



HAL
open science

Systemes polyazotés énergétiques : stratégie de synthèse, caractérisation et réactivité

Thomas Criton

► **To cite this version:**

Thomas Criton. Systemes polyazotés énergétiques : stratégie de synthèse, caractérisation et réactivité. Autre. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1222 . tel-03920257

HAL Id: tel-03920257

<https://theses.hal.science/tel-03920257>

Submitted on 3 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



N°d'ordre NNT : 2019LYSE1222

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
(Chimie, Procédés, Environnement)

Spécialité de doctorat : Chimie

Soutenue publiquement le 08/11/2019, par :

Thomas CRITON

Systemes polyazotés énergétiques : stratégie de synthèse, caractérisation et réactivité

Devant le jury composé de :

Mme FERAY Laurence, Professeure, Aix-Marseille Université
M. TROLEZ Yann, Maître de Conférences, ENSCR
Mme AMATORE Muriel, Maître de Conférences, Aix-Marseille Université
M. ANDRIOLETTI Bruno, Professeur, Université Lyon 1
M. JOUCLA Lionel, Ingénieur ArianeGroup
M. LACÔTE Emmanuel, Directeur de recherche CNRS, Université Lyon 1
M. JACOB Guy, Expert Senior à la direction technique, ArianeGroup
M. LAFONTAINE Éric, Responsable Innovation Chimie Energie, AID
M. GUELOU Yann, Chef de Projet Senior Recherche et Technologie, CNES

Rapporteure
Rapporteur
Examinatrice
Examinateur
Examinateur
Directeur de thèse
Invité
Invité
Invité

« L'imagination est plus importante que le savoir. Le savoir est limité alors que l'imagination englobe le monde entier, stimule le progrès, suscite l'évolution. »

Albert Einstein

Systemes polyazotés énergétiques : stratégie de synthèse, caractérisation et réactivité

Résumé

Les hydrazines utilisées en propulsion sont aujourd'hui identifiées par la réglementation REACH comme des substances extrêmement préoccupantes (SVHC) et leur utilisation est par conséquent menacée. Les HEDM (High Energy Density Material) représentent une classe de composés à l'architecture polyazotée voire strictement azotée dont les performances énergétiques théoriques sont en rupture avec les technologies actuelles et dont la décomposition en N_2 offrirait une réponse à cette réglementation. De plus, leur utilisation simplifierait la technologie des lanceurs et permettrait d'abaisser leur coût. Deux candidats potentiels ont donc été proposés par les tutelles du laboratoire en raison de leurs excellentes performances théoriques : la triaziridine (N_3H_3) et la tétrazétidine (N_4H_4).

L'objectif général de cette thèse est de développer de nouvelles méthodologies de synthèse de composés polyazotés et d'étudier leur réactivité afin de valider l'accès aux structures originales telles que les cycles triaziridine et tétrazétidine. Une toute nouvelle méthodologie d'homologation par ajout d'azodicarboxylates permettant d'accéder à des systèmes polyazotés linéaires supérieurs ($N_3, N_4, N_5, N_6...$) a été mise au point. Des preuves structurales de ces enchainements azotés inédits ont été obtenues par DRX. La réactivité par activation régiosélective et par oxydation des systèmes synthétisés a ensuite été étudiée afin d'accéder aux structures polyazotées cycliques.

Mots clés

Composés polyazotés, amines, azos, hydrazines, propulsion, polyazanes, oxydation.

Intitulé du laboratoire

Laboratoire Hydrazines et Composés Énergétiques Polyazotés (UMR 5278)

Bâtiment Raulin, 5ème étage, 2 Rue Victor Grignard, 69622 VILLEURBANNE CEDEX

Polynitrogen energetic systems: synthesis strategy, characterization and reactivity

Abstract

Hydrazines for propulsion have been identified by REACH regulation as Substances of Very High Concern (SVHC) and their use is therefore threatened. High Energy Density Materials (HEDM) represent a class of polynitrogen compounds with computed energetic performances breaking away from existing technologies. Besides solving toxicity issues thanks to their decomposition in molecular nitrogen, their use would highly simplify launcher's technologies and decrease their cost. Two candidates have been proposed by the CNES and ArianeGroup to replace hydrazines: triaziridine (N_3H_3) and tetrazetidine (N_4H_4).

The main goal of this thesis is to develop new methodologies for the synthesis of polynitrogen compounds and to investigate their reactivity to access to original structures such as triaziridine and tetrazetidine. Homologation of simple nitrogen-based compounds with azodicarboxylates enabled us to access new original superior polynitrogen molecules (N_3 , N_4 , N_5 , N_6 ...). Structural evidences of these new polynitrogen backbones have been obtained by X-ray diffraction. Their reactivity by regioselective activation and by oxidation has been studied to access cyclic polynitrogen structures.

Keywords

Polynitrogen compounds, amines, azos, hydrazines, propulsion, polyazanes, oxidation.

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier M. Emmanuel LACÔTE, Directeur de Recherche au CNRS et directeur du LHCEP, de m'avoir permis d'effectuer ma thèse de doctorat au sein de son laboratoire, d'avoir subvenu à tous mes besoins matériels et de m'avoir offert l'opportunité de présenter deux fois mes travaux lors de congrès à l'étranger. Merci à M. Guy JACOB, directeur adjoint du laboratoire, pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de mes travaux et pour toutes les connaissances qu'il a pu m'apporter. J'aimerais aussi remercier les partenaires de ce projet et leurs référents, à savoir Yann GUELOU (CNES) et Éric LAFONTAINE (DGA), de m'avoir permis de prendre part à ces recherches stratégiques, passionnantes et enrichissantes. Je remercie également M. Louis-François LOBREAU (DGA) pour l'intérêt qu'il a porté à mes travaux et pour sa bienveillance.

J'aimerai ensuite remercier sincèrement M. Lionel JOUCLA, ingénieur de recherche ArianeGroup pour son suivi hors-pair pendant ces 3 années de thèse. Sur le plan scientifique, ses précieux conseils et la rigueur qu'il m'a enseignée m'ont permis de surmonter les challenges synthétiques auxquels j'ai été confrontés. Je n'oublierai jamais les 123 fois où mes tentatives de jeux de mots ou mes idées de manipulations se sont soldés par un « t'es viré ! ». Avec le recul, je peux maintenant affirmer avec certitude que le bouton « bullshit » était un très bon investissement. Pour terminer, j'aimerai remercier Lionel pour la patience dont il a fait preuve à mon égard ainsi que tout le temps qu'il a consacré à la relecture de cette thèse.

J'aimerai exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance à Mme Laurence FERAY, professeure de l'Université d'Aix-Marseille, et M. Yann TROLEZ, maître de conférences à l'ENSCR, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'en être rapporteurs.

Je remercie vivement Mme Muriel AMATORE, maître de conférences de l'Université d'Aix-Marseille, et M. Bruno ANDRIOLETTI, professeur de l'Université de Lyon qui ont accepté de participer à mon jury de thèse.

Je dois une reconnaissance particulière à M. Thomas LECOURT, professeur à l'INSA Rouen et M. Antoine JOOSTEN, maître de conférences à l'INSA de Rouen, pour leur gentillesse et leur aide lors de ma recherche de thèse.

J'adresse une attention particulière à Alice, Anne, Aurore, Daniel, Raphael, Paul, Emma, John, Debora et Jennifer pour toute l'aide que j'ai pu recevoir de leur part, tous les bons moments passés en leur présence et la super ambiance au bureau. Je

voudrais également remercier Fabian, qui a effectué son stage de DUT au sein du laboratoire et que j'ai eu l'honneur d'encadrer au laboratoire, pour la qualité de ses travaux. J'aimerais aussi exprimer ma sympathie à l'ensemble des membres du laboratoire pour leur gentillesse.

J'aimerais aussi remercier ma maman, Claire, et mon papa, Guy, pour leur soutien psychologique et affectif durant ma thèse. J'ai pu, grâce à eux, me consacrer pleinement à cette thèse et avec détermination. Un énorme merci à Emilie et Vincent pour toutes ces soirées passées à squatter leur appartement et le Hopper. Merci aussi à Clémentine, David et Guillaume, leurs encouragements pendant les mois difficiles m'ont aidé à surmonter les difficultés.

Enfin, pour conclure ces remerciements, j'aimerais remercier tous mes amis les plus proches Charly, Laura, Jean, Paul, Robin, Martine, Marko, Mathias, Sofiane, Koma et Adam. Big up à Gilbert le combi-flash : sans lui mes purifications n'auraient pas été si efficaces.

Table des matières

Acronymes	13
Introduction	15
Chapitre I : Etat de l'art de la propulsion et étude bibliographique	21
I.1	La propulsion 23
I.2	Le moteur-fusée 23
I.3	Les propergols 24
I.3.1	L'impulsion spécifique 24
I.3.2	Propergols solides 25
I.3.3	Propergols liquides 26
I.3.4	Propergols hybrides 28
I.4	Propriétés des propergols 29
I.4.1	La densité 29
I.4.2	L'enthalpie de formation 29
I.5	Ariane 5 29
I.6	REACH et les hydrazines spatiales 31
I.7	HEM et HEDM 32
I.7.1	Généralités 32
I.7.2	Les HEDM polyazotés 34
I.7.3	Une chimie très peu référencée 35
I.8	Formation de liaisons N-N 36
I.8.1	Groupements fonctionnels azotés Erreur ! Signet non défini.
I.8.2	Les urées 41
I.8.3	Les oxaziridines 42
I.8.4	Les nitrènes 43
I.8.5	Intermédiaires soufrés 48
I.8.6	Réactivité des azos 50
I.8.7	Autres méthodes 53
I.9	Objectifs de la thèse 36
I.10	Références 63
Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle	67
II.1	Stratégie d'accès aux squelettes cycliques azotés 69
II.2	Synthèse de triazanes 69
II.3	Validation de la stratégie d'activation 71

II.4	Réactivité de l'anion triazane	72
II.5	Addition sur des azos.....	75
II.5.1	Optimisation des conditions.....	75
II.5.2	Synthèse de pentazanes.....	79
II.6	Synthèse de tétrazanes	82
II.6.1	Protection de l'UDMH	82
II.6.2	Homologation des hydrazines.....	83
II.7	Etude électrochimique des polyazanes.....	87
II.8	Etude DFT	89
II.9	Cyclisation des pentazanes.....	91
II.10	Accès aux chaînes polyazotés supérieures.....	93
II.10.1	Hexazanes.....	93
II.10.2	Heptazanes	96
II.11	Conclusion	98
II.12	Références.....	99
Chapitre III : Stratégie de synthèse de systèmes N₃ et N₄ cycliques par oxydation.....		67
III.1	Synthèse de cycles polyazotés par oxydation	103
III.2	Vers un triazane précurseur de triaziridine.....	104
III.2.1	Stratégie de synthèse du précurseur de triaziridine	105
III.2.2	A partir de méthylamine : validation de la stratégie.....	106
III.2.3	Utilisation du groupement TBS	107
III.2.4	Utilisation de dérivés de benzylamine	115
III.2.5	Utilisation du groupement BOM (Benzyloxyméthyle)	118
III.2.6	Réactivité du pentazane 3a	126
III.3	Vers un tétrazane précurseur de tétrazétidine.....	129
III.3.1	Stratégie de synthèse du précurseur de tétrazétidine.....	129
III.3.2	<i>N</i> -Boc- <i>N</i> -méthyle hydrazine : validation de la stratégie	130
III.3.3	Utilisation du groupement BOM	131
III.3.4	Utilisation du groupement TBS	133
III.4	Formation de liaisons N-N intramoléculaires.....	136
III.4.1	Vers la synthèse de la tétrazétidine	136
III.4.2	Vers la synthèse de triaziridine	144
III.5	Synthèse de triaziridine par addition/élimination	146
III.5.1	A partir de dérivés de carbamates de <i>tert</i> -butyle	146
III.5.2	A partir de dérivés d'isopropylamine	148
III.6	Conclusion	151

III.7	Références.....	152
Chapitre IV : Réactivité des systèmes polyazotés		101
IV.1	Contexte de l'étude.....	155
IV.2	Oxydation au diacétate d'iodobenzène (PIDA)	155
IV.2.1	Synthèse de triazènes.....	155
IV.2.2	Synthèse de tétrazènes	158
IV.2.3	Réactivité des tétrazènes	160
IV.3	Amination C-H des triazanes	162
IV.4	Conclusion	169
IV.5	Références.....	170
Conclusion & Perspectives		153
Partie expérimentale.....		177
V.1	Produits chimiques et appareils d'analyse.....	179
V.1.1	Produits chimiques.....	179
V.2	Appareils d'analyse.....	179
V.2.1	Purification par chromatographie flash automatique.....	179
V.2.2	Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	179
V.2.3	Spectrométrie de masse (LC/MS).....	179
V.2.4	Spectrophotométrie UV-Visible	180
V.2.5	Diffraction des rayons X	180
V.3	Synthèse de triazanes.....	181
V.4	Alkylation et protection des triazanes.....	185
V.5	Synthèse de pentazanes.....	188
V.6	Protection d'hydrazines.....	191
V.7	Synthèse de tétrazanes	193
V.8	Synthèse de l'hexazane	195
V.9	Protection d'amines	196
V.10	Synthèse de triazanes par condensation d'azos	203
V.11	Clivage du groupement TBS	208
V.12	Clivage du groupement BOM	209
V.13	Dialkylation du tétrazane 9	210
V.14	Oxydation des triazanes	211
V.15	Oxydation des tétrazanes.....	214
V.16	Amination C-H des triazanes	216

Acronymes

ATV : Véhicule de Transfert Automatique
BABA : *Back to Back* (RMN du solide)
Bn : Groupement benzyle
Boc : Groupement *tert*-butoxycarbonyle
BOM : Groupement benzyloxyméthyle
Cbz : Groupement carboxybenzyle
CCM : Chromatographie sur Couche Mince
CD₃OD : Méthanol deutéré
CDCl₃ : Chloroforme deutéré
CL-20 : Hexanitrohexaazaisowurtzitane
CMR : Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique
CNES : Centre National d'Etudes Spatiales
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique
CRMN : Centre Commun de Résonance Magnétique Nucléaire
DBAD : Azodicarboxylate de dibenzyle
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEAD : Azodicarboxylate de diéthyle
DFT : *Density Functional Theory*
DIAD : Azodicarboxylate de diisopropyle
DMAP : 4-diméthylaminopyridine
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DRX : Diffraction des Rayons X
DTBAD : Azodicarboxylate de di-*tert*-butyle
EAP : Etage d'Accélération à Poudre
ESA : Agence Spatiale Européenne
ESC : Etage Supérieure Cryogénique
ESI : Ionisation par électrospray
GP : Groupement Partant
HEDM : *High Energy Density Material*
HEM : *High Energy Material*
HMX : *High Melting point eXplosive*
HRMS : *High Resolution Mass Spectrometry*
IR : Infra-rouge
I_{sp} : Impulsion spécifique
ISS : Station Spatiale Internationale
KHMDS : *Potassium bis(trimethylsilyl)amide*
LC/MS : Chromatographie Liquide couplée à un Spectromètre de Masse
LDA : *Lithium diisopropylamide*
LH2 : Hydrogène liquide
LiHMDS : *Lithium bis(trimethylsilyl)amide*
LOX : Oxygène liquide
mCPBA : Acide métachloroperbenzoïque

Acronymes

MMH : Monométhylhydrazine
MS : Spectrométrie de Masse
NaHMDS : *Sodium bis(trimethylsilyl)amide*
NASA : *National Aeronautics and Space Administration*
nBuLi : *n*-butyllithium
NOESY : *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* (RMN)
ONC : Octanitrocubane
PBCT : Polybutadiène carboxytéléchélique
PBHT : Polybutadiène hydroxytéléchélique
PIDA : Diacétate d'iodobenzène
PMB : Groupement *p*-méthoxybenzyle
RDX : *Research Department eXplosive*
REACH : *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RPE : Résonance Paramagnétique Electronique
SVHC : *Substance of Very High Concern*
TBS : Groupement *tert*-butyldiméthyle silyle
THF : Tétrahydrofurane
TMS : Groupement triméthyle silyle
TNT : Trinitrotoluène
Ts : Groupement tosyle
UDMH : Diméthylhydrazine asymétrique
UPLC : *Ultra Performance Liquid Chromatography*
UV : Ultraviolet

Introduction

Introduction

A l'aube de la propulsion

Le développement et les progrès de l'espèce humaine ont toujours été conditionnés par sa capacité à se déplacer d'un point A à un point B. Depuis l'invention de la roue jusqu'aux premières fusées, la mise au point de nouveaux modes de déplacement lui ont permis d'aller toujours plus loin, toujours plus rapidement. Ainsi, la propulsion a aujourd'hui pris une place non négligeable dans notre vie de tous les jours. Cette technologie est devenue un point économiquement, militairement et scientifiquement stratégique (télécommunications, géolocalisation et exploration).

On attribue généralement l'invention de la première fusée à la Chine (aux alentours de 970 apr. J.-C.). L'utilisation de bambous remplis de poudre à canon permettait alors de propulser les premiers feux d'artifices. Cette technologie fût ramenée en Occident dans les années 1300 par les peuples Mongols puis largement utilisée par la suite pendant les guerres Napoléoniennes. La propulsion à poudre a connu par la suite un développement phénoménal jusqu'à la Première Guerre mondiale, dont le carnage y est en grande partie dû.

L'entre-deux-guerres marque la naissance de systèmes propulsifs plus complexes et plus performants. Durant cette période, les deux grandes puissances mondiales que sont l'Allemagne et la Russie, font du développement des fusées une priorité nationale. L'Allemagne met alors au point le très célèbre missile V2 qui propulsera par la suite 500 kg d'explosif directement dans le centre de Londres.

Une fois la 2^{ème} Guerre mondiale arrivée à son terme, la Russie et les Etats-Unis se lancent dans une course à l'exploration spatiale sans précédent. D'un côté, les Russes technologiquement en avance, multiplient les exploits : premier satellite artificiel (Sputnik 1, 1957), premier Homme dans l'espace (Yuri Gagarine, 1961) et première station en orbite (Saliout 1, 1971). De l'autre côté, les Américains et le programme Apollo tentent, tant bien que mal, de rattraper leur retard à l'aide des technologies rapportées d'Allemagne.

Il faudra attendre le début des années 60 pour voir émerger de nouveaux concurrents comme la France ou le Royaume-Uni. Le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), fondé en 1962, permet le lancement des premiers satellites français. Devant la rude concurrence des programmes russes et américains, les pays européens fondent en 1971 l'Agence Spatiale Européenne (ESA).

La propulsion d'aujourd'hui

Aujourd'hui, les enjeux de la propulsion sont plus élevés qu'ils ne l'ont jamais été. Le lancement de satellites artificiels s'est largement étendu au secteur privé grâce à des entreprises pionnières dans le domaine comme le géant français Arianespace. D'un point de vue scientifique, la redoutable concurrence entre les différents acteurs du domaine a fait place à une collaboration internationale. La construction de la Station Spatiale Internationale (ISS) rend compte d'une entente internationale sur l'étude et la compréhension de notre Univers. L'accès à l'espace constitue malgré tout, un avantage stratégique décisif. L'Agence Spatiale Européenne, *via* le Centre National d'Etudes Spatiales et Arianespace avec ses lanceurs Ariane et Vega, doit conserver sa position de leader dans le domaine pour pouvoir faire concurrence aux principaux acteurs mondiaux que sont la Russie (Soyouz) et les Etats-Unis (Delta et Atlas). Cependant, l'arrivée sur le marché de nouveaux pays émergents (comme le Brésil, la Chine et l'Inde) ou de nouveaux entrepreneurs privés (par exemple SpaceX avec la fusée Falcon) oblige les géants du marché à maîtriser leurs coûts de lancement. De plus, la réglementation REACH menace aujourd'hui de bannir l'utilisation d'hydrazines, composés utilisés pour la propulsion, les considérant comme des substances extrêmement préoccupantes. Il devient donc plus que jamais nécessaire d'accentuer la recherche de nouveaux ergols stockables plus respectueux de l'environnement et dont les performances sont en rupture avec les technologies actuelles.

Le laboratoire

Le Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés (LHCEP) est une unité mixte de recherche industrielle possédant quatre autorités de tutelles : l'Université Claude Bernard Lyon 1, le Centre National de la Recherche Scientifique, le CNES et la société ArianeGroup. Il a acquis depuis plus de 30 ans une expertise unique reconnue à l'internationale dans le domaine de la chimie fondamentale des interactions N-N. Les travaux réalisés au sein du laboratoire sur les hydrazines et dérivés polyazotés intéressent de nombreux secteurs comme la défense, l'industrie aérospatiale ou encore la chimie fine. Le laboratoire est à l'origine de la conception de plusieurs prototypes pilotes industriels, d'unités de production dans divers groupes industriels (Servier, Oril, SNECMA, SNPE) et notamment des unités de production de monométhylhydrazine et de diméthylhydrazine qui ont alimenté pendant 20 ans les 3 premiers étages de la fusée Ariane I à IV, puis Ariane V version ES.

Introduction

L'expérience, les connaissances et le savoir-faire acquis au sein du laboratoire depuis toutes ces années permettent aujourd'hui au LHCEP d'intensifier ses recherches sur les systèmes polyazotés supérieurs $(N-N)_n$ ($n = 2, 3, \dots$) à fort potentiel énergétique. L'objectif est donc de converger le plus possible vers des structures polyazotées complexes voire uniquement azotées de type HEDM (High Energy Density Materials). ArianeGroup et le CNES (plus particulièrement la Direction des Lanceurs et des Satellites) portent un intérêt particulier pour ces recherches : en effet, elles devraient permettre une augmentation de plus 50% des performances d'ici 2035, ce qui représente un gap en rupture avec les technologies actuelles.

Articulation de l'étude

L'objectif principal de ces travaux est de développer une méthodologie de synthèse de molécules polyazotées cycliques. Le premier chapitre de ce manuscrit sera consacré à la présentation de généralités sur la propulsion ainsi qu'à une étude bibliographique recensant les différentes voies de synthèse permettant la création de liaisons N-N simples.

Le deuxième chapitre sera dédié à la mise au point d'une nouvelle méthodologie de synthèse de systèmes polyazotés linéaires à 3, 4 et 5 azotes par addition d'azos. Nous étudierons leurs cyclisations par activation du groupement *N,N*-diméthyle. Ces systèmes seront ensuite modélisés par DFT et analysés par électrochimie.

Dans le troisième chapitre de ce manuscrit, nous utiliserons la méthodologie mise au point précédemment pour synthétiser des polyazanes linéaires pouvant conduire, par oxydation, à des structures polyazotées cycliques.

Enfin, le quatrième et dernier chapitre fera l'objet d'une étude de réactivité de ces nouveaux systèmes polyazotés vis-à-vis de différents oxydants.

Introduction

Chapitre I :Etat de l'art de la propulsion et étude bibliographique

I.1 La propulsion

L'objectif de la propulsion est de créer une poussée suffisante pour permettre à un véhicule de se déplacer. La propulsion spatiale a deux fonctions principales. La première peut être de placer un objet en orbite, c'est-à-dire de l'arracher de l'attraction terrestre (des énergies colossales sont alors nécessaires). La deuxième peut être de contrôler l'altitude d'un objet sur terre ou dans l'espace (des énergies plus faibles sont nécessaires). Le phénomène de propulsion n'est autre que le principe d'action-réaction et de la conservation du moment cinétique énoncé par Newton : tout corps A exerçant une force sur un corps B subit une force d'égale intensité, de même direction mais de sens opposé, exercée par le corps B. Cette relation dite de conservation du moment peut être illustrée par l'expérience de Tsiolkovski. L'expérience consiste à jeter une pierre hors d'une barque et à étudier la réaction produite. On constate alors que le bateau avance dans la direction opposée, comme décrit par Newton. Ce principe peut être démontré mathématiquement par la relation suivante :

$$F = m \cdot a$$

Cette relation nous indique donc que la force (F) est le produit de la masse (m) par l'accélération ($a = 9,81 \text{ m/s}^2$ sur terre).

I.2 Le moteur-fusée

Que ce soit pour propulser une fusée ou un missile balistique, l'objectif du moteur-fusée est de générer une importante quantité de gaz à très grande vitesse pour tenter d'échapper à la gravité terrestre. A partir du même principe d'action-réaction

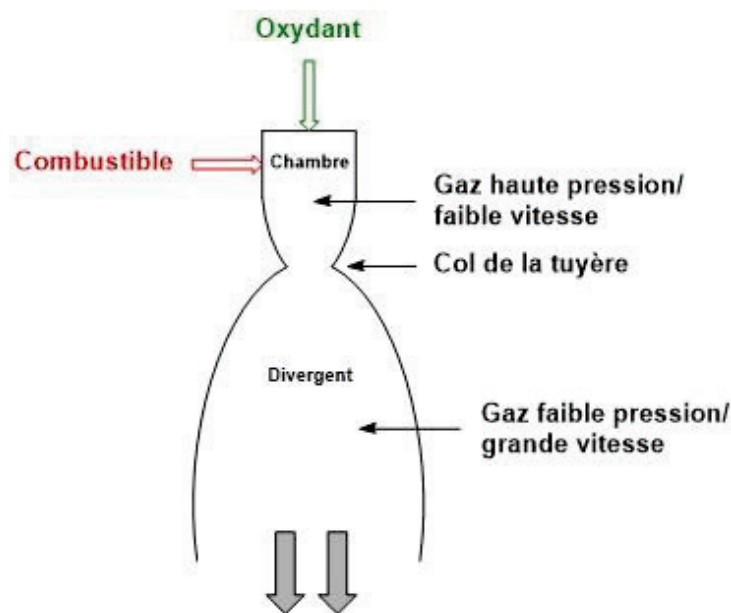


Figure I.1 : Schéma de principe d'un moteur-fusée

énoncé par Newton, les gaz éjectés vont produire une force appelée poussée. Pour induire un déplacement, cette poussée doit être supérieure à la masse du véhicule. La relation de Newton peut alors être écrite :

$$F = Q \cdot V$$

On peut donc exprimer la poussée comme le produit du débit massique des gaz éjectés (Q) lors de la propulsion par la vitesse des gaz éjectés (V). Pour produire ces gaz, un

combustible (réducteur) et un comburant (oxydant) sont mélangés. Ces derniers réagissent entre eux pour libérer d'énormes quantités de gaz. Ce mélange est appelé un propergol.

Ces composés sont injectés dans une chambre de combustion dans laquelle a lieu la réaction chimique. Les gaz formés atteignent alors une très haute pression avant d'être évacués par l'intermédiaire du col de la tuyère qui accélère les gaz par effet venturi. Ils sont finalement éjectés de la tuyère par la partie divergente créant ainsi une poussée.

I.3 Les propergols

Les différents moteurs-fusées qui constituent le lanceur ne fonctionnent pas tous de la même manière. En fonction de l'étage et de son utilité, différents couples d'ergols sont utilisés. Les propergols sont usuellement classés en 3 familles, dépendantes de leur état physique. Ainsi, les propergols solides, liquides ou hybrides font appel à des technologies de moteurs-fusées différentes.

I.3.1 L'impulsion spécifique

Pour des conditions de combustion données (pression dans la chambre, rapport de détente de la tuyère, pression en sortie de tuyère), l'énergie fournie par le propergol est définie par son impulsion spécifique. Cette valeur, exprimée en secondes, permet de comparer l'efficacité des propergols entre eux. L'impulsion spécifique indique la durée en secondes pendant laquelle 1 kilogramme de propergol produit une poussée permettant de déplacer une masse d'un kilogramme au niveau de la mer dans le champ gravitationnel terrestre. Elle correspond au rapport entre la poussée (F) générée lors de la combustion et le débit massique des gaz éjectés en sortie de tuyère (Q). Plus la valeur de l'impulsion spécifique est élevée, plus le rendement de l'ensemble propulsif est bon (mais cela ne signifie pas que la poussée est bonne).

$$I_{sp} = \frac{F}{Q \cdot g_0}$$

F : poussée en N

Q : débit massique en kg/s

g_0 : accélération de la pesanteur (9,81 N/kg)

I.3.2 Propergols solides

Les propergols solides sont les plus répandus dans le monde en raison de leur ancienneté et de leur facilité d'accès. On attribue leur création à la Chine ancienne aux alentours de 970 apr. J.-C. (poudre à canon). Les propergols solides utilisés de nos jours pour la propulsion de missiles ou de fusées sont évidemment bien différents de ceux utilisés par nos ancêtres. Ils sont classés en deux catégories : les **propergols homogènes** (dit double-base) et les **propergols hétérogènes** (dit composites).

Les **propergols homogènes** sont des propergols utilisés principalement en application tactique à base de nitrocellulose ou de nitroglycérine. La nitroglycérine gélatinise la nitrocellulose pour apporter les propriétés physiques requises. On adjoint des stabilisants chimiques pour assurer le vieillissement.

Les **propergols composites** sont quant à eux utilisés sur les étages à poudres (EAP) d'Ariane 5 ou encore sur le premier étage du lanceur VEGA. Ils sont constitués :

- D'un oxydant inorganique tel que le perchlorate d'ammonium (NH_4ClO_4) ;
- D'aluminium métallique, qui joue le rôle de réducteur ;
- D'un liant polymérique (PBHT ou PBCT).

A titre d'exemple, les boosters du lanceur Ariane 5 sont composés de 68% de perchlorate d'ammonium, 18% d'aluminium et 14% de PBHT.

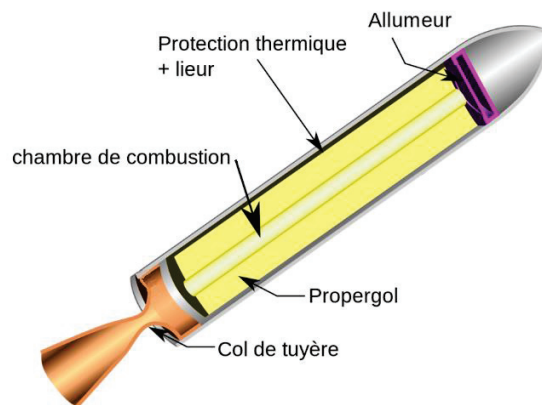


Figure I.2 : Schéma d'un moteur à propulsion solide

Dans les deux cas, le moteur à propulsion solide est composé d'une chambre de combustion dans laquelle les gaz sont formés. Le propergol est protégé thermiquement pour éviter, entre-autres, les dommages sur l'extérieur du booster. L'allumeur, qui est généralement un composé pyrotechnique, est placé en tête du booster et permet d'amorcer la réaction. En plus des propriétés intrinsèques du propergol, la géométrie

de combustion (sens dans lequel le propergol va se consommer dans le booster) a un impact très important sur la poussée.

Les propergols solides présentent plusieurs avantages non-négligeables : leur fiabilité, leur facilité de manipulation et leur faible coût en font des propergols de choix. Les fortes poussées que génèrent les propergols solides permettent d'amorcer le décollage d'importantes masses mais leur vitesse de combustion étant très rapide, d'autres étages sont nécessaires. Enfin, ils ont l'inconvénient d'être inarrêtables une fois la combustion entamée.

I.3.3 Propergols liquides

Les propergols liquides ont été mis au point par l'Allemagne lors de la Seconde Guerre mondiale. Ils sont aujourd'hui largement utilisés par les leaders mondiaux des lanceurs spatiaux (Arianespace, SpaceX). Il existe 2 types de propergols liquides : les **monoergols** et les **biergols**.

Les **monoergols** sont des composés chimiques utilisés seuls, décomposés ou brûlés de façon à produire de l'énergie. Ils sont surtout utilisés pour l'orientation des satellites géostationnaires en raison de la faible énergie qu'ils génèrent. Les monoergols les plus répandus sont le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'hydrazine (N_2H_4) qui sont décomposés sur catalyseur (généralement à base d'iridium).

Les **biergols** sont quant à eux la combinaison de deux ergols liquides. Ils sont constitués d'un oxydant et d'un combustible. Les biergols sont séparés en deux grandes familles : les biergols « **stockables** » et les biergols « **cryogéniques** ».

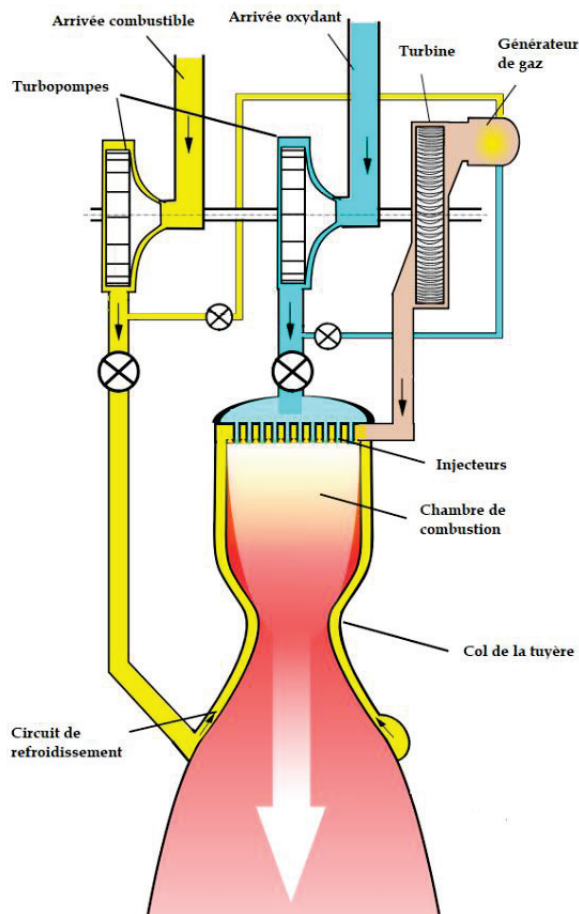
Les biergols **stockables** sont des couples de composés chimiques liquides et stables à température et pression ambiantes. Ils sont composés d'un oxydant (peroxyde d'azote ou d'acide nitrique rouge fumant) et d'un combustible (hydrazine, MMH, UDMH ou kérosène). Les biergols stockables sont aujourd'hui beaucoup moins utilisés en raison de leur forte toxicité et donc des conditions drastiques de manipulation qu'ils requièrent. Cependant, certains lanceurs comme Soyouz utilisent encore le couple UDMH/ N_2O_4 . Ces biergols sont dits « hypergoliques » : ils s'enflamment spontanément quand le combustible et l'oxydant sont mis en contact. Leur utilisation ne nécessite donc pas d'allumage.

Les biergols **cryogéniques** sont des gaz liquéfiés à très basse température. Il s'agit d'oxygène liquide et d'hydrogène liquide, que l'on note communément LOX/LH2. Ce couple est notamment utilisé dans le moteur Vulcain d'Ariane 5. Il est très apprécié pour ses excellentes performances propulsives mais présente le gros désavantage d'être difficile à garder liquide. De plus, la très faible densité des gaz

liquéfiés en fait un problème majeur pour l'architecture du lanceur : de très grands volumes sont nécessaires.

Enfin, les biergols peuvent aussi être constitués d'un combustible stockable et d'un oxydant cryogénique. De nos jours, seuls les américains de SpaceX (Falcon Heavy) et les russes avec le lanceur Soyouz ont recours au couple LOX/kérosène. Néanmoins, le moteur-fusée Prometheus développé par ArianeGroup pour l'horizon 2030, est prévu pour fonctionner à l'aide d'un mélange LOX/méthane.

Le fonctionnement du moteur-fusée en propulsion liquide est quant à lui plus complexe qu'en propulsion solide. Les liquides sont acheminés à l'aide de turbopompes. Les gaz générés par les ergols permettent le fonctionnement de la turbine qui elle-même permet le fonctionnement des turbopompes. Le combustible est utilisé comme liquide de refroidissement de la tuyère avant d'être injecté (tuyaux jaunes). L'oxydant arrive directement par le haut de la tuyère et se mélange avec le combustible (tuyau turquoise).



Malgré les excellentes performances des propergols liquides, les technologies nécessaires à leur fonctionnement restent extrêmement onéreuses. Cependant, ils présentent un avantage non négligeable : les moteurs peuvent être éteints puis rallumés une fois éteints. La turbine est réactivée à l'aide d'un petit réservoir de gaz prévu à cet effet : les turbopompes sont alors de nouveau fonctionnelles.

Figure I.3 : Schéma d'un moteur à propulsion liquide

I.3.4 Propergols hybrides

Les propergols hybrides sont à mi-chemin entre les propergols solides et les propergols liquides. Ils combinent l'utilisation d'un combustible solide avec un oxydant liquide (cryogénique ou non). Les premiers propergols hybrides furent mis au point durant l'entre-deux-guerres puis développés par les agences spatiales jusque dans les années 50. Les succès de ces propergols concernent presque uniquement le secteur privé. En 2003, SpaceShipOne, un avion expérimental privé américain, est parvenu à atteindre une altitude de 120 km avec son pilote à bord. De nos jours, les propergols hybrides attirent majoritairement les entrepreneurs pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le fait d'avoir un combustible solide et un oxydant liquide permet d'assurer une certaine sécurité : les composés ne réagiront pas ensemble dans des états physiques différents. Ensuite, comme pour la propulsion liquide, les moteurs hybrides peuvent être arrêtés et redémarrés en coupant simplement la vanne d'arrivée d'oxydant. Ce dernier point en fait un propergol de choix pour les vols habités en raison du plus faible risque d'accident.

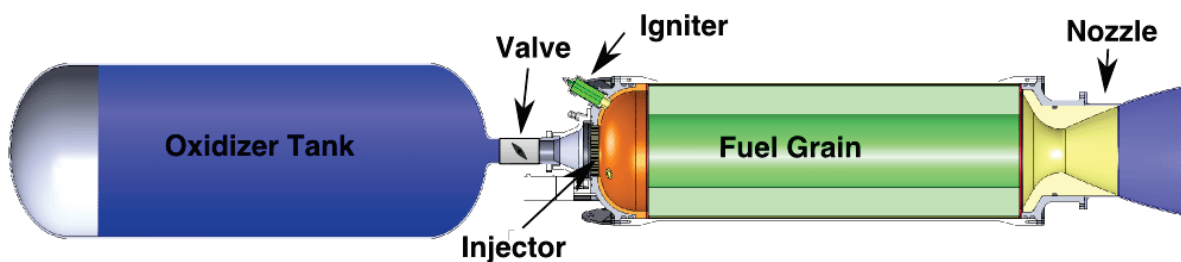


Figure I.4 : Schéma d'un moteur à propulsion hybride

Le moteur-fusée est composé de deux parties distinctes. La première partie, semblable à la propulsion solide, est constituée d'un polymère utilisé comme combustible (polyéthylène, polystyrène ou polybutadiène). De la même façon que sur le booster solide, une protection thermique empêche la dégradation de la paroi extérieure lors du décollage. La seconde partie est un réservoir d'oxydant (LOX ou N_2O_4), siégeant au-dessus du combustible, relié par une vanne. Lors de l'allumage, la première étape est le chauffage du polymère solide puis sa vaporisation. L'oxydant est ensuite injecté puis nébulisé. Le mélange est finalement mis à feu à l'aide d'un allumeur pyrotechnique.

Même si d'un point vu théorique l'utilisation de propergols hybrides semble allier les avantages des deux familles de propergols, les performances propulsives n'en restent pas moins faibles comparées à celles des propergols solides et liquides.

I.4 Propriétés des propergols

I.4.1 La densité

La densité, notée d , représente le rapport entre la masse volumique d'un ergol et la masse volumique de l'eau à la même température et à la même pression. Elle est le paramètre clé du dimensionnement du lanceur : plus la densité est forte, moins le volume des contenants (réservoirs/injecteurs/tuyauteries) est élevé. Au sein d'une même famille de molécules, la densité est relative à la masse molaire (une augmentation de la masse molaire entraîne en règle générale une augmentation de la densité).

I.4.2 L'enthalpie de formation

L'enthalpie standard de formation, notée ΔH_f , correspond à la variation d'enthalpie pendant la réaction de formation d'un composé chimique à partir de corps simples, purs et standards à une température donnée. Sa valeur est liée à la nature de la molécule (type de liaisons et nature des atomes). L'enthalpie de formation permet de rendre compte de l'énergie et de la température dégagées lors de la combustion de la molécule. L'énergie libérée par la combustion résulte de la différence entre l'enthalpie de formation du propergol et la somme des enthalpies de formation des produits de combustion.

I.5 Ariane 5

Le lanceur européen Ariane 5, développé par l'Agence Spatiale Européenne (ESA) et le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES), est utilisé pour placer en orbite géostationnaire des satellites de télécommunication et pour ravitailler la Station Spatiale Internationale (ISS). Le lanceur européen existe en deux versions : Ariane 5 ES et Ariane 5 ECA. Chacune d'entre elles joue un rôle précis : la version ES sert par exemple aux missions ATV (Automated Transfer Vehicle) à destination de l'ISS et la version ECA permet, quant à elle, le placement d'un à deux satellites en orbite géostationnaire.

Le lanceur Ariane 5 (Figure I.5) est composé de deux étages d'accélération à poudre (EAP) situés de chaque côté de l'étage principal cryogénique (EPC). Ces EAP, d'une hauteur de 31,6 m et chargés de 240 tonnes de propergol chacun, assurent 90% de la poussée au décollage. Pour des raisons de fiabilité, le moteur Vulcain 2 de l'étage cryogénique est mis en route en premier puis les boosters solides sont allumés. L'EPC, d'une hauteur de 30 m, est rempli de 174 tonnes de propergol. Il n'assure que 10% de la poussée totale lors du décollage mais va fonctionner pendant presque toute la durée du décollage. Deux minutes après, le lanceur se sépare des EAP qui ont achevé leur

mission. Peu de temps après, la coiffe se sépare en deux et l'étage supérieur se dissocie de l'étage principal cryogénique (ESC) qui entre alors en action. L'ESC sert principalement à corriger la trajectoire pour positionner correctement la charge utile en orbite. Avec une hauteur totale de 52 m et une masse de 780 tonnes, Ariane 5 ECA est le lanceur de la génération Ariane 5 ayant effectué le plus de lancements.

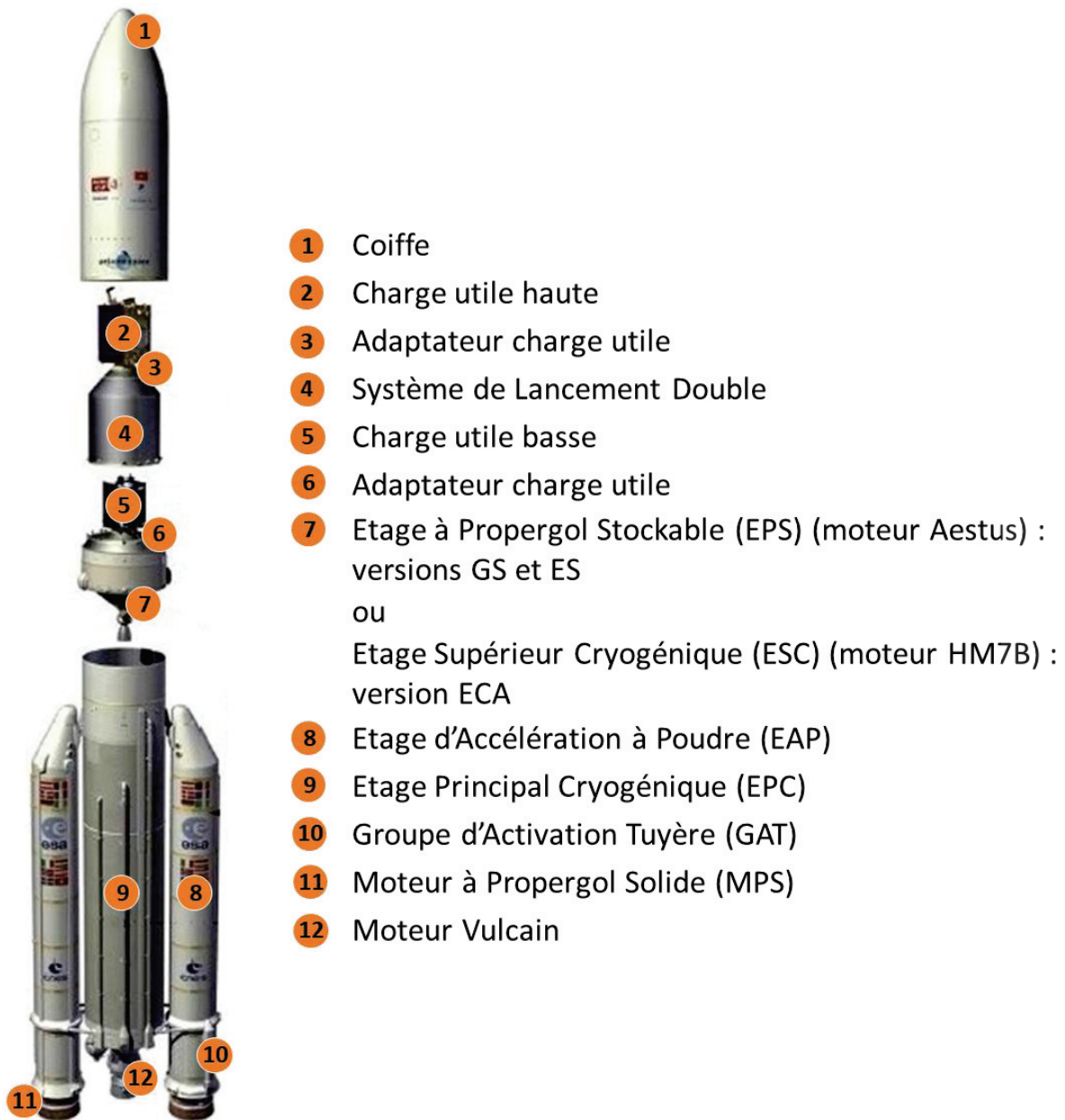


Figure I.5 : Vue éclatée d'Ariane 5

Actuellement, les lanceurs sont limités par les performances des ergols. A titre d'exemple, la masse d'ergols nécessaires au décollage du lanceur Ariane 5 représente 90% de la masse totale du lanceur. Il est donc plus que jamais nécessaire d'améliorer les performances des lanceurs et de développer de nouveaux propergols plus puissants permettant de faire concurrence aux grands acteurs mondiaux.

I.6 REACH et les hydrazines spatiales

Les hydrazines (N_2H_4 , MMH ou UDMH) sont largement utilisées dans le secteur aérospatial comme ergols stockables. Elles sont employées sous forme de monoergol par dégradation sur lit catalytique pour la correction de trajectoires des satellites ou associées au peroxyde d'azote sous forme de biergol dans les lanceurs (quatrième étage de Soyouz ou étage à propergol stockable d'Ariane 5 ES). Les hydrazines étaient auparavant aussi utilisées pour effectuer l'annuelle remontée en orbite de l'ISS.

Les hydrazines présentent de nombreux avantages. Tout d'abord, elles sont liquides à température ambiante et peuvent être utilisées dans une grande gamme de température. Ensuite, leur densité proche de l'eau permet un stockage plus facile que celui des ergols cryogéniques. Enfin, les propergols à base d'hydrazines sont très fiables et permettent de réaliser des opérations très précises comme des manœuvres d'approches.

Malgré leurs avantages, les hydrazines sont des composés toxiques pour l'humain et l'environnement : elles sont classées comme substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR). Leur manipulation requiert donc des précautions importantes. Le remplissage des réservoirs doit être effectué en scaphandre de façon à éviter tout risque de contamination. Cette toxicité engendre des coûts de manipulation très élevés et d'énormes contraintes logistiques.

Actuellement, les hydrazines sont menacées par la réglementation REACH. Cette réglementation vise tous les secteurs utilisant ou produisant des composés chimiques. Le 20 juin 2011, l'hydrazine N_2H_4 a été ajoutée par l'Agence Européenne des produits Chimiques (ECHA) à la liste de candidats des substances extrêmement préoccupantes (SVHC). Cela signifie qu'il est possible, à terme, que son utilisation et sa production soient formellement interdite en propulsion spatiale dans l'Union Européenne.

En plus de leurs performances propulsives limitées, les hydrazines présentent une toxicité importante qui nous pousse aujourd'hui à développer de nouveaux ergols plus respectueux de l'environnement et dont les performances sont en rupture avec les technologies actuelles.

I.7 HEM et HEDM

I.7.1 Généralités

Une nouvelle famille de composés chimiques vise à répondre à ce besoin : les HEDM (High Energy Density Materials). Les HEM (High Energy Materials) englobent tous les composés chimiques possédant des groupements procurant des propriétés explosives, dit explosophores, et capables de libérer de grandes quantités d'énergie lors de leur décomposition. Concernant les HEDM, il n'y a pas actuellement de définition officielle les concernant mais ces derniers représentent une version améliorée des HEM. Les tutelles de ce projet de recherche, à savoir ArianeGroup et le CNES, s'accordent à les définir comme des composés qui permettraient un gain en performances (I_{sp} et ΔH_f) significatif comparé aux propergols utilisés aujourd'hui. L'objectif est de se diriger vers des composés ayant une densité similaire aux propergols solides et une impulsion spécifique équivalente ou supérieure aux propergols cryogéniques.

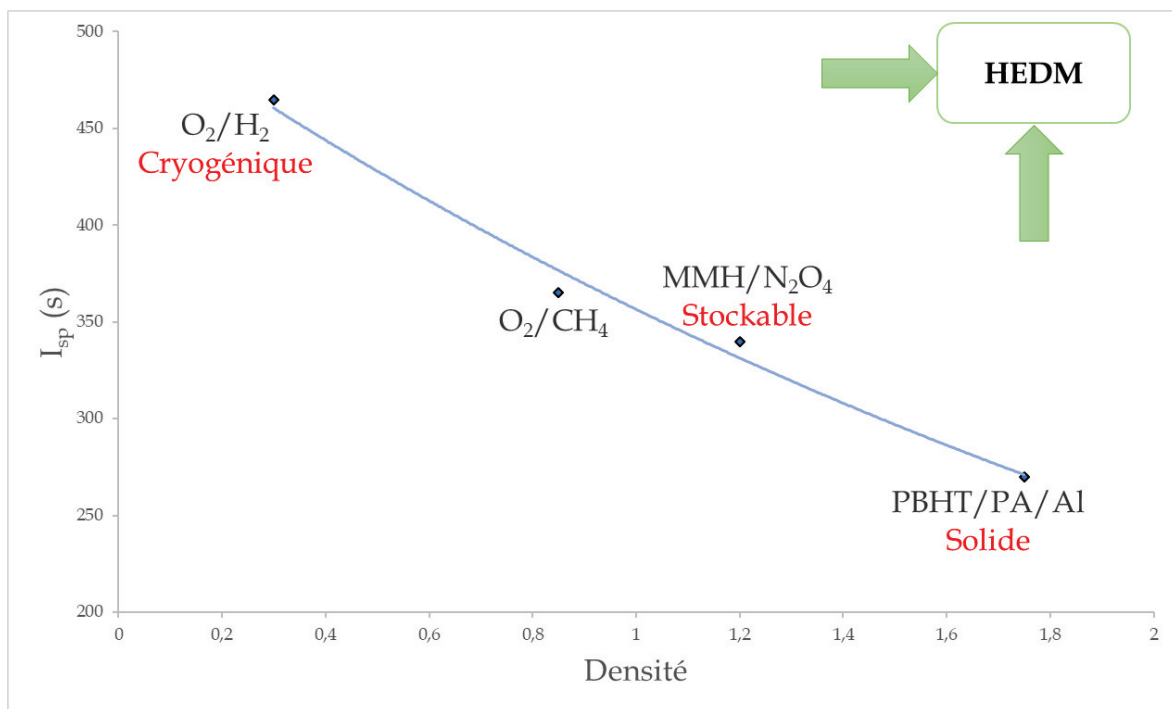


Figure I.6 : Performances attendues des HEDM

L'important écart énergétique entre les actuels HEM et les HEDM peut être franchi en jouant sur divers paramètres dont :

- L'enthalpie de formation de la molécule ;
- La nature des atomes et des liaisons constituant la molécule (et donc des gaz générés lors de la décomposition) ;
- La nature de la structure (cyclique ou aliphatique).

Cependant, le design de nouveaux HEDM utilisables en propulsion ne se limite pas à une amélioration des valeurs d'impulsion spécifique et de densité. Plusieurs propriétés doivent entrer en considération comme la sensibilité, la stabilité ou encore la vitesse de combustion.

Le TNT, le RDX ou encore le HMX sont largement utilisés de nos jours dans la formulation d'explosifs (Figure I.7). Cependant, il a été montré que ces composés libèrent d'importantes quantités de produits toxiques pour l'environnement et l'être humain (nitrosos, nitrites, ...).^[1] D'autres molécules plus complexes comme le CL-20 ou l'octanitrocubane possèdent des densités et des énergies de détonation encore plus intéressantes, mais leur synthèse reste trop coûteuse (Figure I.8 & Tableau I-1).^[2,3]

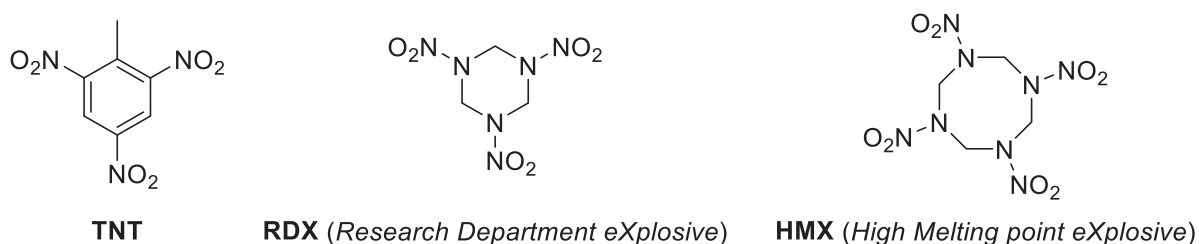


Figure I.7 : Exemple d'HEM traditionnels

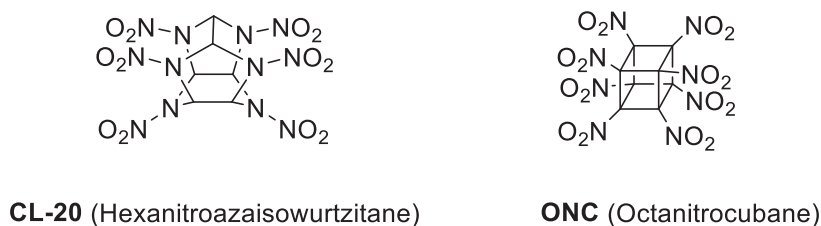


Figure I.8 : Composés polynitrés à forte densité

Tableau I-1 : Densité et vitesse de détonation des explosifs nitrés

	d	Vitesse de détonation (km/s)
TNT	1,6	7,0
RDX	1,8	8,8
HMX	1,9	9,1
CL20	2,0	9,4
ONC	2,1	10,1

I.7.2 Les HEDM polyazotés

Les composés polyazotés sont depuis quelques années au cœur de la problématique HEDM. Les calculs théoriques réalisés au Centre de Recherche du Bouchet (ArianeGroup) montrent des molécules avec une forte enthalpie de formation, de très fortes poussés et des impulsions spécifiques en rupture avec les technologies actuelles. Ces performances s'expliquent par l'importante différence d'énergie entre la liaison N-N simple et la liaison N≡N triple (gap 60% plus élevé que celui du carbone).^[4] Les gaz produits lors de la décomposition des molécules polyazotées sont essentiellement du diazote, thermodynamiquement très stable, inerte chimiquement et produisant de grandes quantités d'énergies sous forme de chaleur. Le rapport entre l'énergie de liaison et le nombre de liaisons montre en effet que, contrairement au carbone, l'énergie propre à chaque liaison azotée augmente avec le nombre total de liaisons (Figure I.9). Autrement dit, le passage d'une liaison azotée simple à une liaison azotée triple est très favorable énergétiquement. Enfin, la majorité des recherches portant sur les molécules énergétiques polyazotées ont montré que l'augmentation du pourcentage d'azote corrélait avec une augmentation de l'enthalpie de formation.

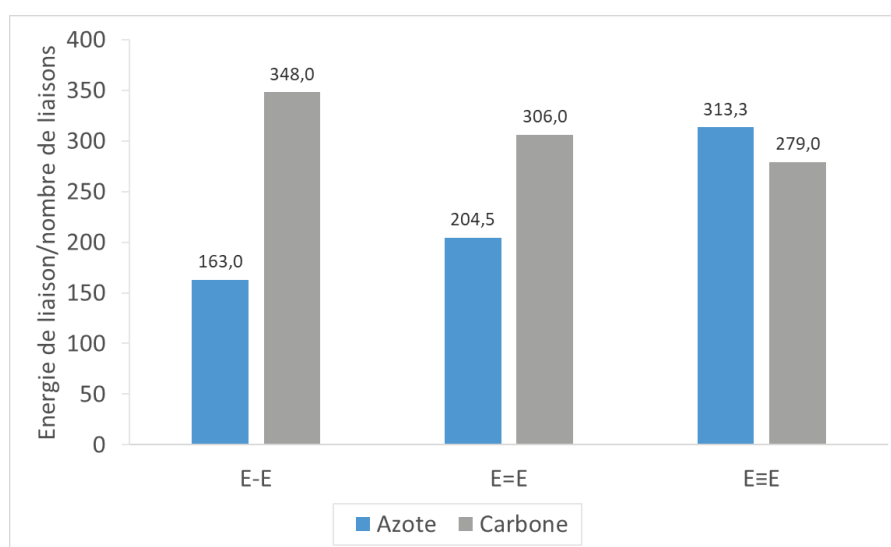


Figure I.9 : Comparaison des rapports énergie de liaison/nombre de liaisons du carbone et de l'azote

L'objectif pour la conception de propergols polyazotés consiste donc à maximiser le nombre de liaisons N-N simples au sein d'une molécule cyclique et à diminuer au maximum le taux de carbone.

Ces calculs préliminaires ont permis aux tutelles de ce projet de recherche de définir ensemble deux structures d'intérêt possédant toutes les caractéristiques théoriques nécessaires (I_{sp} , ΔH_f et densité) (Figure I.10).



Figure I.10 : Cibles HEDM polyazotées

I.7.3 Une chimie très peu référencée

Les structures envisagées par la chimie théorique ne sont malheureusement pas accessibles avec les moyens et les connaissances actuelles de la chimie de synthèse. L'étude théorique de cette chimie a permis de définir des cibles en prenant en compte uniquement les contraintes quantiques. Cependant, la chimie de laboratoire est beaucoup plus restrictive. Tout d'abord, la réactivité de l'atome d'azote n'est pas aussi variée que celle du carbone et peu de similitudes existent entre les deux atomes. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles méthodologies de formation de liaisons N-N. La synthèse de ces cibles représente un véritable défi et les méthodes d'analyses de composés à squelette polyazoté sont encore très peu accessibles voire inexistantes. Enfin, l'accès à de telles structures azotées implique le passage par des intermédiaires pour la plupart inconnus et dont la stabilité pourra s'avérer contraignante.

La deuxième partie de ce premier chapitre sera donc consacrée à une étude bibliographique recensant les voies de synthèses existantes permettant la création de liaisons N-N.

I.8 Formation de liaisons N-N

I.8.1 Les sels de diazonium

Les sels de diazonium font partie des groupes fonctionnels les plus utilisés en chimie organique. Ils sont habituellement obtenus par le traitement d'amines primaires avec du nitrite de sodium en milieu acide. Leur notoriété provient de l'industrie des colorants qui les utilise encore aujourd'hui en très grandes quantités comme précurseur pour la synthèse de composés diazoïques. Les sels de diazonium sont de très bons électrophiles et ces derniers peuvent être utilisés pour la synthèse de molécules polyazotées, comme démontré par Horwitz *et al.* à la fin des années 50.^[5] Les auteurs décrivent l'addition de sels de diazonium en milieu basique sur des hydrazines diacylées (Schéma I.11). Malheureusement, les seules caractérisations réalisées sur ces composés sont des analyses élémentaires.

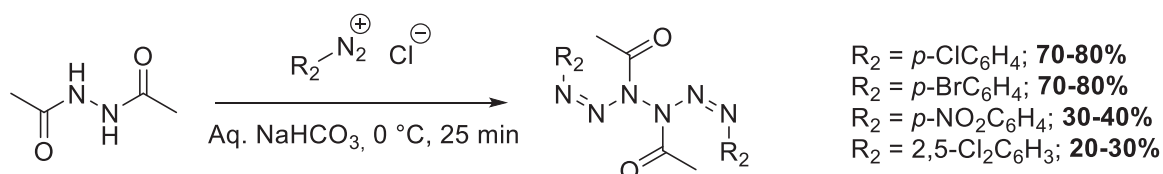


Schéma I.11 : Synthèse d'hexazadiènes par addition de sels de diazonium

Plus récemment, Almerico *et al.* ont décrit l'utilisation de sels de diazonium comme intermédiaires pour la synthèse de tétrazines.^[6] A partir de différents pyrazoles, les auteurs mettent en évidence la cyclisation intramoléculaire du sel de diazonium formé *in-situ* (Schéma I.12). Cette réactivité, similaire à celle observée par Horwitz *et al.*, permet l'insertion d'un atome d'azote et la création d'un enchainement à 4 azotes en une seule étape.

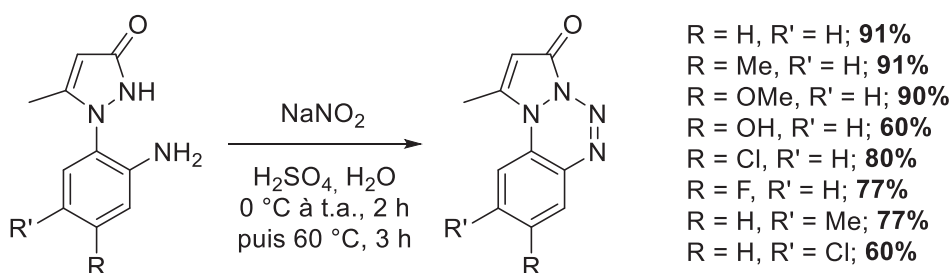


Schéma I.12 : Synthèse de tétrazines par cyclisation intramoléculaire de sels de diazonium

Des réactions similaires peuvent être effectuées en version acyclique tel que décrit par l'équipe d'Ivashkevich.^[7] Dans cette publication, les auteurs réalisent la synthèse de l'intermédiaire diazonium avec un demi équivalent de nitrite de sodium

dont la réaction avec le 5-aminotétrazole permet d'accéder aux triazènes correspondants avec d'excellents rendements.

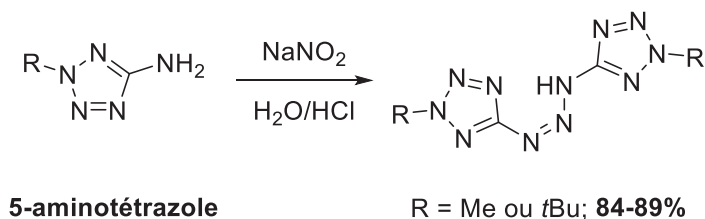


Schéma I.13 : Synthèse de triazènes à partir de sels de diazonium

Des travaux similaires de Wang *et al.*^[8] décrivent l'activation du triazène en présence d'EDCI (1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide) (Schéma I.14). Les auteurs parviennent même à obtenir une structure cristalline du pentazadiène. Les données de sensibilité expérimentales recueillies rendent compte de composés très sensibles détonant aux chocs à partir de 0,25 J mais possédant des enthalpies de formation très élevées.

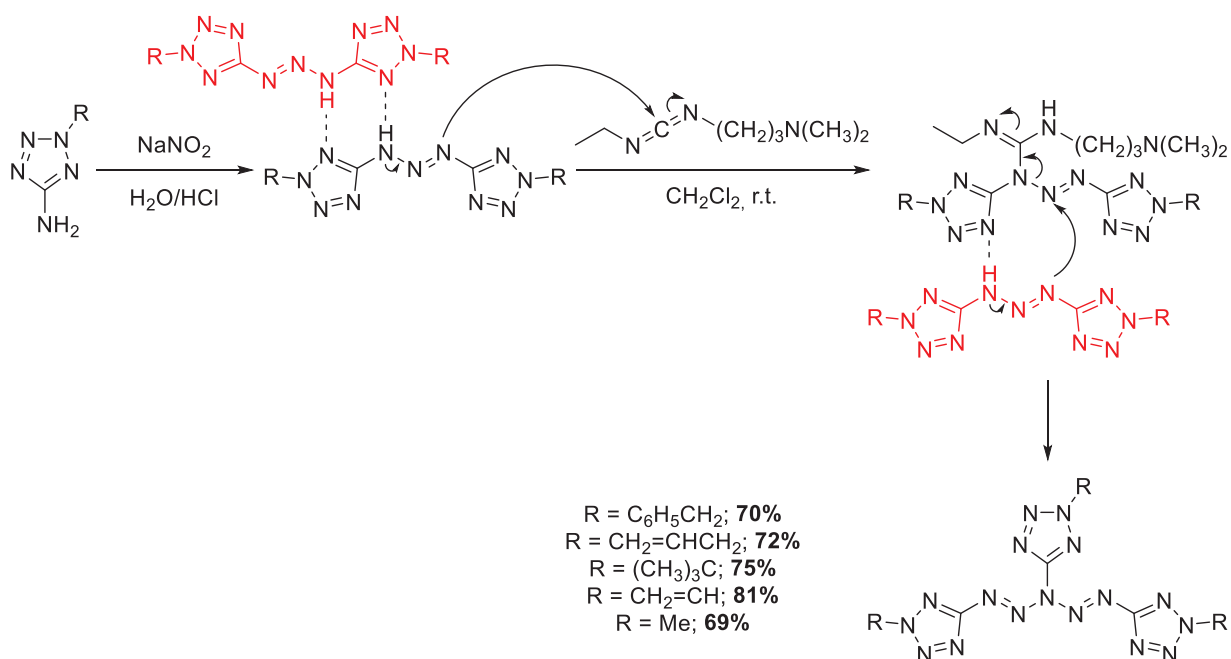


Schéma I.14 : Synthèse de pentazadiène

I.8.2 Le groupement nitro

Largement répandu dans les explosifs modernes comme le TNT, le groupement nitro peut servir de précurseur pour la création de liaisons N-N. Il peut soit être incorporé via des réactions de nitrations, soit obtenu par oxydation d'amines primaires.^[9] Deux publications des années 80 décrivent son utilisation comme intermédiaire pour la synthèse de cycles azotés.

Dans le premier exemple de Defusso *et al.*,^[10] les substrats aromatiques nitrés α -halogénés réagissent favorablement à la cyclisation du système pour donner le bicyclic (Schéma I.15). Les auteurs montrent aussi que le choix de l'hydrazine est crucial. Dans le cas d'hydrazines portant un groupement carbamate, l'addition ne se produit pas à cause du manque de nucléophilie dû au groupement électroattracteur. D'autre part, dans le cas de la MMH, l'azote le plus nucléophile étant celui portant le méthyle, le substrat obtenu lors de la première étape ne se prête pas à la cyclisation.

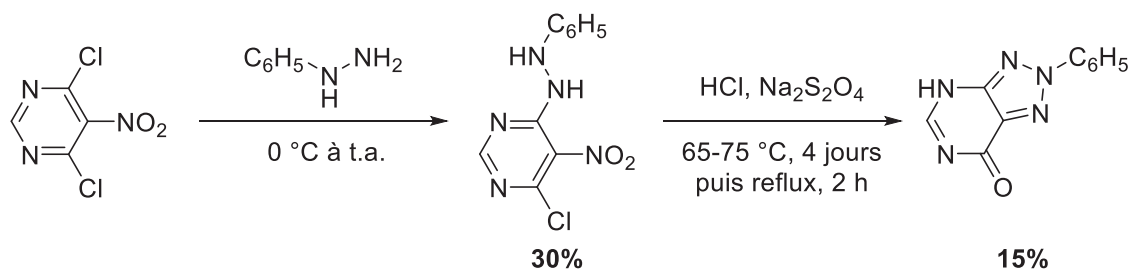


Schéma I.15 : Synthèse de triazole par réaction du groupement nitro

Les groupements nitros sont aussi connus dans la littérature comme précurseurs de tétrazines. Les travaux de Boulton de 1985 décrivent cette voie de synthèse.^[11] Le groupement nitro est dans un premier temps réduit par hydrogénation (Schéma I.16). L'acide nitreux réagit ensuite pour former le sel de diazonium qui cyclise pour donner une tétrazine.

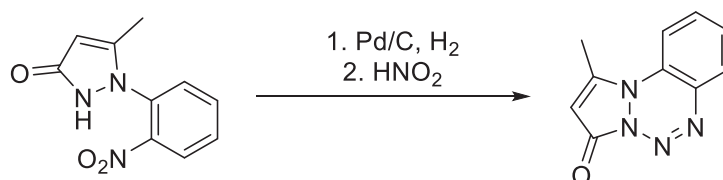


Schéma I.16 : Formation d'une tétrazine à partir du groupement nitro

I.8.3 Le groupement nitroso

Le groupement nitroso et en particulier les *N*-nitroso, sont principalement connus pour leur toxicité vis-à-vis de l'être humain et de l'environnement.^[12] La majorité de ces composés sont cancérigènes. Cependant, les nitrosos sont de bons électrophiles et peuvent être des intermédiaires très intéressants pour la synthèse de dipôles à 3 azotes appelés azimines.

Les premiers travaux faisant état de la réactivité des nitrosos sur des motifs azotés date de 1972.^[13] Kerber décrit alors la réaction de la 4-nitroso-*N,N*-diméthylaniline sur le sel d'indazolinone (Schéma I.17). L'azimine obtenue se réarrange par la suite pour donner une azimine cyclique plus stable due à l'aromaticité

du système formé. Les auteurs émettent l'hypothèse que ce réarrangement doit probablement se faire *via* un intermédiaire triaziridine.

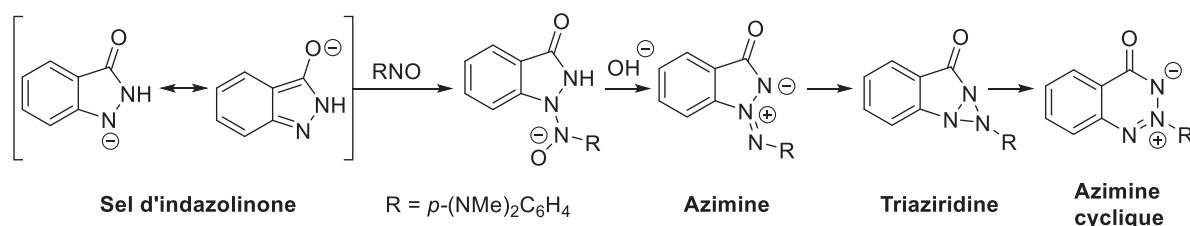


Schéma I.17 : Addition d'un nitroso sur un sel d'indazolinone

Presque 20 ans plus tard, l'équipe de Boulton réitère ces mêmes manipulations.^[14] Les auteurs changent alors légèrement la nature du groupement R pour obtenir la structure de l'azimine par diffraction des rayons X (Schéma I.18). La structure obtenue montre que l'azimine ne subit aucun réarrangement tel que décrit par Kerber et que le composé synthétisé lors de cette réaction est bien l'azimine aliphatique.

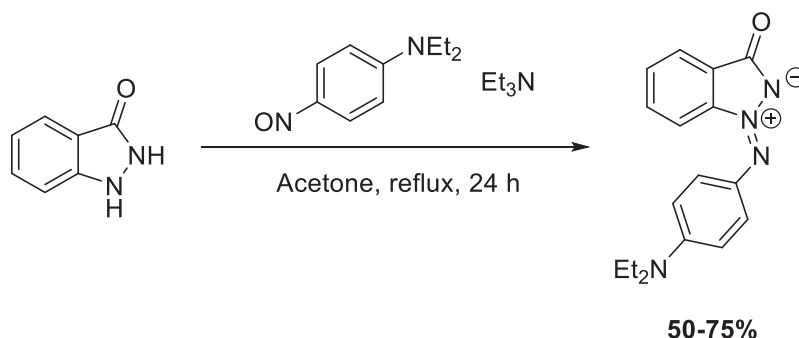


Schéma I.18 : Synthèse d'azimines aliphatiques par nitrosation

Au début des années 90, une équipe anglaise et une équipe allemande étudient la réactivité des groupements nitrosos par cycloaddition [3+2] sur une azométhinimine (le dipôle précurseur est obtenu par réaction entre l'hexafluoroacétone azine et le 2-méthylepropène à température ambiante).^[15] A partir de différents nitrosos, ils parviennent alors à obtenir quelques azimines. Le groupe de Burger parvient même à cycliser le dipôle azimine par irradiation UV pour former la triaziridine correspondante (Schéma I.19).^[16] Les tests de stabilité montrent que les triaziridines sont stables jusqu'à 100 °C, température à laquelle l'ouverture du cycle se produit conduisant à la formation de l'azimine cyclique. La grande stabilité du cycle triaziridine est probablement due à la présence des groupement CF₃ qui stabilisent la structure par effet attracteur inductif.

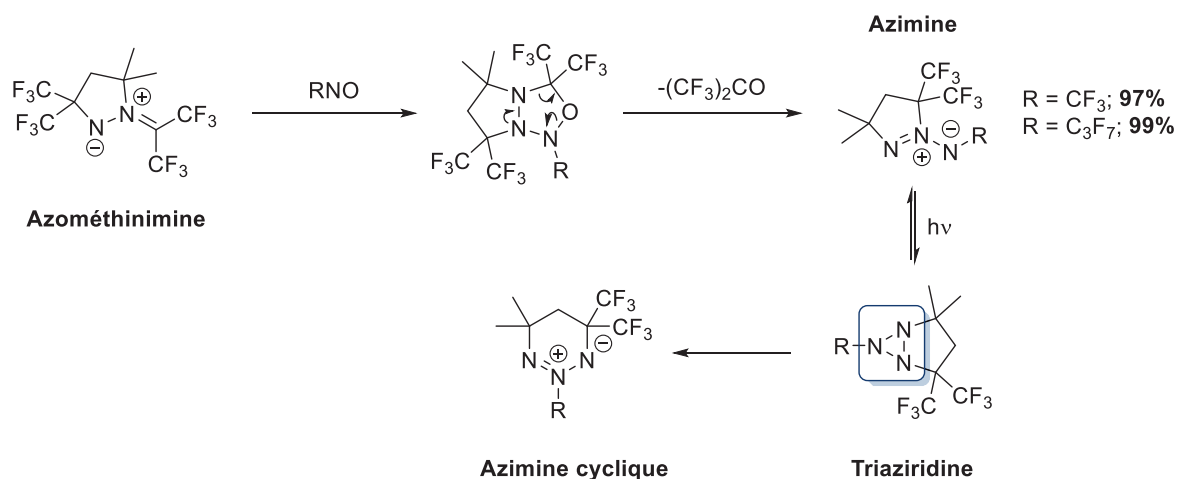


Schéma I.19 : Réaction des nitrosos par cycloaddition [3+2]

Les nitrosos peuvent aussi être utilisés pour accéder à des hétérocycles polyazotés comme des triazoles. Dans cette publication de 2004,^[17] le groupe d'Ivanov réalise la cyclisation intramoléculaire d'un nitroso par action de la soude et de l'hexacyanoferrate de potassium. Ils parviennent à obtenir le triazole *N*-oxyde en seulement une étape (Schéma I.20). La caractérisation effectuée par les auteurs reste cependant assez sommaire : seules une analyse par spectroscopie de masse et une analyse élémentaire sont présentes pour chaque composé.

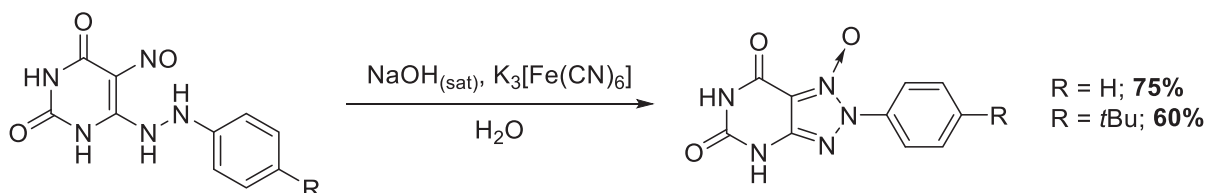


Schéma I.20 : Formation de triazoles *N*-oxyde

I.8.4 Les azotures

Les azotures font partie des groupements explosophores fréquemment utilisés en synthèse organique pour la synthèse de triazoles par réaction click^[18] ou pour la génération de nitrènes.^[19] La fonction azoture est le plus souvent incorporée par substitution nucléophile d'un halogène par NaN₃ ou par traitement d'hydrazines à l'acide nitreux.

Dans cette publication de 1979,^[20] Lovelette décrit la synthèse d'un tétrazole bicyclique par cyclisation intramoléculaire de l'azoture (Schéma I.21).

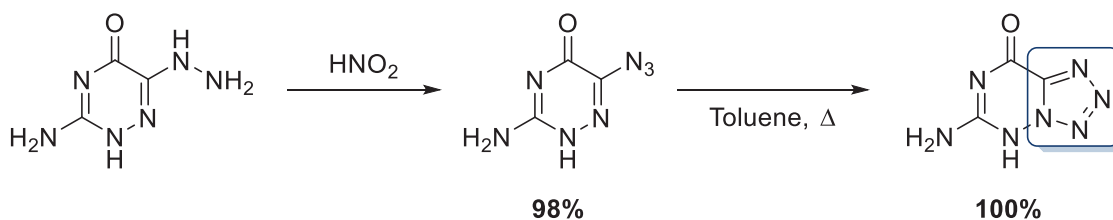


Schéma I.21 : Synthèse de tétrazole par cyclisation de l'azoture

Une réactivité similaire a été observée par Wang *et coll.* ;^[21] les auteurs montrent que la cyclisation de l'azoture peut aussi être effectuée en condition acide (Schéma I.22). Les rendements obtenus sont beaucoup plus faibles que ceux obtenus par Lovelette.

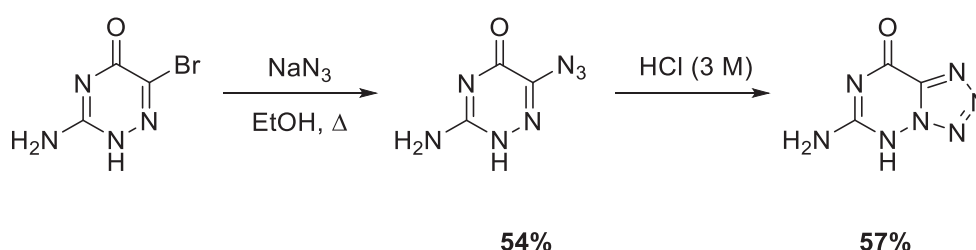


Schéma I.22 : Voie alternative de cyclisation de l'azoture

Cette réactivité très spécifique a été utilisé par l'équipe allemande de Klapötke pour réaliser la synthèse du K₂DNABT (Schéma I.23).^[22] Ce composé a notamment été candidat au remplacement de l'azoture de plomb, fortement toxique, en tant qu'explosif primaire. Les propriétés physiques de détonation démontrées expérimentalement et sa faible toxicité font du K₂DNABT un excellent candidat.

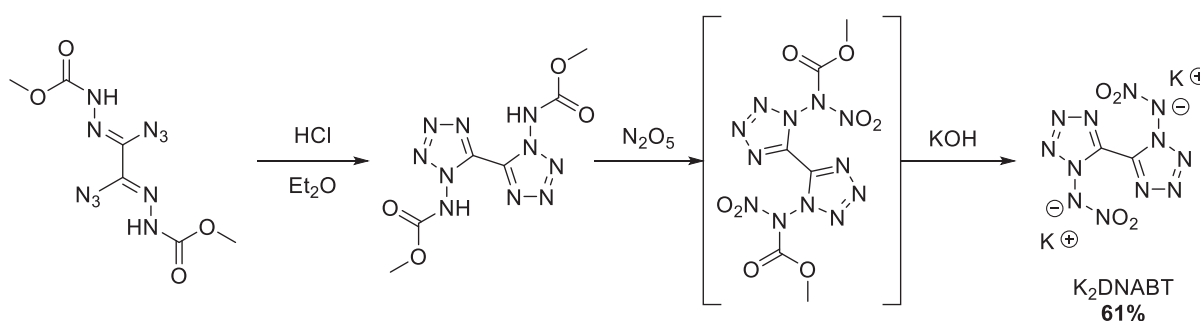


Schéma I.23 : Synthèse du K₂DNABT

I.8.5 Les urées

Très peu de réactions permettant de former des liaisons azotées impliquent les urées. Le réarrangement d'Hofmann est pourtant relativement bien décrit dans la littérature et permet d'obtenir des amines à partir d'amides primaires et en présence d'un halogène (I₂, Br₂). Comme décrit par Happer *et coll.* à la fin des années 60,^[23] il est

possible d'effectuer ce même réarrangement à partir d'urées pour obtenir des hydrazines ou même des triazanes. Après traitement de l'urée au diiode, l'isocyanate formé réagit avec l'alcool ou l'ammoniaque pour former le triazane (Schéma I.24).

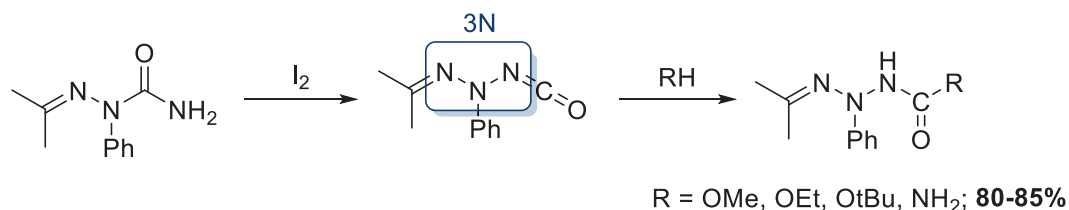


Schéma I.24 : Réarrangement d'Hofmann à partir d'urées

I.8.6 Les oxaziridines

Les oxaziridines, cycles à 3 atomes composés d'un atome d'oxygène, d'un atome d'azote et d'un carbone, sont des électrophiles qui permettent de transférer un atome d'azote portant un groupement R en une seule étape. Même si leur synthèse reste parfois délicate, leur forte réactivité en fait des électrophiles de choix. Les oxaziridines sont en général obtenues par oxydation d'imines par des peroxydes.^[24]

En 1966, Schmitz *et al.* décrivent pour la première fois l'homologation d'une chaîne azotée en faisant réagir une oxaziridine sur la monométhylhydrazine (Schéma I.25).^[25] Ils obtiennent alors le triazane avec 30% de rendement.

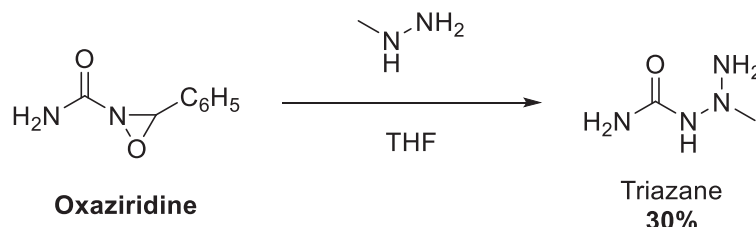


Schéma I.25 : Réaction de l'oxaziridine sur la MMH

Dans les années 90, Vidal *et al.* sont parvenus à obtenir d'excellents rendements lors de l'addition d'une oxaziridine sur la morpholine (Schéma I.26).^[26] L'ajout du groupement nitrile en position *para* de l'aromatique renforce très certainement l'électrophilie de l'oxaziridine, permettant d'améliorer sa réactivité.

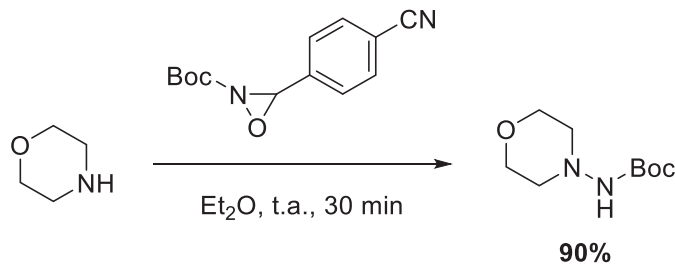


Schéma I.26 : Amination de la morpholine

Armstrong *et al.* ont montré qu'il était possible de réaliser un double transfert en traitant des amines primaires avec un excès d'oxaziridine (Schéma I.27).^[27] Cette réaction secondaire observée permet d'accéder à des triazanes à partir d'amines primaires en seulement une étape mais avec de faibles rendements.

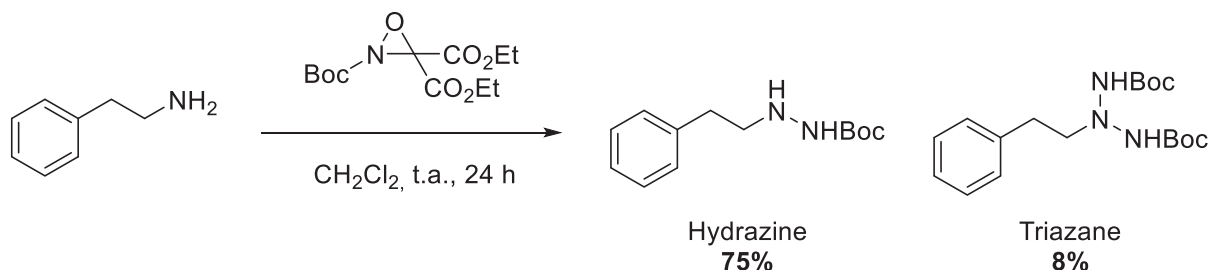


Schéma I.27 : Synthèse d'hydrazine et de triazane par double addition d'oxaziridine

Enfin, de récents travaux menés au sein du laboratoire par Aurore Glowacki ont eu pour objectif l'optimisation de ce double transfert du groupement NHBoc à partir de la benzylamine.^[28] Le traitement avec 2 équivalents d'oxaziridine a permis d'obtenir le triazane correspondant avec un bien meilleur rendement qu'Armstrong (Schéma I.28).

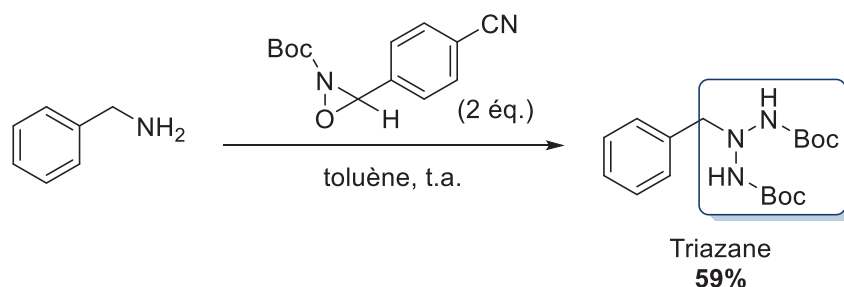


Schéma I.28 : Synthèse de triazane par double transfert d'un groupement « NHBoc »

I.8.7 Les nitrènes

Les nitrènes sont les équivalents azotés des carbènes. De la même façon que les carbènes, les nitrènes possèdent deux états électroniques, l'état singulet et l'état triplet qui est l'état fondamental. Habituellement, les nitrènes sont générés par thermolyse ou photolyse des azotures.^[29]

Comme démontré par Kerber *et al.* dans cette publication de 1972,^[30] les nitrènes peuvent servir d'intermédiaire pour la formation d'azimines cycliques. Les auteurs parviennent à isoler le produit désiré en irradiant l'azoture mais décrivent cependant les azimines comme étant instables dans les conditions réactionnelles utilisées.

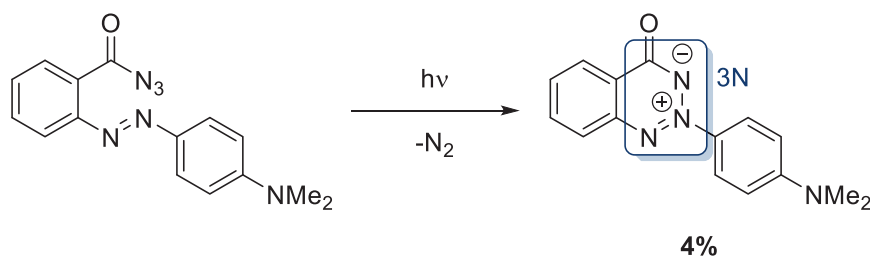


Schéma I.29 : Synthèse d'azimine cyclique par Kerber

Un autre exemple de la littérature daté de la même année montre la génération d'un nitrène par thermolyse.^[31] Les auteurs synthétisent dans un premier temps l'azoture par azidation de la 1,1-dibenzylhydrazine (Schéma I.30). Dans un second temps, le nitrène est généré par thermolyse et piégé par un azo pour former l'azimine.

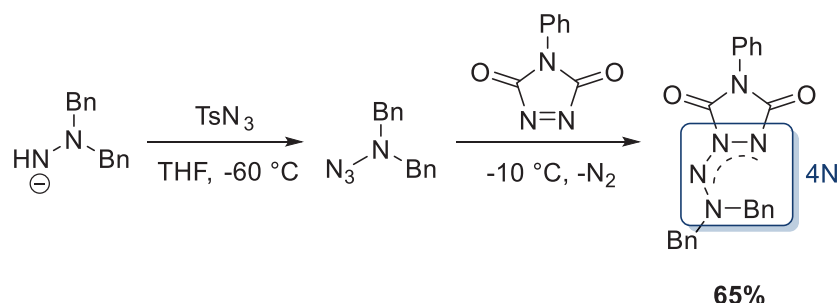


Schéma I.30 : Synthèse d'azimine par thermolyse d'azoture

L'équipe de Prados a montré dans les années 80 qu'il était possible de cycliser des azines *via* la réaction d'Hemetsberger pour former des bi-indazoles.^[32] A partir d'aldéhydes ou de cétones, il est possible de former l'azine par double condensation de l'hydrazine en milieu acide (Schéma I.31). Le nitrène est ensuite généré par thermolyse comme décrit sur ce type de substrat par Takimoto *et coll.* en 1964.^[33] Les auteurs parviennent à obtenir une grande variété de bi-indazoles avec des très bons rendements.

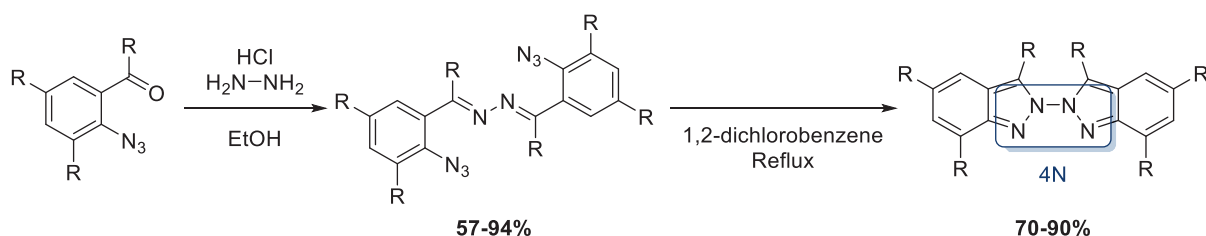


Schéma I.31 : Synthèse de bi-indazoles par réaction d'Hemetsberger

La photolyse et la thermolyse sont les méthodes les plus classiques pour générer des nitrènes. Cependant, il est aussi possible de les générer par oxydation au $Pb(OAc)_4$ comme le montrent Dreiding *et coll.*^[34] dans cette publication de 1977. Les auteurs

décrivent la réaction entre un azo et un nitrène généré à partir du *N*-aminophthalimide (Schéma I.32). Ils obtiennent plusieurs azimines avec des rendements intéressants. De plus, l'isomérisation de l'azo de départ semble jouer un rôle crucial : les réactions effectuées à partir d'azos *trans* fonctionnent beaucoup moins bien.

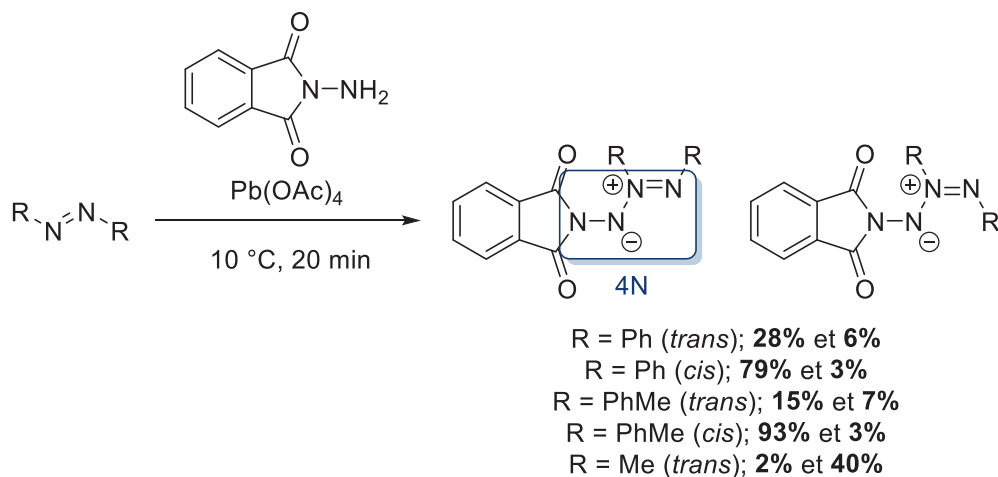


Schéma I.32 : Génération de nitrènes par le $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Ainsi, à partir de ces observations, l'équipe de Dreiding a reproduit la réaction précédente en utilisant un azo cyclique qui a donc une conformation *cis* bloquée.^[35] Le très bon rendement obtenu indique que l'attaque de l'azo sur le nitrène est très certainement facilitée dans cette conformation (Schéma I.33).

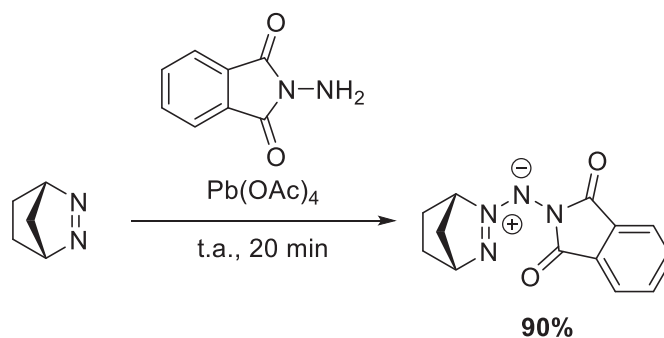


Schéma I.33 : Réactivité du nitrène en présence d'un azo cyclique

Cette stratégie de synthèse a notamment été utilisée par Tomilov *et al.* au début des années 2000 pour réaliser la synthèse d'azimines originales (Schéma I.34).^[36,37]

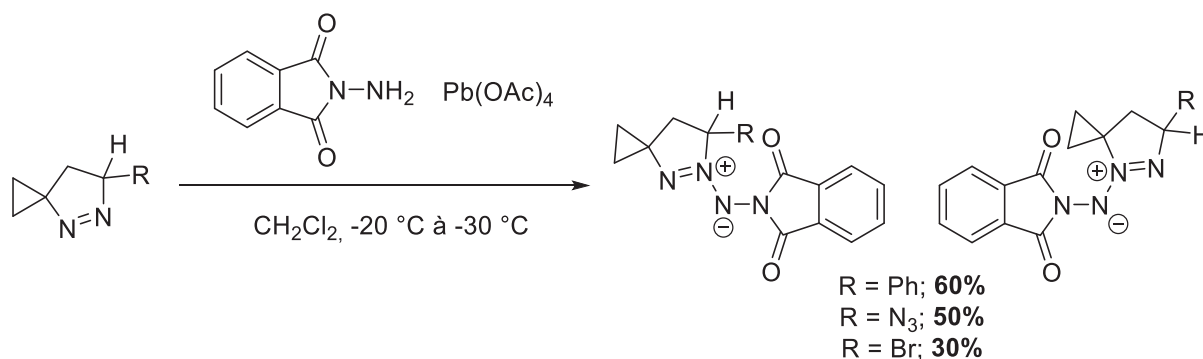


Schéma I.34 : Synthèse d'azimines par Tomilov *et al.*

Dreiding *et coll.* ont montré qu'il était aussi possible de générer des nitrènes à partir du groupement NIS (4-nitrobenzenesulfonyle) par traitement à la triéthylamine.^[38] Le nitrène réagit par la suite avec l'azo en conformation *cis* ou *trans* pour donner les azimines correspondantes (Schéma I.35). De la même façon que précédemment, la réaction est reproduite avec un azo bicyclique en conformation bloquée et permet aussi d'obtenir l'azimine.

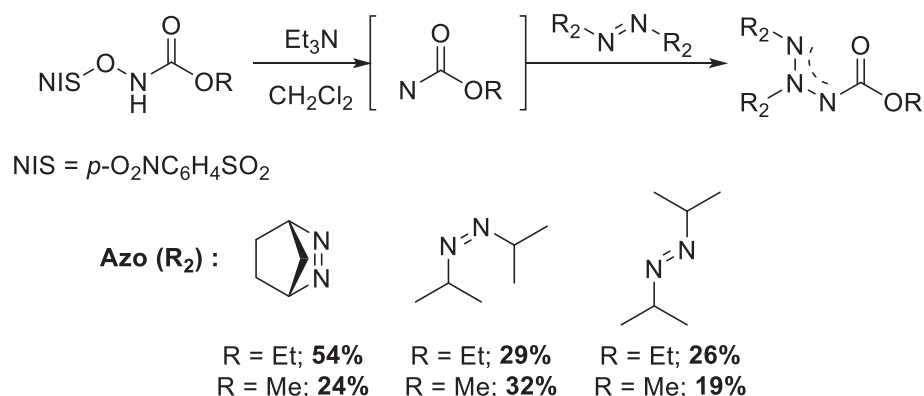


Schéma I.35 : Génération de nitrènes à partir d'hydroxylamine

Enfin, l'équipe de Prinzbach a développé dans les années 90 la synthèse de substrats permettant une proximité spatiale entre un azo et un azoture.^[39,40] En fonction de la conformation adoptée par le cycle carboné, plusieurs substrats ont été obtenus. L'irradiation conduit donc soit à la formation du bi-radical et donc au cyclopropane, soit à la génération du nitrène qui peut réagir avec l'azo ou former l'imine correspondante (Schéma I.36). Même si les rendements obtenus sont faibles, les auteurs de la publication sont parvenus à obtenir une preuve structurale de l'existence de la triaziridine par diffraction de rayons X (Figure I.37). C'est aujourd'hui la seule et unique preuve de l'existence de ce petit cycle totalement azotée.

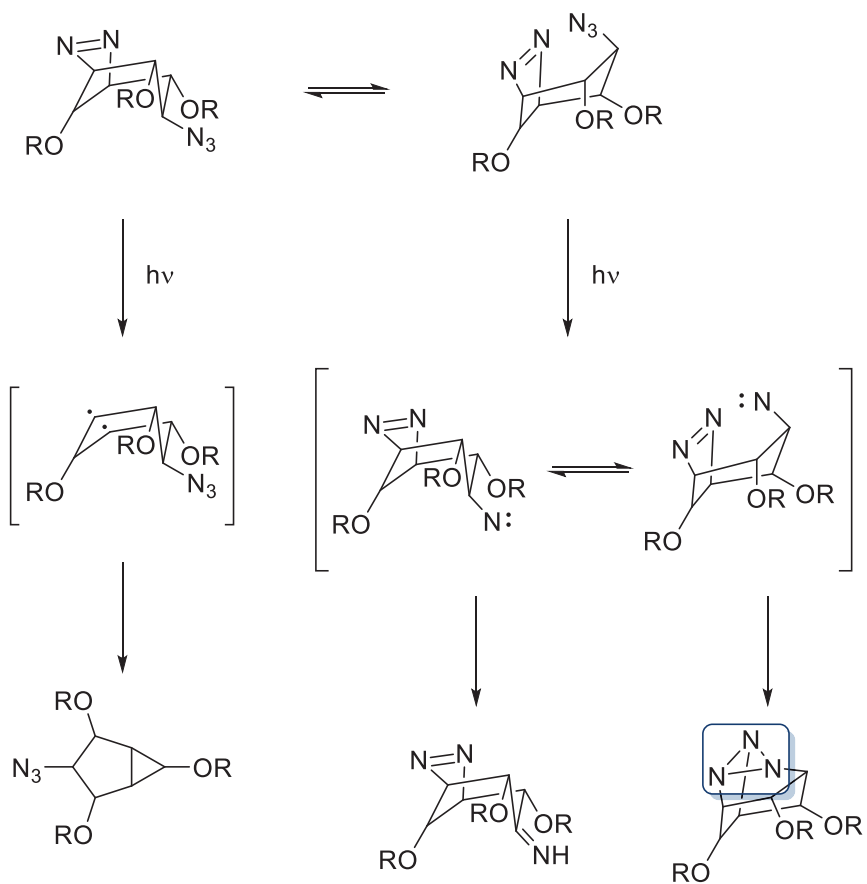


Schéma I.36 : Formation de triaziridine par cyclisation intramoléculaire d'un nitrène

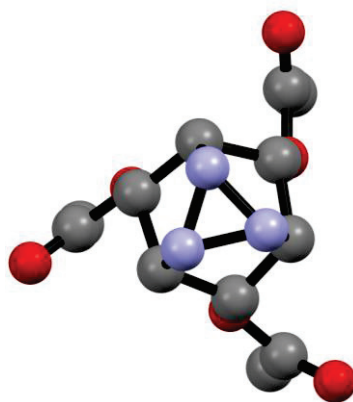


Figure I.37 : Structure cristallographique de la triaziridine

I.8.8 Intermédiaires soufrés

I.8.8.1 Dithizones

Les dithizones sont une classe de molécules dérivées de thiourées possédant une fonction azo d'un côté de l'agrafe C=S et de l'autre côté une fonction hydrazine. Ces molécules ont été le sujet d'étude d'une équipe coréenne dans les années 2000.

Dans cette première publication de 2004, Zhao *et al.* observent la réactivité des dithizones en présence de disulfure de carbone dans l'acétonitrile en milieu basique.^[41] Ils parviennent à obtenir le tétrazolthione, une structure cyclique à 4 atomes d'azotes, avec de très bons rendements (Schéma I.38). Une preuve structurale par DRX est apportée dans la publication mais les longueurs de liaisons N-N calculées grâce à la structure rendent compte de liaisons trop courtes pour les liaisons simples (1,32 Å contre 1,46 Å pour une liaison simple classique). Les auteurs eux-mêmes rendent compte d'un caractère correspondant plus à une double liaison.

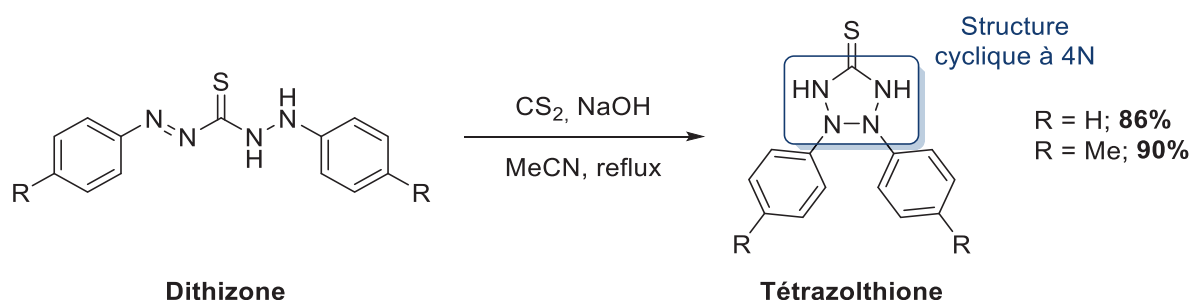


Schéma I.38 : Synthèse de tétrazolthiones

Un an après, la même équipe coréenne a montré qu'il était possible d'obtenir les mêmes composés par oxydation à l'eau oxygénée.^[42] Ils parviennent de nouveau à obtenir différentes tétrazolthiones avec, encore une fois, de très bons rendements (Schéma I.39). Néanmoins l'aspect des produits obtenus par Jian *et al.* (couleurs vives rouges) laissent penser qu'il ne s'agit pas du produit de cyclisation mais de l'azo symétrique qui résulterait de l'oxydation de l'hydrazine.

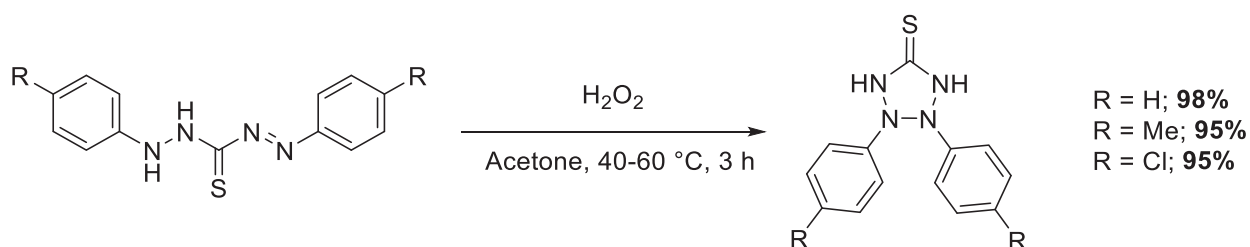


Schéma I.39 : Oxydation des dithizones

I.8.8.2 Sulfamides

Les sulfamides sont principalement connus pour être des précurseurs d'hydrazines. Ils sont obtenus par traitement d'amines primaires ou secondaires avec le chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) en présence d'un excès d'amine.^[43]

Comme le montre Ohme *et al.* dans cette publication de 1968,^[44] le traitement de ces composés par l'hypochlorite de sodium en milieu basique permet d'obtenir une hydrazine (Schéma I.40). Le produit obtenu suggère le passage par un intermédiaire cyclique de type thiadiaziridine qui, par hydrolyse, permet d'obtenir l'hydrazine correspondante. Les auteurs décrivent des rendements allant de 57% à 96% en fonction des groupements R.

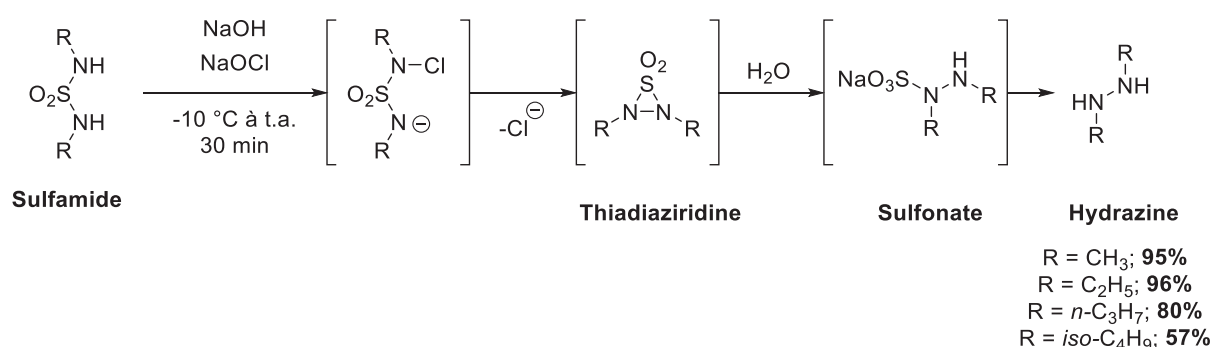


Schéma I.40 : Synthèse d'hydrazines à partir de sulfamides

Les cycles constitués uniquement d'hétéroatomes sont très peu référencés, et ce, même en tant qu'intermédiaires réactionnels. Au début des années 80, Timberlake *et al.* s'inspirent des travaux menés par la précédente équipe allemande.^[45] Ils parviennent alors à isoler l'intermédiaire thiadiaziridine par oxydation au *t*BuOCl du sulfamide. Leurs travaux mettent aussi en évidence l'effet de l'encombrement stérique des chaînes alkyles portées par les azotes : les forces de dispersion de London induites par ces groupements permettent de stabiliser le cycle. Les auteurs obtiennent finalement un rendement de 90% ainsi qu'une structure cristallographique à l'aide du groupement 1,1,3,3-tetraméthylbutyle (Schéma I.41).

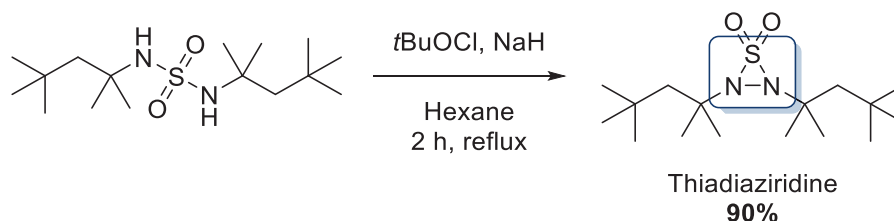


Schéma I.41 : Synthèse de thiadiaziridine

I.8.9 Réactivité des azos

Les azos peuvent réagir en tant qu'électrophiles en présence d'amines primaires ou secondaires pour former des enchainements linéaires à 3 azotes : les triazanes. Cette réactivité a été mise en évidence par Linke *et al.* au début des années 70.^[46] A partir du DEAD (diéthyle azodicarboxylate), ils réalisent l'addition de plusieurs amines cycliques (Schéma I.42).

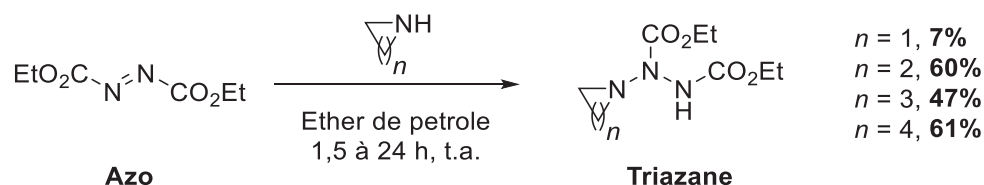


Schéma I.42 : Synthèse de triazanes par Linke *et al.*

En dehors de leurs travaux sur les nitrenes, l'équipe de Dreiding a aussi exploré la synthèse de triazanes par addition d'amines.^[47] En partant d'un azo similaire à celui utilisé par Linke *et al.*, le DIAD (diisopropyle azodicarboxylate), ils réalisent l'addition de diméthylamine, de diéthylamine et de différentes amines aromatiques. Les auteurs obtiennent les triazanes avec de très bons rendements (Schéma I.43).

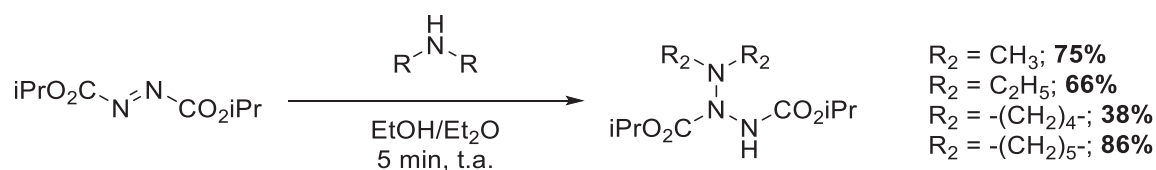


Schéma I.43 : Synthèse de triazanes à partir du DIAD

Enfin, plus récemment, Kanzian *et al.* ont montré qu'il était possible d'améliorer les rendements des synthèses de triazanes en employant des solvants comme l'acétonitrile (Schéma I.44).^[48]

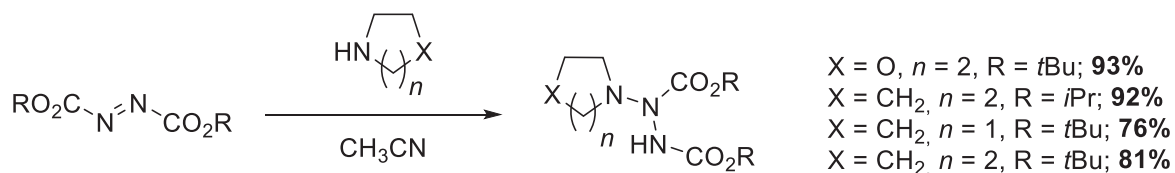


Schéma I.44 : Synthèse de triazanes par Kanzian *et al.*

D'autres nucléophiles comme les carbanions peuvent aussi s'additionner sur des azos comme le DTBAD (di-*tert*-butyle azodicarboxylate) ou le DEAD. Dans cet exemple de 1993, Natale *et coll.* mettent en évidence une réaction secondaire de double addition d'un motif azo sur un carbanion généré au LDA (Lithium Diisopropyle Amidure).^[49] Les auteurs constatent que l'utilisation du DTBAD conduit à la formation

d'un tétrazane. Cependant, lorsque le DTBAD est remplacé par du DEAD, l'analyse par spectrométrie de masse montre la disparition du groupement soufré. Il est donc postulé qu'une tétrazolidine est formée par cyclisation intramoléculaire et départ du groupement SO_2Ph (Schéma I.45).

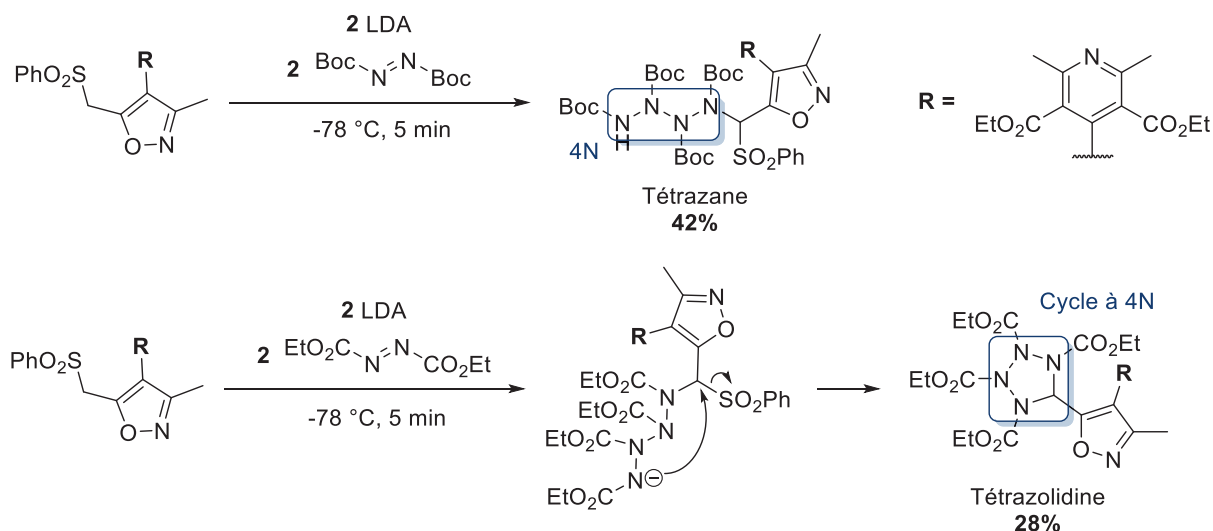


Schéma I.45 : Polyaddition d'azo et mécanisme supposé de formation de tétrazolidine

L'espèce active (i.e. bétaïne) générée lors de la première étape de la réaction de Mitsunobu, qui consiste à faire réagir l'azo avec la triphénylphosphine, est un excellent moyen de créer un intermédiaire réactif. Les auteurs décrivent la synthèse de tétrazines à l'aide de cette réactivité.^[50] L'azo réagit une première fois avec la triphénylphosphine pour former l'intermédiaire bétaïne dont la condensation avec un deuxième équivalent d'azo permet de former le tétrazane, qui s'additionne par la suite sur le bicycle. Après réarrangement et élimination d'oxyde de triphénylphosphine, la tétrazine est obtenue avec des rendements de 19% à 27% (Schéma I.46).

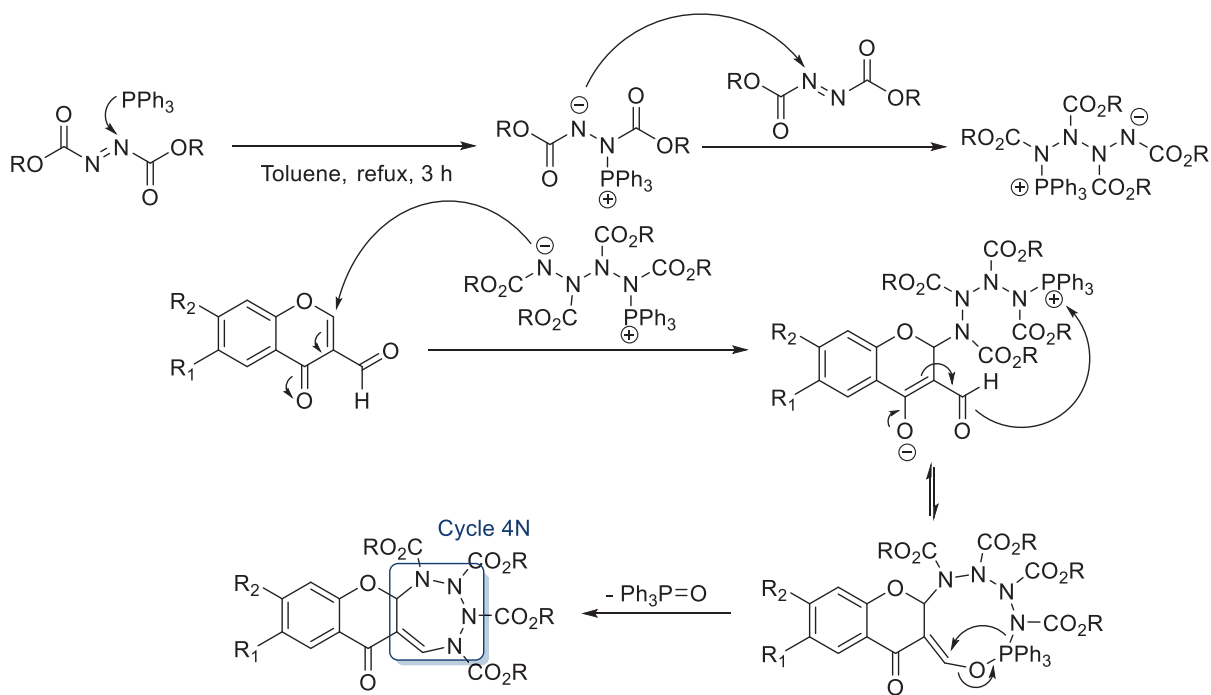


Schéma I.46 : Réactivité des azos en présence de triphénylphosphine

La triphénylphosphine a aussi été utilisée par Camp *et al.* en présence d'un excès de DIAD ou de DEAD pour accéder à des squelettes cycliques à 4 azotes.^[51] Les auteurs effectuent un suivi de la réaction par RPE et parviennent à identifier un signal à 9 pics qui correspondrait au radical cation de la tétrazétidine (Schéma I.47).

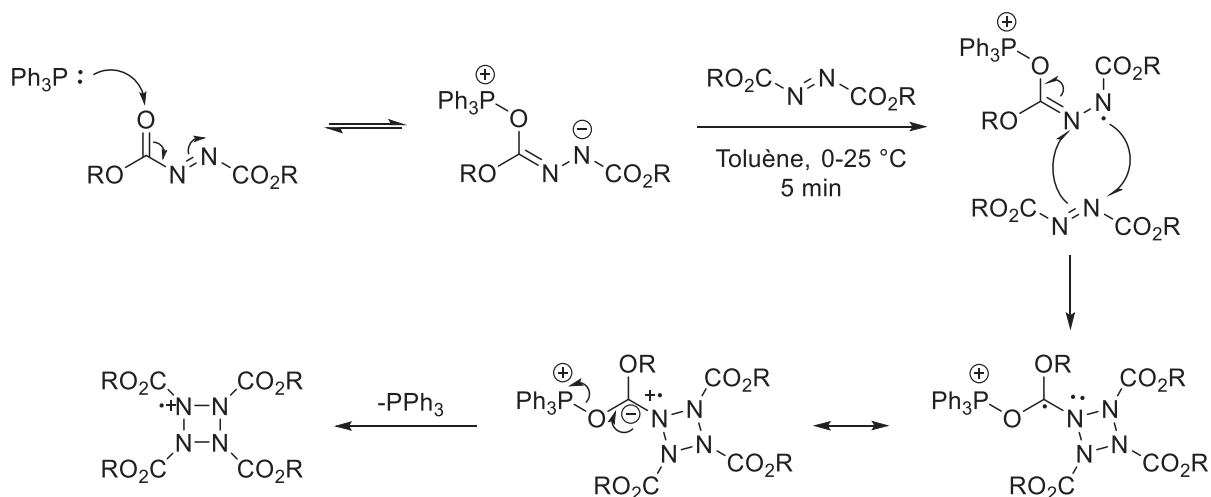


Schéma I.47 : Mécanisme proposé par Camp *et al.* pour la formation du radical cation tétrazétidine

Les azos sont décrits dans la littérature comme étant de très bons électrophiles lorsqu'ils sont protégés par des groupements électroattracteurs :^[46,48] ils sont les candidats idéaux pour des cycloadditions. En présence d'un diène généré *in-situ*, Zhao *et al.* ont montré qu'il était possible de former des tétrazines.^[52] A partir d'une

hydrazone α -halogénée, ils effectuent une élimination à l'aide de K_2CO_3 pour générer le diène et permettre la cycloaddition [4+2] avec le DIAD. Ils obtiennent finalement la tétrazine avec un excellent rendement de 99% (Schéma I.48).

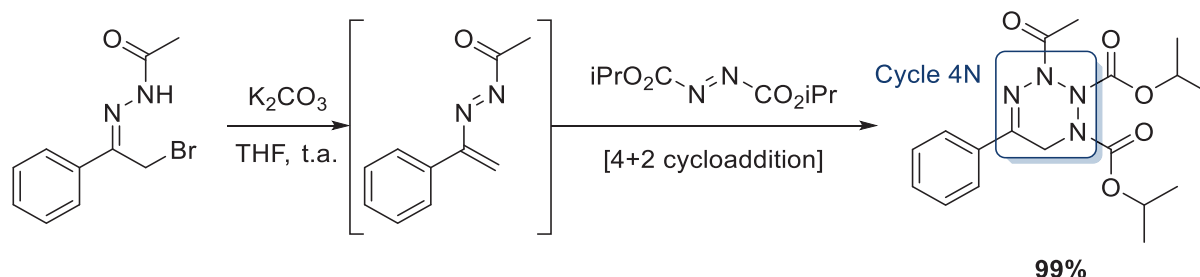


Schéma I.48 : Cycloaddition [4+2] et formation de tétrazine

I.8.10 Autres méthodes

I.8.10.1 Couplage radicalaire

Les radicaux sont des intermédiaires très réactifs qui peuvent être intéressants pour la formation de liaisons N-N. Ils peuvent être générés par thermolyse ou photolyse de molécules comme les peroxydes, les disulfures ou les azos, ou bien *via* l'oxydation d'anions.^[53,54]

Ce premier exemple de 1967 décrit la dimérisation d'un dérivé d'UDMH en présence de chlorure de soufre.^[55] Les auteurs obtiennent le tétrazine avec 76% de rendement. La thermolyse du chlorure de soufre permet le transfert du radical sur l'hydrazine. Pour terminer, le radical se recombine pour former le dimère d'hydrazine : le tétrazine (Schéma I.49).

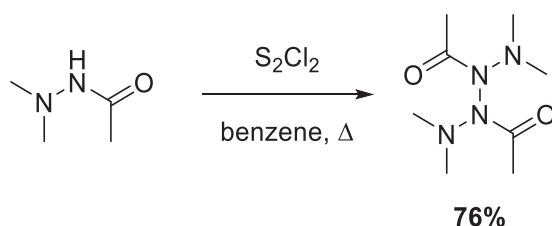


Schéma I.49 : Dimérisation d'une hydrazine par voie radicalaire

En 1975, Baigrie décrit une stratégie d'accès à des tétrazines par dimérisation d'azo en voie radicalaire.^[56] Par thermolyse dans le benzène, le peroxyde de benzoyle (DBPO) se coupe de manière homolytique pour donner un radical carboxyle. Après décarboxylation, le radical phényle va réagir sur l'azo pour former un intermédiaire radicalaire captodatif dont la dimérisation conduit au tétrazine (Schéma I.50).

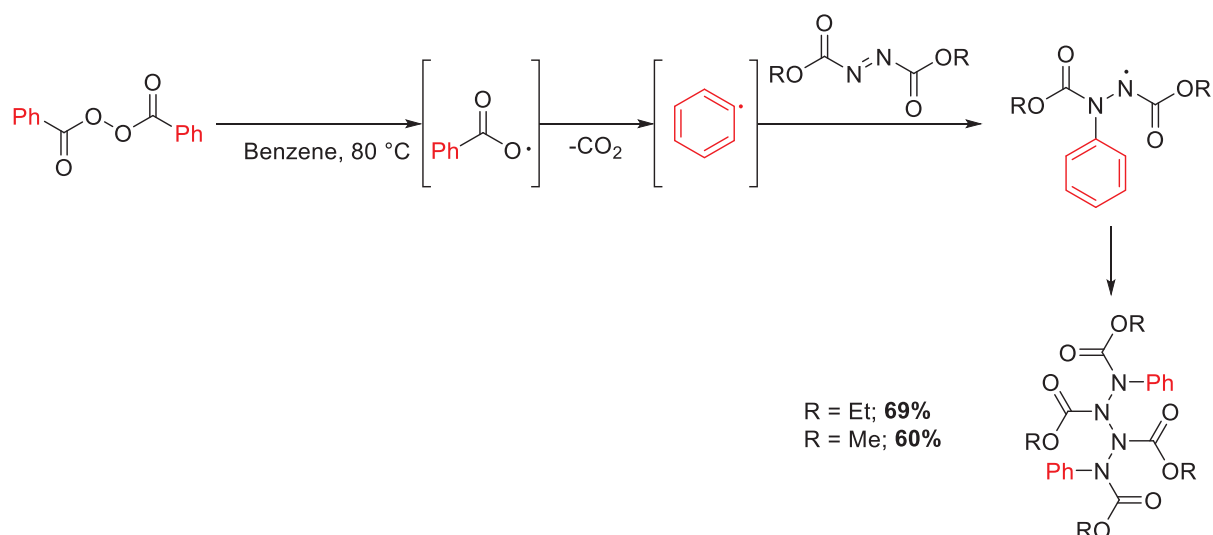


Schéma I.50 : Dimérisation d'azo par voie radicalaire

Le DBPO a aussi été utilisé par Miura *et al.* dans les années 90 pour étudier la réactivité des sulfinamides au sein d'une cellule ESR (Electron Spin Resonance).^[57] Les auteurs ont remarqué qu'il était impossible d'observer le dimère de sulfinamide sans perte d'un groupement « SOR ». De plus, en cas d'excès de DBPO, le radical phényle pouvait arracher un autre atome d'hydrogène pour former le triazane correspondant (Schéma I.51). Cependant, cette étude reste principalement qualitative.

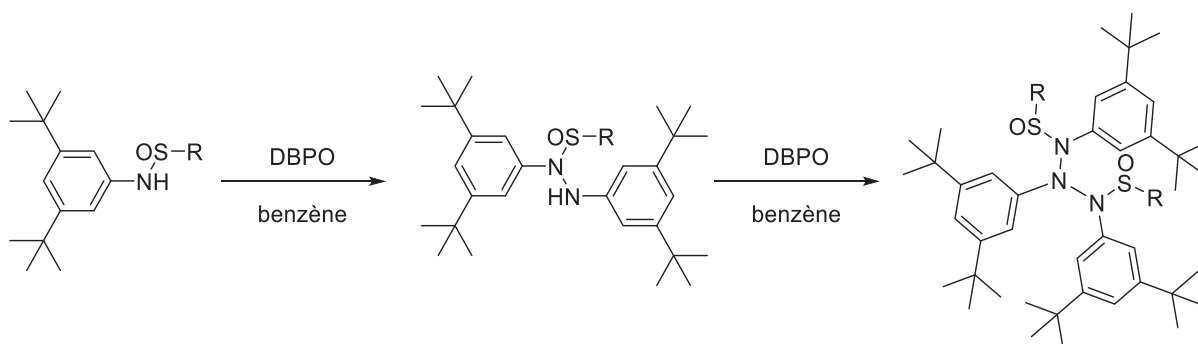


Schéma I.51 : Comportement des sulfinamides en présence de DBPO en cellule ESR

Les radicaux peuvent aussi être générés avec des oxydants comme *t*BuOCl, NBS (*N*-bromosuccinimide) ou PbO₂. Pirkle *et al.* ont comparé les rendements obtenus avec ces 3 réactifs lors de la dimérisation d'urazoles.^[58] Ces radicaux sont décrits comme étant indéfiniment persistants. Les rendements ne sont cependant pas précisés mais les auteurs constatent que les réactions avec le dioxyde de plomb sont beaucoup plus sélectives (Schéma I.52).

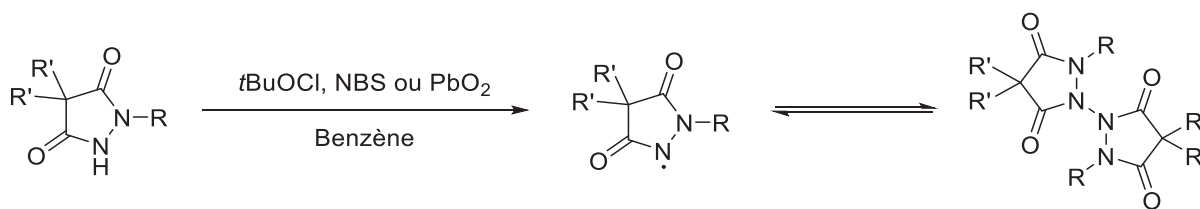


Schéma I.52 : Dimérisation d'urazoles par oxydation

Le dioxyde de plomb a aussi été utilisé par Kluge *et al.* pour dimériser un dérivé de phthalhydrazide.^[59] La réaction est effectuée dans deux solvants différents (benzène et toluène) et permet aux auteurs d'isoler le dimère avec de bons rendements (Schéma I.53).

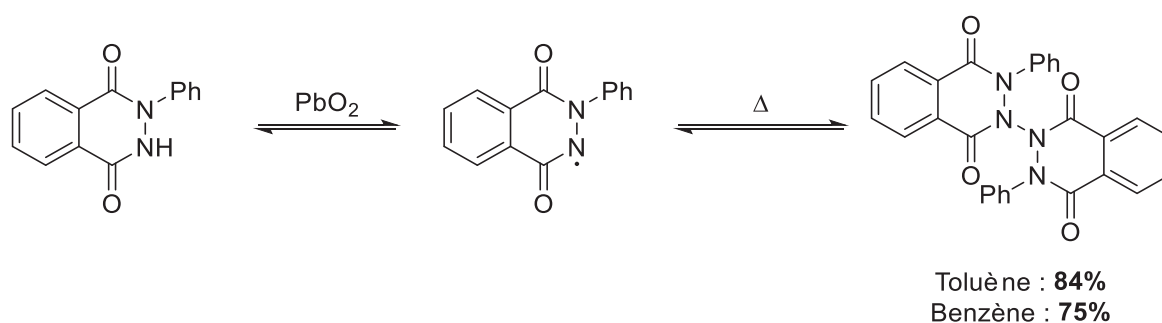


Schéma I.53 : Dimérisation de phthalhydrazide par oxydation au PbO₂

I.8.10.2 Catalyse par les métaux de transition

Les méthodes de catalyse par les métaux permettent de s'affranchir de grandes quantités de réactifs et offrent la possibilité d'une large gamme de réactivités en jouant sur la nature des ligands. Plusieurs publications récentes décrivent la formation de liaisons N-N par catalyse au cuivre.

Chen *et al.* ont mis au point en 2013 une synthèse de triazoles par cyclisation intramoléculaire catalysée au cuivre.^[60] Les auteurs parviennent à obtenir le triazole avec un très bon rendement de 82% (Schéma I.54). Dans ce cas présent, le système est probablement pré-arrangé par le cuivre par effet pince avant d'être oxydé en triazole à la suite de l'élimination réductrice du métal. Ces conditions restent propres au substrat utilisé mais permettent néanmoins une grande sélectivité.

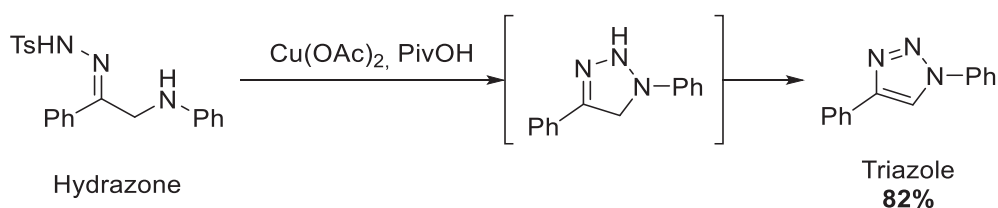


Schéma I.54 : Synthèse de triazoles par catalyse au cuivre

Une réaction similaire décrite par Faessler *et al.* permet d'obtenir des indazoles avec de très bons rendements mais dans des conditions d'oxydation plus fortes (Schéma I.55).^[61]

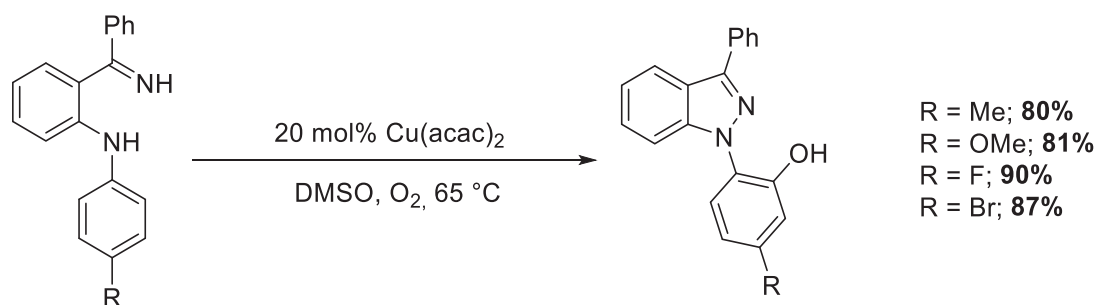


Schéma I.55 : Synthèse d'indazoles par catalyse au cuivre

Dans cette autre publication de 2017, Zhou *et coll.* montrent aussi la formation de liaisons N-N par catalyse métallique aérobie.^[62] A partir de bromure de cuivre, les auteurs parviennent à synthétiser différents indazoles et mettent en évidence l'influence des groupements R₁ et R₂ sur l'efficacité de la réaction (Schéma I.56). Les groupements aryles donnent d'excellents rendements indépendamment des substituants portés par l'aromatique contrairement aux groupements alkyles qui donnent de très faibles rendements.

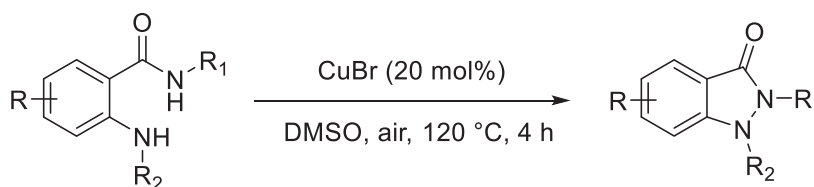


Schéma I.56 : Synthèse d'indazoles par processus aérobie

Les réactions intermoléculaires de formation de liaisons N-N par catalyse au cuivre sont cependant beaucoup moins référencées. Un exemple récent de Ryan *et al.* met en évidence la dimérisation d'arylamines par processus aérobie. Les auteurs parviennent à obtenir plusieurs dimères avec des rendements quantitatifs dans des conditions de catalyse relativement douces.

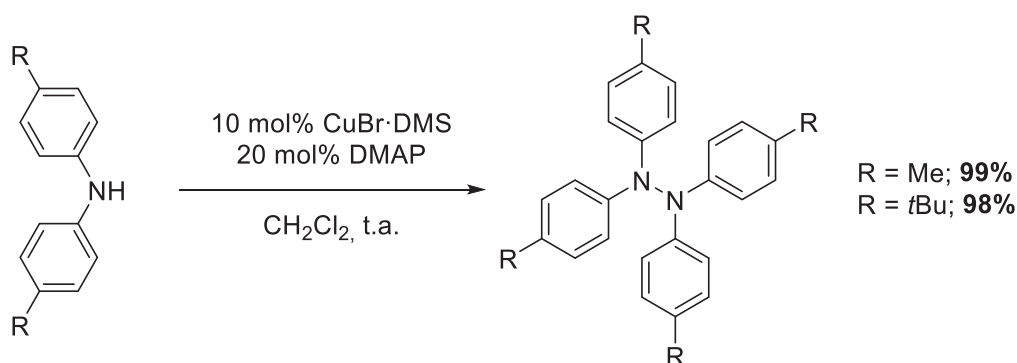


Schéma I.57 : Dimérisation de diaryle amines par catalyse au cuivre

I.8.10.3 Photochimie

La voie photochimique est une excellente alternative à la voie chimique traditionnelle. Elle permet de passer par des états intermédiaires plus hauts en énergie, rendant possible des réactions bien souvent infaisables par voie chimique ou thermique.

Au-delà de la génération de nitrènes et les cycloadditions de type Diels-Alder,^[63,64] la photochimie permet par exemple de cycliser des dipôles comme les azimines. L'équipe de Burger a synthétisé dans les années 80 diverses triaziridines à partir d'azimines fluorées (synthèse des azimines, voir I.8.3).^[65] Ils parviennent à obtenir 3 triaziridines stables jusqu'à 80 °C avec des rendements de 76 à 85% (Schéma I.58).

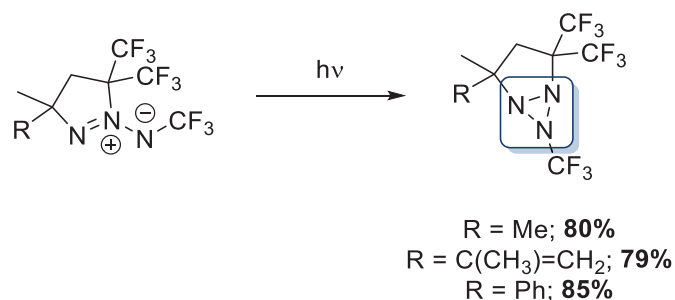


Schéma I.58 : Cyclisation d'azimines fluorées par photochimie

Dreiding *et coll.* ont eux aussi, en plus de leurs travaux pionniers sur la synthèse de triazanes et d'azimines (voir I.8.7 et I.8.9), décrits la synthèse de plusieurs triaziridines.^[66] En 1985, l'irradiation d'azimines *cis* ou *trans* à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure leur permettent d'obtenir différentes triaziridines (Schéma I.59). Les analyses RMN des produits obtenus mettent en évidence la formation de deux isomères. L'azimine (*Z*) conduit à la formation de 30% de triaziridine *trans* et 15% de triaziridine *cis*. En répétant la même manipulation à partir de l'azimine (*E*), 15% d'isomère *trans* et 20% d'isomère *cis* sont obtenus. Les auteurs montrent une

dégradation partielle des triaziridines en divers sous-produits (triazones et amines) lors de l'irradiation.

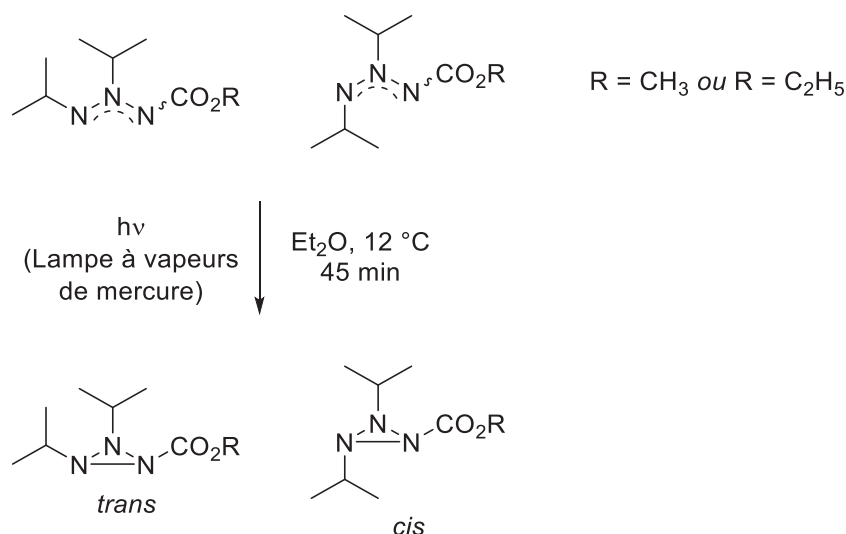


Schéma I.59 : Synthèse de triaziridines *cis* et *trans* par Dreiding *et coll.*

La génération de radicaux par voie photochimique a aussi été employée par Barton *et al.* en 1988 pour synthétiser des tétrazanes.^[67] Les auteurs mettent en évidence la réactivité du DEAD vis-à-vis d'un dérivé de 2-thiopyridone. Après pré-activation de l'azo, l'irradiation conduit à la formation de deux radicaux dont la dimérisation permet d'obtenir divers tétrazanes avec des rendements de 64 à 72% (Schéma I.60).

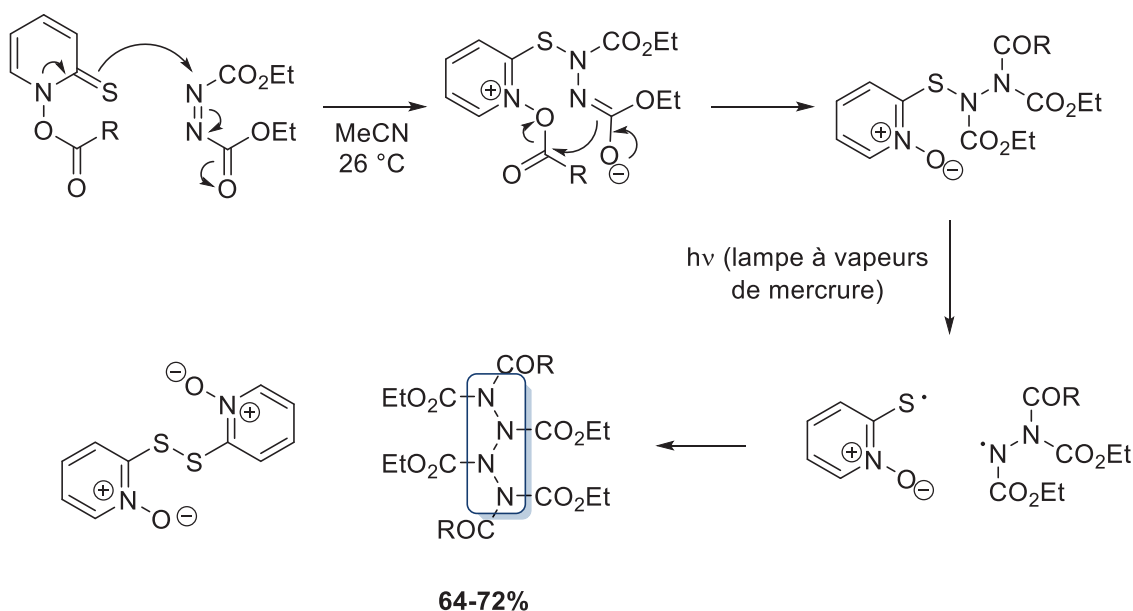


Schéma I.60 : Synthèse de tétrazanes par génération de radical sous irradiation

La synthèse de tétrazanes par irradiation a aussi été le sujet d'étude d'une équipe américaine dans les années 90. Shreeve *et coll.*^[68] ont d'abord mis en évidence

la réactivité d'hydrazines chlorées en présence de trifluoroacétonitrile. Après irradiation, les auteurs isolent d'une part une triazone correspondant à l'addition de CF_3CN et d'autre part le dimère de l'hydrazine comme produit majoritaire (Schéma I.61).

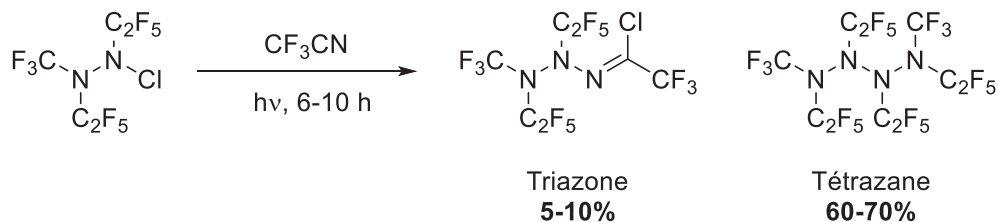


Schéma I.61 : Irradiation en présence de trifluoroacétonitrile

Quelques années plus tard, la même équipe est parvenue à obtenir une preuve structurale de la formation du tétrazane par diffraction des rayons X.^[69,70] A partir d'une hydrazine similaire à celle utilisée précédemment, ils isolent le tétrazane avec un excellent rendement de 90% (Schéma I.62).

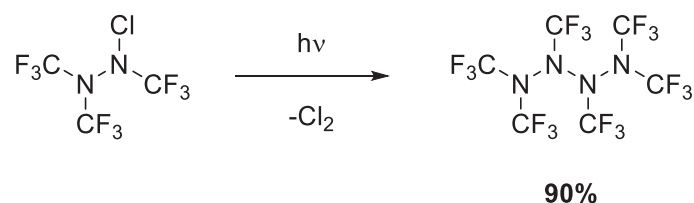


Schéma I.62 : Synthèse d'un tétrazane perfluoré

I.8.10.4 Electrochimie

La voie électrochimique peut être utilisée pour la création de liaisons N-N. De récents exemples dans la littérature montrent des réactions très sélectives mais dépendantes des substrats utilisés.

Le premier exemple de 1990 décrit la dimérisation de différents dérivés d'UDMH par oxydation électrochimique (Schéma I.63).^[71] Les auteurs attribuent la différence de rendements à la plus grande stabilité du radical dans le cas du dérivé aromatique.

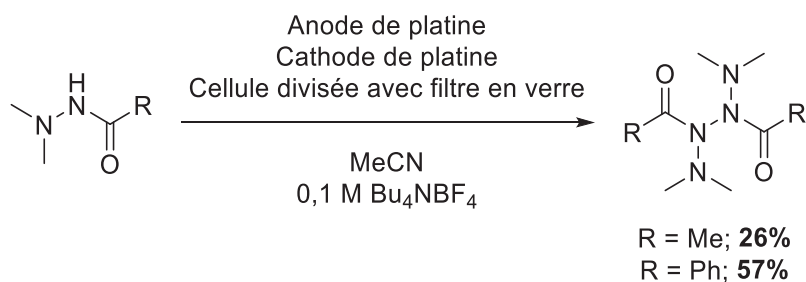


Schéma I.63 : Dimérisation de dérivés d'hydrazines par oxydation électrochimique

La dimérisation est le principal intérêt de l'électrochimie préparative. Elle peut permettre par exemple, après optimisation, de remplacer une étape d'une synthèse totale posant des problèmes. En 2014, Baran *et coll.* sont parvenus à optimiser la préparation de la Dixiamycin B par dimérisation de la Xiamycin A.^[72] L'électrochimie permet ici de s'affranchir de l'oxydation chimique coûteuse en temps et en réactifs (Schéma I.64).

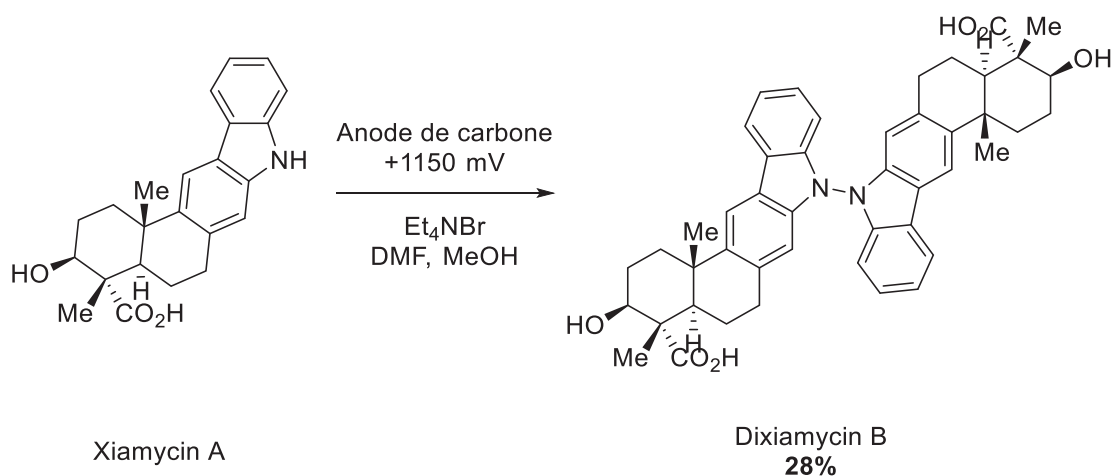


Schéma I.64 : Synthèse de la Dixiamycin B

Plus récemment, l'équipe de Waldvogel a étudié le mécanisme de formation de la liaison N-N pour la synthèse de pyrazolidines par électrolyse.^[73] Malgré la réactivité parasite du HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropan-2-ol) qui s'ajoute parfois sur les aromatiques, certains groupements sont compatibles avec les conditions d'électrolyse et permettent la formation de plusieurs pyrazolidines avec de très bons rendements (Schéma I.65).

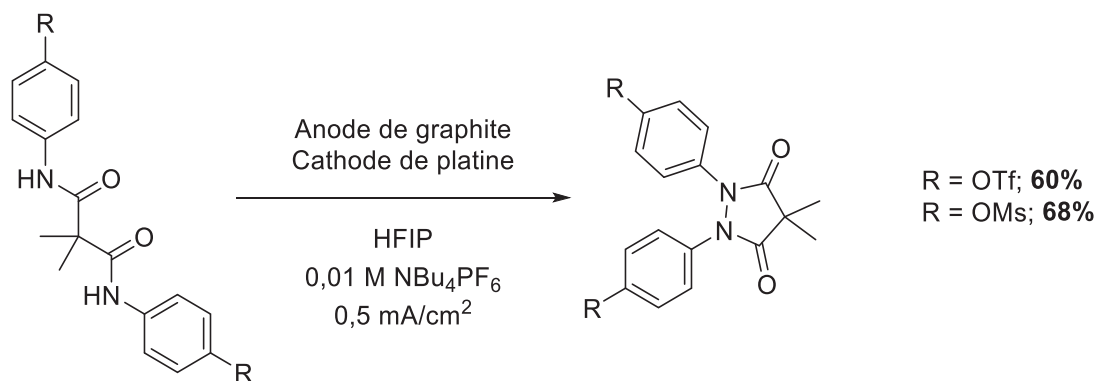


Schéma I.65 : Synthèse de pyrazolidines par électrochimie

Le même groupe de recherche a mis au point une année plus tard une méthode alternative à la synthèse de phthalazin-1,4-diones ne nécessitant pas l'emploi de diaryle hydrazines.^[74] Les auteurs parviennent à former par électrolyse la liaison azotée directement au sein de la molécule. A partir de différents phthalimides, ils obtiennent les produits de cyclisation avec des rendements allant de 34% à 89% (Schéma I.66). Les substituants aromatiques permettent ici une réactivité bien plus facile par électrolyse grâce à la stabilité des radicaux formés.

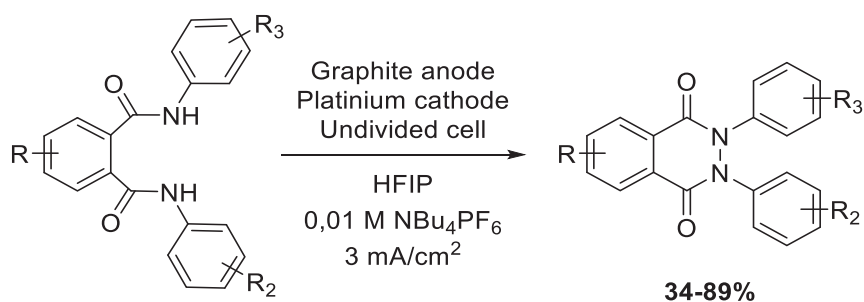


Schéma I.66 : Synthèse de phthalazin-1,4-diones par électrochimie

I.9 Objectifs de la thèse

Cette étude bibliographique préliminaire référence une grande diversité de structures azotées et de réactions permettant la synthèse de molécules polyazotées. Cependant, les travaux portant sur les cycles triaziridines et tétrazétidines sont beaucoup plus rares. Les auteurs ayant décrit leurs synthèses parviennent à apporter diverses preuves de l'existence de ces squelettes strictement azotés. Malgré les nombreuses méthodes de création de liaisons N-N présentes dans la littérature, les voies de synthèse d'édifices polyazotés restent la plupart du temps assez spécifiques aux substrats utilisés.

L'objectif de cette thèse est donc de développer une toute nouvelle méthodologie de synthèse d'édifices polyazotés de façon à converger le plus possible vers les cibles d'intérêt : la triaziridine (N_3H_3) et la tétrazétidine (N_4H_4) (voir I.7.2).

I.10 Références

- [1] S. Chatterjee, U. Deb, S. Datta, C. Walther, D. K. Gupta, *Chemosphere* **2017**, *184*, 438–451.
- [2] Z. Yang, H. Li, H. Huang, X. Zhou, J. Li, F. Nie, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2013**, *38*, 495–501.
- [3] P. E. Eaton, R. L. Gilardi, M.-X. Zhang, *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 1143–1148.
- [4] T. M. Klapötke, in *High Energy Density Mater.*, Thomas Klapötke, **2007**, pp. 86–118.
- [5] J. P. Horwitz, V. A. Grakauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1249–1253.
- [6] A. M. Almerico, F. Mingoia, P. Diana, P. Barraja, A. Lauria, A. Montalbano, G. Cirrincione, G. Dattolo, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2859–2866.
- [7] T. V. Serebryanskaya, L. S. Ivashkevich, A. S. Lyakhov, P. N. Gaponik, O. A. Ivashkevich, *Polyhedron* **2010**, *29*, 2844–2850.
- [8] Q. Wang, F. Pang, G. Wang, J. Huang, F. Nie, F.-X. Chen, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2327–2330.
- [9] N. Kornblum, R. J. Clutter, W. J. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4003–4004.
- [10] A. A. Defusco, M. J. Strauss, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 351–355.
- [11] A. M. Almerico, A. J. Boulton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 204–205.
- [12] P. N. Magee, P. F. Swann, *Br. Med. Bull.* **1969**, *25*, 240–244.
- [13] R. C. Kerber, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1587–1592.
- [14] A. J. Boulton, N. Henderson, A. K. Powell, B. R. F. Bracke, A. T. H. Lenstra, L. J. Vanmaele, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5278–5281.
- [15] A. E. Tipping, D. Bell, *J. Fluor. Chem.* **1994**, *66*, 279–285.
- [16] A. R. Katritzky, K. Burger, U. Wucherpfennig, E. Brunner, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1994**, pp. 2–47.
- [17] A. A. Yavolovskii, E. I. Ivanov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 361–3633.
- [18] H. Díaz Velázquez, Y. Ruiz García, M. Vandichel, A. Madder, F. Verpoort, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9350–9356.
- [19] P. A. S. Smith, B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2435–2437.
- [20] C. A. Lovelette, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 555–560.
- [21] L.-C. Hwang, C.-H. Tus, J.-H. Wang, *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 889–895.
- [22] D. Fischer, T. M. Klapötke, J. Stierstorfer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8172–8175.
- [23] D. J. Blackstock, D. A. R. Happer, *Chem. Commun. Lond.* **1968**, 63–64.
- [24] F. A. Davis, J. C. Towson, M. C. Weismiller, Sankar. Lal, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8477–8482.
- [25] E. Schmitz, S. Schramm, H. Simon, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 587–588.
- [26] J. Vidal, L. Guy, S. Sterin, A. Collet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4791–4793.
- [27] A. Armstrong, L. H. Jones, J. D. Knight, R. D. Kelsey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713–716.
- [28] A. Glowacki, V. Jeux, G. Gasnier, L. Joucla, G. Jacob, E. Lacôte, *Synlett* **2018**, *29*, 566–570.
- [29] C. Wentrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11508–11521.
- [30] R. C. Kerber, P. J. Heffron, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1592–1597.
- [31] R. Ahmed, J.-P. Anselme, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1778–1780.
- [32] J. C. Cuevas, J. De Mendoza, P. Prados, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2055–2066.
- [33] L. Krbeček, H. Takimoto, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1150–1152.

- [34] L. Hoesch, M. Karpf, E. Dunkelblum, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 816–830.
- [35] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1219–1233.
- [36] Yu. V. Tomilov, I. V. Kostyuchenko, E. V. Shulishov, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, O. M. Nefedov, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 1316–1322.
- [37] Y. V. Tomilov, *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 1919–1922.
- [38] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 217–228.
- [39] R. Gleiter, C. Sigwart, S. Gries, W. Marterer, O. Klingler, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 185.
- [40] W. Marterer, O. Klingler, R. Thiergardt, E. Beckmann, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 621–633.
- [41] P. S. Zhao, F. F. Jian, H. L. Xiao, Y. X. Hou, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1935–1936.
- [42] F. Jian, P. Zhao, L. Zhang, Y. Hou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8322–8326.
- [43] H. G. Richey, R. D. Smith, B. A. King, T. C. Kester, E. P. Squiller, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2823–2824.
- [44] R. Ohme, H. Preuschhof, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *713*, 74–86.
- [45] J. W. Timberlake, J. Alender, A. W. Garner, M. L. Hodges, C. Ozmeral, S. Szilagyi, J. O. Jacobus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2082–2089.
- [46] K.-H. Linke, H. J. Göhausen, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 301–306.
- [47] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1599–1607.
- [48] T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 11670–11677.
- [49] T. N. Balasubramaniam, N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1099–1102.
- [50] A. Papafilippou, M. A. Terzidis, J. Stephanidou-Stephanatou, C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1306–1309.
- [51] D. Camp, M. Campitelli, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16188–16196.
- [52] H.-W. Zhao, H.-L. Pang, B. Li, T. Tian, X.-Q. Chen, X.-Q. Song, W. Meng, Z. Yang, Y.-Y. Liu, Y.-D. Zhao, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 25562–25567.
- [53] W. A. Pryor, D. M. Huston, T. R. Fiske, T. L. Pickering, E. Ciuffarin, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4237–4243.
- [54] M. Schmittel, C. Ruechardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2750–2759.
- [55] L. A. Wiles, P. Hope, *J. Chem. Soc.* **1967**, 2636–2638.
- [56] B. D. Baigrie, G. Cadogan, **1975**, 1065–1068.
- [57] Y. Miura, Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1154–1159.
- [58] W. H. Pirkle, P. L. Gravel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 808–815.
- [59] R. Kluge, M. Schulz, L. Omelka, M. Reinhardt, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2075–2079.
- [60] Z. Chen, Q. Yan, Z. Liu, Y. Xu, Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13324–13328.
- [61] C. Chen, F. He, G. Tang, H. Ding, Z. Wang, D. Li, L. Deng, R. Faessler, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6604–6608.
- [62] G. Dai, L. Yang, W. Zhou, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 229–231.
- [63] D. A. Seeley, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4378–4380.
- [64] L. Junk, U. Kazmaier, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2916–2923.
- [65] G. Kaupp, O. Dengler, K. Burger, S. Rottegger, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 329–330.
- [66] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1691–1697.

- [67] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7385–7392.
- [68] G. Sarwar, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4255–4258.
- [69] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5049–5054.
- [70] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 586–588.
- [71] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, 141–145.
- [72] B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574.
- [73] T. Gieshoff, A. Kehl, D. Schollmeyer, K. D. Moeller, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12317–12324.
- [74] A. Kehl, T. Gieshoff, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 590–593.

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement *N,N*-dialkyle

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

II.1 Stratégie d'accès aux squelettes cycliques azotés

Dans le but d'accéder aux cibles triaziridine et tétrazétidine, il est nécessaire de mettre au point une stratégie permettant dans un premier temps la synthèse des squelettes polyazotés cycliques. La première stratégie imaginée consiste à provoquer la cyclisation d'un système strictement azoté par activation d'un groupement dialkylamine (NR_2) ou groupement partant (Schéma II.1).

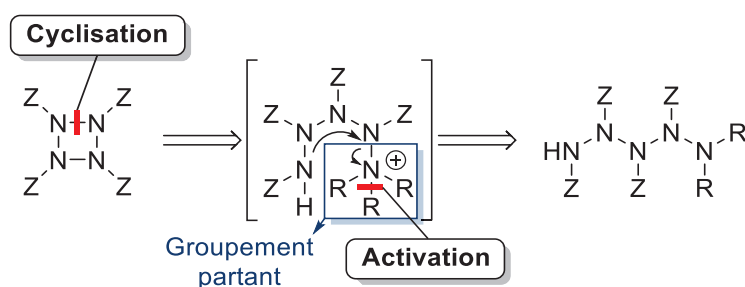


Schéma II.1 : Activation et cyclisation d'un système strictement azoté

Ces systèmes polyazotés linéaires pourraient être obtenus en utilisant le motif azo comme « brique » pour incrémenter de manière linéaire le nombre de liaisons N-N (Schéma II.2).

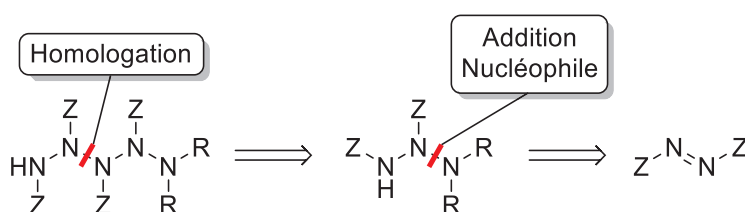


Schéma II.2 : Homologation de la chaîne azotée par addition d'un motif azo

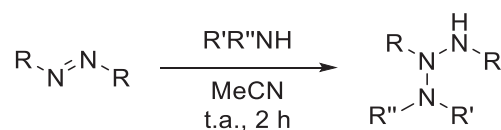
Dans un premier temps, nous avons éprouvé cette stratégie sur les triazanes, des composés à 2 liaisons N-N consécutives, dont l'accès est aisé et la synthèse très largement référencée dans la littérature.

II.2 Synthèse de triazanes

Comme nous avons pu le voir dans l'étude bibliographique, les azos peuvent être utilisés pour synthétiser des triazanes par addition d'amines primaires ou secondaires.^[1-3] L'objectif est ici d'insérer un groupement qui pourra être quaternisé pour permettre la cyclisation intramoléculaire. En se basant sur les travaux d'optimisation réalisés au sein du laboratoire, plusieurs triazanes ont été synthétisés (Tableau II-1).

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Tableau II-1 : Synthèse de triazanes par addition d'amines



Triazane	R	R'	R''	Rendement
1a	CO ₂ <i>t</i> Bu	Me	Me	Quant.
1b	CO ₂ <i>t</i> Bu	Et	Et	53%
1c^a	CO ₂ <i>t</i> Bu	H	Bz	73%
1d	CO ₂ <i>t</i> Bu	Me	Bz	71%
1e	CO ₂ <i>t</i> Bu	Pyrrolidine		84%
1f	CO ₂ <i>i</i> Pr	Me	Me	Quant.
1g	CO ₂ <i>i</i> Pr	Et	Et	73%
1h	CO ₂ Et	Me	Me	64%

^a La réaction a été agitée pendant 24 h à température ambiante.

D'une manière générale, les rendements obtenus mettent en évidence une excellente réactivité de la diméthylamine vis-à-vis des azos. Le faible rendement obtenu avec le DEAD (R = CO₂Et) peut être expliqué par la présence d'un deuxième site électrophile au sein de l'azo qui rend difficile le contrôle de la chimiosélectivité. Cette réactivité parasite, déjà mise en évidence au sein du laboratoire, entraîne l'addition de la diméthylamine sur le carbonyle et conduit à la formation d'une urée, détectée par analyse LC/MS (Schéma II.3).^[4]

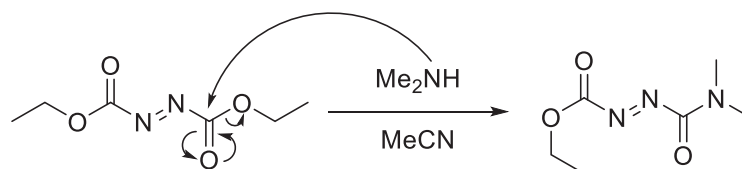


Schéma II.3 : Réactivité parasite de la diméthylamine

En raison de l'excellent rendement obtenu et de sa facilité de synthèse, le triazane **1a** issu de la réaction entre le DTBAD et la diméthylamine a été utilisé par la suite pour valider le concept d'activation précédemment énoncé. Des cristaux du triazane **1a** ont pu être obtenus par évaporation lente dans l'acétate d'éthyle. L'analyse par diffraction des rayons X a permis d'obtenir une structure cristallographique du composé (Figure II.4).

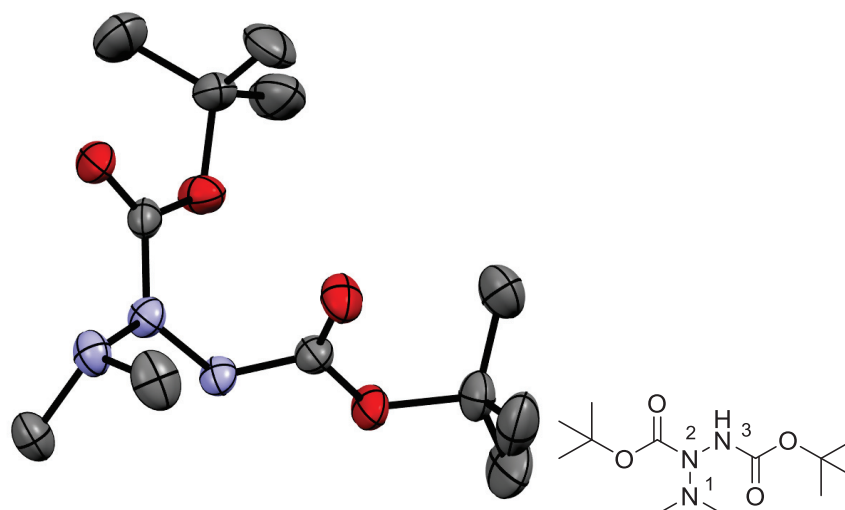


Figure II.4 : Structure cristalline du triazane **1a** obtenue par DRX

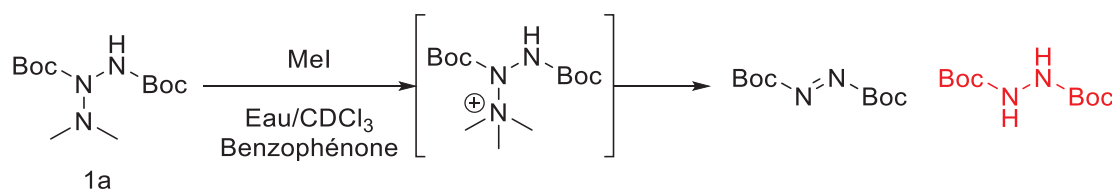
Les distances N_1-N_2 et N_2-N_3 mesurées respectivement à 1,41 Å et 1,38 Å montrent des liaisons plus courtes que des liaisons N-N classiques, habituellement mesurées à 1,46 Å. Ce phénomène est dû aux groupements carbamates dont les effets électroattracteurs raccourcissent la taille des liaisons N-N. L'angle mesuré entre les 3 atomes d'azote, d'une valeur de 119,7°, traduit une hybridation sp^2 probablement causée par les effets électroattracteurs du groupement carbamate.

II.3 Validation de la stratégie d'activation

Pour valider la stratégie d'activation, le départ du groupement *N,N*-dialkyle par quaternisation a été étudié sur le triazane **1a**. L'objectif a donc été de trouver un électrophile capable de réagir sur le groupement *N,N*-diméthyle et de provoquer son départ par voie ionique. Le triazane **1a** a d'abord été traité au iodométhane. Pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation de l'azo et empêcher la réaction parasite des sels de triméthylamine formés, un mélange eau/ $CDCl_3$ a été employé. Une quantité connue de benzophénone a été rajoutée au mélange de façon à pouvoir estimer le taux de conversion du triazane par RMN 1H .

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Tableau II-2 : Activation par quaternisation du triazane 1a au iodométhane



Entrée	T (°C)	t (h)	Conversion (%)	Hydrazine (%)
1	20	120	50	>50
2	40	38	100	45
3	60	4	100	28

Le suivi de la réaction par RMN a mis en évidence la formation d'hydrazine, provenant formellement de la réduction de l'azo attendu. Le mécanisme de formation de cette hydrazine reste cependant complexe car il supposerait un milieu réactionnel réducteur et donc la présence d'hydrures, ce qui n'est pas le cas. Cependant, il a été constaté que la quantité d'hydrazine pouvait être diminuée de manière significative en augmentant la température (Tableau II-2). De la même manière, l'augmentation de la température a conduit à une meilleure conversion ainsi qu'à une vitesse de réaction presque 30 fois plus importante. Nous avons alors utilisé un autre agent alkylant plus puissant afin de diminuer encore la quantité d'hydrazine (Schéma II.5).

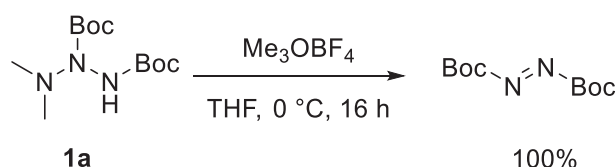


Schéma II.5 : Quaternisation par Me₃OBF₄

Les résultats obtenus montrent une réaction rapide et sans formation d'hydrazine. L'analyse RMN du brut réactionnel a permis de confirmer la conversion totale du triazane en azo et la purification du milieu réactionnel a permis d'isoler le produit quantitativement. Nous avons donc montré que l'activation du groupement NMe₂ par alkylation était une stratégie viable afin d'oxyder les polyazanes linéaires.

II.4 Réactivité de l'anion triazane

Une fois la stratégie d'activation validée, la réactivité de l'anion triazane a été explorée avec comme objectif final l'addition de motifs azo comme briques pour l'homologation de la chaîne azotée. Pour ce faire, le triazane 1a a d'abord été alkylé à

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

l'aide de deux électrophiles (MeI et PMBCl) après déprotonation au *n*BuLi (Schéma II.6).

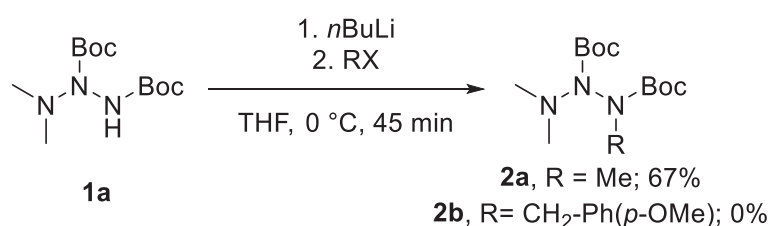


Schéma II.6 : N-alkylation du triazane **1a**

La première réaction montre une très bonne réactivité de l'anion triazane lithié vis-à-vis du iodométhane. Le triazane *N*-méthylé a pu être isolé avec 67% de rendement. Cependant, dans le cas du PMBCl, seul le triazane **1a** a été récupéré après traitement. Ce manque de réactivité provient peut-être de l'encombrement stérique induit par le groupement benzylique ou de la moindre nucléophilie de l'amidure. La manipulation a été reproduite dans un mélange THF/DMF (Schéma II.7). La polarité accrue du DMF permet ici d'augmenter la nucléophilie de l'amidure formé. Par mesure de sécurité, le *n*BuLi a été remplacé par du LiHMDS de façon à éviter la déprotonation parasite du DMF qui pourrait alors réagir comme nucléophile.^[5]

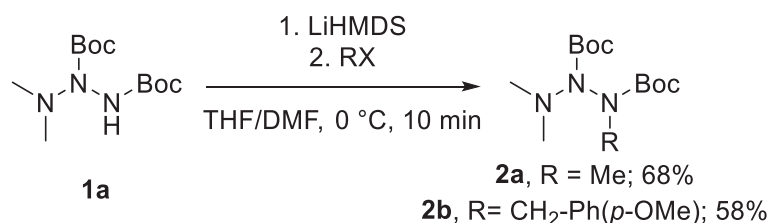


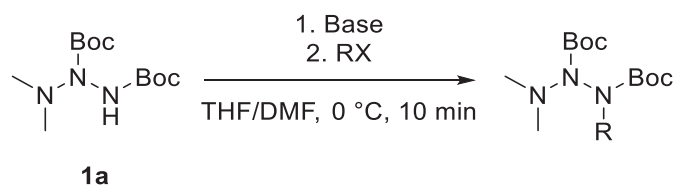
Schéma II.7 : N-alkylation du triazane **1a** en présence de DMF

Les rendements obtenus confirment le rôle bénéfique du DMF dans l'addition d'électrophiles comme le PMBCl. Le triazane **2b** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 58%.

Nous avons alors tenté d'optimiser l'alkylation du triazane **1a**. Le composé a été déprotoné à l'aide de 3 bases différentes (LiHMDS, NaH et KHMDS) puis alkylé à l'aide de 2 agents alkylants (MeI et PMBCl) de manière à étudier l'influence du cation de la base sur le rendement d'alkylation (Tableau II-3).

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Tableau II-3 : Influence de la base sur la N-alkylation du triazane **1a**



Electrophile	Base	Rendement
MeI	LiHMDS	68%
	NaH	79%
	KHMDS	86%
PMBCl	LiHMDS	58%
	NaH	62%
	KHMDS	81%

Les résultats obtenus mettent en évidence une forte influence de la nature du cation. Les bases à cations durs (LiHMDS) donnent des rendements beaucoup plus faibles que les bases à cations mous (KHMDS). Cette observation expérimentale met en évidence l'importance du choix de la base lors de la déprotonation du triazane ; l'utilisation d'électrophiles mous comme le PMBCl requiert l'utilisation de bases molles comme une base potassée. Ensuite, la forte affinité du DMF vis-à-vis du potassium permet certainement d'augmenter la polarisation de l'amidure et par conséquent sa réactivité avec les électrophiles.^[6]

Pour terminer, nous avons étudié la stabilité intrinsèque de l'anion triazane. Le triazane a été déprotoné et maintenu sous forme d'amidure pendant 16 heures à basse température (Schéma II.8).

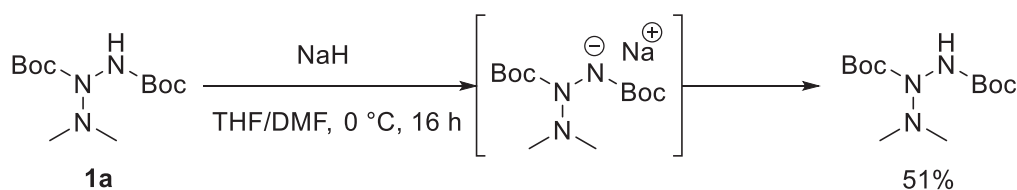


Schéma II.8 : Etude de la stabilité de l'anion triazane

Après neutralisation avec une solution de NH_4Cl saturée, 51% du triazane **1a** a été récupéré. La stabilité de l'anion triazane a été jugée satisfaisante si on considère un temps de réaction d'alkylation compris entre 10 minutes et 1 heure.

II.5 Addition sur des azos

A partir des observations faites sur la réactivité de l'amidure du triazane **1a** en présence d'agents alkylants, la réaction a été reproduite en utilisant cette fois le DIAD comme électrophile. Parmi les azos disponibles au laboratoire, le DIAD a été sélectionné pour mettre au point l'homologation des triazanes en raison de son état liquide à température ambiante. Le DEAD pose en effet des soucis de chimiosélectivité et le DTBAD d'encombrement dû aux groupements *tert*-butyles. De plus, les azos protégés par des groupements carbamates sont des électrophiles contrairement aux homologues alkylés qui ne le sont pas.

II.5.1 Optimisation des conditions

Le triazane **1a** a donc d'abord été déprotoné à l'aide d'un équivalent de base puis traité avec un équivalent de DIAD (Schéma II.9).

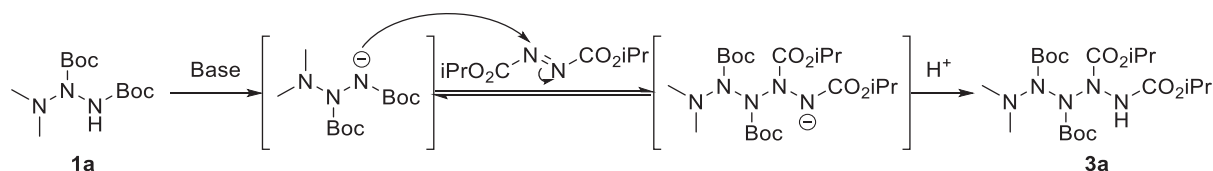
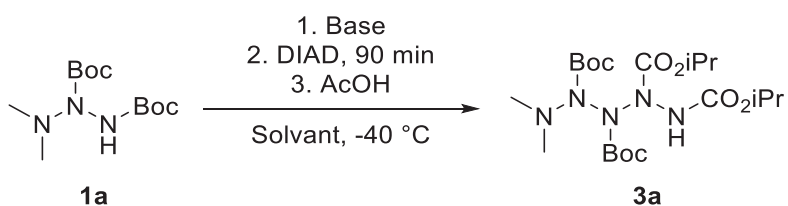


Schéma II.9 : Réaction de l'amidure avec le DIAD

L'objectif est donc de mettre au point des conditions propices à la formation du pentazane **3a** par addition de l'amidure du triazane **1a** sur l'azo et la neutralisation de l'intermédiaire anionique formé à l'aide d'une source de proton.

Tableau II-4 : Influence du solvant et de la base sur la synthèse de pentazanes



Entrée	Base	Solvant	Rendement (%)
1	NaH	THF	0
2	NaH	THF/DMF (1:1)	65
3	NaH	THF/DMF (1:4)	65
4	KHMDS	THF/DMF (1:1)	74

Les premiers essais de synthèses de pentazanes ont permis de confirmer les observations faites précédemment lors de l'addition d'agents alkylants sur l'amidure

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

du triazane **1a** : sans DMF dans le milieu, la réaction ne peut pas avoir lieu (Tableau II-4, entrée 1). De même, l'utilisation d'une base à contre-ion potassé permet d'augmenter légèrement le rendement (Tableau II-4, entrée 4). Enfin, l'augmentation de la quantité de DMF n'a pas entraîné d'amélioration du rendement (Tableau II-4, entrée 3). L'acide acétique s'est révélé être une excellente source de proton lors de la neutralisation. Les solutions aqueuses utilisées lors des premiers essais (NaHCO₃ et NH₄Cl) ont conduit à une dégradation totale des composés formés. Il semblerait donc que le pKa de la source de proton joue un rôle important lors de la neutralisation. L'addition d'azos a ensuite été reproduite en faisant varier l'un après l'autre la température lors de l'ajout, le temps de réaction une fois l'azo ajouté et la concentration (Tableau II-5).

Tableau II-5 : Influence de T, t et [C]



Entrée	T (°C)	t (min)	[C] (mol/L)	Rendement (%)
1	-40	90	0,2	74
2	-40	90	0,5	58
3	-40	15	0,2	74
4	-40	1	0,2	58
5	-80	15	0,2	38
6	-20	15	0,2	59

Nous avons constaté qu'une augmentation de la concentration du milieu réactionnel entraînait une diminution importante du rendement (Tableau II-5, entrée 2). Il est possible que la surconcentration du milieu réactionnel induise des réactions parasites comme des polyadditions d'azos suivies de dégradations ou encore des oxydations provoquées par le DIAD qui ne réagit alors plus comme électrophile. Dans un second temps, le milieu réactionnel a été neutralisé 1 minute et 15 minutes après l'addition de l'azo (Tableau II-5, entrées 3 et 4). L'excellent rendement obtenu après 15 minutes met en évidence une réaction très rapide entre l'azo et l'amidure du triazane. Enfin, la réaction a été reproduite en faisant varier la température du milieu lors de l'addition de l'azo. Les deux essais réalisés à -80 °C et -20 °C ont entraîné une diminution significative du rendement (Tableau II-5, entrées 5 et 6). L'optimisation de

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

ces conditions réactionnelles a finalement permis de diminuer le temps de réaction et d'obtenir le pentazane **3a** avec un très bon rendement.

Pour terminer, l'influence de l'ordre d'ajout a été étudiée. Le triazane **1a** et le DIAD ont été mélangés à basse température puis le KHMDS a été ajouté au goutte à goutte (Schéma II.10).

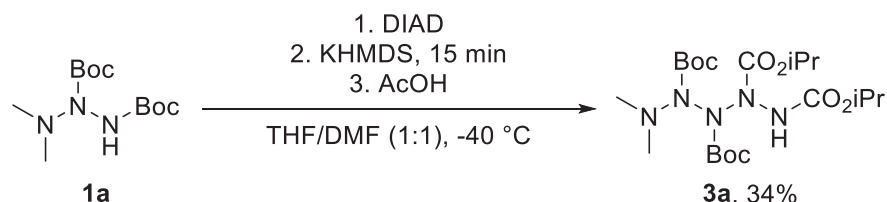


Schéma II.10 : Changement de l'ordre d'ajout des réactifs

L'importante diminution du rendement est probablement le résultat de la dégradation de l'azo par réaction avec le KHMDS. Lors de l'ajout, le KHMDS peut soit déprotoner le triazane pour former l'amidure, soit arracher un proton au DIAD ce qui provoque sa décomposition en N₂ et CO₂ principalement.

Cette optimisation nous a permis de déterminer les paramètres idéaux pour la synthèse du pentazane **3a** (Schéma II.11).

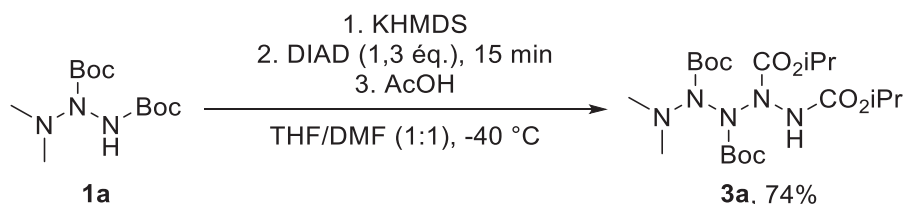


Schéma II.11 : Conditions optimisées pour la synthèse du pentazane **3a**

Les pentazanes étant une toute nouvelle classe de molécules encore jamais décrite, nous avons tenté d'en apporter une preuve structurale par DRX, en plus des analyses classiques par RMN et HRMS, afin de confirmer l'enchaînement inédit de 5 atomes d'azote par des liaisons σ . En effet, les analyses RMN ¹H sont perturbées par la présence de nombreux rotamères. Pour pallier ce problème, ces analyses ont été effectuées dans le DMSO à haute température. Les résultats obtenus n'ont pas permis d'observer une coalescence des signaux et ont mis en évidence une dégradation du pentazane **3a** au-delà de 40 °C. En revanche, l'analyse UPLC/HRMS a confirmé la valeur de m/z attendue et la pureté du composé (m/z = 478,2871 pour une valeur théorique de 478,2832). Lors de sa purification, le pentazane **3a** a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe mais des recristallisations successives dans le pentane ont permis d'obtenir le composé sous forme d'un solide blanc. Des cristaux ont été obtenus

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

par évaporation lente dans l'éther diéthylique et leur analyse par diffraction des rayons X nous a permis d'obtenir la preuve structurale de cette molécule inédite (Figure II.12).

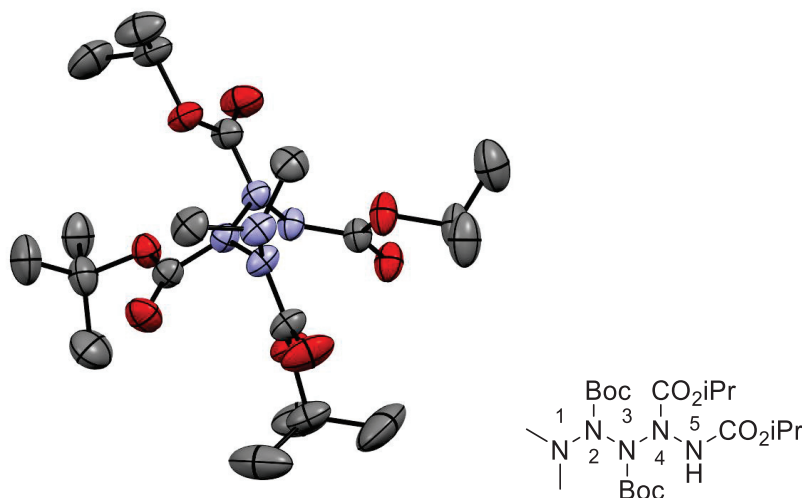


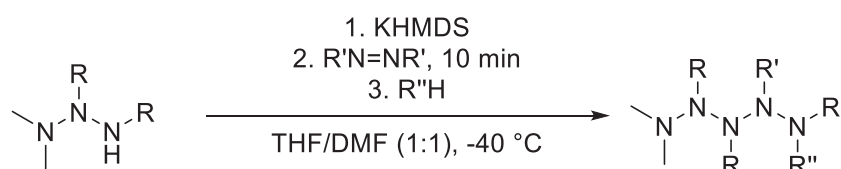
Figure II.12 : Structure cristalline du pentazane **3a** obtenue par DRX

Les distances interatomiques mesurées rendent compte de liaisons N-N aux alentours de 1,40 Å, soit plus courtes que des liaisons N-N classiques (habituellement aux alentours de 1,46 Å). Ces distances interatomiques peuvent être expliquées, comme pour le triazane **1a**, par la présence de groupements protecteurs électroattracteurs. La mesure des angles de liaisons des azotes a permis d'obtenir des valeurs très proches de 120°, caractéristiques d'une hybridation sp², comme observé précédemment. La structure obtenue montre surtout un arrangement hélicoïdal des atomes d'azotes avec des valeurs de 98° et 96° pour les angles dièdres.

II.5.2 Synthèse de pentazanes

À partir des conditions réactionnelles mises au point, la synthèse de pentazanes a été étendue à divers couples triazanes/azos (Tableau II-6).

Tableau II-6 : Synthèse des pentazanes **3b** à **3e**



Triazane	R	R'	R''	Pentazane	Rendement
1a	Boc	CO ₂ <i>i</i> Pr	CH ₃	3b	72%
1f	CO ₂ <i>i</i> Pr	CO ₂ <i>i</i> Pr	H	3c	22%
1h	CO ₂ Et	CO ₂ <i>i</i> Pr	H	3d	29%
1a	Boc	Boc	H	3e	55%

Plusieurs pentazanes ont été obtenus à partir de triazanes possédant un groupement N,N-diméthyle mais avec des rendements souvent plus faibles. Dans le cas du pentazane **3e**, cette diminution peut provenir de la gêne stérique plus importante qui rend difficile l'addition de l'électrophile. En effet, lors de l'ajout du DTBAD au milieu réactionnel, un important dégagement gazeux a été observé. L'encombrement stérique généré par les groupements Boc rend difficile l'accès à l'azote, provoquant certainement la déprotonation du *tert*-butyle, et conduisant à la dégradation de l'azo sous forme de gaz (CO₂, N₂ et isobutylène). Dans le cas des pentazanes **3c** et **3d**, la diminution de l'encombrement de la structure finale peut entraîner la fragilisation de l'édifice. A ce stade, nous avons émis l'hypothèse que la formation et la stabilité des pentazanes pouvaient être influencées par l'encombrement stérique.

Afin d'améliorer la stabilité thermique du pentazane **3a**, la synthèse a été reproduite en neutralisant l'anion pentazane avec le iodométhane. En effet, lors de l'analyse RMN ¹H à haute température du pentazane **3a**, une importante dégradation avait été observée à partir de 40 °C. Les essais de cyclisations décrits plus loin dans ce chapitre ont permis de mettre en évidence une rupture de la liaison N₂-N₃ lors de la thermolyse du pentazane **3a**.

Le pentazane N-méthylé **3b** a pu être isolé avec un très bon rendement de 72%. Il a par la suite été chauffé à 80 °C sans qu'aucune dégradation ne soit observée. Ce gap de stabilité s'explique simplement par la présence du méthyle sur l'azote terminal

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

(groupement R''). Dans le cas du pentazane **3a**, la dégradation peut être favorisée par l'acidité et la labilité du proton. Cependant, dans le cas du pentazane méthylé **3b**, les protons portés par le méthyle ne sont pas aussi labiles : la stabilité du composé **3b** est donc beaucoup plus importante.

L'analyse RMN ^1H à 80 °C a donc été réalisée sur le pentazane **3b**. Le spectre RMN obtenu montre une coalescence des signaux à haute température (Figure II.13).

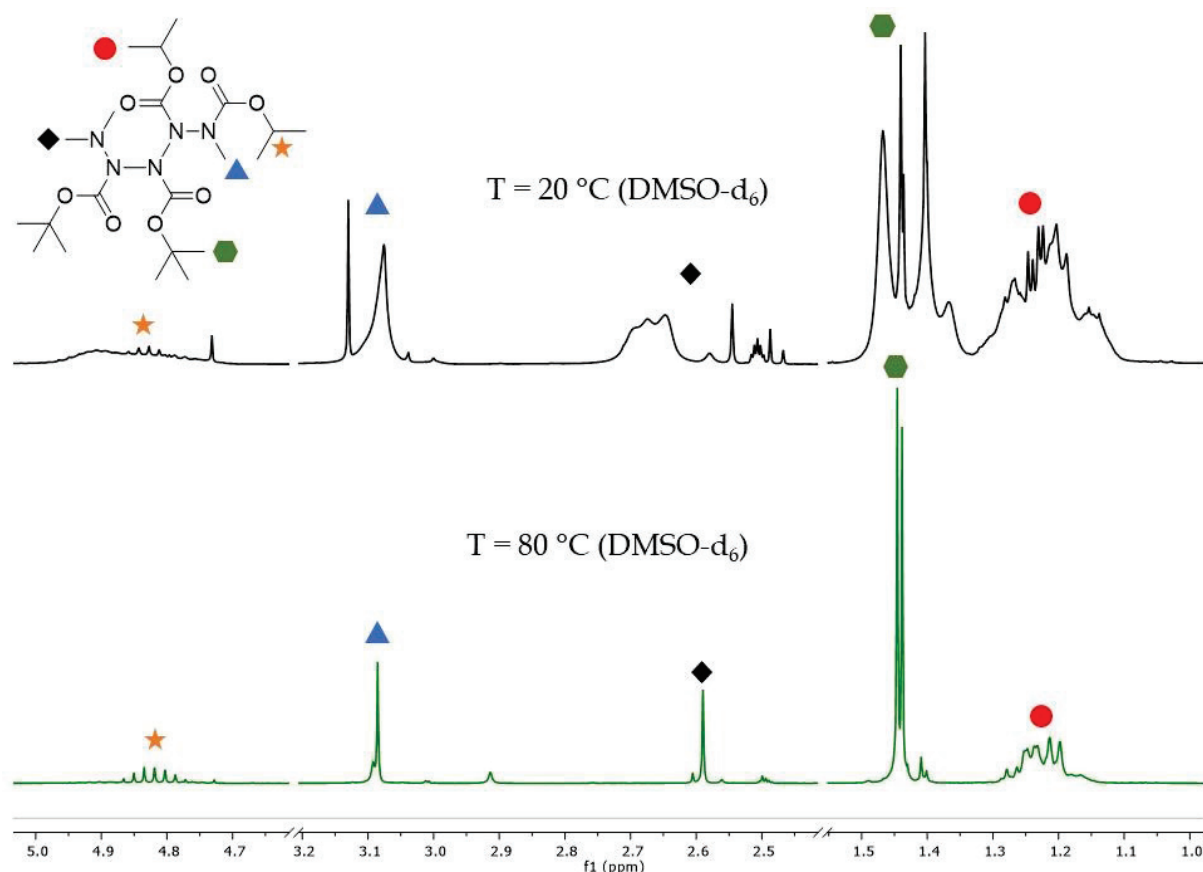


Figure II.13 : Comparaison des spectres RMN du pentazane **3b** à 20°C et à 80°C

L'analyse RMN haute température a permis de confirmer la structure du pentazane **3b**. Le septuplet à 4,8 ppm et les deux doublets aux alentours de 1,2 ppm confirment la présence de deux groupements CO_2iPr . De la même manière, les deux singulets vers 1,4 ppm correspondent aux deux groupements Boc. Enfin, les signaux situés à 2,6 et 3,1 ppm sont attribués respectivement au méthyle terminal et au groupement NMe_2 . Les intégrations obtenues à température ambiante montrent l'impact des rotamères sur la justesse de l'intégration. Ainsi, la température maximale d'analyse disponible en RMN, soit 80 °C, a permis de se rapprocher des valeurs attendues pour les intégrations (Tableau II-7).

II.6 Synthèse de tétrazanes

Les résultats obtenus lors de la mise au point de la synthèse des pentazanes nous ont conduit à explorer la synthèse de leurs homologues linéaires à 4 azotes : les tétrazanes. En générant un amidure d'hydrazine et en l'additionnant sur un azo, il serait possible d'obtenir le tétrazane souhaité (Schéma II.15).

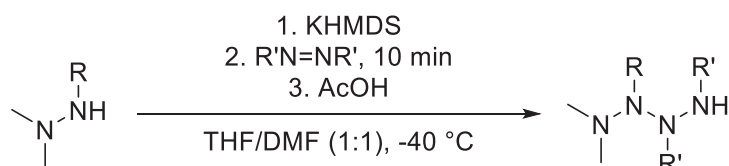


Schéma II.15 : Réaction envisagée pour la synthèse de tétrazanes

Les tétrazanes linéaires sont assez référencés dans la littérature. Ils sont généralement obtenus par dimérisation d'hydrazines par voie chimique,^[7-11] photochimique,^[12-14] ou électrochimique.^[15] Nous avons donc décidé d'utiliser notre méthode pour tenter de mettre au point une nouvelle voie d'accès aux tétrazanes linéaires et *in fine* au squelette polyazoté cyclique de type triaziridine (Schéma II.16).

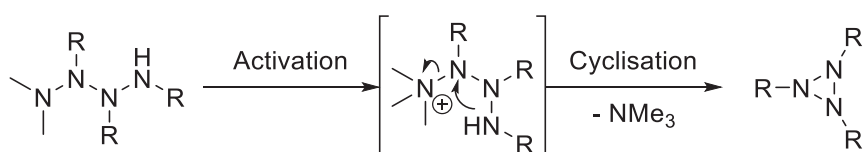


Schéma II.16 : Cyclisation envisagée des tétrazanes

II.6.1 Protection de l'UDMH

Pour accéder aux dérivés tétrazanes, la diméthylhydrazine dissymétrique a été utilisée comme brique de départ. Cette molécule possède un groupement N,N-diméthyle qui pourrait être utilisé comme biais pour la cyclisation du motif azoté. L'UDMH a d'abord été protégée à l'aide du groupement Boc dans des conditions déjà utilisées au sein du laboratoire (Schéma II.17).

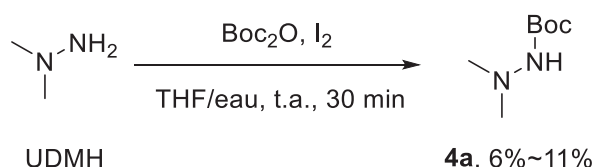


Schéma II.17 : Conditions de protection de l'UDMH utilisées au laboratoire

Des conditions similaires décrites par Varala *et al.*^[16] permettent, en l'absence de solvant, d'obtenir l'hydrazine protégée avec un excellent rendement de 75%. Au

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

laboratoire, ces conditions expérimentales n'ont cependant pas permis d'isoler l'hydrazine **4a** attendue. Les analyses RMN ^1H et HRMS ont cependant mis en évidence un produit majoritaire correspondant à la double condensation de l'UDMH sur le Boc_2O (Schéma II.18).

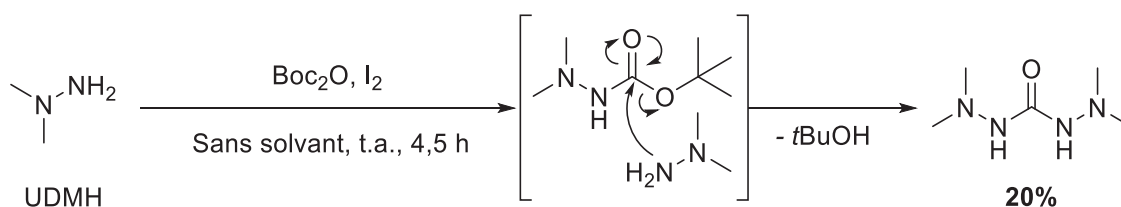


Schéma II.18 : Réaction parasite observée lors de la protection de l'UDMH

Lorsque la concentration du milieu réactionnel est trop importante, l'UDMH n'ayant pas encore réagi s'additionne sur le carbonyle pour former le carbohydrazide. Un tétrazène correspondant à l'oxydation de l'UDMH par le diiode a aussi été observé lors de l'analyse LC/MS.^[17] La même manipulation a été effectuée sans diiode et le même carbohydrazide a été obtenu. A partir de ces observations, la protection de l'UDMH par le Boc_2O a été reproduite sans I_2 et dans deux solvants peu polaires à de fortes dilutions pour empêcher la double addition de l'UDMH (Schéma II.19).

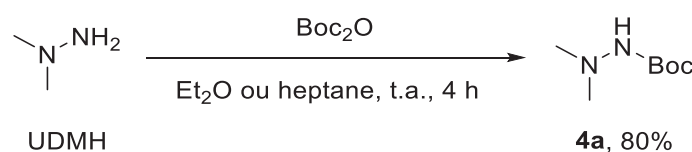


Schéma II.19 : Conditions optimales de protection de l'UDMH

En remplaçant le mélange THF/eau utilisé précédemment par l'éther diéthylique ou l'heptane avec une concentration en UDMH à 0,01 mol/L, l'hydrazine **4a** a finalement pu être obtenue avec un très bon rendement de 80%.

II.6.2 Homologation des hydrazines

L'hydrazine protégée a par la suite été traitée dans les mêmes conditions que les triazanes. L'amidure formé par déprotonation a été additionné sur le DIAD puis l'intermédiaire tétrazane formé a été neutralisé à l'acide acétique. Dans le cas des hydrazines, la nucléophilie de l'amidure formé est amplifiée par le groupement N,N-diméthyle situé directement en α . De plus, le pKa de l'amidure de la diméthylamine se situant aux alentours de 35 et celui d'un amidure d'une hydrazine similaire à **4a** aux alentours de 20,^[18] on peut s'attendre à ce que le pKa de l'amidure du triazane soit inférieur. L'amidure formé à partir de l'hydrazine **4a** sera donc certainement plus nucléophile que l'amidure issu du triazane **1a**. Ainsi, pour éviter

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

toute réaction parasite, la température du milieu réactionnel a été abaissée à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Schéma II.20).



Schéma II.20 : Synthèse du tétrazane **5a**

Le tétrazane **5a** a été isolé avec un très faible rendement de 10%. Les analyses qualitatives par CCM montrent pourtant une conversion quasi totale de l'hydrazine mais la purification sur colonne de silice entraîne une importante dégradation du brut réactionnel. La sensibilité des composés polyazotés aux conditions acides peut expliquer cette dégradation rapide. L'acidité résiduelle de la silice provoquerait donc la rupture de la liaison $\text{N}_2\text{-N}_3$ par protonation initiale du *N,N*-diméthyle qui conduirait à la fin à la formation des deux hydrazines. Le mécanisme de dégradation sur silice reste difficile à expliquer, toutefois les analyses LC/MS et RMN ont permis de confirmer la présence de ces composés (Schéma II.21).

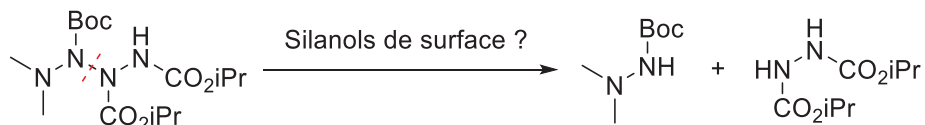


Schéma II.21 : Dégradation du tétrazane **5a** due à l'acidité résiduelle de la silice

D'autres tentatives de purification ont consisté à purifier le tétrazane sur colonne de silice passivée à l'aide de triéthylamine ou sur colonne apolaire C18. Ces essais n'ont pas permis d'empêcher la dégradation du tétrazane.

Le tétrazane **5a** pur a été placé sous argon pendant 24 h de façon à vérifier sa stabilité intrinsèque. L'analyse de l'échantillon par LC/MS a mis en évidence la présence de DIAD et d'hydrazine **4a**. Cette dégradation, presque totale, semble similaire à celle observée lors du chauffage des pentazanes (Schéma II.22).

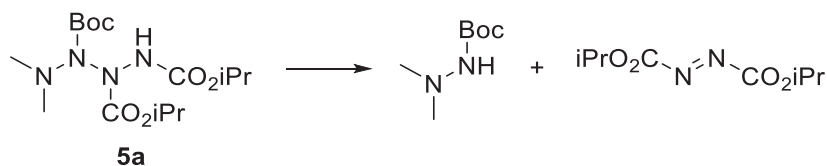


Schéma II.22 : Dégradation intramoléculaire du tétrazane **5a**

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

En raison des faibles rendements obtenus, une étude de stabilité des motifs N₄ a été menée. Nous avons dans un premier temps étudié l'influence de la nature de l'azo utilisé (Schéma II.23).

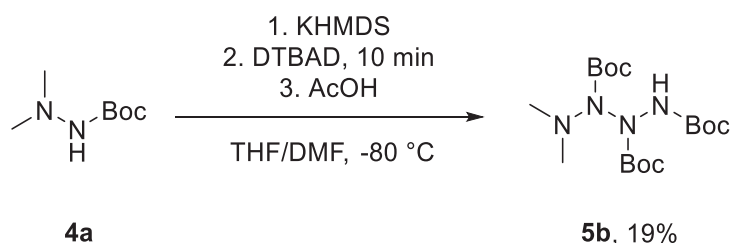


Schéma II.23 : Synthèse du tétrazane **5b**

De la même façon que lors de la synthèse du pentazane **3e**, une dégradation partielle du DTBAD a été observée lors de son addition. L'analyse qualitative par CCM du milieu réactionnel a montré malgré tout une conversion quasi totale de l'hydrazine de départ mais le tétrazane **5b** a été obtenu après purification avec un faible rendement de 19%. Les produits de dégradations obtenus correspondent à une dégradation similaire à celle du tétrazane **5a**.

Les observations faites lors de l'étude de la stabilité thermique des pentazanes nous ont finalement conduit à recourir à une stabilisation par alkylation de l'azote terminal. La synthèse du tétrazane **5a** a donc été modifiée en remplaçant l'acide acétique par du iodométhane (Schéma II.24).

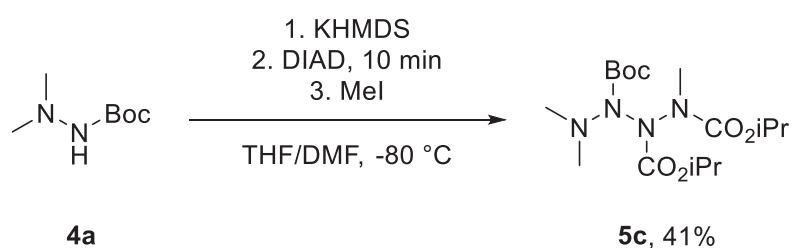


Schéma II.24 : Synthèse du tétrazane N-méthylé **5c**

Le tétrazane **5c** a été obtenu avec un rendement acceptable et a même pu être purifié sur colonne de silice sans dégradation majeure. Des analyses LC/MS et RMN ont aussi pu être réalisées sans dégradation du polyazane. Ces observations confirment le rôle du proton dans la dégradation des structures polyazotées linéaires.

La formation de deux composés diazotés (hydrazine et azo) lors de la dégradation du tétrazane pourrait expliquer la différence de stabilité observée entre le pentazane **3a** et le tétrazane **5a**. Dans le cas du pentazane, un chauffage à 40 °C est nécessaire pour observer la dégradation du produit. Cette dégradation conduit à la

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

formation d'un triazane et d'une hydrazine. Cependant, la dégradation du tétrazane survient à température ambiante et conduit à la formation de deux composés diazotés, rendant la dégradation thermodynamiquement plus favorable dans le cas des tétrazanes. Nous avons néanmoins montré que la méthylation de la position terminale permet d'augmenter considérablement la stabilité des polyazanes linéaires. Il est donc possible que le proton porté par l'azote terminal joue un rôle dans le mécanisme de dégradation des polyazanes (Figure II.25).

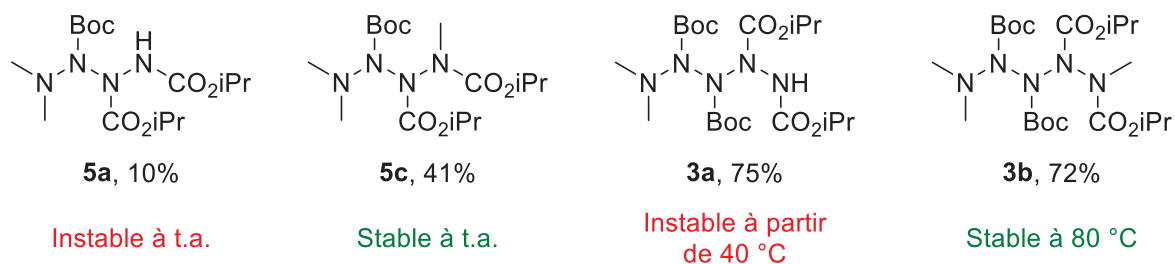


Figure II.25 : Evolution de la stabilité des composés **3a**, **3b**, **5a** et **5c**

II.7 Etude électrochimique des polyazanes

De façon à mieux comprendre les propriétés des polyazanes linéaires synthétisés, les potentiels d'oxydation (E) de chaque composé ont été déterminés par voltampérométrie cyclique puis comparés aux potentiels d'oxydation des précurseurs N₂ et N₃ (Figure II.26).

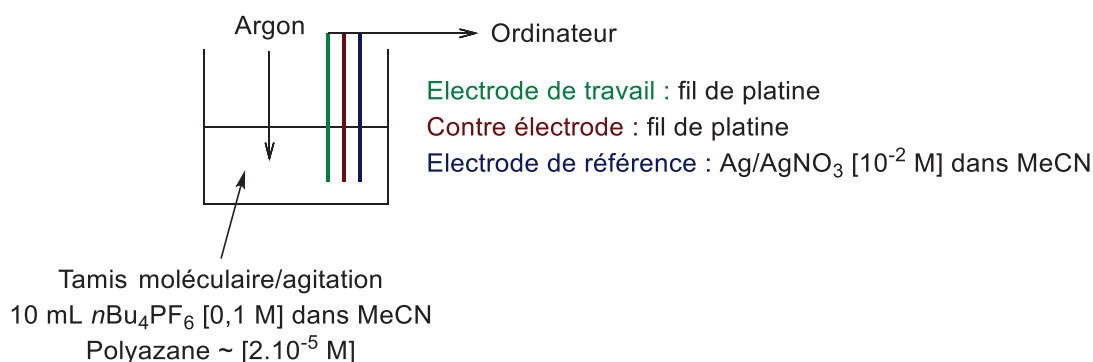


Figure II.26 : Conditions de mesure des potentiels d'oxydation

L'analyse des polyazanes par électrochimie n'a pas mis en évidence de vague de réduction mais une vague d'oxydation irréversible a été observée sur tous les composés (Figure II.27).

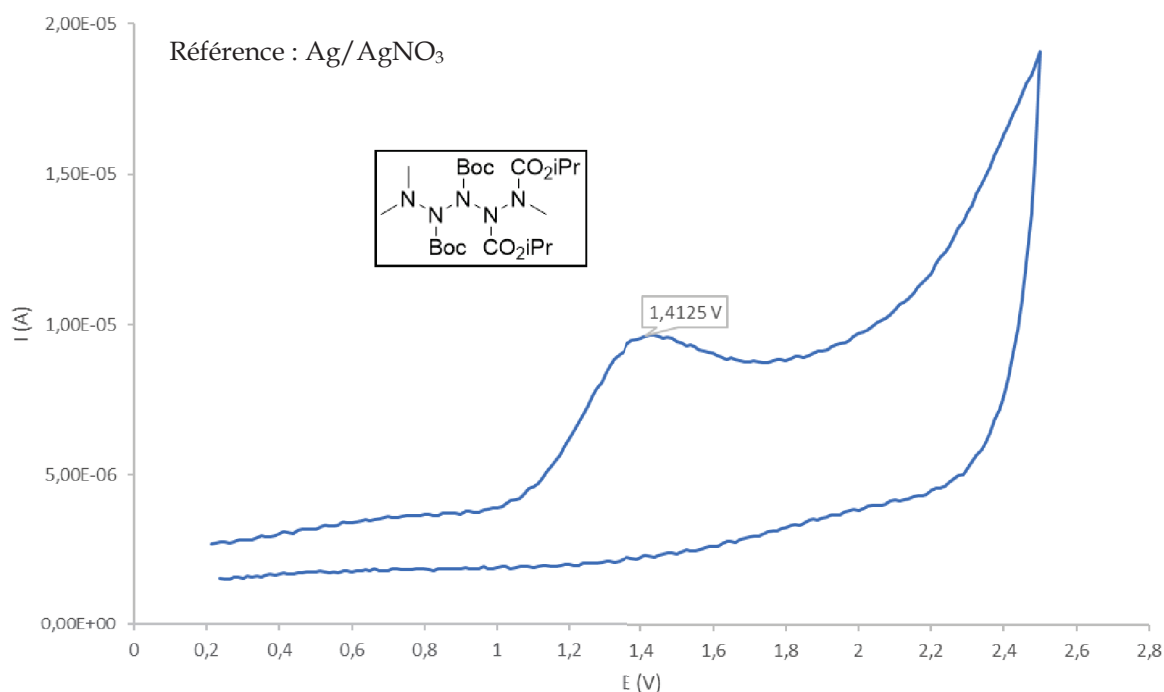


Figure II.27 : Voltamogramme cyclique de l'oxydation irréversible du pentazane **3b**

Cette vague a été attribuée à l'oxydation du groupement N,N-diméthyle en iminium par formation d'une double liaison carbone-azote. Les homologues N-alkylés ont eux

II.8 Etude DFT

Dans un dernier temps, nous avons voulu déterminer le site le plus facilement oxydable des polyazanes par calculs DFT (*Density Functional Theory*) de façon à conforter les résultats expérimentaux obtenus. La géométrie des structures a d'abord été optimisée au niveau de théorie DFT-M06-2X/6-31+G(d,p) pour les molécules neutres et les radicaux cations. Les calculs ont été réalisés pour le triazane **1a**, le tétrazane **4c** et le pentazane **3a** dans le vide et dans l'acétonitrile à l'aide du programme Gaussian16 (Figure II.29).

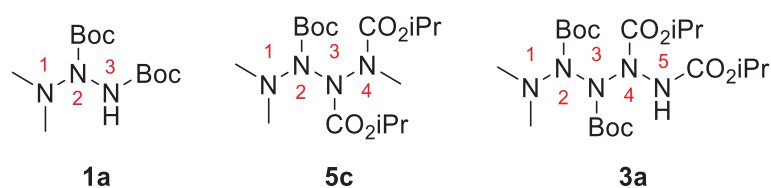


Figure II.29 : Molécules étudiées par DFT

L'optimisation des structures a mis en évidence une conformation en solution semblable à celle obtenue à l'état solide par diffraction des rayons X du pentazane **3a** : les chaînes azotées adoptent le même type de géométrie hélicoïdale (Figure II.30).

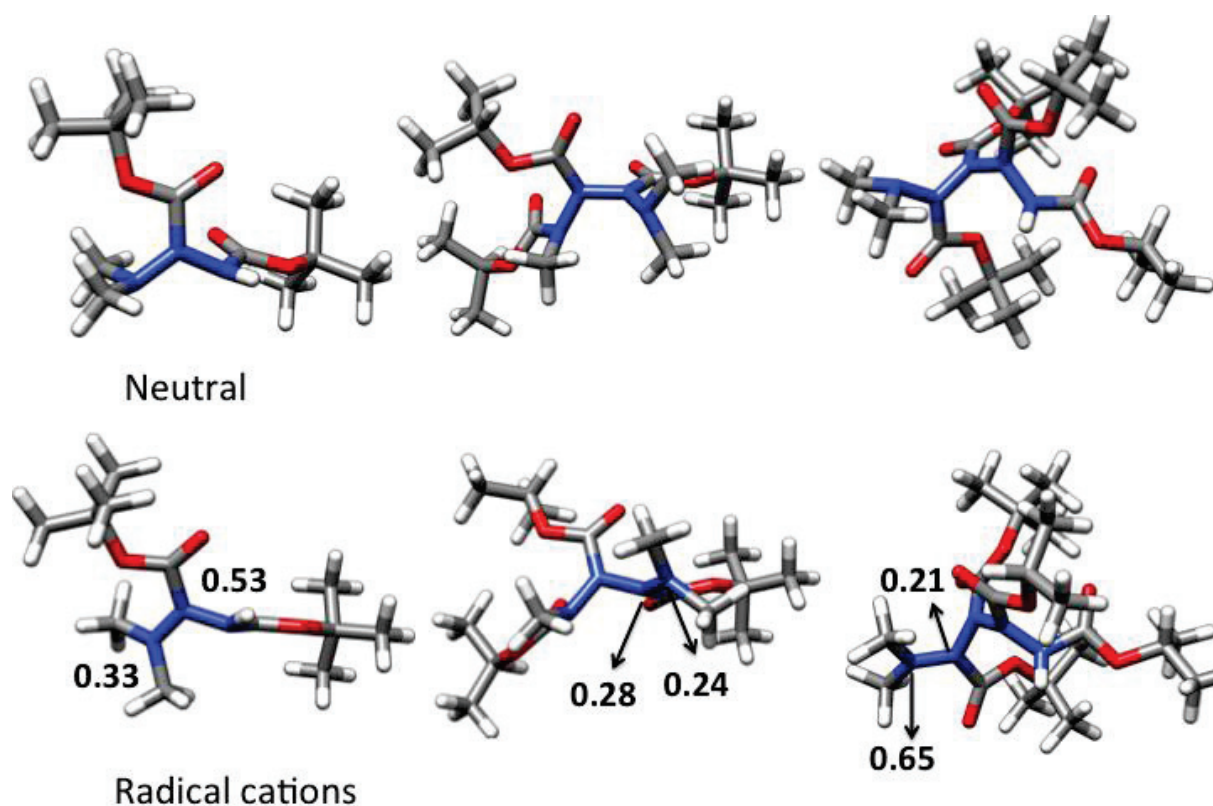


Figure II.30 : Représentation des structures optimisées par DFT sous forme neutre et sous forme radical cation

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Les calculs de densité de spins des radicaux cations ont permis de montrer la forte densité d'électrons sur l'azote portant les méthyles dans le cas du tétrazane et du pentazane. Cependant, dans le cas du triazane, les deux azotes terminaux présentent une forte densité d'électrons (Figure II.30). Pour appuyer ces valeurs de densité de spins, les distances interatomiques des molécules neutres et des radicaux cations ont été calculées et comparées.

Tableau II-8 : Longueurs des liaisons théoriques calculées par DFT

		Molécule neutre (Å)	Radical cation (Å)
1a	N ₁ -N ₂	1,39	1,33
	N ₂ -N ₃	1,38	1,37
4c	N ₁ -N ₂	1,40	1,33
	N ₂ -N ₃	1,36	1,36
	N ₃ -N ₄	1,37	1,37
3a	N ₁ -N ₂	1,40	1,34
	N ₂ -N ₃	1,37	1,37
	N ₃ -N ₄	1,37	1,37
	N ₄ -N ₅	1,37	1,37

Les valeurs répertoriées dans le Tableau II-8 montrent d'importantes différences entre les longueurs de liaisons N₁-N₂ des états neutres et radicaux cations. Cette liaison semble donc être la plus impactée par l'oxydation, ce qui confirme donc l'hypothèse émise précédemment stipulant que le groupement N,N-diméthyle est le plus facilement oxydable.

Les potentiels d'oxydation théoriques des molécules ont pu être déterminés à l'aide d'un cycle thermodynamique Born-Haber. La différence d'enthalpie libre entre les radicaux cations et les molécules solvatées à l'état fondamental permet en effet d'estimer les potentiels redox. Ces derniers ont ensuite été comparés aux potentiels obtenus expérimentalement.

Tableau II-9 : Potentiels rédox calculés au niveau de théorie m062x/6-31+G(d,p)

Composé	Triazane 1a	Tétrazane 4c	Pentazane 3a
E (eV)	5,75	5,83	5,93
E _{théo} (V/ESH)	1,31	1,43	1,53
E _{exp} (V/ESH)	1,35	1,43	1,56

Même si un léger écart a été constaté entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques calculées, la même tendance est observée : le triazane est bien plus facile à oxyder que le pentazane.

II.9 Cyclisation des pentazanes

Les résultats obtenus lors de l'homologation des hydrazines et des triazanes nous ont finalement permis d'envisager la cyclisation des polyazanes *via* quaternisation du groupement N,N-diméthyle. Cependant, devant la faible stabilité des tétrazanes possédant un NH terminal, les essais de cyclisation ont été concentrés sur les cibles N₅ dans le but d'accéder à un squelette cyclique à 4 azotes (Schéma II.31).

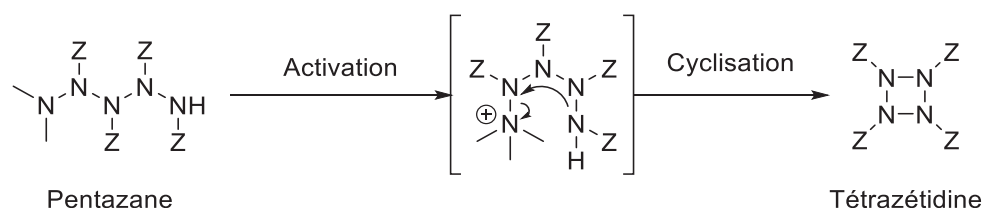


Schéma II.31 : Activation et cyclisation des pentazanes

Le pentazane **3a** a d'abord été traité au iodométhane dans un mélange eau/CDCl₃ de façon à suivre l'élimination du groupement N,N-diméthyle par RMN. L'ajout de benzophénone comme étalon interne a permis de quantifier la disparition du signal situé aux alentours de 2,6 ppm correspondant à ce groupement. Le milieu réactionnel a d'abord été maintenu à température ambiante mais aucune réactivité n'a été observée. Après 2 jours à 40 °C, les composés détectés par LC/MS mettent en évidence une réactivité inattendue du pentazane. Le triazane majoritairement obtenu indique une dégradation du pentazane par coupure de la liaison N₂-N₃. Une valeur de m/z correspondant au produit de dimérisation de l'hydrazine **4a** a aussi été détectée (Schéma II.32).

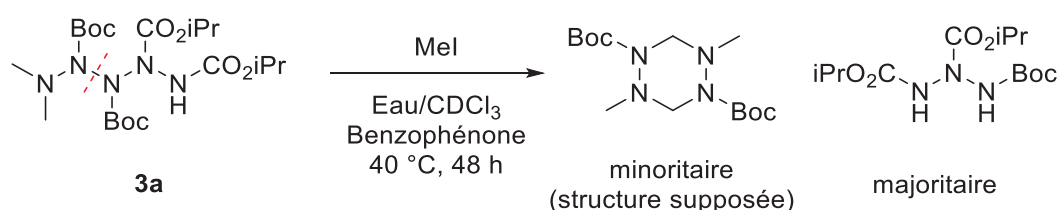


Schéma II.32 : Composés observés par LC/MS

L'utilisation de Me₃OBF₄ a montré une excellente sélectivité lors des essais de quaternisation sur le triazane **1a** (voir II.3). Les mêmes conditions réactionnelles ont donc été employées pour tenter de cycliser le pentazane **3a**. Le réactif boré a été ajouté à basse température mais aucune réactivité n'a été constatée après 16 h à température ambiante. La réaction a donc été reproduite à 40 °C (Schéma II.33).

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

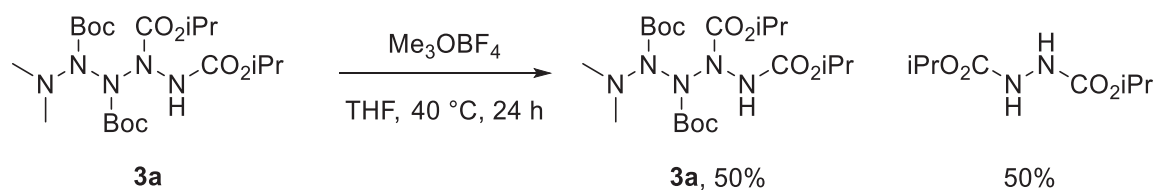


Schéma II.33 : Tentative de cyclisation du pentazane **3a**

Après 24 h à 40 °C, seulement 50% du pentazane **3a** a été récupéré. La purification du milieu réactionnel a permis d'isoler l'hydrazine avec 50% de rendement. Pour s'assurer que cette dégradation n'est pas causée par l'acidité de l'acide tétrafluoroborique formé pendant la réaction, la même réaction a été reproduite en présence de NaHCO₃ (Schéma II.34).

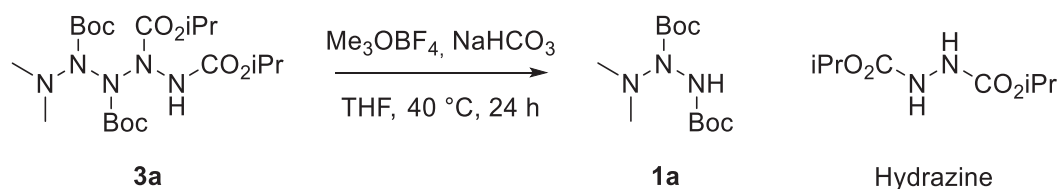


Schéma II.34 : Tentative de cyclisation en milieu basique

L'analyse du milieu réactionnel par LC/MS a mis en évidence la formation du triazane **1a** et de l'hydrazine. L'ajout de base ne permet donc pas d'empêcher la coupure du pentazane **3a**.

Les résultats obtenus lors des essais de cyclisation par quaternisation révèlent une tendance du pentazane **3a** à se dégrader en présence d'agents alkylants plutôt qu'à cycliser. Le fort encombrement généré par les carbamates sur la chaîne azotée pourrait être la cause de ces réactions parasites. La réaction a donc été reproduite sur le pentazane **3e** (Schéma II.35).

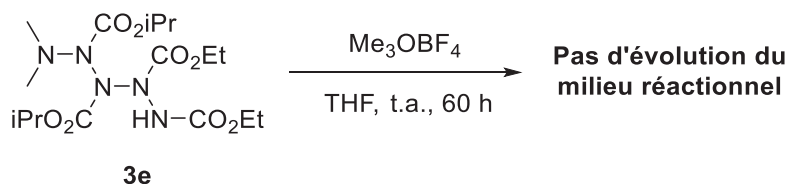


Schéma II.35 : Tentative de cyclisation du pentazane **3e**

Les composés détectés lors des précédentes tentatives de cyclisation à 40 °C ont révélé une certaine sensibilité des pentazanes à l'élévation de la température en présence d'agents alkylants. Après un ajout à basse température du réactif boré, le milieu réactionnel a été maintenu à température ambiante. L'analyse du milieu réactionnel n'a cependant pas permis d'observer de conversion du pentazane **3e**.

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Les conditions réactionnelles employées jusqu'à présent pour tenter d'accéder aux cibles cycliques polyazotées ne permettent pas d'obtenir les résultats souhaités. Dans le cas d'agents alkylants puissants comme Me_3OBF_4 , seule une dégradation a été mise en évidence. L'utilisation d'iodométhane reste toutefois intéressante car elle permet d'accéder à deux structures polyazotées originales : un triazane et un dimère de l'hydrazine **4a**.

II.10 Accès aux chaînes polyazotées supérieures

La création de motifs tétrazanes et pentazanes par addition d'azo étant acquise, nous avons décidé d'explorer dans un dernier temps la synthèse des homologues supérieurs à 6 et 7 azotes. L'objectif a été de réaliser une double addition du motif azo sur l'UDMH-Boc et le triazane **1a** de façon à obtenir respectivement un hexazane et un heptazane (Schéma II.36).

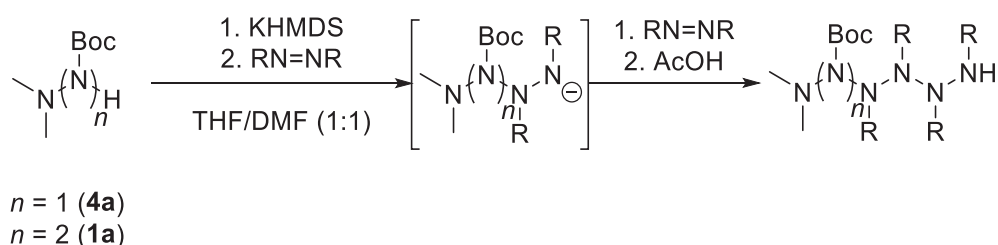


Schéma II.36 : Voie d'accès aux motifs N_6 et N_7 envisagée

II.10.1 Hexazanes

Pour accéder au motif hexazane, l'UDMH-Boc a été traitée avec deux équivalents de DIAD, ajoutés chacun à dix minutes d'écart dans une solution maintenue à -80°C . Après neutralisation de la manipulation par l'acide acétique, un échantillon du milieu réactionnel a été analysé par LC/MS (Schéma II.37).

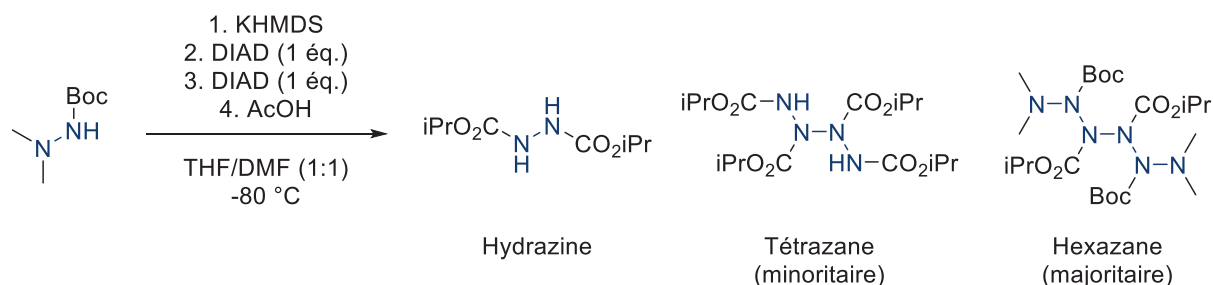


Schéma II.37 : Composés détectés par LC/MS

L'hexazane attendu n'a pas été observé. Deux molécules intéressantes ont cependant été détectées : un tétrazane correspondant à la dimérisation du DIAD et un hexazane correspondant à la double addition d'un motif UDMH-Boc sur l'azo. Les composés

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

détectés suggèrent que l'anion tétrazane ne permet pas l'addition d'un autre azo. La première hypothèse pour la formation de tels composés serait une dégradation post-réaction due à la remontée en température. Un radical UDMH-Boc et un radical hydrazine serait alors générés par rupture homolytique de la liaison N₂-N₃. L'azo en excès pourrait évoluer vers la formation du dimère ou capter deux radicaux captodatifs hydrazinyles pour former l'hexazane par terminaison avec un radical UDMH-Boc (Schéma II.38).

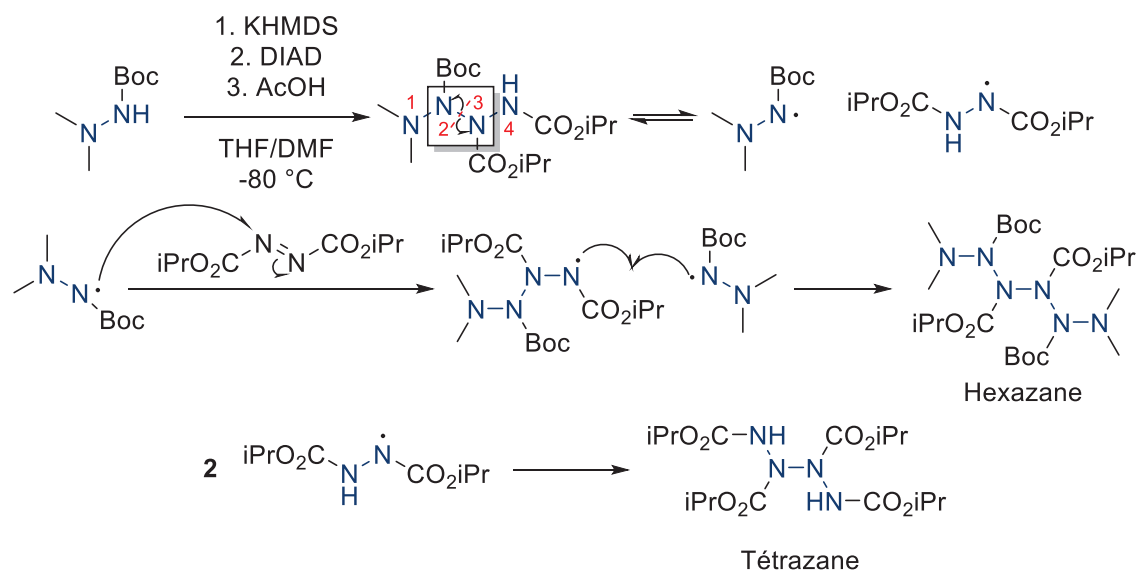


Schéma II.38 : Mécanisme réactionnel proposé pour la formation du tétrazane et de l'hexazane détectés en LC/MS

La deuxième hypothèse serait la génération d'une espèce radicalaire au moment de l'ajout de l'azo. L'anion formé serait oxydé par le DIAD en radical puis réagirait sur l'excès de DIAD pour donner l'hexazane. Le DIAD reste cependant un oxydant plutôt faible et si un radical était généré par oxydation de l'anion, cette réaction parasite aurait été observée lors de la synthèse de tétrazanes (Schéma II.39).

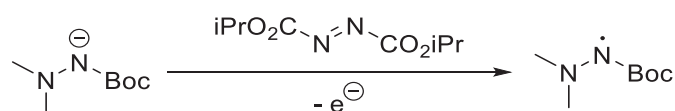


Schéma II.39 : Génération du radical par oxydation de l'anion

A partir de ces observations, la manipulation a été reproduite en augmentant la quantité de DIAD ajoutée de façon à forcer l'addition des radicaux hydrazines sur l'azo et ainsi augmenter la quantité d'hexazane formé (Schéma II.40).

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

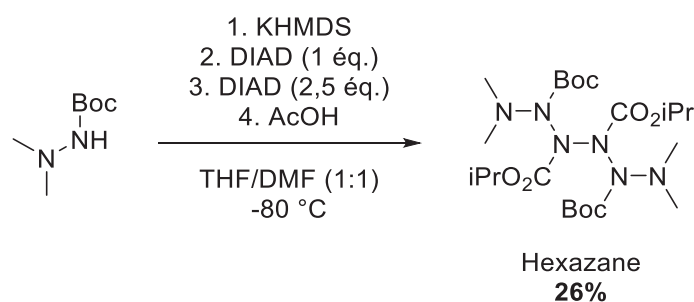


Schéma II.40 : Synthèse d'hexazane

L'hexazane a finalement pu être isolé avec un rendement correct par rapport à l'hydrazine de départ. Les signaux obtenus par RMN ^1H confirment la présence des groupements Boc, CO_2iPr ainsi que des méthyles. L'analyse HRMS a, quant à elle, permis d'obtenir une valeur de m/z corroborant la structure proposée précédemment. Néanmoins, l'interprétation des spectres RMN reste complexe en raison des nombreux rotamères. Des analyses RMN ^1H et ^{13}C à plus haute température (40/60/80 °C) ont été effectuées mais ont résulté en la dégradation de l'édifice azoté à partir de 40 °C.

Pour finir, la même réaction a été reproduite en remplaçant le premier équivalent de DIAD par un équivalent de DTBAD. L'objectif du DTBAD est de stabiliser la structure par effet stérique comme observé lors de la synthèse des pentazanes. L'analyse LC/MS a révélé la présence de l'hexazane attendu en très faible quantité. Comme précédemment, divers produits provenant de recombinaisons ont été détectés avec cette fois des substrats portant les deux types de groupements protecteurs (Schéma II.41).

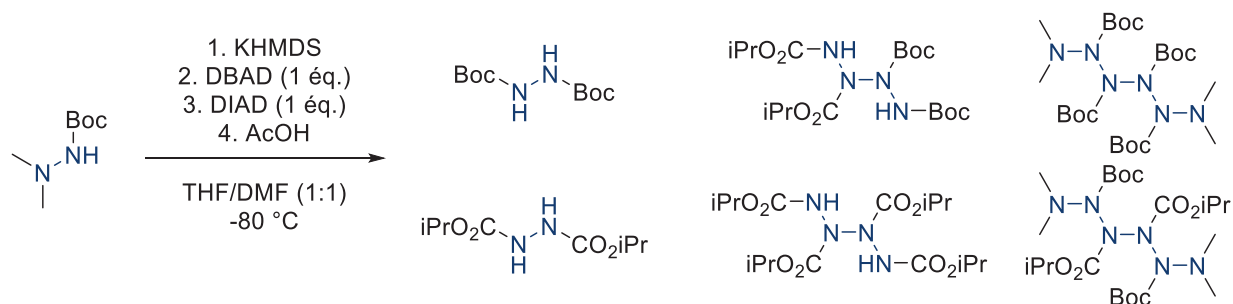


Schéma II.41 : Composés détectés par LC/MS lors de l'utilisation de DTBAD et de DIAD

La grande diversité de molécules formées lors de cette réaction a rendu difficile la purification du milieu réactionnel. Cependant, même si l'hexazane attendu n'a pas pu être obtenu, l'ajout d'un excès de DIAD en présence de l'amidure de l'hydrazine **4a** a permis d'obtenir un enchainement à 6 azotes inédit. Le mécanisme de formation de

l'hexazane reste pour le moment incertain mais les caractérisations effectuées par RMN ^1H et HRMS corroborent la structure proposée.

II.10.2 Heptazanes

Selon le protocole utilisé pour la synthèse d'hexazanes, le triazane **1a** a été traité avec un large excès de DIAD après déprotonation au KHMDS. Deux équivalents de l'azo ont donc été ajoutés à 10 minutes d'intervalle (Schéma II.42).

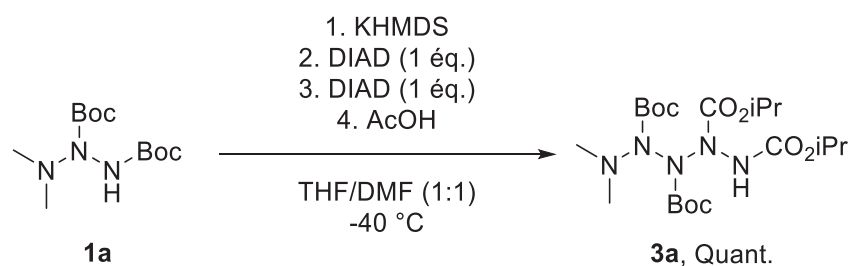


Schéma II.42 : Tentative de synthèse d'heptazane

L'analyse du brut réactionnel par LC/MS a permis de confirmer l'absence du produit d'intérêt et la présence exclusive de pentazane **3a** et de DIAD. Après purification sur colonne de silice, le pentazane **3a** a été obtenu quantitativement. Ce résultat a été attribué au fort encombrement du motif N₅ : l'anion est alors écranté par les groupements carbamates et sa réactivité en est largement diminuée.

Pour pallier ce manque de réactivité et permettre l'addition d'un motif azo supplémentaire, un éther couronne a été ajouté au milieu réactionnel. L'objectif du 18-C-6 est de chélater le potassium pour augmenter la dissociation entre le cation et l'anion. Plus les charges seront dissociées, plus la nucléophilie de l'anion sera augmentée (Schéma II.43).

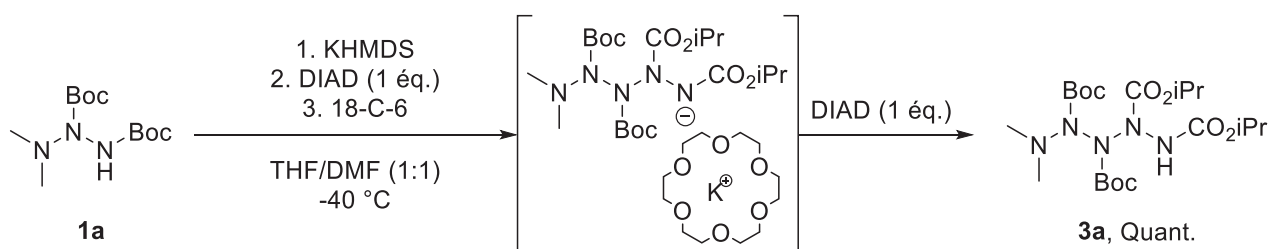


Schéma II.43 : Tentative de synthèse d'heptazane par ajout d'éther couronne

L'ajout de 18-C-6 n'a pas permis d'obtenir l'heptazane attendu mais le pentazane a toutefois été obtenu quantitativement avec seulement 1 équivalent de DIAD. Ce résultat a permis de conclure que le manque de réactivité de l'anion pentazane vis-à-vis du DIAD était peut-être aussi dû à la température du milieu réactionnel. La

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

manipulation a donc été réitérée sans éther couronne et une fois l'ajout du premier équivalent d'azo effectué, la température du milieu réactionnel a été remontée aux alentours de 0 °C (Schéma II.44).

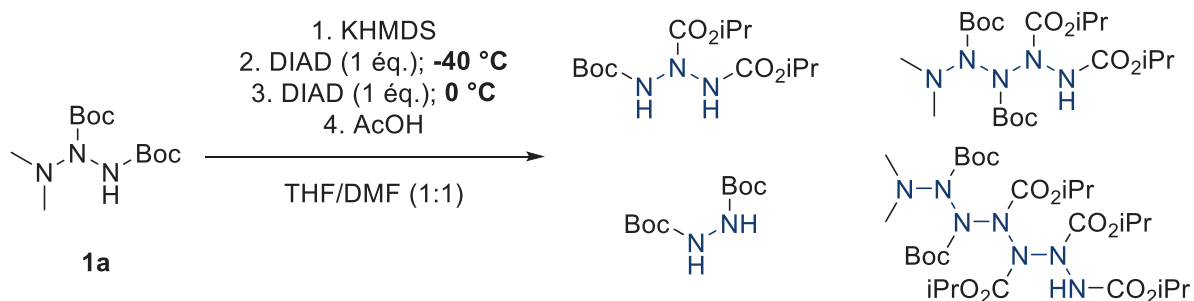


Schéma II.44 : Composés majoritaires détectés par LC/MS

L'analyse qualitative du milieu réactionnel par CCM a mis en évidence la formation d'un grand nombre de composés avec des polarités quasi équivalentes. Devant la difficulté de la purification, le milieu réactionnel a été analysé par LC/MS. Quatre composés majoritaires, dont l'heptazane, ont été détectés. La température du milieu réactionnel lors de l'addition joue donc un rôle primordial dans la synthèse de motifs azotés supérieurs : plus la longueur du motif polyazoté est élevée, moins ce dernier est réactif. L'heptazane n'a malheureusement pas pu être isolé en raison de la faible différence de polarité avec le pentazane et les produits minoritaires de dégradation.

II.11 Conclusion

L'objectif des travaux décrits dans ce chapitre était de synthétiser des squelettes cycliques strictement azotés par activation d'un groupement dialkylamine. Nous avons donc dans un premier temps validé la stratégie d'activation par départ du groupement *N,N*-diméthyle et étudié les paramètres de réactivité de l'anion triazane vis-à-vis d'agents alkylants. La nature de la base met en évidence une forte influence du cation sur le rendement d'alkylation : les bases potassées permettent d'obtenir de bien meilleurs rendements. L'addition d'électrophiles plus encombrés, comme le chlorure de *p*-méthoxybenzyle, sur l'anion triazane est plus délicate et nécessite l'ajout de DMF au milieu réactionnel. Les excellents rendements obtenus lors des *N*-alkylations nous ont conduit à envisager l'addition de motifs azos sur l'anion triazane. Plusieurs pentazanes ont pu être obtenus avec des rendements de 22% à 74% et une preuve structurale de ces molécules inédites a pu être apportée par diffraction des rayons X. L'étude de stabilité par RMN met en évidence une stabilisation des motifs N₅ par alkylation de l'azote terminal. Les conditions d'homologation de motifs azos ont ensuite été utilisées pour synthétiser des tétrazanes à partir d'UDMH. Ces composés, très sensibles, ont pu être stabilisés et isolés par alkylation de l'azote terminal. La détermination des potentiels d'oxydation par voltampérométrie cyclique a montré que l'allongement de la chaîne azotée diminue le caractère réducteur du système. Ces résultats ont été par la suite appuyés par une étude théorique par DFT, désignant le groupement *N,N*-diméthyle comme le groupement ayant la plus forte densité d'électrons et donc par conséquent, le groupement le plus facilement oxydable. Plusieurs tentatives de cyclisation ont été réalisées sur les pentazanes mais elles n'ont pas permis d'isoler les composés cycliques souhaités. Les analyses LC/MS ont cependant mis en évidence deux structures polyazotées originales et intéressantes pour la suite de ce manuscrit. Pour terminer cette étude, nous avons exploré la synthèse d'homologues azotés à 6 et 7 azotes par ajout d'excès d'azo. Les résultats obtenus montrent de nombreuses recombinaisons des mécanismes probablement radicalaires. Il a ainsi été possible d'isoler et de caractériser un enchainement de 6 azotes inédit : un hexazane.

II.12 Références

- [1] T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 11670–11677.
- [2] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1416–1426.
- [3] K.-H. Linke, H. J. Göhausen, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 301–306.
- [4] A. Glowacki, Synthèse de Nouveaux Dérivés d'hydrazine Pour La Propulsion Spatiale, thesis, Lyon, **2017**.
- [5] M. M. Heravi, M. Ghavidel, L. Mohammadkhani, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 27832–27862.
- [6] P. Sarthou, G. Bram, F. Guibe, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 786–793.
- [7] L. A. Wiles, P. Hope, *J. Chem. Soc.* **1967**, 2636–2638.
- [8] B. D. Baigrie, G. Cadogan, **1975**, 1065–1068.
- [9] Y. Miura, Y. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1154–1159.
- [10] W. H. Pirkle, P. L. Gravel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 808–815.
- [11] R. Kluge, M. Schulz, L. Omelka, M. Reinhardt, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2075–2079.
- [12] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7385–7392.
- [13] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 586–588.
- [14] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5049–5054.
- [15] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, 141–145.
- [16] R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283–8286.
- [17] K. Kirste, W. Lüttke, P. Rademacher, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 726–727.
- [18] F. G. Bordwell, H. E. Fried, D. L. Hughes, T. Y. Lynch, A. V. Satish, Y. E. Whang, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3330–3336.

Chapitre II : Synthèse de composés cycliques polyazotés par activation d'un groupement N,N-dialkyle

Chapitre III : Stratégie de synthèse de systèmes N₃ et N₄ cycliques par oxydation

III.1 Synthèse de cycles polyazotés par oxydation

La méthodologie de synthèse de motifs polyazotés supérieurs décrite dans le chapitre précédent nous a permis à ce stade d'envisager une nouvelle voie d'accès aux cibles cycliques que sont la triaziridine et la tétrazétidine. Pour pallier les difficultés rencontrées lors des tentatives d'activation des substrats *N,N*-diméthylés, une nouvelle stratégie de cyclisation par oxydation a été imaginée en s'inspirant d'une méthodologie de synthèse mise au point au sein du laboratoire (Schéma III.1).

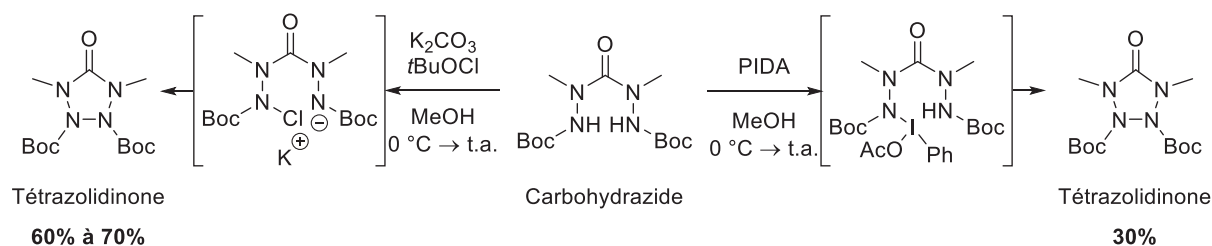


Schéma III.1 : Formation de liaisons N-N intramoléculaires par oxydation

L'oxydation du carbohydrazide conduit à la cyclisation intramoléculaire et à la formation d'une liaison N-N ainsi qu'à un enchainement de 4 liaisons σ N-N. L'utilisation d'hypochlorite de *tert*-butyle en présence de carbonate de potassium induit un passage par un intermédiaire chloré provoquant l'activation de l'azote par effet inductif. Quant à l'oxydation au PIDA, elle conduit à l'addition du carbohydrazide sur l'iode par libération d'acide acétique et permet probablement un rapprochement des deux azotes par formation d'un cycle iodé. La tétrazolidinone peut être synthétisée avec de bons rendements et une preuve structurale a été obtenue par diffraction des rayons X. A partir de ces résultats, deux structures polyazotées linéaires à 3 et 4 azotes présentant 2 fonctions NH en bout de chaîne et pouvant conduire respectivement aux cycles triaziridine et tétrazétidine ont été imaginées (Schéma III.2).

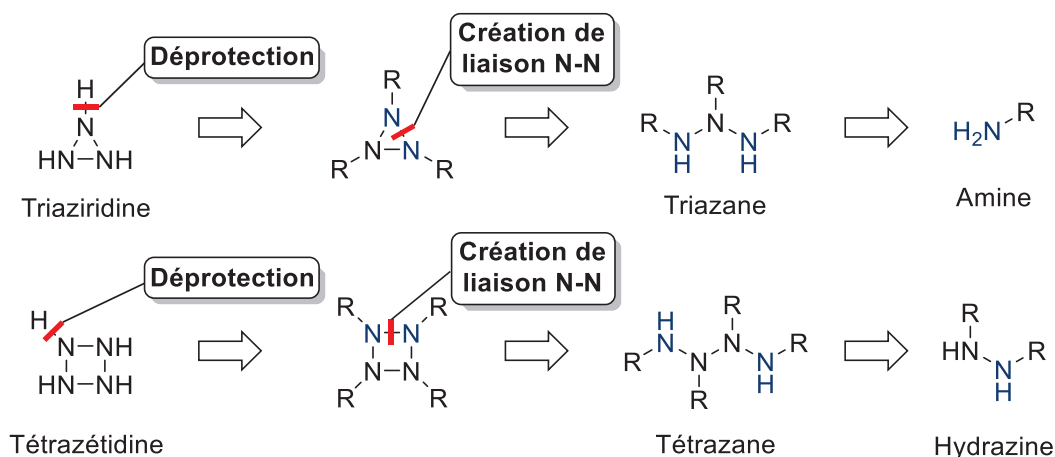


Schéma III.2 : Schéma rétrosynthétique d'accès à la triaziridine et à la tétrazétidine

L'objectif est d'obtenir un cycle azoté portant des groupements R pouvant être facilement déprotégés en vue d'accéder aux molécules cibles *via* une réaction d'oxydation : la triaziridine N₃H₃ et la tétrazétidine N₄H₄.

III.2 Vers un triazane précurseur de triaziridine

Pour synthétiser de tels triazanes possédant 1 groupement NH à chaque extrémité, une amine secondaire (cyclique ou aliphatique) peut être additionnée sur un azo pauvre en électrons.^[1,2] Le squelette triaziridine pourrait quant à lui être obtenu par oxydation de ce triazane (Schéma III.2). L'équipe de Dreiding a montré dans les années 80 qu'il était aussi possible de synthétiser ce type de triazanes à partir d'amines primaires (Schéma III.3).^[3]

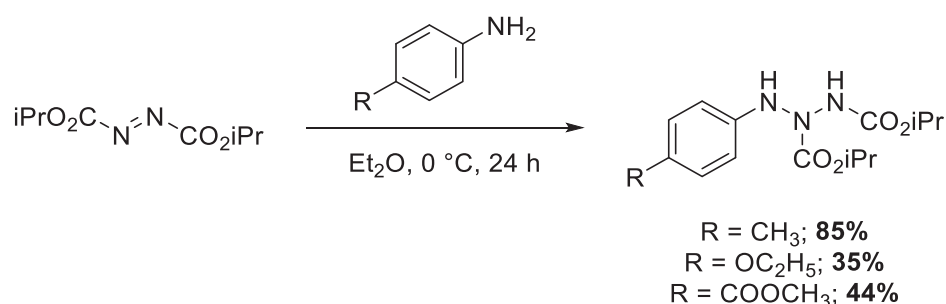


Schéma III.3 : Synthèse de triazanes à partir de dérivés d'aniline

Ces travaux décrivent la synthèse de trois triazanes avec des rendements allant de 35 à 85% en fonction du groupement R. Cependant, le groupement phényle est difficilement clivable et les conditions requises pour sa déprotection pourraient engendrer des réactions parasites.^[4] Plus récemment, des travaux réalisés au sein du laboratoire ont permis d'étendre cette synthèse aux dérivés de benzylamine (Schéma III.4).^[5]

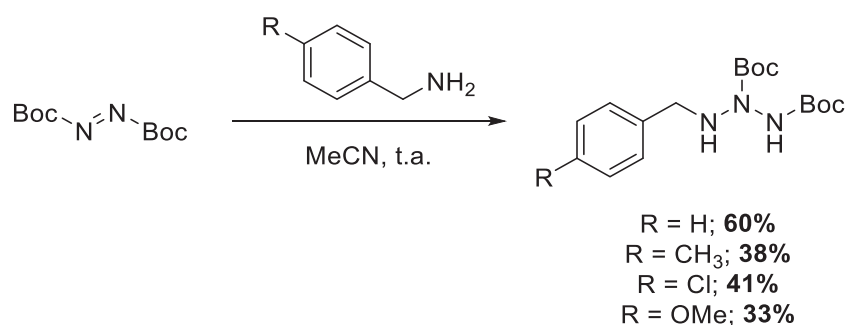


Schéma III.4 : Synthèse de triazanes à partir de la benzylamine

Différents triazanes ont été préparés avec des rendements de 33 à 60%. A l'opposé du groupement phényle, le groupement benzyle présente l'avantage d'être clivable par hydrogénation catalytique. Néanmoins, l'oxydation de ces triazanes

pourrait être sujette à une compétition entre l'oxydation de la position benzylique et la cyclisation intramoléculaire. Il est toutefois important de noter que la synthèse de triazanes par cette voie n'est possible qu'à partir d'amines primaires nucléophiles (*N*-alkyle ou *N*-aryle).

Une méthode originale pour synthétiser de tels triazanes consiste à recourir à un agent aminant comme l'oxaziridine.^[6] Lors de la synthèse d'hydrazines par amination de la benzylamine, l'équipe d'Armstrong a observé la formation d'un triazane symétrique, sous-produit de la réaction, avec un rendement de 8%. Une optimisation réalisée au sein du laboratoire a permis d'obtenir le triazane symétrique avec un bien meilleur rendement (Schéma III.5).^[5,7]

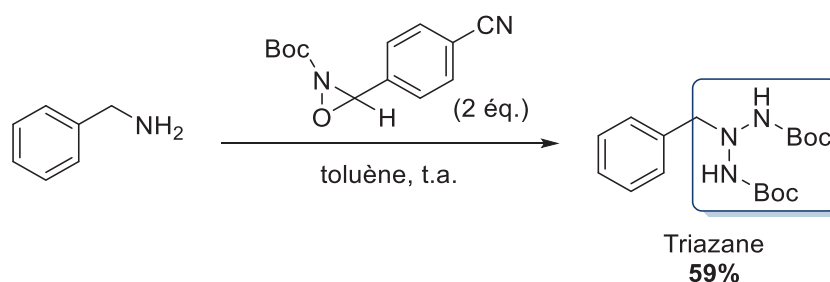
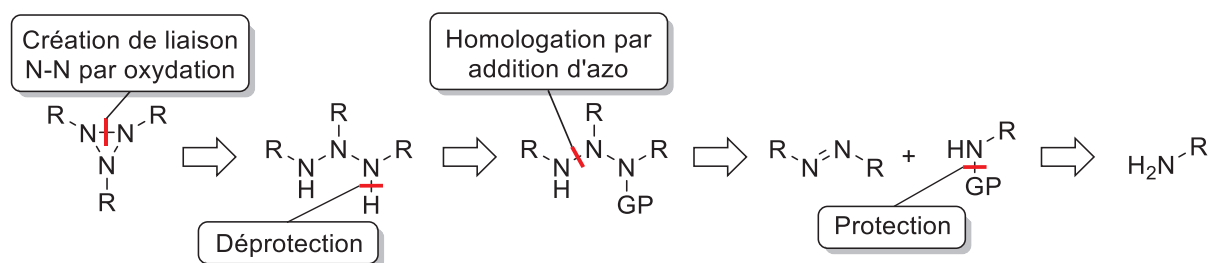


Schéma III.5 : Synthèse de triazane par double transfert d'un groupement « NHBoc »

La synthèse du réactif oxaziridine reste cependant très délicate et les rendements moyens en triazane en font une méthode coûteuse en temps et en réactifs. Enfin, le transfert de groupements par l'oxaziridine ne peut être effectué que sur des amines nucléophiles comme des alkylamines ou des arylamines, rendant par conséquent difficile voire impossible la déprotection finale du cycle triaziridine.

III.2.1 Stratégie de synthèse du précurseur de triaziridine

Ces contraintes structurales et de réactivité nous ont donc conduit à imaginer une nouvelle stratégie de synthèse (Schéma III.6).



La stratégie proposée consiste à recourir à la méthodologie d'homologation mise au point dans le chapitre II pour la synthèse de pentazanes à partir de diméthylamine. L'objectif est d'obtenir un motif triazane par addition d'une amidure sur un azo. L'amidure secondaire pourra être obtenue par déprotonation d'une amine préalablement protégée à l'aide d'un groupement facilement clivable. Ainsi, le triazane obtenu après l'homologation pourra être déprotégé sélectivement et séquentiellement pour obtenir le précurseur du squelette triaziridine.

III.2.2 A partir de méthylamine : validation de la stratégie

La stratégie envisagée a dans un premier temps été éprouvée sur la méthylamine de façon à vérifier la réactivité de l'amidure vis-à-vis d'un azo. Pour ce faire, la méthylamine a été protégée par un groupement Boc selon un protocole décrit dans la littérature (Schéma III.7).^[8]

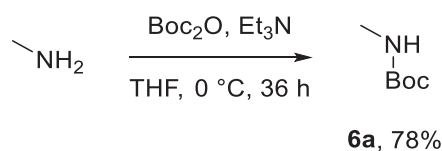


Schéma III.7 : Protection de la méthylamine

L'amine protégée **6a** a pu être obtenue avec un très bon rendement de 78%. Ce composé a par la suite été traité dans les conditions d'homologation optimisées lors de la synthèse de pentazanes (Schéma III.8).

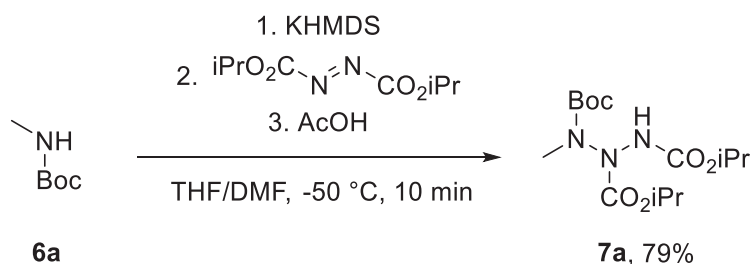


Schéma III.8 : Synthèse du triazane **7a**

L'addition de l'amine **6a** sur le DIAD a permis d'obtenir le triazane **7a** avec un excellent rendement de 79%. Les résultats obtenus montrent que l'amidure formé réagit très bien avec le DIAD pour former le triazane correspondant. De façon à pouvoir accéder au précurseur de triaziridine, le groupement méthyle a dû cependant être remplacé par un groupement clivable et orthogonal aux carbamates.

III.2.3 Utilisation du groupement TBS

Largement décrit pour la protection d'alcools,^[9] le groupement TBS (*tert*-butyle diméthyle silyle) présente l'avantage d'être facilement clivable en milieu acide ou par action des ions fluorures. La protection d'amines par des groupements silylés est quant à elle moins référencée.

Néanmoins, cet exemple de 2016 décrit la synthèse d'un intermédiaire *N*-silylé pour la formation d'imines par protection du *tert*-butyle carbamate à l'aide d'un groupement triméthyle silyle (TMS) (Schéma III.9).^[10]

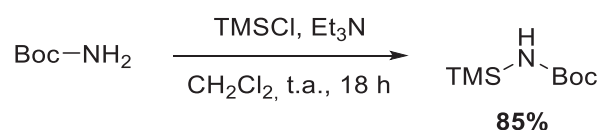


Schéma III.9 : Exemple de protection du *tert*-butyle carbamate par un groupement silylé

La forte sensibilité du groupement protecteur TMS nous a conduit à opter pour le groupement TBS,^[11] connu pour être moins sensible et plus adapté aux conditions réactionnelles de la stratégie envisagée. A partir de ces travaux, le *tert*-butyle carbamate commercial a été protégé à l'aide du groupement TBS dans des conditions similaires (Schéma III.10).

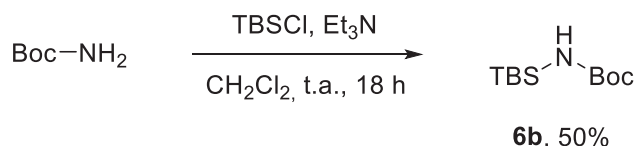


Schéma III.10 : Synthèse de l'amine protégée **6b**

Devant les difficultés de purification rencontrées et le modeste rendement obtenu, les conditions réactionnelles ont été modifiées. Une rapide optimisation a permis d'identifier l'acétonitrile comme étant le solvant idéal pour effectuer la réaction. Ce changement de solvant a permis d'obtenir quantitativement l'amine protégée **6b** avec un temps de réaction équivalent et sans purification sur colonne (Schéma III.11).

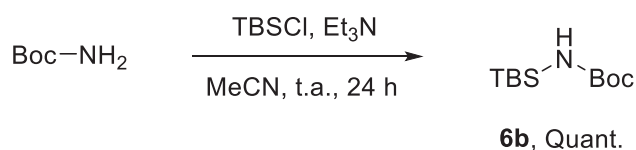


Schéma III.11 : Conditions de réaction optimisées pour la synthèse de l'amine **6b**

L'amine protégée **6b** a par la suite été traitée dans les conditions classiques d'homologation pour tenter d'obtenir le triazane correspondant (Schéma III.12).

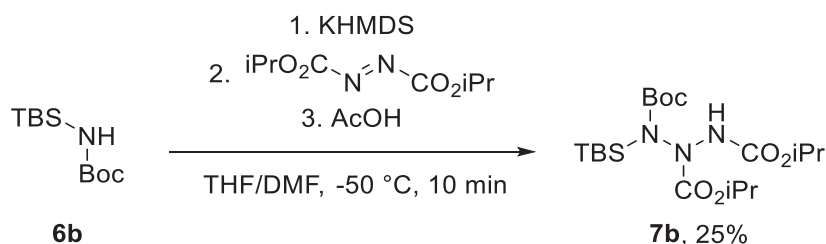


Schéma III.12 : Synthèse du triazane **7b**

Ce premier essai a permis d'isoler le triazane **7b** avec 25% de rendement. L'analyse par LC/MS du composé pur a cependant révélé la présence largement majoritaire du triazane **8** correspondant à la déprotection du triazane **7b**. Cette déprotection a été attribuée à l'acide formique ajouté dans les solvants LC/MS pour améliorer l'ionisation des composés. L'acidité provoquerait alors la déprotection quasi-totale du groupement silylé (Schéma III.13).

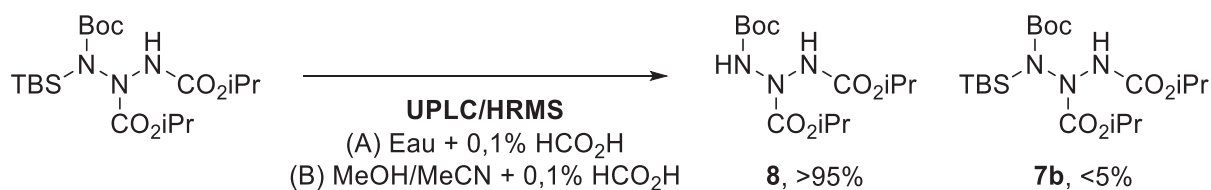


Schéma III.13 : Déprotection constatée lors de l'analyse UPLC/HRMS

Pour confirmer l'origine de cette déprotection, l'analyse LC/MS a été reproduite en tamponnant les solvants à l'aide d'acétate d'ammonium. Le triazane **7b** a ainsi pu être observé majoritairement. La déprotection a finalement été réitérée en tube de Schlenk par ajout d'un excès d'acide formique dans un mélange THF/MeOH (Schéma III.14).

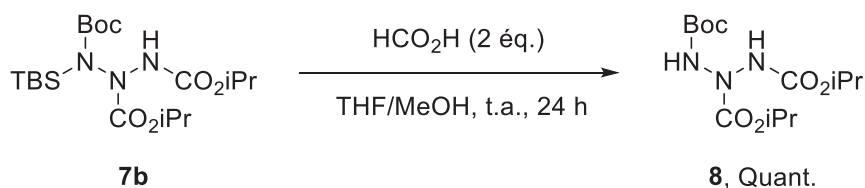


Schéma III.14 : Déprotection du triazane **7b**

Le triazane **8**, potentiel précurseur de triaziridine, a pu être obtenu quantitativement à partir du triazane **7b** par déprotection à l'acide formique. L'étape d'homologation étant l'étape limitante, elle a ensuite été sujette à une optimisation (Schéma III.15).

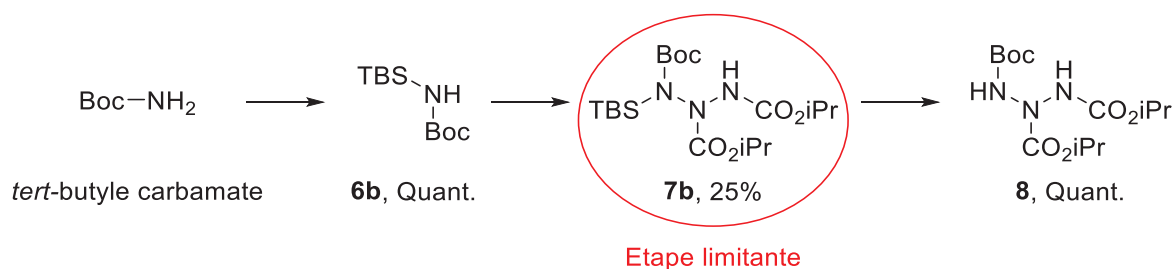


Schéma III.15 : Résumé de la stratégie par protection au groupement TBS

En travaillant sur une échelle constante de 1 mmol de **6b**, différents paramètres ont été étudiés, à savoir : la température, la durée d'addition, la concentration, la quantité d'azo et le solvant (Schéma III.16).

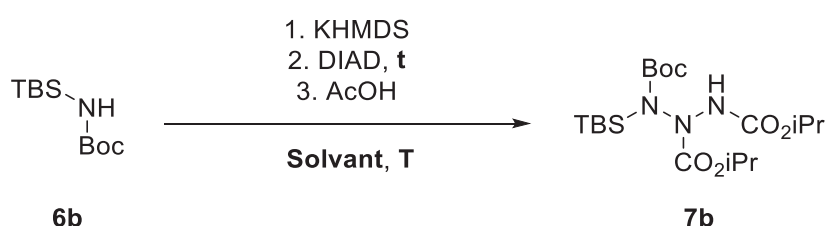


Schéma III.16 : Etape limitante d'homologation

L'influence d'autres paramètres a aussi été étudiée, tels que la nature de la base, la source de protons utilisée lors de la neutralisation ou encore l'ordre d'ajout des réactifs.

Tableau III-1 : Conditions réactionnelles étudiées pour la synthèse de **7b**

Entrée	Solvant	[C] (mol/L)	T (°C)	t (min)	DIAD (mmol)	Rdt isolé
Réf.	THF/DMF	0,2	-50	10	1,3	25%
1 ^a	THF/DMF	0,2	-50	10	1,3	9%
2	THF	0,2	-50	10	1,3	12%
3	DMF	0,2	-50	10	1,3	0%
4 ^b	THF/DMF	0,2	-50	10	1,3	25%
5 ^c	THF/DMF	0,2	-50	10	1,3	15%
6	THF/DMF	0,2	-50	10	2	25%
7	THF/DMF	0,2	-80	10	1,3	0%
8	THF/DMF	0,2	-20	10	1,3	0%
9 ^d	THF/DMF	0,2	-50	330	1,3	25%
10 ^e	THF/DMF	0,2	-50	45	1,3	0%
11	THF/DMF	0,05	-50	10	1,3	0%
12	THF/DMF	0,5	-50	10	1,3	23%
13 ^f	THF/DMF	0,2	-50	10	1,3	0%

^a Le KHMDS a été remplacé par NaHMDS. ^b L'acide acétique a été remplacé par le K₂HPO₄. ^c Un équivalent d'éther couronne 18-C-6 a été ajouté après déprotonation au KHMDS. ^d La solution de DIAD et d'amidure a été agitée à -50 °C pendant 5 h 30. ^e Une solution de DIAD dans le THF à 1 M a été ajoutée au pousse-seringue. ^f Le DIAD a été ajouté avant le KHMDS.

Dans un premier temps, la base potassée a été remplacée par son équivalent sodée (Tableau III-1, entrée 1). Le faible rendement obtenu met en évidence, comme précédemment constaté pour la synthèse des polyazanes, une forte influence de la nature de la base. Le DMF étant un excellent chélatant du potassium, il augmente par conséquent la nucléophilie de l'amidure formé. L'influence du solvant a donc été étudiée pour vérifier cette hypothèse. Le premier essai a été conduit sans DMF et a mené, comme attendu, à une diminution sensible du rendement (Tableau III-1, entrée 2). Cependant, l'absence de THF n'a pas permis d'isoler le triazane **7b**, ce qui suppose que l'amidure formé serait instable dans le DMF pur (Tableau III-1, entrée 3).

De façon à éliminer l'incertitude portant sur la force de l'acide utilisé lors de la neutralisation, l'acide acétique a été remplacé par une source de protons moins acide : l'hydrogénophosphate de potassium. Le rendement de 25% obtenu a permis de confirmer que la force de l'acide utilisé n'a pas d'impact sur le rendement (Tableau III-1, entrée 4). Les difficultés rencontrées pour améliorer le rendement ont été attribuées à un manque de nucléophilie de l'amidure formé. Un équivalent d'éther-couronne 18-C-6 a donc été ajouté une fois l'amidure formé (Tableau III-1, entrée 5). Contre toute attente, cet ajout a entraîné une diminution de 10% du rendement. La réaction a alors été réitérée sans éther-couronne en ajoutant un important excès de DIAD pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du triazane **7b**. Cette fois encore, seul un rendement de 25% a été obtenu (Tableau III-1, entrée 6). L'ordre d'ajout des réactifs a finalement été inversé mais seuls les composés de départ ont été isolés (Tableau III-1, entrée 13).

La température peut aussi être un facteur déterminant dans la réactivité de l'amidure vis-à-vis de l'azo. Pour cette raison, deux essais ont été réalisés à -80 °C et -20 °C mais le triazane **7b** n'a pas pu être isolé (Tableau III-1, entrées 7-8). En supposant les conditions de température d'ores et déjà optimales à -50 °C, le temps de réaction après ajout du DIAD a été augmenté. Une fois l'amidure formé, l'azo a été ajouté au milieu réactionnel et la température maintenue à -50 °C pendant 5 h 30. Le triazane **7b** a comme précédemment été obtenu avec 25% de rendement (Tableau III-1, entrée 9). La durée de l'ajout a ensuite été modulée et le DIAD a été ajouté en 45 min à l'aide d'un pousse-seringue. L'ajout lent n'a pas permis d'isoler le produit d'intérêt (Tableau III-1, entrée 10). Ce rendement pourrait être expliqué par la présence d'un équilibre entre la base et l'amidure formé. L'équilibre se déplacerait dans le temps dans le sens de la formation du KHMDS (Schéma III.17).

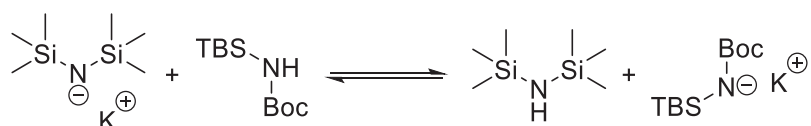


Schéma III.17 : Equilibre supposé entre l'amidure et le KHMDS

Dans un dernier temps, l'effet de la concentration a été étudié. Deux essais ont été réalisés à $5 \cdot 10^{-2}$ M et 0,5 M. La dilution du milieu réactionnel n'a pas permis la formation du triazane **7b**. Cependant, la concentration du milieu réactionnel a conduit à l'obtention du triazane avec un rendement similaire (Tableau III-1, entrées 11-12).

Cette étude met en évidence un manque de réactivité de l'amidure issu de l'amine protégée **6b**. Les conditions de référence mises au point précédemment pour la synthèse de pentazanes semblent optimales. Les difficultés rencontrées pour améliorer le rendement pourraient être dues d'une part à l'encombrement stérique, et d'autre part aux effets électroniques donneurs du groupement protecteur. L'amidure serait donc probablement plus basique que nucléophile. Pour faire état de la nucléophilie de l'amidure silylé, ce dernier a été traité avec un équivalent de iodométhane (Schéma III.18).

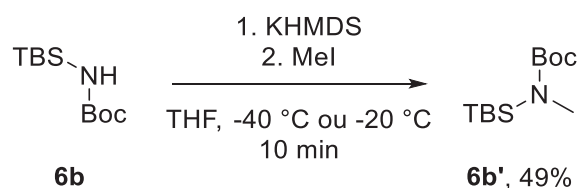


Schéma III.18 : Alkylation de l'amine **6b**

La manipulation a été effectuée deux fois à deux températures différentes (-40 °C et -20 °C). Dans les deux cas, un rendement de 49% a été obtenu. Ce rendement moyen obtenu avec un agent alkylant petit et puissant rend compte de sa faible nucléophilie et corrobore l'hypothèse d'un équilibre entre la base et l'amine.

Malgré le faible rendement de l'étape d'homologation, plusieurs tentatives de montée en échelle ont quand même été réalisées (Schéma III.19).

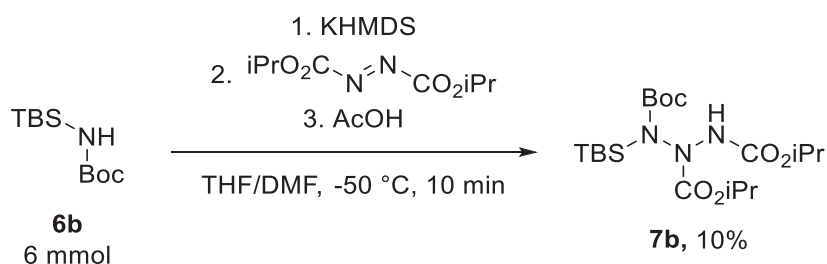


Schéma III.19 : Scale-up de la synthèse du triazane **7b**

La montée en échelle a malheureusement conduit à une diminution importante du rendement. Même si cette voie de synthèse permet l'obtention du précurseur de triaziridine avec un rendement global de 25%, elle reste tout de même fortement limitée par l'étape d'homologation (Schéma III.20).

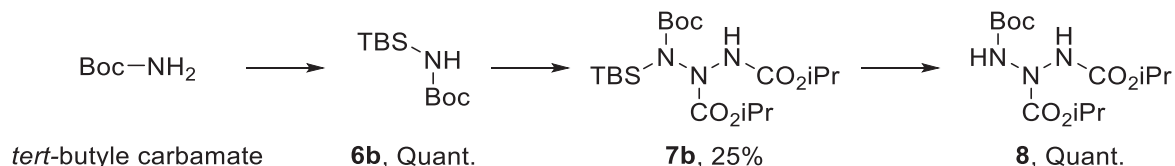


Schéma III.20 : Synthèse du triazane **8**, précurseur de triaziridine, par protection au TBS

Le groupement TBS présente néanmoins l'avantage d'être facilement greffable sur les amines et sa déprotection peut se faire sélectivement dans des conditions très douces avec des rendements quantitatifs. La structure de l'amine a donc été modifiée et le groupement Boc a été remplacé par un groupement Cbz de façon à étudier l'influence de l'encombrement du carbamate sur le rendement d'homologation. Le carbamate de benzyle a d'abord été protégé par le groupement silylé (Schéma III.21).

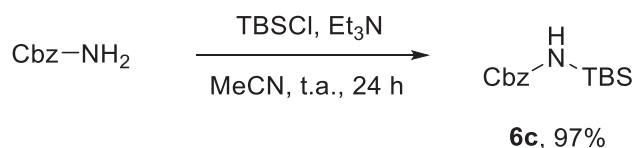


Schéma III.21 : Protection du carbamate de benzyle

Les conditions de protection optimisées précédemment ont permis d'obtenir l'amine **6c** avec un excellent rendement de 97%. Le composé obtenu a ensuite été soumis aux conditions d'homologation pour tenter d'obtenir le triazane correspondant (Schéma III.22).

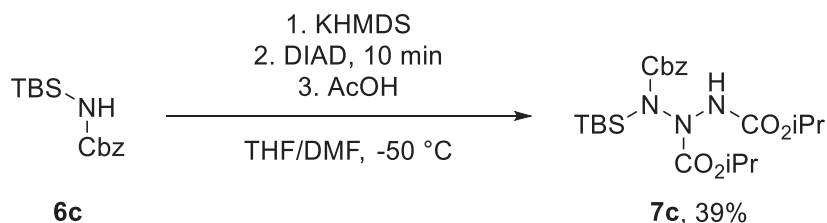


Schéma III.22 : Synthèse du triazane **7c**

L'utilisation du groupement Cbz a permis une augmentation significative du rendement. Cependant, l'analyse RMN ¹H du triazane **7c** a révélé la présence de signaux atypiques par rapport aux triazanes **7a** et **7b** obtenus précédemment.

Le spectre met tout d'abord en évidence la présence de deux massifs intégrant chacun pour 6 protons à 1,2 ppm et 1,4 ppm. Ces massifs sont attribués aux CH₃ des groupements protecteur CO₂*i*Pr. Contrairement au triazane **7b** où les massifs isopropyliques sont observés sous la forme d'un unique doublet, le triazane **7c** semble posséder quant à lui deux groupements avec un environnement bien différent. De la même manière, les signaux attribués aux CH isopropyliques sont eux aussi observés sous la forme de deux septuplets bien différenciés. Le déblindage observé du groupement CO₂*i*Pr à 1,4 ppm pourrait donc être dû à la présence d'un groupement électroattracteur, comme un carbamate, sur le même azote. Ensuite, le déplacement chimique du signal attribué au NH terminal ($\delta_{\text{NH}} = 6,19$ ppm) se trouve être bien plus blindé que ceux observés lors de l'analyse du triazane **7b** ($\delta_{\text{NH}} = 7,57$ ppm) ou du triazane **7a** ($\delta_{\text{NH}} = 7,72$ ppm). Cette différence pourrait être due à la présence du groupement silylé sur l'azote portant le proton. Pour terminer, la faible quantité de rotamères observés sur le spectre du triazane **7c** suggère une structure figée, bien différente des triazanes **7a** et **7b**. Une structure alternative qui correspondrait aux signaux observés a été proposée (Figure III.23).

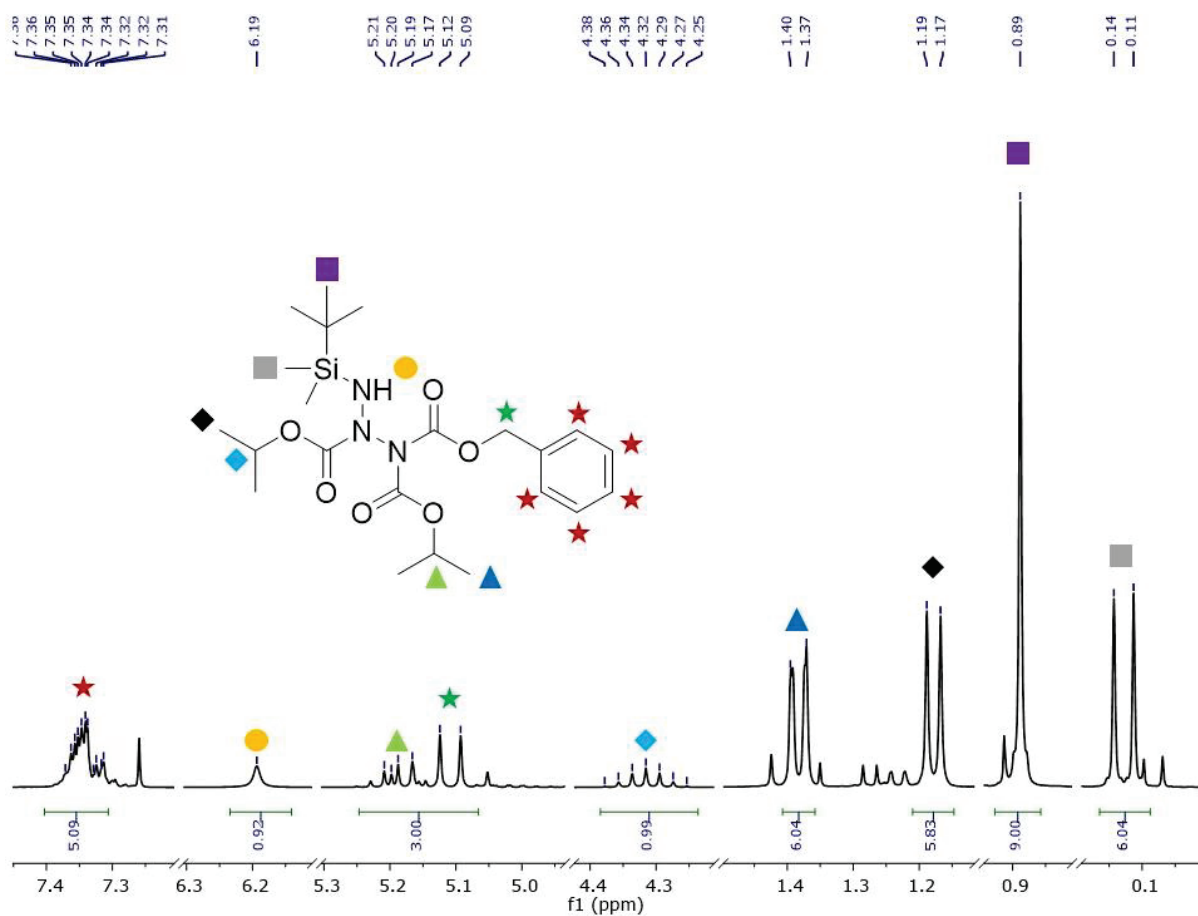


Figure III.23 : Structure alternative du triazane **7c** proposée et attribution des signaux RMN ¹H

Pour vérifier l'hypothèse structurale émise, le groupement TBS du triazane **7c** a été déprotégé dans les conditions mises au point sur le triazane **7b** (Schéma III.24).

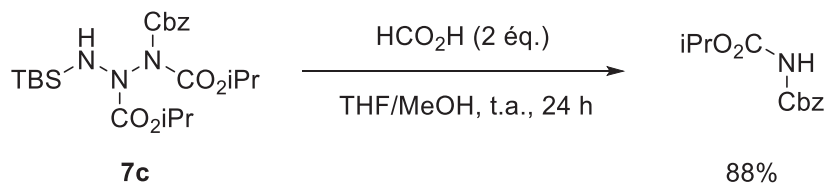


Schéma III.24 : Déprotection du triazane **7c**

Après 24 h de réaction, l'analyse qualitative du milieu réactionnel par CCM a révélé la formation d'un unique composé. Les analyses RMN et LC/MS ont permis d'identifier ce composé comme étant une amine portant deux groupements carbamate. Le fragment de triazane obtenu concorde donc avec l'hypothèse structurale émise précédemment.

Pour terminer, la synthèse du triazane **7c** a été réitérée en remplaçant l'acide acétique par du iodométhane. L'alkylation de la position terminale devrait permettre, en fonction du déplacement chimique observé, de conclure définitivement sur la nature du triazane **7c** (Schéma III.25).

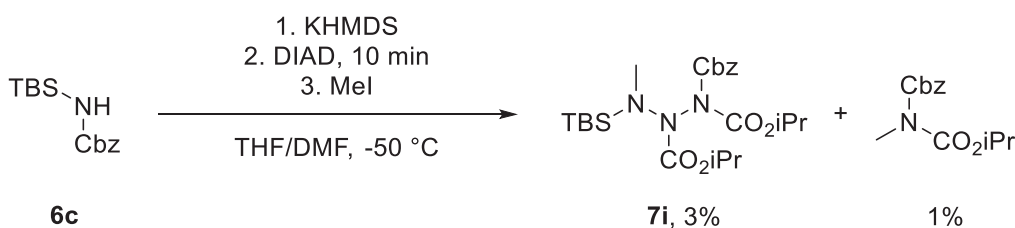


Schéma III.25 : Synthèse du triazane **7i**

Le triazane **7i** a été isolé avec un très faible rendement de 3%. Cependant, l'analyse RMN a permis d'obtenir de précieuses informations sur la structure du composé. Tout d'abord, le déplacement chimique observé pour le groupement méthyle est légèrement blindé ($\delta_{\text{Me}} = 3,1$ ppm) comparé aux méthyles des autres triazanes méthylés, habituellement aux alentours de 3,3 ppm. Ce blindage est dû à la présence du groupement silyle sur l'azote portant le méthyle. Ensuite, l'analyse NOESY en RMN a permis de montrer qu'aucun des protons appartenant au groupement Cbz ne couple avec les protons du groupement méthyle : les deux groupements ne sont donc pas dans le même environnement. Enfin, l'amine isolée en plus du triazane correspond à un fragment du triazane **7i** qui aurait été méthylé lors de la dégradation.

Ces informations confirment un réarrangement du triazane lors de l'addition de l'amine **6c** sur le DIAD (Schéma III.26).

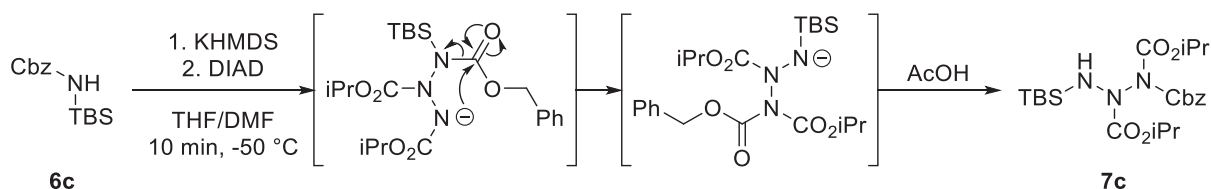
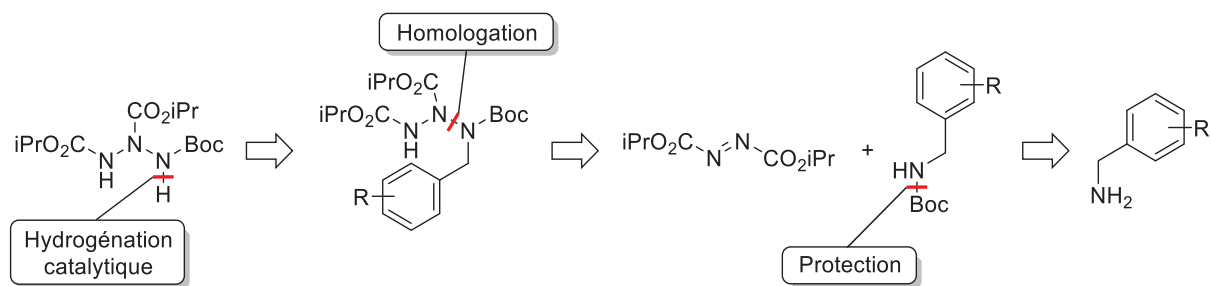


Schéma III.26 : Mécanisme proposé pour le réarrangement du triazane 7c

L'utilisation du groupement Cbz diminue grandement l'encombrement stérique de l'amine et permet de faciliter l'ajout de l'amidure sur l'azo. Cependant, la diminution de l'encombrement rend aussi le carbonyle du groupement Cbz plus accessible. Une fois le premier intermédiaire triazane formé, l'amidure généré induit un transfert intramoléculaire du groupement Cbz qui conduit, après traitement à l'acide acétique, au triazane 7c.

III.2.4 Utilisation de dérivés de benzylamine

Les effets électroniques induits par les groupements protecteurs silylés semblent inhiber la nucléophilie des amidures, les rendant plus basiques que nucléophiles. Ainsi, dans le but d'améliorer la montée en échelle de l'étape d'homologation et le rendement global, la stratégie de synthèse du triazane 8 a été éprouvée sur des amines protégées par des groupements benzyliques. L'utilisation de tels groupements donneurs inductifs devrait permettre d'améliorer la nucléophilie de l'amidure par diminution de l'encombrement stérique (Schéma III.27).


 Schéma III.27 : Stratégie d'accès envisagée au triazane 8 *via* des dérivés de benzylamine

L'objectif est de recourir à une stratégie similaire à celle utilisée avec le groupement TBS. Dans le cas du groupement benzyle, l'accès au triazane 8 se fera *via* déprotection par hydrogénation catalytique.^[12] Le triazane pourra quant à lui être obtenu de la même manière que précédemment, par homologation de l'amine protégée. La première étape consistera donc à protéger le dérivé de benzylamine à l'aide du groupement Boc.

A l'aide d'une procédure décrite dans la littérature,^[13] les dérivés de benzylamine ont donc été protégés (Schéma III.28).

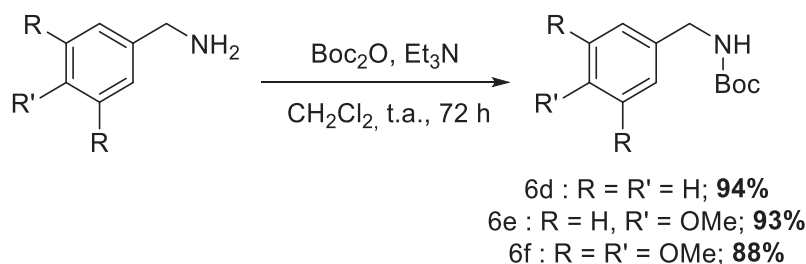


Schéma III.28 : Protection de la benzylamine

Les amines **6d**, **6e** et **6f** ont été obtenues avec de très bons rendements. Elles ont par la suite été soumises aux conditions d'homologation pour obtenir les triazanes correspondants (Schéma III.29).

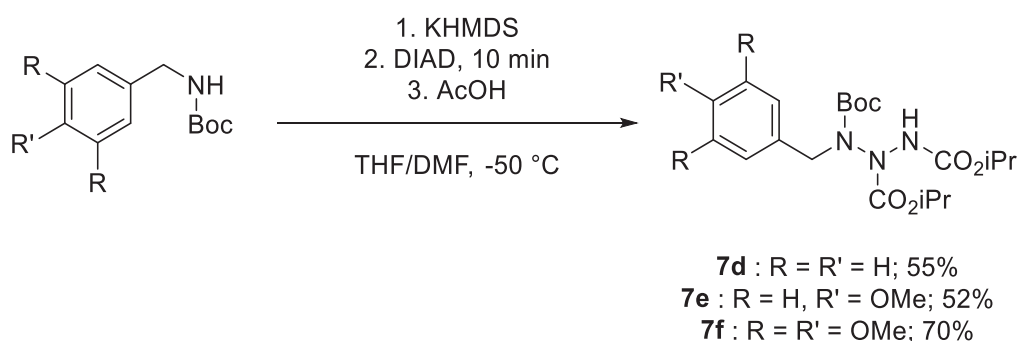


Schéma III.29 : Synthèse des triazanes **7d**, **7e** et **7f**

L'homologation des amines protégées a permis d'obtenir les trois triazanes avec des rendements de 52 à 70% en fonction des groupements R et R'. Afin d'accéder au précurseur d'intérêt, les triazanes ont été soumis aux conditions d'hydrogénation catalytique de la littérature classiquement utilisées (Schéma III.30).^[12]

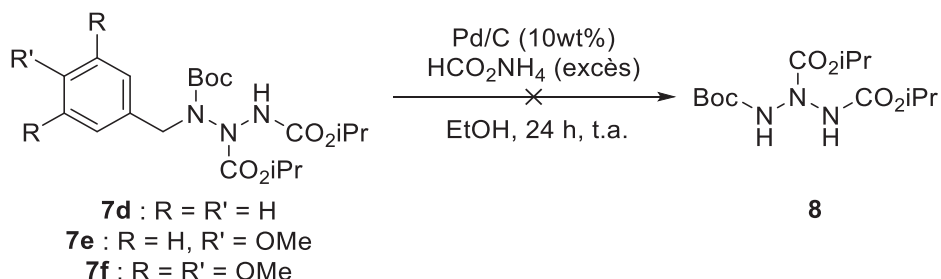


Schéma III.30 : Déprotection des triazanes de type N-benzyle par hydrogénation catalytique

Après 24 h d'agitation à température ambiante, l'analyse qualitative du milieu réactionnel par CCM a mis en évidence une absence totale de réactivité. La quantité de

formiate d'ammonium a donc été doublée et la réaction a été agitée à nouveau pendant 24 h mais aucune trace du triazane **8** n'a été détectée, seuls les réactifs ont pu être récupérés quantitativement.

Devant l'absence de réactivité constatée lors de l'hydrogénation catalytique, une déprotection sous pression d'hydrogène a été envisagée. Le triazane **7f** a ainsi été placé sous 20 bar d'hydrogène dans un autoclave (Schéma III.31).

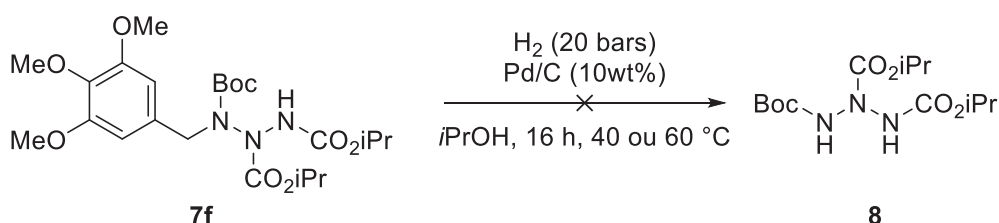


Schéma III.31 : Tentative d'hydrogénation sous pression d'hydrogène

Le premier essai d'hydrogénation a été effectué à 40 °C. Après 16 h d'agitation, le brut réactionnel a été analysé par LC/MS mais aucune trace du triazane **8** n'a été détectée. La manipulation a donc été réitérée à 60 °C pendant la même durée. De la même façon que précédemment, le brut réactionnel a été analysé par LC/MS mais seules des traces de produits de dégradation non identifiés ont été observées en plus du réactif de départ.

Dans un dernier temps, une tentative de déprotection par oxydation a été envisagée. Les dérivés benzylés portant un groupement méthoxy peuvent en effet être clivés à l'aide d'oxydants comme le DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) (Schéma III.32).^[14]

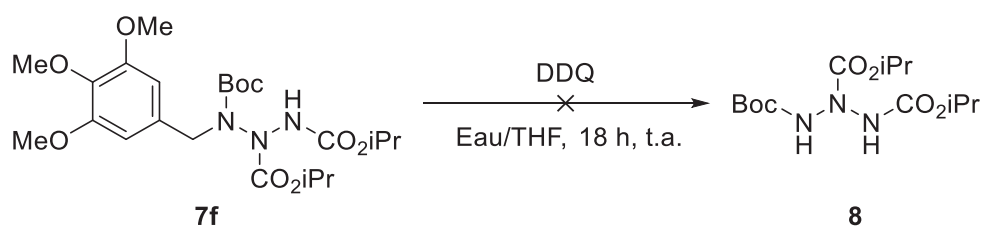


Schéma III.32 : Tentative de déprotection par oxydation au DDQ

Après 18 h d'agitation à température ambiante, seul le triazane **7f** a pu être récupéré dans son intégralité. L'absence de réactivité des triazanes benzylés vis-à-vis des diverses conditions de clivage nous a donc conduit à recourir à un autre groupement protecteur.

III.2.5 Utilisation du groupement BOM (Benzyloxyméthyle)

Les groupements benzyles utilisés précédemment ont montré une forte résistance aux conditions de déprotection employées, si bien que l'augmentation de la température du milieu réactionnel lors de l'hydrogénation a conduit à un début de dégradation du triazane. Pour faciliter la déprotection, le groupement benzyle a été remplacé par le groupement BOM : l'hydrogénolyse du groupement O-Bn est en effet plus facile que celle du groupement N-Bn. Ce groupement protecteur peut être inséré en deux étapes à partir d'amines primaires par N-formylation puis O-acétylation (Schéma III.33).

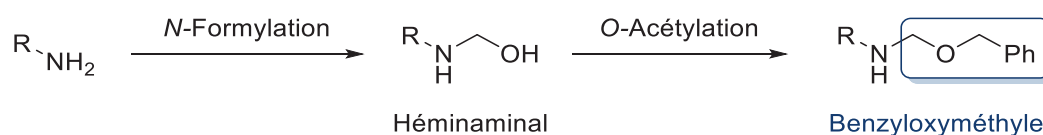


Schéma III.33 : Stratégie d'insertion du groupement BOM sur une amine primaire

III.2.5.1 Protection

A partir d'un mode opératoire de la littérature, un premier essai de synthèse de l'hémi-aminal a été réalisé par traitement du carbamate de *tert*-butyle avec 3 équivalents de formaldéhyde (Schéma III.34).^[15]

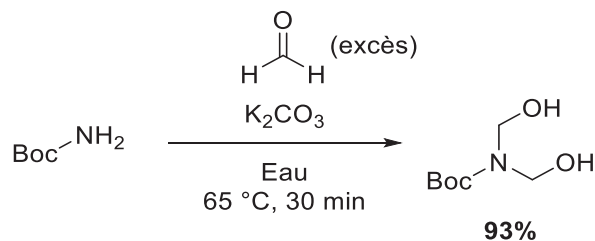


Schéma III.34 : Synthèse de l'hémi-aminal par traitement au formaldéhyde

L'analyse RMN ¹H du composé obtenu montre cependant la présence de deux groupements CH₂OH pour seulement un groupement Boc, mettant en évidence une double addition du formaldéhyde sur le carbamate de *tert*-butyle due à l'excès employé.

D'autres travaux, réalisés par Meyer *et al.*,^[16] permettent de synthétiser l'hémi-aminal désiré dans des conditions similaires en remplaçant le formaldéhyde par l'équivalent polymérique, le paraformaldéhyde. L'utilisation du polyacétal permet d'éviter la double addition parasite (Schéma III.35).

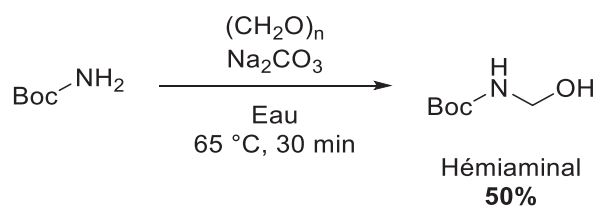


Schéma III.35 : Synthèse de l'hémi-aminal par traitement au paraformaldéhyde

L'hémi-aminal a été obtenu avec un rendement de 50% concordant avec celui obtenu dans la littérature. Le groupement BOM est finalement obtenu par traitement de l'hémi-aminal avec l'alcool benzylique en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (Schéma III.36).^[15]

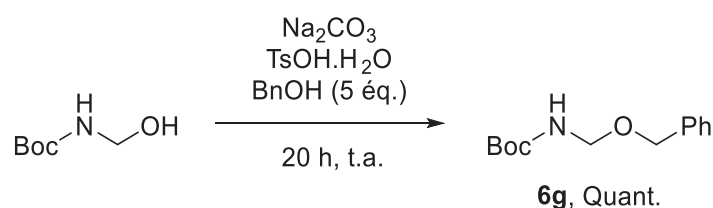


Schéma III.36 : Protection par le groupement BOM

L'amine protégée **6g** a finalement pu être synthétisée en deux étapes avec un rendement global de 50%. La purification sur colonne de silice de l'amine après l'étape d'addition du groupement benzyle s'est avérée difficile en raison de la grande quantité d'alcool benzylique encore présente dans le milieu réactionnel et de la faible différence de temps de rétention sur colonne polaire entre les deux composés. L'alcool benzylique a par la suite été distillé sous pression réduite. Cependant, devant la faible efficacité de la purification, plusieurs chromatographies *flash* successives ont été effectuées pour d'obtenir un produit pur.

III.2.5.2 Homologation

L'amine protégée **6g** a par la suite été homologuée pour tenter d'obtenir le triazane correspondant (Schéma III.37).

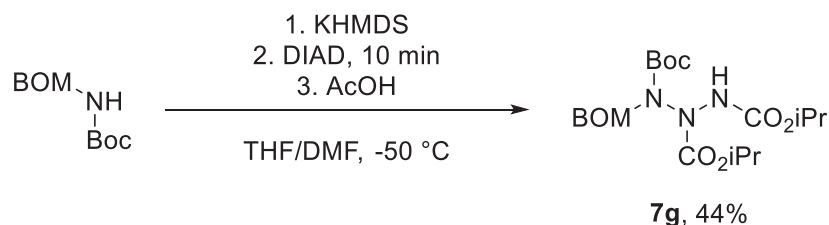


Schéma III.37 : Homologation de l'amine **6g**

Les conditions classiques d'homologation ont permis de synthétiser le triazane **7g** avec 44% de rendement contre seulement 25% dans le cas du triazane **7b**, protégé par un

groupement TBS. La montée en échelle a par la suite permis d'obtenir jusqu'à 5 mmol du composé en seulement 3 étapes sans diminution du rendement (soit 5 fois plus qu'avec le groupement TBS) avec un rendement global de 22 à 25%. De manière à améliorer ce rendement, l'étape d'homologation a été reproduite en faisant varier le solvant précédemment utilisé (Schéma III.38).

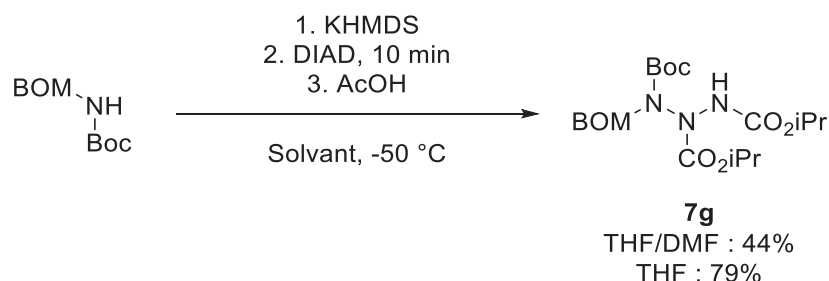


Schéma III.38 : Effet du solvant sur le rendement en triazane **7g** lors de l'homologation

Le rendement de 79% en triazane obtenu avec le THF seul met en évidence les effets néfastes du DMF sur l'addition de l'amidure. Les effets polarisant du solvant influencent probablement la stabilité de l'anion triazane intermédiaire formé.

Ainsi, l'addition de l'amidure a été reproduite dans les conditions optimisées avec le DTBAD de façon à vérifier l'hypothèse énoncée (Schéma III.39).

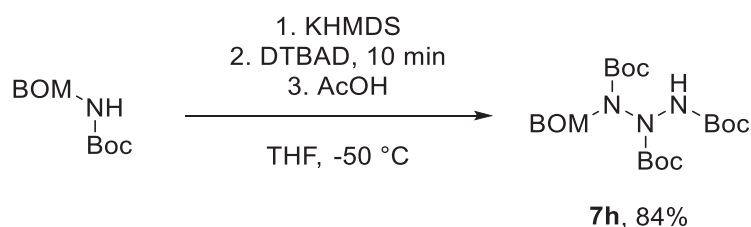


Schéma III.39 : Synthèse du triazane **7h**

L'excellent rendement obtenu confirme donc l'effet néfaste du DMF sur l'addition de l'amidure **6g** sur les azos. De la même façon, les problèmes décrits dans le chapitre II lors de l'addition de l'amidure du triazane **1a** sur le DTBAD pourrait aussi être dues au DMF (voir II.5.2). Après optimisation, les triazanes **7g** et **7h** ont pu être obtenus à l'échelle du gramme avec des rendements globaux de 40 à 42%, soit presque deux fois le rendement obtenu initialement. L'utilisation du groupement BOM a permis d'augmenter significativement le rendement global comparé au triazane **7b**. De plus, la montée en échelle a donnée d'excellents résultats et a permis de travailler sur des quantités avoisinant 10 mmol (Schéma III.40).

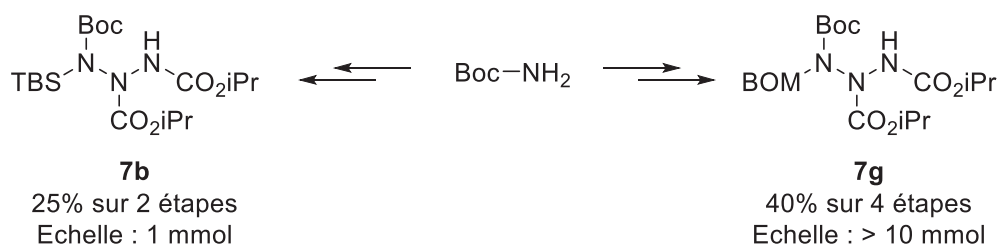


Schéma III.40 : Structures et rendements des triazanes synthétisés

III.2.5.3 Déprotection

Le triazane **7g** a finalement été soumis aux conditions de déprotection par hydrogénation catalytique dans le but d'accéder au triazane **8** (Schéma III.41).

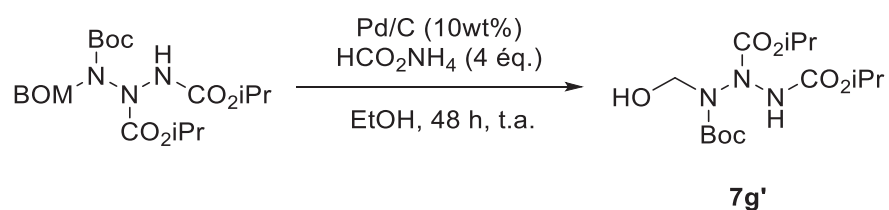


Schéma III.41 : Hydrogénation catalytique du triazane **7g**

Après 24 h de réaction à température ambiante, l'analyse du milieu réactionnel par LC/MS a révélé la formation minoritaire de l'hémi-aminal **7g'** correspondant à la débénylation du groupement BOM (Figure III.42).

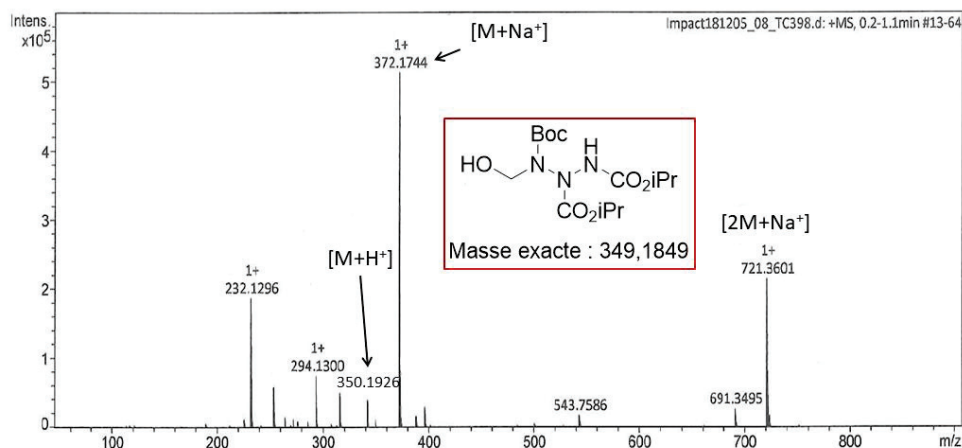
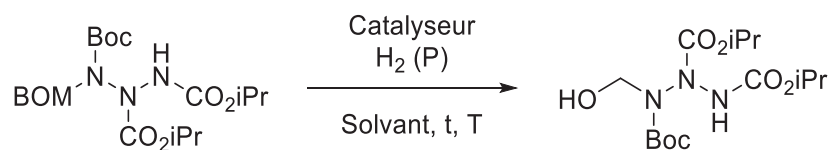


Figure III.42 : Analyse HRMS du composé isolé

L'hémi-aminal **7g'** a par la suite été analysé par RMN ¹H. Le signal caractéristique obtenu pour la fonction hydroxy a permis de valider la structure proposée.

Le taux de conversion du triazane **7g** après 24 h d'hydrogénation catalytique reste néanmoins relativement faible. De manière à accélérer la réaction, le triazane **7g** a été hydrogéné sous haute pression dans différentes conditions.

Tableau III-2 : Etude des conditions de déprotection sous pression d'hydrogène



Entrée	Catalyseur (qté)	P (Bar)	Solvant	T (°C)	t (h)	Conversion ^a
1	Pd/C (10wt%) ^b	20	EtOH	20	24	< 10%
2	Pd/C (10wt%)	20	EtOH	40	24	≈ 20%
3	Pd/C (10wt%)	20	MeOH	20	24	≈ 20%
4	Pd/C (10wt%) ^c	20	MeOH	25	24	≈ 20%
5	PtO ₂ (5%mol)	10	EtOH	20	24	0%
6	Pd/C (100wt%)	20	MeOH	25	48	100%

^a Les taux de conversion ont été estimés qualitativement par LC/MS par rapport à la quantité de triazane **7g** restante. ^b Palladium sur charbon actif, 10% Pd. ^c 5% d'acide formique (v/v) a été ajouté au milieu réactionnel.

Dans un premier temps, les conditions expérimentées précédemment pour l'hydrogénation des dérivés benzylés (voir III.2.4) ont été utilisées. Après 24 h à 20 °C, seule une faible quantité d'hémi-aminal **7g'** a été détectée (Tableau III-2, entrée 1). La réaction a donc été reproduite à plus haute température. Cette augmentation à 40 °C a entraîné une amélioration du taux de conversion (Tableau III-2, entrée 2). Dans le cas des motifs polyazotés comme les triazanes, une trop forte augmentation de la température pourrait conduire à la rupture des liaisons N-N, comme constaté avec les pentazanes. Pour cette raison, l'influence d'autres paramètres a été étudiée.

Lors de l'hydrogénation catalytique, les effets de solvants jouent un rôle important : la conductivité thermique, la solubilité de l'hydrogène ou encore les effets polarisants des solvants peuvent grandement améliorer le taux de conversion.^[17] L'éthanol a ainsi été remplacé par du méthanol. Ce changement de solvant a conduit à une augmentation du taux de conversion mais un résultat similaire à l'essai précédent a été obtenu (Tableau III-2, entrée 3).

Des travaux issus de la littérature ont mis en évidence les effets bénéfiques de l'acide formique sur le taux de conversion lors de la déprotection d'amines protégées par le groupement BOM.^[18] Les auteurs montrent que l'ajout de l'acide permet de grandement accélérer la cinétique de réaction. Le triazane **7g** a donc été traité dans des conditions similaires mais aucune amélioration du rendement n'a été observée (Tableau III-2, entrée 4).

Les clivages par hydrogénation peuvent aussi être effectués en présence d'autres catalyseurs comme le dioxyde de platine. La réaction a donc été reproduite dans

l'éthanol en présence du catalyseur d'Adams pendant 24 h mais aucune trace du produit d'intérêt n'a pu être détectée (Tableau III-2, entrée 5).

En raison d'un taux de conversion faible, nous avons donc décidé d'utiliser un ratio massique de 100% en palladium par rapport au triazane **7g**. Après 24 h d'agitation, une première analyse par LC/MS a révélé une conversion très avancée. Le milieu réactionnel a été de nouveau agité 24 h de façon à atteindre la conversion totale du triazane. Après traitement du milieu réactionnel, l'hémiaminal **7g'** a pu être obtenu quantitativement. Même si les conditions finales n'emploient plus le palladium de manière catalytique, l'hémiaminal **7g'** est obtenu quantitativement.

Avant de poursuivre les travaux destinés à converger vers le triazane **8**, plusieurs essais de cyclisation de l'hémiaminal **7g'** en triazétidine ont été réalisés. La fonction hydroxyle pourrait en effet être activée pour provoquer la cyclisation du système (Schéma III.43).

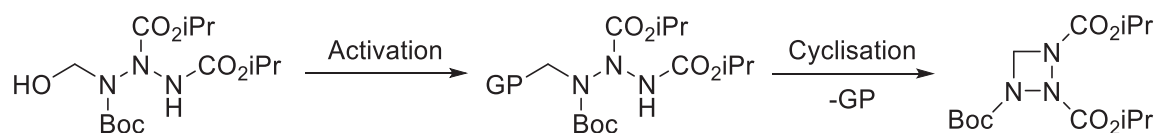


Schéma III.43 : Stratégie de cyclisation en triazétidine envisagée

La synthèse de ces cycles à 4 atomes composés de 3 azotes et d'un carbone n'est cependant pas référencée dans la littérature. En revanche les homologues à deux atomes d'azotes, les diazétidines, sont bien plus décrits. De récents travaux menés par Brown *et al.* décrivent la synthèse d'un tel cycle par activation de la fonction hydroxyle avec le chlorure de tosyloyle puis cyclisation par traitement au carbonate de césium.^[19] Le composé **7g'** a donc été soumis à des conditions similaires (Schéma III.44).

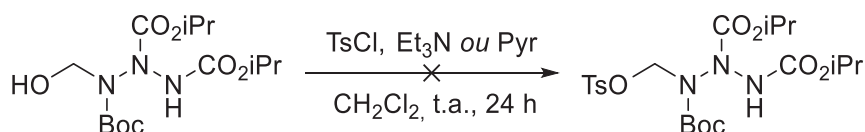


Schéma III.44 : Protection de la fonction hydroxyle par traitement au chlorure de tosyloyle

Après 24 h d'agitation à température ambiante, seul l'hémiaminal **7g'** de départ a été récupéré. La manipulation a été reproduite en remplaçant la triéthylamine par la pyridine mais aucune amélioration n'a été observée.

Les auteurs de la publication ont aussi eu recours à des dérivés halogénés comme groupement partant pour effectuer la cyclisation. L'hémiaminal **7g'** a donc été chloré dans les conditions de la réaction d'Appel (Schéma III.45).

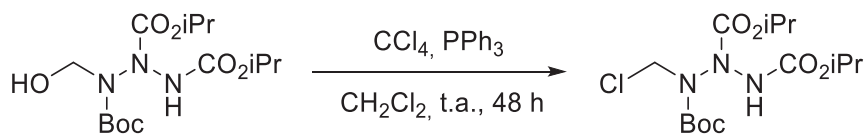


Schéma III.45 : Halogénéation de l'hémiaminal **7g'**

L'analyse qualitative par CCM a mis en évidence la formation d'un composé majoritaire. Le milieu réactionnel a par la suite été purifié sur colonne de silice et analysé par RMN ¹H. Les signaux obtenus concordent avec la structure attendue mais l'analyse LC/MS n'a pas mis en évidence de composé chloré. La phase mobile utilisée, composée d'eau, pourrait être responsable de la dégradation du composé par hydrolyse.

Pour pallier la dégradation du triazane α -chloré, la réaction a été reproduite en traitant directement l'intermédiaire halogéné supposé avec du carbonate de césium dans le DMF (Schéma III.46).

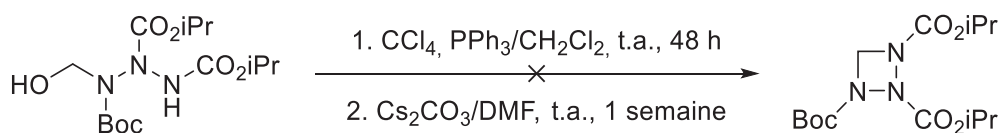


Schéma III.46 : Tentative de cyclisation *one-pot* de l'hémiaminal **7g'**

L'ajout du carbonate de césium a provoqué la formation d'un précipité beige. L'analyse du milieu réactionnel par LC/MS n'a malgré tout pas permis d'identifier un quelconque produit autre que le réactif de départ. Les différents essais entrepris pour tenter d'accéder au cycle triazétidine montrent une évolution visuelle des milieux réactionnels sans pour autant observer la formation de nouveaux composés. Il serait donc judicieux de reproduire ces réactions à plus haute température.

L'accès au triazane **8** nécessite de réaliser la déformylation de l'hémiaminal. Les déformylations peuvent être effectuées de deux manières différentes : soit par chauffage au reflux d'un solvant,^[20] soit par action d'une base forte.^[21] Deux essais ont été menés en parallèle sur l'hémiaminal **7g'** (Schéma III.47).

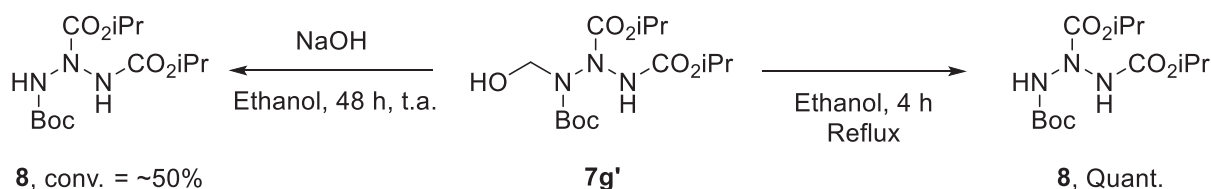


Schéma III.47 : Essais de déformylation de l'hémiaminal **7g'**

La thermolyse de l'hémiacétal **7g'** dans l'éthanol permet d'obtenir une conversion totale en seulement 4 h. Le traitement en milieu basique nécessite quant à lui un temps de réaction plus long. Après 48 h, seuls 50% du composé **7g'** sont convertis en triazane **8**. Les analyses RMN et HRMS du produit ont permis de confirmer la structure du triazane **8** grâce aux travaux de caractérisation réalisés précédemment (voir III.2.3).

La protection à l'aide du groupement BOM a finalement rendu possible l'accès au précurseur de triaziridine avec un rendement global de 40% sur 5 étapes (Schéma III.48).

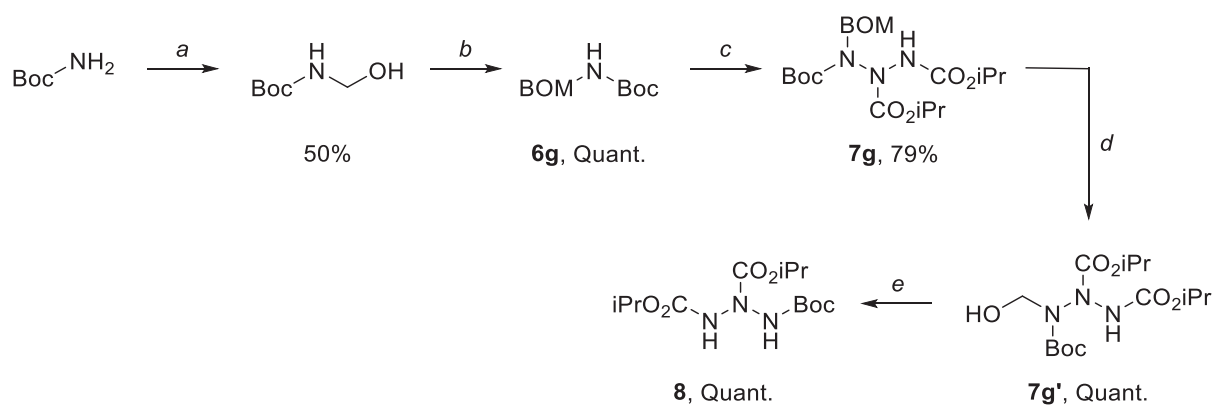


Schéma III.48 : Synthèse du triazane **8**

^a Paraformaldéhyde/Na₂CO₃, H₂O, 65 °C, 30 min. ^b TsOH.H₂O/Na₂CO₃, BnOH, t.a., 16 h. ^c KHMDS/DIAD/AcOH, THF, 10 min, -50 °C. ^d H₂ (20 bars), Pd/C (100wt%), MeOH, 48 h, 25 °C. ^e EtOH, reflux, 4 h.

Une fois les conditions de déprotection optimisées, les 4 premières étapes de la synthèse du triazane **8** ont pu être reproduites sur des quantités allant jusqu'à 10 mmol sans altération du rendement. Cependant, la montée en échelle de la thermolyse du composé **7g'** a engendré la dégradation partielle du composé en hydrazine permettant tout de même d'obtenir le triazane **8** à l'échelle de 300 mg contrairement aux stratégies présentées précédemment.

III.2.6 Réactivité du pentazane **3a**

Les tentatives de cyclisation du pentazane **3a** décrites précédemment (voir II.9) ont permis de mettre en évidence la formation, dans certaines conditions, d'un composé majoritaire ayant une masse exacte identique au triazane **8**, le précurseur de triaziridine recherché (Schéma III.49).

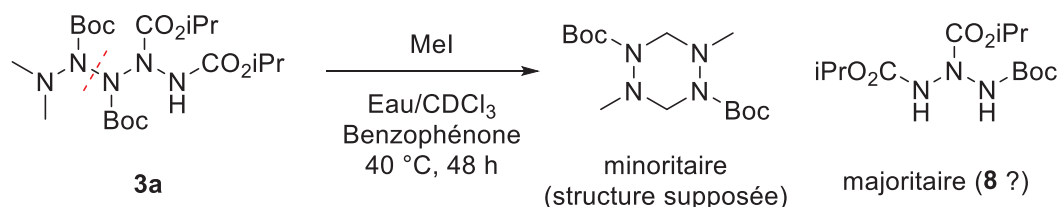


Schéma III.49 : Composés détectés par LC/MS lors de la tentative de cyclisation

Les pics de fragmentation obtenus lors de l'analyse du triazane **8** semblent concorder avec ceux observés lors de l'analyse LC/MS du milieu réactionnel. La réaction a donc été reproduite afin de confirmer l'identité du composé formé (Schéma III.50).

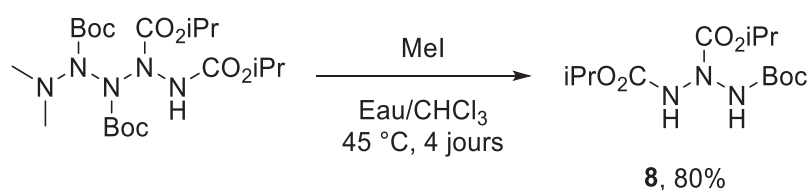


Schéma III.50 : Synthèse du triazane **8** par réaction du pentazane **3a** en présence de iodométhane

L'analyse RMN ^1H du composé formé majoritairement coïncide avec le spectre de référence obtenu précédemment (voir III.2.5). Le précurseur de triaziridine a pu être obtenu avec un excellent rendement de 80%. Cette voie de synthèse permet de réduire le nombre d'étapes nécessaires pour accéder au triazane **8** mais aussi d'éviter l'utilisation de grandes quantités de catalyseur métallique lors de la déprotection (Schéma III.51).

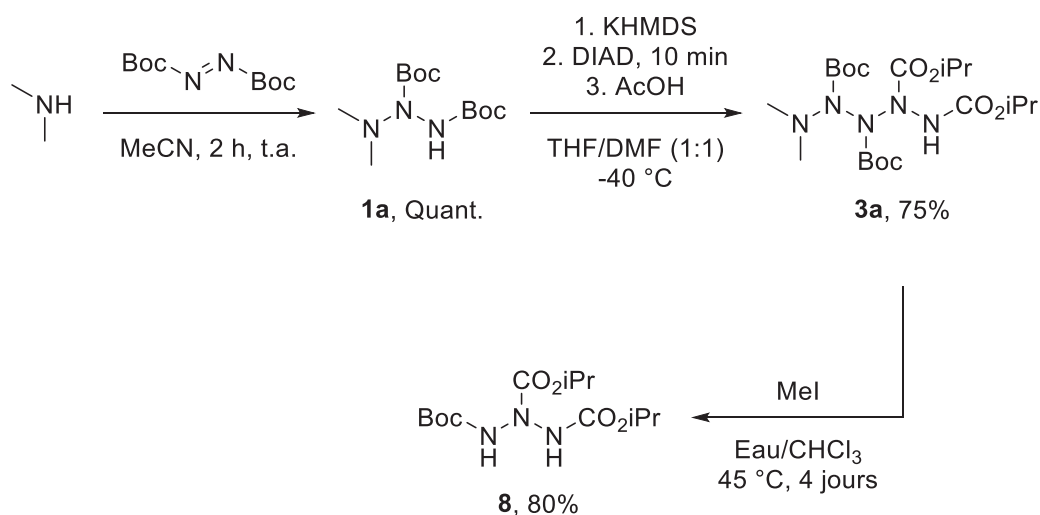


Schéma III.51 : Voie de synthèse du triazane **8** à partir de la diméthylamine

Le triazane **8** peut donc être obtenu en seulement 3 étapes (contre 5 avec le groupement BOM) avec un rendement global de 60%, soit 20% de plus qu'en ayant recours à la stratégie de protection par le groupement BOM. Cette voie d'accès au triazane **8** présente aussi l'avantage de mettre en jeu des composés dont la purification est aisée : la synthèse du triazane **1a** ne nécessite pas de purification et le pentazane **3a** se purifie facilement sur colonne de silice. Enfin, il est possible de travailler sur des quantités supérieures à 10 mmol sans réduction du rendement.

Les larges quantités obtenues nous ont finalement amenées à effectuer plusieurs tentatives de cristallisations dans le but d'obtenir une structure par diffraction des rayons X. L'évaporation lente d'une solution de triazane **8** dans l'acétonitrile a permis d'obtenir un monocristal sous la forme d'aiguilles et de confirmer la structure de la molécule attendue (Figure III.52).

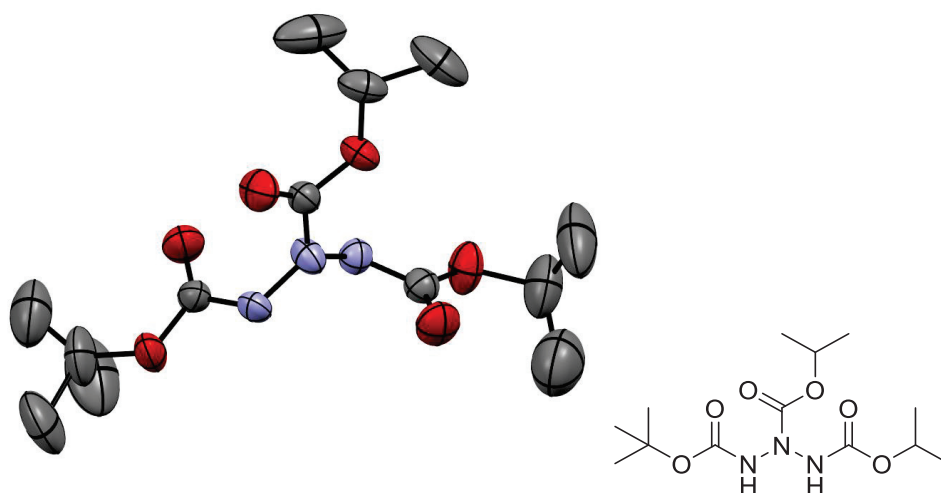


Figure III.52 : Structure du triazane **8** obtenue par diffraction des rayons X

La mesure des distances interatomiques met en évidence des liaisons N-N de 1,37 Å, soit plus courtes que les distances mesurées sur l'homologue à 4 azotes situées elles entre 1,38 et 1,40 Å (voir III.3.4). *In fine*, cette différence pourrait permettre de diminuer légèrement l'énergie requise à la cyclisation du triazane **8** comparé au tétrazane **9** présenté ci-après. De la même façon que précédemment, les angles de liaisons mesurés pour les azotes sont quasiment égaux à 120°, caractéristique de l'hybridation sp².

III.3 Vers un tétrazane précurseur de tétrazétidine

La synthèse de tétrazanes linéaires est relativement peu référencée dans la littérature. Comme constaté dans le chapitre précédent, les tétrazanes possédant une fonction NH terminale et un groupement *N,N*-diméthyle se trouvent être des espèces particulièrement instables. Dans la littérature, les tétrazanes sont habituellement préparés par dimérisation d'hydrazines par voie photochimique ou électrochimique (Schéma III.53 et Schéma III.54).^[22,23]

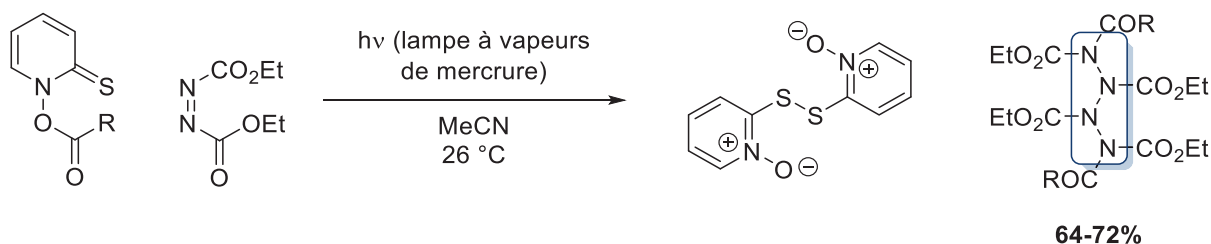


Schéma III.53 : Synthèse de tétrazane par irradiation UV

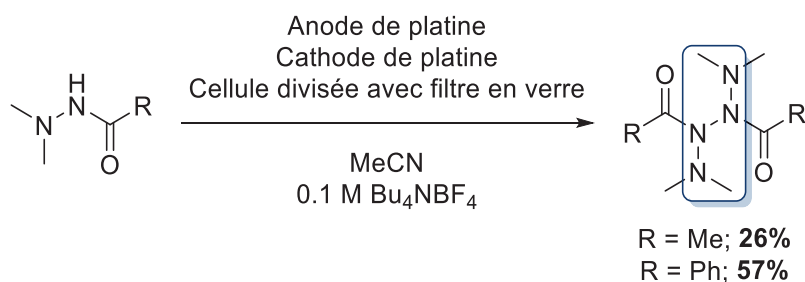


Schéma III.54 : Synthèse de tétrazane par oxydation électrochimique

Toutefois, aucune preuve structurale (*i.e.* DRX) n'est apportée par les auteurs. La synthèse de tétrazane possédant une fonction NH terminale à chaque extrémité de chaîne apparaît ainsi comme un réel challenge synthétique.

III.3.1 Stratégie de synthèse du précurseur de tétrazétidine

Les substrats employés dans la littérature sont bien souvent inadaptés à notre stratégie de synthèse en raison des groupements non clivables qu'ils portent. De plus, des essais préliminaires menés au laboratoire ont montré que les amidures d'hydrazodicarboxylate s'additionnaient difficilement sur les azos. Même si de faibles quantités de tétrazanes sont détectés par LC/MS, les réactions d'oxydo-réduction entre les deux réactifs semblent plus favorables. A partir de ces observations et des travaux réalisés précédemment pour la synthèse du précurseur de triaziridine (voir III.2), une stratégie de synthèse par voie chimique a été imaginée (Schéma III.55).

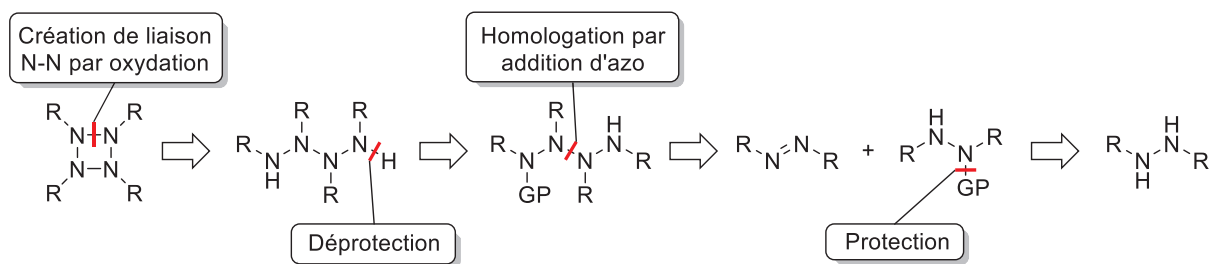


Schéma III.55 : Stratégie de synthèse du tétrazane, précurseur de tétrazétidine

Le tétrazane précurseur de tétrazétidine pourra être obtenu par déprotection d'un tétrazane préalablement synthétisé par homologation d'une hydrazine convenablement protégée.

III.3.2 *N*-Boc-*N*-méthyle hydrazine : validation de la stratégie

Afin de valider la stratégie proposée, la synthèse d'un tétrazane par homologation d'une hydrazine protégée a d'abord été éprouvée sur la *N*-Boc-*N*-méthyle hydrazine. Ce composé commercial a été protégé par traitement au dicarbonate de di-*tert*-butyle dans les conditions réactionnelles mises au point précédemment pour la protection de l'UDMH (voir II.6.1) (Schéma III.56).

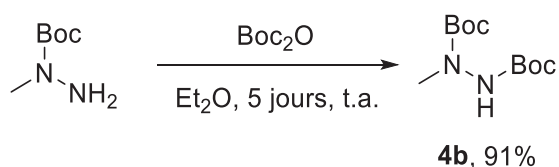


Schéma III.56 : Protection de la *N*-Boc-*N*-méthyle hydrazine

Après 5 jours d'agitation à température ambiante, l'hydrazine **4b** a pu être isolée avec un excellent rendement de 91%. Le composé a par la suite été déprotoné puis mis en réaction avec le DIAD pour aboutir au tétrazane **5d** (Schéma III.57).

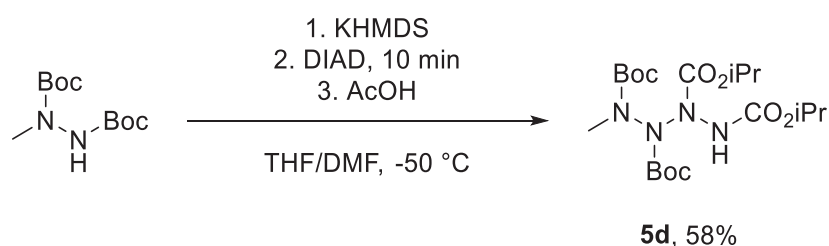


Schéma III.57 : Homologation d'une hydrazine pour la synthèse d'un tétrazane

Le tétrazane obtenu a pu être caractérisé par analyses HRMS et RMN. Cette fois encore, les rotamères générés par les groupements carbamates ont rendu difficile l'interprétation du spectre RMN. Afin de confirmer la structure du composé

synthétisé, un monocristal a été préparé par évaporation lente d'une solution saturée de **5d** dans l'éther diéthylique puis analysé par diffraction des rayons X (Figure III.58).

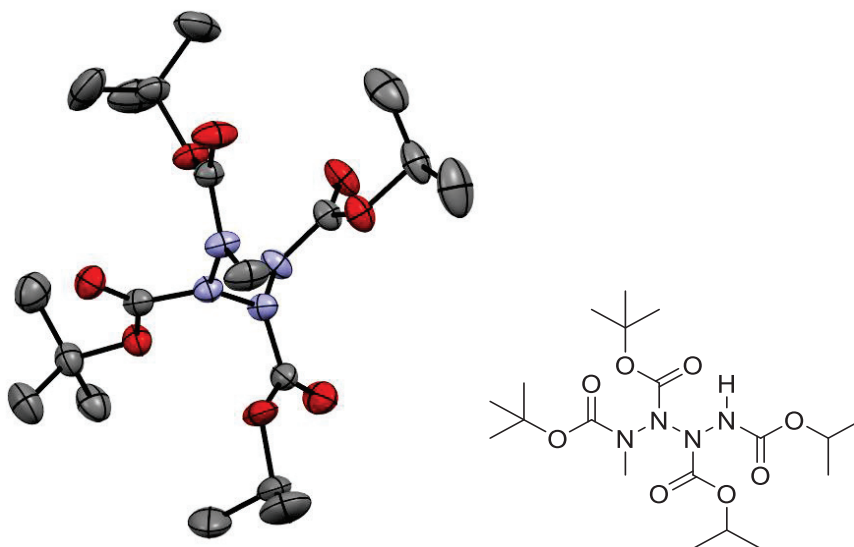


Figure III.58 : Structure cristalline du tétrazane **5d** obtenue par diffraction des rayons X

La structure acquise a permis de confirmer l'obtention d'un tétrazane par addition d'une hydrazine protégée sur un azo. Les distances interatomiques mesurées rendent compte de liaisons N-N relativement courtes aux alentours de 1,38 Å, comme observé sur le pentazane **3a**. Les deux angles de liaisons des azotes ont été mesurés à 118°, valeurs très proches de 120° et caractéristiques de l'hybridation sp^2 . Enfin, comme précédemment observé sur le pentazane **3a**, la chaîne azotée est arrangée de manière hélicoïdale avec un angle dièdre de 88°.

III.3.3 Utilisation du groupement BOM

Par analogie avec la stratégie de synthèse du triazane **8**, le groupement BOM (Benzyloxyméthyle) a été utilisé comme biais pour synthétiser le précurseur de tétrazétidine. Les hydrazines protégées par un groupement BOM n'étant pas disponibles commercialement, l'hydrazodiformiate de di-*tert*-butyle a été utilisé comme produit de départ. Ainsi, l'hydrazine a été protégée dans des conditions similaires à celles utilisées pour l'alkylation des triazanes (voir II.4)(Schéma III.59).

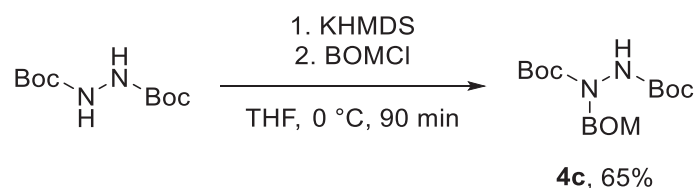


Schéma III.59 : Protection de l'hydrazine par le groupement BOM

Après 1 h 30 d'agitation à 0 °C, l'hydrazine **4c** a pu être isolée par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 65%. L'hydrazine a ensuite été déprotonée et mis en réaction avec le DIAD afin d'obtenir le tétrazane correspondant (Schéma III.60).

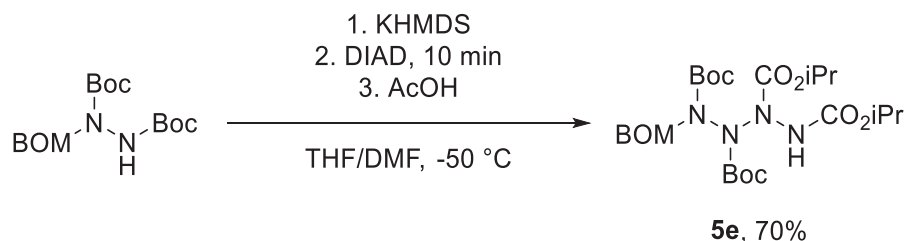


Schéma III.60 : Homologation de l'hydrazine **4c** en tétrazane

Le tétrazane **5e** a été obtenu avec un très bon rendement de 70% après purification sur colonne de silice. Afin d'accéder au précurseur de tétrazétidine, le tétrazane synthétisé a été déprotégé par hydrogénation catalytique dans des conditions similaires à celles employées avec le triazane **7g** (voir III.2.5.3)(Schéma III.61).

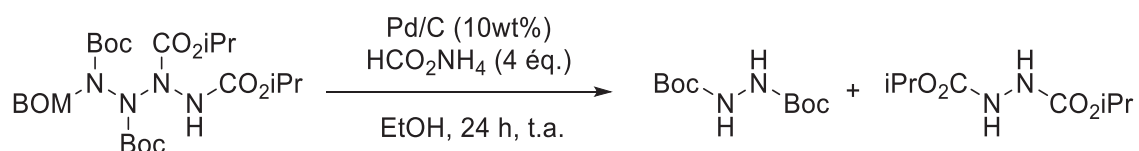


Schéma III.61 : Déprotection par hydrogénation catalytique du tétrazane **5e**

L'analyse du milieu réactionnel par LC/MS a révélé la formation de deux uniques produits, identifiés comme étant les hydrazines, correspondants à la rupture de la liaison N₂-N₃, comme observé sur les tétrazanes **5a** et **5b** dans le chapitre précédent (voir II.6.2). Les composés détectés montrent que les conditions réductrices employées permettent bien la déprotection du groupement BOM. Cependant, elles conduisent aussi à la rupture de la liaison azotée.

III.3.4 Utilisation du groupement TBS

Compte tenu de la sensibilité du tétrazane vis-à-vis des conditions réductrices, les dérivés benzyliques n'ont pas pu être utilisés pour accéder au précurseur de tétrazétidine. Un groupement silylé plus facilement clivable, le TBS, a été employé. Les conditions utilisées précédemment pour la synthèse du triazane **8** ont montré une déprotection rapide, facile et dans des conditions douces. L'hydrazodiformiate de *tert*-butyle a donc été protégé à l'aide du chlorure de *tert*-butyle diméthyle silylé (Schéma III.62).

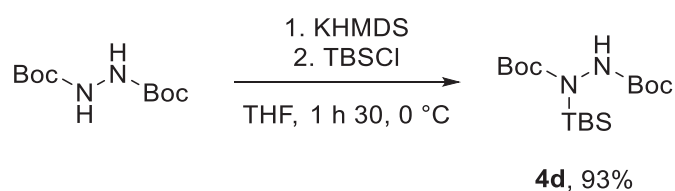
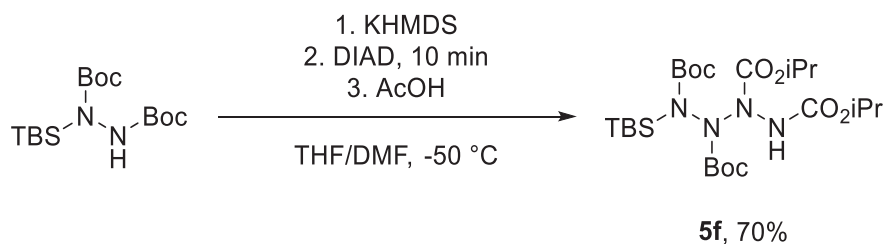
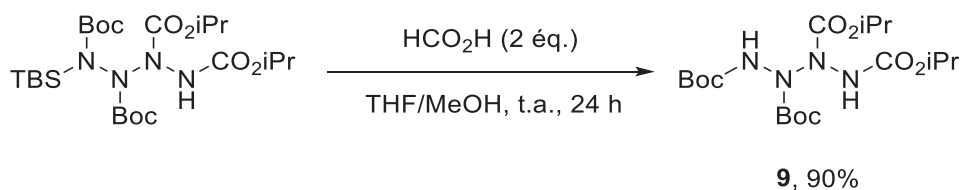


Schéma III.62 : Protection de l'hydrazine par le groupement TBS

L'hydrazine **4d** a pu être isolée avec un excellent rendement de 93%. Cette fois encore, le composé obtenu a été déprotoné et mis en réaction avec le DIAD (Schéma III.63).

Schéma III.63 : Homologation de l'hydrazine **4d** en tétrazane

Un rendement identique à celui de la synthèse du tétrazane **5e** a été obtenu. Les deux étapes de la synthèse du tétrazane ont pu par la suite être réitérées à l'échelle du gramme sans diminution du rendement. Pour terminer, le composé a été soumis aux conditions de déprotection mises au point sur le triazane **7b** (voir III.2.3)(Schéma III.64).

Schéma III.64 : Synthèse du tétrazane **9** par déprotection du tétrazane **5f**

Le tétrazane **9** a pu être synthétisé par déprotection du tétrazane **5f** avec un excellent rendement de 90%. Dès lors, le précurseur de tétrazétidine a pu être obtenu en seulement 3 étapes, à l'échelle du gramme et à partir d'une simple hydrazine commerciale avec un rendement global de 59%.

Le tétrazane **9** a par la suite été caractérisé de diverses manières. Les premières analyses par HRMS et RMN ont donné des résultats en accord avec la structure attendue. Dans un second temps, plusieurs tentatives de cristallisation par diffusion et par évaporation lente ont été opérées afin d'obtenir un monocristal analysable par DRX. Cette dernière a permis de confirmer la structure attendue (Figure III.65).

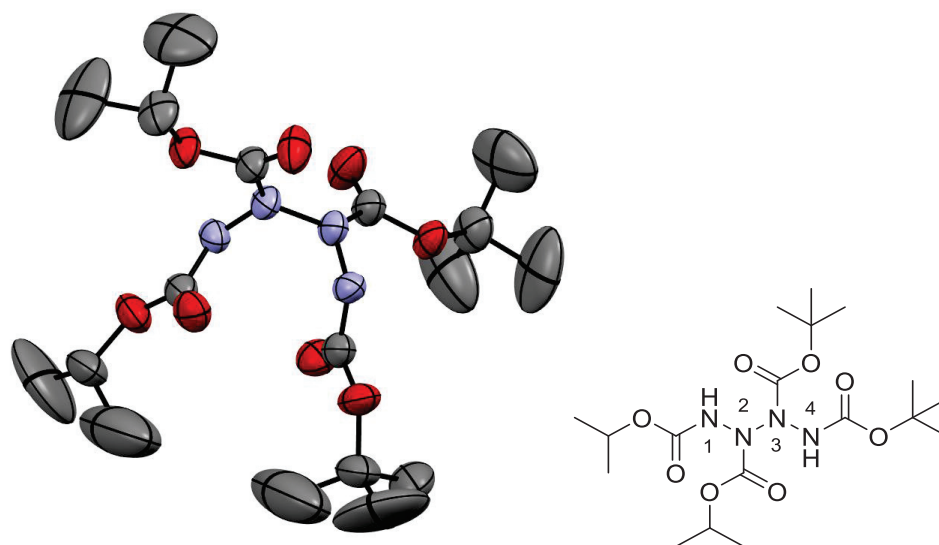


Figure III.65 : Structure du tétrazane **9** obtenue par diffraction des rayons X

Les mesures réalisées sur la structure obtenue ont permis d'obtenir des valeurs de d'angles de liaison d'environ 119° , sensiblement identiques à celles obtenues jusqu'à présent sur les polyazanes et caractéristiques de l'hybridation sp^2 . Cependant, le tétrazane **9** possède une distance interatomique N_2-N_3 de $1,40 \text{ \AA}$, supérieure aux distances N_1-N_2 et N_3-N_4 mesurées à $1,38 \text{ \AA}$. La liaison N_2-N_3 est donc encline à se rompre plus facilement. Enfin, une valeur d'angle dièdre de 75° a été obtenue contre 88° dans le cas du tétrazane **5d**. Cette différence provient du groupement méthyle dans le cas du tétrazane **5d** qui augmente la torsion de la chaîne azotée par augmentation de l'encombrement stérique.

Pour terminer, ce composé inédit a été analysé par RMN du solide en collaboration avec le Centre de Résonance Magnétique Nucléaire (CRMN) de Lyon. La séquence RMN utilisée, nommée BABA pour *Back-to-Back*, est une expérience homonucléaire à l'état solide qui utilise l'abondance naturelle de l'azote ^{14}N et permet d'observer les corrélations spatiales des signaux *via* les interactions dipolaires. Le

spectre obtenu met notamment en évidence les couplages entre les protons portés par les azotes et les protons des groupements carbamates. L'intensité des couplages entre les groupements carbamates, relative à leur proximité spatiale, a permis de confirmer une nouvelle fois la structure (Figure III.66).

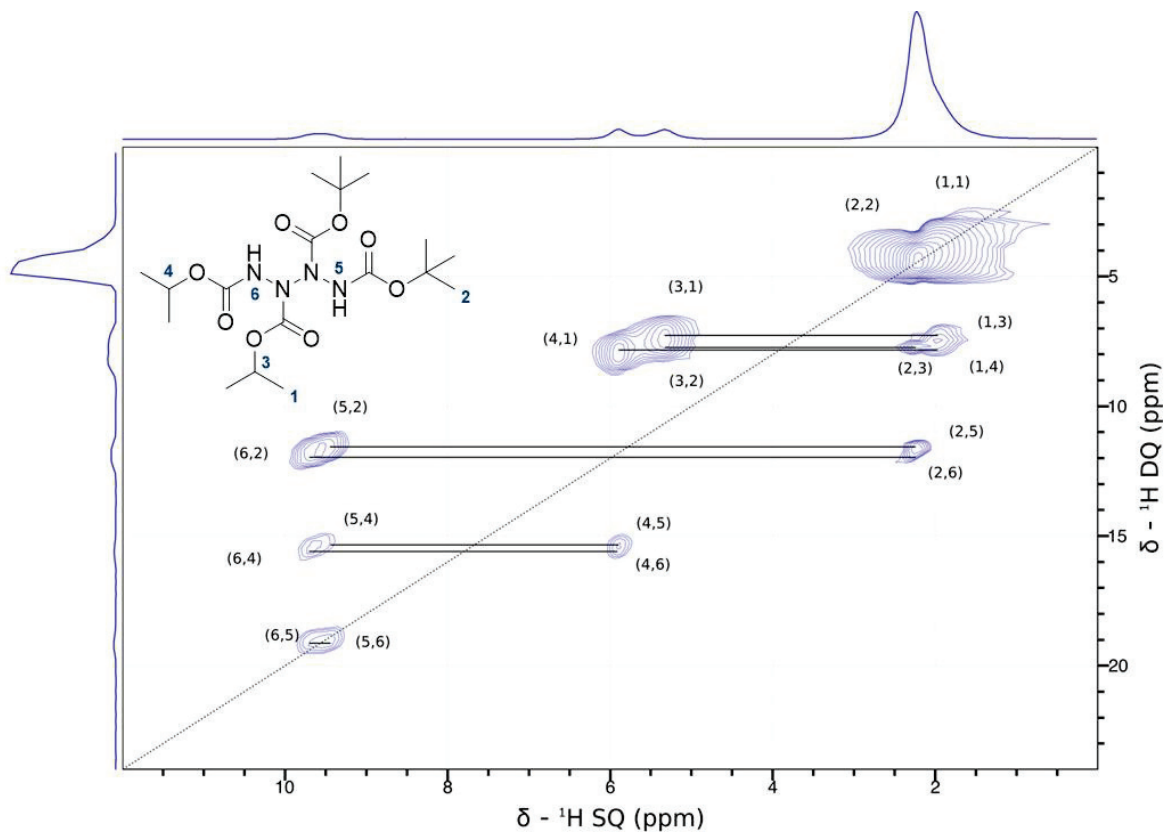


Figure III.66 : Couplages ^1H - ^1H obtenus en séquence BABA

III.4 Formation de liaisons N-N intramoléculaires

La mise au point et l'optimisation de la synthèse des précurseurs nous a permis à ce stade d'envisager la cyclisation intramoléculaire par oxydation des polyazanes linéaires dans le but d'accéder aux cibles convoitées (Schéma III.67).

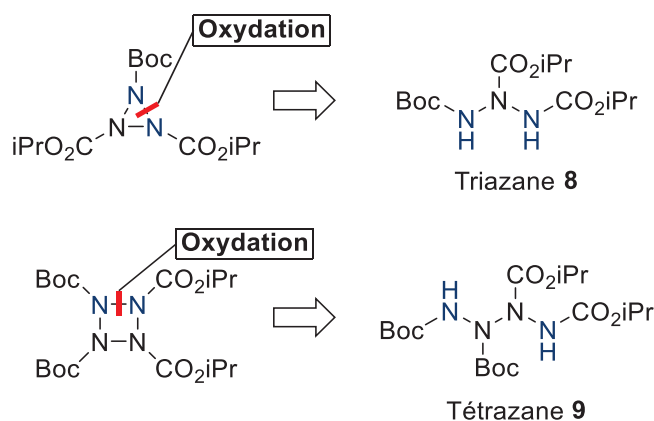


Schéma III.67 : Stratégie d'oxydation des polyazanes linéaires

III.4.1 Vers la synthèse de la tétrazétidine

III.4.1.1 Oxydation par voie chimique

Le précurseur de tétrazétidine a d'abord été soumis aux conditions réactionnelles utilisées au sein du laboratoire pour la synthèse de tétrazolidinone (voir III.1). Le tétrazane **9** a donc été traité à l'hypochlorite de *tert*-butyle en présence de carbonate de potassium (Schéma III.68).

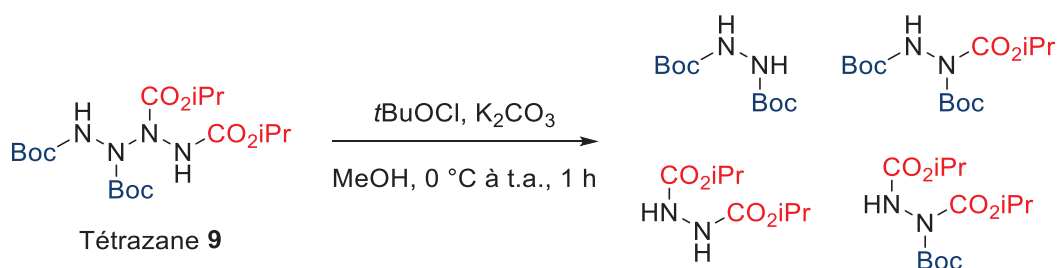


Schéma III.68 : Tentative de cyclisation du tétrazane **9** par oxydation à l'hypochlorite de *tert*-butyle

Une fois le milieu réactionnel revenu à température ambiante, un échantillon a été analysé par LC/MS. Les valeurs de m/z obtenues mettent en évidence la formation des deux hydrazines correspondant à la scission de la liaison N₂-N₃ du tétrazane **9**. Outre la présence du réactif de départ n'ayant pas réagi, deux hydrazines portant 3 groupements carbamates ont été détectées. Un mécanisme expliquant la formation de ces hydrazines a été proposé (Schéma III.69).

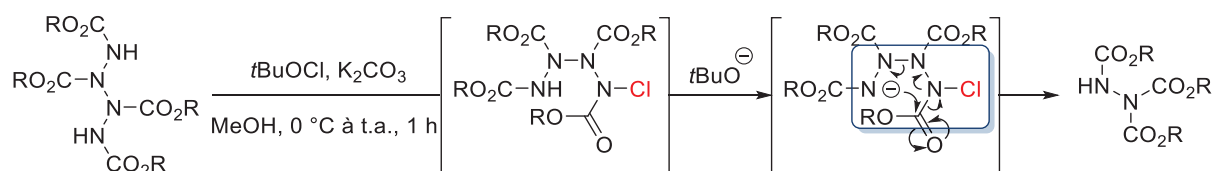


Schéma III.69 : Mécanisme proposé pour la formation des hydrazines possédant 3 groupements carbamates

Lors de l'oxydation, nous pouvons supposer que la 1^{ère} étape induit la N-chloruration de N₁ ou N₄. Cependant, les effets attracteurs inductifs du chlore entraînent une forte activation du carbonyle : l'amidure s'additionne sur le carbonyle provoquant la formation d'une hydrazine protégée par 3 groupements carbamates.

Dans un second temps, la réaction a été reproduite en utilisant cette fois un oxydant à base d'iode hypervalent : le PIDA (Schéma III.70).

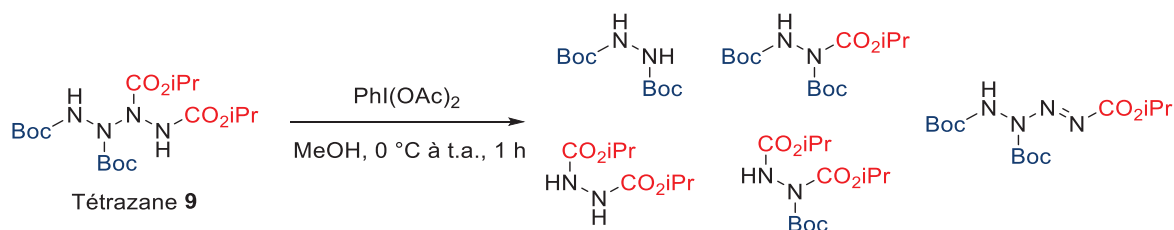


Schéma III.70 : Tentative de cyclisation par oxydation à l'iode hypervalent

L'analyse LC/MS a permis d'identifier 4 adduits identiques à ceux obtenus lors de l'oxydation à l'hypochlorite de *tert*-butyle. Cependant, un composé fortement UV sensible a aussi été identifié comme produit majoritaire de la réaction.^[24] La masse exacte obtenue suggère la formation d'un tétrazène par déprotection d'un des groupements carbamates (voir IV.2.1). Les travaux antérieurs du laboratoire sur l'oxydation des triazanes ont permis de mettre en évidence une réactivité similaire.^[5] L'oxydation des triazanes à l'iode hypervalent conduit à la formation de triazènes par transfert d'un groupement Boc (Schéma III.71).

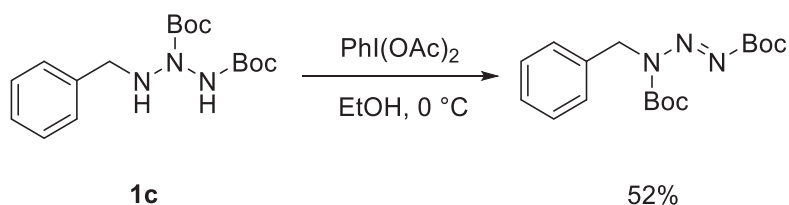


Schéma III.71 : Oxydation du triazane **1c** au PIDA réalisée précédemment au laboratoire

Des oxydations similaires ont été recensées dans la littérature.^[2] Lors de l'addition de l'iode hypervalent sur le centre azoté, l'acide acétique formé peut conduire, d'après les

auteurs, à la déprotection d'un groupement carbamate et à la formation de la double liaison azotée (sans doute *via* un mécanisme concerté). Cependant, les auteurs de la publication réalisent ces oxydations en présence d'un autre oxydant : le tétra-acétate de plomb. Le tétrazane **9** a donc été traité dans des conditions similaires (Schéma III.72).

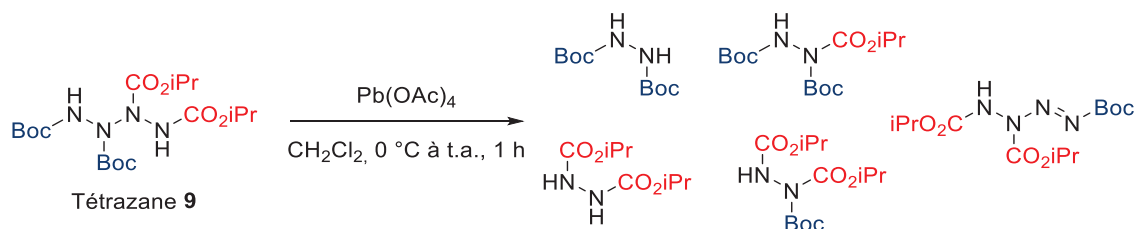


Schéma III.72 : Oxydation du tétrazane **9** au tétra-acétate de plomb

De la même façon que précédemment, le milieu réactionnel a été analysé par LC/MS et des adduits identiques ont été détectés. Contrairement à l'oxydation à l'iode hypervalent, l'oxydation au plomb conduit à la formation d'un tétrazène exempté d'un groupement Boc.

D'une manière générale, l'oxydation par voie chimique du tétrazane **9** ne permet pas d'isoler le produit de cyclisation. Tout d'abord la formation d'hydrazines protégées par 3 groupements carbamates met en évidence une réactivité parasite sur le carbonyle lors de la cyclisation. La formation de ces hydrazines est probablement due à l'accessibilité du carbonyle et à l'importante distance séparant les deux azotes terminaux. Les calculs d'optimisation de structure par DFT réalisés au niveau de théorie B3LYP/6-31G au sein du laboratoire montrent en effet une distance d'environ 2,9 Å entre les deux azotes : le tétrazane adopte une conformation hélicoïdale similaire à celle observée en DRX.

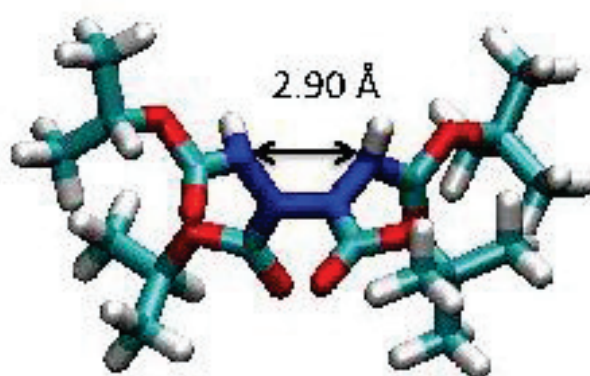


Figure III.73 : Structure du tétrazane **9** optimisée par DFT

La distance entre les deux azotes devrait d'abord être abaissée à 1,9 Å pour rendre la cyclisation possible tout en considérant que la longueur de liaison N-N obtenu soit environ égale à 1,5 Å. Pour effectuer ce rapprochement, une énergie de 55,0 kcal/mol devrait être apportée au système. Cette énergie considérable corrobore les résultats obtenus : l'attaque sur le carbonyle conduisant au transfert d'un groupement carbamate est énergétiquement plus favorable.

Ensuite, la formation d'hydrazines symétriques indique une dégradation du tétrazane **9** qui se produit en amont de la cyclisation. En effet, dans le cas d'une cyclisation, la dégradation du squelette tétrazétidine devrait conduire à la formation d'azos symétriques ou dissymétriques (Schéma III.74).

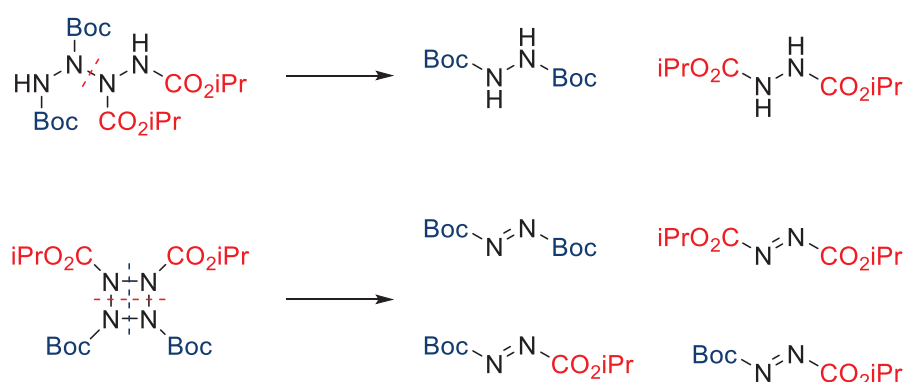


Schéma III.74 : Produits de dégradation du tétrazane **9** et de la tétrazétidine attendus

Pour terminer, même si l'oxydation à l'aide de réactifs comme le PIDA ou le tétra-acétate de plomb ne conduit pas aux cycles azotés désirés, nous avons mis en évidence une réactivité très intéressante du PIDA vis-à-vis des tétrazanes conduisant à la formation de tétrazènes par déprotection d'un groupement carbamate. Cette réactivité sera discutée dans le dernier chapitre de cet ouvrage (voir IV.2).

III.4.1.2 Préarrangement sur centre métallique

Afin de diminuer l'énergie nécessaire à la cyclisation du système tétrazane, les atomes d'azote situés à chaque extrémité du précurseur doivent être rapprochés au maximum. Pour ce faire, le polyazane pourrait être préarrangé sur un centre métallique. L'oxydation du métallacycle permettrait le passage par un état d'oxydation supérieur du métal, facilitant son élimination et conduisant à la formation de la liaison N-N (Schéma III.75).

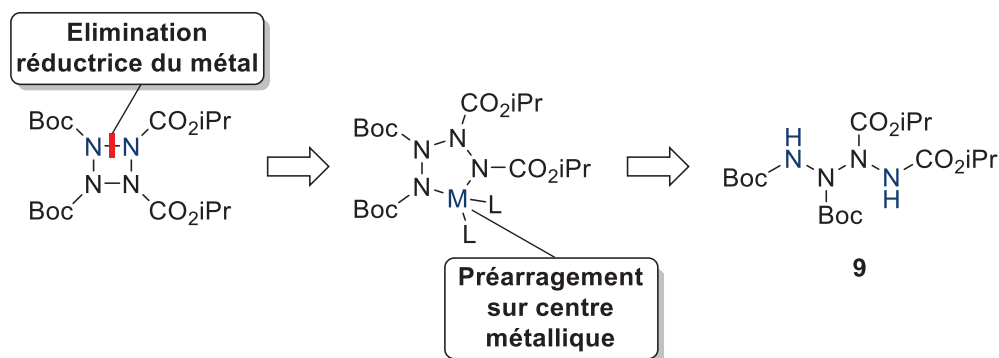


Schéma III.75 : Stratégie de synthèse de tétrazépine par préarrangement sur centre métallique

L'objectif est de provoquer la cyclisation du système par élimination réductrice du métal. Le métallacycle pourra, quant à lui, être synthétisé par double déprotonation du tétrazépine et addition d'un complexe métallique de type ML_2X_2 . Même si des intermédiaires métallo-azotés sont recensés dans la littérature,^[25] ce type de cycle semble inédit. La stabilité d'un tel intermédiaire métallique est donc totalement hypothétique.

Afin d'étudier la faisabilité d'une métallation, la stabilité du dianion tétrazépine a été étudiée. Le tétrazépine **9** a donc été traité avec 2 équivalents d'une base forte puis méthyly pour piéger le dianion (Schéma III.76).

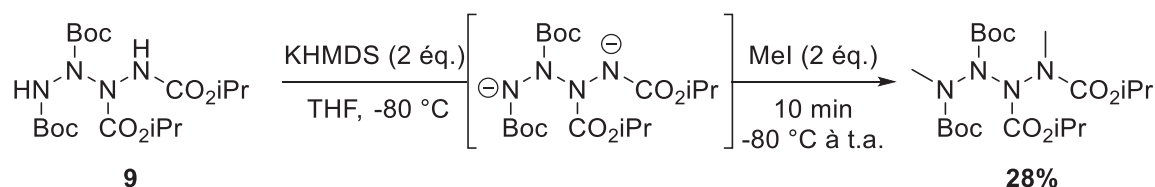


Schéma III.76 : Dialkylation du tétrazépine **9**

Après déprotonation au KHMDS et addition de iodométhane, le composé dialkylé a pu être isolé avec 28% de rendement. Le faible rendement obtenu nous a conduit à modifier l'ordre d'ajout, de manière à étudier la stabilité intrinsèque du dianion. La même réaction a donc été reproduite en ajoutant le KHMDS à une solution de tétrazépine **9** et de iodométhane dans le THF (Schéma III.77).

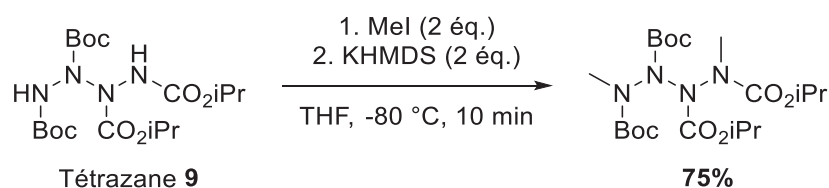


Schéma III.77 : Modification de l'ordre d'ajout pour la dialkylation du tétrazépine **9**

Le produit de dialkylation a pu ainsi être isolé avec un très bon rendement de 75%. Le résultat obtenu traduit la faible stabilité du dianion et ce, malgré le maintien de la température à -80 °C. Pour conclure cette étude de stabilité du dianion tétrazane, la dialkylation du tétrazane a été reproduite en augmentant la durée d'ajout. La solution de KHMDS a été additionnée goutte à goutte sur une solution de tétrazane et de iodométhane dans le THF à -80 °C (Schéma III.78).

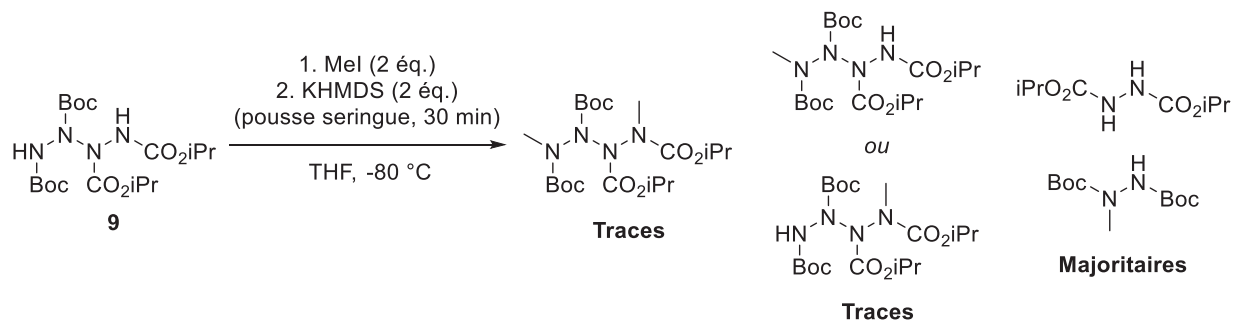


Schéma III.78 : Addition lente de KHMDS au pousse-seringue

Une fois l'ajout terminé, le milieu réactionnel a été analysé par LC/MS. Cependant, seules des traces du produit d'intérêt et du produit de mono-alkylation ont été détectées. Les adduits majoritaires correspondent à des hydrazines et à des fragments du tétrazane désiré. Enfin, l'ajout simultané d'iodométhane et de KHMDS au tétrazane **9** a conduit à un résultat similaire.

Les conditions optimales de dialkylation ont par la suite été utilisées pour tenter d'accéder à un cycle silylé. Les résultats satisfaisants obtenus lors de la synthèse du tétrazane **9** par protection avec un groupement silylé nous ont conduit à éprouver la faisabilité d'un cycle silylé par traitement du dianion avec un silane. Pour faciliter la détection par UV/VIS d'un potentiel cycle, un silane portant 2 groupements phényles a été utilisé (Schéma III.79).

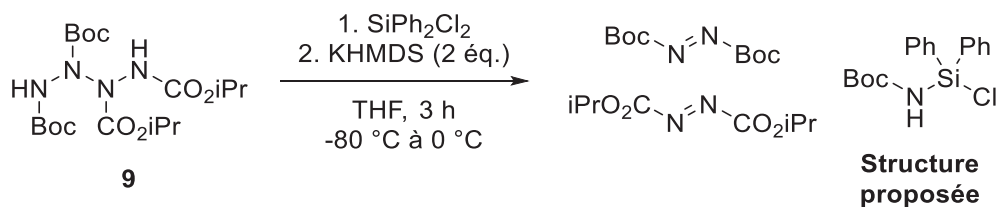


Schéma III.79 : Tentative de préarrangement sur un silane

Parmi les nombreux produits formés lors de la réaction, deux azos provenant certainement de la dégradation du tétrazane **9** ont été détectés par LC/MS comme étant les produits majoritaires. Une faible quantité d'un produit silylé a cependant pu être isolée et analysée en RMN. Les signaux caractéristiques d'un groupement Boc et

d'un groupement silane portant 2 noyaux aromatiques ont été attribués à la formation d'une amine par dégradation d'un produit d'addition du silane sur le tétrazane **9**.

Pour empêcher la dégradation immédiate du tétrazane **9** lors de l'addition de la base en présence du silane, la déprotonation a ensuite été effectuée de manière séquentielle (Schéma III.80).

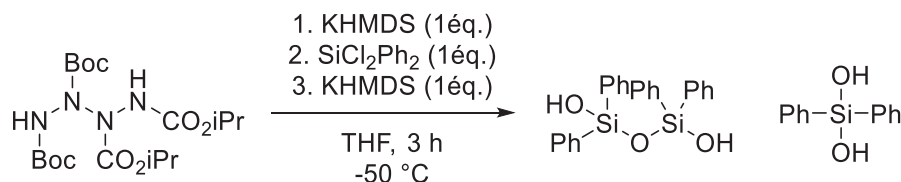


Schéma III.80 : Tentative de préarrangement par addition séquentielle de KHMDS

Le tétrazane **9** a été refroidi à -50 °C pour former rapidement le mono-anion par ajout d'un équivalent de KHMDS. Une fois le silane ajouté, un deuxième équivalent de base a été additionné. L'analyse par LC/MS des différentes fractions obtenues après purification sur colonne de silice a mis en évidence la présence majoritaire du tétrazane **9** et d'adduits correspondant à l'hydrolyse du silane de départ.

La réaction a finalement été reproduite en ajoutant d'abord le silane au milieu réactionnel. Ainsi, l'ajout du premier équivalent de base devrait permettre l'addition du silane d'un côté du tétrazane et le deuxième équivalent provoquerait la cyclisation du système. Malheureusement, l'analyse du milieu réactionnel par LC/MS n'a pas permis de détecter d'autres adduits que ceux provenant de l'hydrolyse du silane (Schéma III.81).

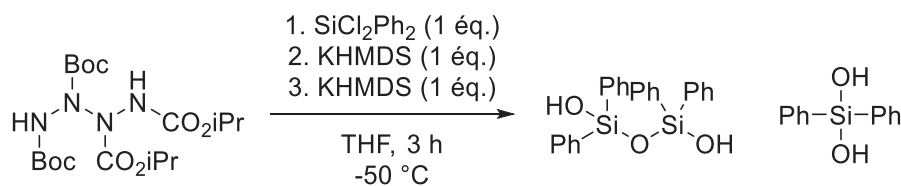


Schéma III.81 : Tentative de préarrangement par additions successives de KHMDS

Les silanols formés au cours des deux réactions mettent en évidence la présence d'une importante quantité de silane n'ayant pas réagi lors du passage sur colonne UPLC. Les silanes sont par la suite hydrolysés par la phase mobile (eau/acétonitrile) lors de l'analyse. Toutefois, les silanols observés pourraient aussi provenir de l'hydrolyse d'une structure N-Si.

Les problèmes rencontrés avec la stabilité et la réactivité du dianion nous ont conduit à recourir à des conditions réactionnelles similaires à celles utilisées pour la protection

du carbamate de *tert*-butyle (voir III.2.3). L'activation du silane par la triéthylamine et la catalyse au DMAP pourraient permettre d'obtenir le produit souhaité en évitant la dégradation du tétrazane **9** (Schéma III.82).

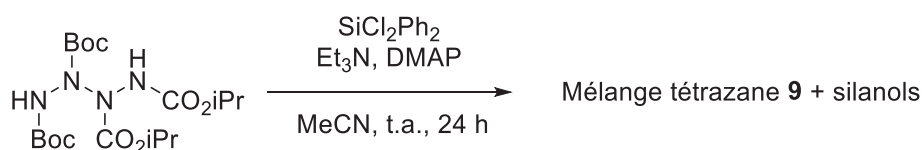


Schéma III.82 : Tentative de préarrangement sans utilisation de base forte

L'analyse qualitative par CCM a révélé la présence majoritaire d'un produit plus apolaire que le tétrazane **9** et sensible aux UV. Cependant, l'analyse par UPLC n'a pas permis de détecter d'autres composés que le réactif de départ et les silanols. La phase mobile utilisée pourrait être ici aussi responsable de la dégradation du produit observé en CCM. Le brut réactionnel a été purifié par chromatographie mais aucun produit n'a pu être isolé : le composé formé semble se dégrader sur silice.

Les essais menés jusqu'à présent montrent que la stabilité du dianion tétrazane est suffisante pour effectuer une dialkylation. Cependant, les tentatives de préarrangement semblent conduire à la dégradation du système tétrazane. Les dernières conditions utilisées pour pallier la scission du tétrazane **9** conduisent à la formation d'un unique produit non-isolable avec les moyens employés. Les difficultés rencontrées sont probablement dues à la forte sensibilité des silanes aux conditions acides. L'utilisation de métaux à hauts degrés d'oxydation pourrait permettre de limiter cette sensibilité et de faciliter le préarrangement grâce à leurs grandes sphères de coordination.

III.4.2 Vers la synthèse de triaziridine

Nous avons par la suite étudié la cyclisation du triazane **8** par oxydation chimique. Les précédents travaux menés au laboratoire sur les triazanes *N*-alkylés ont mis en évidence la formation de triazènes lors de l'utilisation d'oxydants comme le PIDA.^[5] Cette voie n'a donc pas été étudiée ici. Les tests ont ainsi été réalisés avec l'hypochlorite de *tert*-butyle à partir de conditions réactionnelles utilisées dans la littérature pour la synthèse de diaziridinones.^[26] Ainsi, l'anion formé devrait être en mesure de réagir sur l'azote chloré pour provoquer sa cyclisation (Schéma III.83).

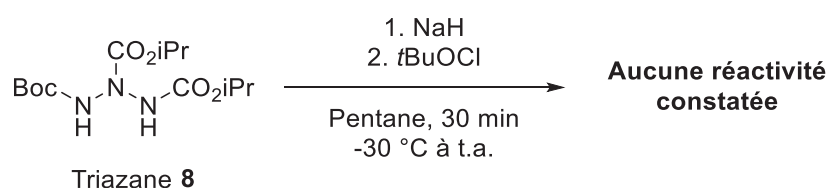


Schéma III.83 : Tentative de cyclisation par traitement successif à l'hydrure de sodium et à l'hypochlorite de *tert*-butyle

Une fois la température du milieu réactionnel remontée à 0 °C, un échantillon a été prélevé et analysé par LC/MS. Le mélange obtenu a révélé la présence majoritaire du triazane **8** de départ ainsi que l'hypochlorite de *tert*-butyle. Une purification sur colonne de silice a permis d'isoler 63% du réactif de départ et 4% d'un mélange d'impuretés non identifiables et du réactif chloré.

De la même façon que pour le tétrazane **9**, la structure du triazane **8** a été optimisée par DFT. Les calculs montrent une distance de 2,41 Å entre les azotes aux extrémités (Figure III.84).

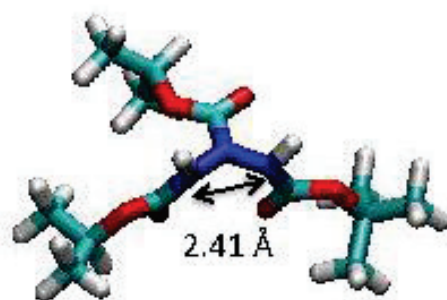


Figure III.84 : Structure du triazane **8** optimisée par DFT

Cette distance est bien plus faible que pour l'homologue à 4 azotes (2,90 Å) mais reste toutefois relativement importante. Enfin, les énergies nécessaires à la formation des cibles cycliques, c'est-à-dire l'énergie nécessaire pour rapprocher les azotes puis pour libérer le H₂ pour former la liaison N-N, montrent des réactions endergoniques.

Dans le cas du triazane **8**, 75 kcal/mol sont nécessaires à température ambiante et sans catalyseur pour parvenir à la cible cyclique, soit 10 kcal/mol de plus que pour le tétrazane **9**. Le précurseur de triaziridine est plus difficile à cycliser que l'homologue à 4 azotes. Ces énergies importantes nécessitent par conséquent l'emploi de catalyseurs ou d'intermédiaires hauts en énergie. La stratégie de préarrangement sur centre métallique envisagée pour le tétrazane **9** pourrait donc aussi être éprouvée sur le triazane **8** pour tenter d'accéder au cycle triaziridine. Ainsi, l'utilisation de métaux à hauts degrés d'oxydation pourrait permettre d'apporter assez d'énergie au système pour créer une liaison N-N intramoléculaire.

III.5 Synthèse de triaziridine par addition/élimination

A partir des conditions opératoires mises au point précédemment pour la synthèse de pentazanes et en raison des difficultés rencontrées lors de la cyclisation des précurseurs par oxydation, une nouvelle voie d'accès au squelette triaziridine a été imaginée par addition d'une amine disposant d'un groupement partant sur un azo (noté GP, Schéma III.85).

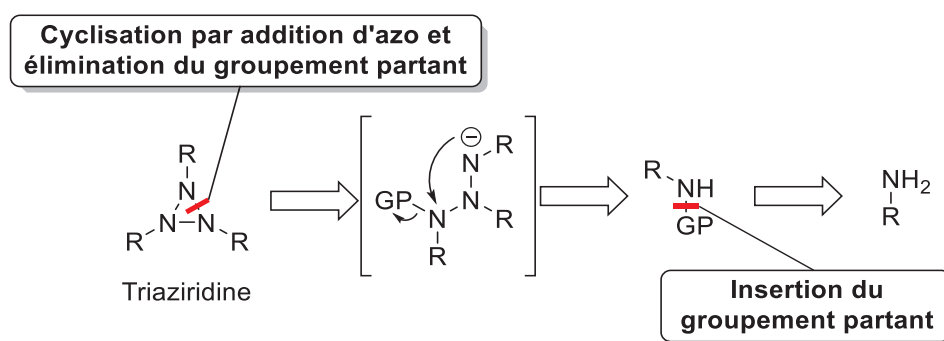


Schéma III.85 : Voie d'accès au squelette triaziridine par addition/élimination

Ainsi, l'addition de l'amine sur un azo pourrait provoquer la cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire triazane directement en triaziridine.

III.5.1 A partir de dérivés de carbamates de *tert*-butyle

Lors de cette réaction d'addition/élimination nous choisirons avec soin le groupement partant (qui influencera l'étape de cyclisation) et le groupement R (influençant quant à lui la nucléophilie de l'amidure formé et donc, l'addition sur le motif azo). De manière à pouvoir facilement déprotéger la triaziridine une fois la cyclisation réalisée, un dérivé de carbamate de *tert*-butyle a été utilisé. En ce qui concerne le groupement partant, des travaux antérieurs réalisés par Yotphan *et al.*^[27] décrivent l'utilisation du groupement benzoyle comme groupement partant pour l'amination de benzoxazoles (Schéma III.86).

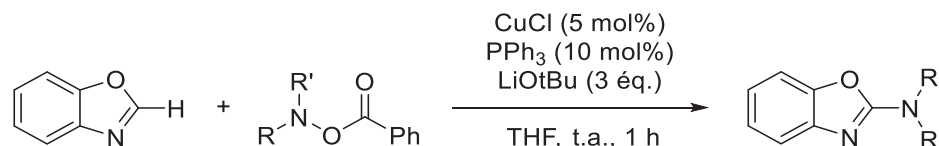


Schéma III.86 : Utilisation du groupement benzoyle pour l'amination de benzoxazoles

A partir de ces travaux et des besoins structuraux énoncés précédemment, l'amine **6h** a été synthétisée en suivant une procédure décrite dans la littérature (Schéma III.87).^[28]

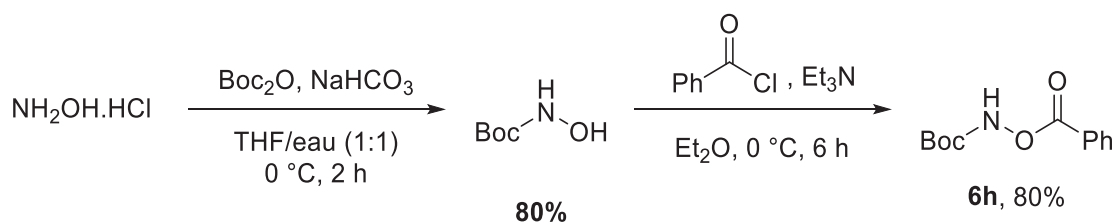


Schéma III.87 : Synthèse de l'amine **6h**

L'amine **6h**, disposant d'un groupement Boc et du groupement partant benzoyle, a pu être préparée en deux étapes avec un rendement global de 64% en protégeant l'hydroxylamine par le groupement Boc puis par traitement au chlorure de benzoyle. L'amine protégée a par la suite été traitée dans les conditions réactionnelles similaires à celles utilisés précédemment pour la synthèse de pentazanes (Schéma III.88).

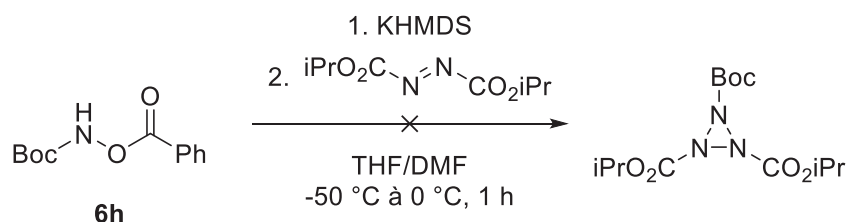


Schéma III.88 : Tentative de synthèse de triaziridine par addition/élimination

L'analyse RMN des fractions d'intérêt obtenues après purification sur colonne de silice a laissé supposer la formation d'un azo dissymétrique qui correspondrait à la dégradation d'un intermédiaire triaziridine. Cependant, l'analyse par LC/MS de la fraction a révélé l'absence d'azo et de triaziridine. Les valeurs de m/z obtenues lors de l'analyse des autres fractions ont uniquement permis d'identifier l'amine **6h** de départ.

Les nombreux composés détectés en LC/MS et non identifiés nous ont conduit à réitérer la manipulation en abaissant la température d'addition à -80 °C de façon à limiter les éventuelles dégradations de l'amidure (Schéma III.89).

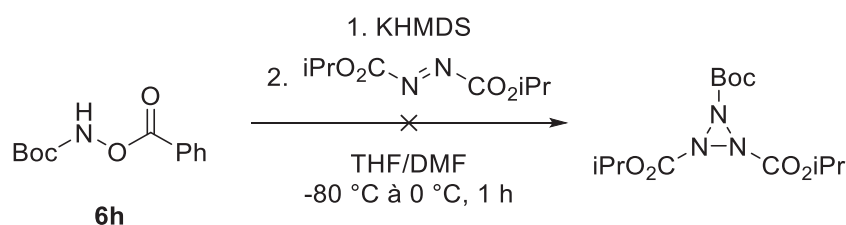


Schéma III.89 : Influence de la température sur l'addition de l'azo

Comme précédemment, l'ajout de l'azo dans le milieu réactionnel a provoqué la formation immédiate d'un précipité blanc. L'analyse RMN de ce dernier a permis de l'identifier comme étant le benzoate de potassium résultant de l'élimination du

groupement benzoyle. L'analyse quantitative du milieu réactionnel après purification sur colonne de silice a permis d'isoler seulement 18% de l'amine **6h** mais aucune valeur de m/z correspondant à la triaziridine n'a été détectée par LC/MS.

L'amine **6h** a finalement été traitée dans les mêmes conditions que celles employées précédemment mais la température du milieu réactionnel a cette fois été maintenue à -40 °C une fois l'azo effectué (Schéma III.90).

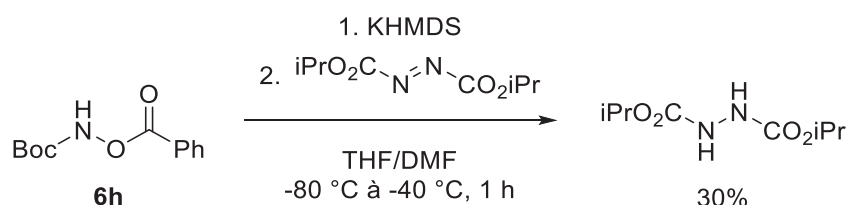


Schéma III.90 : Maintien du milieu réactionnel à basse température

Dans le cas où la triaziridine formée serait instable au-dessus de 0 °C, analyser le milieu réactionnel par prélèvement à -40 °C pourrait permettre la détection de la molécule d'intérêt. L'analyse LC/MS de ce milieu réactionnel a uniquement mis en évidence la présence de l'amine **6h** et d'une hydrazine qui a par la suite été isolée avec 30% de rendement. La réaction a finalement été reproduite en conservant le milieu réactionnel à -80 °C pendant toute la durée de la manipulation et les mêmes produits ont été isolés après purification sur colonne.

III.5.2 A partir de dérivés d'isopropylamine

Les composés détectés et isolés lors des essais de cyclisation de l'amine **6h** ne mettent pas en évidence d'addition sur l'azo malgré la libération de benzoate de potassium. Pour pallier ce manque de réactivité, le groupement Boc a été remplacé par un groupement isopropyle. La présence de ce groupement électrodonneur inductif va permettre de grandement augmenter la nucléophilie de l'amidure. L'amine **6i** a d'abord été préparée à l'aide d'une procédure de la littérature (Schéma III.91).^[27]

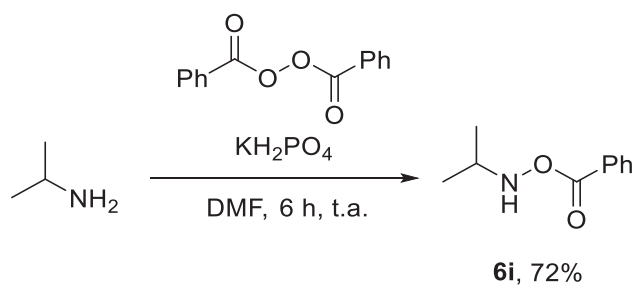


Schéma III.91 : Protection l'isopropylamine par le groupement benzoyle

Le traitement de l'isopropylamine par le peroxyde de benzoyle en présence de dihydrogénophosphate de potassium a permis d'obtenir l'amine **6i** avec un très bon rendement de 72%. Le composé synthétisé a par la suite été soumis aux conditions d'homologation pour tenter d'obtenir la triaziridine correspondante. Par mesure de précaution, ce premier essai de cyclisation a été mené à -80 °C de façon à éviter les potentielles réactions parasites (Schéma III.92).

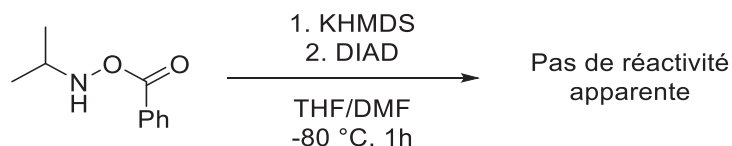


Schéma III.92 : Tentative d'addition/élimination à partir de l'amine **6i**

Le premier prélèvement du milieu réactionnel à -80 °C a révélé l'absence de toute réactivité entre l'amidure et le DIAD. De ce fait, la solution a été laissée remonter aux alentours de -40 °C puis de 0 °C. Les prélèvements effectués n'ont cependant pas permis d'observer la formation d'un quelconque composé d'intérêt.

Afin de contrôler la réactivité de l'amine **6i** vis-à-vis des bases fortes, un agent alkylant a été utilisé comme électrophile pour piéger l'amidure formé (Schéma III.93).

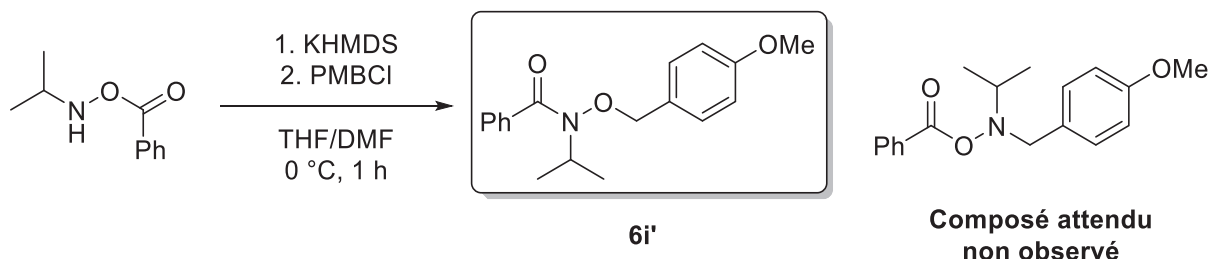


Schéma III.93 : Alkylation de l'amine protégée **6i**

L'amine **6i** a été déprotonée et traitée avec un équivalent de chlorure de *p*-méthoxybenzyle. La réaction a été suivie qualitativement par CCM et a conduit à la formation d'un composé largement majoritaire. L'analyse RMN ¹H du produit obtenu a cependant révélé la présence de signaux atypiques. Les déplacements chimiques à 1,30 ppm montrent un très fort déblindage des signaux isopropyliques auparavant situés aux alentours de 1,20 ppm. Ces derniers ont été attribués à la présence d'un groupement électroattracteur sur l'azote. Un réarrangement de la molécule au moment de la formation de l'amidure pourrait expliquer les anomalies observées (Schéma III.94).

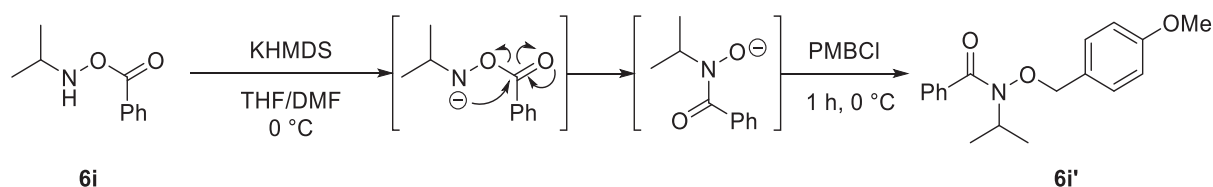


Schéma III.94 : Mécanisme et structure proposés pour l'alkylation de l'amine **6i** avec PMBCl

Lors de la déprotonation, l'amidure formé réagirait sur le groupement carbonyle pour former l'alcoolate qui s'additionnerait par la suite sur le chlorure de *p*-méthoxybenzyle pour donner l'amine **6i'**. La présence du groupement carbonyle en alpha de l'azote serait responsable des importants déblindages observés. Les travaux menés par Hussain *et al.* ont permis de confirmer la structure proposée.^[29] Les auteurs de la publication parviennent à synthétiser une amine similaire et observent des déplacements chimiques en accord avec ceux obtenus avec l'amine **6i'**. Afin de reproduire rigoureusement les conditions utilisées lors des essais de cyclisation, la manipulation a été réitérée à -50 °C et -80 °C. L'amine **6i'** a été isolée avec le même rendement dans les deux cas.

Les analyses LC/MS réalisées lors des différents essais de cyclisation mettent en évidence la présence de deux composés ayant des temps de rétention très proches et dont les valeurs de *m/z* sont égales à l'amine **6i**. Ces deux adduits ont été identifiés comme étant l'amine **6i** de départ ainsi que l'hydroxylamine provenant de l'hydrolyse du composé réarrangé.

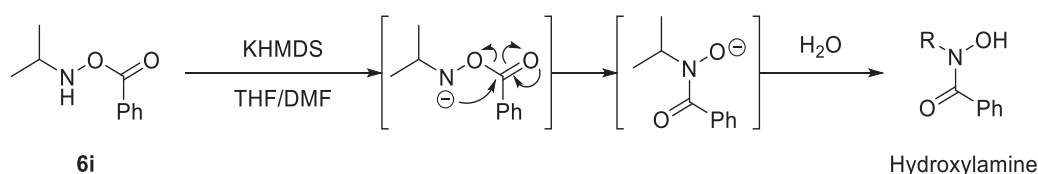


Schéma III.95 : Réarrangement et hydrolyse de l'amine **6i**

III.6 Conclusion

Les tentatives de cyclisations et de préarrangements des composés azotés linéaires n'ont à ce jour pas permis d'observer ou d'isoler les cycles triaziridine et tétrazétidine. Cependant, deux voies d'accès à des polyazanes linéaires, potentiels précurseurs de ces cycles strictement azotés ont été mises au point et optimisées.

La synthèse du triazane **8** met en évidence les effets électroniques néfastes des groupements silylés et de l'encombrement stérique sur la nucléophilie de l'amidure. De plus, même si le groupement TBS permet d'obtenir le triazane **8** en 3 étapes à partir du *tert*-butyle carbamate commercial, la montée en échelle engendre une diminution importante du rendement. Les dérivés benzylés permettent quant à eux une bien meilleure addition de l'amidure sur l'azo. Cependant, leur déprotection par hydrogénation reste très difficile et l'augmentation de la température mène à la dégradation du triazane. Le groupement BOM présente l'avantage d'être plus facilement clivable et la montée en échelle permet d'obtenir d'importantes quantités de triazane **8** en 5 étapes sans diminution du rendement. Néanmoins, certaines étapes de la synthèse requièrent des purifications délicates et coûteuses en temps. La réactivité du pentazane **3a** en présence d'iodométhane permet quant à elle d'accéder facilement au triazane **8** avec un rendement global de 60%, soit 20% de plus qu'avec le groupement BOM, en seulement 3 étapes.

La synthèse du tétrazane **9** à l'aide du groupement BOM est rendu impossible par la trop forte sensibilité à la réduction des motifs à 4 azotes. L'hydrogénation catalytique du tétrazane **5e** conduit à une dégradation immédiate en hydrazines. Le groupement TBS permet quant à lui d'obtenir le tétrazane **9** très facilement grâce aux conditions douces de clivage. Le composé est obtenu avec 59% de rendement en seulement 3 étapes à partir de l'hydrazodiformate de di-*tert*-butyle commercial.

III.7 Références

- [1] T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11670–11677.
- [2] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1416–1426.
- [3] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1599–1607.
- [4] Z. Zhang, D. Zheng, Y. Wan, G. Zhang, J. Bi, Q. Liu, T. Liu, L. Shi, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1369–1376.
- [5] A. Glowacki, V. Jeux, G. Gasnier, L. Joucla, G. Jacob, E. Lacôte, *Synlett* **2018**, *29*, 566–570.
- [6] K. S. Williamson, D. J. Michaelis, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8016–8036.
- [7] A. Armstrong, L. H. Jones, J. D. Knight, R. D. Kelsey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713–716.
- [8] A. Millet, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3998–4000.
- [9] R. D. Crouch, *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 2265–2279.
- [10] C. S. Marques, A. J. Burke, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 806–812.
- [11] D. T. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *9*, 1031–1069.
- [12] S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 515–516.
- [13] R. Plamont, L. V. Graux, H. Clavier, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 1372–1376.
- [14] *Synlett* **2000**, *2000*, 77–79.
- [15] C. E. Brocklehurst, M. Furegati, J. C. D. Müller-Hartweg, F. Ossola, L. La Vecchia, *Helv. Chim. Acta* **n.d.**, *93*, 314–323.
- [16] H. Meyer, A. K. Beck, R. Sebesta, D. Seebach, in *Org. Synth.*, American Cancer Society, **2008**, pp. 287–294.
- [17] R. A. Rajadhyaksha, S. L. Karwa, *Chem. Eng. Sci.* **1986**, *41*, 1765–1770.
- [18] B. A. Aleiwi, M. Kurosu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3758–3762.
- [19] M. J. Brown, G. J. Clarkson, D. J. Fox, G. G. Inglis, M. Shipman, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 382–384.
- [20] U. Pfeiffer, M. T. Riccaboni, R. Erba, M. Pinza, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988*, 993–995.
- [21] G. He, D. Dou, L. Wei, K. R. Alliston, W. C. Groutas, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4280–4287.
- [22] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7385–7392.
- [23] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, 141–145.
- [24] K. Sugiyama, T. Nakaya, M. Imoto, *J. Polym. Sci. [A1]* **1972**, *10*, 205–215.
- [25] Derek. Sutton, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 995–1022.
- [26] J. W. Timberlake, J. Alender, A. W. Garner, M. L. Hodges, C. Ozmeral, S. Szilagyi, J. O. Jacobus, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2082–2089.
- [27] S. Yotphan, D. Beukeaw, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6627–6633.
- [28] M. A. Ali, X. Yao, H. Sun, H. Lu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1513–1516.
- [29] S. A. Hussain, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, N. P. Y. Siew, *J. Chem. Soc.* **1979**, *Perkin Trans. 1*, 2803–2808.

Chapitre IV : Réactivité des systèmes polyazotés

IV.1 Contexte de l'étude

La stratégie de synthèse de nouveaux enchainements polyazotés détaillée dans les chapitres II et III nous a permis d'accéder à plusieurs structures inédites. Afin de compléter notre étude et de se diriger vers de nouveaux systèmes polyazotés énergétiques originaux, la réactivité des triazanes, tétrazanes et pentazanes vis-à-vis d'oxydants et d'électrophiles a, par la suite, été étudiée.

IV.2 Oxydation au diacétate d'iodobenzène (PIDA)

Les réactivités secondaires observées lors des essais de cyclisation nous ont conduits à étudier de manière plus approfondie la réactivité des systèmes polyazotés en présence de PIDA. Les précédents essais d'oxydation ont mis en évidence une réactivité particulière de l'iode hypervalent avec les composés polyazotés, permettant la formation d'une liaison double azotée.

IV.2.1 Synthèse de triazènes

Les triazènes peuvent être obtenus par traitement des triazanes au tétra-acétate de plomb, comme décrit par l'équipe de Dreiding.^[1] D'après les auteurs, l'acide acétique éliminé lors de la réaction entrainerait la déprotection d'un groupement carbamate et la formation d'un triazène (Schéma IV.1).

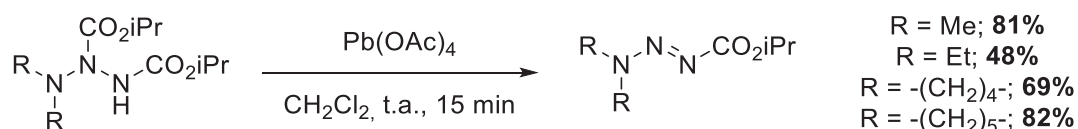


Schéma IV.1 : Synthèse de triazènes par traitement au tétra-acétate de plomb

Récemment, une réactivité similaire a été constatée au sein du laboratoire.^[2] Les travaux menés mettent en évidence la formation de triazènes par transfert d'un groupement carbamate lors du traitement des triazanes par le PIDA (Schéma IV.2).

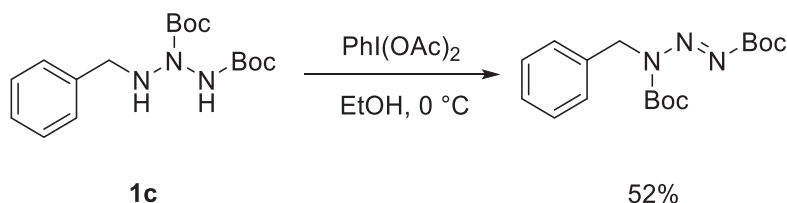
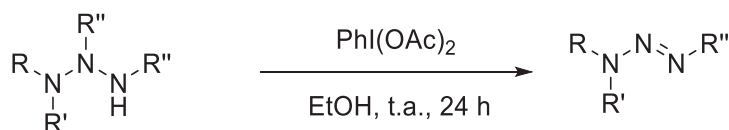


Schéma IV.2 : Oxydation d'un triazane au PIDA

A partir de ces résultats, plusieurs triazanes précédemment utilisés pour la synthèse de pentazanes (**1a**, **1d** et **1f**) ainsi que les triazanes **7g**, **7h** et **7g'** ont été traités dans des conditions similaires.

Tableau IV-1 : Oxydation des triazanes au PIDA



Entrée	Triazane	R	R'	R''	Triazène	Rdt	λ_{max} (nm)
1	1a	Me	Me	Boc	10a	97%	n. d.
2	1d	Bz	Me	Boc	10b	93%	n. d.
3	1f	Me	Me	CO ₂ iPr	10c	63%	267 [1]
4	7g	BOM	Boc	CO ₂ iPr	10d	86%	207 ; 244
5 ^a	7h	BOM	Boc	Boc	10e	83%	209 ; 244
6 ^b	7g'	CH ₂ OH	Boc	CO ₂ iPr	10f	80%	197

^a La réaction a été effectuée dans le méthanol car le triazane **7h** n'est pas soluble dans l'éthanol.

^b L'oxydation du triazane **7g'** conduit en plus à une déformylation (pour **10f**, R = H).

Dans ces conditions, les triazanes **1a**, **1d** et **1f** conduisent aux triazènes **10a**, **10b** et **10c** avec d'excellents rendements, ce qui permet de confirmer la réactivité attendue (Tableau IV-1, entrées 1 à 3). Les déplacements chimiques obtenus en RMN ¹H ainsi que la longueur d'onde maximale d'absorption du triazène **10c** concordent avec les résultats obtenus par l'équipe de Dreiding.

Afin de mieux appréhender le mécanisme réactionnel, l'oxydation du triazane **1a** a été réitérée dans du CD₃OD et la manipulation a été suivie par RMN ¹H. Après 1h d'agitation à température ambiante, un échantillon du milieu réactionnel a été analysé et a révélé la présence de signaux correspondants à la formation d'acide acétique et de *tert*-butanol. Nous pouvons donc suggérer que l'addition du triazane sur l'iode conduit à la libération d'un équivalent d'acide acétique et à l'activation de l'azote central par création d'un azonium. Un nucléophile faible comme l'eau ou l'ion acétate pourrait alors s'additionner sur le carbonyle et conduire à la formation de *tert*-butanol par hydrolyse (Schéma IV.3).

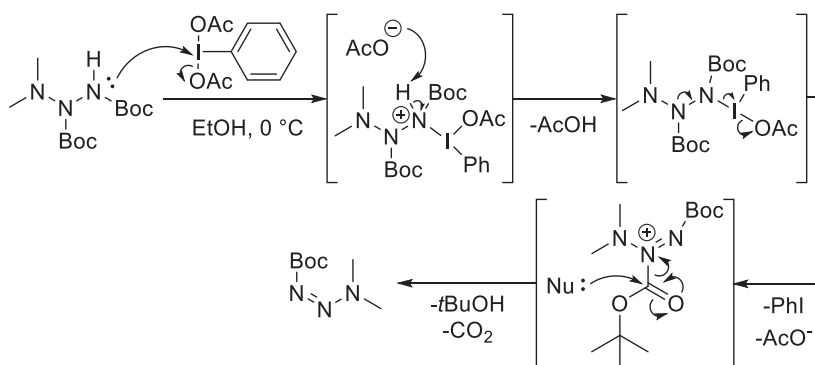


Schéma IV.3 : Mécanisme proposé pour la formation des triazènes lors de l'oxydation au PIDA

L'oxydation à l'iode hypervalent a ensuite été éprouvée sur les triazanes **7g**, **7h** et **7g'** utilisés lors de la synthèse du précurseur de triaziridine (Tableau IV-1, entrées 4 à 6). De la même façon que précédemment, les composés **10d**, **10e** et **10f** ont pu être obtenus avec d'excellents rendements après traitement au PIDA. L'analyse par spectrométrie UV/Vis des triazènes a permis d'attribuer les maximums d'absorption aux alentours de 200/210 nm correspondant à la double liaison azote-azote. Le triazène **10f** ne possédant pas de groupement BOM, il ne présente pas de maximum d'absorption à 244 nm. Les analyses RMN montrent un fort déblindage de 0,2 ppm des groupements carbamate dû à la présence de la double liaison azotée. Dans le cas du triazène **10f**, la valeur de m/z obtenue en HRMS met aussi en évidence le clivage du groupement CH₂OH. Cette déformylation pourrait être due à l'acide acétique libéré lors de l'oxydation au PIDA.

IV.2.2 Synthèse de tétrazènes

Lors des essais de cyclisations du tétrazane **9** avec le tétra-acétate de plomb et le PIDA (voir III.4.1.1), plusieurs tétrazènes ont été détectés en LC/MS et identifiés comme étant les produits d'une oxydation similaire à celle recensée sur les triazanes. A partir de ces résultats, les tétrazanes **5d**, **5e** et **5f** utilisés pour accéder au précurseur de tétrazétidine ont été oxydés au PIDA (Schéma IV.4).

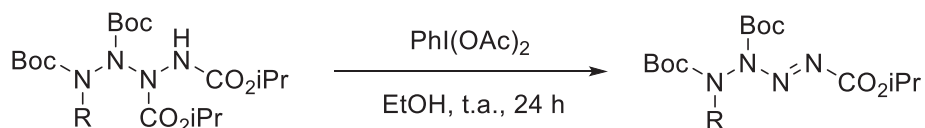


Schéma IV.4 : Synthèse de tétrazènes par oxydation au PIDA

Tableau IV-2 : Récapitulatif des tétrazènes synthétisés

Entrée	Tétrazane	R	Tétrazène	Rendement
1	5d	Me	11a	71%
2	5e	BOM	11b	90%
3	5f	TBS	11c	21% ^a

^a voir Schéma IV.5.

Les tétrazanes **5d** et **5e** ont conduit après 24 h de réaction à la formation majoritaire des tétrazènes correspondants (Tableau IV-2, entrées 1-2). Les analyses par HRMS et RMN mettent en évidence le clivage d'un groupement CO₂iPr. D'un point de vue mécanistique, le clivage de ce groupement corrobore l'hypothèse émise précédemment : la formation de l'azonium provoque l'activation du groupement carbamate porté par l'azote en alpha de l'azote terminal et facilite le départ du groupement CO₂R (voir Schéma IV.3).

Le tétrazane **5f** a lui aussi été oxydé au PIDA mais après 24 h de réaction, deux produits majoritaires ont été isolés avec de faibles rendements (Schéma IV.5).



Schéma IV.5 : Oxydation du tétrazane **5f**

Contrairement aux tétrazanes **5d** et **5e**, le groupement TBS porté par le tétrazane **5f** est sensible aux conditions acides. Comme démontré précédemment, les faibles quantités d'acide formique présent dans les phases mobiles utilisées en LC/MS suffisent au clivage du groupement. Lors de l'addition du tétrazane sur l'iode, l'acide acétique

libéré entraîne probablement une déprotection partielle du groupement TBS. Cependant, même si les deux produits ont pu être isolés, les faibles rendements obtenus mettent en évidence une possible dégradation du tétrazène déprotégé. Plusieurs travaux de la littérature décrivent en effet la forte instabilité des 1-tétrazènes vis-à-vis des conditions acides et en solution.^[3,4] Pour pallier le clivage parasite du groupement TBS qui conduit probablement à la dégradation du tétrazène, la réaction a été réitérée en tamponnant le milieu à l'aide de carbonate de potassium (Schéma IV.6).

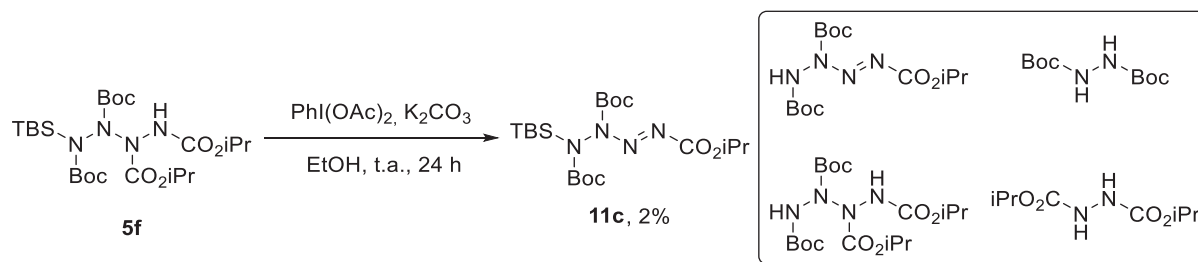


Schéma IV.6 : Oxydation du tétrazane **5f** en milieu tamponné

Le tétrazène **11c** a été isolé avec un très faible rendement de 2%. La majorité des composés formés n'ont pas pu être séparés en raison des faibles différences de polarités. Le mélange a été analysé par LC/MS et 4 produits majoritaires ont cependant pu être identifiés. Cette analyse met en évidence une dégradation probablement due au clivage parasite du groupement TBS : l'ajout de carbonate de potassium ne permet pas d'améliorer le rendement de l'oxydation.

IV.2.3 Réactivité des tétrazènes

La réactivité des tétrazènes vis-à-vis d'électrophiles et de nucléophiles a finalement été explorée. Dans un premier temps, le tétrazène **11b** a été traité avec un équivalent d'acide métachloroperbenzoïque (*m*CPBA) afin d'accéder à un tétrazène *N*-oxyde. Cette fonction pourrait, par exemple, être utilisée pour activer l'azote (Schéma IV.7).

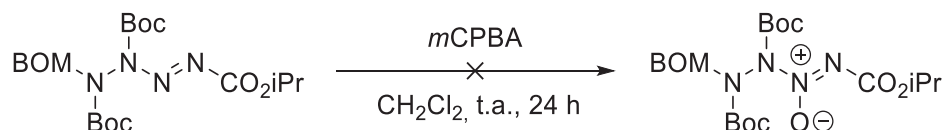


Schéma IV.7 : Tentative de formation de *N*-oxyde par oxydation au *m*CPBA

L'ajout du peroxyde n'a cependant pas permis d'observer la formation d'un *N*-oxyde. Le tétrazène **11b** a été récupéré dans son intégralité. L'effet électroattracteur du groupement carbamate porté par la double liaison azotée diminuent probablement la densité d'électrons ce qui peut expliquer l'absence de réactivité entre le tétrazène et le *m*CPBA.

Dans un second temps, le même tétrazène a été traité avec deux amines afin d'étudier son caractère électrophile. L'objectif était d'allonger la longueur de la chaîne azotée par branchement sur la double liaison azotée. *In-fine*, ces groupements de type *N,N*-dialkyle pourraient même être utilisés pour activer le système par alkylation (voir II.3)(Schéma IV.8).

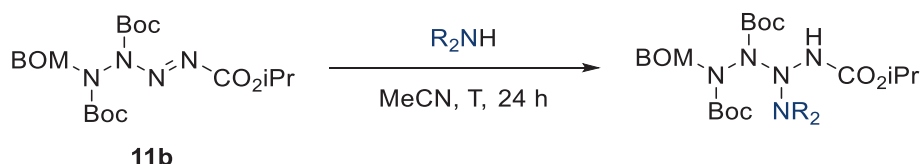


Schéma IV.8 : Addition d'amines alkylées secondaires envisagée sur le tétrazène **11b**

La manipulation a d'abord été effectuée à température ambiante par addition de diméthylamine. L'ajout du réactif a provoqué un important dégagement gazeux et une forte exothermie. L'analyse du milieu réactionnel par LC/MS a permis d'identifier l'hydrazine **4c** et la diméthylamine pourvue d'un groupement CO₂iPr. Les composés obtenus et le dégagement gazeux observé mettent en évidence une addition parasite de la diméthylamine sur le carbonyle du groupement CO₂iPr du tétrazène **11b** (Schéma IV.9).

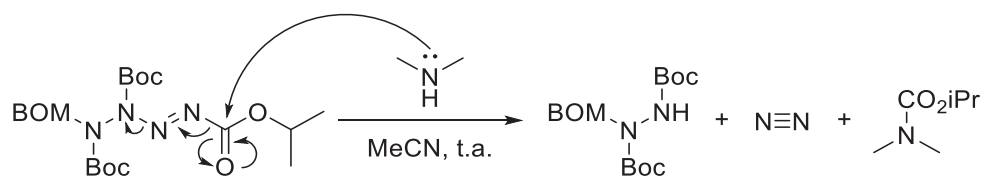


Schéma IV.9 : Mécanisme proposé pour l'addition parasite de diméthylamine

Afin d'empêcher l'addition parasite sur le carbonyle, la température du milieu réactionnel a été abaissée à $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La diminution de la température n'a cependant pas permis d'observer la formation d'autres composés que ceux provenant de l'addition parasite de l'amine sur le carbonyle du groupement CO_2iPr . La fonction tétrazène active fortement le carbonyle en le rendant plus électrophile et provoquant ainsi une dégradation très favorable énergétiquement par extrusion d'une molécule de diazote. Les groupements carbamate empêchent donc l'addition de nucléophiles sur la double liaison azotée des tétrazènes étudiés.

IV.3 Amination C-H des triazanes

Les azos peuvent être utilisés comme motifs pour incrémenter la longueur d'une chaîne azotée à partir d'une amine secondaire ou d'un amidure, comme décrit précédemment pour la synthèse des triazanes, tétrazanes et pentazanes. Cependant, les azos peuvent aussi être utilisés pour réaliser des réactions d'amination C-H, comme décrit par Huisgen *et al.* sur des amines tertiaires (Schéma IV.10).^[5]

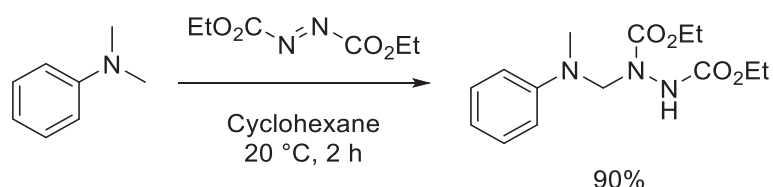


Schéma IV.10 : Amination C-H de la *N,N*-diméthylaniline

Les auteurs mettent en évidence l'addition d'un motif hydrazine sur un groupement méthyle de la *N,N*-diméthylaniline. Des travaux plus récents décrivent une réactivité similaire de la 4-bromoaniline en présence d'azos.^[6] Au lieu d'observer l'amination C-H du noyau aromatique en position ortho, les auteurs obtiennent le produit d' α -hydrasination sur le groupement méthyle de l'amine avec un excellent rendement (Schéma IV.11).

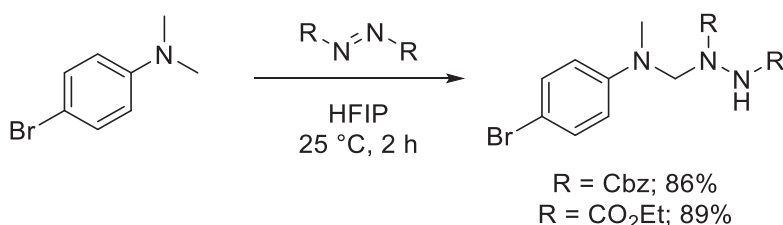
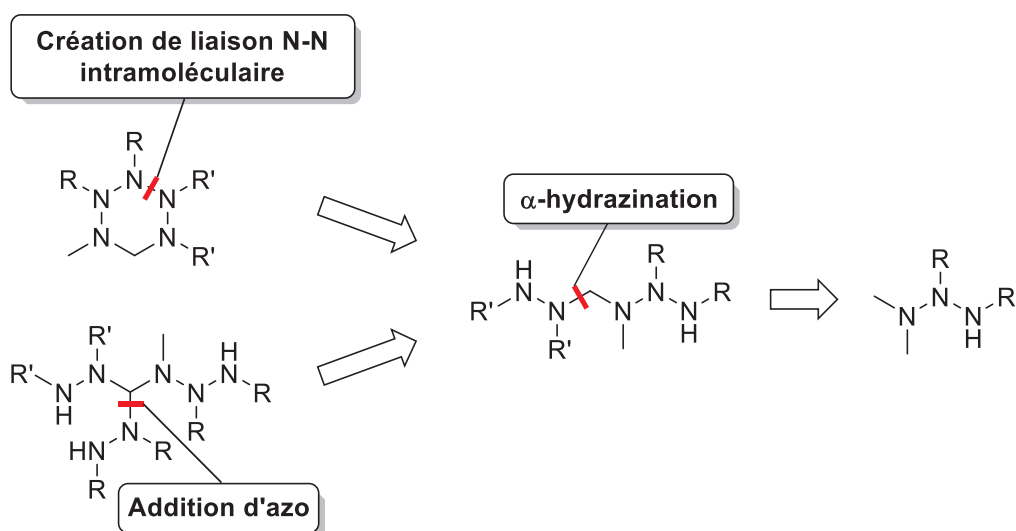
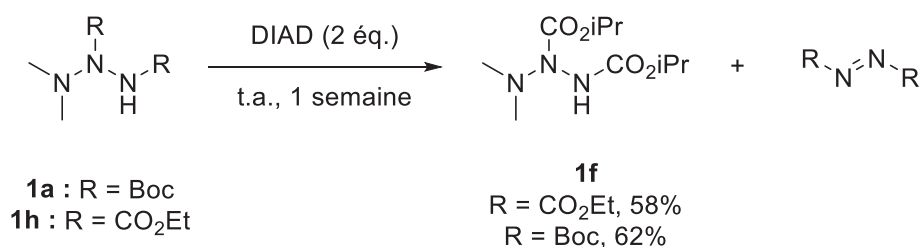


Schéma IV.11 : Amination C-H de la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline

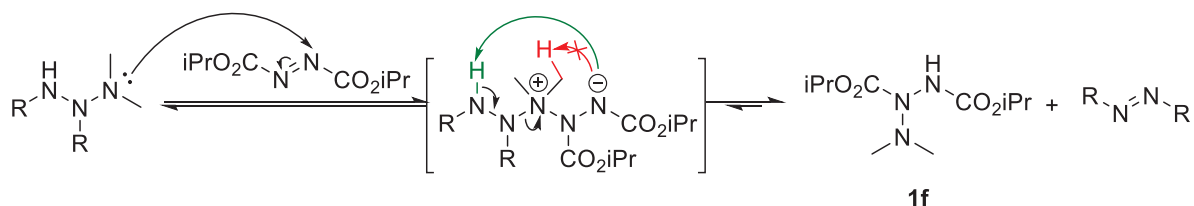
A partir de ces travaux, plusieurs triazanes dotés d'un groupement *N,N*-diméthyle ont été traités dans des conditions similaires à celles utilisées dans la littérature pour tenter d'accéder au produit d' α -hydrasination. L'homologation par amination C-H pourrait permettre sur le long terme d'obtenir des cycles azotés à 1 carbone par formation de liaison N-N intramoléculaire, voire même d'obtenir un carbone tertiaire porteur de 3 fonctions azotées par addition d'un azo (Schéma IV.12).


 Schéma IV.12 : Schéma rétrosynthétique d' α -hydratation des triazanes

Les conditions réactionnelles décrites dans la littérature faisant état de concentrations élevées (1 M à 2 M), nous avons décidé d'utiliser des conditions *neat* en privilégiant le DIAD compte tenu de son état liquide à température ambiante (Schéma IV.13).


 Schéma IV.13 : Tentative d' α -hydratation des triazanes **1a** et **1h**

Après une semaine d'agitation à température ambiante, deux produits majoritaires ont été détectés par LC/MS. La mesure de masse exacte a permis d'identifier ces produits comme étant le triazane **1f** et un azo portant les groupements R du triazane engagé dans la réaction. La purification du milieu réactionnel a permis d'isoler les deux produits et de confirmer leur structure par RMN. A partir des composés obtenus, un mécanisme réactionnel a été proposé (Schéma IV.14).


 Schéma IV.14 : Mécanisme proposé pour le transfert de groupement *N,N*-diméthyle

Lors de l'addition du triazane sur l'azo, l'amidure formé abstrait le proton NH terminal, plus acide que celui du méthyle. Ainsi, plutôt que d'observer la formation du produit d' α -hydrazination, le groupement *N,N*-diméthyle est transféré sur le DIAD, conduisant à la formation du triazane **1f** et de l'azo correspondant. En effet, l'excès de DIAD déplace l'équilibre entre le triazane et l'ylure intermédiaire dans le sens de formation du triazane **1f**.

Les résultats obtenus nous ont conduit à éprouver cette réactivité sur le pentazane **3a** dans le but d'accéder au squelette tétrazétidine. Ainsi, plutôt que d'effectuer une activation *via* un agent alkylant, l'azo pourrait permettre de provoquer le départ du groupement *N,N*-diméthyle par formation du triazane **1f** (Schéma IV.15).

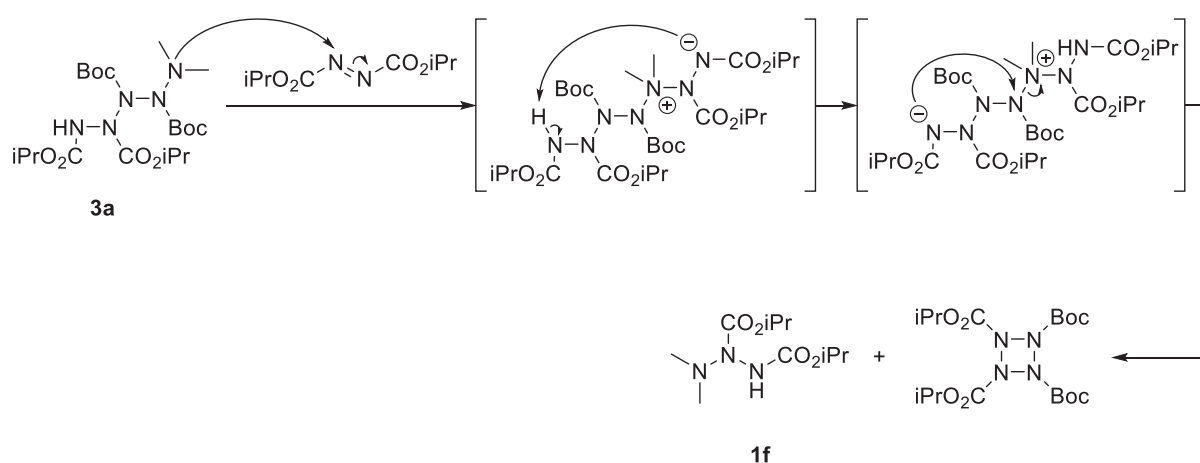


Schéma IV.15 : Cyclisation par activation au DIAD envisagée

Le pentazane **3a** a donc été mélangé au DIAD dans l'acétonitrile à 5 M. Après 30 jours d'agitation à température ambiante, seuls les réactifs de départ ont été récupérés. L'absence de réactivité observée pourrait être due à la conformation du pentazane **3a** en solution qui rend cinétiquement défavorable l'addition sur l'azo. A ce stade, le transfert du groupement *N,N*-diméthyle par traitement au DIAD n'a pas pu être utilisé autrement que sur les triazanes.

Afin d'éviter la prototropie entre l'amidure intermédiaire et l'azote terminal, la position NH a par la suite été protégée à l'aide d'un méthyle. Le triazane **2a** synthétisé précédemment a donc été soumis aux mêmes conditions réactionnelles (Schéma IV.16).

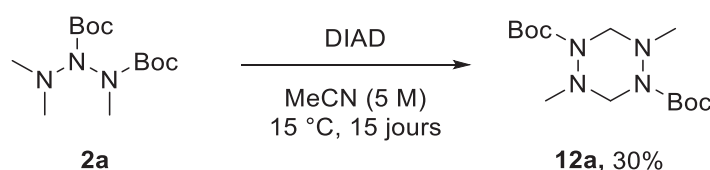


Schéma IV.16 : Synthèse du tétrazainane **12a**

La réaction, très lente, a été suivie qualitativement par CCM et arrêtée au bout de 15 jours. Un produit majoritaire a pu être isolé et identifié comme étant un tétrazinanone formé par réarrangement de l'iminium intermédiaire. Nous pouvons supposer, d'après les travaux de la littérature, un mécanisme impliquant la dimérisation d'un ylure d'hydrazine qui pourrait conduire à la formation du cycle (Schéma IV.17).^[7]

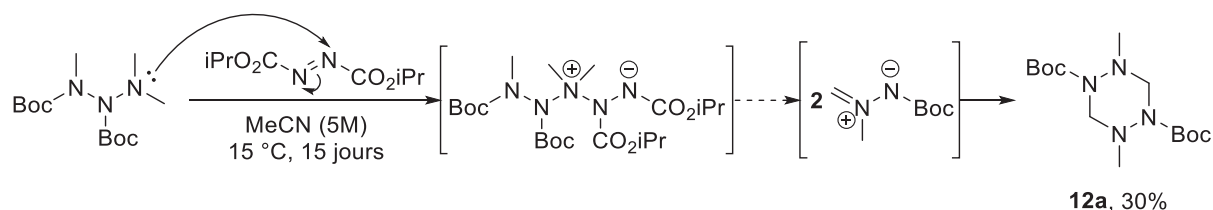


Schéma IV.17 : Mécanisme supposé pour la formation du tétrazinanone **12a**

La manipulation a par la suite été reproduite à plus haute température afin d'améliorer la cinétique de réaction. Le triazane **2a** a de nouveau été agité 15 jours mais cette fois la température a été maintenue à 30 °C (Schéma IV.18).

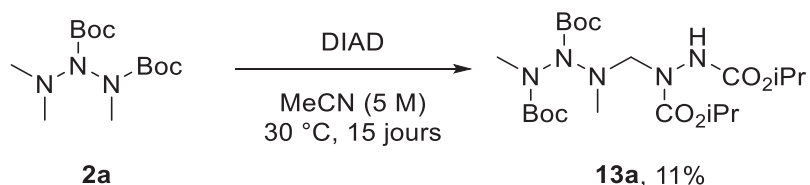


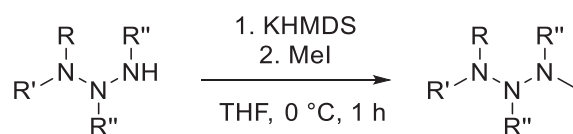
Schéma IV.18 : Synthèse du triazane α -hydraziné **13a**

Le mélange obtenu a été analysé par LC/MS et le composé **13a** a été détecté comme produit majoritaire de la réaction. La purification a permis d'isoler le produit d'intérêt avec cependant un très faible rendement de 11%. Le nombre important de rotamères n'a pas permis de confirmer avec certitude la structure de la molécule par RMN. Le composé a été chauffé dans le DMSO pour tenter d'obtenir une coalescence des signaux mais seule une dégradation a été observée. L'analyse HRMS a néanmoins permis de confirmer la masse exacte du composé obtenu.

La température de réaction semble avoir une forte influence sur la nature des composés formés. Il est ainsi possible d'obtenir à partir du triazane méthylé **2a** soit le tétrazinanone **12a**, soit le triazane α -hydraziné **13a** en fonction de la température à laquelle la réaction est effectuée.

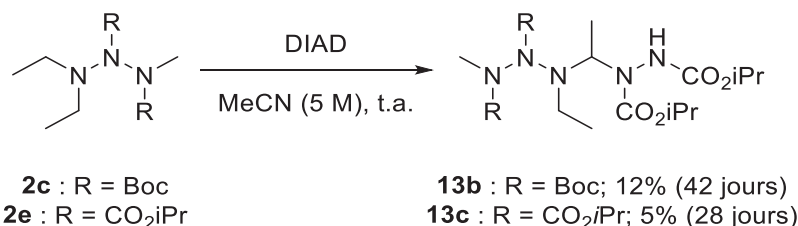
Dans un dernier temps, la réactivité des triazanes méthylés vis-à-vis du DIAD a été étendue à d'autres substrats. Les triazanes méthylés **2c**, **2d**, **2e**, **2f** et **2g** ont d'abord été synthétisés par alkylation des triazanes correspondants (Tableau IV-3).

Tableau IV-3 : Synthèse des triazanes méthylés



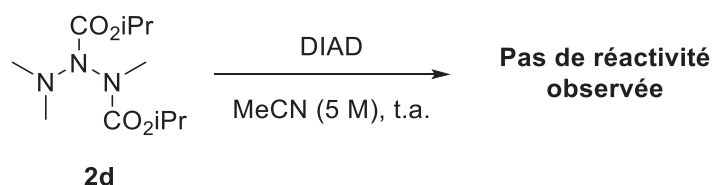
Triazane	R	R'	R''	Triazane méthylé	Rendement
1b	Et	Et	Boc	2c	87%
1f	Me	Me	CO ₂ <i>i</i> Pr	2d	64%
1g	Et	Et	CO ₂ <i>i</i> Pr	2e	Quant.
1e	-(CH ₂) ₄ -		Boc	2f	89%
1d	Bn	Me	Boc	2g	93%

Les 5 triazanes ont pu être obtenus dans l'ensemble avec d'excellents rendements. Pour commencer, les triazanes **2c** et **2e** ont été soumis aux conditions réactionnelles précédentes. Les milieux réactionnels ont été maintenus à température ambiante (20 °C) jusqu'à formation d'un composé puis analysés par LC/MS (Schéma IV.19).


 Schéma IV.19 : Synthèse des triazanes α-hydrazinés **13b** et **13c**

De la même manière que pour le composé **13a**, les faibles rendements obtenus et les nombreux rotamères ont rendu difficile la caractérisation des composés. Il a cependant été possible d'obtenir des analyses HRMS corroborant les structures proposées.

Le triazane **2d** a lui aussi été traité avec le DIAD. Cependant, après 1 mois d'agitation à température ambiante, aucun composé autre que le triazane de départ n'a été observé en LC/MS (Schéma IV.20).


 Schéma IV.20 : Tentative d'α-hydrazination du triazane **2d**

Dans le cas du triazane **2g**, deux composés ont été détectés lors de l'analyse LC/MS après 28 jours d'agitation. Les masses exactes obtenues mettent en évidence la

formation du tétrazinane **12b** et des traces du triazane α -hydraziné. Le tétrazinane a été isolé avec un rendement de 9% mais cette fois encore, les faibles quantités obtenues n'ont pas permis d'obtenir toutes les informations nécessaires pour valider la structure du composé (Schéma IV.21).

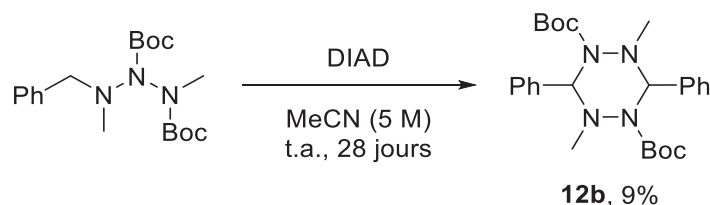


Schéma IV.21 : Synthèse du tétrazinane **12b**

Contrairement aux triazanes méthylés utilisés jusqu'à présent, le triazane **2f** a permis d'obtenir le produit α -hydraziné correspondant avec un très bon rendement de 66% en seulement 7 jours à température ambiante (Schéma IV.22).

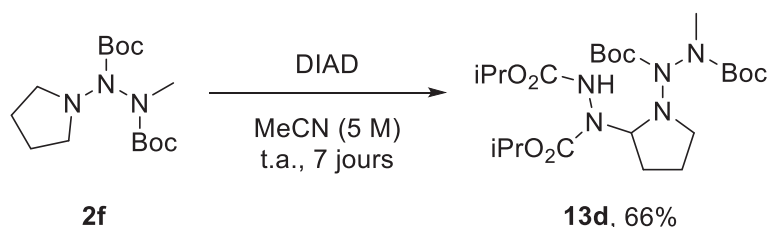


Schéma IV.22 : Synthèse du triazane α -hydraziné **13d**

L'excellente réactivité du triazane **2f** a été attribuée à la présence du cycle pyrrolidine qui stabilise probablement l'ylure d'hydrazine intermédiaire. De plus, la meilleure nucléophilie du groupement *N*-pyrrolidine comparé au groupement *N,N*-diméthyle entraîne certainement une amélioration de la cinétique de réaction. Le composé **13d** a été obtenu en grande quantité sous la forme d'un solide blanc. Plusieurs tentatives de cristallisation par évaporation lente dans l'éther diéthylique, l'acétonitrile et le pentane ont permis d'obtenir un monocristal dont l'analyse par diffraction des rayons X a permis d'apporter une preuve irréfutable de la formation du triazane α -hydraziné **13d** (Figure IV.23).

La structure de l'énantiomère (S) obtenu met en évidence des longueurs de liaisons N-N aux alentours de 1,39 Å, similaires à celles observées auparavant sur les autres systèmes polyazotés linéaires protégés par des groupements carbamates. Les angles de l'azote du cycle pyrrolidine et de l'azote directement lié au cycle carboné sont cependant plus aigus (environ 115°) que ceux recensés jusqu'à présent sur les polyazanes (plutôt aux alentours de 120°) et se rapproche de l'hybridation sp^3 attendue.

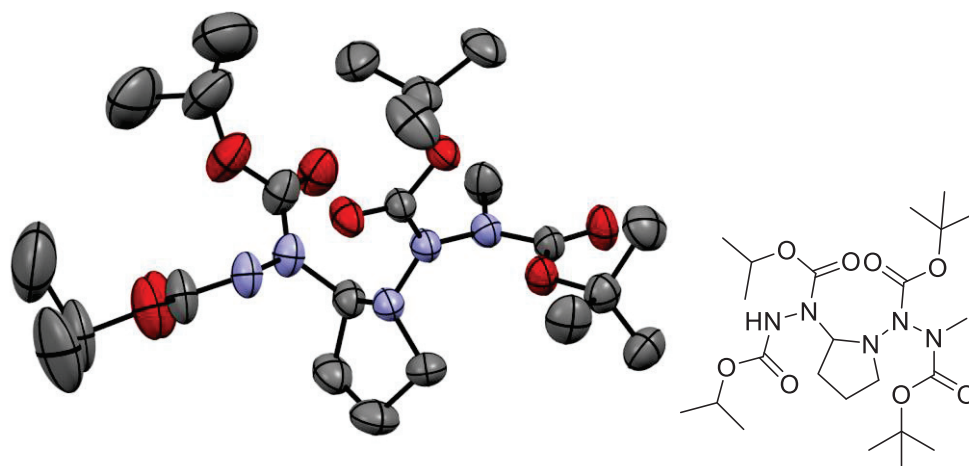


Figure IV.23 : Structure du triazane α -hydraziné **13d** obtenue par DRX

IV.4 Conclusion

L'étude de la réactivité des triazanes vis-à-vis du PIDA nous a permis de synthétiser et de caractériser plusieurs triazènes mais aussi d'améliorer la compréhension du mécanisme de formation de la double liaison azotée. L'utilisation de ces conditions réactionnelles pour l'oxydation des tétrazanes permet d'accéder aux 1-tétrazènes correspondants avec de bons rendements. Cependant, le groupement TBS et sa forte sensibilité aux conditions acides ne convient pas à l'utilisation d'un réactif comme le PIDA, libérant de l'acide acétique lors de l'addition du tétrazène sur l'iode. Néanmoins, les 1-tétrazènes isolés semblent être de bons électrophiles mais l'activation du carbonyle par la double liaison azotée provoque une addition parasite des nucléophiles.

Les tentatives d'amination C-H nous ont permis de mettre en évidence une réactivité très intéressante du DIAD vis-à-vis des triazanes. Les triazanes disposant d'un groupement NH terminal conduisent au transfert d'un groupement *N,N*-diméthyle. Cependant, cette réactivité particulière ne permet pas d'accéder au squelette tétrazétidine par cyclisation des pentazanes. Les triazanes méthylés ont mené quant à eux à la formation de deux composés polyazotés originaux : les tétrazinanés et les triazanes α -hydrazinés. L'étude de température montre que la formation de ces composés peut être influencée dans le cas du triazane **2a**. Le très bon rendement en tétrazinané **13d** nous a permis d'obtenir une preuve structurale par diffraction des rayons X confirmant la réactivité originale des triazanes méthylés en présence de DIAD. Compte-tenu de l'excellente réactivité du triazane **2f** vis-à-vis du DIAD, il serait donc intéressant à court terme d'étudier la synthèse du pentazane correspondant et sa réactivité par activation du groupement *N*-pyrrolidine.

IV.5 Références

- [1] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1416–1426.
- [2] A. Glowacki, V. Jeux, G. Gasnier, L. Joucla, G. Jacob, E. Lacôte, *Synlett* **2018**, 29, 566–570.
- [3] W. R. McBride, W. E. Thun, *Inorg. Chem.* **1966**, 5, 1846–1850.
- [4] S. F. Nelsen, R. B. Metzler, M. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5103–5107.
- [5] R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz, I. Glogger, *Liebigs Ann.* **1954**, 586, 52–69.
- [6] R.-J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4753–4757.
- [7] F. A. Neugebauer, H. Fischer, R. Siegel, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3461–3481.

Conclusion & Perspectives

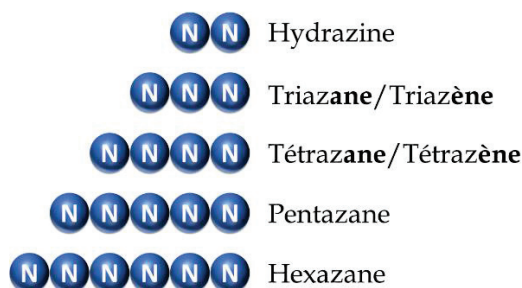
Conclusion & Perspectives

Conclusion & Perspectives

Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans le développement de nouveaux HEDM polyazotés destinés à la propulsion. Ces composés, dont les performances sont en rupture avec les technologies actuelles, ne présentent pas d'impact sur la santé humaine et l'environnement. Ils offriraient donc une réponse à la réglementation REACH qui menace d'interdire les hydrazines actuellement utilisées en propulsion.

Les cycles triaziridine (N_3H_3) et tétrazétidine (N_4H_4) présentent tous deux des performances théoriques (I_{sp} , ΔH_f et densité) très intéressantes. Afin de se diriger vers ces structures cycliques polyazotées, plusieurs approches ont été envisagées.

Nous avons d'abord développé une stratégie de synthèse de systèmes polyazotés qui permet, par ajout d'un motif azo, d'incrémenter de 2 azotes la longueur de la chaîne azotée. Cette stratégie d'homologation nous a permis d'obtenir, à partir d'amines ou d'hydrazines, plusieurs enchainements inédits à 3, 4, 5 et 6 azotes liés uniquement par des liaisons σ .



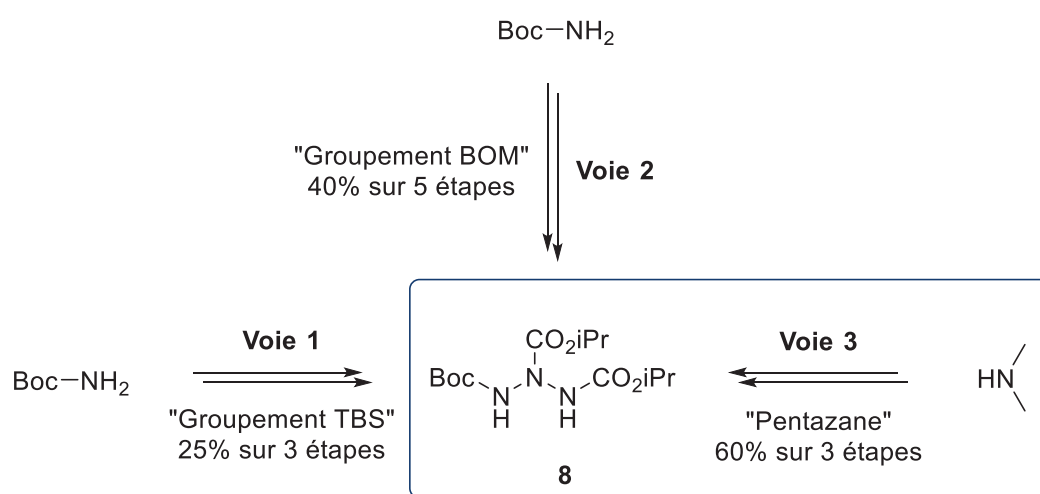
Parmi les polyazanes synthétisés, les tétrazanes dotés d'un groupement *N,N*-diméthyle ont manifesté une grande instabilité thermique mais leur *N*-alkylation a permis de les stabiliser et de les caractériser. De la même façon, la substitution d'un méthyle du groupement *N,N*-diméthyle par un groupement Boc a entraîné un important gain de stabilité. Cependant, de nombreux rotamères ont gêné l'interprétation des spectres RMN et les analyses haute température ont résulté en la dégradation des composés. La *N*-méthylation des pentazanes a, par exemple, permis de pallier cette dégradation et d'analyser les composés à 80 °C, température à laquelle la coalescence des signaux a été observée.

Devant les difficultés rencontrées lors des tentatives de cyclisations par activation du groupement *N,N*-diméthyle, la stratégie d'homologation a, par la suite, été utilisée pour mettre au point la synthèse de deux précurseurs pouvant conduire, par oxydation, aux cibles cycliques azotées. Un triazane et un tétrazane disposant de deux groupements NH à chaque extrémité de leur chaîne azotée ont ainsi été

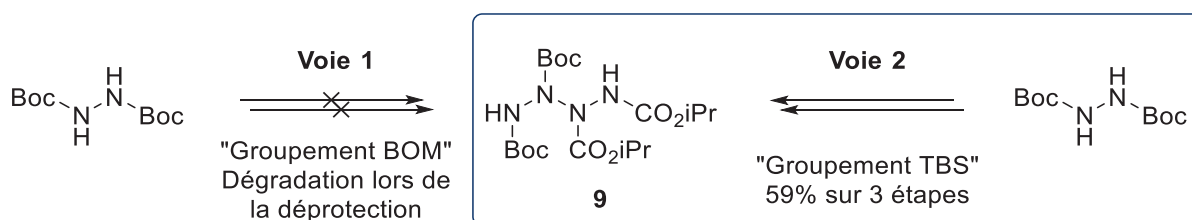
Conclusion & Perspectives

synthétisés. L'accès aux deux précurseurs N₃ et N₄ a nécessité la modulation du groupement protecteur porté par l'azote N₁.

Dans le cas du triazane, la première voie de synthèse utilisant le groupement protecteur TBS a entraîné des difficultés lors de l'addition de l'azo mais a quand même permis d'obtenir le triazane en 3 étapes avec 25% de rendement. La deuxième voie de synthèse, ayant recouru au groupement BOM, a été préférée : elle a permis d'obtenir le précurseur d'intérêt en 5 étapes avec un rendement global de 40%. Finalement, la troisième voie de synthèse utilisant la réactivité du pentazane **3a** en présence d'iodométhane a conduit au triazane **8** en seulement 3 étapes à partir de la diméthylamine avec un rendement global de 60%.



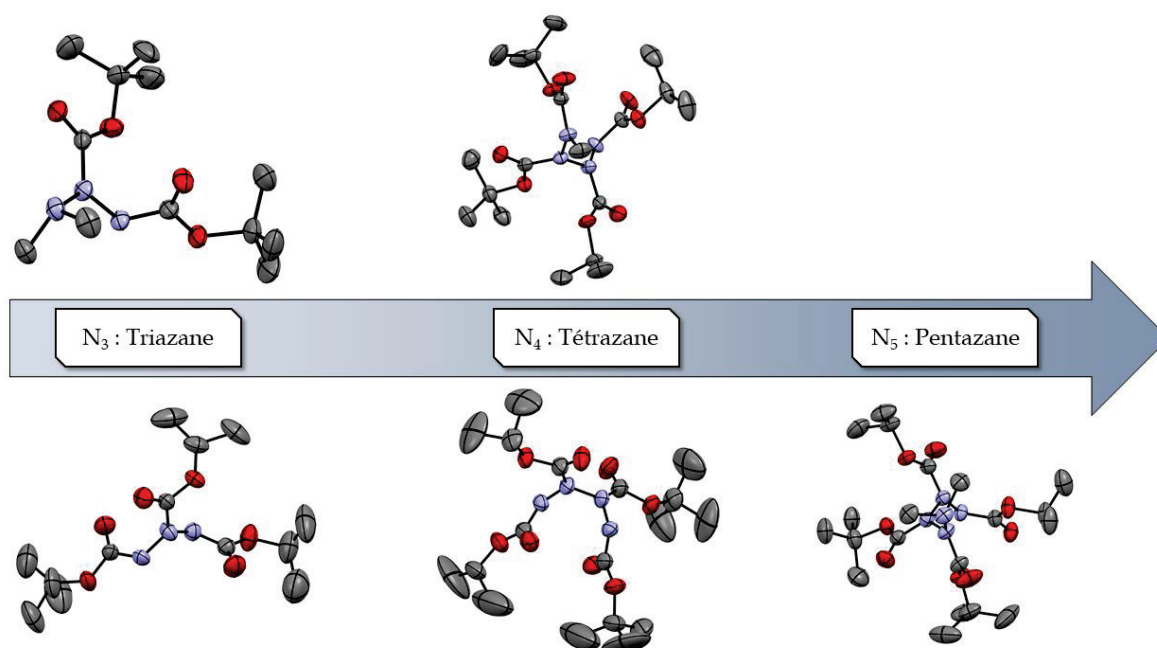
Concernant le tétrazane **9**, deux voies de synthèse par protection d'hydrazine à l'aide des groupements BOM et TBS ont été étudiées. Le clivage du groupement BOM a cependant été rendu impossible sans coupure de la liaison centrale du tétrazane. La deuxième voie de synthèse employant le groupement TBS a, quant à elle, permis d'obtenir en 3 étapes le tétrazane **9** avec un rendement global de 59%.



A ce jour, les tentatives de cyclisations par oxydation des deux précurseurs se sont révélées infructueuses. Toutefois, des résultats très encourageants ont été obtenus lors

du préarrangement à l'aide d'un silane. L'objectif sera de reproduire les manipulations avec des métaux de transition à hauts degrés d'oxydation sur le triazane **8** et le tétrazane **9** pour tenter d'obtenir un métallacycle afin d'étudier l'élimination réductrice du métal par oxydation et la formation de liaisons N-N intramoléculaires.

Les systèmes polyazotés synthétisés s'inscrivent dans une toute nouvelle chimie. Malgré les difficultés rencontrées liés à la stabilité et la caractérisation des polyazanes, les stratégies de synthèse mises au point ont permis d'obtenir de nombreux résultats et les preuves structurales des molécules clés ont permis de confirmer les structures de ces enchainements inédits.



A court terme, les travaux de caractérisation des motifs polyazotés devront être poursuivis afin d'obtenir une confirmation par DRX de la structure de l'hexazane isolé. D'autre part, l'étude de la réactivité des polyazanes devra aussi être continuée. Les résultats obtenus jusqu'à présent mettent en évidence des réactivités imprévisibles conduisant à des structures originales telles que les tétrazinanes ou les triazanes α -hydrazinés. Enfin, les voies de synthèses développées pour la synthèse de précurseurs de cycles azotés étant optimisées, l'objectif principal des futurs travaux sera de mettre au point une méthodologie de création de liaisons N-N intramoléculaires.

Conclusion & Perspectives

Partie expérimentale

V.1 Produits chimiques et appareils d'analyse

V.1.1 Produits chimiques

L'eau permutée, utilisée dans les manipulations, est générée au laboratoire à partir d'eau de ville à l'aide d'un système de filtres et d'une résine échangeuse d'ions (Aquadem de Veolia Water).

Les gaz utilisés, de pureté scientifique, sont fournis par la société Air Liquide. Tous les autres produits chimiques, y compris les solvants deutérés, proviennent des fournisseurs Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka, TCI Europe, Carl Roth ou Carlo Erba et ont été utilisés sans purification préalable, sauf indication particulière.

V.2 Appareils d'analyse

V.2.1 Purification par chromatographie flash automatique

Les purifications flash sur colonne de silice ont été effectuées sur un appareillage Teledyne IscoCombi flash Rf 200 avec détecteur UV à large spectre intégré (200-360 nm). Le système est configuré pour une pression nominale de 7 bars avec un maximum de 14 bar. Deux pompes produisent un débit de solvant binaire se situant entre 5 et 200 mL/min selon le type de colonne choisi. Les bruts réactionnels ont été injectés solvatés directement en tête de colonne au moyen de seringues.

V.2.2 Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

La spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire a été utilisée pour caractériser toutes les molécules synthétisées. Les analyses ont été réalisées au Centre Commun de RMN de l'Université Claude Bernard Lyon 1 situé sur le campus de la Doua. Les échantillons ont été placés dans des tubes de diamètre 5 mm et analysés à l'aide de deux spectromètres Bruker Avance 400 (400 MHz pour ^1H) et Avance 300 (300 MHz pour ^1H). Les déplacements chimiques ont été référencés par rapport au TMS.

V.2.3 Spectrométrie de masse (LC/MS)

Les analyses de spectrométrie de masse par infusion ou par UPLC-HRMS (Chromatographie Liquide Ultra haute Performance/Spectrométrie de Masse Haute Résolution) ont été effectuées au Centre Commun de Spectrométrie de Masse (CCSM, UMR 5086). Les mesures ont été effectuées sur un spectromètre de masse hybride

haute résolution de type quadripôle-temps de vol Bruker Q-TOF Impact II couplé à une chaîne UPLC Thermo Fisher Scientific Dionex U3000 qui fonctionne sur une gamme de masses allant de 50 à 20 000 m/z. Les composés analysés ont été ionisé par *electrospray* (ESI).

V.2.4 Spectrophotométrie UV-Visible

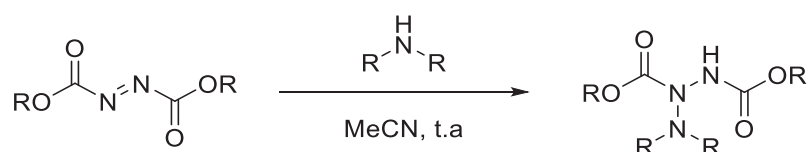
Les analyses par spectrophotométrie UV-Visible ont été réalisées sur un appareil Agilent Technologies Cary 100 à double faisceau, muni du système d'acquisition de données Cary WinUV. Il permet un balayage des spectres entre 180 et 900 nm, programmable en fonction du temps, et des mesures de densité optique ou de ses dérivées à une longueur d'onde donnée. Les mesures ont été réalisées avec des cellules en quartz de trajet optique 10 mm (modèle 100-QS de la marque Hellma).

V.2.5 Diffraction des rayons X

Les analyses DRX ont été effectuées au centre de diffractométrie de l'Institut des Sciences Analytiques (ISA) sur un diffractomètre Gemini d'Agilent Technologies à géométrie kappa. Il est équipé d'un détecteur CCD Atlas utilisant la radiation du molybdène ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) ou celle du cuivre ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Le logiciel CrysAlisPro a été utilisé pour collecter les intensités, indexer les réflexions, affiner les paramètres de maille, appliquer la correction de Lorentz-Polarisation, intégrer les pics et déterminer le fond continu (background). Le logiciel Diamond a été utilisé pour produire les représentations tridimensionnelles dans lesquelles les atomes autres que l'hydrogène sont représentés par des ellipsoïdes à 50% de probabilité.

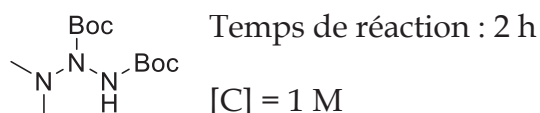
V.3 Synthèse de triazanes

Procédure générale :



À une solution de diazo (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans l'acétonitrile est ajoutée l'amine (1.5 mmol, 1.5 éq.) à température ambiante et sous argon. Le milieu réactionnel est agité pendant une durée précisée en fonction de l'amine utilisée. En fin de réaction le milieu réactionnel est évaporé.

Triazane 1a



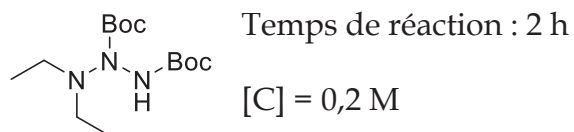
Le triazane **1a** (275 mg, quant.) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après précipitation dans le pentane.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.47 (d, 18H, *t*Bu), 2.51 (s, 6H, CH₃), 6.31 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.2 (CH₃, *t*Bu), 43.0 (CH₃, NMe₂), 81.7 (C, *t*Bu), 155.7 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₂H₂₆N₃O₄ 276.1918; trouvé 276.1908.

Triazane 1b



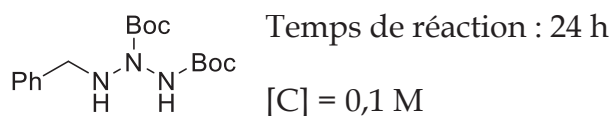
Le triazane **1b** (159 mg, 53%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.07 (t, 6H, CH₂-CH₃), 1.46 (d, 18H, *t*Bu), 2.69 (q, 4H, CH₂-CH₃), 6.03 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 12.5 (CH₃, Et), 28.2 (CH₃, *t*Bu), 36.1 (CH₂, Et), 47.9 (CH₃, NMe₂), 81.2 (C, *t*Bu), 156.0 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+Na]⁺) calculé pour C₁₄H₂₉N₃O₄Na 326.2056; trouvé 326.2042.

Triazane 1c



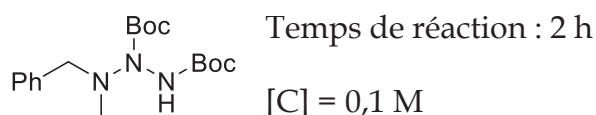
Le triazane **1c** (246 mg, 73%) a été obtenu sous forme d'un liquide visqueux jaune après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.46 (d, 18H, *t*Bu), 4.07 (q, 4H, CH₂, Bn), 6.69 (s, 1H, NH), 7.23-7.41 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.0 et 28.2 (CH₃, *t*Bu), 53.8 (CH₂, Bn), 81.4 et 82.1 (C, *t*Bu), 127.3 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 137.6 (C_q, Ar), 154.7 et 155.7 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₇H₂₈N₃O₄ 338.2080; trouvé 338.2074.

Triazane 1d



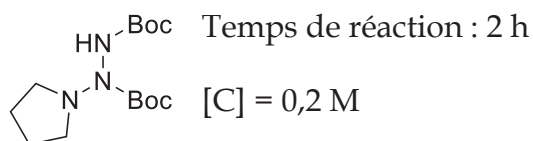
Le triazane **1d** (250 mg, 71%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 2H, CH₂), 6.13 (s, 1H, NH), 7.24-7.39 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 28.4 (CH₃, *t*Bu), 41.1 (CH₃, Me), 60.7 (CH₂, Bn), 81.5 (C, *t*Bu), 128.1 (CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 129.9 (CH, Ar), 138.94 (C_q, Ar), 156.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₈H₃₀N₃O₄ 338.2236; trouvé 352.2243.

Triazane 1e



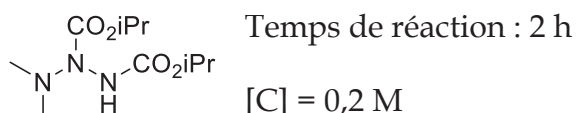
Le triazane **1e** (252 mg, 84%) a été obtenu sous forme d'un solide blanc après lavage à l'eau déminéralisée.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.48 (s, 9H, *t*Bu), 1.77 (m, 4H, CH₂), 6.43 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 22.0 (CH₂), 28.3 (CH₃, *t*Bu), 49.0 (N-CH₂), 81.6 (C, *t*Bu), 155.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₄H₂₈N₃O₄ 302.2035; trouvé 302.2074.

Triazane 1f



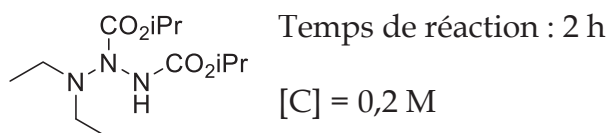
Le triazane **1f** (247 mg, quant.) a été obtenu sous forme d'un solide jaune après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 0:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.19 (d, 12H, *i*Pr), 2.45 (s, 6H, CH₃), 4.90 (sept, 2H, *i*Pr), 6.78 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 22.0 (CH₃, *i*Pr), 42.9 (CH₃, Me), 69.9 (C, *i*Pr), 156.5 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+Na]⁺) calculé pour C₁₀H₂₁N₃O₄Na 270.1430; trouvé 270.1418.

Triazane 1g



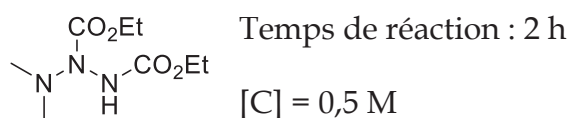
Le triazane **1g** (200 mg, 73%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 0:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.08 (t, 6H, CH₂-CH₃), 1.27 (s, 12H, *i*Pr), 2.69 (q, 4H, CH₂-CH₃), 4.98 (sept, 2H, *i*Pr), 6.23 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 12.27 (CH₃, Et), 22.0 (CH₃, *i*Pr), 48.1 (CH₂, Et), 70.0 (C, *i*Pr), 156.9 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₂H₂₆N₃O₄ 276.1879; trouvé 276.1922.

Triazane 1h



Le triazane **1h** (140 mg, 64%) a été obtenu sous forme d'un solide jaune après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

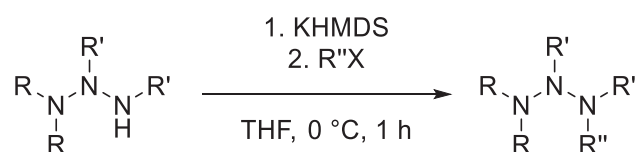
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.27 (t, 6H, CH₂-CH₃), 2.52 (s, 6H, CH₃), 4.19 (q, 4H, CH₂-CH₃), 6.66 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.5 (CH₂-CH₃, Et), 14.7 (CH₂-CH₃, Et), 43.0 (CH₃, NMe₂), 62.5 (CH₂-CH₃, Et), 63.2 (CH₂-CH₃, Et), 156.9 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₈H₁₈N₃O₄ 220.1253; trouvé 220.1292.

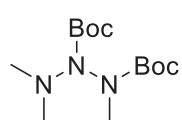
V.4 Alkylation et protection des triazanes

Procédure générale :



À une solution de triazane (1 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL) refroidit à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le KHMDS (1,1 mmol, 1 éq.). Après 10 minutes d'agitation, l'organohalogéné (1 mmol, 1 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 1 heure. Le mélange est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution de chlorure de sodium et 10 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice.

Triazane 2a



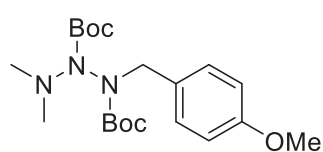
Le triazane **2a** (248 mg, 86%) a été obtenu à partir du triazane **1a** sous forme d'un liquide incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.47 (m, 18H, *t*Bu), 2.62 (s, 6H, NMe_2), 3.09 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 28.1 (CH_3 , *t*Bu), 38.8 (CH_3 , NMe_2), 43.7 (N- CH_3), 81.1 (C, *t*Bu), 81.4 (C, *t*Bu), 151.6 (C=O), 155.9 (C=O)

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ 312.1899; trouvé 312.1886.

Triazane 2b



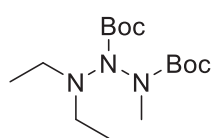
Le triazane **2b** (320 mg, 81%) a été obtenu à partir du triazane **1a** sous forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 9:1).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.30 (s, 9H, *t*Bu), 1.48, (s, 9H, *t*Bu), 2.67 (s, 6H, NMe_2), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.46 (m, 2H, CH_2), 6.83 (d, 2H, Ar, $J=8.7$ Hz), 7.27 (d, 2H, Ar, $J=8.8$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 28.1 (CH_3 , *t*Bu), 28.3 (CH_3 , *t*Bu), 43.9 (CH_3 , NMe_2), 55.3 (CH_2), 65.8 (CH_3 , OMe), 81.0 (C, *t*Bu), 81.3 (C, *t*Bu), 113.7 (CH, Ar), 129.6 (C, Ar), 130.1 (CH, Ar), 151.9 (C=O), 154.9 (C=O), 159.1 (C, Ar).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$ 396.2493 ; trouvé 396.2482.

Triazane 2c



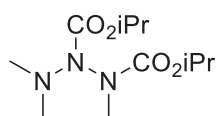
Le triazane **2c** (276 mg, 87%) a été obtenu à partir du triazane **1b** sous forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.10 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.1$ Hz), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.48 (s, 9H, *t*Bu), 2.94 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $J=7.1$ Hz), 3.08 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 13.6 (CH_3 , Et), 28.3 (CH_3 , *t*Bu), 37.6 (N- CH_3), 48.1 (CH_2 , Et), 80.9 (C, *t*Bu), 156.0 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ 318.2393 ; trouvé 318.2413.

Triazane 2d



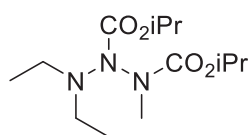
Le triazane **2d** (167 mg, 64%) a été obtenu à partir du triazane **1f** sous forme d'un liquide incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.23 (m, 12H, *i*Pr), 2.66 (s, 6H, NMe_2), 3.14 (s, 3H, CH_3), 4.93 (sept, 2H, $J=7.5$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.9 (CH_3 , *i*Pr), 38.9 (CH_3 , NMe_2), 43.9 (N- CH_3), 69.9 (CH, *i*Pr), 70.3 (CH, *i*Pr), 156.4 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 312.1899; trouvé 312.1886.

Triazane 2e



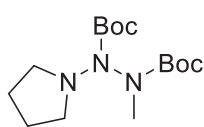
Le triazane **2e** (288 mg, quant.) a été obtenu à partir du triazane **1g** sous forme d'un liquide incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.23 (m, 12H, *i*Pr), 2.66 (s, 6H, NMe_2), 3.14 (s, 3H, CH_3), 4.93 (sept, 2H, $J=7.47$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.9 (CH_3 , *i*Pr), 38.9 (CH_3 , NMe_2), 43.9 (N- CH_3), 69.9 (CH, *i*Pr), 70.3 (CH, *i*Pr), 156.4 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 290.2080; trouvé 290.2076.

Triazane 2f



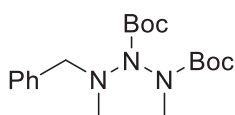
Le triazane **2f** (277 mg, 89%) a été obtenu à partir du triazane **1e** sous forme d'un liquide incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.46 (CH_3 , *t*Bu), 1.78 (m, 4H, N- CH_2 - CH_2), 3.07 (m, 7H, CH_3 +N- CH_2 - CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 22.3 (CH_2), 28.3 (CH_3 , *t*Bu), 38.1 (N- CH_3), 50.0 (CH_2), 81.2 (C, *t*Bu), 152.0 (C=O), 155.8 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$ 316.2236; trouvé 316.2231.

Triazane 2g



Le triazane **2g** (281 mg, 93%) a été obtenu à partir du triazane **1d** sous forme d'un liquide incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

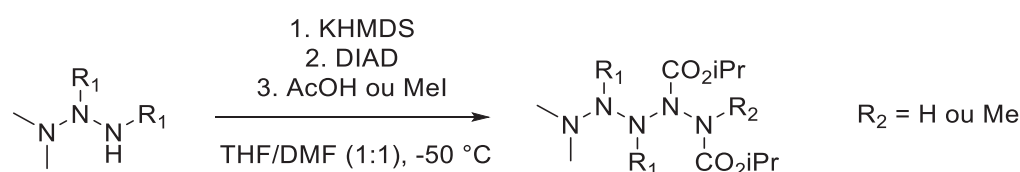
RMN ^1H (300 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.53 (s, 9H, *t*Bu), 2.64 (s, 3H, NMe_2), 2.74 (s, 3H, CH_3), 4.03 (s, 2H), 7.36-7.27 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 28.4 (CH_3 , *t*Bu), 37.8 (N- CH_3), 41.3 (Bn-N- CH_3), 61.6 (CH_2 , Bz), 81.8 (C, *t*Bu), 118.2 (Ar), 128.2 (Ar), 129.2 (Ar), 129.9 (Ar), 139.5 (Ar), 156.6 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ 366.2393; trouvé 366.2384.

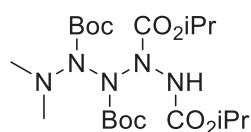
V.5 Synthèse de pentazanes

Procédure générale (pentazanes 3a à 3d) :



À une solution de triazane (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -50 °C est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température à -50 °C. Après 15 min d'agitation, l'acide acétique ou le iodométhane (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice.

Pentazane 3a

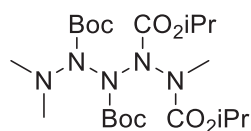


Le pentazane **3a** (358 mg, 75%) a été obtenu à partir du triazane **1a** sous forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 75:25) et précipitation dans le pentane.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 1.17-1.31 (m, 12H, *i*Pr), 1.37-1.48 (m, 18H, *t*Bu), 2.62 (s, 6H, NMe₂), 4.90 (m, 2H, *i*Pr).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₀H₄₀N₅O₈ 478.2832; trouvé 478.2871.

Pentazane 3b



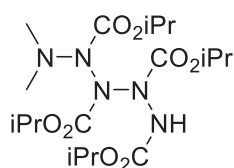
Le pentazane **3b** (353 mg, 72%) a été obtenu à partir du triazane **1a** sous forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 9:1).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO, 373 K) : δ (ppm) = 1.20-1.28 (m, 12H, *i*Pr), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.09 (s, 6H, NMe₂), 4.82 (sept, 2H, CH, *i*Pr).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO, 373 K) : δ (ppm) = 21.0 (CH₃, *i*Pr), 21.1 (CH₃, *i*Pr), 27.4 (CH₃, *t*Bu), 27.5 (CH₃, *t*Bu), 37.2 (CH₃, NMe₂), 57.6 (CH₃), 69.1 (CH, *i*Pr), 69.9 (CH, *i*Pr), 79.2 (C, *t*Bu), 79.7 (C, *t*Bu), 152.6 (C=O), 153.2 (C=O), 154.1 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₁H₄₂N₅O₈ 492.3028; trouvé 492.3019.

Pentazane 3c

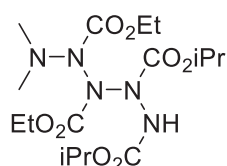


Le pentazane **3c** (99 mg, 22%) a été obtenu à partir du triazane **1f** sous forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 6:4).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.21-1.27 (m, 24H, *i*Pr), 2.72 (s, 6H, NMe₂), 4.87-5.00 (m, 4H, *i*Pr).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₈H₃₆N₅O₈ 450.2558; trouvé 450.2557.

Pentazane 3d



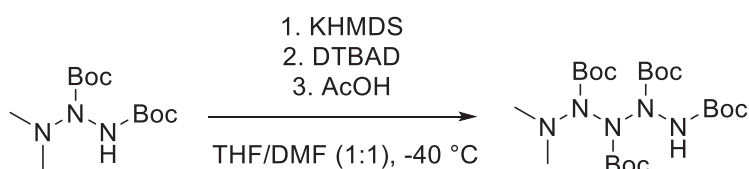
Le pentazane **3d** (122 mg, 29%) a été obtenu à partir du triazane **1h** sous forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.18-1.33 (m, 18H, -CH₂-CH₃+CHMe₂), 2.61-2.83 (m, 6H, NMe₂), 4.13-4.32 (m, 4H, CH₂, Et), 4.86-5.04 (m, 2H, CH, *i*Pr), 6.72-7.00 (m, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 14.4 (CH₃, Et), 22.0 (CH₃, *i*Pr), 42.1 (NMe₂), 64.3 (CH₂, Et), 70.3 (CH, *i*Pr), 72.1 (CH, *i*Pr), 154.1 (C=O), 155.0 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₆H₃₂N₅O₈ 422.2245; trouvé 422.2244.

Pentazane 3e



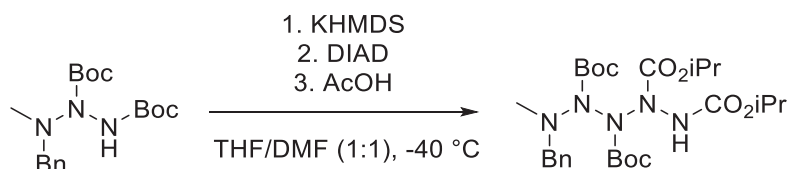
À une solution de triazane **1a** (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -50 °C est ajouté le DTBAD (1.3 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis le KHMDS (1.1 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température à -50 °C. Après 15 min d'agitation, l'acide acétique (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 85:15 à 7:3). Le pentazane **3e** (207 mg, 41%) a été obtenu sous la forme d'une mousse visqueuse incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.42-1.51 (m, 36H, *t*Bu), 2.71 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.0 (CH₃, *t*Bu), 42.9 (CH₃, NMe₂), 81.6 (C, *t*Bu), 83.7 (C, *t*Bu), 151.2 (C=O), 151.6 (C=O), 152.8 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₂H₄₄N₅O₈ 506.3184; trouvé 506.3172.

Pentazane 3f



À une solution de triazane **1d** (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -50 °C est ajouté le KHMDS (1.1 mmol, 1.1 éq.) goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température à -50 °C. Après 15 min d'agitation, l'acide acétique ou le iodométhane (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). Le pentazane **3f** (38%, 210 mg) a été obtenu sous forme d'une mousse visqueuse incolore.

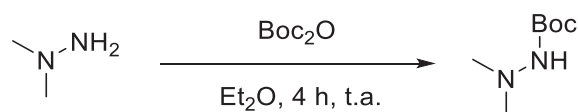
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.21-1.30 (m, 12H, *i*Pr), 1.43-1.52 (m, 18H, *t*Bu), 2.46-2.71 (m, 3H, CH₃), 3.92-4.28 (m, 2H, CH₂), 4.96-5.06 (m, 2H, *i*Pr), 7.21-7.32 (m, 3H, Ar), 7.38-7.45 (m, 2H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 22.1 (CH₃, *i*Pr), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 37.9 (CH₃, NMe₂), 60.4 (CH₂, Bn), 69.7 (CH, *i*Pr), 71.9 (CH, *i*Pr), 81.7 (C, *t*Bu), 83.8 (C, *t*Bu), 127.0 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 139.2 (C, Ar), 151.3 (C=O), 153.2 (C=O), 155.0 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₆H₄₄N₅O₈ 554.3184; trouvé 554.3176.

V.6 Protection d'hydrazines

Hydrazine 4a



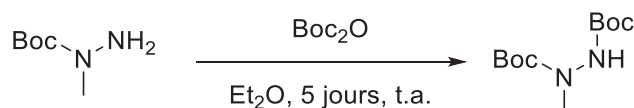
À une solution de di-*tert*-butyle dicarbonate (5 mmol, 1 éq.) dans l'éther diéthylique (50 mL) est ajouté l'UDMH (5 mmol, 1 éq.) à température ambiante sous argon. Le milieu réactionnel est agité 4 heures et l'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est évaporé puis purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8:2 à 0:1). L'hydrazine **4a** (637 mg, 80%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.45 (s, 9H, *t*Bu), 2.56 (s, 6H, NMe₂), 5.33 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.4 (CH₃, *t*Bu), 47.8 (CH₃, NMe₂), 80.0 (C, *t*Bu), 154.6 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+Na]⁺) calculé pour C₇H₁₆N₂O₂Na 183.1104; trouvé 183.1095.

Hydrazine 4b



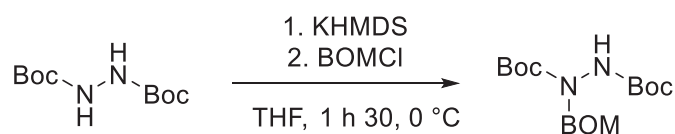
À une solution de di-*tert*-butyle dicarbonate (1 mmol, 1 éq.) dans l'éther diéthylique (10 mL) est ajouté la 1-Boc-1-méthylhydrazine (1 mmol, 1 éq.) à température ambiante sous argon. Le milieu réactionnel est agité 5 jours et l'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est évaporé puis purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 9:1 à 6:4). L'hydrazine **4b** (223 mg, 91%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.45 (s, 3H, *t*Bu), 3.09 (s, 6H, CH₃), 6.47 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.2 (CH₃, *t*Bu), 37.4 (N-CH₃), 80.9 (C, *t*Bu), 155.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₁H₂₃N₂O₄ 247.1652; trouvé 247.1656.

Hydrazine 4c



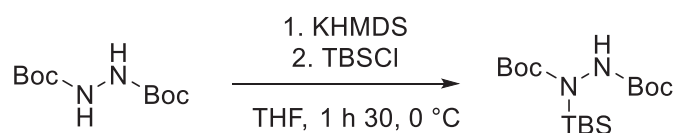
À une solution de di-*tert*-butyle hydrazodiformate (10 mmol, 1 éq) dans le THF (50 mL) sous argon et refroidit à 0 °C est ajouté le KHMDS (11 mmol, 1.1 éq.) goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes puis le benzyle chlorométhyle éther (10 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le bain de glace est ensuite retiré et la solution est agitée 1h30. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis 50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium et 50 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Une fois la phase aqueuse extraite, la phase étherée est évaporée puis purifiée sur colonne de silice. L'hydrazine **4c** (2.29 g, 65%) a été obtenue sous la forme d'un liquide visqueux après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 1.48 (s, 9H, *t*Bu), 4.60 (s, 2H, -N-CH₂-O-), 4.95 (-O-CH₂-Ph), 6.35 (s, 1H, NH), 7.28-7.38 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 26.9 (CH₃, *t*Bu), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 70.6 (-O-CH₂-Ph), 79.3 (-N-CH₂-O-), 81.2 (C, *t*Bu), 81.7 (C, *t*Bu), 127.7 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 138.1 (C, Ar), 154.8 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₈H₂₉N₂O₅ 353.2071; trouvé 353.2076.

Hydrazine 4d



À une solution de di-*tert*-butyle hydrazodiformate (10 mmol, 1 éq) dans le THF (50 mL) sous argon et refroidit à 0 °C est ajouté le KHMDS (11 mmol, 1.1 éq.) goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 5 minutes puis le chlorure de *tert*-butyle diméthyle silyle (10 mmol, 1 éq.) est ajouté. Le bain de glace est ensuite retiré et la solution est agitée 1 h 30. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis 50 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium et 50 mL d'éther diéthylique sont ajoutés. Une fois la phase aqueuse extraite, la phase étherée est évaporée puis purifiée sur colonne de silice. L'hydrazine **4d** (3.22 g, 93%) a été obtenue sous la forme d'un liquide visqueux après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

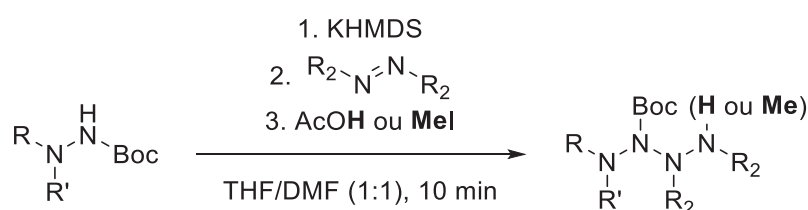
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 0.20 (s, 6H, TBS), 0.94 (s, 9H, *t*Bu, TBS), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 1.48 (s, 9H, *t*Bu), 6.03 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -3.5 (CH₃, TBS), 19.2 (C, *t*Bu, TBS), 26.7 (CH₃, *t*Bu), 27.0 (CH₃, *t*Bu, TBS), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 80.7 (C, *t*Bu), 81.7 (C, *t*Bu), 156.6 (C=O), 158.5 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₆H₃₅N₂O₄ 347.2361; trouvé 347.2362.

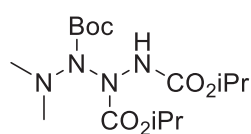
V.7 Synthèse de tétrazanes

Procédure générale :



À une solution d'hydrazine (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -50 °C (**5d-5f**) ou -80 °C (**5a-5c**) est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température. Après 10 min d'agitation, l'acide acétique ou le iodométhane (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice.

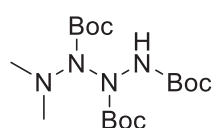
Tétrazane 5a



Le tétrazane **5a** (36 mg, 10%) a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe se dégradant rapidement après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₅H₃₁N₄O₆ 363.2238; trouvé 363.2234.

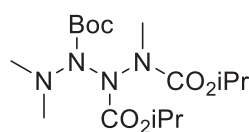
Tétrazane 5b



Le tétrazane **5b** (74.2 mg, 19%) a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe se dégradant rapidement après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 9:1, Et₃N 1% v/v).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₇H₃₅N₄O₆ 391.2551; trouvé 391.2549.

Tétrazane 5c



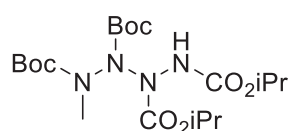
Le tétrazane **5c** (165 mg, 44%) a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.25-1.31 (m, 12H, *i*Pr), 1.42-1.51 (m, 9H, *t*Bu), 2.67 (s, 6H, NMe₂), 3.12-3.19 (m, 3H, CH₃), 4.94-5.00 (m, 2H, *i*Pr).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.7 (CH₃, *i*Pr), 26.7 (CH₃, *i*Pr), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 34.5 (CH₃), 43.8 (CH₃, NMe₂), 69.9 (CH, *i*Pr), 71.7 (CH, *i*Pr), 82.2 (C, *t*Bu), 153.1 (C=O), 154.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₆H₃₃N₄O₆ 377.2394; trouvé 377.2394.

Tétrazane 5d



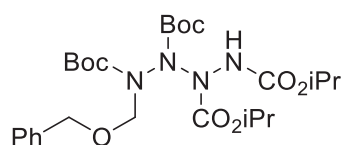
Le tétrazane **5d** (258 mg, 58%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 75:25).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.28-1.30 (m, 12H, *i*Pr), 1.41-1.49 (m, 18H, *t*Bu), 3.17 (s, 3H, CH₃), 4.85-4.97 (m, 2H, *i*Pr).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.8 (CH₃, *i*Pr), 22.0 (CH₃, *i*Pr), 26.9 (CH₃, *t*Bu), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 34.2 (CH₃), 69.6 (CH, *i*Pr), 72.1 (CH, *i*Pr), 81.0 (C, *t*Bu), 83.2 (C, *t*Bu), 154.1 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₉H₃₇N₄O₈ 449.2606; trouvé 449.2590.

Tétrazane 5e



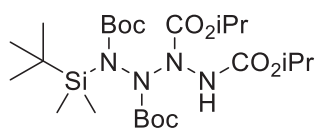
Le tétrazane **5e** (388 mg, 70%) a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.15-1.29 (m, 12H, *i*Pr), 1.41-1.50 (m, 18H, *t*Bu), 4.62-4.71 (m, 2H, CH₂-Ph), 4.85-5.00 (m, 2H, *i*Pr), 5.02-5.14 (m, 2H, -CH₂-O-), 7.22-7.38 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.8 (CH₃, *i*Pr), 22.0 (CH₃, *i*Pr), 26.9 (CH₃, *t*Bu), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 69.6 (Ph-CH₂-O-), 70.0 (O-CH₂-N), 71.8 (CH, *i*Pr), 72.2 (CH, *i*Pr), 81.7 (C, *t*Bu), 83.5 (C, *t*Bu), 127.3 (C=O), 128.1 (C=O), 138.6 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+NH₄]⁺) calculé pour C₂₆H₄₆N₅O₉ 572.3290; trouvé 572.3324.

Tétrazane 5f



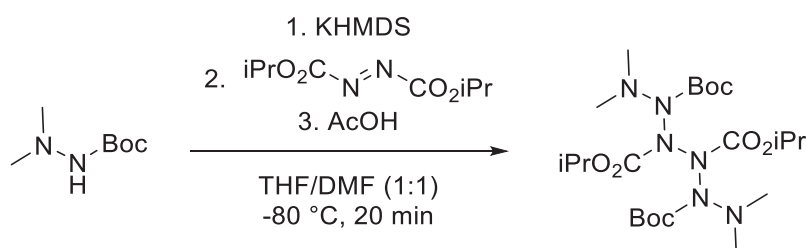
Le tétrazane **5f** (384 mg, 70%) a été obtenu sous la forme d'un solide amorphe après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 0.30-0.36 (m, 6H, CH₃, TBS), 1.19-1.28 (m, 12H, CH₃, *i*Pr), 1.41-1.49 (m, 18H, CH₃, *t*Bu), 4.86-5.04 (m, 2H, CH, *i*Pr), 6.77-7.11 (m, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -3.1 (CH₃, TBS), 19.2 (C, *t*Bu), 21.8 (CH₃, *i*Pr), 26.9 (CH₃, *t*Bu, TBS), 28.0 (CH₃, *t*Bu), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 69.0 (CH, *i*Pr), 71.2 (CH, *i*Pr), 81.9 (C, *t*Bu), 82.9 (C, *t*Bu), 154.6 (C=O), 155.0 (C=O), 157.9 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₄H₄₉N₄O₈ 549.3314; trouvé 549.3303.

V.8 Synthèse de l'hexazane



À une solution d'hydrazine **4a** (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -80 °C est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (4 mmol, 4 éq.) est ajouté goutte à goutte en deux portions, chacune à 10 minutes d'intervalle. Après 10 min d'agitation, l'acide acétique (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une fois le milieu réactionnel à température ambiante, une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée sous pression réduite puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2). L'hexazane (67 mg, 26%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

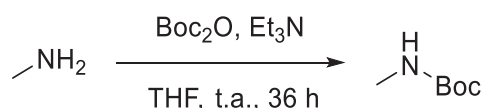
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.24-1.31 (m, 6H, CH₃, *i*Pr), 1.40-1.49 (m, 9H, CH₃, *t*Bu), 2.55-2.82 (m, 6H, NMe₂), 4.91-5.06 (m, 1H, CH, *i*Pr).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.8 (CH₃, *i*Pr), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 43.5 (NMe₂), 67.8-68.3 (CH, *i*Pr), 70.7-71.2 (CH, *i*Pr), 78.4-79.8 (C, *t*Bu), 154.9 (C=O), 156.1 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₂₂H₄₄N₆O₈Na 543.3113; trouvé 543.3131.

V.9 Protection d'amines

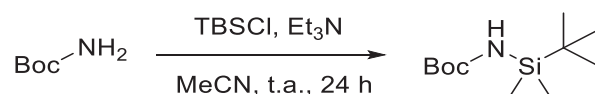
Amine protégée 6a



À une solution de di-*tert*-butyle dicarbonate (1.3 mmol, 1.3 éq.) dans le THF (5 mL) sous argon sont ajoutés la triéthylamine (1.3 mmol, 1.3 éq.) et la méthylamine (40wt%, 1 mmol, 1.0 éq.). La solution est agitée 36 h à température ambiante. Une fois la réaction complétée, le THF est évaporé et le brut réactionnel est lavé à l'aide d'un mélange eau déminéralisée/éther diéthylique (1:1, 10 mL). La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. L'amine protégée **6a** (102 mg, 78%) a été obtenue sous la forme d'un liquide incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 2.72 (d, 3H, CH₃, *J*=4.92 Hz), 4.46 (s, 1H, NH).

Amine protégée 6b



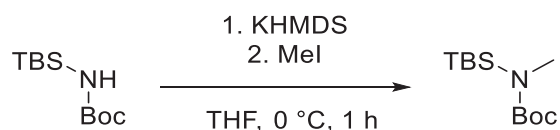
À une solution de *tert*-butyle carbamate (10 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (10 mL) sous argon sont ajoutés la triéthylamine (11 mmol, 1.1 éq.) et le TBSCl (13 mmol, 1.3 éq.). La solution est agitée 24 h à température ambiante. Une fois la réaction complétée, l'acétonitrile est évaporé et le brut réactionnel est lavé à l'aide d'un mélange eau déminéralisée/éther diéthylique (1:1, 40 mL). La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée. L'amine protégée **6b** (2.245 g, 97%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 0.15 (s, 6H, CH₃, TBS), 0.91 (s, 9H, *t*Bu, TBS), 1.40 (s, 9H, *t*Bu, Boc).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = -4.6 (CH₃, TBS), 18.1 (C, *t*Bu, TBS), 26.5 (CH₃, *t*Bu, TBS), 28.5 (CH₃, Boc), 79.4 (C, Boc), 158.6 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₁H₂₆NO₂Si 232.1727; trouvé 232.1740.

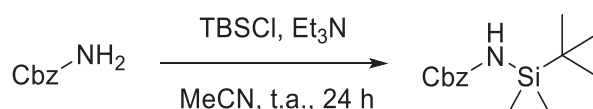
Amine alkylée 6b'



À une solution d'amine protégée **6b** (1 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL) refroidit à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le KHMDS (1,1 mmol, 1 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le iodométhane (1,3 mmol, 1,3 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 1 heure. Le mélange est ensuite lavé avec 10 mL d'une solution de chlorure de sodium et 10 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 9:1). L'amine alkylée **6b'** (121 mg, 49%) a été obtenue sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.23 (s, 6H, CH_3 , TBS), 0.92 (s, 9H, *t*Bu, TBS), 1.46 (s, 9H, *t*Bu, Boc), 2.73 (s, 3H, N- CH_3).

Amine protégée 6c



À une solution de benzyle carbamate (10 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (10 mL) sous argon sont ajoutés la triéthylamine (11 mmol, 1.1 éq.) et le TBSCl (13 mmol, 1.3 éq.). La solution est agitée 24 h à température ambiante. Une fois la réaction complétée, l'acétonitrile est évaporé et le brut réactionnel est lavé à l'aide d'un mélange eau déminéralisée/éther diéthylique (1:1, 40 mL). La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée. L'amine protégée **6c** (2.245 g, 97%) a été obtenue sous la forme d'un liquide incolore.

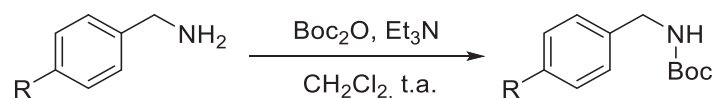
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.21 (s, 6H, CH_3 , TBS), 0.92 (s, 9H, *t*Bu, TBS), 4.22 (s, 1H, NH), 5.07 (s, 2H, CH_2), 7.29-7.38 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -4.9 (CH_3 , TBS), 17.3 (C, *t*Bu, TBS), 26.2 (CH_3 , *t*Bu, TBS), 67.1 (CH_2 , CBz), 128.2 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 136.6 (C, Ar), 158.3 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{Si}$ 265.1571; trouvé 266.1575.

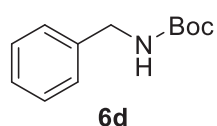
Protection des dérivés de benzylamine (6d-6f)

Procédure générale :



À une solution de di-*tert*-butyle dicarbonate (12 mmol, 1.2 éq.) dans le dichlorométhane (50 mL) est ajouté le dérivé de benzylamine (10 mmol, 1 éq.) à température ambiante sous argon. Le milieu réactionnel est agité et l'avancement de la réaction est contrôlé par CCM. Une fois la réaction terminée, 100 mL d'éther diéthylique sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est ensuite lavée à l'acide chlorhydrique 1N (2x20 mL) puis à la saumure (1x20 mL). La phase organique est finalement séchée sur MgSO₄, évaporée puis purifiée sur colonne de silice.

Amine protégée 6d



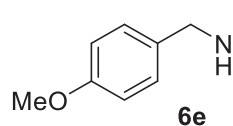
L'amine **6d** (1.943 g, 94%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 4.32 (d, 2H, CH₂, *J*=5.9 Hz), 4.82 (s, 1H, NH), 7.23-7.36 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.4 (CH₃, *t*Bu), 44.7 (CH₂), 79.5 (C, *t*Bu), 127.3 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 138.9 (C, Ar), 155.9 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₂H₁₈NO₂ 208.1332; trouvé 208.1331.

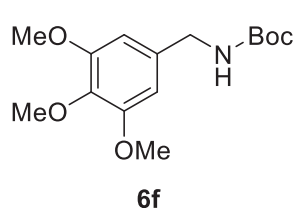
Amine protégée 6e



L'amine **6e** (2.20 g, 93%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.22 (d, 2H, CH₂, *J*=5.8 Hz), 4.73 (s, 1H, NH), 6.84 (d, 2H, Ar, *J*=8.5 Hz), 7.28 (d, 2H, Ar, *J*=8.5 Hz).

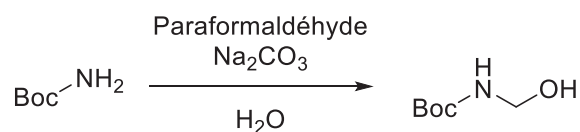
Amine protégée 6f



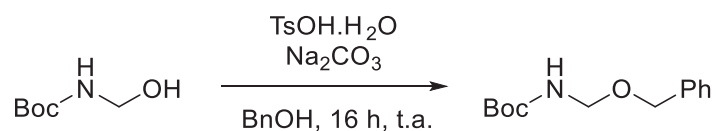
L'amine **6f** (2.63 g, 88%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 6H, OMe), 4.24 (s, 2H, CH₂), 4.83 (s, 1H, NH), 6.50 (s, 2H, Ar).

Amine protégée 6g



À une solution de *tert*-butyle carbamate (30 mmol, 1 éq.) dans l'eau distillée (45 mL) sous argon dans un tricol muni d'un réfrigérant sont ajoutés le paraformaldéhyde (42 mmol, 1.4 éq.) et le carbonate de sodium (15 mmol, 0.5 éq.). Le milieu réactionnel sous agitation est chauffé à l'aide d'un bain d'huile aux alentours de 65 °C pendant environ 30 minutes. Le tricol est par la suite placé une nuit dans un bain d'eau tiède. La solution est traitée avec 40 mL de saumure et 50 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄ et évaporée. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1). L'hémiaminal (2.224 g, 50%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc.



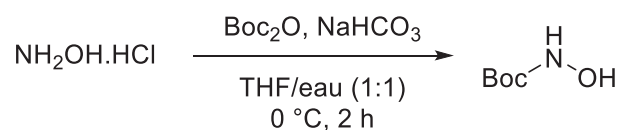
À une solution d'hémiaminal (2.224 g, 15.1 mmol) dans l'alcool benzylique (7.9 mL, 76 mmol) est ajouté l'APTS monohydraté (39.0 mg, 0.01 éq.). La solution est agitée 3 h à température ambiante puis le carbonate de sodium (80.1 mg, 0.05 éq.) est ajouté au mélange. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Le brut réactionnel est directement purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 95:5). L'amine protégée **6g** (3.240 g, 90%) a été obtenue sous la forme d'un liquide incolore.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.47 (s, 9H, *t*Bu), 4.57 (s, 2H, CH₂), 4.70 (d, 2H, CH₂, *J*=7.2 Hz), 5.37 (s, 1H, NH), 7.28-7.36 (m, 5H, Ar).

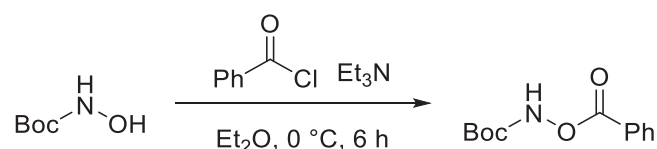
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 28.4 (CH₃, *t*Bu), 70.2 (CH₂), 71.8 (CH₂), 80.2 (C, *t*Bu), 127.8 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 138.2 (C, Ar), 155.8 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₁₃H₁₉NO₃Na 260.1257; trouvé 260.1257.

Amine protégée 6h



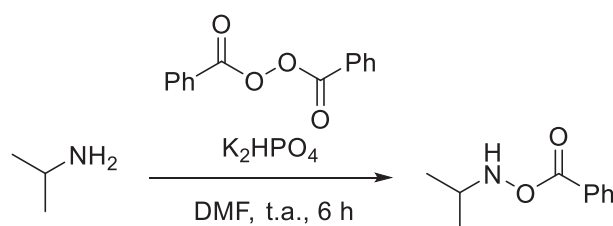
A une solution de chlorure d'hydroxylammonium (30 mmol, 1 éq.) dans un mélange THF/eau (1:1, 60 mL) préalablement refroidit à 0 °C est ajouté le di-*tert* butyle dicarbonate (30 mmol, 1 éq.) et l'hydrogénocarbonate de sodium (60 mmol, 2éq.). Après 2 heures d'agitation, le mélange est transféré dans une ampoule de coulée puis lavé avec (2x30 mL) d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est ensuite lavée avec 30 mL de saumure, 30 mL d'eau distillée puis séchée sur MgSO₄. Une fois le solvant évaporé sous pression réduite, le brut réactionnel est repris dans le pentane puis de nouveau évaporé pour obtenir l'hydroxylamine protégée (3.17 g, 80%) sous la forme d'un solide blanc.



L'hydroxylamine protégée (24 mmol, 1 éq.) est diluée dans l'éther diéthylique (190 mL) puis la solution est refroidie à 0 °C. Le chlorure de benzoyle (26 mmol, 1.1 éq.) et la triéthylamine (26 mmol, 1.1 éq.) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité pendant 6 h à température ambiante. Le mélange est filtré sur Büchner puis lavé avec (2x20 mL) d'une solution saturée de NaHCO₃ et 20 mL de saumure. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). L'amine protégée **6h** (4.51 g, 80%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.51 (s, 9H, CH₃, *t*Bu), 7.44-7.51 (m, 2H, Ar), 7.60-7.65 (m, 1H, Ar), 8.08-8.12 (m, 2H, Ar), 8.24 (s, 1H, NH).

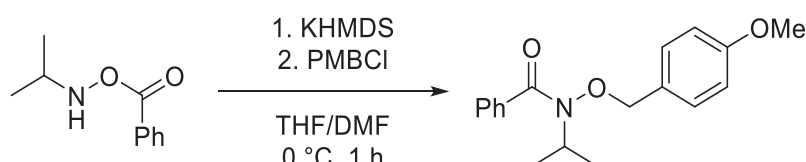
Amine protégée 6i



A une solution de peroxyde de benzoyle (7.5 mmol, 1 éq.) dans le DMF (24 mL) est ajouté l'hydrogénophosphate de potassium (15 mmol, 2 éq.) puis l'isopropylamine (12 mmol, 1.6 éq.). Le ballon est refermé à l'aide d'un septum et le milieu réactionnel est agité pendant 6 h à température ambiante. L'eau distillée (30 mL) est ajoutée puis la solution est agitée vigoureusement pendant 30 min. Le mélange est transféré dans une ampoule de coulée puis extrait avec 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est collectée puis lavée avec (2 x 20 mL) d'une solution saturée de $NaHCO_3$. Les phases organiques sont combinées, lavées avec 20 mL de saumure, séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est finalement purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). L'amine protégée **6i** (975 mg, 72%) a été obtenue sous la forme d'un solide blanc.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ (ppm) = 1.20 (d, 6H, CH_3 , *iPr*, $J=6.3$ Hz), 3.38 (sept, 1H, CH, *iPr*, $J=6.3$ Hz), 7.43-7.49 (m, 2H, Ar), 7.56-7.61 (m, 1H, Ar), 8.02-8.05 (m, 2H, Ar).

Amine 6i'



À une solution d'amine **6i** (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à 0 °C est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis le PMBCl (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température. Après 1 heure d'agitation, une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). L'amine **6i'** (257 mg, 86%) a été obtenue sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

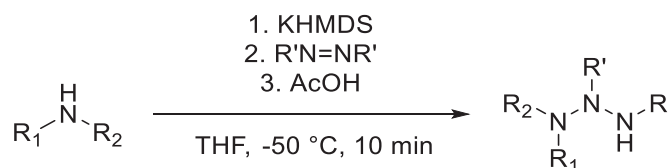
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.31 (d, 6H, *i*Pr, $J=6.4$ Hz), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.55-4.62 (m, 1H, CH, *i*Pr), 4.65 (s, 2H, CH_2), 6.82 (d, 2H, Ar, $J=8.6$ Hz), 7.03 (d, 2H, Ar, $J=8.2$ Hz), 7.38-7.50 (m, 3H, Ar), 7.59-7.62 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 19.9 (CH_3 , *i*Pr), 51.3 (CH, *i*Pr), 55.2 (OMe), 78.3 (CH_2), 113.7 (CH, Ar, PMB), 126.8 (C, Ar, PMB), 127.8 (CH, Ar, Ph), 128.1 (CH, Ar, PMB), 130.2 (CH, Ar, Ph), 131.0 (CH, Ar, Ph), 135.5 (C, Ar, Ph), 159.9 (C, Ar, PMB), 170.7 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ 322.1414; trouvé 322.1402.

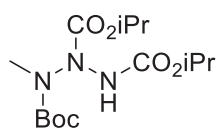
V.10 Synthèse de triazanes par condensation d'azos

Procédure générale (7a à 7h):



À une solution d'amine (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à -50 °C est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température. Après 10 min d'agitation, l'acide acétique (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice.

Triazane 7a



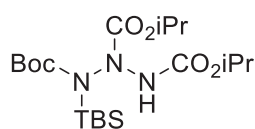
Le triazane **7a** (263 mg, 79%) a été obtenu à partir de l'amine **6a** et du DIAD sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.22-1.26 (m, 12H, *i*Pr), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 3.08 (s, 3H, CH₃), 4.87 (sept, 2H, *i*Pr, *J*=5.89 Hz), 7.72 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 22.2 (CH₃, *i*Pr), 28.3 (CH₃, *t*Bu), 35.8 (CH₃), 70.6 (CH, *i*Pr), 72.3 (CH, *i*Pr), 82.5 (C, *t*Bu), 154.9 (C=O), 155.7 (C=O), 156.6 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₁₄H₂₇N₃O₆Na 356.1792; trouvé 356.1786.

Triazane 7b



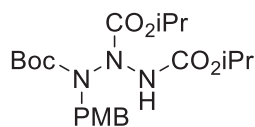
Le triazane **7b** (110 mg, 25%) a été obtenu à partir de l'amine **6b** et du DIAD sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = 0.33 (s, 6H, TBS), 0.93 (s, 9H, TBS), 1.16-1.27 (m, 12H, *i*Pr), 1.42-1.47 (m, 9H, *t*Bu), 4.85 (sept, 2H, *i*Pr, *J*=6.47 Hz), 7.57 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (75 MHz, CD₃CN) : δ (ppm) = -3.4 (CH₃, TBS), 19.5 (C, *t*Bu, TBS), 22.2 (CH₃, *i*Pr), 27.2 (CH₃, *t*Bu, TBS), 27.6 (CH₃, *t*Bu), 28.4 (), 70.0 (CH, *i*Pr), 72.1 (CH, *i*Pr), 83.5 (C, *t*Bu), 158.6 (C=O).

HRMS/ESI+: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₉H₄₀N₃O₆Si 434.2681; trouvé 434.2692.

Triazane 7e



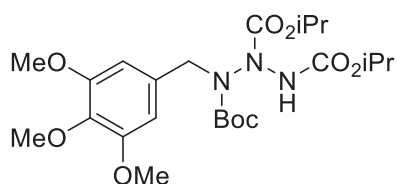
Le triazane **7e** (229 mg, 52%) a été obtenu à partir de l'amine **6e** et du DIAD sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.88-1.26 (m, 12H, *i*Pr), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.46-4.55 (m, 2H, CH_2), 4.75-4.96 (m, 2H, *i*Pr), 6.83 (d, 2H, Ar, $J=8.64$ Hz), 7.22-7.35 (m, 2H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.9 (CH_3 , *i*Pr), 28.2 (CH_3 , *t*Bu), 51.6 (OMe), 55.2 (CH_2 , Bn), 69.8 (CH, *i*Pr), 71.7 (CH, *i*Pr), 82.2 (C, *t*Bu), 113.5 (CH, Ar), 113.9 (CH, Ar), 126.7 (C, Ar), 129.3 (C, Ar), 155.1 (C=O), 155.9 (C=O), 159.0 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7$ 440.2391; trouvé 440.2400.

Triazane 7f



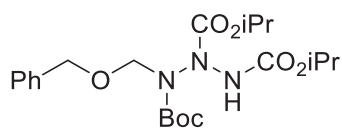
Le triazane **7f** (368 mg, 70%) a été obtenu à partir de l'amine **6f** et du DIAD sous la forme d'un liquide visqueux rosée après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO, 80°C) : δ (ppm) = 1.12-1.21 (m, 12H, *i*Pr), 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 6H, OMe), 4.52 (s, 2H, CH_2), 4.79 (sept, 2H, *i*Pr, $J=6.45$ Hz), 6.67 (s, 2H, CH, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 21.1 (CH_3 , *i*Pr), 21.3 (CH_3 , *i*Pr), 27.4 (CH_3 , *t*Bu), 55.7 (CH_2 , Bn), 59.6 (OMe), 68.2 (OMe), 70.0 (CH, *i*Pr), 70.5 (CH, *i*Pr), 80.9 (C, *t*Bu), 104.7 (CH, Ar), 133.0 (C, Ar), 152.4 (C, Ar), 152.5 (C, Ar), 152.7 (C=O), 153.2 (C=O), 155.1 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_9\text{Na}$ 522.2422 ; trouvé 522.2432.

Triazane 7g



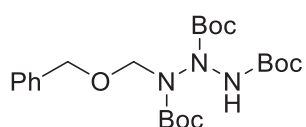
Le triazane **7g** (347 mg, 79%) a été obtenu à partir de l'amine **6g** et du DIAD sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 85:15).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.24 (s, 12H, *i*Pr), 1.49 (s, 9H, *t*Bu), 4.53-4.70 (m, 2H, Ph- CH_2 -), 4.92-5.16 (m, 4H, CHMe_2 + O- CH_2 -), 7.26-7.37 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 22.0 (CH_3 , *i*Pr), 28.3 (CH_3 , *t*Bu), 70.4 (CH, *i*Pr), 72.1 (CH, *i*Pr), 78.8 (CH_2), 79.9 (CH_2), 83.3 (C, *t*Bu), 127.6 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 138.3 (C, Ar), 155.4 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_7$ 440.2391; trouvé 440.2397.

Triazane 7h



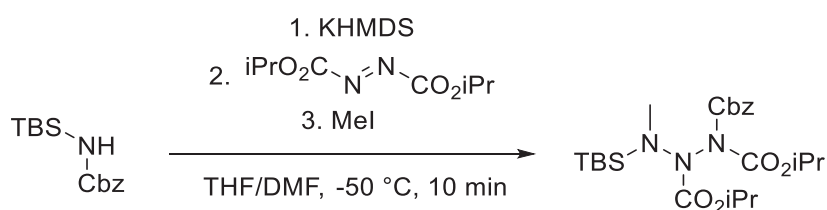
Le triazane **7h** (392 mg, 84%) a été obtenu à partir de l'amine **6g** et du DTBAD sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2) et recristallisation dans l'éthanol.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO, 80°C) : δ (ppm) = 1.42 (s, 18H, *t*Bu), 1.46 (s, 9H, *t*Bu), 4.53 (d, 1H, CH_2 , $J=12.0$ Hz), 4.60 (d, 1H, CH_2 , $J=12.0$ Hz), 4.85 (d, 1H, CH_2 , $J=10.9$ Hz), 5.05 (d, 1H, CH_2 , $J=10.9$ Hz), 7.29 (m, 5H, Ar), 8.86 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO, 80°C) : δ (ppm) = 27.2 (CH_3 , *t*Bu), 27.3 (CH_3 , *t*Bu), 27.5 (CH_3 , *t*Bu), 69.3 (CH_2), 78.7 (CH_2), 79.1 (C, *t*Bu), 81.2 (C, *t*Bu), 126.7 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 138.0 (C, Ar), 152.3 (C=O), 152.7 (C=O), 154.1 (C=O).

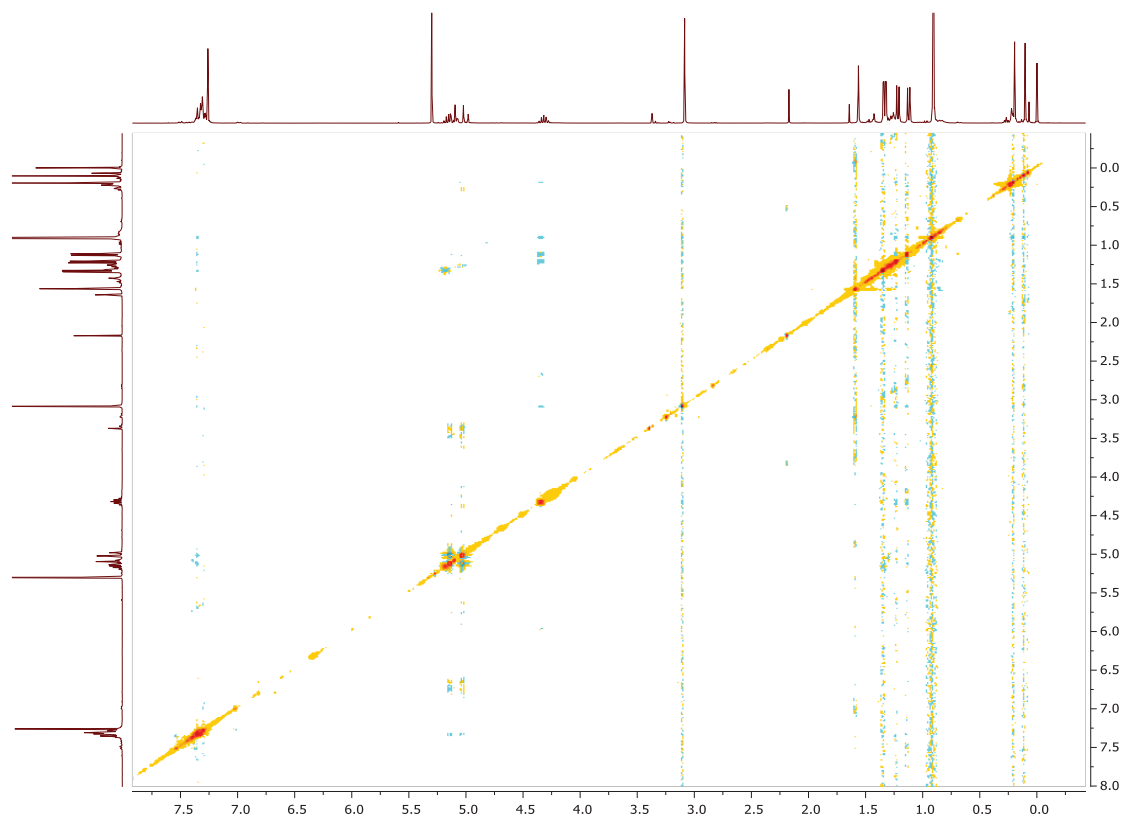
HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ 490.2524 ; trouvé 490.2512.

Triazane 7i



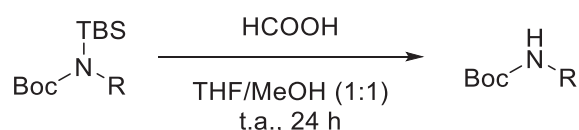
À une solution d'amine **6c** (1.0 mmol, 1.0 éq.) dans un mélange THF/DMF (1:1, 5 mL) sous argon refroidit à $-50\text{ }^\circ\text{C}$ est ajouté le KHMDS goutte à goutte (1.1 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité 5 min puis l'azo (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté goutte à goutte en maintenant la température. Après 10 min d'agitation, le iodométhane (1.3 mmol, 1.3 éq.) est ajouté et le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2). Le triazane **7i** (15 mg, 3%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.10 (s, 3H, Si- CH_3), 0.19 (s, 3H, Si- CH_3), 0.91 (s, 9H, *t*Bu), 1.12 (d, 3H, *i*Pr, $J=6.2$ Hz), 1.21 (d, 3H, *i*Pr, $J=6.2$ Hz), 1.33 (dd, 6H, *i*Pr, $^1J=2.5$ Hz, $^2J=6.3$ Hz), 3.08 (s, 3H, Me), 4.32 (sept, 1H, *i*Pr, $J=6.2$ Hz), 4.98-5.21 (m, 3H, *i*Pr + CH_2), 7.26-7.32 (m, 5H, Ar).



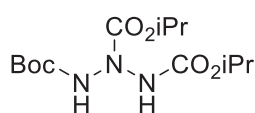
V.11 Clivage du groupement TBS

Procédure générale :



À une solution d'un composé protégé (1 mmol, 1 éq.) dans un mélange THF/méthanol (1:1, 5 mL) à température ambiante sous argon est ajouté l'acide formique (2 mmol, 2 éq.). Le milieu réactionnel est agité pendant 24h. Une fois la réaction terminée, le solvant est évaporé puis le brut obtenu est purifié sur colonne de silice.

Triazane 8



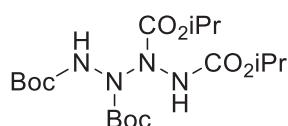
Le triazane **8** (320 mg, quant.) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.22 (s, 6H, *iPr*), 1.25 (s, 6H, *iPr*), 1.44 (s, 9H, *tBu*), 4.92 (sept, 2H, *iPr*, $J=5.93$ Hz), 7.35 (s, 1H, NH), 7.48 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 21.9 (CH_3 , *iPr*), 22.0 (CH_3 , *iPr*), 28.2 (CH_3 , *tBu*), 70.2 (CH, *iPr*), 72.0 (CH, *iPr*), 82.1 (C, *tBu*), 155.3 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ 320.1816; trouvé 320.1831.

Tétrazane 9



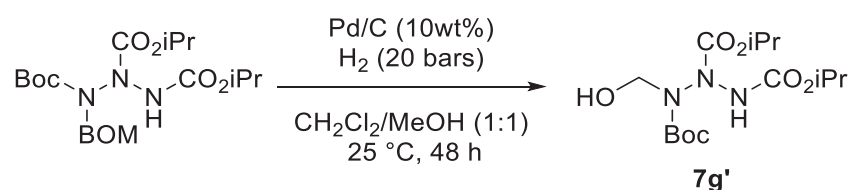
Le tétrazane **9** (391 mg, 90%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3) et précipitation dans le pentane.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.18-1.19 (m, 12H, *iPr*), 1.37-1.39 (m, 18H, *tBu*), 4.76 (sept, 2H, *iPr*, $J=6.23$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3CN) : δ (ppm) = 21.1 (CH_3 , *iPr*), 21.8 (CH_3 , *iPr*), 27.1 (CH_3 , *tBu*), 28.0 (CH_3 , *tBu*), 67.7 (CH, *iPr*), 74.7 (CH, *iPr*), 78.8 (C, *tBu*), 87.5 (C, *tBu*), 155.5 (C=O), 156.0 (C=O), 158.7 (C=O), 159.4 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_8$ 435.2449; trouvé 435.2453.

V.12 Clivage du groupement BOM

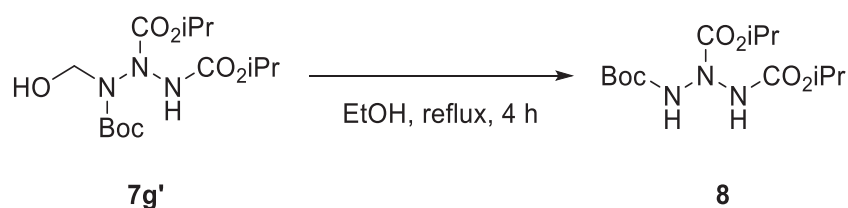


À une solution d'un composé protégé (4.096 g, 1 éq.) dans un mélange dichlorométhane/éthanol (1:1, 120 mL) à 25 °C sous argon, est ajouté le palladium sur charbon (4.145 g). Le milieu réactionnel est agité pendant 48 h dans un réacteur en acier sous pression d'hydrogène (20 bars). Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'hémi-aminal **7g'** (3.59 g, quant.) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.22-1.31 (m, 12H, *iPr*), 1.47-1.49 (m, 9H, *tBu*), 4.38-5.30 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-OH} + \text{CH}$, *iPr*), 7.02 (s, 1H, NH), 7.42 (s, 1H, OH).

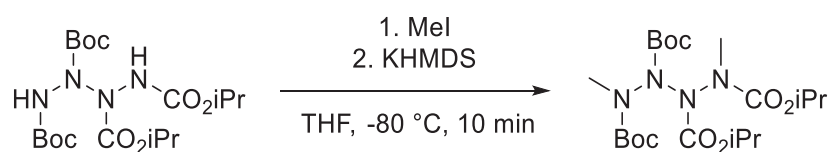
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 22.0 (CH_3 , *iPr*), 28.3 (CH_3 , *tBu*), 71.0 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 72.5 (CH , *iPr*), 73.9 (CH , *iPr*), 83.3 (C, *tBu*), 156.9 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$ 372.1741; trouvé 372.1744.



Le composé **7g'** est chauffé au reflux de l'éthanol (20 mL) pendant 4 h. L'éthanol est ensuite évaporé sous pression réduite. Le triazane **8** (2.96 g, quant.) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc.

V.13 Dialkylation du tétrazane 9



A une solution de tétrazane 9 (0.25 mmol, 1 éq.) dans le THF anhydre (5 mL) sous argon est ajouté le iodométhane (0.5 mmol, 2 éq.). Une fois la solution refroidit à -80 °C, le KHMDS (0.8 mmol, 3 éq.) est ajouté au goutte à goutte. Après 10 min d'agitation, le bain réfrigérant est retiré. Une solution saturée de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique sont alors ajoutés puis le mélange est filtré sur Büchner. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée puis purifiée sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2). Le composé dialkylé (80 mg, 75%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

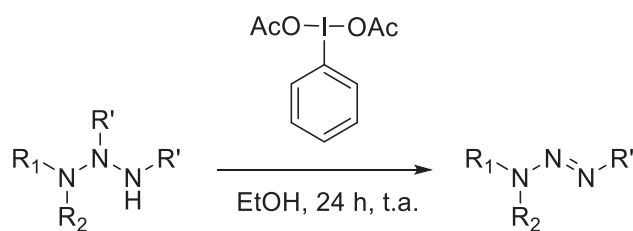
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.16-1.30 (m, 12H, CH₃, *i*Pr), 1.39-1.48 (m, 18H, CH₃, *t*Bu), 3.02-3.20 (m, 6H, N-CH₃), 4.78-5.04 (m, 2H, CH, *i*Pr).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.5 (CH₃, *i*Pr), 21.6 (CH₃, *i*Pr), 27.7 (CH₃, *t*Bu), 27.8 (CH₃, *t*Bu), 34.2 (N-CH₃), 34.5 (N-CH₃), 69.6 (CH, *i*Pr), 71.2 (CH, *i*Pr), 80.7 (C, *t*Bu), 82.6 (C, *t*Bu), 151.4 (C=O), 152.5 (C=O), 153.9 (C=O), 154.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₂₀H₃₉N₄O₈ 463.2762; trouvé 463.2743.

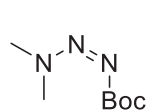
V.14 Oxydation des triazanes

Procédure générale :



À une solution de triazane (1 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (5 mL) sous argon à température ambiante est ajouté le PIDA (1 mmol, 1 éq.). Après 24 h d'agitation, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Triazène 10a



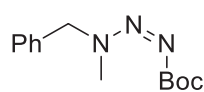
Le triazène **10a** (168 mg, 97%) a été obtenu à partir du triazane **1a** sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.57 (s, 9H, *t*Bu), 3.28 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 27.8 (CH₃, *t*Bu), 37.1 (CH₃), 44.4 (CH₃), 80.7 (C, *t*Bu), 160.7 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+Na]⁺) calculé pour C₇H₁₅N₃O₂Na 196.1062; trouvé 196.1055.

Triazène 10b



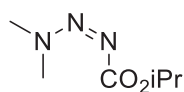
Le triazène **10b** (232 mg, 93%) a été obtenu à partir du triazane **1d** sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.60 (s, 9H, *t*Bu), 3.14 (s, 3H, CH₃), 5.04 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.41 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 27.8 (CH₃, *t*Bu), 35.1 (CH₃), 61.1 (CH₂), 80.8 (C, *t*Bu), 127.9 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.7 (CH, Ar), 134.2 (C, Ar), 160.8 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+Na]⁺) calculé pour C₁₃H₁₉N₃O₂Na 272.1369; trouvé 272.1372.

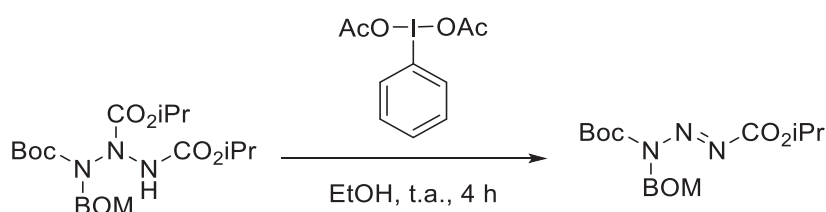
Triazène 10c



Le triazène **10c** (100 mg, 63%) a été obtenu à partir du triazane **1f** sous la forme d'une huile jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.35 (d, 6H, *i*Pr, *J*=6.27 Hz), 3.28 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 3H, CH₃), 5.10 (sept, 1H, *i*Pr, *J*=6.27 Hz).

Triazène 10d



À une solution de triazane **7g** (2.3 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (10 mL) sous argon à température ambiante est ajouté le PIDA (2.3 mmol, 1 éq.). Après 4 h d'agitation, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). Le triazène **10d** (690 mg, 86%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre.

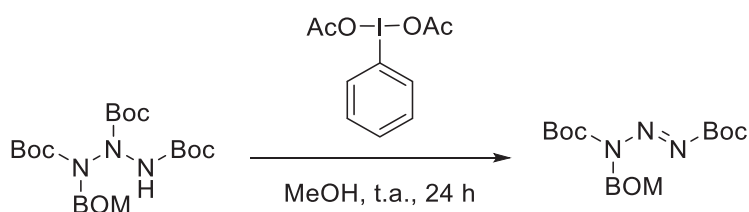
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.34 (d, 6H, *i*Pr, *J*=6.2 Hz), 1.52 (s, 9H, CH₃), 4.54 (s, 2H, CH₂), 5.10 (sept, 1H, CH, *i*Pr, *J*=6.3 Hz), 5.35 (s, 2H, CH₂), 7.20-7.28 (m, 5H, Ar).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 21.8 (CH₃, *i*Pr), 28.1 (CH₃, *t*Bu), 70.0 (CH₂), 71.9 (CH, *i*Pr), 72.5 (CH₂), 85.1 (C, *t*Bu), 127.9 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 137.6 (C, Ar), 151.6 (C=O), 159.6 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ([M+H]⁺) calculé pour C₁₇H₂₆N₃O₅ 352.1867; trouvé 352.1861.

UV/VIS : λ₁ (max) = 207 nm ; λ₂ (max) = 244 nm.

Triazène 10e



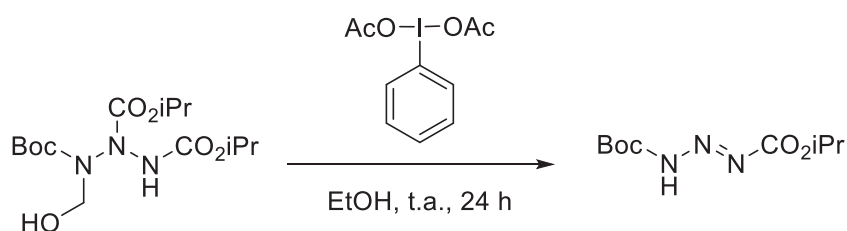
À une solution de triazane **7h** (1.5 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (15 mL) sous argon à température ambiante est ajouté le PIDA (1.5 mmol, 1 éq.). Après 24 h d'agitation, le méthanol est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2). Le triazène **10e** (465 mg, 83%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.52 (s, 9H, *t*Bu), 1.53 (s, 9H, *t*Bu), 4.54 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 7.20-7.28 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 27.8 (CH_3 , *t*Bu), 28.0 (CH_3 , *t*Bu), 69.8 (CH_2), 71.7 (CH_2), 84.2 (C, *t*Bu), 84.7 (C, *t*Bu), 127.7 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 137.5 (C, Ar), 151.6 (C=O), 158.5 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ 388.1843; trouvé 388.1832.

Triazène 10f



À une solution de triazane **7g'** (0.64 mmol, 1 éq.) dans le méthanol (5 mL) sous argon à température ambiante est ajouté le PIDA (0.64 mmol, 1 éq.). Après 24 h d'agitation, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3). Le triazène **10f** (117 mg, 80%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore.

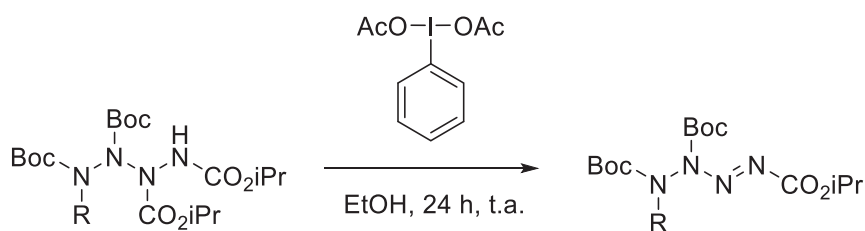
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.32 (d, 6H, *i*Pr, $J=6.3$ Hz), 1.53 (s, 9H, *t*Bu), 5.11 (sept, 1H, *i*Pr, $J=6.5$ Hz), 10.1 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.7 (CH_3 , *i*Pr), 27.9 (CH_3 , *t*Bu), 72.2 (CH, *i*Pr), 84.6 (C, *t*Bu), 154.0 (C=O), 155.1 (C=O).

HRMS/ESI⁺: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ 232.1292; trouvé 232.1293.

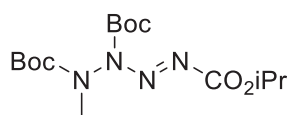
V.15 Oxydation des tétrazanes

Procédure générale :



À une solution de tétrazane (1 mmol, 1 éq.) dans l'éthanol absolu (5 mL) sous argon à température ambiante est ajouté le PIDA (1 mmol, 1 éq.). Après 24 h d'agitation, l'éthanol est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Tétrazène 11a



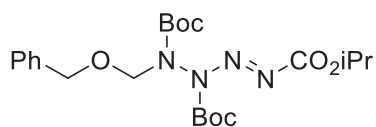
Le tétrazène **11a** (257 mg, 71%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.30-1.34 (m, 15H, *t*Bu + *i*Pr), 1.54 (s, 9H, *t*Bu), 3.00 (s, 3H, Me), 5.08 (sept, 1H, CH, *i*Pr, $J=6.3$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.7 (CH_3 , *i*Pr), 27.9 (CH_3 , *t*Bu), 28.1 (CH_3 , *t*Bu), 72.6 (CH, *i*Pr), 82.0 (C, *t*Bu), 85.5 (C, *t*Bu), 149.3 (C=O), 152.6 (C=O), 159.6 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}$ 383.1901; trouvé 383.1901.

Tétrazène 11b



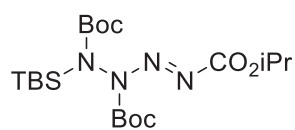
Le tétrazène **11b** (434 mg, 93%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 7:3).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.36 (d, 6H, CH_3 , *i*Pr, $J=6.24$ Hz), 1.43 (s, 18H, *t*Bu), 4.65-4.82 (m, 3H, CHMe_2 + Ph- CH_2 -O-), 5.07-5.15 (m, 2H, O- CH_2 -N), 7.27-7.35 (m, 5H, Ar).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 21.2 (CH_3 , *i*Pr), 26.5 (CH_3 , *t*Bu), 27.5 (CH_3 , *t*Bu), 70.5 (CH_2), 72.2 (CH, *i*Pr), 76.8 (CH_2), 82.5 (C, *t*Bu), 85.1 (C, *t*Bu), 127.2 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 137.4 (C, Ar), 149.3 (C=O), 151.8 (C=O), 159.0 (C=O).

HRMS/ESI+: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ 489.2320; trouvé 489.2340.

Tétrazène 11c



Le tétrazène **11c** (58 mg, 13%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux jaunâtre après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 8:2).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 0.14-0.15 (m, 3H, Si- CH_3), 0.22-0.23 (m, 3H, Si- CH_3), 0.96-0.98 (m, 9H, Si-*t*Bu), 1.34-1.36 (m, 9H, *t*Bu), 1.46-1.49 (m, CH_3 , *i*Pr), 1.57-1.59 (m, CH_3 , *t*Bu), 5.09 (sept, 1H, *i*Pr, $J=6.4$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = -5.0 (CH_3 , TBS), -4.2 (CH_3 , TBS), 19.4 (C, *t*Bu), 21.8 (CH_3 , *i*Pr), 27.3 (CH_3 , *t*Bu, TBS), 28.0 (CH_3 , *t*Bu), 28.1 (CH_3 , *t*Bu), 72.3 (CH, *i*Pr), 81.9 (C, *t*Bu), 85.1 (C, *t*Bu), 150.6 (C=O), 154.4 (C=O), 160.3 (C=O).

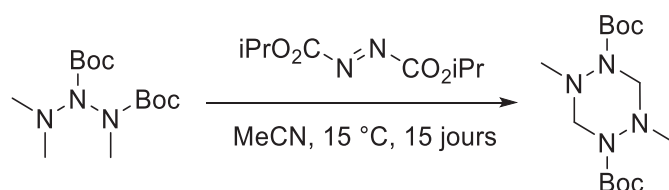
HRMS/ESI $^+$: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6\text{Si}$ 461.2790; trouvé 461.2787.

V.16 Amination C-H des triazanes

Procédure générale :

A une solution de triazane (1 mmol, 1 éq.) dans l'acétonitrile (200 μ L) sous argon à température ambiante est ajouté le DIAD (2 mmol, 2 éq.). Après plusieurs jours d'agitation, le solvant est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice.

Tétrazinane 12a



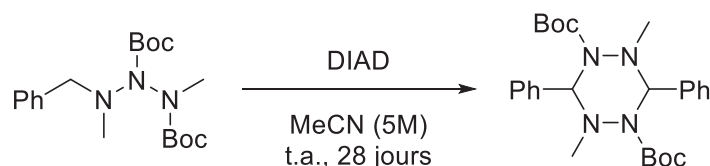
Le tétrazinane **12a** (46 mg, 30%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 1.44 (s, 9H, CH_3 , *t*Bu), 2.65 (s, 3H, N- CH_3), 4.55 (s, 2H, CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 28.4 (CH_3 , *t*Bu), 59.3 (N- CH_3), 81.1 (C, *t*Bu).

HRMS/ESI $^+$: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ 339.2003; trouvé 339.2013.

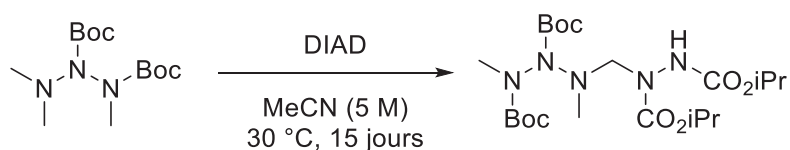
Tétrazinane 12b



Le tétrazinane **12b** (20 mg, 9%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

HRMS/ESI $^+$: ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ 491.2629; trouvé 491.2598.

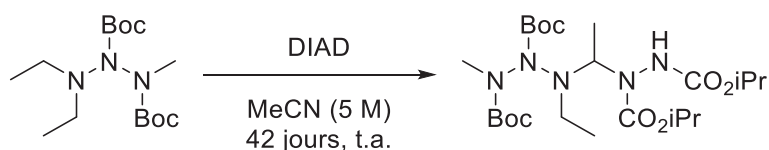
Triazane α -hydraziné 13a



Le triazane α -hydraziné **13a** (54 mg, 11%) a été obtenu sous la forme d'un solide blanc après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₂₁H₄₁N₅O₈Na 514.2847; trouvé 514.2832.

Triazane α -hydraziné 13b

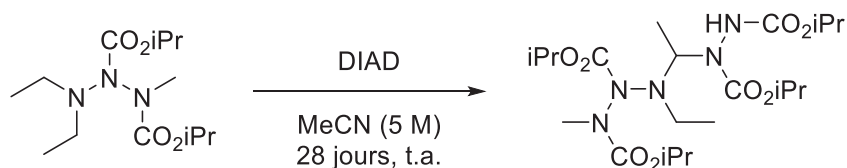


Le triazane α -hydraziné **13b** (61 mg, 12%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.03-1.11 (m, 3H, CH-CH₃), 1.15-1.29 (m, 12H, CH₃, *i*Pr), 1.40-1.46 (m, 18H, CH₃, *t*Bu), 2.90-3.51 (m, 5H, CH₂-CH₃ + N-CH₃), 4.76-5.07 (m, 2H, CH, *i*Pr), 5.62-5.67 (m, 1H, CH-CH₃), 6.97-7.16 (m, 1H, NH).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₂₃H₄₅N₅O₈Na 542.3160; trouvé 542.3177.

Triazane α -hydraziné 13c



Le triazane α -hydraziné **13c** (24 mg, 5%) a été obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore après purification sur colonne de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 1:0 à 1:1).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1.06-1.10 (m, 3H, CH-CH₃), 1.19-1.38 (m, 24H, CH₃, *i*Pr), 3.02-3.32 (m, 5H, CH₂-CH₃ + N-CH₃), 4.81-5.11 (m, 4H, CH, *i*Pr), 5.49-5.67 (m, 1H, CH-CH₃), 6.35-6.78 (m, 1H, NH).

HRMS/ESI+: ([M+Na]⁺) calculé pour C₂₁H₄₁N₅O₈Na 472.2378; trouvé 472.2382.

