₉N₃O₃S₂ : C, 54.09; H, 5.07; N, 11.13; S, 16.99. Trouvé : C, 54.20; H, 5.14; N, 11.18; S, 17.12.

4-Méthoxy-*N*-(2-méthyl-4-propylsulfanyl-2*H*-indazol-7-yl)-benzènesulfonamide (31b)



Rendement: 30 %

P.F.: 58-60°C

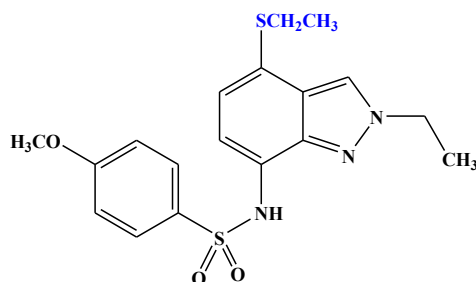
RMN¹H (CDCl₃): δ 0.99 (t, 3H, CH₃, $J=7.5$ Hz), 1.58-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂S, $J=7.5$ Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.14 (s, 3H, NCH₃), 7.83 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.96 (s, 1H, NH), 7.31 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.86 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.92 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 13.4 (CH₃), 22.5 (CH₂), 35.1 (CH₂S), 40.5 (NCH₃), 55.5 (OCH₃), 112.7 (CH), 114.1 (2CH), 121.4 (C), 121.4 (CH), 123.7 (CH), 124.3 (C), 129.5 (2CH), 130.0 (C), 131.0 (C), 141.6 (C), 163.1 (C).

EI-MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{21}N_3O_3S_2$: C, 55.22; H, 5.41; N, 10.73; S, 16.38. Trouvé : C, 55.14; H, 5.50; N, 10.64; S, 16.48.

***N*-(4-Ethylsulfanyl-2-éthyl-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (31c)**



Rendement: 43 %

P.F.: 124-126°C

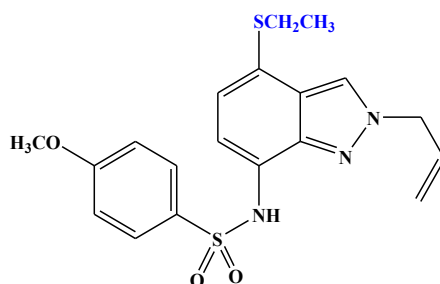
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.36 (t, 3H, CH₃, $J=7.2$ Hz), 1.52 (t, 3H, CH₃, $J=7.5$ Hz), 2.98 (q, 2H, CH₂S, $J=7.2$ Hz), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.61 (q, 2H, CH₂N, $J=7.2$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.84 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.89 (s, 1H, NH), 7.10 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.94 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 8.16 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 13.4 (CH₃), 15.2 (CH₃), 28.0 (CH₂S), 49.1 (NCH₂), 55.5 (OCH₃), 114.0 (2CH), 118.5 (C), 119.3 (CH), 124.8 (CH), 125.3 (C), 126.5 (CH), 129.7 (C), 129.8 (2CH), 131.1 (C), 140.1 (C), 163.1 (C).

EI-MS (m/z): 392 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour $C_{18}H_{21}N_3O_3S_2$: C, 55.22; H, 5.41; N, 10.73; S, 16.38. Trouvé : C, 55.13; H, 5.35; N, 10.85; S, 16.50.

***N*-(2-Allyl-4-éthylsulfanyl-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (31d)**



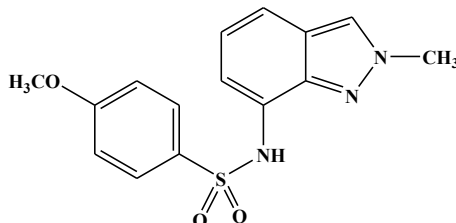
Rendement: 34 %

P.F.: 128-130°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.32 (t, 3H, CH₃, $J=7.2$ Hz), 2.98 (q, 2H, CH₂S, $J=7.2$ Hz), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 4.72-4.93 (m, 2H, NCH₂), 5.12-5.52 (m, 2H, =CH₂), 6.04-6.13 (m, 1H, =CH), 6.84 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.91 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 8.08 (s, 1H, H-3), 8.89 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14.4 (CH₃), 27.9 (SCH₂), 55.5 (CH₃O), 56.2 (NCH₂), 114.0 (2CH), 118.0 (C), 118.3 (CH), 120.6 (=CH₂), 120.6 (C), 124.5 (CH), 125.9 (C), 126.0 (CH), 129.8 (2CH), 130.1 (=CH), 131.1 (C), 163.1 (C).

4-Méthoxy-N-(2-méthyl-2H-7-indazolyl)-benzènesulfonamide (32a)



Rendement: 48%

P.F.: 103-105°C

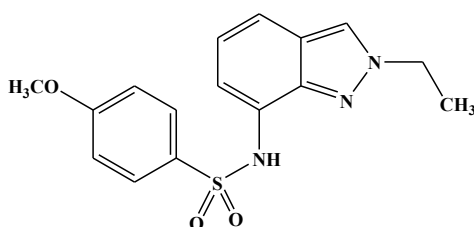
RMN¹H (DMSO-d₆): δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 3H, NCH₃), 6.88 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H, *J*= 7.8 Hz, 0.9 Hz), 7.81 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 8.25 (s, 1H), 10.07 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ 40.4 (NCH₃), 56.0 (OCH₃), 114.1 (CH), 114.5 (2CH), 116.5 (CH), 121.5 (CH), 122.9 (C), 125.6 (CH), 126.9(C), 129.5 (2CH), 132.6 (C), 142.7 (C), 162.7 (C).

EI-MS (m/z): 318 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₅N₃O₃S : C, 56.77; H, 4.76; N, 13.24; S, 10.10. Trouvé : C, 56.64; H, 4.65; N, 13.32; S, 10.24.

N-(2-Ethyl-1H-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (32b)



Rendement: 45 %

P.F.: 146-148°C

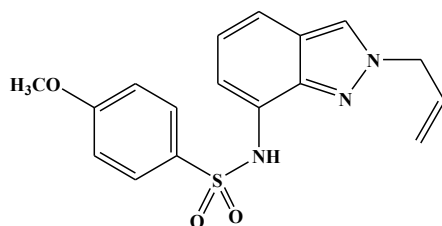
RMN¹H (CDCl₃): δ 1.52 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.37 (q, 2H, CH₂N, *J*= 7.2 Hz), 6.83-6.90 (m, 3H), 7.65 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 8.20 (s, 1H), 9.30 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 15.4 (CH₃), 48.8 (NCH₂), 55.6 (OCH₃), 113.6 (2CH), 119.6 (CH), 121.7 (CH), 124.7 (CH), 126.5 (CH), 123.6(C), 130.1 (2CH), 130.8 (C), 131.1 (C), 163.1 (C).

EI-MS (m/z): 332 (M+H)⁺.

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₇N₃O₃S : C, 57.99; H, 5.17; N, 12.68; S, 9.68. Trouvé : C, 58.09; H, 5.11; N, 12.60; S, 9.54.

***N*-(2-Allyl-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzène sulfonamide (32c)**



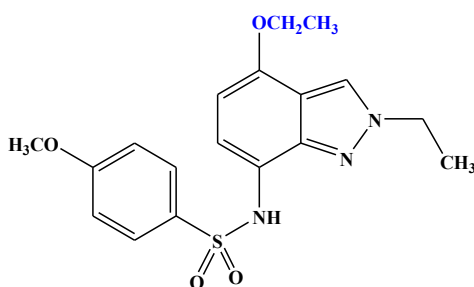
Rendement: 48 %

P.F.: 110-112°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 3.78 (s, 3H, CH₃O), 5.00-5.03 (m, 2H, NCH₂), 5.27-5.40 (m, 2H, =CH₂), 6.00-6.12 (m, 1H, =CH), 6.82 (d, 1H, *J*= 9.0 Hz), 7.04 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.30 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.85 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.92 (s, 1H, H-3), 8,14 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 55.5 (CH₃O), 55.9 (NCH₂), 112, (C), 114.0 (2CH), 115.4 (CH), 120.0 (C), 120.8 (=CH₂), 122.1 (C), 123.3 (CH), 124.5 (CH), 129.6 (2CH), 130.9 (=CH), 132.0 (C), 163.0 (C).

***N*-(2-éthyl-4-éthoxy-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzène sulfonamide (34a)**



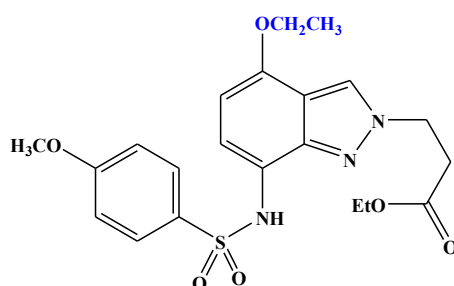
Rendement: 35 %

P.F.: 126-128°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.36 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 1.55 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.4 Hz), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (q, 2H, CH₂O, *J*= 7.4 Hz), 4.41 (q, 2H, CH₂N, *J*= 7.2 Hz), 6.30 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.77 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 7.79 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 7.92 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 13.2 (CH₃), 15.3 (CH₃), 48.7 (NCH₂), 55.5 (OCH₃), 64.1 (CH₂O), 101.3 (CH), 114.0 (2CH), 117.4 (C), 121.5 (CH), 122.3 (C), 124.4 (CH), 129.7 (2CH), 131.2 (C), 149.8 (C), 162.8 (C), 163.1 (C).

***N*-(2-Ethylpropionate-4-éthoxy-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (34b)**



Rendement: 20%

P.F.: 56-58°C

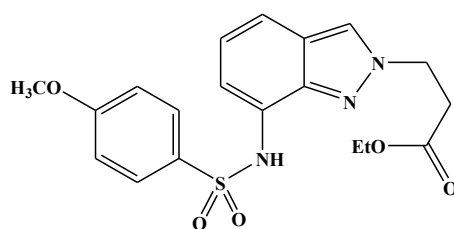
RMN¹H (CDCl₃): δ 1,22 (t, 3H, CH₃, *J*= 7,2 Hz), 1,36 (t, 3H, CH₃, *J*= 7,2 Hz), 3,04 (t, 2H, CH₂, *J*= 6,0 Hz), 3,76 (s, 3H, CH₃O), 4,04 (q, 2H, CH₂O, *J*= 7,2 Hz), 4,11 (q, 2H, CH₂O, *J*= 7,2 Hz), 4,57 (t, 2H, NCH₂, *J*= 6,0 Hz), 6,22 (d, 1H, H-5, *J*= 8,1 Hz), 6,78 (d, 2H, *J*= 9,0 Hz), 7,29 (d, 1H, H-4, *J*= 8,1 Hz), 7,41 (s, 1H, NH), 7,76 (d, 2H, *J*= 9,0 Hz), 7,98 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14,1 (CH₃), 14,7 (CH₃), 34,6 (CH₂), 48,7 (NCH₂), 55,4 (CH₃O), 61,1 (CH₂O), 63,7 (CH₂O), 99,7 (CH), 114,0 (2CH), 115,5 (C), 118,6 (CH), 121,6 (C), 124,8 (C), 124,2 (CH), 129,6 (2CH), 130,8 (C), 131,2 (C), 143,3 (C), 149,9 (C), 162,8 (C), 170,6 (CO).

SM: *m/z* 448 [M + 1]⁺.

Anal. Calculé pour C₂₁H₂₅N₃O₆S: C, 56,36; H, 5,63; N, 9,39. Trouvé: C, 56,45; H, 5,52; N, 9,48.

***N*-(2-éthylpropionate-2*H*-indazol-7-yl)-4-méthoxy-benzènesulfonamide (35b)**



Rendement: 62 %

P.F.: 110-112°C

RMN¹H (CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H, CH₃, *J*= 7.2 Hz), 3.01 (t, 2H, CH₂, *J*= 6.2 Hz), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 4.15 (q, 2H, CH₂O, *J*= 7.2 Hz), 4.67 (t, 2H, NCH₂, *J*= 6.2 Hz), 6.84 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.29 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.74 (s, 1H, NH), 7.76 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz), 7.83 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz), 8.01 (s, 1H, H-3).

RMN¹³C (CDCl₃): δ 14,1 (CH₃), 34,5 (CH₂), 49,2 (NCH₂), 55,5 (CH₃O), 61,3 (CH₂O), 104,1 (CH), 114,1 (2CH), 118,9 (CH), 119,6 (C), 121,9 (CH), 125,2 (CH), 129,6 (2CH), 130,6 (C), 138,1 (C), 144,6 (C), 163,0 (C), 170,6 (C).

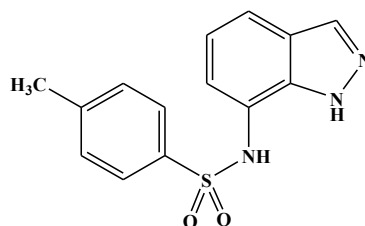
SM: m/z 404 $[M + 1]^+$.

Anal. Calculé pour $C_{19}H_{21}N_3O_5S$: C, 56,56; H, 5,25; N, 10,41. Trouvé: C, 56,45; H, 5,12; N, 10,52.

- **Mode opératoire général via l'indium**

1,48 mmol de 7-nitroindazole, en suspension dans une solution d'alcool (5ml), sont ajoutés à un mélange de poudre d'indium (850 mg, 7,43 mmol) et d'acide acétique (8,35 ml, 150 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 333 K pendant 6 h. Après la disparition du produit de départ, la solution est laissée à refroidir. Le pH est ensuite rendu légèrement basique (pH 7-8) par addition de 5% de bicarbonate de potassium aqueux avant l'extraction avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec du saumure et séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé, l'amine est immédiatement dissoute dans de la pyridine (5 ml), et mise à réagir avec du chlorure d'arylsulfonyle (1,25 mmol) à température ambiante pendant 24 h. La réaction achevée, le mélange réactionnel est concentré sous vide, le résidu résultant est alors purifié par chromatographie éclair (éluant : Acétate d'éthyle/hexane 2: 8).

***N*-(1*H*-7-indazolyl)-4-méthyl-benzènesulfonamide (44a)**



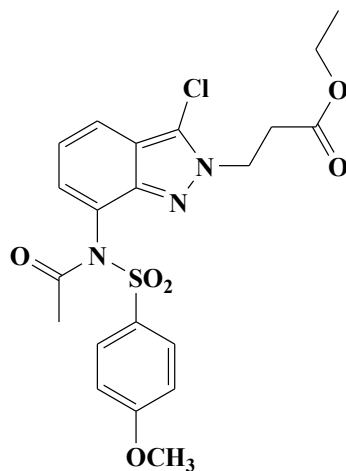
Rendement: 74%

P.F.: 206-208 °C

RMN¹H (DMSO-*d*₆): δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 6.94 (dd, 1H, $J=2.1$ Hz et 6.1Hz), 7.18 (d, 2H, $J=6.2$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.24 (s, 1H), 10.04 (s, 1H, NH), 12.67 (s, 1H, NH).

RMN¹³C (DMSO-*d*₆): δ 21.3 (CH₃), 106.7 (CH), 111.0 (CH), 117.3 (C), 126.9 (CH), 127.2 (CH), 130.1 (CH), 132.4 (CH), 130.5 (C), 136.4 (C), 141.4 (C), 143.4 (C).

Ethyl-3-[7-(*N*-acétyl-4-méthoxy-benzène sulfonamido)-3-chloro-2*H*-indazol-2-yl] propionate (46)



Rendement: 78 %

P.F.: 121-123°C

RMN¹H (DMSO-d₆): δ 1.02 (t, 3H, CH₃, J = 7.2 Hz), 1.70 (s, 3H, CH₃), 3.06 (t, 2H, CH₂, J = 6.3 Hz), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.95 (q, 2H, CH₂O, J = 7.2 Hz), 4.66 (t, 2H, NCH₂, J = 6.3 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.74 (s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

RMN¹³C (DMSO-d₆): δ 14,3 (CH₃), 24,1 (CH₃), 33,6 (CH₂), 46,0 (NCH₂), 56,5 (CH₃O), 60,7 (CH₂O), 114,2 (2CH), 120,5 (C), 121,2 (C), 121,6 (CH), 123,1 (CH), 125,6 (C), 130,5 (CH), 130,7 (C), 132,0 (2CH), 144,8 (C), 163,9 (C), 169,9 (CO), 170,6 (CO).

Chapitre IV

**Evaluation pharmacologique des nouveaux indazoles
polysubstitués**

I-Rappel bibliographique

Le cancer fait actuellement partie des trois principales causes de décès dans le monde¹, avec les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses : il représentait, en 2008, 13% de la mortalité mondiale (7,6 millions de victimes).

Le mot “Cancer” provient du grec karkinos qui signifie «crabe » ou « pince ». Il aurait été donné par Hippocrate (460-377 avant J.C), par analogie à l'aspect des tumeurs du sein avec cet animal lorsqu'elles s'étendent à la peau. Le cancer qui est donc connu depuis l'antiquité a très longtemps été une maladie incurable, dû à une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, la cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment et de pouvoir former des métastases.

En fait, la capacité de se diviser, de se spécialiser mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire, l'entrée dans un processus de différenciation ou dans un programme de mort cellulaire (apoptose) résulte de l'intégration au niveau cellulaire de multiples boucles de régulations enchevêtrées (figure 1).

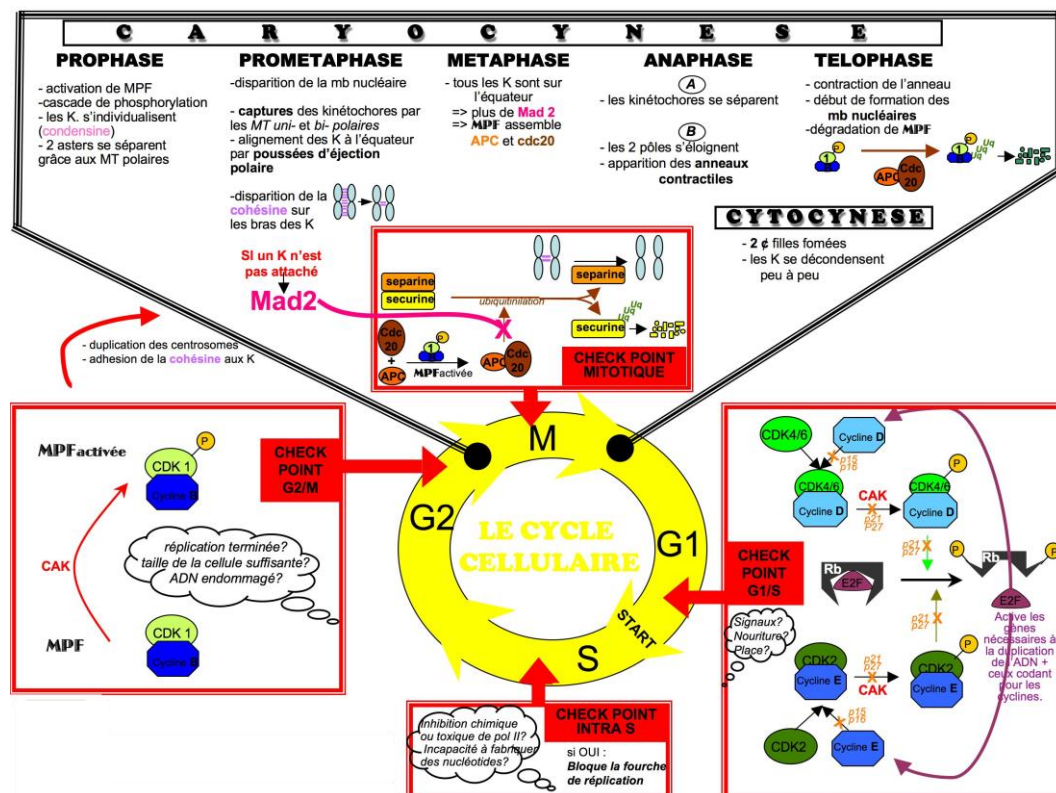


Figure 1 : Etapes du cycle cellulaire et ses principaux points de contrôle.

1) The History of Cancer. *American Cancer Society*. 2012.

Mais ces systèmes de régulation permettant un maintien de l'homéostasie sont parfois, comme c'est le cas pour les cancers, déficients. En effet, suite à l'agression de facteurs de l'environnement tels que le tabac, les rayons ionisants², certains agents chimiques³ ou physiques, certains virus, ou spontanément⁴, le génome humain subit constamment des lésions qui sont réparées⁵ ou non. La cellule conserve alors certaines altérations qui touchent parfois 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.

La biologie moléculaire et la génétique ont permis d'établir que les altérations génétiques surviennent précisément sur les éléments de régulation de la différenciation, de la division et de la mort cellulaire. L'objectif aujourd'hui est donc de comprendre au mieux les mécanismes particuliers de prolifération des cellules cancéreuses pour permettre la découverte de nouveaux traitements plus spécifiques. L'efficacité de ces nouvelles stratégies n'est pas encore toujours totalement établie, mais il est clair qu'elle dépendra de la connaissance des différents niveaux de régulation cellulaire et de leurs interactions.

Présentement, les principales méthodes utilisées dans le traitement du cancer comprennent des associations de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie⁶⁻⁷. Cependant, dans la majorité des cas, ces dernières demeurent inefficaces étant donné les caractères silencieux (diagnostiques tardifs) et récidiviste du cancer. Aussi, face à cette grande incidence mondiale, la nécessité de nouveaux agents anticancéreux plus sûrs, et efficaces dans le traitement ou la prévention de cette maladie devient cruciale.

L'indazole est un précurseur important pour le développement d'agents anticancéreux. Ce système bi-cyclique est connu pour être un pharmacophore très efficace en chimie médicinale.

2) Hall, J., Angele, S. *Mol. Med. Today*. **1999**, 5, 157-164.

3) Miller, J. A., Miller, E. C. *Mutation Res*. **1975**, 33, 25-26.

4) Lindahl, T., Nyberg, B. *Biochem*. **1972**, 11, 3610-3618.

5) Frosina, G. *Eur. J. Biochem*. **2000**, 267, 2135-2149.

6) Sawyers, C. *Nature*. **2004**, 432, 294-297.

7) DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publisher. **2001**, 1084-1126.

En effet, la particularité structurale de l'indazole lui offre une large gamme d'activités biologiques⁸⁻⁹. Cependant, l'élaboration de nouvelles structures indazoliques pourvues d'activités pharmacologiques demeure un domaine de recherche laborieux.

Toutefois, certains agents anticancéreux à base indazolique ont été décrits dans la littérature. A titre d'exemples, Benedetta et ses collaborateurs¹⁰ ont synthétisé des 3-amino-*N*-phényl-1*H*-indazole-1-carboxamides doués d'activités antiprolifératives importantes contre des cellules cancéreuses humaines. La détermination de la concentration inhibitrice minimale (CI₅₀) a montré que le composé **1** est le plus actif de toute la série (CI₅₀ variant de 0.041-33.6 μM) (figure 2).

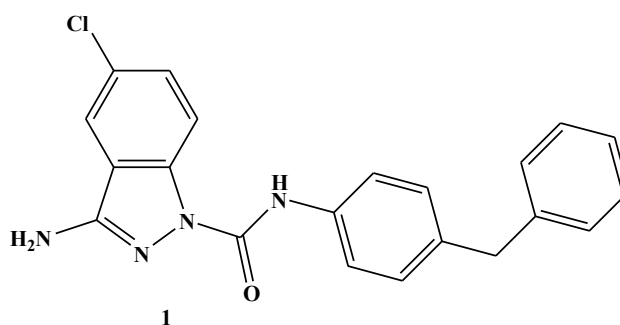


Figure 2

Parallèlement, Paola Barraja et son équipe¹¹ ont synthétisé et évalué *in vitro* l'activité antiproliférative d'une quarantaine d'oxazolo[5,4-*e*]indazoles contre des cellules tumorales d'origine humaines. La molécule **2** est la plus active de la série (figure 3), avec des concentrations inhibitrices comprises entre 3.17-6.85 μM et 3.02-7.28 μM, respectivement pour le cancer du poumon et le cancer ovarien.

8) (a) Cerecetto, H., Gerpe, A., Gonzalez, M., Aran, V. J., De Ocariz, C. O. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 869-878. (b) Gaikwad, D. D., Chapolikar, A. D., Devkate, C. G., Warad, K. D., Tayade, A. P., Pawar, R. P., Domb, A. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 707-731.

9) Jennings, A., Tennant, M. *J. Chem. Info. Mod.* **2007**, 47, 1829-1838.

10) Benedetta, M., Maria, V. R., Demetrio, R., Fabiana, P., Stella, C., Salvatore, P., Manlio, T., Antonietta, D. C., Rosaria, M. P., Stefania, G., Giuseppe, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 168-174.

11) Paola, B., Virginia, S., Daniele, G., Patrizia, D., Alessandra, M., Anna, C., Barbara, P., Girolamo, C. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 6474-6477.

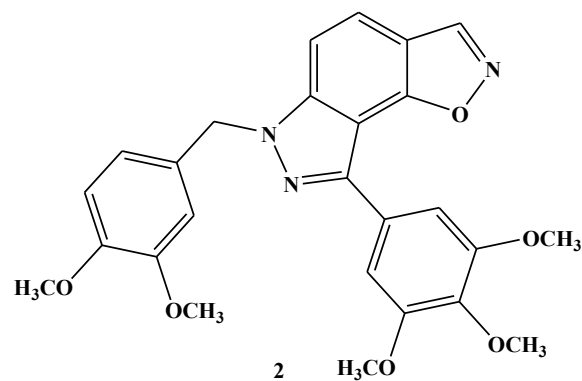


Figure 3

De leur coté, Cui-rong Zhao et coll.¹² ont synthétisé une nouvelle série d'indazoles à partir des diarylurées. Leur activité cytotoxique a été en outre évaluée contre les lignées cellulaires H460, A549, OS-RC-2, HT-29, Lovo, HepG2, Bel-7402, SGC-7901 et MDA-MB-231. Il en ressort que certains de ses composés présentent une activité antiproliférative égale voir supérieure au Sorafénib **4** le produit de référence. Par ailleurs, le produit **3** (figure 4) s'est révélé être le plus actif de la série avec une CI_{50} comprise entre 1 μ M et 4 μ M.

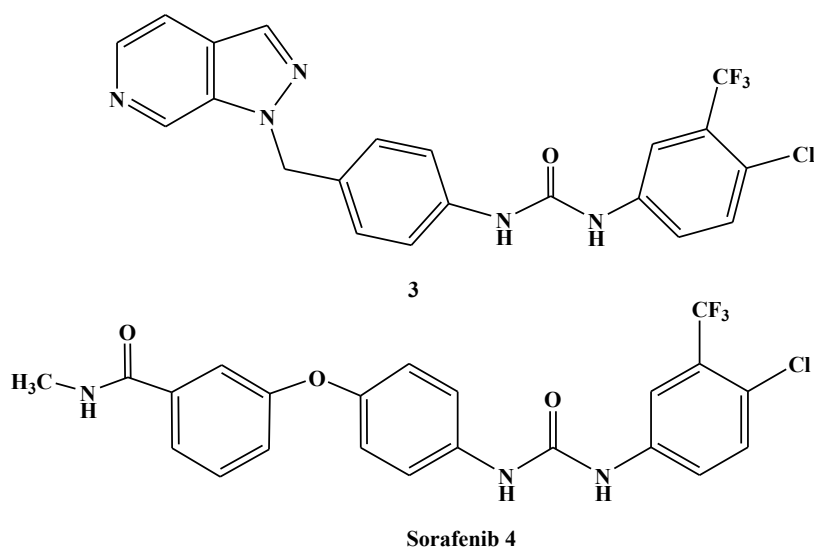


Figure 4

12) Cui-rong, Z., Rui-qi, W., Gang, L. b., Xiao-xia, X., Chang-jun, S., Xian-jun, Q., Wen-bao, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1989-1992.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une transformation maligne d'une cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une anomalie génétique acquise : le chromosome Philadelphie (Ph), résultant de la translocation réciproque t(9,22) (q34, q11), et son équivalent moléculaire, l'oncogène BCR-ABL. La protéine BCR-ABL présente une activité tyrosine kinase constitutive qui agit sur les voies de survie et de prolifération¹³. Ce qui confirme que l'inhibition de la protéine BCR-ABL est une approche spécifique pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Ainsi à la lumière de ce qui précède, Christopher McBride et coll.¹⁴ ont synthétisé à partir de l'indazole, des dérivés 3-benzimidazol-2-yl-1*H*-indazoles présentant d'excellentes activités inhibitrices de la protéine kinase BCR-ABL. Le composé **5** (figure 5) est le plus actif de cette série, avec une CI₅₀ de 0.003 μM.

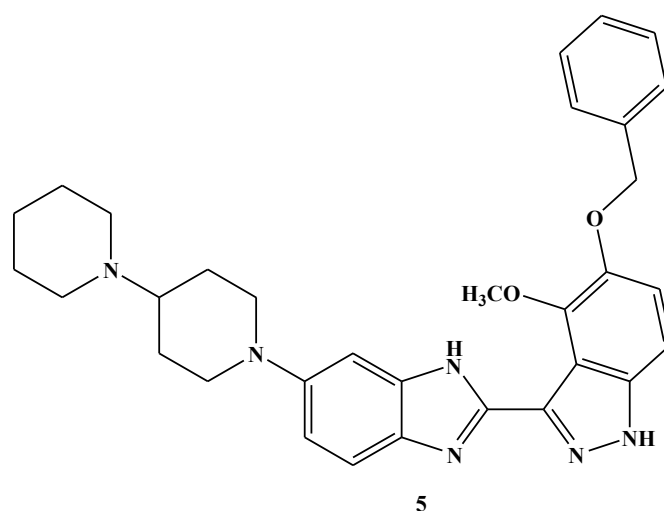


Figure 5

Takeuchi et son équipe¹⁵ ont explicité l'activité antiproliférative des 1,3-diaryllindazoles (YC-1) **6** (figure 6) sur certaines cellules cancéreuses humaines.

-
- 13) Sami, J. *Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique*. Life Sciences [q-bio]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, **2009**. France.
- 14) Christopher, M. M., Paul, A. R., Thomas, G. G., Johanna, M. J., Julie, L., Sylvia, M., Yasheen, Z., Cynthia, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3789-3792.
- 15) Takeuchi, A., Hori, M., Sato, S., Ban, H. S., Kuchimaru, T., Kizaka-Kondoh, S., Yamori, T., Nakamura, H. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1455-1461.

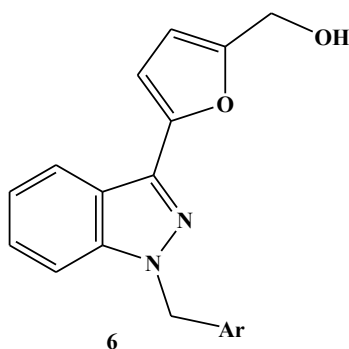


Figure 6

Aux nombres de ses 1,3-diarylindazoles, lonidamine **7** a montré des propriétés anti-tumorales¹⁶ encourageantes lors des études en phase II et III dans le traitement des cancers avancés du sein, ovaire, et du poumon (figure 7).

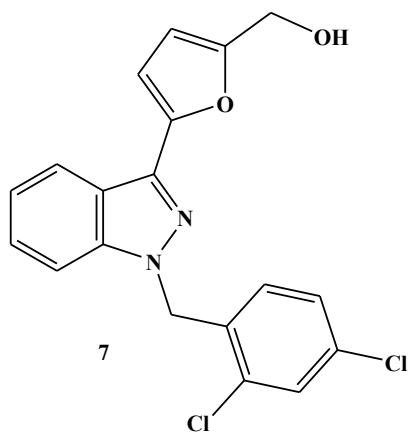


Figure 7

De leur côté, Raffa et coll.¹⁷ ont synthétisé et évalué une série de nouveaux dérivés 3-amino-*N*-phényl-1*H*-indazole-1-carboxamides, pour leur activité antiproliférative contre 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines. Les résultats des tests révèlent que ces composés sont doués d'activités antiprolifératives intéressantes, en particulier les 3-amino-*N*-(4-benzylphényl)-1*H*-indazole-1-carboxamide **8** et 3-amino-*N*-(4-butoxyphényl)-1*H*-indazole-1-carboxamide **9** (figure 8) lesquels présentent une activité inhibitrice des cellules néoplasiques à des concentrations inférieures à 1μM.

16) Di Cosimo, S., Ferretti, G., Papaldo, P., Carlini, P., Fabi, A., Cognetti, F. *Drugs Today (Barc)*. **2003**, 39, 157-174.

17) Raffa, D., Maggio, B., Cascioferro, S., Raimondi, M. V., Schillaci, D., Gallo, G., Daidone, G., Plescia, S., Meneghetti, F., Bombieri, G., Cristina, A. D., Pipitone, R. M., Grimaudo, S., Tolomeo, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 165-178.

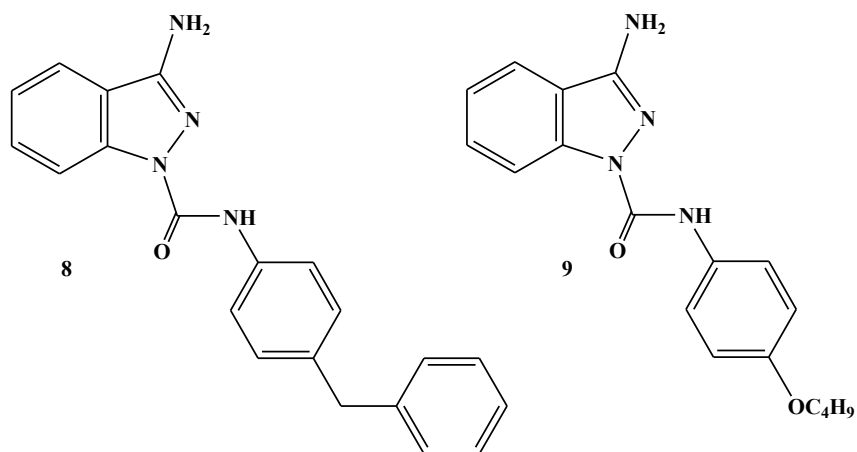


Figure 8

Lee et ses collaborateurs¹⁸ ont synthétisé et évalué l'activité cytotoxique d'une nouvelle classe de 3,5-diaminoindazoles en tant qu'inhibiteurs des KCD (Kinases Cycline dépendante) lesquelles sont responsables de la prolifération des cellules eucaryotes. La détermination de la concentration inhibitrice minimale a montré que le composé **10** (figure 9) est le plus actif de toute la série ($CI_{50}=0.036\mu M$).

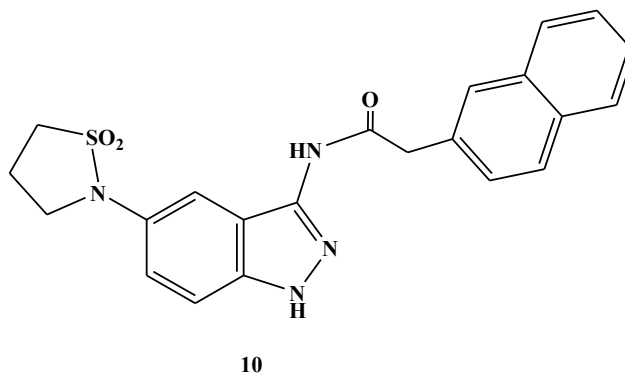


Figure 9

L'activité des triazenoindazoles, en tant qu'agent antiprolifératif des lignées cellulaires K562, HL60, L1210 et MCF7, a été clairement explicité par Daidone et coll.¹⁹ Le composé **11** (figure 10) a montré la meilleure activité antiproliférative.

18) Lee, J., Choi, H., Kim, K. H., Jeong, S., Park, J. W., Baek, C. S., Lee, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 2292-2295.

19) Daidone, G., Raffa, D., Maggio, B., Valeria, R. M., Plescia, F., Schillaci, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 219-224.

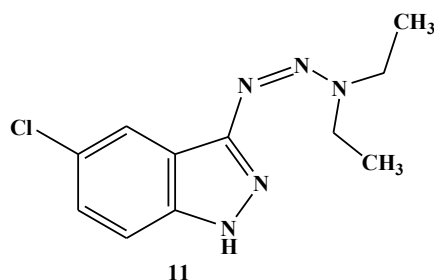


Figure 10

Dans notre laboratoire, notre équipe de recherche a testé une série de structure indazolique diversement substituées. Certaines d'entre elles exercent des activités pharmacologiques antiprolifératives et/ou apoptotiques intéressantes contre les lignées cellulaires humaines (DU145, HCT116, HT29, A2780 et A549) et murine (L1210 et P388).²⁰⁻²³ Ainsi, les *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides **12** testés contre la lignée cellulaire L1210 ont montré des activités antitumorales importantes (figure 11). Parmi les composés testés, les structures **12c**, **12h**, et **12o** ont montré des activités prometteuses aussi bien en terme de cytotoxicité que de perturbation du cycle cellulaire. En effet, ces composés inhibent la prolifération des cellules L1210 avec une CI50 comprise entre 0.44 et 1.43 μ M (Tableau 1).

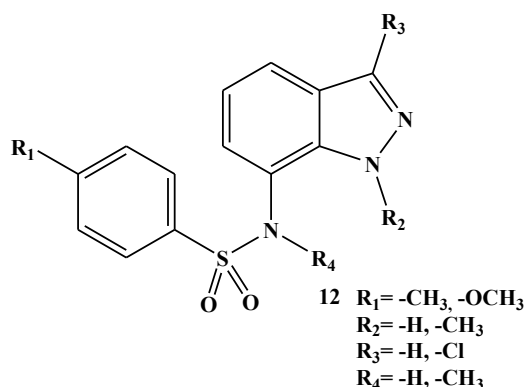


Figure 11

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

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

22) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Leonce, S., Pfeifer, P., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1078-1088.

23) Bouissane, L., El Kazzouli, S., Leger, J-M., Jarry, C., Rakib, E. M., Khouili, M., Guillaumet, G. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 8218-8225.

Une étude plus approfondie de la relation structure/activité a montré que les dérivés 3-chloro de l'indazole possédant un groupement méthoxy en position 4 de l'arylsulfonyle ($R_1 = \text{OCH}_3$) possèdent les meilleures activités.²⁴ Le composé **12o** substitué sur l'azote NH-7 est deux fois plus actif que son homologue **12h** non substitué. Par contre le sulfonamide **12m** mono-alkylé en position NH-1 est moins actif que **12h**.

Ces résultats impliqueraient que l'azote NH-7, et la position 3 de l'indazole jouent un rôle important dans l'activité antiproliférative de ce type de structure.

Tableau 1: Activité des *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides sur l'inhibition de la prolifération des cellules L1210.

Composés	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	CI ₅₀	Analyse du cycle cellulaire
12b	Me	H	H	H	1.43	93% G2M + 8N à 5 µM
12c	OMe	H	H	H	0.98	93% G2M + 8N à 2.5 µM
12g	Me	H	Cl	H	2.52	92% G2M + 8N à 5 µM
12h	OMe	H	Cl	H	0.923	27% G2M de 1 à 10 µM
12i	OMe	Me	H	H	1.16	86% G2M + 8N à 5 µM
12m	OMe	Me	Cl	H	1.16	88% G2M + 8N à 5 µM
12n	OMe	H	H	Me	1.18	93% G2M + 8N à 5 µM
12o	OMe	H	Cl	Me	0.44	92% G2M + 8N à 1 µM
12p	OMe	Me	Cl	Me	1.9	90% G2M + 8N à 10 µM

Afin d'élargir cette étude pharmacologique, notre équipe a testé également les *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides sur des lignées cellulaires humaines : DU145 (carcinome de la prostate), HCT116 (carcinome du côlon) et HT29 (adénocarcinome du côlon). Les concentrations inhibitrices de ces molécules varient entre 0.38 et 1.18 µM (figure 12).

24) Bouissane, L. Thèse de Doctorat National, 2006, FST Béni-Mellal

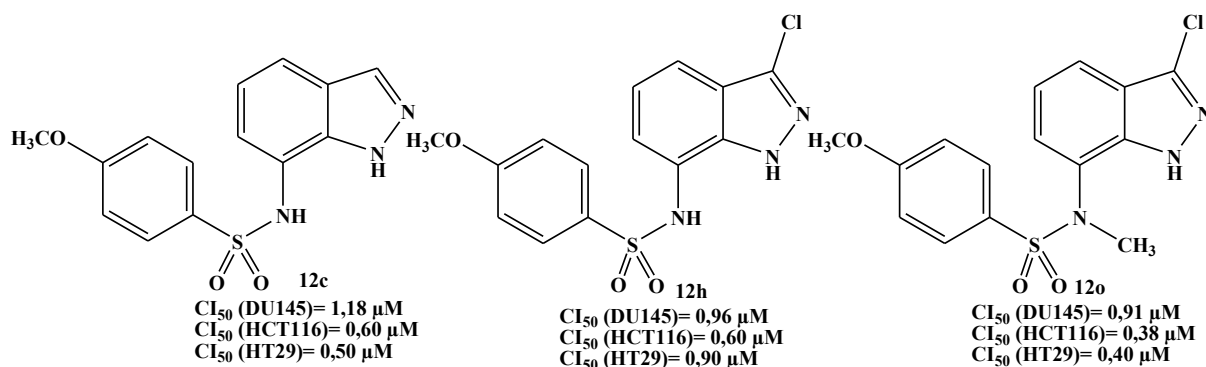


Figure 12

Les travaux réalisés sur les dérivés *N*-(4-indazolyl)-arylsulfonamides^{20-21, 25-27} ont mis en évidence d'excellentes activités antiprolifératives et apoptiques pour les composés **13a** et **13b** (Figure 13).

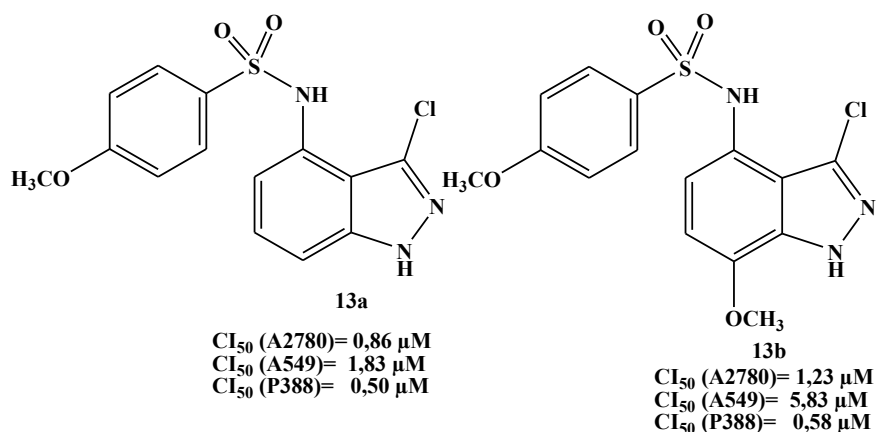


Figure 13

Outre ces molécules, les composés **14a** et **14b** issus des *N*-(6-indazolyl)-arylsulfonamides (figure 14) se sont révélés être de bons inhibiteurs de la prolifération cellulaire des souches tumorales A2780 (cancer ovarien) et A549 (carcinome du poumon) à des faibles doses (Cl_{50} variant entre 4.21 μ M et 18.6 μ M).

25) Abbassi, N., Rakib, E. M., Hannioui, A., Alaoui, M., Benchidmi, M., Essassi, E. M., Geffken, D. *Heterocycles*. **2011**, 83, 891-900.

26) Abbassi, N., Rakib, E. M., Bouissane, L., Hannioui, A., Khouili, M., El Malki, A., Benchidmi, M., Essassi, E. M. *Syn. Commun.* **2011**, 41, 999-1005.

27) Abbassi, N. Thèse de Doctorat National, **2014**, FST Béni-Mellal.

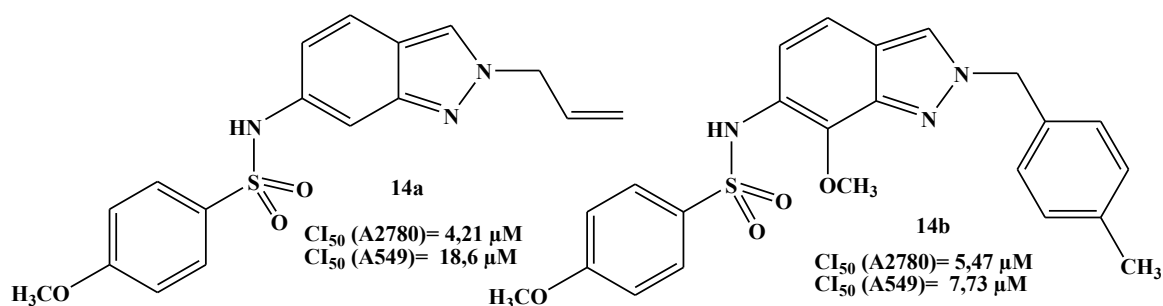


Figure 14

L'originalité et la pertinence de ces résultats a poussé notre équipe à s'approfondir son étude sur le mode d'action des nouveaux *N*-(4(6)-indazolyl)-arylsulfonamides à travers des tests beaucoup plus poussés :

- Test de "Western blot" des marqueurs de l'apoptose : p53 et bax
- Analyse du cycle cellulaire
- Analyse "Docking" moléculaire
- Analyse de la microscopie à Immunofluorescence

De façon succincte, il en ressort que bien qu'ayant des caractéristiques différentes, la majorité des *N*-(4(6)-indazolyl)-arylsulfonamides induisent un blocage des cellules dans la phase G2/M du cycle cellulaire et génèrent des cellules avec un nombre anormal de chromosome. Par ailleurs, les données obtenues via l'analyse par microscopie à immunofluorescence du cycle cellulaire ont révélé que ces molécules interagissent différemment avec les microtubules, et ce en fonction de leurs structures moléculaires.

Récemment, notre équipe²⁸ a élaboré aussi à partir des 5-nitroindazoles de nouveaux dérivés *N*-(5-indazolyl)-arylsulfonamides différemment substitués. La détermination des concentrations inhibitrices minimales révèlent un effet relativement significatif sur la lignée A2780 pour les composés **15a** et **15b** (Figure 15), avec des CI_{50} respectivement de 75.8 μ M et 98.7 μ M.

28) Hakima, C. Thèse de Doctorat National, 2014, FST Béni-Mellal.

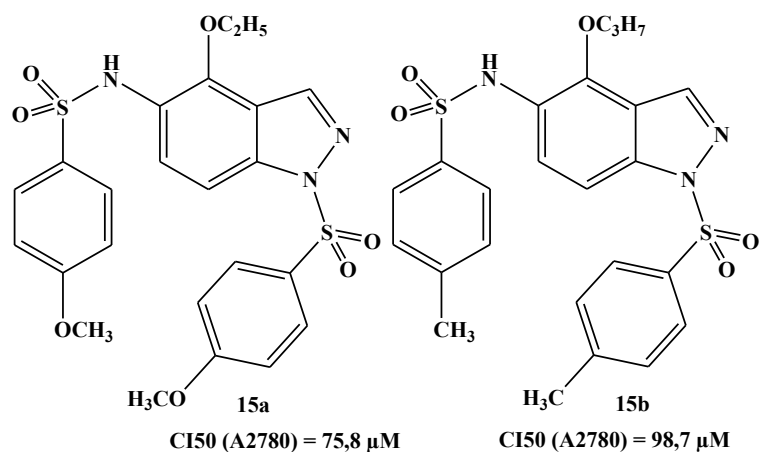


Figure 15

A noter également que dans la seconde série des composés testés, les composés **15c-f** (Figure 16) ont présenté des activités anticancéreuses prometteuses en termes de cytotoxicité. En effet, ces composés inhibent la prolifération des cellules A2780 et A549 avec des CI_{50} comprises entre 5.9 et 69.8 μ M.

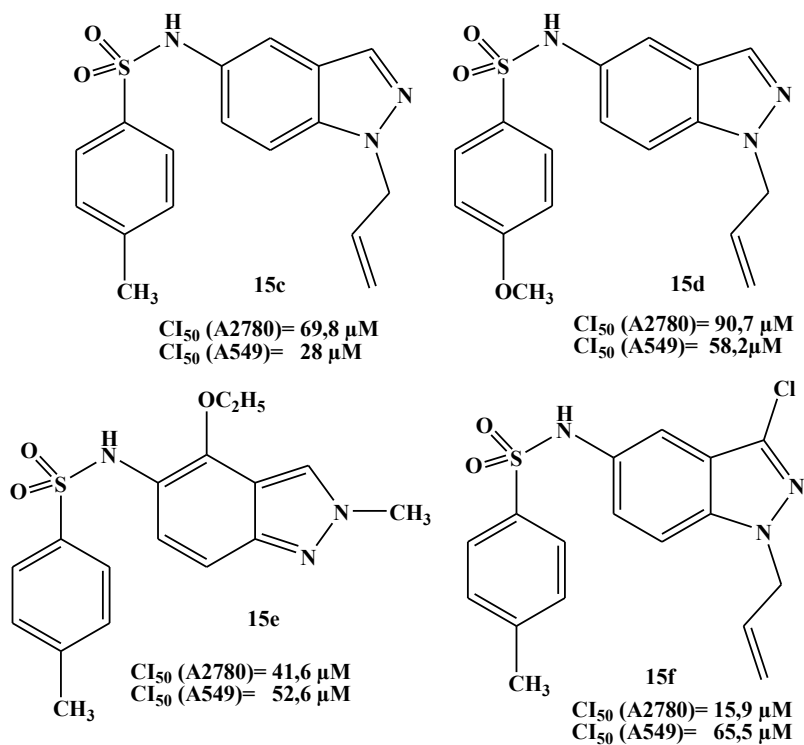


Figure 16

Les résultats prometteurs obtenus dans ces différentes études nous ont incités à préparer une nouvelle série d'analogues possédant différents groupes substitués en position 1, 2, 4, et 7

de l'indazole, et étudier en collaboration avec l'équipe du Professeur Maurizio Viale de l'institut de cancérologie de Gênes (Italie) leurs activités cytotoxiques.

L'évaluation a porté essentiellement sur des tests antiprolifératif, d'apoptose et d'analyse du cycle cellulaire. Les tests pharmacologiques ont été réalisés sur trois séries de composés : une série qui regroupe des *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides alkylés (Figure 17), une série de molécules composé des dérivés de l'indazole issue de la réaction de arylacétonitrile avec les 4(7)-nitroindazoles et le 8-nitroquinoline (Figure 18), et une autre série composé des nouveaux sulfonamides issue de la réaction de couplage des hydroxyiminoindazoles avec le chlorure d'aryle sulfonyle (Figure 19).

L'objectif principal de ces tests est d'étudier l'effet du substituant et la nature des structures moléculaires sur l'inhibition des cellules cancéreuses.

II-Détermination des activités antiprolifératives (Test MTT)

Les activités antiprolifératives de nos molécules ont été évaluées de deux manières différentes. Dans un premier temps, tous les composés ont été dilués dans le DMSO à une concentration de 100 mM, puis dilués dans le sérum de veau fœtal afin d'obtenir des concentrations finales en DMSO de 0.1% - 0.6%.(Méthode A).

Après sélection des composés les plus actifs, ces derniers ont été à nouveaux testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), et Gilin (neuroblastome). Dans ce dernier cas, la dilution des composés fut réalisée à partir du DMSO, puis dilués dans une solution contenant 1% de cremophor/éthanol (1:1) et finalement dilués dans une solution saline normale pour atteindre une concentration finale en DMSO de 0.1% ou 0.2% (Méthode B).

Par ailleurs, les cellules utilisées dans cette étude ont été incubées pendant 6-8h dans des plaques de 96 puits avant d'être traitées par nos composés. Après 72h d'incubation en présence de nos produits, le test MTT a été réalisé au moyen de la procédure décrite par notre groupe de recherche²¹.

Les résultats sont exprimés en CI_{50} laquelle représente la concentration (en μM) de la drogue inhibant 50% de la prolifération des cellules. Les CI_{50} ont été calculées à partir de l'analyse des courbes de relation dose-effet, chaque valeur finale étant la moyenne de 3-7 expérimentations. Il convient de noter qu'un composé est considéré comme actif lorsque sa CI_{50} est inférieure à $30\mu M$.

La prolifération des cellules est évaluée par la mesure de l'activité enzymatique succinyl-déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes, laquelle est capable de cliver un sel de tétrazolium de couleur jaune (le bromure de 3-(4,5-diméthylthiazolyl)-2,5-diphényltétrazolium **16** (ou MTT)) en un dérivé formazan **17** de couleur bleu violet, insoluble dans l'eau (figure 20).

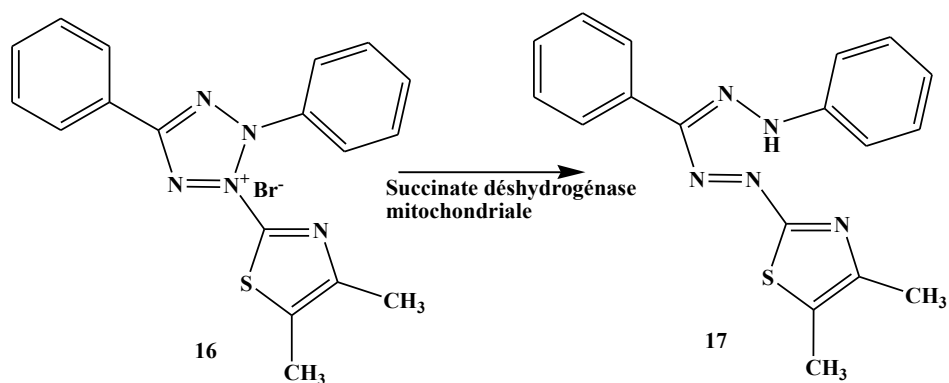


Figure 20 : Principe de la méthode colorimétrique au MTT.

La prolifération cellulaire est marquée par l'augmentation de l'absorbance (Spectrophotométrie). En effet, plus il reste de cellules vivantes, plus il se forme de dérivés formazan de couleur bleu-violet.

II.1-Evaluation antiproliférative des dérivés *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides

La première série comporte les molécules suivantes :

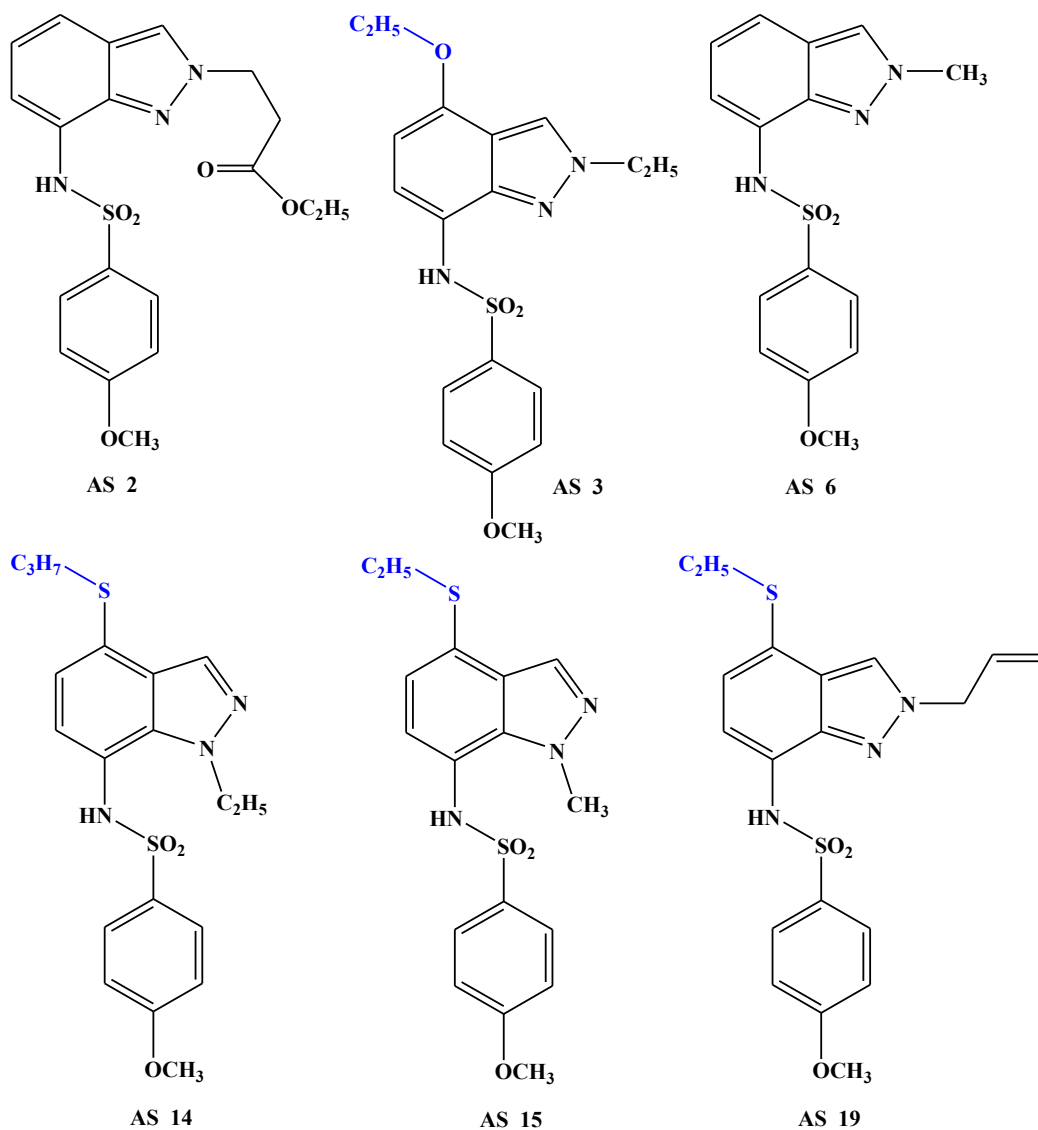


Figure 17 : Première série des molécules testées.

Les résultats des tests cytotoxiques sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2: Activités antiprolifératives des *N*-(7-indazolyl)-arylsulfonamides.

Composés	A2780 CI ₅₀ (μM)	A549 CI ₅₀ (μM)
AS 2	>100	>100
AS 3	>100	>100
AS 6	>100	>100
AS 14	NT	NT
AS 15	4.02± 0.81	4.81± 0.29
AS 19	100.8± 5.0	86.6± 11.1

N.T. : Non testé

A la lumière de ces résultats, on remarque que sur la lignée cellulaire A2780, à part le composé **AS15**, les autres composés testés présentent une cytotoxicité faible avec des CI_{50} supérieures à 100 μM .

La même remarque peut être faite à propos de la lignée A549, mis à part un effet relativement significatif du composé **AS 19**, avec une CI_{50} de 86.6 μM . Enfin, le composé **AS 15** présente les meilleures activités antiprolifératives, avec des CI_{50} de 4.02 et 4.81 μM , respectivement pour les lignées cellulaires A2780 et A549.

D'une comparaison de la relation structure/activité, on constate que les dérivés alkylés en N-2, quel que soit la longueur de leurs chaînes alkyles, présentent les concentrations inhibitrices les plus élevées et donc moins actives. Ces résultats montrent bien que la protection de l'azote N-2 de l'indazole ne joue pas un rôle important dans l'activité antiproliférative de ce type de structure.

Par ailleurs, la fonctionnalisation en position 4 des dérivés *N*-(2-alkyl-2*H*-indazol-7-yl)-arylsulfonamides induit une activité meilleure en faveur du composé **AS19** par rapport au composé **AS3**, ceci est dû à la présence de l'atome de soufre.

L'activité antiproliférative importante est obtenue pour le composé **AS15**, qui pourraient être expliquées par l'influence compétitive des groupements de la position 4 de l'indazole à savoir -S-C₂H₅, le groupe méthoxy en position para de l'homocycle benzénique et le groupement méthyle présent sur l'azote N-1.

II.2-Evaluation antiproliférative des 2-(7(4)-hydroxyimino-*N*-alkyl-1,7-dihydro-indazol-7(4)-ylidene)-2-arylacetonitriles et 3-aryl-isoxazolo[4,3-*h*]quinolines

La seconde série comporte les molécules suivantes :

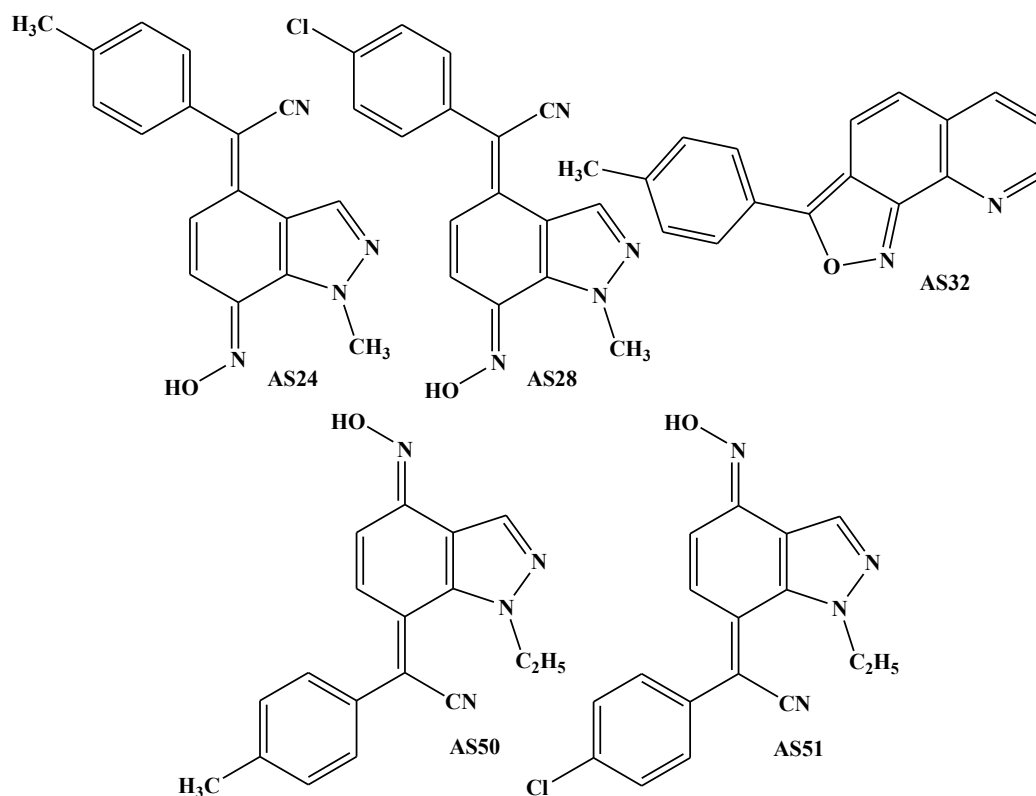


Figure 18 : Deuxième série des molécules testées.

Le tableau 3 présente les résultats des tests cytotoxiques.

Tableau 3 : Activités antiprolifératives des composés **AS24**, **AS28**, **AS32**, **AS50** et **AS51**

Composés	A2780 CI ₅₀ (µM)	A549 CI ₅₀ (µM)
AS24	14.1 ± 4.1	13.8 ± 4.1
AS28	21.0 ± 5.9	13.8 ± 1.5
AS32	49.6 ± 15.3	58.0 ± 7.2
AS50	44.1 ± 3.1	72.4 ± 7.1
AS51	56.6 ± 4.6	79.8 ± 7.6

Dans cette série de molécules fluorescentes, les composés testés possèdent des activités anticancéreuses prometteuses en termes de cytotoxicité. Ces composés inhibent la prolifération des cellules A2780 et A549 avec une CI₅₀ variant de 13.8 à 79.8 µM.

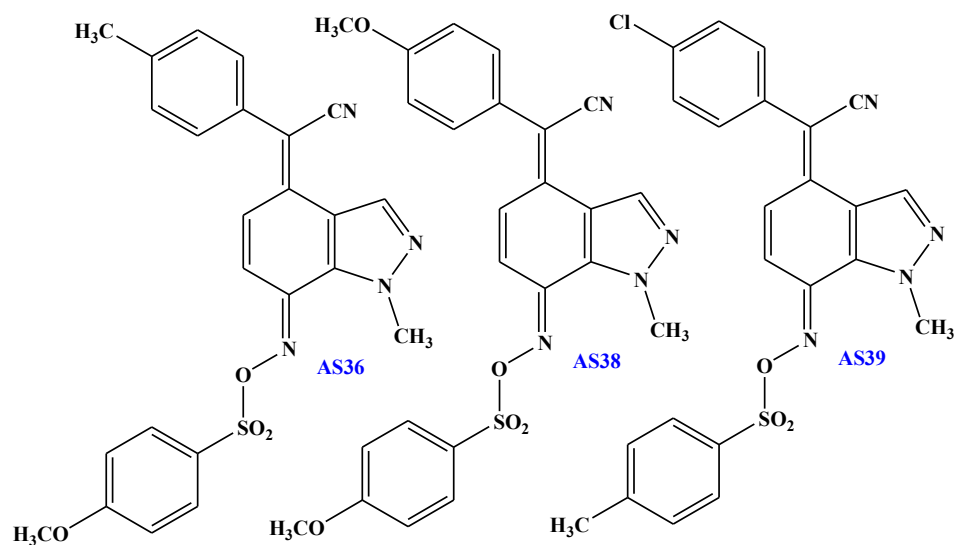
Les meilleurs résultats sont obtenus avec les dérivés 2-(7-hydroxyimino-1-alkyl-1,7-dihydro-indazol-4-ylidene)-2-arylacetonitriles **AS24** et **AS28** avec des concentrations inhibitrices variant de 13.8 à 21.0 µM. Le composé **AS24** s'est révélé être le plus actif de cette série.

Par ailleurs, nous remarquons que les positions de l'arylacétonitrile et de l'oxime sur l'homocycle benzénique ont un rôle important sur l'activité biologique. En effet, les meilleures activités sont obtenues pour les composés **AS24** et **AS28** (l'arylacétonitrile en position 4 et l'oxime en position 7 de l'indazole).

Pour comparer les activités biologiques des dérivés de l'indazole par rapport à d'autres structures, nous avons préparé une nouvelle série de 3-aryl-isoxazolo[4,3-h]quinolines issues de la réaction de condensation de l'arylacétonitrile avec 8-nitroquinoline. Le test préliminaire effectué sur le composé **AS32** contre les lignées cellulaires A2780 et A549 montre une activité cytotoxique intéressante. Ce test pourrait être étalé à d'autres structures de la quinoline, pour améliorer l'activité biologique.

II.3-Evaluation antiproliférative des 2-(aryl)-2-(7(4)-(arylsulfonyl)oxime-1-éthyl-1H-indazol-4-ylidene)acétonitriles.

La dernière série comporte les molécules suivantes :



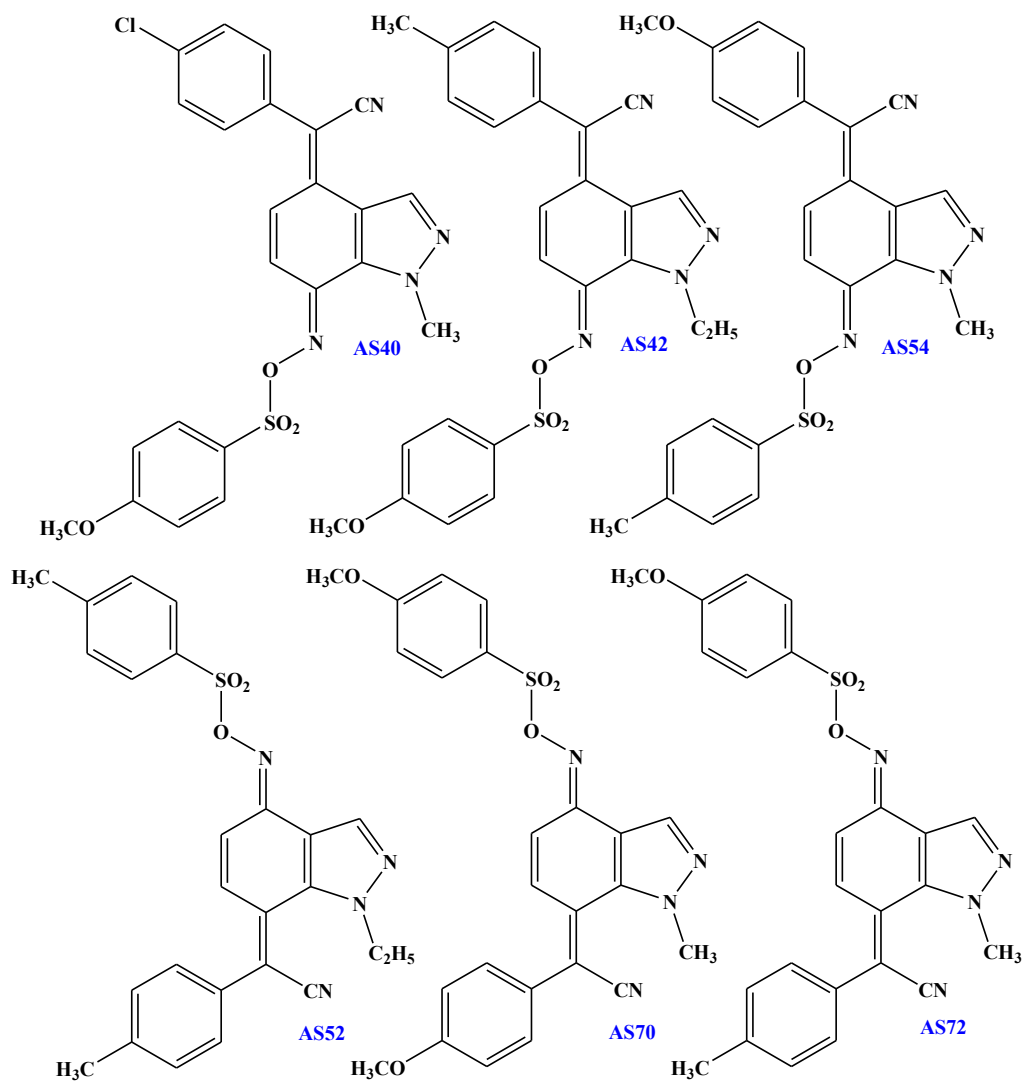


Figure 19 : Troisième série des molécules testées.

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

Composés	A2780 [CI ₅₀ (μM)]	A549 [CI ₅₀ (μM)]
AS36	4.76 ± 0.09	5.97 ± 0.66
AS38	3.47 ± 0.76	4.60 ± 0.90
AS39	2.09 ± 0.75	2.03 ± 0.35
AS40	4.97 ± 0.10	5.21 ± 0.14
AS42	4.11 ± 1.29	3.90±1.17
AS52	0.64 ± 0.13	3.43 ± 0.49
AS54	3.66 ± 1.23	4.13 ± 1.04
AS70	1.41±0.24	3.82±1.40
AS72	4.13±1.25	3.46±0.52

Les résultats du tableau 4, montrent que les sulfonamides préparés à partir du couplage de l'oxime indazolique avec le chlorure arylsulfonyle, possèdent des activités antiprolifératives très importantes, avec des CI₅₀ de très faible dose: 0.64 à 5.21 µM. Ce résultat montre que l'association d'un groupe arylsulfonyle joue un rôle important au niveau de l'activité biologique, on note une excellente activité cytotoxique contre les deux lignées cellulaires A2780 et A549. Les composés **AS39**, **AS52** et **AS70** sont les plus actifs contre la lignée cellulaire A2780 (CI₅₀ varie entre 0.64 à 2.09 µM), AS39 est aussi la molécule la plus active dans la série contre la lignée cellulaire A549 (CI₅₀ = 2.03 µM). Cette observation impliquerait que la présence d'un groupement en position 4 (4-CH₃-, 4-CH₃O-, 4-Cl-) de benzènesulfonyle et/ou de benzèneacétonitrile a un effet prédominant sur l'inhibition de la prolifération cellulaire.

Nous avons remarqué aussi que la position de l'arylacétonitrile sur l'homocycle benzénique de l'indazole a un effet sur l'activité antiproliférative de nos molécules. les composés **AS52** et **AS70** où l'arylacétonitrile est en position 7 de l'indazole sont plus actifs que leurs homologues **AS42** et **AS54** où l'arylacétonitrile est en position 4.

Le diagramme suivant montre bien l'écart des valeurs de la concentration inhibitrice entre les composés les plus actifs par rapport à ceux qui ont une cytotoxicité plus faible.

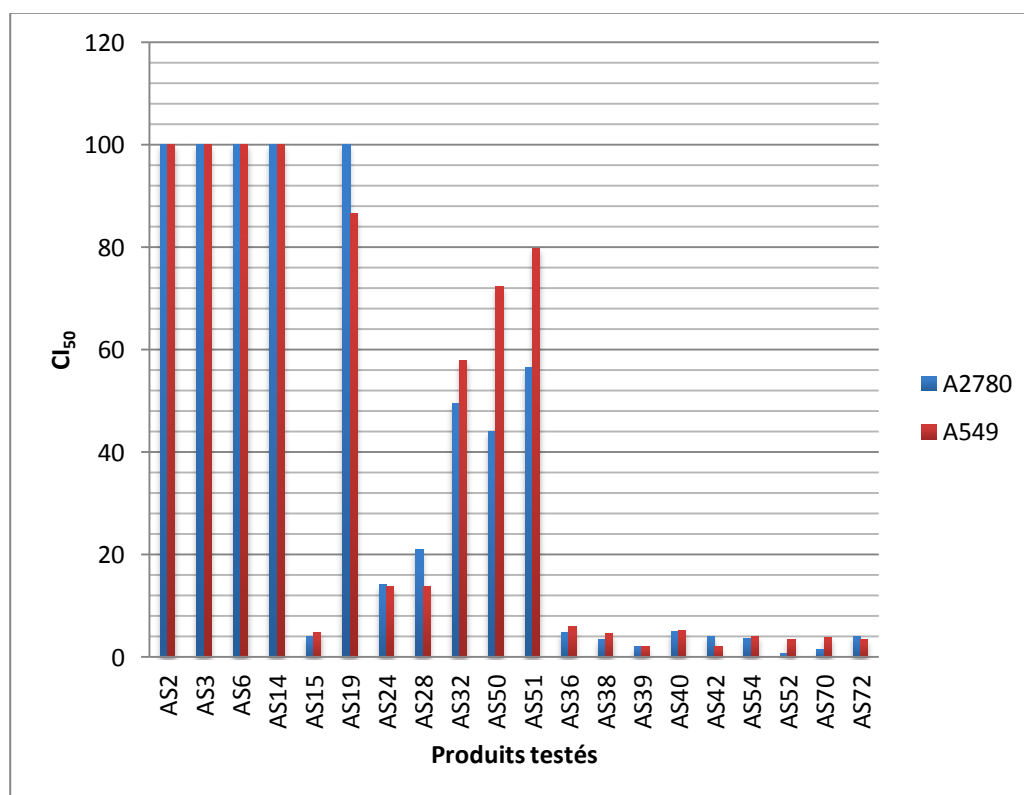


Diagramme 1 : Activités antiprolifératives de quelques molécules sur les lignées cellulaires A2780 et A549 évaluées à partir de la méthode A

Comme on peut l'observer, les molécules **AS 15**, **AS 38**, **AS 42**, **AS 52**, et **AS 54** sont les plus actives. Aussi, afin d'étudier l'effet que peut avoir les différentes conditions de dilution sur les effets antiprolifératifs de ces molécules, nous les avons testées sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), et Gilin (neuroblastome), dans un mélange cremophor/éthanol (1:1), DMSO, et solution saline normale (Méthode B) (Tableau 5).

Tableau 5 : Activités antiprolifératives des composés **AS15**, **AS38**, **AS42**, **AS52**, et **AS54** évaluées à partir de la méthode B.

Composés	A2780 CI ₅₀ (µM)	A549 CI ₅₀ (µM)	Gilin CI ₅₀ (µM)	MDA-MB-213 CI ₅₀ (µM)	T47D CI ₅₀ (µM)
AS 15	1.52 ± 0.04	3.17 ± 0.31	1.66 ± 0.14	1.86 ± 0.29	N.D
AS 38	3.05 ± 0.41	3.65 ± 0.46	2.51 ± 0.58	4.70 ± 0.22	3.86 ± 0.41
AS 42	4.13 ± 1.00	4.80 ± 0.30	5.18 ± 0.40	6.17 ± 1.41	3.99 ± 1.56
AS 54	2.62 ± 0.16	3.95 ± 1.15	3.64 ± 1.14	5.36 ± 0.12	4.95 ± 0.50
AS 52	1.22 ± 0.09	1.529 ± 0.051	0.86 ± 0.35	1.65 ± 0.34	2.79 ± 0.30

N.D : Non détecté

Comme on peut le constater, le changement des conditions de dilution n'entraîne aucune variation significative des CI₅₀ de nos molécules. Ces résultats confortent, sans doute, les pouvoirs antiprolifératifs préalablement observés (Méthode A) pour nos composés. Aussi, le composé **AS52** s'est révélé être le plus actif de cette série avec une CI₅₀ moyenne de 1.61±0.65 µM.

Par ailleurs, l'analyse de la sensibilité des cellules vis-à-vis des composés **AS15**, **AS38**, **AS42**, **AS52** et **AS54**, révèle que les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire) et Gilin (neuroblastome) sont les plus sensibles.

III-Evaluation pharmacologique de l'activité apoptotique

Le processus par lequel une cellule normale devient une cellule maligne ayant la capacité de former une tumeur requiert plusieurs dérèglements de la machinerie cellulaire. La disparition du phénomène d'apoptose (mort cellulaire programmée) est l'un de ces dérèglements. La mort cellulaire programmée fait partie intégrante de la physiologie normale d'un organisme. La disparition de ce phénomène est l'une des raisons qui explique la survenue d'un cancer. Par conséquent, de nombreuses recherches se focalisent sur les voies cellulaires qui régissent ce phénomène afin que l'apoptose puisse être restaurée chez les cellules

cancéreuses. Ainsi à la lumière de ce qui précède, nous avons décidé d'évaluer le potentiel des molécules **AS38**, **AS42**, **AS52** et **AS54** dans l'induction de l'apoptose.

L'analyse du déclenchement de l'apoptose a été réalisée au moyen du DAPI (ou 4',6'-diamidino-2-phénylindole dihydrochlorate), qui est un marqueur bleu fluorescent capable de se lier fortement aux bases adénine (A) et thymine (T) de l'ADN. Lorsque le DAPI absorbe la lumière UV (350 nm), il émet une fluorescence bleue brillante (450-490 nm), ce qui permet de détecter et quantifier l'ADN, ou encore mettre en évidence la segmentation du noyau cellulaire (typique du processus de l'apoptose) grâce à un microscope à fluorescence.

En général, tous les indazoles sélectionnés ont été capables de déclencher de manière significative l'apoptose mais avec différentes amplitudes (Diagramme 2).

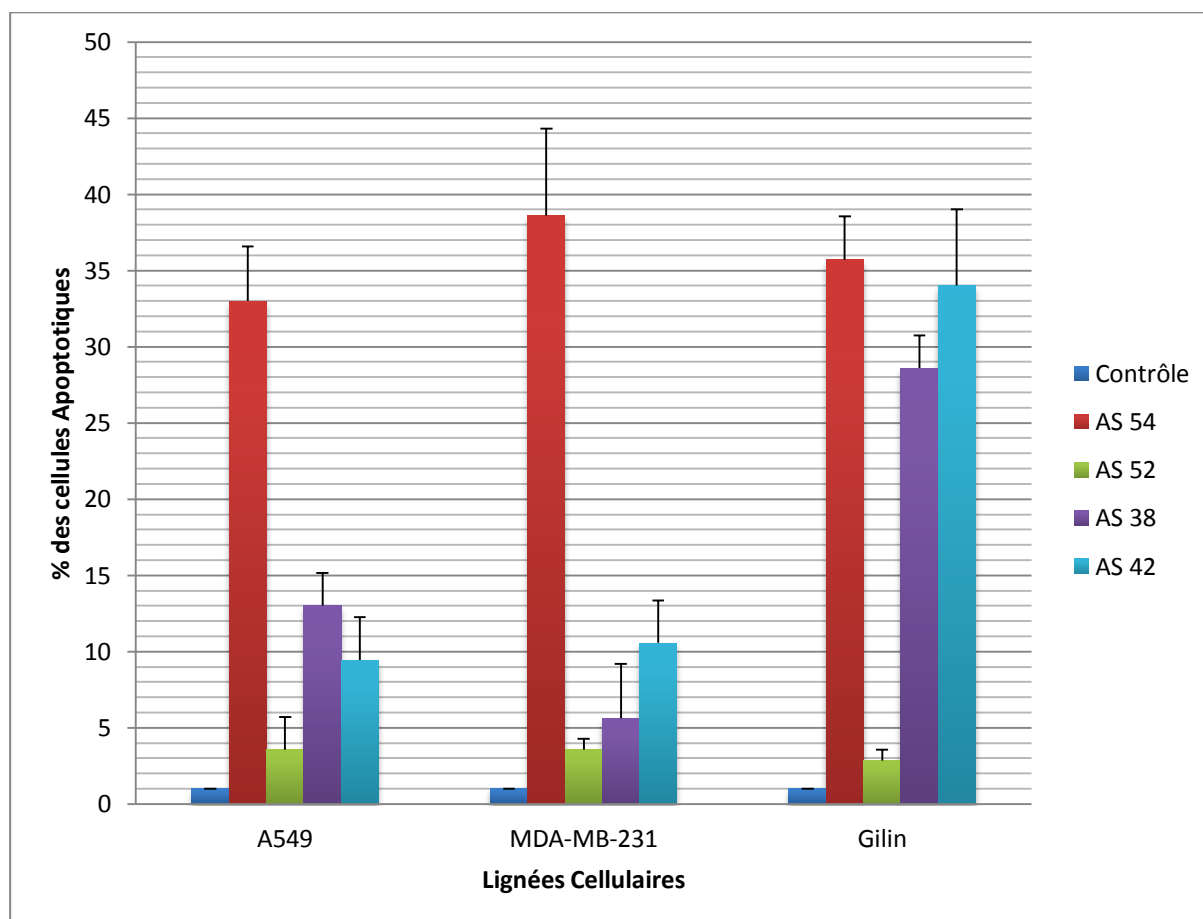


Diagramme 2 : Activité apoptotique des produits **AS38**, **AS42**, **AS52** et **AS54** après traitement par CI_{50} .

Dans cette étude, le composé **AS54** s'est révélé être le plus actif, suivi par **AS42**, **AS38** et **AS52**, tandis que la lignée cellulaire la plus sensible, en termes d'induction de l'apoptose, est la Gilin (neuroblastome).

IV-Analyse du cycle cellulaire

Dans le but de mettre en évidence les perturbations provoquées par nos produits actifs (AS38, AS42, AS52 et AS54) dans chaque phase du cycle cellulaire de la lignée A549, nous l'avons traité avec les IC_{50} et IC_{75} de nos composés, et procédé ensuite à une coloration par l'iodure de propidium suivie de la cytométrie en flux. Cette dernière permet l'analyse multiparamétrique de plusieurs milliers de cellules isolées. Des mesures simultanées de caractéristiques physiques et biologiques peuvent être réalisées pour chaque cellule.

Les résultats montrent qu'en général, tous les composés choisis provoquent un blocage du cycle cellulaire dans la phase S, avec une diminution concomitante des cellules dans les phases G2/M et/ou G0/G1. Cette modification est beaucoup plus évidente après exposition de la culture cellulaire pendant 48h aux IC_{75} de nos molécules. Il est à noter également que, dans toutes les phases du cycle cellulaire, des pics hypodiploïdes ont été observés (Tableau 6, Diagramme 3).

Tableau 6 : Pourcentage des cellules A549 dans les différentes phases du cycle cellulaire après 24-48h d'exposition aux composés AS38, AS42, AS52, et AS54.

Cell cycle phases	AS38				AS42				Control
	24 h		48 h		24 h		48 h		24 h + 48 h
	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	
G0/G1	37.9±6.9	42.1±0.2	16.4±10.5	30.1±1.4	43.0±4.1	14.5±9.7	43.7±6.3	28.4±10.4	38.9±5.2
S	42.0±12.9	42.6±2.1	77.0±15.3	65.7±1.5	43.8±1.4	79.8±6.3	40.9±9.2	63.5±16.8	43.5±5.2
G2/M	20.1±6.2	15.4±2.3	6.5±4.8	4.2±0.8	13.2±3.2	5.7±3.4	15.5±3.9	8.2±6.4	17.5±2.0
Cell cycle phases	AS52				AS54				
	24 h		48 h		24 h		48 h		
	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	IC_{50}	IC_{75}	
G0/G1	37.5±4.7	37.4±1.5	38.3±7.1	39.5±6.9	49.9±4.1	37.4±0.7	36.2±6.1	39.5±3.5	
S	44.0±4.3	48.9±1.1	51.8±6.0	45.0±5.1	31.6±3.3	51.8±3.5	42.8±1.6	47.9±5.7	
G2/M	18.1±0.9	13.7±1.4	9.9±2.9	15.5±2.9	19.5±3.6	10.8±3.5	21.0±7.6	12.6±6.1	

Afin d'établir un mécanisme d'action possible - mais pas assumé – engageant les microtubules des cellules de la lignée A549, nous avons étudié l'effet des composés AS38, AS42, AS52 et AS54 sur les microtubules à différentes concentrations et temps d'exposition, et ce au moyen de la microscopie à immunofluorescence.

Nos résultats montrent clairement que même à des concentrations hautement significatives aucune altération du système microtubulaire n'est observée pour les cellules en phase G0, ni pour celles engagées dans les différentes phases de la mitose.

Aucune altération évidente n'est observée dans la distribution ou la structure des β - et γ -tubulines en particulier (figure 20).

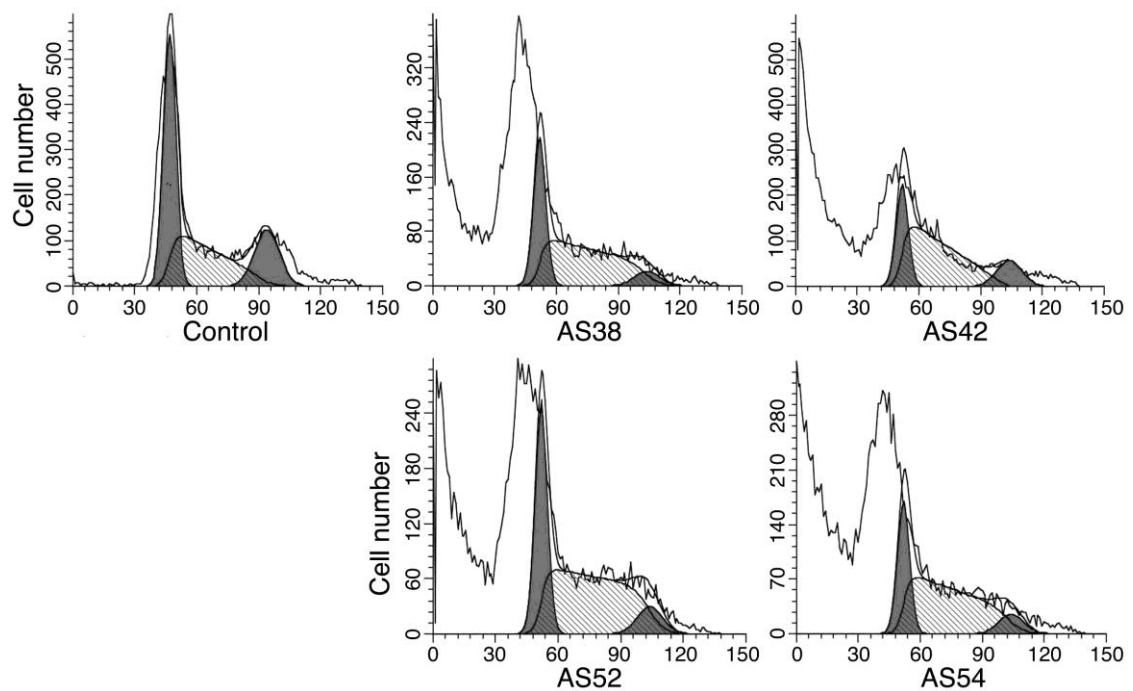


Diagramme 3 : Histogramme représentant les phases du cycle cellulaires après 48h d'exposition aux composés AS38, AS42, AS52, et AS54.

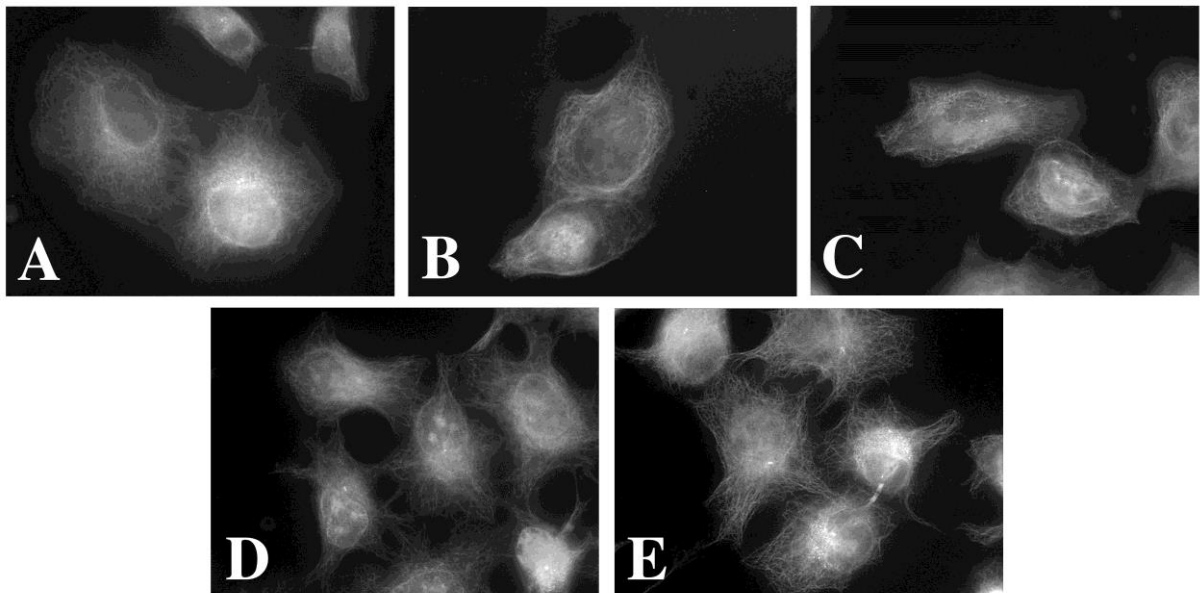


Figure 20 : Panneau A : cellules témoins non traitées (aucune différence n'est observée entre les cellules après 24 et 48 heures). Panneau B, C : cellules traitées pendant 24 heures avec les CI_{75} des composés AS42 et AS54, respectivement. Panneau D, E : cellules traitées pendant 48 heures avec les CI_{50} AS38 et AS52, respectivement. On note la présence d'une télophase normale dans le panneau E. Grossissement x 100.

Une hypothèse plausible est que nos indazoles substitués pourraient agir comme des anti-métabolites spécifiques du cycle cellulaire, ou seraient capable d'inhiber l'activité des enzymes spécifiques impliquées dans la synthèse de l'ADN.

V-Conclusion

En résumé, nous avons synthétisé et évalué les activités antiprolifératives et apoptotiques de trois nouvelles séries de molécules.

60% des molécules testées ont montré des activités antiproliférative in-vitro très intéressantes contre les lignées cellulaires humaines A2780, et A549 avec des CI_{50} comprises entre 0.64 et 21 μ M. Ces activités ont été en outre confortées par un second test (Méthode de dilution B) réalisé sur les composés les plus actifs des séries **AS15**, **AS38**, **AS42**, **AS52** et **AS54**.

Par ailleurs, l'évaluation des activités apoptotiques des composés **AS38**, **AS42**, **AS52** et **AS54** a montré que ces composés sont capable d'induire l'apoptose avec une meilleure sensibilité sur la lignée cellulaire Gilin (neuroblastome).

L'analyse du cycle cellulaire de la lignée A549 - en présence de nos molécules - a permis de mettre en évidence une activité de blocage de la phase S laquelle est fortement dépendante des concentrations, et des temps d'exposition à nos produits.

Enfin, les composés **AS15**, **AS38**, **AS42**, **AS52**, **AS54** et **AS70** peuvent être considérée comme des précurseurs importants pour le développement de potentiels médicaments anticancéreux.

Partie expérimentale

Les tests pharmacologiques ont été réalisés à l'institut national de cancérologie et d'immunologie à Genova en Italie. Nos trois séries de molécules ont été testées in vitro sur différentes lignées cellulaires tumorales humaines : A2780 (carcinome humain de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), Gilin (neuroblastome).

Dilution des composés pour les essais biologiques

Toutes les molécules ont été dissoutes de deux (2) manières différentes :

- a) dans le DMSO à une concentration de 100 mM, puis diluées dans le sérum de veau fœtal afin d'obtenir des concentrations finales du DMSO comprises entre 0,2% et 0,6%.
- b) dans le DMSO, ensuite diluées dans une solution contenant 1% de cremophor/éthanol (1:1) et finalement diluées dans une solution saline pour atteindre une concentration finale du DMSO de 0,1% ou 0,2%.

Pour chacune des expériences, des contrôles opportuns ont été réalisés.

1- Détermination des activités antiprolifératives (Test au bromure de 3-(2,5-diméthyl-2-thiazolyl)-2,5-diphényl-2H- tetrazolium (MTT))

Les activités antiprolifératives de nos molécules ont été évaluées en deux (2) volets. Dans un premier temps, tous les composés, dilués dans un sérum de veau fœtal contenant différentes proportions en DMSO (Méthode A), ont été testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome humain de l'ovaire), et A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules).

Après sélection des composés les plus actifs, ces derniers ont été à nouveau testés sur les lignées cellulaires A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), et Gilin (neuroblastome). Dans ce dernier cas, la dilution des composés fut réalisée à partir du mélange cremophor/éthanol (1:1), DMSO, et solution saline (Méthode B).

Pour réaliser le test du MTT, les cellules ont étéensemencées sur des microplaques de 96 puits à différentes concentrations (1600-6000 cellules/puits). 6-8h après l'ensemencement, les cellules ont été traitées par nos molécules. Après 72h d'incubation en présence de nos produits, le test MTT a été réalisé au moyen de la procédure décrite par notre groupe de recherche²⁶. Les CI_{50} ont été calculées par l'analyse de la courbe concentration-réponse. Chaque valeur finale moyenne \pm écart-type a été calculée pour 3-9 expériences.

2-Visualisation des cellules apoptotiques par coloration par 4',6'-diamidino-2-phénylindole (DAPI).

Les cellules A549, MDA-MB-231, et Gilinont été étalées à 1.4 ml à différentes densités par puit (fourchette: 9000-33000 cellules/puit) sur des microplaques de 24 puits pendant environ 6- 8 h. Les indazoles ont été ensuite administrés en tenant compte de leur CI_{50} , tel que calculé par le test MTT. Après 3 jours, les cellules flottantes et adhérentes ont été récoltées et lavées deux fois avec du PBS froid, fixées avec 100 μ l d'éthanol à 75% dans du PBS et maintenues à 4°C jusqu'à l'analyse. 6-8 μ l d'une solution aqueuse de DAPI (10 mg/ml) ont été ajoutés aux échantillons juste avant l'examen au microscope. Le pourcentage de noyaux segmentés/cellules colorée par le DAPI a été évalué au moyen du microscope à fluorescence.

3-L'analyse du cycle cellulaire de la lignée A549 en présence de AS 54, AS 42, AS 38 et AS 52

Les cellules ont été traitées pendant 24-48h avec les CI_{50} et CI_{75} de ces molécules, puis récoltées, lavées deux fois avec une solution saline normale froide et finalement fixées dans de l'alcool éthylique à 70% pendant toute la nuit à -20°C. Le jour suivant, une fois centrifugées, elles sont lavées avec une solution froide de PBS et et incubées dans une solution colorée d'iodure de propidium (50 mg/ml d'iodure de propidium, 0.05% de Triton X-100, 0.2 mg/ml de RNase A dans le PBS) pour 20 min à température ambiante. Les ADN cellulaires ont été analysés au moyen de la cytométrie en flux FACSsort (BD Biosciences, Mountain. Viea, CA). L'évaluation de la distribution du cycle cellulaire a été opérée via le logiciel ModFit LT.

Conclusions générales et perspectives

La chimie de l'indazole a connu un essor considérable, au cours de ces dernières années, et ce en raison de ses propriétés physico-chimiques, biologiques et pharmacologiques. C'est d'ailleurs, ces raisons qui justifient l'élaboration du présent travail, lequel avait pour but la synthèse, étude physico-chimique et activité biologique de nouveaux systèmes hétérocycliques comportant le motif indazole.

Dans le premier chapitre, nous avons étudié les réactions d'alkylation des 4-, 5-, 6-, et 7- nitroindazoles, et leurs dérivés 3-chloro par différents groupements alkyles. Ces réactions nous ont permis d'isoler, dans tous les cas, un mélange de deux produits : le 1-alkyl-nitroindazole et le 2-alkyl-nitroindazole.

Plusieurs facteurs ont été envisagés, pour orienter la réaction d'alkylation vers les positions N-1 ou N-2 de l'indazole. Nous avons remarqué que l'effet de la position du groupement nitro et la présence d'un halogène en position 3 de l'indazole sont des facteurs déterminants pour orienter la réaction d'alkylation vers la synthèse des indazoles alkylés en position N-1 ou N-2.

Les résultats pertinents obtenus, dans l'étude de la réaction d'alkylation des nitroindazoles, nous ont incités à élargir nos connaissances du noyau indazolique à travers une étude spectroscopique et électrochimique détaillée (Résonance Magnétique Nucléaire, Voltamétrie cyclique, Résonance de Spins Electroniques et Calcul DFT) sur les dérivés *N*-alkylés et/ou chlorés des nitroindazoles synthétisés. Les calculs DFT ont été en mesure de nous donner une représentation claire de la distribution électronique dans les molécules étudiées, utile pour comprendre les données expérimentales RMN ainsi que le processus de réduction des groupes nitro. Par ailleurs, un bon ajustement a été trouvé entre les résultats expérimentaux et les calculs DFT.

L'originalité de cette étude spectroscopique et électrochimique réside dans le fait qu'elle constitue une base de données pratique pour tous chimistes désireux de s'approfondir sur la chimie de l'indazole.

Partant de là, nous avons préparé, dans le second chapitre, une nouvelle série d'indazoles poly-fonctionnalisés à partir des 7-nitro-, 4-nitro- et 6-nitroindazoles, et ce via la substitution nucléophile aromatique de ces derniers par les arylacétonitriles, à reflux de méthanol et en solution basique.

Pour examiner l'effet de la nature de la structure sur l'évolution de la réaction de substitution nucléophile, nous avons étendu la procédure expérimentale développée à d'autres nitrohétéroaryles. Ainsi, la réaction des 8-nitroquinoline, et 3-nitrophtalique anhydride avec

les arylacétonitriles, dans les mêmes conditions, a permis d'obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques de type : isoxazolo-quinolines et isobenzofuro-isoxazole-6,8-diones.

Cette étude a montré clairement que la réaction de substitution nucléophile sur les indazoles, et sur les nitrohétérocycles en général, est largement liée aux structures moléculaires des hétérocycles.

Le troisième chapitre a porté sur la réduction catalytique des *N*-alkyl-7-nitroindazoles dans différents thioalcanes, et alcools, suivie du couplage des amines correspondantes par le chlorure d'arylsulfonyle. Cette stratégie de synthèse a permis de générer une variété d'indazoles fonctionnalisés par des groupements alkylsulfanyl ou alkoxy, en utilisant du chlorure stanneux anhydre dans les thioalcanes, et les alcools.

Nous avons, en outre, étudié l'effet du catalyseur métallique sur l'obtention des indazoles fonctionnalisés. Il en ressort que les réductions catalysées par l'indium aboutissent aux sulfonamides non fonctionnalisés. Et cela montre bien que le choix du catalyseur métallique joue un rôle fondamental pour l'obtention des 7-aminoindazoles fonctionnalisés.

Le dernier chapitre était, quant à lui, axé sur l'évaluation biologique des nouveaux dérivés indazoliques synthétisés.

Les tests antiprolifératifs, apoptotiques et d'analyse du cycle cellulaire ont permis de mettre en évidence d'importantes activités cytotoxiques contre les lignées cellulaires humaines A2780 (carcinome de l'ovaire), A549 (adénocarcinome pulmonaire à petites cellules), T47D (Cancer du sein), MDA-MB-231 (adénocarcinome du sein), et Gilin (neuroblastome), avec des CI_{50} comprises entre 0.64 et 21 μ M, pour une grande majorité (60%) des molécules synthétisées.

L'analyse du cycle cellulaire de la lignée A549, en présence des molécules les plus actives, a permis de mettre en évidence une activité de blocage de la phase S, laquelle est fortement dépendante des concentrations, et des temps d'exposition à nos produits.

En perspectives :

Nous prévoyons une étude biologique beaucoup plus poussée sur les nouveaux indazoles substitués. Nous envisageons aussi de réaliser une étude cristallographique, doublée d'une étude de modélisation moléculaire pour corrélérer l'ensemble des produits synthétisés avec différents modèles de docking.

Les procédures expérimentales développées, tout au long du présent travail, sont originales, peu coûteuses et aisées. Ces méthodes pourront être étendue à d'autres nitrohétérocycles azotés tels que les nitrobenzimidazoles, ce qui permettrait d'accéder à une large gamme de molécules potentiellement actives.