



Année Universitaire : 2020-2021



Master Sciences et Techniques CMBA
Chimie des Molécules Bio Actives

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Fonctionnalisation du 1H-indazole-4-substitué via
l'arylation oxydative**

Présenté par :

ATLAS Hafssa

Encadré par :

- Pr. EL BRAHMI Nabil
- Pr. MISBAHI Khalid

Co-encadrant :

- BOUJDI Khalid

Soutenu le 14 juillet 2021 devant le jury composé de :

- Pr. S. EL KAZZOULI
- Pr. M. EL ASRI
- Pr. N. EL BRAHMI
- Pr. K. MISBAHI

Stage effectué à : Université Euromed de Fès



Master ST CMBA

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom : ATLAS Hafssa

Année Universitaire : 2020/2021

Titre : Fonctionnalisation du 1H-indazole-4-substitué *via* l'arylation oxydative

Résumé :

L'objectif de ce projet est la synthèse et la fonctionnalisation des dérivés de l'indazole substitué en position C4 en se basant sur des réactions de C-H activation, spécifiquement l'arylation oxydative.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude bibliographique sur la molécule de l'indazole, son histoire, son intérêt biologique et quelques méthodes de sa synthèse ainsi que sa réactivité.

Par la suite, nous avons étudié la fonctionnalisation de l'indazole substitué en position C4 par différents groupements donneurs et attracteurs d'électrons *via* l'arylation oxydative en position C7, en optimisant les conditions réactionnelles, que nous avons généralisé par la suite en modifiant plusieurs paramètres.

Mots clés : Indazole, CH-activation, réactions pallado-catalysées, arylation oxydative.

Remerciement :

Ce rapport est bien le labeur d'un modeste effort, mais il est surtout le fruit d'une vaste contribution, et ce serait vraiment injuste de l'entamer sans rendre aux personnes, grâce auxquelles il a été réalisé, l'hommage qui leur revient de droit.

Tout d'abord je tiens à remercier mon encadrant, le Professeur **Nabil EL BRAHMI**, mon encadrant au laboratoire de chimie médicinale et méthodologies de synthèse, pour la qualité de son encadrement, les précieux conseils, l'encouragement et la disponibilité en dépit de ses nombreuses préoccupations.

Je remercie aussi mon professeur **Khalid MISBAHI** de m'avoir encadré dans mon projet de fin d'études, de son pédagogie et de son aide précieux tout au long de ce projet, ainsi que la formation scientifique qu'il nous a fourni dès ma première année à la faculté des sciences et techniques de Fès et surtout pendant ces deux années au Master Chimie des Molécules Bioactives.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements et ma profonde gratitude au professeur **Saïd EL KAZZOULI** pour la confiance qu'il m'a accordée, aussi pour les moyens qu'ils ont été mis à ma disposition tout au long de ce travail afin que je puisse accomplir mon projet dans les meilleures conditions possibles.

Je remercie **Pr. ELASRI Mohammed** et **Pr. Saïd EL KAZZOULI** qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce rapport et de juger l'exposé oral de ce travail.

Mes remerciements s'adressent à mon co-encadrant le Doctorant **Khalid BOUJDI** pour ses conseils et son aide pratique, son soutien moral et ses encouragements, ainsi que sa gentillesse et pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail.

J'adresse également des remerciements à toute l'équipe de recherche au laboratoire, Sarah, Chaimae, Yassine, Abdelmoula, Abdelali, Nassima, et Amira, pour leur aide concernant les missions convenues pour ce stage et les conseils qu'ils m'ont procurés lors des différents suivis.

Je voudrais aussi témoigner ma reconnaissance et toute ma gratitude à tous mes professeurs, tout au long de ces deux années, qui n'ont jamais épargné aucun effort pour me guider avec efficacité, en contribuant à ma formation professionnelle tant au niveau du savoir-faire qu'au niveau du savoir être ce qui m'a bien facilité la tâche.

Enfin, je profite de l'occasion pour remercier du fond de cœur toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Merci

Dédicace

A Allah la miséricorde divine, le tout puissant de m'avoir donné la volonté et la capacité de présenter ce travail et à son prophète Mohamed (PSL) ;

A mes chers parents, aucun mot n'est assez fort et suffisant pour exprimer mon amour pour eux, c'est à eux que je dois tout. Ils seront éternellement pour moi un exemple de réussite et de courage, je leur témoigne mon affection profonde en reconnaissance de tout ce qu'ils ont faits pour moi, que dieu vous bénisse et fasse que je puisse tout faire pour vous.

A mes frères Mohammad, Youssef et Abderrahman.

A tous mes enseignants et mes encadrants pour leurs soutiens durant ces années de formation.

A mon amie, EL IDRISSI Hafsa , pour les moments forts et agréables que nous avons passé ensemble.

A tous ceux que j'aime.

Merci beaucoup

Liste des abréviations :

CCM: Chromatographie sur couche mince.

Éq: Equivalent.

MM : Masse molaire.

ppm: Partie par million.

Rdt : Rendement.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

T°C : Température.

TEA : Triéthylamine

TA : Température ambiante

Phen : 1,10-Phénanthroline

Me : Méthyle

MeO : Méthoxy

Lig : Ligand

Sommaire :

Introduction générale :.....	9
Chapitre I : Rappel bibliographique sur l'indazole :.....	10
I- Historique :.....	11
II- L'indazole comme produit naturel :	11
III- L'intérêt biologique de l'indazole :	12
IV- Structure et méthodes de synthèse du noyau indazole :	14
1- Structure de l'indazole :	14
2- Synthèse de l'indazole :.....	14
V- Réactivités de l'indazole et de ses dérivés :	19
1- Halogénéation :.....	19
2- N-substitution :.....	21
3- C-Substitution :.....	24
Chapitre II : Fonctionnalisation sélective de la position C7 des indazoles : C-H arylation oxydative	33
I- Introduction :	34
II- Préparation des produits de départ :	34
1- Réaction de cyclisation :	34
2- Réaction de méthylation :	34
III- Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction d'arylation oxydative en position C7 de l'indazole :	35
IV- Généralisation :	37
V- Conclusion :.....	36
Chapitre III : Partie expérimentale:	42

Introduction générale :

Les hétérocycles azotés sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique et jouent un rôle essentiel dans la chimiothérapie en tant qu'agents antibactériens, anticancéreux, antidiarrhétiqes, cardiovasculaires hypnotiques, antiplasmodiques, et antidiabétiques. Ils représentent la grande majorité des médicaments offerts à la thérapeutique, c'est pourquoi une grande partie des recherches menées en chimie est consacrée à la chimie hétérocyclique. En effet, de nombreux chimistes ont commencé à développer différentes méthodes pour la synthèse des hétérocycles azotés.

L'indazole fait partie de ces précurseurs bioactifs importants. Il joue un rôle crucial dans le développement des nouvelles structures biologiquement actives.

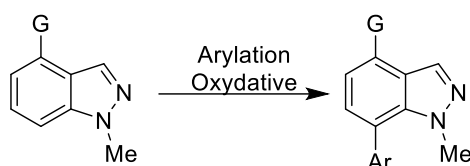
L'essentiel de mon projet de fin d'études s'inscrit dans le cadre de l'élaboration de nouveaux composés hétérocycliques azotés qui ont un intérêt biologique.

Le manuscrit proposé est scindé en trois chapitres distincts :

Dans le premier chapitre, nous présenterons une étude pertinente de la littérature sur l'indazole, son historique, ainsi que son intérêt biologique. Puis, nous décrirons la structure et les différentes méthodes de synthèse, de même que la réactivité de ce noyau. Par la suite, nous donnerons un aperçu sur la réactivité de l'indazole, et sa fonctionnalisation *via* les réactions de couplage classique et les réactions de C-H activation.

Dans le deuxième chapitre nous allons étudier la fonctionnalisation régiosélective de la position C7 de l'indazole substitué en position C4 par différents groupements donneurs et attracteurs d'électrons *via* des réactions d'arylation oxydative.

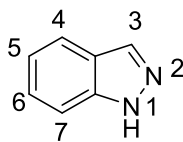
Le troisième chapitre sera consacré aux travaux réalisés au laboratoire sur la synthèse des dérivés à structure indazolique possédant différents substituants donneurs et attracteurs d'électrons en position C4.



G= NO₂, CO₂Me, Me, Cl

Chapitre I : Rappel
bibliographique sur
l'indazole :

L'indazole est un composé organique hétérocyclique aromatique, connu sous le nom de 1,2-benzodiazole ou de 1,2-benzopyrazole. Il appartient à la famille des azoles qui contient des atomes d'azote, de carbone et d'hydrogène présentant un système aromatique à 10 électrons π .



3

Schéma 1 : Structure de l'indazole

I- Historique :

Emil Fischer [1] a découvert l'indazole pour la première fois en 1880 comme « un noyau pyrazole fusionné avec le noyau de benzène » lors de la synthèse de l'indazolone par chauffage de l'acide o-hydrazino benzoïque.

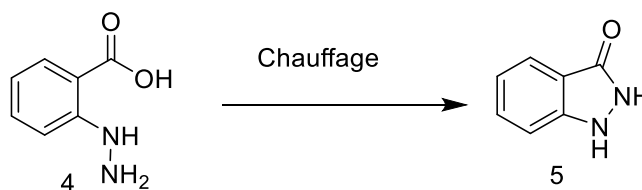


Schéma 2 : Synthèse de l'indazolone

En 1883, Emil Fisher[2] et son étudiant Kuzel ont tenté d'appliquer la même stratégie sur l'anhydride de l'acide o-hydrazino cinnamique. Ils ont isolé une molécule qu'ils ont nommé indazole par analogie avec le nom de l'indole.

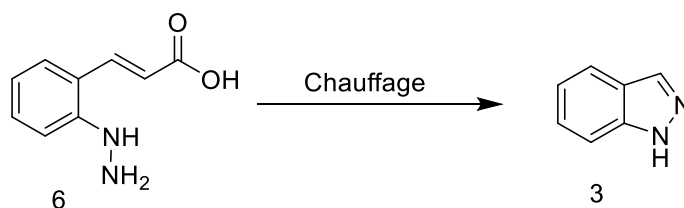


Schéma 3 : Découverte de l'indazole par Fisher et Kuzel

II- L'indazole comme produit naturel :

Les premiers alcaloïdes naturels, La nigellicine, la nigellidine et la nigeplanine, qui portent dans leurs structures le noyau indazole sont produits par des espèces de plantes *Nigella sativa* et *Nigella glandulifera*, qui ont été utilisées depuis longtemps dans la médecine traditionnelle[3].

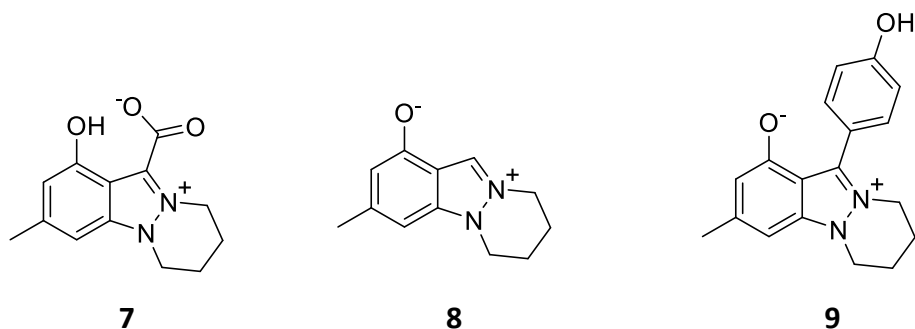
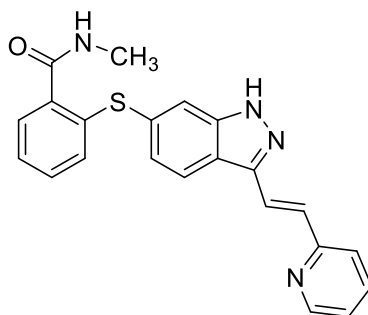


Schéma 4 : Indazoles naturels

III- L'intérêt biologique de l'indazole :

L'indazole présente la structure de base pour plusieurs médicaments. En effet, il est incorporé dans de nombreux produits présentant un intérêt majeur pour l'industrie pharmaceutique.

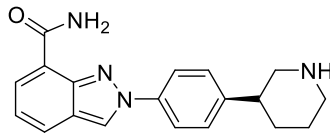
***INLYTA**[®] (axitinib) est un médicament indiqué dans le traitement des patients adultes atteints du cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine[4]. L'axitinib est un inhibiteur de kinase, son nom chimique est N-méthyl-2-[3-((E)-2-pyridin-2-yl-vinyl)-1H-indazol-6-ylsulfanyl]-benzamide. Sa formule moléculaire est $C_{22}H_{18}N_4OS$ et sa structure chimique est la suivante :



10

Schéma 5 : Structure chimique de l'INLYTA

***ZEJULA**[®] (niraparib) est un médicament pour le traitement d'entretien de patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine [5]. Il porte le nom chimique 2-{4-[(3S)-pipéridin-3-yl]-2H-indazole-7-carboxamide-4-méthylbenzènesulfonate hydrate, sa formule moléculaire est $C_{19}H_{20}N_4O$ et sa structure chimique est la suivante :

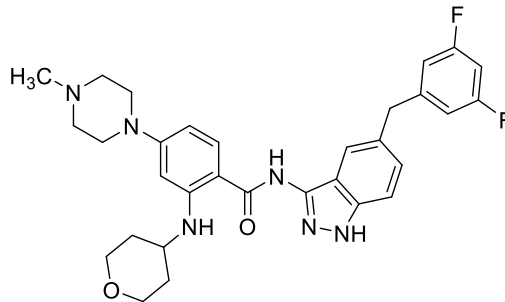


11

Schéma 6 : Structure chimique du ZEZULA

***ROZLYTREK**[®](entrectinib) est un médicament anticancéreux, il est destiné aux patients atteints de tumeurs qui se sont propagées aux régions adjacentes ou à d'autres parties du corps (cancer métastatique) ou lorsqu'une élimination chirurgicale de la tumeur est susceptible de provoquer de graves lésions. [6]

Il porte le nom chimique N-{5-[(3,5-difluorophényl)méthyl]-1*H*-indazol-3-yl}-4-(4-méthylpipérazin-1-yl)3QSQI)-2-[(oxan-4-yl)amino]benzamide, sa formule moléculaire est C₃₁H₃₄F₂N₆O₂, et sa structure chimique est la suivante :

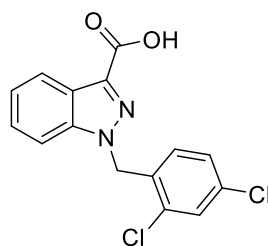


12

Shéma 7 : Structure chimique du ROZLYTREK

***La lonidamine** est un dérivé de l'acide indazole-3-carboxylique qui inhibe la glycolyse aérobie des cellules cancéreuses. Des études ultérieures sur des cellules tumorales ont montré que la lonidamine inhibe à la fois la respiration et la glycolyse, entraînant une diminution de l'ATP cellulaire. [7]

Il porte le nom chimique 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxylique, sa formule moléculaire est C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, et sa structure chimique est la suivante :



13

Schéma 8 : La structure du lonidamine

IV- Structure et méthodes de synthèse du noyau indazole :

1- Structure de l'indazole :

L'indazole peut exister sous trois différentes formes tautomères, la délocalisation du proton entre les deux atomes d'azote donne les deux tautomères 1-*H* indazole et 2-*H* indazole. Le tautomère 1*H* est énergétiquement plus stable que le tautomère 2*H* selon les calculs des énergies de tautomérie entre les deux formes. Alors que le 3*H*-indazole se montre rare.

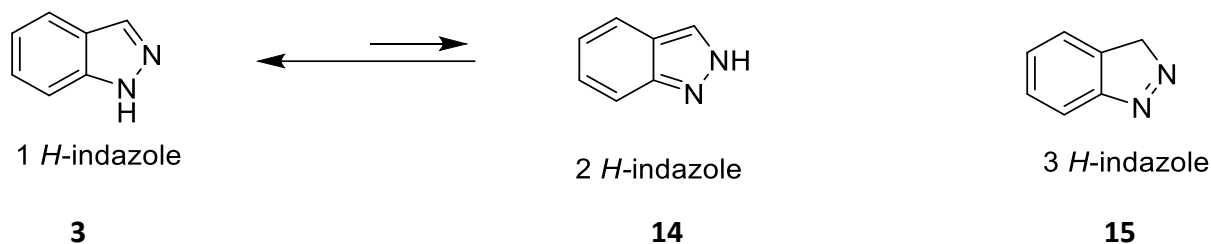


Schéma 9 : Les formes tautomères de l'indazole

2- Synthèse de l'indazole :

La majorité des médicaments commerciaux sont des hétérocycles possédant un ou plusieurs atomes d'azote, de nombreux chimistes ont commencé à développer différentes méthodes qui ont pour but la synthèse de ces hétérocycles.

Ci-après sont décrits quelques exemples des méthodes de synthèse de ce noyau qui appartiennent généralement, selon la littérature, à deux grandes voies de synthèse :

- ✓ Synthèse des indazoles portant une liaison N-H libre (NH-indazoles) ;
- ✓ Synthèse des N-alkyle/aryle 1*H*- et 2-*H* indazoles possédant des substituants sur l'azote (N-R indazoles).

a- Synthèse des N-H indazoles :

*Méthode de Noelting :

Cette méthode [8], améliorée par Porter et Peterson [9-10], consiste à réaliser, à l'aide du nitrite de sodium, la diazotation du 2-méthyl-4-nitro-aniline dans l'acide acétique pour générer le 5-nitroindazole **17** (Schéma 10).

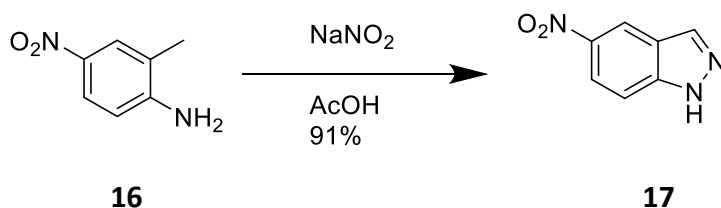


Schéma 10 : Synthèse de l'indazole à partir du 2-méthyl-4-nitro-aniline

Elguero et son équipe [11] ont fait une réduction du groupement nitro, avant d'effectuer la désamination nitreuse par la méthode de Newkome et Fisher [13], pour former l'indazole **3** à partir du 5-nitro-1*H*-indazole **17** avec un rendement de 53% (Schéma 11).

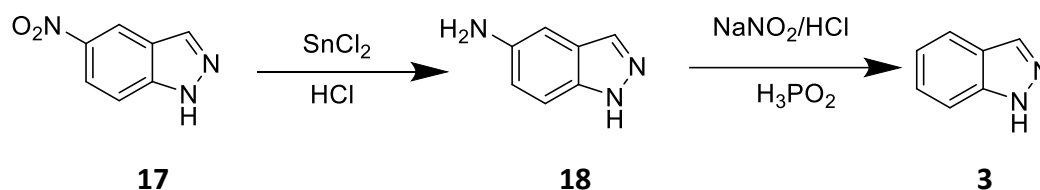


Schéma 11 : Synthèse de l'indazole par réduction du groupement nitro

*Méthode de Huisgen et Klaus Bast :

Cette méthode permet d'obtenir l'indazole **3** à partir du 1-méthyl-2-nitrobenzène **19** avec un rendement compris entre 34 et 47 % [14-15].

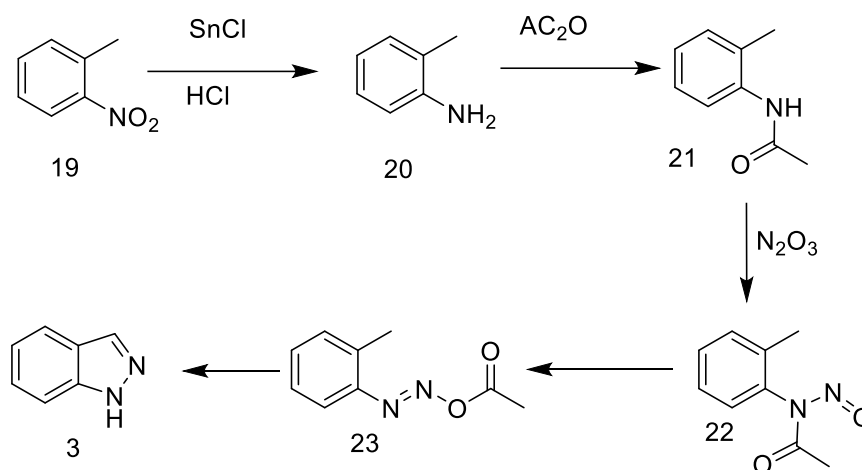


Schéma 12 : Synthèse de l'indazole à partir du 2-nitro-toluène

*Synthèse de l'indazole en milieu acide :

Une synthèse simple pour obtenir l'indazole **3** à partir du 2-hydroxybenzaldéhyde **24**, est présentée par Lokhande et *al.* [16] avec un rendement de 92%. Lokhande a montré que l'utilisation de l'acide chlorhydrique ou de l'acide acétique était préférable, pour les solvants aprotiques en particulier, comme le DMSO (92%) et le DMF (85%).

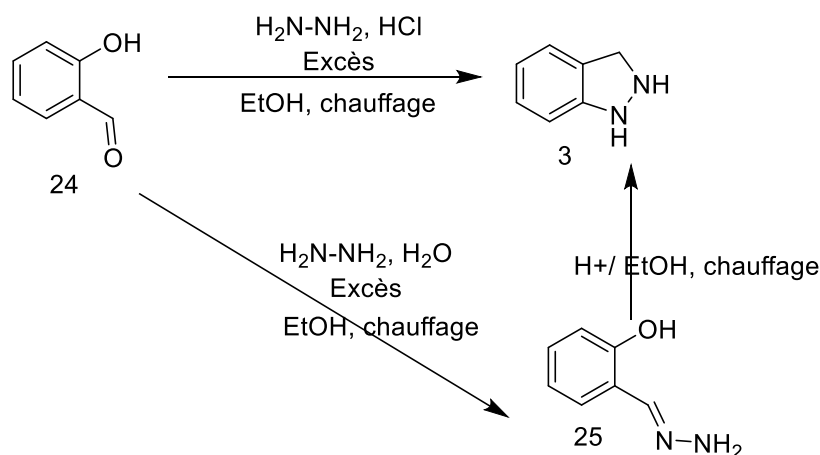


Schéma 13 : Synthèse de l'indazole selon Lokhande

***Synthèse du 3-carboxy-1H-indazole à partir de l'isatine :**

En 1952, Snyder *et al.* ont décrit une méthode de synthèse (Schéma 14) du 3-carboxy-1H-indazole **27** à partir de l'isatine **26** lors d'une préparation de l'indazole analogue de DL-Tryptophane, et ce, par formation de l'acide aminophénylglycoxylique suite à l'hydrolyse de l'isatine, suivie d'une diazotation et une réduction en hydrazine. Cette méthode a conduit à l'indazole **27** après sa cyclisation avec un rendement compris entre 30 et 33%.

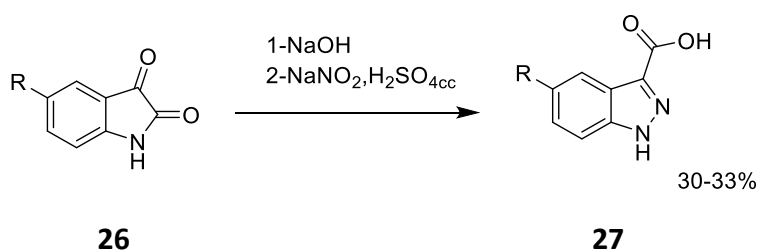


Schéma 14 : Synthèse de l'indazole à partir de l'isatine

b- Synthèse des indazoles N-substitués :

➤ Synthèse de 1H-indazoles à partir du méthyl-1H-pyrazole-4- carbaldéhyde :

Simoni *et al.* [17] ont pu décrire une méthode de synthèse des indazoles substitués **30** à partir des pyrazoles. Cette réaction débute par une condensation de Stobbe du 1-méthyl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde **28** avec le succinate d'éthyle **29**, suivie d'une acylation du cycle pyrazole en position C5 (Schéma 15).

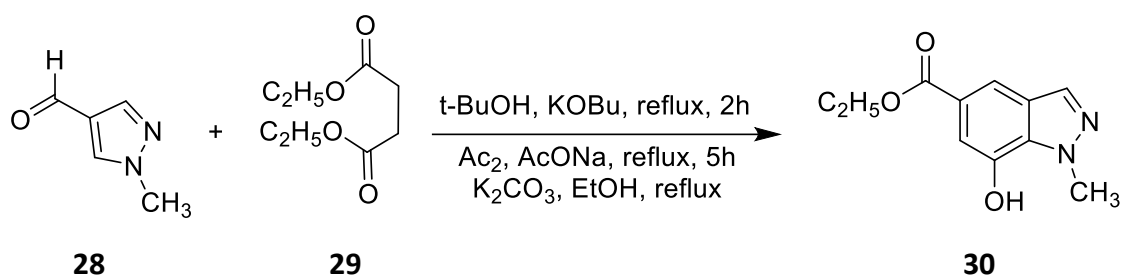


Schéma 15 : Synthèse de l'indazole à partir d'un dérivé de pyrazole

➤ Synthèse des 1*H*-indazoles à partir d'*o*-aminobenzoximes :

Stambuli *et al.* [18] ont mis au point une stratégie de synthèse des 1*H*-indazoles substitués à partir des oximes en présence de chlorure de mésyle, qui semble être le meilleur agent d'activation du groupement hydroxy en comparaison au dicarbonate de di-*tert*-butyle, chlorure d'acétyl, chloroformiate de méthyle ou du chlorure de tosyle. Le groupe amino attaque ensuite les oximes activées, ce qui donne l'indazole avec des rendements compris entre 35% et 87%.

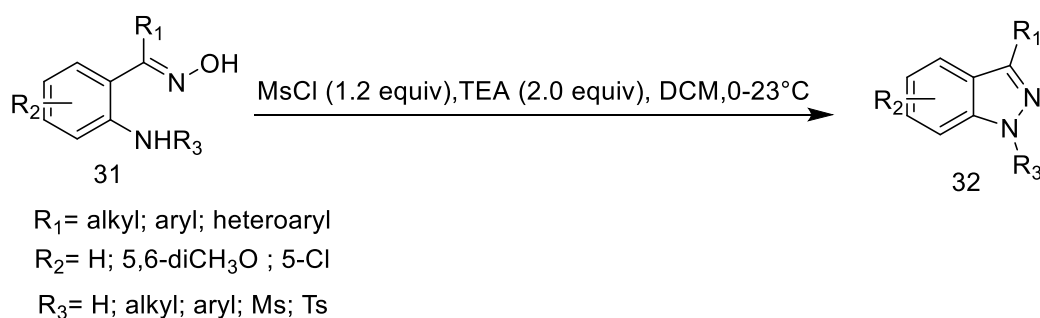


Schéma 16 : Synthèse de l'indazole à partir d'*o*-aminobenzoximes

➤ Synthèse de 1*H*-indazoles à partir d'*o*-hydroxybenzaldéhydes :

Lokhande *et al.* [19] ont pu décrire une méthode de synthèse des indazoles substitués en positions 1 et 3, lors de leur travail sur la formation des pyrazoles, à partir de la réaction de l'*o*-hydroxybenzaldéhyde à reflux dans l'éthanol en utilisant l'hydrazine en excès. De nombreux composés ont été synthétisés selon cette voie avec des rendements de 70% à 92%.

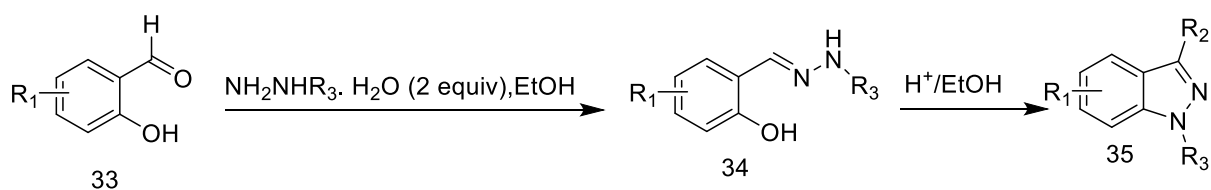


Schéma 17 : Synthèse de l'indazole à partir d'*o*-hydroxybenzaldéhydes

➤ Synthèse de 1*H*-indazoles N-substitués à partir des arylamino oximes :

Les N-arylindazoles ont été synthétisés par Wray *et al.* [20], à partir de N-aryl oxime. Cette synthèse est devenue plus significative étant donné que deux hétérocycles différents peuvent être synthétisés à partir d'un intermédiaire commun, en changeant simplement l'identité de la base. Cette méthode a donné une large gamme d'indazoles et de benzimidazoles avec des bons à excellents rendements.

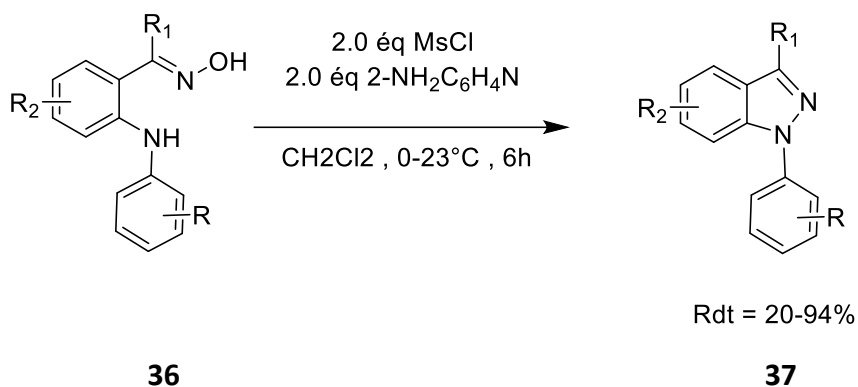
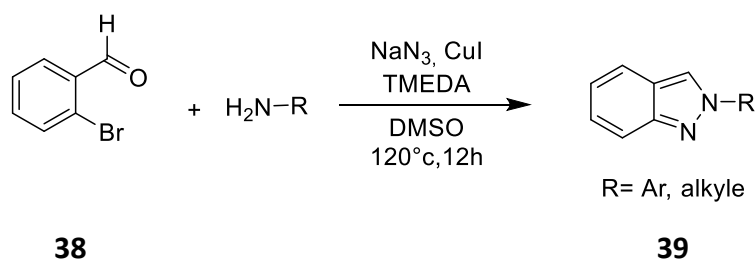


Schéma 18 : Synthèse de l'indazole à partir des arylamino oximes

c- Synthèse des 2*H*-indazoles :

➤ Synthèse des 2*H*-indazoles à partir du 2-bromobenzaldéhyde :

La synthèse des 2*H*-indazoles a été décrite par Kumar *et al.* [21] par réaction des amines primaires avec le 2-bromo benzaldéhyde en présence de l'azoture de sodium en utilisant un catalyseur à base de cuivre. Cette réaction donne une vaste possibilité de synthèse des 2*H*-indazoles avec une variété de groupements fonctionnels.



Scéhéma 19 : Synthèse des 2H-indazoles à partir du 2-bromobenzaldéhyde

➤ Synthèse de 2*H*-indazoles à partir des azobenzènes acylés :

Li *et al.* [22] ont rapporté une réaction qui sert à acyler la position 2 des azobenzènes selon la stratégie C-H activation pallado-catalysée. Les produits obtenus ont pu être convertis

facilement en dérivés d'indazoles en présence de Zn/NH₄Cl avec d'excellents rendements de 90% à 99%.

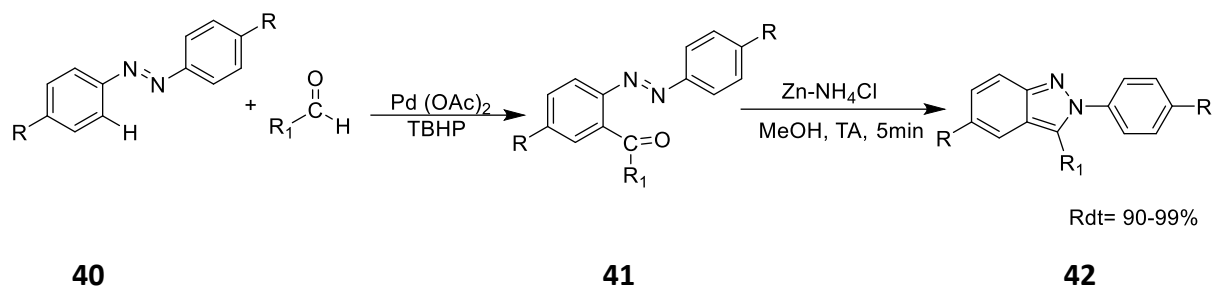


Schéma 20 : Synthèse de 2H-indazoles à partir des azobenzènes acylés :

V- Réactivités de l'indazole et de ses dérivés :

1- Halogénéation :

L'halogénéation est la réaction qui précède la fonctionnalisation des indazoles *via* les réactions des couplages, elle consiste à introduire un ou plusieurs atomes d'halogénures dans la molécule afin de l'activer. Plusieurs réactions ont été décrites dans la littérature, dont nous citons quelques-unes.

✚ Iodation :

L'iodation régio-sélective en position C4 du composé **43** a été réalisée par El Kazzouli et *al.*[23] par l'utilisation de l'iode (I₂) dans la pyridine. Le produit halogéné a été obtenu avec un bon rendement de 98%.

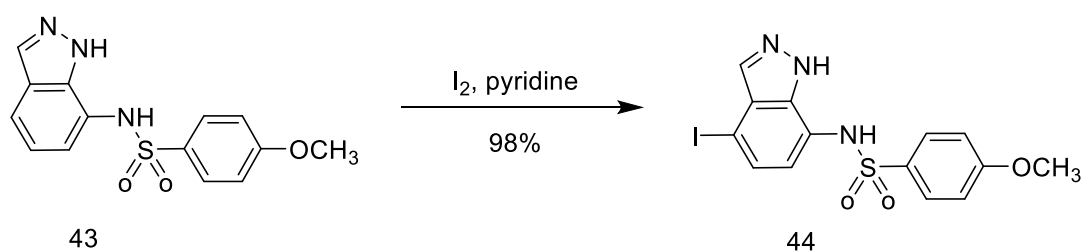


Schéma 21 : Iodation sélective de l'indazole en C4

Collot et *al.* ont aussi réalisé une réaction d'iodation sélective en C3, toujours en présence de I₂ comme source d'iode, *via* l'application de la méthode décrite par Bocchi [24] en série indolique.

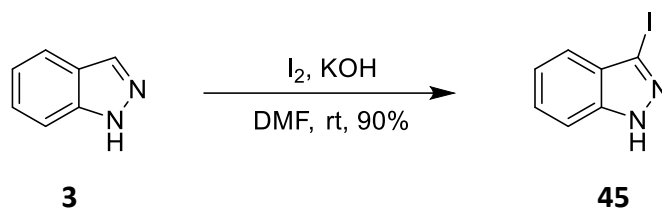


Schéma 22 : Iodation sélective en C3 selon la methode de Bocchi

De la même manière, Reich et son équipe [25], ont di-iodé l'indazole en position C5 puis en position C3. La première iodation est réalisée par une réaction de diazotation de la fonction amine en milieu acide. Tandis que, la deuxième iodation sélective a nécessité l'utilisation de 2 équivalents de I₂, en présence d'une solution aqueuse de NaOH.

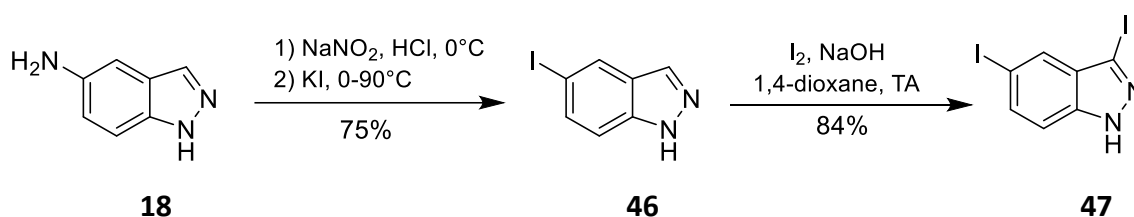


Schéma 23 : Iodation sélective de l'indazole selon Reich et son équipe

Bromation :

Une bromation sélective en position C3 de l'indazole a été décrite par Cottyn [26] en utilisant le N-bromosuccinimide (NBS) comme source de brome dans le DMF.

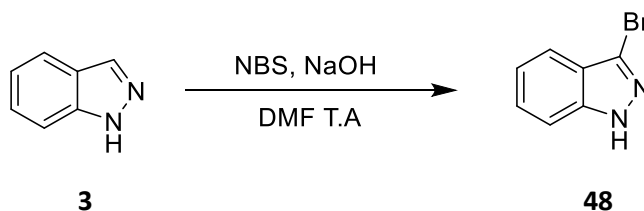


Schéma 24 : Bromation sélective de l'indazole en C3 d'après Vichard

Toujours, en position C3 du squelette indazolique **49**, une bromation sélective a été effectuée par l'équipe de El Kazzouli [27] en utilisant NBS dans l'acétonitrile.

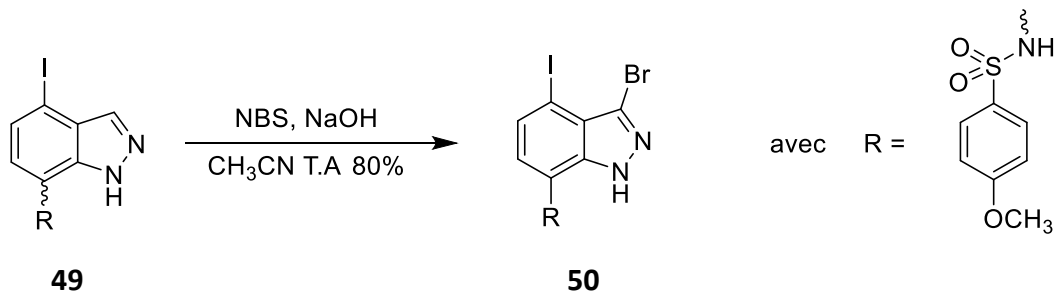


Schéma 25 : Bromation sélective de l'indazole en C3

2- N-substitution :

Les indazoles peuvent être N-alkylés ou N-arylés en N1 et/ou N2 selon les conditions réactionnelles.

Les produits N-alkylés sont généralement obtenus par des réactions d'alkylations avec les halogéno-alcanes, tandis que la N-arylation est souvent réalisée par des catalyseurs à base des métaux.

a- N-alkylation :

Une méthode fiable pour l'alkylation sélective de l'indazole en N1 a été décrite par Hunt [28] avec des électrophiles, comme les esters alpha-halogénés, les cétones, les lactones, les amides et les bromo-acétonitriles. Ces agents électrophiles ont conduit aux produits N1-alkylés avec des bons rendements, avec un ratio qui peut arriver à (N1/N2 : 200/1). Cette réaction est réalisée dans le DMF, vu son importance à augmenter la sélectivité comme solvant optimal, en présence de trois équivalents du carbonate de césium et deux équivalents de l'agent alkylant pendant 16h à température ambiante.

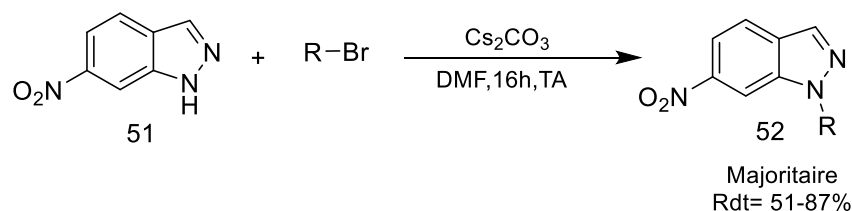


Schéma 26 : N-alkylation des dérivés de l'indazole

En 2003, Mui Cheung et ses collaborateurs [29] ont développé une technique de synthèse efficace et régio-sélective d'alkylation des indazoles. Le 2-méthyl-1H-indazole **53** et le 2-éthyl-1H-indazole **54** ont été obtenus d'une façon régiosélective par le traitement du 6-nitro-1H-indazole avec 1,3 équivalents de tétrafluoroborate de triméthylxonium et de l'héxafluorophosphate de triéthylxonium à température ambiante, pendant 5h dans l'acétate d'éthyle, avec des rendements de 87% et 90% respectivement.

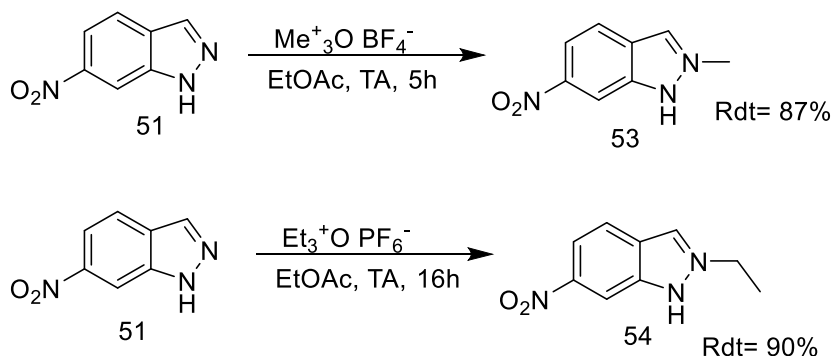


Schéma 27: N-alkylation des dérivés de l'indazole selon Mui Cheung et son équipe

Par ailleurs, Une étude a été faite par Teixeira et *al.* [30] sur la synthèse des dérivés d'indazole substitués en positions N1 par des groupes alcoxy carbonyle alkyles.

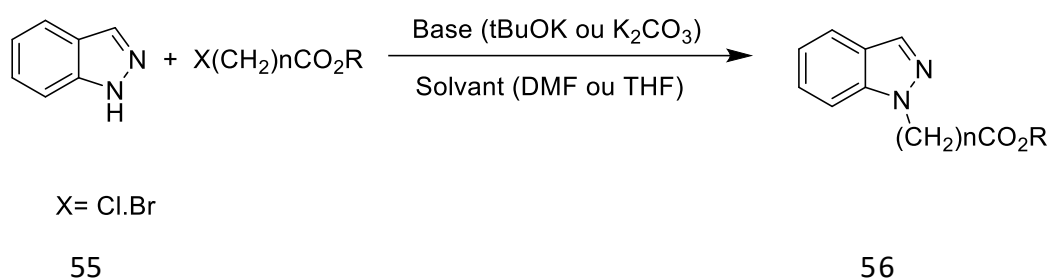


Schéma 28 : N-alkylation de l'indazole par des groupes alcoxy carbonyle alkyles

La N-méthylation des 7-nitro-1H-indazoles a été réalisé par Bouissane et *al.* [31] en milieu basique en présence l'iodométhane, à une température de 0°C à TA.

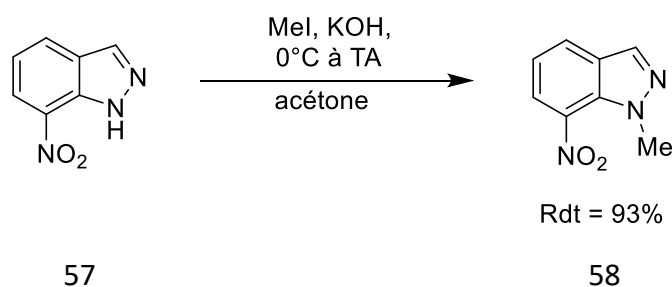


Schéma 29 : N-méthylation de l'indazole en milieu basique

b- N-arylation :

La N-arylation présente une technique éloquent en chimie organométallique pour la formation de la liaison carbone-azote. Il s'agit d'une réaction de couplage catalysée par des métaux tels que le fer, le nickel, le cuivre ou le palladium.

En 2009, la N-arylation de l'indazole dans l'eau a été effectuée avec efficacité par Teo et *al.* [32] d'une façon régio-sélective par l'utilisation du chlorure de manganèse comme catalyseur.

La réaction a donné un rendement de 90% dans le cas de l'iodobenzène et 82 % pour le 1-chloro-4-iodobenzène.

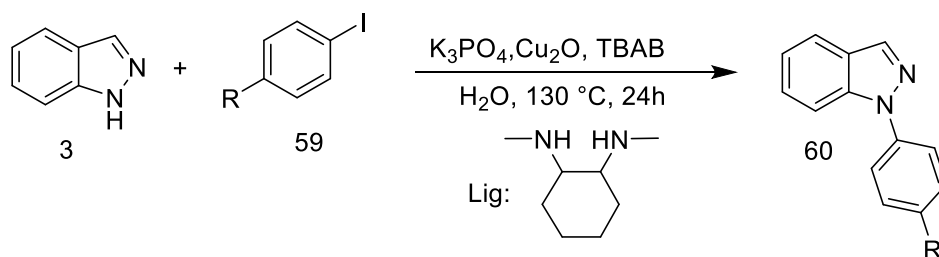


Schéma 30 : N-Arylation de l'indazole

En 2011, Teo et *al.* [33] ont développé un autre protocole qui consiste à l'utilisation du bromure de tétra-n-butylammonium (BTBA) comme catalyseur en présence de l'oxyde de cuivre sans ligand dans l'eau. Dans ces conditions les auteurs ont obtenu des rendements de 78 à 88 %.

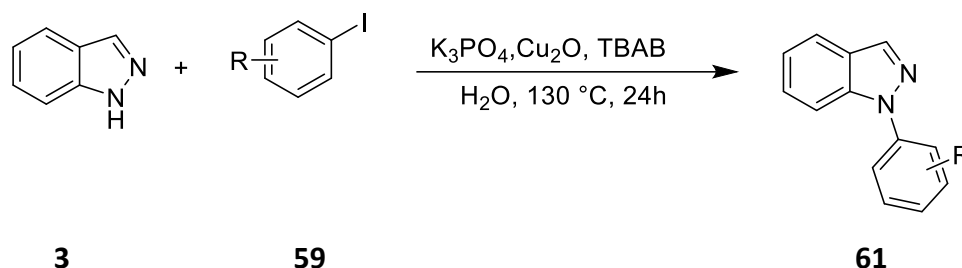


Schéma 31 : N-Arylation de l'indazole sans ligand dans l'eau

Deux ans après, le même groupe [34] a développé un système catalytique, sans ligand, par l'emploi de Cu_2O comme catalyseur. Cette réaction a été effectuée en présence de Cs_2CO_3 dans le DMSO à 100°C , conduisant aux produits d'arylation *N1*-aryl-1*H*-indazole **63** et *N2*-aryl-2*H*-indazole **64** respectivement avec des rendements de 71% et 15%.

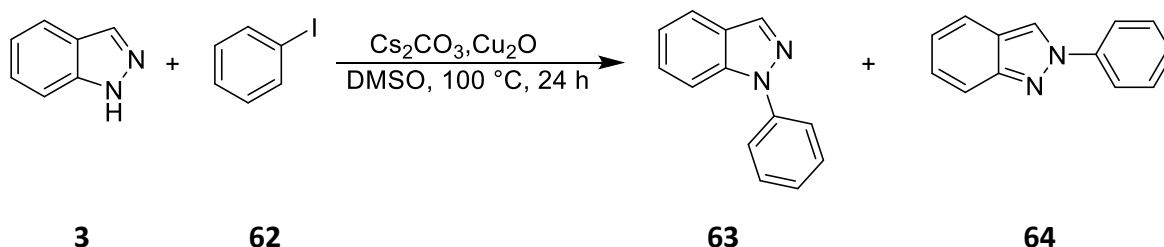


Schéma 32 : N arylation de l'indazole sans ligand

Le groupe de Feng Ren [35] a rapporté une stratégie efficace pour la N-arylation de l'indazole. Cette réaction a été réalisée dans l'eau, en ajoutant 2% du tensioactif (Tween 20) pour augmenter la solubilité des produits de départ et accélérer la vitesse de la réaction par

la formation des micelles aqueuses. Les auteurs ont obtenu un mélange de deux isomères, un qui est majoritaire. Les meilleurs rendements ont été obtenus lors de l'utilisation de 20% de CuI, et de 80% du ligand comme illustré dans le schéma 33.

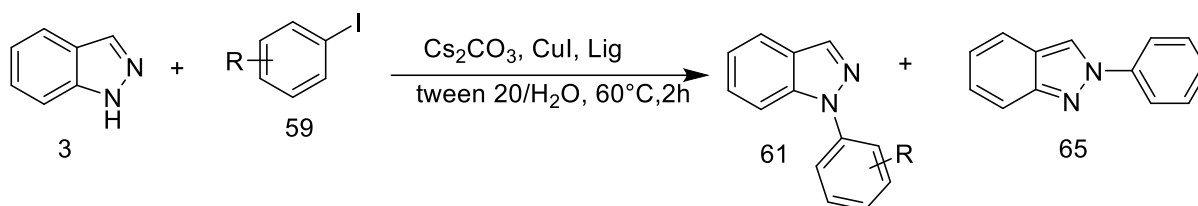


Schéma 33 : N-arylation de l'indazole en présence d'un tensioactif

En 2016, une autre technique, décrite par Chattopadhyay et son collaborateur [36], basée sur l'utilisation des nanoparticules de cuivre, a montré l'efficacité de l'utilisation de l'iodobenzène ou le 3-méthyl iodobenzène et K₃PO₄ avec les CuNP dans le DMSO, pour la synthèse des N1-aryl-indazoles.

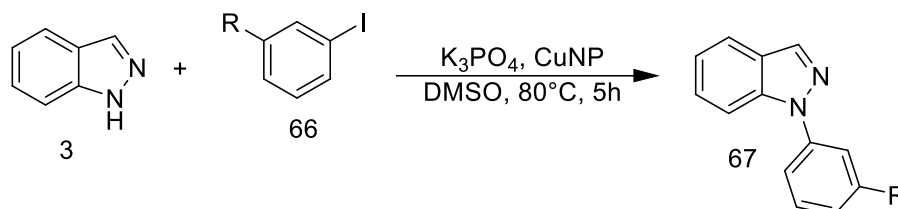


Schéma 34 : N-arylation de l'indazole catalysée par les nanoparticules de cuivre

3- C-Substitution :

La formation des liaisons C-C par les réactions de couplage, est l'un des puissants outils de synthèse organique, les travaux de recherche qui coulent à flots font preuve de leur importance. En effet, Negishi, Heck, et Suzuki ont reçu le prix Nobel de chimie en 2010, pour leurs contributions significatives aux développements des réactions de couplage catalysées par le palladium.

En raison de leur multitude, nous nous limiterons à la citation de quelques travaux de formation de la liaison C-C sur les indazoles, quelques-uns présentent les réactions de couplages classiques, et d'autres traitent la stratégie de C-H activation.

a- Les méthodes de couplages classiques :

Les réactions de couplages classiques sont des transformations en chimie organique qui permettent, à l'aide d'un catalyseur métallique, l'association de deux hydrocarbures conduisant à la formation de liaisons C-C (Schéma 35).

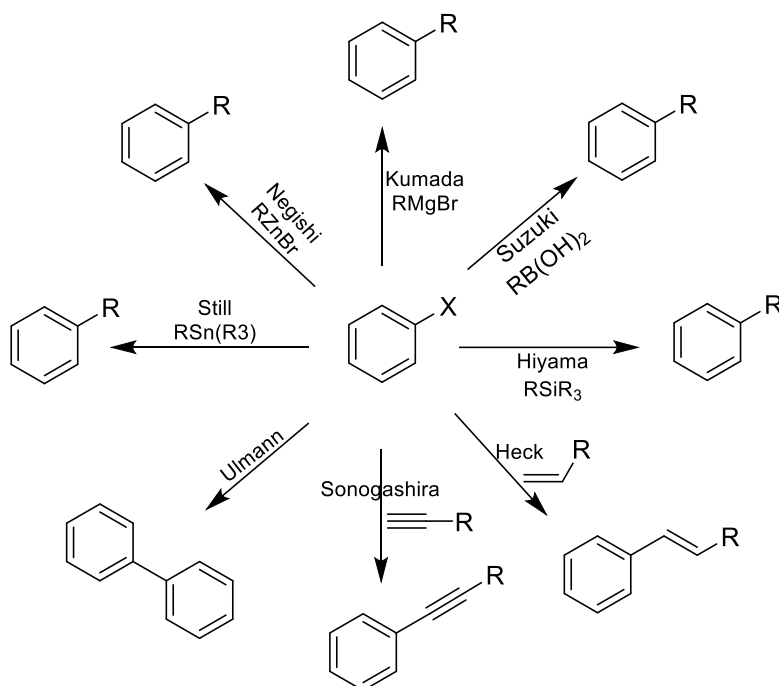


Schéma 35 : couplages classiques

Réaction d'Ullmann :

Le couplage d'Ullmann est une réaction de couplage pour préparer des biaryles symétriques à partir d'iodures ou de bromures d'aryle en présence d'un excès de cuivre.

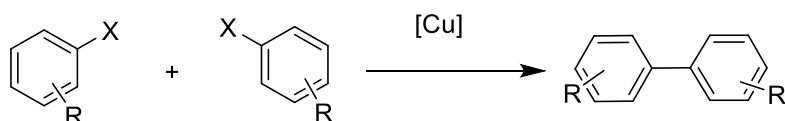


Schéma 36 : Couplage d'Ullman

Réaction de Heck :

La réaction de Heck est une réaction de formation de liaison entre deux atomes de carbone catalysée par le palladium. Elle permet également des synthèses asymétriques avec l'utilisation de ligands chiraux à partir d'un iodure, d'un bromure ou d'un triflate d'aryle et d'un alcène en présence d'une base. Ce couplage est aussi catalysé par le palladium.

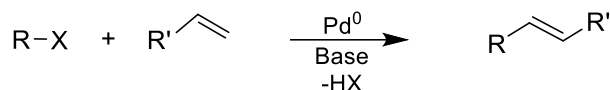


Schéma 37 : Couplage de Heck

Couplage de Kumada :

Le couplage de Kumada-Corriu [37] est une réaction de couplage croisé de chimie organique qui a été rapportée pour la première fois en 1972. Cette réaction a été réalisée entre un réactif de Grignard alkyle ou aryle et un dérivé halogéné aryle ou vinyle catalysé par du palladium ou du nickel.

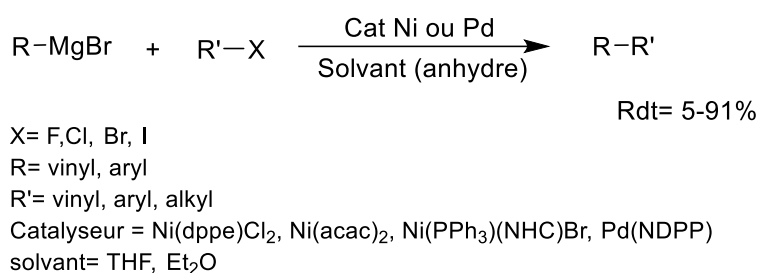


Schéma 38 : Couplage de Kumada

Réaction de Suzuki :

Le couplage de Suzuki-Miyaura, décrit en 1979 par Suzuki et *al.* [38] est une réaction pallado-catalysée dans laquelle deux groupements aryles se condensent pour donner une seule molécule. Généralement, cette réaction s'effectue entre un acide arylboronique et un halogénure d'aryle dans un milieu basique.

Le couplage de Suzuki-Miyaura est caractérisé par ses réactifs de départ qui sont disponibles, stables et non toxiques par rapport à d'autres méthodes de couplages classiques, ainsi par les rendements très élevés en produits obtenus.

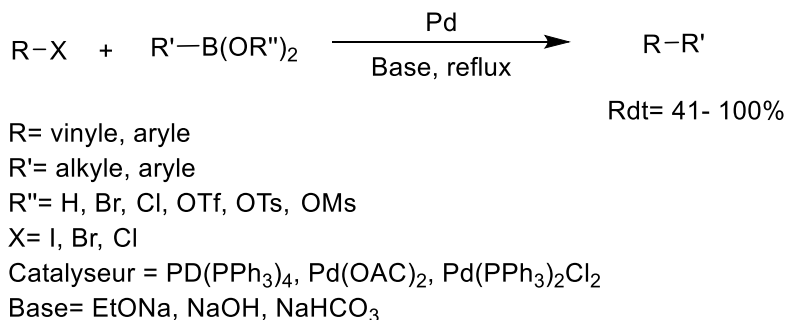
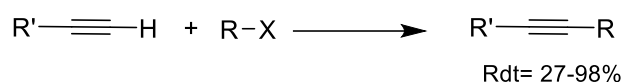


Schéma 39 : Couplage de Suzuki

Réaction de Sonogashira-Linstrumelle :

La réaction de Sonogashira est un couplage direct permettant la préparation d'alcynes disubstitués à partir d'un halogénure d'aryle et un alcyne terminal, en présence d'un catalyseur et d'une base.

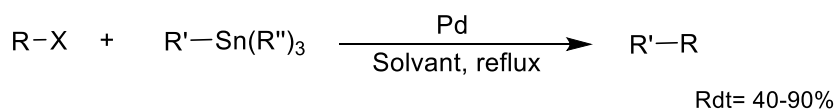


X= I, Br
R= alkyle, aryle
R'= alkyle, alcényle, aryle, (hétéro)aryle
Base= HNEt₂
Solvant= DMF, DMSO, THF

Schéma 40 : Couplage de Sonogashira

Couplage de Stille :

La réaction de Stille permet la formation de liaison C-C à partir des composés organostanniques et d'halogénures de triflates ou de phosphates d'aryles.



R= alcényle, allyle, aryle, benzyle
R'= alcynyle, vinyle, allyle, aryle, benzyle
R''= alkyle
X= I, Br, Cl, OTf
Catalyseur= Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PhCN)₂
Solvant= THF

Schéma 41 : Couplage de Stille

b- Fonctionnalisation de l'indazole *via* les méthodes de couplages classiques :

✚ Couplage de Suzuki Miyaura :

En 1999, la première application de ce couplage sur le système indazolique a été rapporté par Collot et *al.* [39]. Cette équipe a décrit une nouvelle approche régiosélective pour la fonctionnalisation de l'indazole en position C3 via une arylation régiosélective par des acides (hétéro)aryles boroniques.

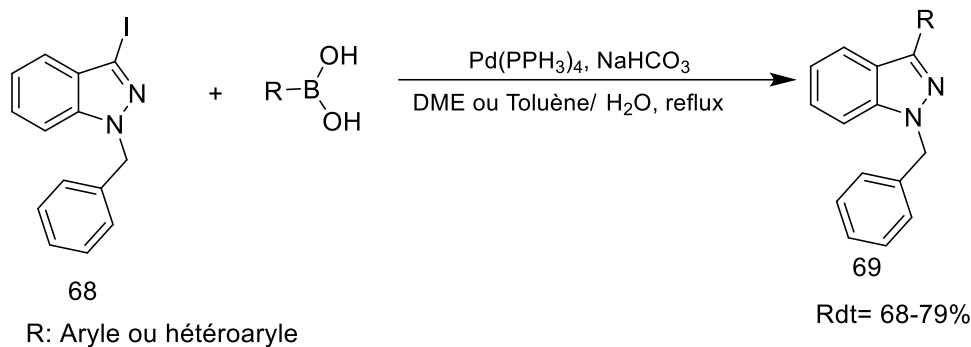


Schéma 42 : Arylation de L'indazole en C3 par couplage de Suzuki

D'une façon similaire, une réaction de Suzuki-Miyaura a été réalisée avec succès en position C7 des indazoles 4-substitués, en travaillant dans des conditions optimisées. [40]

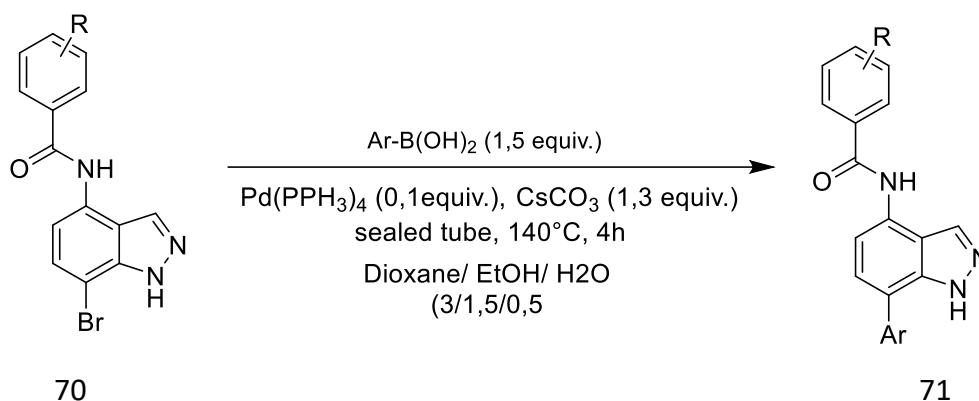


Schéma 43 :Arylation de l'indazole en C7 par couplage de suzuki

Par ailleurs, Rault et son équipe [41] ont développé une approche pour la préparation d'une librairie d'indazoles arylés en C4, C5, C6 et C7 *via* l'indazolyl-boronates de pinacol avec des rendements compris entre 25 et 73 %.

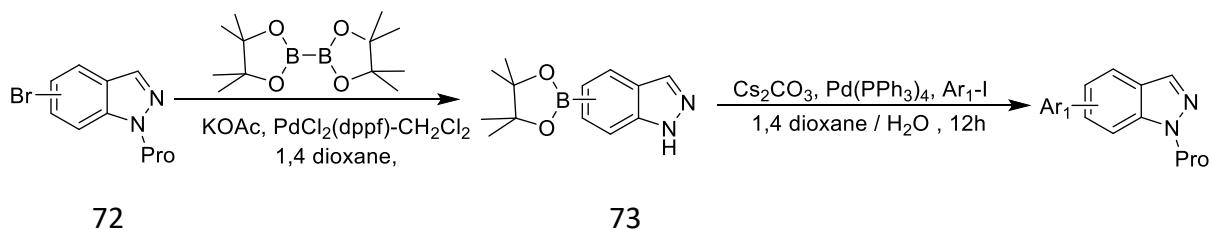


Schéma 44 : préparation d'une librairie d'indazoles par couplage de suzuki-Miyaura

✚ Arylation de l'indazole par couplage de Sonogashira :

Les mêmes chercheurs [42] ont décrit une méthode de couplage de Sonogashira catalysée par le palladium sur des dérivés indazoliques afin de préparer des produits fonctionnalisés en C3 avec des rendements allant jusqu'à 98%.

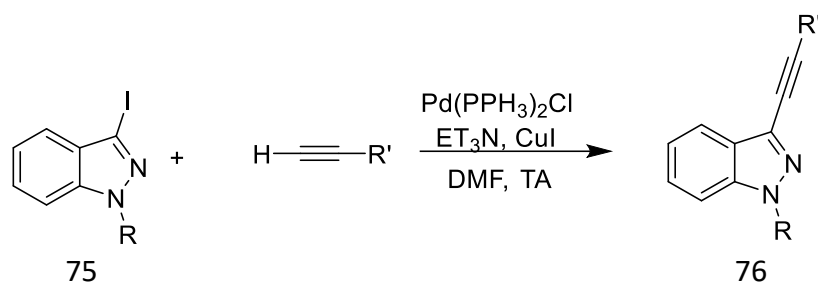


Schéma 45 : fonctionnalisation des 3-indazoles via le couplage de sonogashira

🌈 Alkenylation de l'indazole par couplage de Heck :

La synthèse du 3-vinylindazole **79** a été développée par Jingbo Yu et son équipe[43]. en appliquant un couplage chimiosélectif de Heck sans solvant, catalysé par Pd(OAc)₂, à partir des 3-bromo-N-méthyl-1H-indazole **71** et l'acrylate de n-butyle **78**. L'application de cette méthode sur divers indazoles non activés a donné de bons rendements.

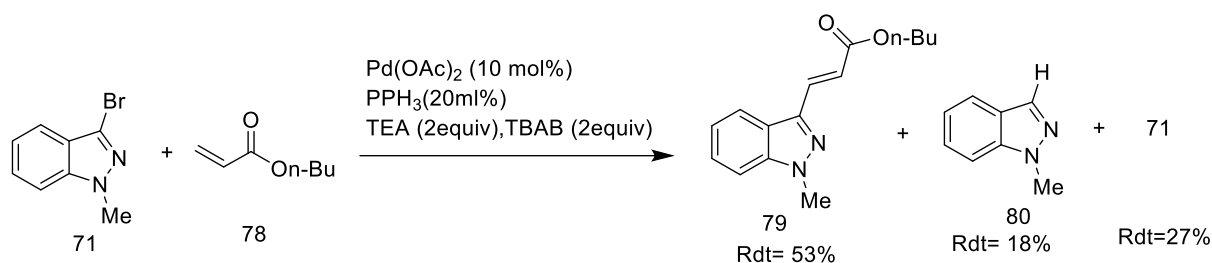


Schéma 46 : couplage de Heck du 3-bromo-N-méthyl-1H-indazole et de l'acrylate de n-butyle

c- Fonctionnalisation du 1H-indazole *via* les réactions de C-H activation :

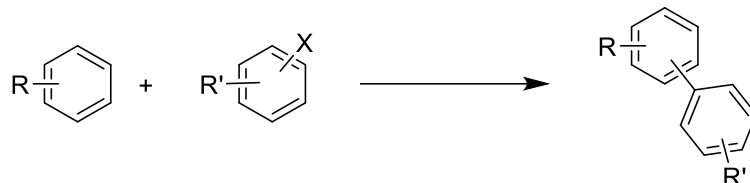
La construction des liaisons C-C, qui relie l'indazole aux arènes et aux hétéroarènes, était généralement réalisée par des réactions catalysées par les métaux de transition, telles que Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille et Negishi.

Comme ces méthodes utilisent des acides boroniques, des halogénures d'aryle ou d'autres composés organométalliques, elles sont moins économiques en termes d'atomes et moins écologiques que les méthodes de C-H activation plus récemment adaptées.

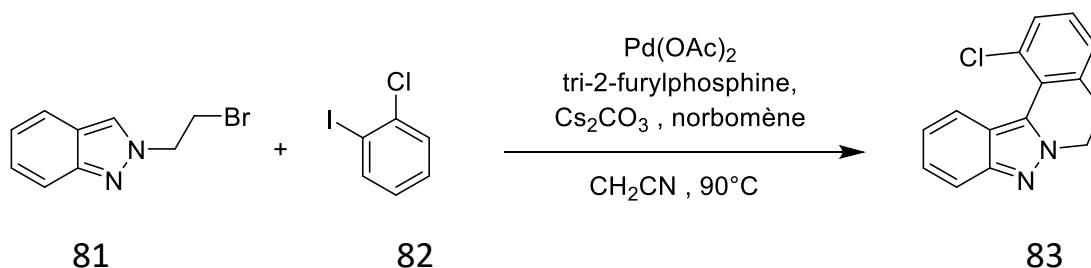
La réaction de C-H activation est très utile dans le domaine de la synthèse organique, elle représente aujourd'hui une approche puissante pour la préparation de nouveaux composés aryliques. Cette méthode permet d'améliorer la sélectivité et d'accroître l'efficacité de la séquence synthétique en plusieurs étapes comparée aux méthodes traditionnelles.

✚ L'arylation directe :

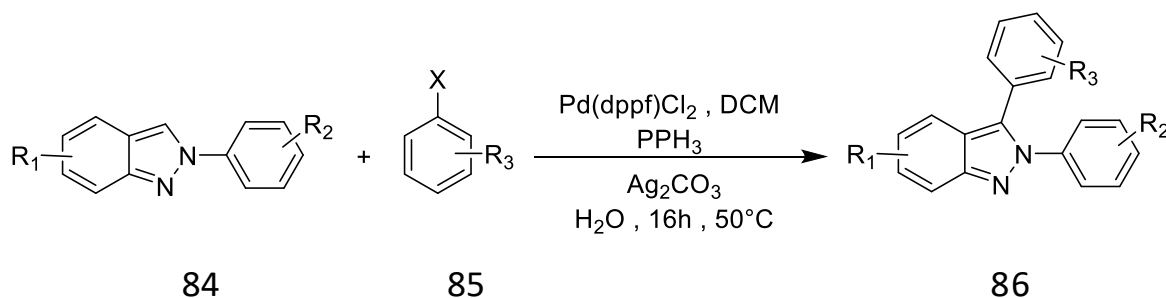
L'arylation directe, pallado-catalysée, des molécules hétéroaromatiques est devenue récemment une méthode intéressante pour la formation des liaisons C-C. Les partenaires de couplage les plus utilisés sont les halogénures d'aryle: les iodures, les bromures et les chlorures d'aryle.



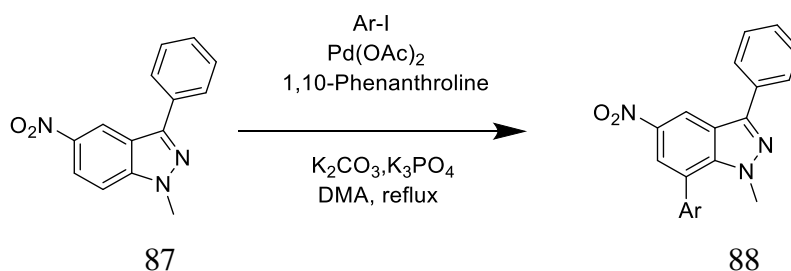
En 2008, Laleu et *al.* [44] ont développé, à partir du 2-bromoethylindazole **81** et des iodures d'aryle **82**, une arylation directe intramoléculaire sur 2*H*-indazole avec activation de la liaison C-H dans un processus catalysé par le palladium acétate.



Deux ans après, une synthèse des dérivés du 2*H*-indazole via C-H arylation de la position C3 a été rapporté par Greaney et son équipe [45]. Cette réaction est catalysée par le palladium en utilisant Ag_2CO_3 comme base et PPh_3 comme ligand dans l'eau.



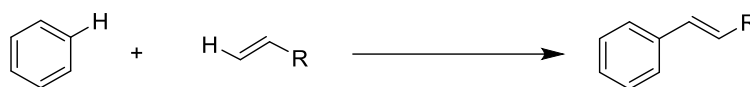
En 2014, El Kazzouli et son équipe [46] ont mis au point une nouvelle synthèse des dérivés de l'indazole par la stratégie de l'arylation directe en C7 des indazoles substitués en C3, contenant des groupement attracteurs sur le noyau arène avec des iodures d'aryle comme partenaires de couplage. L'utilisation du catalyseur $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, avec la 1,10-phénanthroline comme ligand, et K_2CO_3 en tant que base dans le DMF à reflux, a permis d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements.



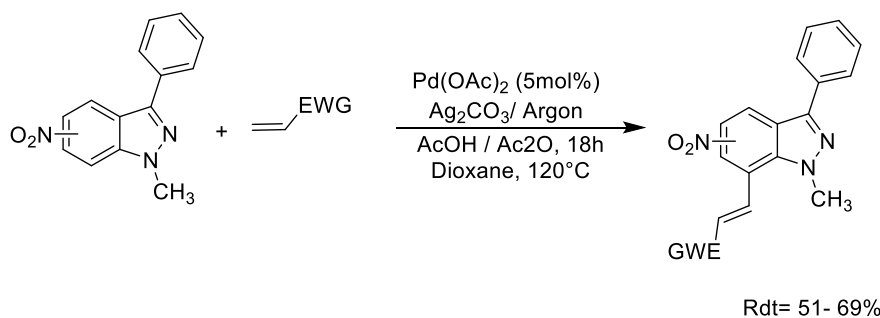
Shéma 47 : arylation directe en C7 de 1H-indazole

✚ L'alcénylation Oxydative :

L'alcénylation oxydative a fait l'objet d'une attention considérable au cours de la dernière décennie, elle présente aujourd'hui une méthode clé pour la réalisation de la liaison C-C.



En 2015, El Kazzouli et son équipe [47] ont rapporté une alcénylation oxydative, avec de bons rendements, en C7 des N1-méthyl-1H-indazoles 3-phénylés par divers agents alcénylants. Les produits souhaités ont été obtenus par l'utilisation de Pd(OAc)₂ comme catalyseur, Ag₂CO₃ en tant qu'oxydant, AcOH ou Ac₂O comme additifs dans le dioxane à 120°C.

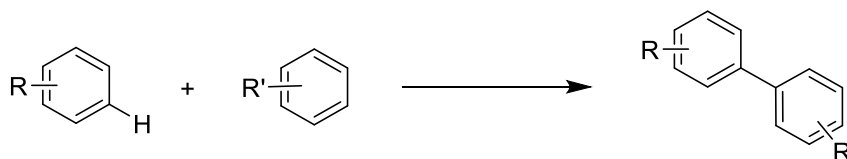


Shéma 48 : Alcénylation oxydative des 1H-indazoles en C7

✚ L'arylation Oxydative :

L'arylation oxydative, entre deux composés contenant des liaisons C-H, est une approche générale pour créer des liaisons C-C. Cette méthode présente une bonne efficacité de réaction et une bonne tolérance des groupes fonctionnels.

Une telle méthodologie fournit un processus très économique en termes d'étapes et d'atomes, dans lequel aucun des partenaires ne nécessite une pré-fonctionnalisation.



Récemment, l'arylation oxydative en C3 des 1*H*-indazoles avec des aryles simples a été développé par l'équipe d'El Kazzouli [48].

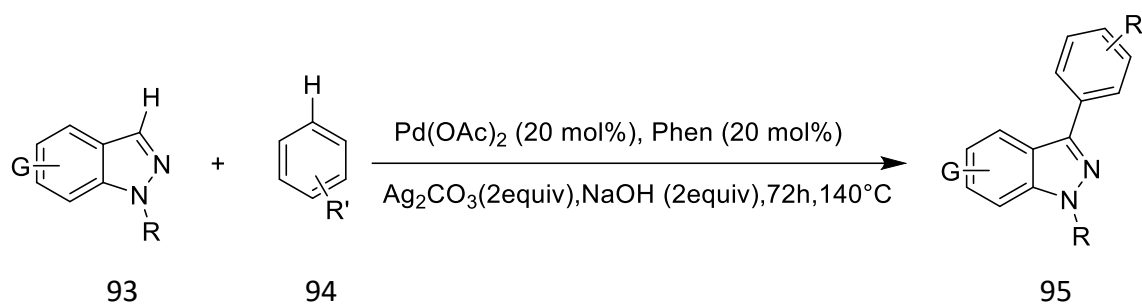


Schéma 49 : Arylation oxydative des 1*H*-indazoles en C3

Chapitre II :
Fonctionnalisation
sélective de la position C7
des indazoles : C-H
arylation oxydative

I- Introduction :

La formation de la liaison C-C *via* des réactions catalysées par des métaux de transition constitue l'une des transformations les plus spectaculaires en synthèse organique. C'est pour cette raison que plusieurs recherches ont été exposées pour le développement des nouvelles méthodologies pour y atteindre. Parmi les réactions qui ont été largement étudiées ces dernières années, nous pouvons mettre en évidence la réaction d'arylation oxydative catalysée par le palladium. L'importance de cette méthode depuis sa mise au point est stigmatisée par les nombreux exemples publiés sur plusieurs squelettes. C'est pourquoi nous consacrerons ce chapitre pour la fonctionnalisation sélective de la position C7 des dérivés d'indazole par l'arylation oxydative.

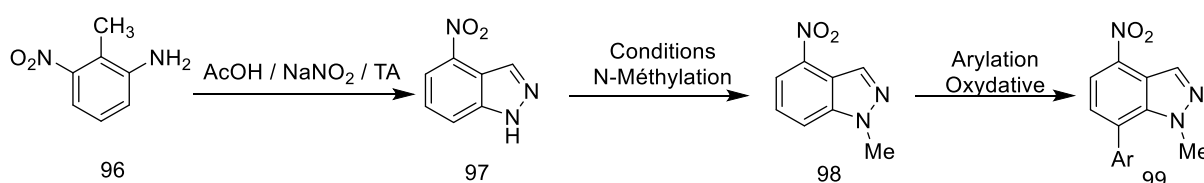
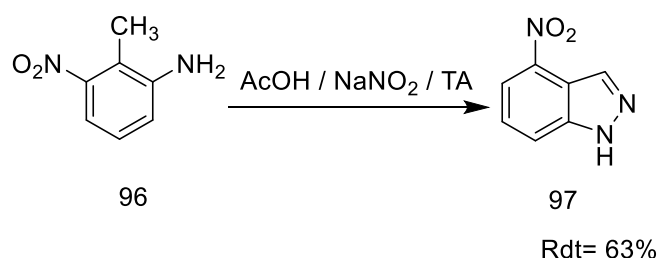


Schéma 48 : Synthèse et arylation oxydative de l'indazole 4-substitué

II- Préparation des produits de départ :

1- Réaction de cyclisation : (Préparation du 4-nitroindazole)

La réaction de cyclisation a été réalisée sur la 2-méthyl-3-nitroaniline. Cette réaction est basée sur la diazotation, à l'aide d'une solution de nitrite de sodium, du groupement amino de la 2-méthylaniline, suivie par une cyclisation avec le groupement méthyle en ortho. Cette réaction se déroule à une température ambiante et le produit cyclique est obtenu avec un rendement de 63%.

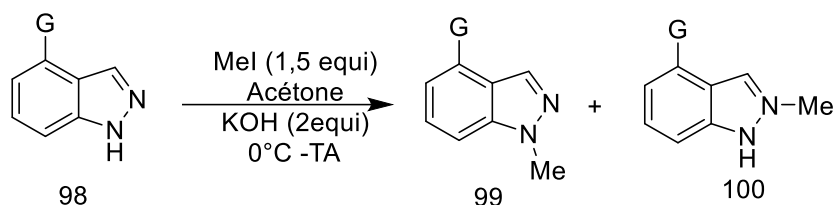


2- Réaction de N-alkylation : (N-méthylation)

Pour synthétiser les différents dérivés de l'indazole, nous avons utilisé l'indazole substitué en position C4 comme molécule de base sur laquelle nous avons effectué des réactions de N-méthylation dans un but de protéger l'atome d'azote. Pour cela, nous avons utilisé les

conditions connues dans le laboratoire en utilisant KOH comme base qui arrache le proton d'azote, et l'iodométhane comme agent d'alkylation dans l'acétone, à une basse température de 0°C jusqu'à la température ambiante, pendant 18h.

Les rendements de la N-méthylation en position N1 varient de 55% à 67%.



III- Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction d'arylation oxydative en C7 de l'indazole :

Nous avons commencé l'optimisation de l'arylation oxydative sur le 1-méthyl-4-nitro-1H-indazole comme produit de départ et le toluène comme partenaire de couplage. Pour ce fait, plusieurs conditions ont été testés (Tableau 1).

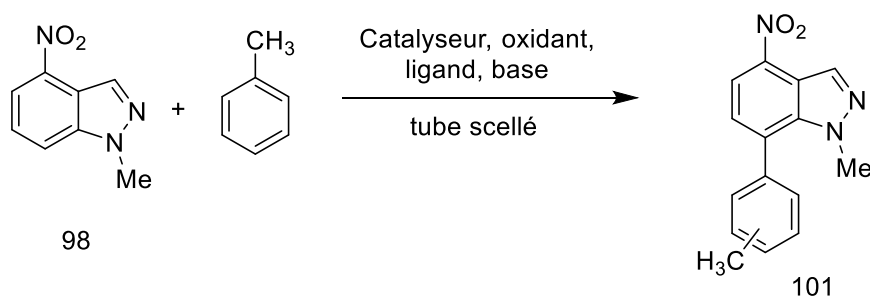


Tableau 1: Optimisation des conditions de la réaction d'arylation oxydative en C7

Entrée	Catalyseur (15%)	Ligand (15%)	Oxydant (3 équivalent)	Base (2 équivalent)	Temps	Température	Rdt %
1	Pd(OAc) ₂	Phén	Ag ₂ CO ₃	NaOH	72 h	140 °C	traces/77
2	Pd(OAc) ₂	Phén	Cu(OAc) ₂	NaOH	72 h	140 °C	90/traces
3	Pd(OAc) ₂	Phén	Benzoquinone	NaOH	72 h	140 °C	93/traces
4	Pd(OAc) ₂	Phén	Ag ₂ NO ₃	NaOH	72h	140 °C	70/traces

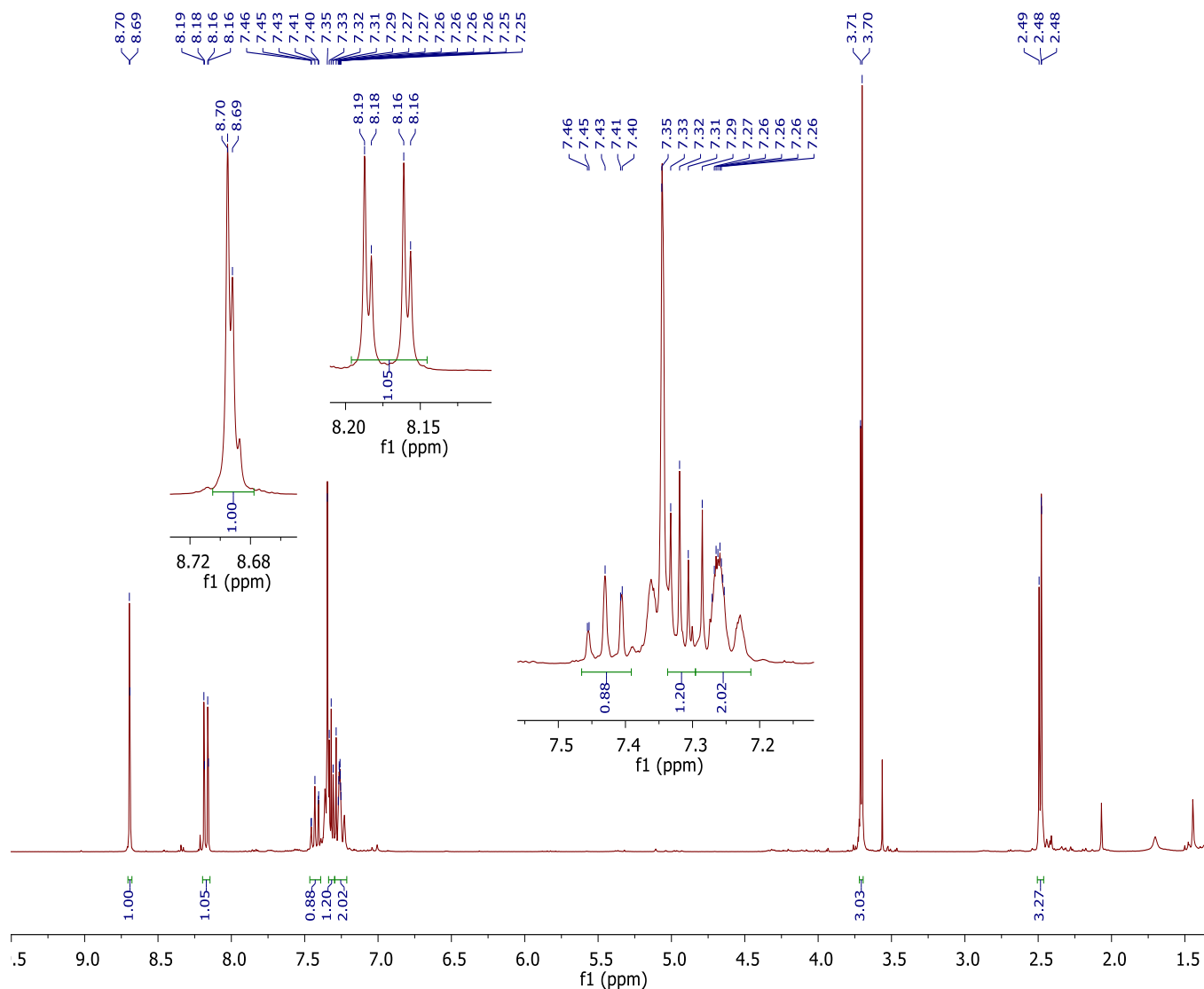
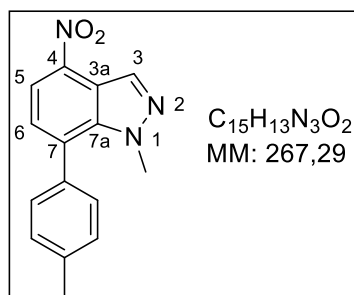


Schéma 49 : Spectre RMN ^1H du produit 4

Après confirmation du produit obtenu **101** par l'arylation oxydative en position C7 de l'indazole, par la spectroscopie RMN ^1H :



1-méthyl-4-nitro-7-(p-tolyl)-1H-indazole

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.59 (s, 1H, H3), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5), 7.22 – 7.43 (m, 4H, HAr), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H6), 3.67 (s, 3H, NCH_3), 2.5 (s, 3H, CH_3).

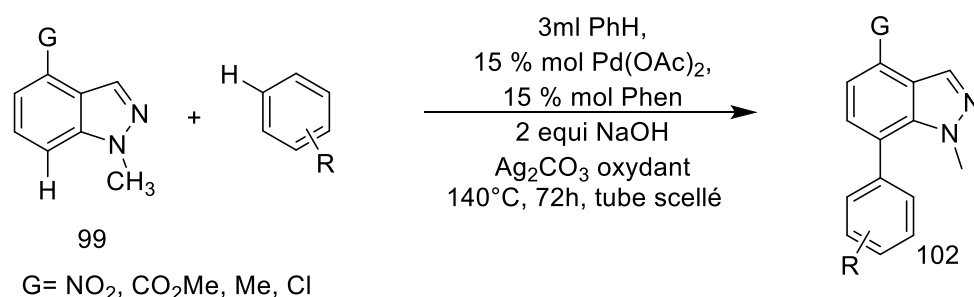
L'étude de l'optimisation de la réaction d'arylation oxydative sur l'indazole effectuée par notre équipe a montré que les conditions de (entrée 1): un catalyseur à base de palladium Pd(OAc)₂ (15%), la phénantroline (15%) comme ligand, Ag₂CO₃ (3 équivalent) comme oxydant, et NaOH comme base (2 équivalent) à une température de 140 °C pendant 72h, sont les meilleurs et conduisent au produit souhaité avec un rendement de 77%.

Au cours de la généralisation de ces conditions sur d'autres partenaires de couplage, nous avons essayé d'utiliser d'autres agents oxydants à savoir l'acétate de cuivre, le nitrate de cuivre et la benzoquinone. Nous avons commencé par l'acétate de cuivre (entrée 2) tout en gardant les mêmes conditions à savoir le nombre d'équivalence pour le catalyseur, le ligand, la base et les autres paramètres. Malheureusement dans ce cas la réaction n'a pas eu lieu. Pareil dans le cas de la benzoquinone (tableau 1, entrée 3) après 72 h nous avons récupéré que du produit de départ.

Par la suite, nous avons pensé à utiliser un oxydant qui présente une source d'argent. Alors nous avons effectué la réaction en utilisant le nitrate d'argent (entrée 4). Cette fois-ci, nous avons obtenu deux nouveaux produits différents du produit attendu. A la fin de cette étude, nous nous sommes intéressés principalement aux conditions de l'entrée 1, que nous avons essayé de généraliser par la suite.

IV- Généralisation :

Après avoir optimiser les conditions réactionnelles de l'arylation oxydative (Pd(OAc)₂ (15%), la phénantroline (15%) comme ligand, Ag₂CO₃ (3 équivalent) qui joue le rôle d'un oxydant, et la base NaOH (2 équivalent) à une température de 140 °C pendant 72h), nous avons ensuite envisagé la généralisation de cette séquence.

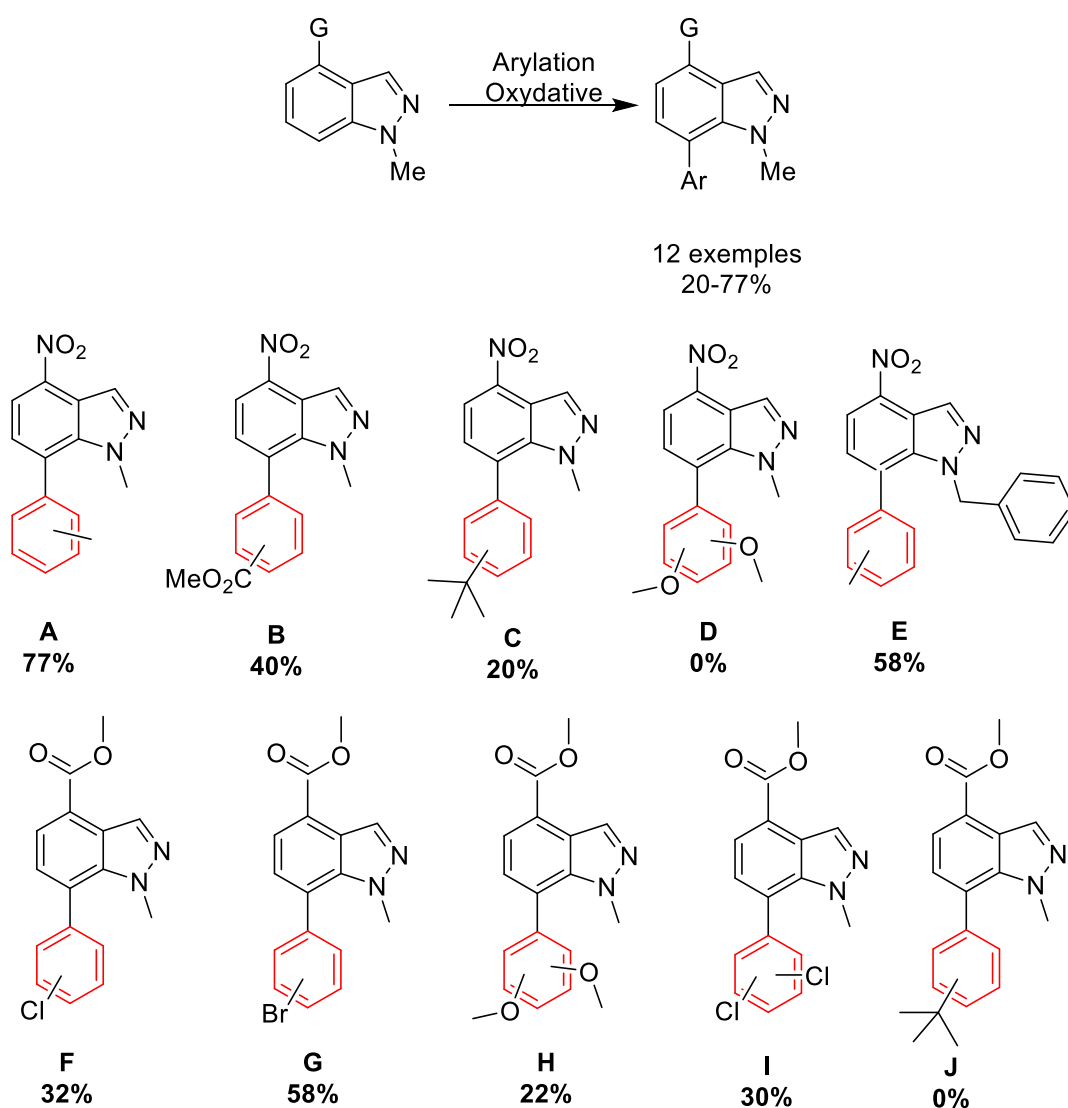


Dans ce contexte, nous avons procédé à l'étude des limitations de ces conditions en modifiant plusieurs paramètres :

- ✓ Les substituants en position C4 qui présentent des groupements différents (groupements attracteurs d'électrons : NO₂, CO₂Me, et des groupements donneurs d'électrons : Cl, Me) ;
- ✓ Les partenaires de couplage utilisés (des aryles simples, ou portant des groupements encombrants, également des aryles portant des groupements attracteurs ou donneurs d'électrons) ;
- ✓ L'effet de l'encombrement stérique du groupement protecteur.

Conclusion :

Grace à cette méthode d'arylation oxydative, nous avons pu synthétiser une nouvelle classe des molécules arylés en position C7 de l'indazole.



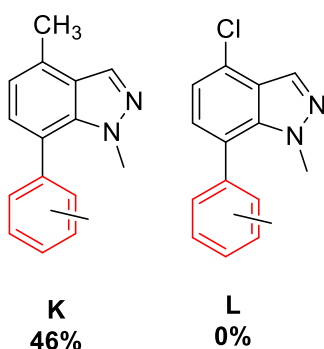


Tableau 2: Résultats des réactions d'arylation oxydative sur l'indazole 4-substitué

Entrée	Substituant en C4 de l'indazole	Substituants liés au benzène	Groupe protecteur	Résultat
1	NO₂	Me	Me	77%
2		CO ₂ Me	Me	40%
3		t-butyle	Me	20%
4		o-dimethoxy	Me	0%
5		Me	Benzyle	58%
6	CO₂Me	Cl	Me	32%
7		Br	Me	58%
8		o-dimethoxy	Me	22%
9		o-dicloro	Me	30%
10		t-butyle	Me	0%
11	Me	Me	Me	46%
12	Cl	Me	Me	0%

Ce tableau (tableau 2) montre les résultats obtenus de l'arylation oxydative sur le noyau indazolique.

Nous avons commencé cette étude avec le 4-nitroindazole, comme ce tableau le montre, la réaction sur ce substrat avec le toluène (entrée 1, tableau 2) a donné le produit attendu avec un bon rendement (77%).

L'arylation oxydative avec le méthyle benzoate (entrée 2, tableau 2) a été obtenue avec un rendement de 40%. Ce dernier peut être expliqué par l'effet attracteur et volumineux du groupement ester.

L'encombrement stérique de tert-butyle benzène rend difficile l'arylation en position C7 de l'indazole, ce qui explique le rendement obtenu (20%), (entrée 3, tableau 2). De la même façon, cet effet rend impossible cette fois-ci l'accomplissement de la réaction avec l'o-dimethoxybenzène, car nous avons récupéré que le produit de départ à la fin de la réaction (entrée 4, tableau 2).

L'atome d'azote N₁ est toujours protégé par le méthyle, qui est très utilisé dans la littérature en raison de sa simplicité. Nous avons donc décidé d'examiner l'influence d'un groupement différent (le benzyle), sur cette réaction, en la réalisant avec le toluène (entrée 5, tableau 2), nous avons remarqué la diminution du rendement par rapport à celui obtenu avec le groupement méthyle (entrée 1, tableau 2).

L'indazole substitué en position C4 par le groupement CO₂Me a donné un bon résultat (Rdt= 58%) avec le partenaire de couplage substitué par un brome (entrée 7, tableau 2) qui est un groupement donneur d'électrons par effet mésomère. Par contre, la réaction du même substrat a donné un faible rendement (32%) avec le chlorobenzène (entrée 6, tableau 2) qui présente un effet similaire au précédent. Nous pouvons proposer que cela est dû à la stabilité du brome par rapport au chlore dans des températures élevées.

La réaction n'a pas bien marché avec l'o-dimethoxy benzène (entrée 8, tableau 2) le produit a été isolé avec un rendement de 22%. Ceci est à cause de l'effet d'encombrement stérique du groupement dimethoxy qui empêche l'insertion de l'aryle en position C7 de l'indazole. Pour la même raison, nous pouvons expliquer le rendement 30% obtenu de la réaction de l'o-chlorobenzène avec l'indazole (entrée 9, tableau 2) et la réaction avec le tert-butyle benzène qui n'a même pas eu lieu, l'indazole de départ était le seul produit récupéré (entrée 10, tableau 2).

Par la suite, après l'exécution de la réaction d'arylation oxydative avec les groupements NO₂ et CO₂Me en position C4 de l'indazole, nous avons décidé de l'évaluer aussi avec des substituants donneurs d'électrons, l'utilisation du groupement méthyle a permis d'obtenir le produit arylé avec un rendement de 46% (entrée 11, tableau). Par contre, la réaction n'a pas marché avec le chlore en position C4 de l'indazole (entrée 12, tableau 2).

Enfin, nous pouvons conclure que :

- ✓ Le groupement NO_2 oriente bien la réaction en position C7 en comparaison avec les autres substituants utilisés (CO_2Me , Me et Cl).
- ✓ L'utilisation des groupements simples comme le méthyle pour la protection d'atome d'azote N_1 facilite l'arylation dans la position C7 de l'indazole.
- ✓ Les partenaires de couplages substitués par des groupements encombrants diminuent l'efficacité de cette réaction, comme ils peuvent l'empêcher d'avoir lieu.

Chapitre III : Partie expérimentale

Méthodes expérimentales :

- Produits et solvants :

Les produits commerciaux et les solvants ont été achetés de Solvachim, Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Carlo ERBA, et ont été utilisés sans purification.

- Chromatographie :

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été effectuée sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm), et ont été révélées sous lampe à ultra-violet réglée à 254 nm. Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 60 μm (215-400 mesh).

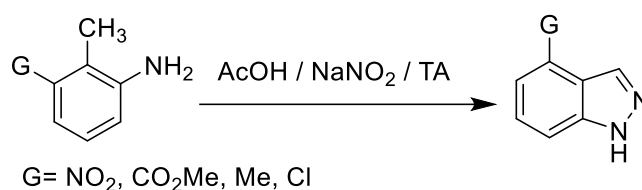
- Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire :

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AV 300MHz, et pris à une température ambiante. Le solvant utilisé est le chloroforme-d. Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et la multiplicité des signaux est décrite par les abréviations suivantes: (s) singulet, (d) doublet, (dd) doublet dédoublé, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet.

- Spectroscopie Infrarouge (IR) :

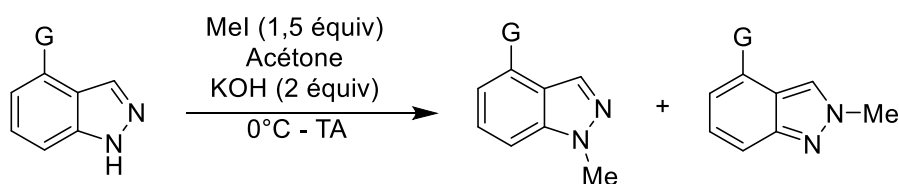
Les spectres infrarouges ont été enregistrés à une température ambiante, sur un appareil thermo scientifique, Nicolet IS50 FT-IR.

Procédure générale A : cyclisation de la 2-methylaniline substitué en C3



A une solution de 2-methylaniline substitué en C3 (1g) dans 75 mL d'AcOH on ajoute goutte à goutte une solution de nitrite de sodium (0,46g, 1éq de NaNO_2 dans 5 mL d'eau) puis on laisse le mélange sous agitation pendant 18h. Ensuite, on ajoute 150 mL d'eau chaude et on refroidit la solution en mettant le ballon dans un bain de glace. Le produit précipité est filtré puis séché.

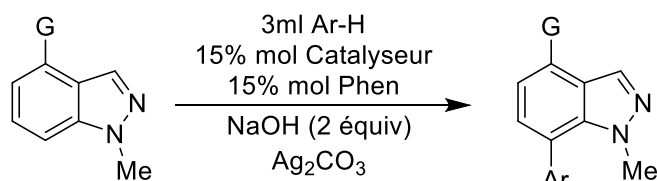
Procédure générale B : Méthylation de l'indazole substitué en position C4 :



G = NO₂, CO₂Me, Me, Cl

Dans un ballon de 50 ml on dissout les molécules de base substituées en position C4 dans 10 ml d'acétone et 3 éq de KOH, après 30 min d'agitation à 0°C on ajoute goutte à goutte 1,5 éq de CH₃I. Après 18h, le mélange est filtré puis extrait trois fois avec l'acétate d'éthyle et l'eau, ensuite la phase organique est purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant un mélange Hexane-DCM (1/9, v/v)

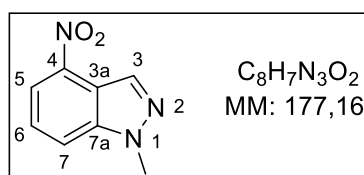
Procédure générale C : Arylation oxydative



G = NO₂, CO₂Me, Me, Cl

Dans un tube scellé, l'indazole de départ (1g), le Pd(OAc)₂ (0,2 éq), la phénantroline (0,2éq), Ag₂CO₃ (3 éq) et NaOH (2 éq) sont ajoutés avec le partenaire de couplage (3 mL) à une température de 140°C pendant 72h, ensuite le mélange de la réaction est filtré sur célite puis la phase organique est extraite trois fois avec l'acétate d'éthyle et l'eau, séchée avec du sulfate de magnésium et concentrée à l'aide du rotavapor. Le résidu est purifié ensuite par chromatographie sur colonne de gel de silice. Eluant un mélange Hexane-DCM (2/8)

Produits isolés :



1-methyl-4-nitro-1H-indazole

Ce composé a été préparé selon la procédure B.

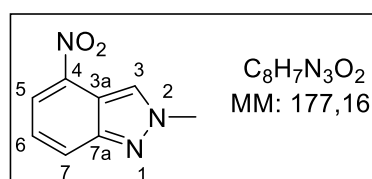
Aspect : solide jaune

Rdt : (61%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.60 (s, 1H, H3), 8.15 (d, J = 8 Hz, 1H, H5), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H7), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H6), 4.18 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140.51 (C), 141.54 (C), 132.66 (CH), 125.48 (CH), 118.23 (CH), 117.08 (C), 116.14 (CH), 36.16 (NCH₃).

IR u (cm⁻¹): 3051, 2940, 1511, 1322, 1266, 963, 807, 737, 626.



2-methyl-4-nitro-2H-indazole

Ce composé a été préparé selon la procédure B, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 1/9).

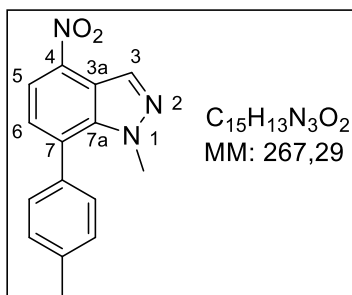
Aspect : solide jaune

Rdt : (26%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.84 (s, 1H, H3), 8.16 (m, 2H, H5, H7), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H6), 4.26 (s, 3H, NCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆): δ 149.91 (C), 140.59 (C), 126.69 (CH), 126.19 (CH), 125.05(CH), 120.98 (CH), 114.74 (C), 41.19 (NCH₃).

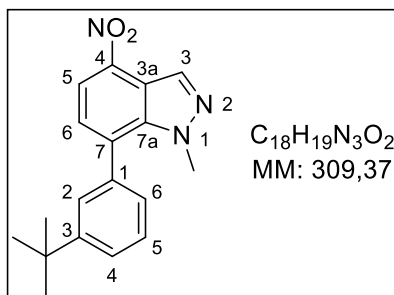
IR u (cm⁻¹): 2927, 1522, 1338, 1280, 1153, 783.



1-methyl-4-nitro-7-(p-tolyl)-1H-indazole

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 3/7) sous forme d'un solide jaune
Rdt : (77%).

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) : : δ 8.59 (s, 1H, H3), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H5), 7.22 – 7.43 (m, 4H, HAr), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H6), 3.67 (s, 3H, NCH₃), 2.5 (s, 3H, CH₃).

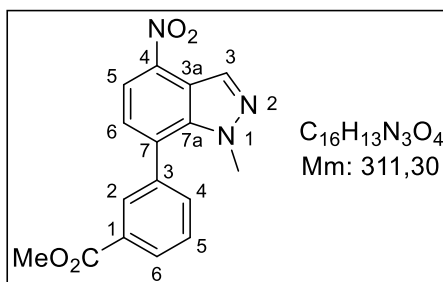


7-(3-(tert-butyl)phenyl)-1-methyl-4-nitro-1H-indazole

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 4/6).

Rdt : (20%)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 9H).

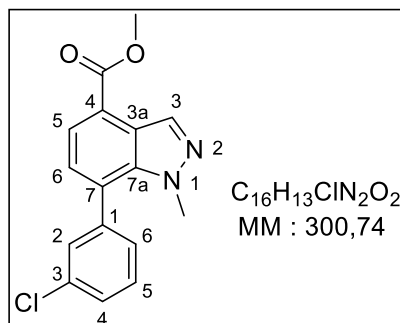


methyl 3-(1-methyl-4-nitro-1H-indazol-7-yl)benzoate

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 2/8).

Rdt : (40%)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H).

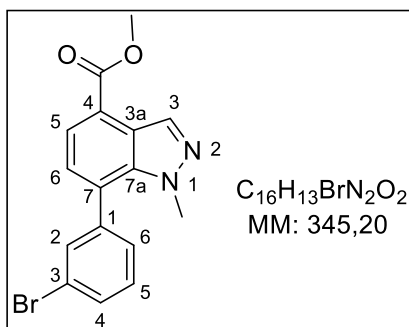


methyl 7-(3-chlorophenyl)-1-methyl-1H-indazole-4-carboxylate

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 2/8).

Rdt : (32%)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.32 (m, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.70 (s, 3H).

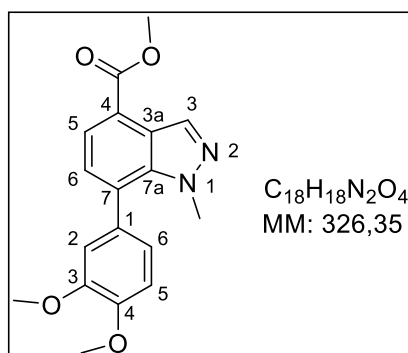


methyl 7-(3-bromophenyl)-1-methyl-1H-indazole-4-carboxylate

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 2/8).

Rdt : (58%)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 1H), 7.80 – 7.60 (m, 1H), 7.61 – 7.41 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.85 – 3.56 (m, 3H).

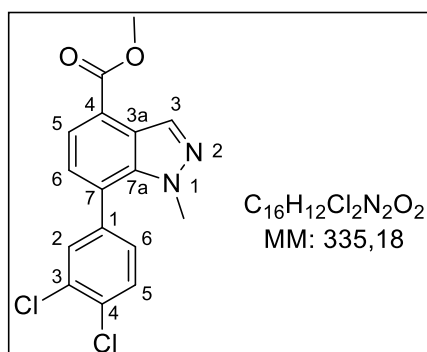


methyl 7-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-1H-indazole-4-carboxylate

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 2/8).

Rdt : (22%)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 2.8 Hz, 2H), 6.96 (qd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).

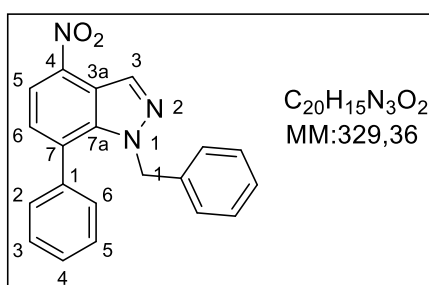


methyl 7-(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-1H-indazole-4-carboxylate

Ce composé a été préparé selon la procédure C, et obtenu après purification par chromatographie sur colonne avec l'éluant (Hexane/DCM : 2/8).

Rdt : (30%)

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 6H), 4.07 (s, 4H), 3.73 (s, 3H).



1-benzyl-4-nitro-7-phenyl-1H-indazole

RMN ¹H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.36 (m, 4H), 7.24 – 7.03 (m, 5H), 6.55 – 6.43 (m, 2H), 5.35 (s, 2H).

References:

- [1] E. Fischer, Seuffert, Ber. **1901**, 34, 795.
- [2] E. Fischer, H.Kuzel, Liebigs Ann. **1883**, 221, 280.
- [3] C.G. Wermuth, P. Ciapetti, B. Giethlen, and P. Bazzini, Compr. Med. Chem. **2006**, 2, 649 .
- [4] Hesketh, P. J.; Gandara, D. R. J. *Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83 (9), 613.
- [5] Scott, L. J. *Drugs* **2017**, 77 (9), 1029.
- [6] Balfour, J. A.; Clissold, S. P. *Drugs* **1990**, 39 (4), 575.
- [7] Rovei, V.; Escourrou, J.; Campistrone, G.; Ego, D.; Thiola, A.; Ribet, A.; Houin, G. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1988**, 35 (4), 391.
- [8] E.Noelting, Chem. Ber. **1904**, 37, 2584.
- [9] H.D.Porter, W.D.Peterson, Org. Synth. Coll.**1955**, 3, 660.
- [10] H.D.Porter et W.D.Peterson, Org. Synth.Coll. **1940**, 20, 73.
- [11] V.Pellegrin, A.Fruchier, J. Elguero, J. Label. Compd. Radiopharm.**1981**, 18, 999.
- [12] J.Elguero, A.Fruchier, M.C.Pardo, Canad. J. Chem.**1976**, 54, 1329.
- [13] G.R.Newkome, D.L. Fishel, J. Org. Chem.**1966**, 31, 677.
- [14] R.Huisgen, H.Nakaten, Liebigs Ann. **1954**, 586, 84.
- [15] R.Huisgen, K.Bast, Org. Synth. Coll. **1962**, 42, 69.
- [16] P.D. Lokhande, A. Raheem, S.T. Sabale, A.R. Chabukswar, S.C. Jagdale, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6890.
- [17] D. Simoni, R. Romagnoli, R. Baruchello, R. Rondanin, M. Rizzi, M. G. Pavani, D. Alloatti, G. Giannini, M. Marcellini, T. Riccioni, M. Castorina, M. B. Guglielmi, F. Bucci, P. Carminati and C. Pisano, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3143.
- [18] C. M. Counciller, C. C. Eichman, B. C. Wray, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1021.
- [19] P. D. Lokhande, A. Raheem, S. T. Sabale, A. R. Chabukswar, S. C. Jagdale, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6890.
- [20] Wray, B. C.; Stambuli, J. P. *Org. Lett.* **2010**, 12 (20), 4576.
- [21] M. R. Kumar, A. Park, N. Park, S. Lee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3542.
- [22] Li, H.; Li, P.; Wang, L. *Org. Lett.* **2013**, 15 (3), 620.
- [23] S.El Kazzouli, L.Bouissane, M.Khouili, G.Guillaumet, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 6163.
- [24] P.Schumann, V.Collot, Y.Hommet, W.Gsell, F.Dauphin, J.Sopkova, E.T.McKenzie, D.Duval, M.Boulouard, S.Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1153.
- [25] S. H. Reich, T. M. Bleckman, S. E. Kephart, W. H. Romines, M. B. Wallace, *WO.* **2001**, 10,3268.
- [26] Cottyn, B.; Acher, F.; Ramassamy, B.; Alvey, L.; Lepoivre, M.; Frapart, Y.; Stuehr, D.; Mansuy, D.; Boucher, J. L.; Vichard, D. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, 16 (11), 5962.

- [27] Boujdi, K. ;El Brahmī, N.;Graton, J.;Dubreuil, D.;Collet, S.;Mathé-Allainmat, M.;Akssira, M. ;Lebreton, J. ;El Kazzouli, S. ; **2021**, *11*, 7107-7114.
- [28] Hunt, K. W.; Moreno, D. A.; Suiter, N.; Clark, C. T. *Org.Lett* **2009**, *3* (11), 1.
- [29] Cheung, M.; Bloor, A.; Stafford, J. A. J. *Org. Chem.* **2003**, *68* (10), 4093.
- [30] F.C. Teixeira, H. Ramos, I.F. Antunes, M. J. M. Curto, M. T. Duarte, I. Bento, *Molecules*, **2006**, *11*, 867.
- [31] Bouissane, L.; El Kazzouli, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Rakib, E. M.; Khouili, M.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2005**, *61* (34), 8218.
- [32] Y-C. Teo, F-F. Yong, C-Y. Poh, Y-K. Yan, G-L. Chua, *Chem Commun.* **2009**,*41*, 6258.
- [33] F.Yong, Y-C Teo, S-H Tay, B.Y-H.Tan, K-H.Lim, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1161.
- [34] Y-C. Teo, F-F. Yong, S.Sim, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 7279.
- [35] X. Ding, J. Bai, H. Wang, B. Zhao, J. Li, F. Ren, *TetrahedronLett.* **2017**, *73*, 172.
- [36] G. Pai, A.P. Chattopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3140.
- [37] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (12), 4374.
- [38] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (36), 3437.
- [39] Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55* (22), 6917.
- [40] Boujdi, K.;El Brahmī, N. ;Graton ,J. ;Dubreuil, D. ;Collet, S. ;Mathé-Allainmat, M. ;Akssira, M. ;Lebreton, J. ;El Kazzouli, S. *RSC Advances.* **2021**, *13*, 7114.
- [41] F. Crestey, E. Lohou, S. Stiebing, V. Collot, S. Rault, *Synlett.* **2009**, *4*, 615.
- [42] Arnautu, A.; Collot, V.; Ros, J. C.; Alayrac, C.; Witulski, B.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (15), 2695.
- [43]Yu, J. ; Hong, Z. ; Yang, X. ; Jiang, Y. ; Jiang, Z. ; Su, W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 786.
- [44] Laleu, B., & Lautens, M. *The Journal of Organic Chemistry.* **2008**, 9164–9167.
- [45] Ohnmacht, S. A., Culshaw, A. J., & Greaney, M. F. *Organic Letter.* **2010**, 224–226.
- [46] Naas, M. ; El Kazzouli, S. ; Essassi, E. M. ; Bousmina, M. ; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2014**,*79* (16), 7286.
- [47] Naas,M.; El Kazzouli, S.; Essassi, M.; Guillaumet,G.; *Org. Lett.* **2015**, 4320-4323.
- [48] Gambouz, K. *et al.* Palladium-Catalyzed Oxidative Arylation of 1H-Indazoles with Arenes. *European J. Org. Chem.* **2020**, 7435–7439.