



**HAL**  
open science

# Composés énergétiques polyazotés : stratégies de synthèse et réactivité par photochimie

Emma Gamby

► **To cite this version:**

Emma Gamby. Composés énergétiques polyazotés : stratégies de synthèse et réactivité par photochimie. Chimie organique. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1194 . tel-04416452

**HAL Id: tel-04416452**

**<https://theses.hal.science/tel-04416452>**

Submitted on 25 Jan 2024

**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 : 2021LYSE1194

## **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 à huis clos le 08/10/2021, par :  
**Emma GAMBY**

---

## **Composés énergétiques polyazotés : stratégies de synthèse et réactivité par photochimie**

---

Devant le jury composé de :

AMGOUNE Abderrahmane, Professeur, UCBL1

CHATAIGNER Isabelle, Professeure, Univ. de Rouen

MAGNIER Emmanuel, Directeur de recherche CNRS, UVSQ

COSSY Janine, Professeure, ESPCI Paris

JOUCLA Lionel, Ingénieur, ArianeGroup

LACÔTE Emmanuel, Directeur de recherche CNRS, UCBL1

GUELOU Yann, Chef de projet Recherche et Technologie, CNES

*Président du jury*

*Rapporteure*

*Rapporteur*

*Examinatrice*

*Examineur*

*Directeur de thèse*

*Invité*



## Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

### COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

### COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI



# Composés énergétiques polyazotés : stratégies de synthèse et réactivité par photochimie

Les enjeux stratégiques historiques liés à l'exploration spatiale s'accompagnent aujourd'hui de nouveaux enjeux économiques de plus court terme. Une vaste campagne de réduction des coûts de fabrication et de la chaîne logistique liée aux lancements s'est ainsi engagée avec des thématiques de réutilisation d'étages propulsifs, de développement de moteurs à rendement plus élevé ou encore de l'utilisation de l'impression 3D. Ainsi, afin de rendre l'accès à l'espace plus compétitif, le lanceur de demain devra être plus simple, plus performant, flexible et réutilisable.

Au cœur de cette politique de réduction des coûts se trouvent les propergols. Bien qu'ils ne représentent qu'une faible partie du coût total d'un lanceur, leurs performances sont déterminantes pour la réussite d'un projet. Leurs propriétés physico-chimiques conditionnent l'architecture du lanceur ainsi que la charge utile embarquée. Aujourd'hui, différents types de propergols font l'objet d'intenses recherches afin d'améliorer leurs propriétés dans l'espoir de réduire les coûts structurels des lanceurs et améliorer ainsi leur rentabilité. Les *High Energy Density Materials* polyazotés représentent une classe de composés dont les performances énergétiques théoriques sont en rupture avec les technologies actuelles. Leur utilisation permettrait un gain de performances, simplifierait la technologie des lanceurs et permettrait d'en abaisser les coûts. Deux candidats potentiels possédant une structure polyazotée cyclique ont été identifiés en raison de leurs excellentes performances théoriques : la triaziridine ( $N_3H_3$ ) et la tétrazétidine ( $N_4H_4$ ).

Afin d'accéder à ces ergols à l'horizon 10-15 ans, l'objectif majeur de cette thèse est de développer de nouvelles stratégies de synthèse de précurseurs polyazotés permettant l'accès à ces structures originales cycliques. Une nouvelle voie d'accès à des tétrazolidinones a été mise au point par oxydation de dérivés de type bis-hydrazine et a permis d'accéder à de potentiels précurseurs de tétrazétidines. Des preuves structurales de ces enchaînements azotés inédits ont été obtenues par diffraction des rayons X. D'autre part, une nouvelle voie de synthèse d'azimines a été développée par photochimie en lumière visible et optimisée en chimie en flux continu. Cette méthodologie permet d'accéder à des dipôles-1,3, dont la photocyclisation UV a conduit à la formation de triaziridines inédites. Une preuve structurale de ce cycle à trois atomes d'azotes a été apportée par DRX.

Mots clés : cycles polyazotés, HEDM, propulsion, azimine, photochimie, triaziridine

*Ce travail de thèse a été réalisé au Laboratoire Hydrazines et Composés Énergétiques Polyazotés (LHCEP) – UMR5278 dépendant de l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1) et situé au 2 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne.*

# Energetic polynitrogen compounds: synthesis strategies and reactivity using photochemistry

The historic strategic challenges related to space exploration are now accompanied by new, shorter-term economic challenges. A massive campaign to reduce manufacturing costs and the logistics chain of launches has been initiated with goals such as the reuse of propulsion stages, the development of higher efficiency engines or even the use of 3D printing. Thus, in order to make access to space more competitive, new launchers will have to be simpler, more efficient, flexible and reusable.

At the centre of this cost reduction policy are propellants. Although they represent only a small percentage of the total cost of a launcher, their performance is critical to the success of a project. Their physicochemical properties condition the launcher's architecture as well as the on-board payload. These days, propellants are the subject of intense research work to improve their properties in the hope of reducing the structural costs and thus improving launcher's profitability. Polynitrogen High Energy Density Materials represent a class of compounds with computed energetic performances breaking away from existing technologies. Their use would improve performance, highly simplify launchers' technologies and lower their costs. Two potential candidates possessing a cyclic nitrogen structure have been identified due to their excellent theoretical performances: triaziridine ( $N_3H_3$ ) and tetrazetidine ( $N_4H_4$ ).

To access these next generation propellants, the major goal of this thesis is to develop new strategies for the synthesis of polynitrogen precursors that would allow the access to these original cyclic structures. A new synthetic route to tetrazolidinones has been developed by oxidation of bis-hydrazine derivatives and has provided access to potential precursors of tetrazetidines. Structural evidence of these novel polynitrogen sequences have been obtained by X-ray diffraction. In addition, a new azimine synthetic pathway has been developed using visible light photochemistry and has been optimized in continuous flow chemistry. This methodology provides access to 1,3-dipoles whose UV photocyclization has led to unprecedented triaziridines. Structural proof of this three-nitrogen ring has been provided by XRD.

Key words: polynitrogen rings, HEDM, propulsion, azimine, photochemistry, triaziridine

*This work was conducted at the Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés (LHCEP) - UMR5278 under the authority of the Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1) located at 2 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne.*

# Remerciements

*Je tiens en premier lieu à remercier M. Emmanuel Lacôte, Directeur de recherche CNRS et directeur de l'unité, de m'avoir permis d'effectuer ma thèse de doctorat sous sa direction au sein de son laboratoire. Je le remercie pour l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de mes travaux et pour toutes les connaissances qu'il a pu m'apporter durant ces trois années mais également lors de la relecture de ce manuscrit.*

*Je remercie également M. Guy Jacob, ancien directeur adjoint du laboratoire, ainsi que le CNES, partenaire industriel de ce projet, et son référent M. Yann Guelou, Chef de projet sénior recherche et innovation, qui ont accepté de participer à mon jury de thèse. J'ai énormément apprécié pouvoir prendre part à des recherches passionnantes et enrichissantes liées à des enjeux stratégiques.*

*Je remercie tout particulièrement M. Lionel Joucla, Ingénieur de recherche chez ArianeGroup pour son suivi, sa bienveillance mais également pour l'aide précieuse qu'il a pu m'apporter sur le plan scientifique durant ces 3 années de thèse. Nos échanges réguliers m'ont permis d'obtenir de nombreux conseils avisés ainsi que de gagner en maturité et en autonomie, m'aidant ainsi à surmonter les nombreux défis synthétiques rencontrés lors de ces travaux de thèse. Je souhaite également sincèrement le remercier pour sa disponibilité ainsi que tout le temps qu'il a consacré à la relecture de ce manuscrit.*

*J'aimerais exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance à Mme Isabelle Chataigner, Professeure à l'université de Rouen, et M. Emmanuel Magnier, Directeur de recherche CNRS à l'UVSQ, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.*

*Je remercie vivement M. Abderrahmane Amgoune, Professeur à l'UCBL1 et Mme Janine Cossy, Professeure à l'ESPCI Paris d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en tant qu'examineurs.*

*Un grand merci aux équipes analytiques du CCRMN, CCSM ainsi que de l'ISA pour l'aide et l'efficacité dont ils ont fait preuve pour l'analyse et la caractérisation des composés organiques synthétisés au cours de cette thèse.*

*Je remercie tous les membres du laboratoire pour l'ambiance chaleureuse de travail et pour la cohésion d'équipe exceptionnelle qui m'ont aidé à surmonter les difficultés rencontrées durant ces trois années de thèse mais également durant mon stage de master 2. J'ai ainsi une pensée particulière pour Anne, Jennifer, Virginie, Debora, Olivier, François, Chaza et Alice. Un énorme merci aux doctorants, mes compagnons de galère, avec qui j'ai partagé de supers moments : Thomas, John, Gwenaël, Romane, Louis, Maxime et Antoine. Je vous exprime toute ma sympathie et vous remercie pour l'aide, le soutien, la bienveillance et l'amitié que vous m'avez témoignés. Sans vous, ces trois années n'auraient pas été les mêmes !*

*Enfin, je ne saurais conclure ces remerciements sans exprimer ma profonde reconnaissance à mes proches. J'aimerais ainsi remercier ma maman, Nathalie, mon papa, Bruno, et ma sœur, Alice, pour leur aide psychologique et affective durant ma thèse. Plus particulièrement, je remercie Florian pour son soutien indéfectible, sa patience et sa bienveillance durant ces trois années. Je les remercie pour leur soutien et pour tout l'amour qu'ils me donnent au quotidien. J'ai pu, grâce à eux, me consacrer pleinement avec envie et détermination à cette thèse.*





<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>PREAMBULE .....</b>	<b>13</b>
I. LA PROPULSION SPATIALE HIER ET AUJOURD’HUI .....	15
II. LES ENJEUX .....	15
III. LE SAVOIR-FAIRE DU LHCEP .....	16
<b>CHAPITRE 1 – INTRODUCTION A LA PROPULSION SPATIALE .....</b>	<b>17</b>
I. LES SYSTEMES AUTOPROPULSIFS : PRINCIPE DU MOTEUR-FUSEE .....	21
II. CRITERE DE PERFORMANCE ( $I_{sp}$ ) ET PROPRIETES D’UN PROPERGOL .....	23
III. LA PROPULSION CHIMIQUE .....	25
IV. ARIANE 6 .....	28
V. <i>HIGH ENERGY DENSITY MATERIALS</i> (HEDM) .....	30
VI. OBJECTIFS DE LA THESE ET ARTICULATION DE L’ETUDE .....	34
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	35
<b>CHAPITRE 2 - SYNTHESE DE COMPOSES CYCLIQUES SATURES A 4 ATOMES D’AZOTE CONSECUTIFS : ACCES AUX TETRAZETIDINES VIA LES TETRAZOLIDINONES .....</b>	<b>37</b>
I. BIBLIOGRAPHIE .....	41
II. STRATEGIE DE SYNTHESE ENVISAGEE AU LABORATOIRE .....	49
III. TRAVAUX ANTERIEURS REALISES AU LHCEP .....	50
IV. SYNTHESE D’UNE TETRAZOLIDINONE AVEC GROUPEMENTS BENZYLES - TRAVAUX DE THESE .....	53
V. SYNTHESE D’UNE TETRAZOLIDINONE AVEC GROUPEMENTS SEM - POURSUITE DES TRAVAUX AU LABORATOIRE .....	62
VI. INTRODUCTION D’UNE AGRAFE SOUFRÉE .....	65
VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	66
VIII. PARTIE EXPERIMENTALE .....	68
IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	79
<b>CHAPITRE 3 – SYNTHESE DE COMPOSES A 3 ATOMES D’AZOTE CONSECUTIFS : ACCES AUX AZIMINES, PRECURSEURS DE TRIAZIRIDINES PAR VOIE PHOTOCHEMIE EN PRESENCE DE LUMIERE VISIBLE .....</b>	<b>83</b>
I. AZIMINES, TRIAZIRIDINES ET TRIAZENES .....	87
II. ÉTAT DE L’ART DES AZIMINES .....	88
III. STRATEGIE : UTILISATION DE LA PHOTOCHEMIE .....	109
IV. SYNTHESE D’AZIMINES .....	112
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	130
VI. PARTIE EXPERIMENTALE .....	132
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	145
<b>CHAPITRE 4 – ELEMENTS D’ETUDE MECANISTIQUE ET REACTIVITES ANNEXES .....</b>	<b>149</b>
I. DISCUSSION DU MECANISME .....	153
II. REACTIVITES ANNEXES .....	169
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	177
IV. PARTIE EXPERIMENTALE .....	178
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	185
<b>CHAPITRE 5 – SYNTHESE D’AZIMINES EN FLUX CONTINU .....</b>	<b>187</b>
I. LA CHIMIE EN FLUX CONTINU .....	191
II. MISE EN PLACE D’UN MONTAGE DE CHIMIE EN FLUX CONTINU .....	197
III. SYNTHESE D’AZIMINES EN FLUX CONTINU .....	201

IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	210
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	211
<b>CHAPITRE 6 – CYCLISATION PHOTOCHEMIE DES AZIMINES : ACCES AUX TRIAZIRIDINES.....</b>	<b>213</b>
I. ETAT DE L'ART .....	217
II. MATERIEL DE PHOTOCHEMIE UV ET CONDITIONS OPERATOIRES.....	229
III. SYNTHESE DE TRIAZIRIDINES.....	235
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	248
V. PARTIE EXPERIMENTALE.....	249
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	252
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>255</b>
<b>METHODES EXPERIMENTALES.....</b>	<b>261</b>
I. PRODUITS CHIMIQUES .....	265
II. INSTRUMENTATION ET CARACTERISATION .....	265
III. CHIMIE DES COMPOSES PYROTECHNIQUES .....	270
IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	276
<b>ANNEXE.....</b>	<b>277</b>

## **Liste des abréviations**

## Liste des abréviations

## Liste des abréviations

AI	Acier inoxydable
AIP	Azoisopropane
Al	Aluminium
ATB	Azo- <i>tert</i> -butane
Bn	Groupement benzyle
Boc	Groupement <i>tert</i> -butoxycarbonyle
BOM	Groupement benzyloxyméthyle
BPR	Régulateur de pression
Cat.	Catalyseur
Cbz	Groupement carboxybenzyle
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CI	Conversion interne
CIS	Conversion intersystème
CNES	Centre National d'Etudes Spatiales
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
conv.	Conversion
cTMTZ	1,4-diméthyl-1,4,5,6-tétrahydro-1,2,3,4-tétrazine
Cy	Groupe ment cyclohexyle
DA	Diels-Alder
DBH	2,3-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène
dDA	Double Diels-Alder
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphénylphosphoryle
DRX	Diffract ion des rayons X
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
DSC	<i>N,N</i> -Disuccinimidyl carbonate
DTBAD	Azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle
EAP	Etage d'accélération à poudre
ECS	Electrode au calomel saturée
eDA	Ene Diels-Alder
ELSD	Détecteur évaporatif à diffusion de lumière
EnT	Transfert d'énergie
EPC	Equipement de protection collective
EPC	Etage principal cryogénique
EPI	Equipement de protection individuelle
EPS	Etage à propergol stockable
éq.	Equivalent
ESA	Agence Spatiale Européenne
ESC	Etage supérieur cryogénique
ESI	Ionisation par électrospray
$E_T$	Plus basse énergie de l'état triplet (ou énergie triplet)
FEP	Ethylène propylène fluoré
FRET	Transfert d'énergie de Förster
GEO	Orbite géostationnaire
GP	Groupe partant

## Liste des abréviations

<b>GS</b>	Etat fondamental
<b>GTO</b>	Orbite de transfert géostationnaire
<b>HAT</b>	Transfert d'un atome d'hydrogène
<b>HEDM</b>	<i>High Energy Density Material</i>
<b>HOMO</b>	Plus haute orbitale moléculaire occupée
<b>HPLC-HRMS</b>	Chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse haute résolution
<b>IC</b>	Interaction coulombienne
<b>ISF</b>	Indice de sensibilité à la friction
<b>ISI</b>	Indice de sensibilité à l'impact
<b>I<sub>sp</sub></b>	Impulsion spécifique
<b>ISS</b>	Station Spatiale internationale
<b>IUPAC</b>	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<b>KHMDS</b>	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
<b>LDA</b>	<i>Lithium diisopropylamide</i>
<b>LED</b>	Diode électroluminescente
<b>LEO</b>	Orbite terrestre basse
<b>LH2</b>	Hydrogène liquide
<b>LHCEP</b>	Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés
<b>LOX</b>	Oxygène liquide
<b>LUMO</b>	Plus basse orbitale moléculaire non occupée
<b>MEO</b>	Orbite terrestre moyenne
<b>Mes</b>	Groupement mésityle
<b>MMH</b>	Monométhylhydrazine
<b>MPS</b>	Moteur à propergol solide
<b>Ms</b>	Groupement mésyle
<b>n.d.</b>	Non déterminé
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimide
<b>Ns</b>	Groupement nosyle
<b>PA</b>	Perchlorate d'ammonium
<b>PBCT</b>	Polybutadiène carboxytélechélique
<b>PBHT</b>	Polybutadiène hydroxytélechélique
<b>PC</b>	Photocatalyseur
<b>PFA</b>	Perfluoroalkoxy
<b>Phth</b>	Groupement phtaloyle
<b>PIDA</b>	Diacétate d'iodobenzène
<b>PIFA</b>	Bis(trifluoroacétate) d'iodobenzène
<b>PMB</b>	Groupement <i>p</i> -méthoxybenzyle
<b>PTAD</b>	4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione
<b>PTFE</b>	Polytétrafluoroéthylène
<b>Py</b>	Pyridine
<b>RDX</b>	<i>Research Department eXplosive</i>
<b>REACH</b>	<i>Registration, Evaluation, Authorization, and restriction of CHemicals</i>
<b>RMN</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>RPE</b>	Résonance paramagnétique électronique
<b>SEM</b>	Groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
<b>SSO</b>	Orbite héliosynchrone
<b>T.A.</b>	Température ambiante
<b>TBAF</b>	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
<b>TBS</b>	Groupement <i>tert</i> -butyldiméthyle silyle
<b>TCML</b>	Transfert de charge métal-ligand

## Liste des abréviations

<b>TE</b>	Transfert d'un électron
<b>TEMPO</b>	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
<b>TEP</b>	Transfert d'électron photoinduit
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>TMEDA</b>	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
<b>TMTZ</b>	1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène
<b>TNT</b>	Trinitrotoluène
<b>Troc</b>	Groupe ment 2,2,2-trichloroéthylcarbonyle
<b>TS</b>	Etat triplet
<b>Ts</b>	Groupe ment tosyle
<b>UCBL1</b>	Université Claude Bernard Lyon 1
<b>UDMH</b>	1,1-diméthylhydrazine
<b>UMR</b>	Unité mixte de recherche
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>Vis</b>	Visible
$\lambda_{\max \text{ abs}}$	Longueur d'onde maximum d'absorption
$\lambda_{\max \text{ em}}$	Longueur d'onde maximum d'émission



## Liste des abréviations

# Préambule

## Préambule

## I. La propulsion spatiale hier et aujourd'hui

L'accès à l'espace est une question qui passionne depuis toujours. L'idée d'envoyer un objet dans l'espace fut déjà évoquée plusieurs centaines d'années avant que cela ne devienne réalité. L'exploration spatiale a débuté il y a près d'un siècle et a connu de grandes avancées pendant la Seconde Guerre Mondiale avec, entre autres, l'envoi du missile V2 développé en Allemagne (1944), devenant le premier objet artificiel créé par l'homme à sortir de l'atmosphère terrestre. Au sortir de la guerre, ces fusées ont fait l'objet d'un intérêt tout particulier de la part de l'URSS et des USA, représentant une véritable révolution technologique.

La course à l'espace entre ces deux puissances lors de la Guerre Froide se reflète dans une accumulation de premières spatiales, toutes plus impressionnantes les unes que les autres : mise en orbite du premier satellite (1957), premier être vivant dans l'espace (1957), premier homme dans l'espace (1961), premier alunissage (1966) et bien sûr, premiers pas sur la lune (1969). Il faudra attendre le début des années 1960 pour voir émerger de nouveaux acteurs tels que la France, la Grande Bretagne ou le Japon. Fondé en 1962, le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) permet le lancement des premiers satellites français (1965). Devant la rude concurrence des programmes américains et russes, les pays européens fondent l'Agence Spatiale Européenne (ESA) en 1971. La chute du Mur de Berlin (1989) et la fin de la Guerre Froide (1991) ralentirent ces avancées et en changèrent le paysage. Aujourd'hui, seulement 60 ans après les débuts de la conquête spatiale, les nations œuvrent sur des projets communs. Ces collaborations ont abouti, entre autres, à l'un des plus grands projets spatiaux : la construction de la Station Spatiale Internationale (ISS) qui a débuté en 1998.

Pour autant, les institutions privées n'ont pas tardé à concurrencer ces structures publiques. La dernière décennie a vu apparaître des acteurs privés tels que SpaceX et Blue Origin, ce qui est symptomatique d'une transformation profonde des enjeux du milieu spatial. Chacun à leur manière, ces industriels travaillent sur des technologies toujours plus innovantes pour en tirer profit. Ils visent la commercialisation de données spatiales à grande échelle et développent des technologies à bas coût pour y parvenir.

Ces prochaines années apporteront leur lot de découvertes et de projets spatiaux. De grandes aventures et missions phares se précisent avec notamment le retour de l'Homme sur la Lune et la préparation de missions habitées vers Mars à la recherche de traces de vie sur cette planète et ailleurs.

## II. Les enjeux

Aujourd'hui les enjeux stratégiques historiques s'accompagnent de nouveaux enjeux économiques de plus court terme dont les sociétés privées ont fait leur cheval de bataille. Une campagne globale de réduction des coûts de fabrication et de la chaîne logistique liée aux lancements s'est ainsi engagée avec des thématiques de réutilisation d'étages propulsifs, de développement de moteurs à rendement plus élevé ou encore de l'utilisation de l'impression

3D. Pour rendre l'accès à l'espace plus compétitif, le lanceur de demain devra être plus simple, plus performant, flexible et réutilisable.

Au cœur de cette politique de réduction des coûts se trouvent les propergols (*mélanges ou composés aptes à fournir par réaction chimique l'énergie de propulsion d'un moteur-fusée*). Bien qu'ils ne représentent qu'une faible partie du coût total d'un lanceur, leurs performances sont déterminantes pour la réussite à long terme d'un projet. Leurs propriétés physico-chimiques conditionnent l'architecture du lanceur ainsi que la charge utile embarquée. Aujourd'hui, différents types de propergols font l'objet d'intenses recherches afin d'améliorer leurs propriétés dans l'espoir de réduire les coûts structureaux des lanceurs et améliorer ainsi leur rentabilité.

Mon projet de thèse s'inscrit dans cette thématique de gain de performances grâce au développement de nouveaux ergols qui permettraient notamment une réduction des coûts.

### III. Le savoir-faire du LHCEP

Cette thèse s'est déroulée au sein du LHCEP (Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés). Il s'agit d'une Unité Mixte de Recherche (UMR) industrielle possédant quatre tutelles : l'Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1), le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) et la société ArianeGroup. Ce laboratoire a acquis au fil des années une expertise reconnue, notamment dans le domaine de la chimie des interactions N-N. L'unité possède des compétences pluridisciplinaires en synthèse, thermodynamique et génie des procédés. Le calcul des performances propulsives et la caractérisation de la sensibilité de divers composés peuvent y être réalisés notamment dans son enceinte pyrotechnique.

Les travaux réalisés au LHCEP sur les dérivés polyazotés intéressent de nombreux secteurs tels que l'industrie aérospatiale, la défense, ou encore la chimie fine. Depuis quelques années, le LHCEP a décidé d'intensifier ses recherches portant sur les systèmes azotés supérieurs  $(N-N)_n$  ( $n = 3, 4, \dots$ ) à fort potentiel énergétique. Cette nouvelle thématique a pour objectif d'élaborer des édifices polyazotés complexes, voire strictement azotés, de type HEDM (*High Energy Density Materials*). Ces recherches constituent un intérêt majeur pour le CNES (en particulier pour la Direction des Lanceurs) et ArianeGroup dans le domaine des propergols du futur. En effet, elles visent une augmentation de plus de 50% des performances d'ici 2040, ce qui représenterait une rupture avec les technologies actuelles.

# **Chapitre 1 – Introduction à la propulsion spatiale**



<b>CHAPITRE 1 - INTRODUCTION A LA PROPULSION SPATIALE.....</b>	<b>17</b>
I. LES SYSTEMES AUTOPROPULSIFS : PRINCIPE DU MOTEUR-FUSEE .....	21
II. CRITERE DE PERFORMANCE ( $I_{sp}$ ) ET PROPRIETES D'UN PROPERGOL .....	23
III. LA PROPULSION CHIMIQUE .....	25
<i>III.1. Les propergols solides</i> .....	25
<i>III.2. Les propergols liquides</i> .....	26
IV. ARIANE 6 .....	28
V. <i>HIGH ENERGY DENSITY MATERIALS (HEDM)</i> .....	30
<i>V.1. Généralités</i> .....	30
<i>V.2. HEDM polyazotés</i> .....	31
<i>V.3. Une chimie peu référencée</i> .....	33
VI. OBJECTIFS DE LA THESE ET ARTICULATION DE L'ETUDE .....	34
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	35





## I. Les systèmes autoproductifs : principe du moteur-fusée

La plupart des véhicules spatiaux utilisent actuellement le même type de propulsion appelé moteur-fusée afin de placer un objet en orbite terrestre (c'est-à-dire de l'arracher de l'attraction terrestre moyennant des énergies colossales) ou bien de contrôler l'altitude d'un objet sur terre ou dans l'espace (nécessitant des énergies moindres).

Même si les premières fusées à usage militaire sont attestées dès le 13<sup>ème</sup> siècle en Chine, la propulsion moteur-fusée n'est théorisée qu'au début du siècle précédent par le russe Tsiolkovski. En 1903, il formalise la possibilité de se déplacer dans le vide avec une fusée en utilisant la troisième loi de Newton (ou principe d'action-réaction) qui stipule qu'à toute action correspond une réaction de force égale et de direction opposée. Le moteur-fusée éjecte à très grande vitesse d'importantes quantités de gaz dans une direction donnée. Par réaction au débit de gaz ainsi généré, le lanceur est ainsi propulsé dans la direction opposée avec une force qui doit au minimum être supérieure au poids du lanceur pour induire un déplacement vertical. Cette force délivrée s'appelle la poussée (Figure 1.1). Les engins autoproductifs sont aujourd'hui capables de s'arracher de la gravité terrestre et poursuivre leur voyage vers les corps célestes présentant un intérêt scientifique.

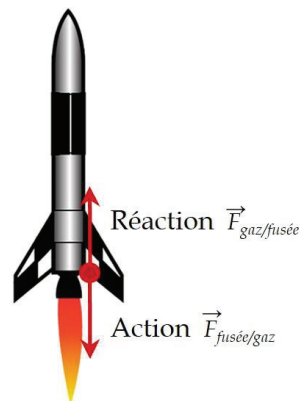


Figure 1.1. Illustration de la troisième loi de Newton : mouvement d'une fusée au décollage

Les moteurs-fusées chimiques sont aujourd'hui les systèmes propulsifs les plus développés. Ils sont les seuls permettant d'échapper à la gravité terrestre car pouvant délivrer une poussée très importante. La réaction entre un carburant et un comburant, appelés ergols, produit des gaz sous très haute pression qui sont expulsés pour produire la force de poussée nécessaire et ainsi propulser la fusée. Cette technique de propulsion sera développée ci-dessous (voir III La propulsion chimique).

Il existe d'autres techniques pour propulser un engin dans le vide spatial. Le développement de systèmes propulsifs ne nécessitant pas d'ergols chimiques et ne s'appuyant pas sur la détente des gaz produits fait l'objet de nombreuses recherches. Parmi les différentes variantes qui existent, la plus connue est la propulsion électrique qui est utilisée pour accélérer des objets sur de très longues distances. Dans ces systèmes, l'énergie électrique est utilisée pour ioniser des atomes puis des champs électriques sont créés pour accélérer les ions jusqu'à leur éjection. Le plus développé est le propulseur ionique.

Les moteurs ioniques possèdent une vitesse d'éjection des gaz qui est largement supérieure (jusqu'à  $50 \text{ km s}^{-1}$ ) à ce que fournissent des moteurs classiques à propergols chimiques liquides (jusqu'à  $4500 \text{ m s}^{-1}$ ). Le temps de fonctionnement est également inégalable tout comme la consommation. Les poussées générées (entre 0.05 et 5 N) sont néanmoins trop faibles pour contrecarrer la résistance de l'air, d'autant plus que cette propulsion nécessite un vide poussé pour fonctionner. Seuls les sondes ou satellites peuvent donc utiliser cette technologie.

Des concepts plus marginaux comme la propulsion solaire ou nucléaire existent également. Dans le premier cas, les voiles solaires permettent d'exploiter les photons émis par le soleil (vents solaires) comme la voile d'un bateau sur l'océan. Dans le deuxième cas, un réacteur nucléaire avec un cœur d'uranium fissible est utilisé pour chauffer de l'hydrogène liquide et le porter à des températures très élevées. Les gaz générés seront éjectés à très grande vitesse. Cependant de nombreux risques découlent de l'utilisation de cette technologie (retombées radioactives et contamination de l'environnement des suites d'une explosion du lanceur) et celle-ci n'est que peu utilisée.

Les enjeux actuels du domaine spatial requièrent l'amélioration des performances des propulseurs. En effet, une réserve très importante de carburant est nécessaire car le rendement des moteurs est assez faible (beaucoup de carburant consommé pour une poussée relativement faible). C'est pourquoi environ 90% de la masse du lanceur au décollage est constitué du stockage des ergols. Afin d'améliorer la performance des lanceurs, il est donc nécessaire de développer des propergols plus performants que ceux actuellement disponibles afin d'optimiser au maximum le système. C'est pourquoi aujourd'hui de nombreuses recherches sont effectuées dans ce domaine. Dans la section suivante, des systèmes propulsifs radicalement différents pourront être comparés entre eux aux moyens de grandeurs caractéristiques des lanceurs.

## II. Critère de performance ( $I_{sp}$ ) et propriétés d'un propergol

Afin de mieux comprendre les propriétés essentielles dont dépendent les performances des ergols, la définition de grandeurs caractéristiques des systèmes propulsifs est requise. Pour cela, il est nécessaire de faire des approximations en raison de l'extrême complexité des différents phénomènes qui entrent en jeu lors du fonctionnement d'un moteur-fusée. L'aérodynamisme du lanceur, les stress structuraux auxquels il est soumis, ou encore les pertes de poussée liées aux frottements ne seront pas mentionnés.

Le but de cette section est de définir un paramètre permettant de comparer rapidement la performance des systèmes propulsifs dans des conditions simplifiées en nous concentrant sur les propergols. Au regard de ces approximations, les performances d'un lanceur sont étroitement liées à la poussée qu'il développe  $F$  (équation 1.1).

$$F = q_m \cdot v_e + (P_e - P_a)A_e \quad (1.1)$$

$F$  : poussée (N)

$q_m$  : débit massique des gaz éjectés ( $\text{kg s}^{-1}$ )

$v_e$  : vitesse d'éjection des gaz ( $\text{m s}^{-1}$ )

$P_e$  : pression en sortie de divergent (Pa)

$P_a$  : pression extérieure (atmosphérique) (Pa)

$A_e$  : section du flux de gaz ( $\text{m}^2$ )

Celle-ci dépend de grandeurs physiques intrinsèques telles que la géométrie de la tuyère et la nature du propergol utilisé. Elle dépend également d'un paramètre extrinsèque qui est la pression atmosphérique (liée à l'altitude) autour du propulseur. Le débit massique des gaz et la vitesse d'éjection ont chacun une influence d'ordre 1 sur la valeur de la poussée. Or, le débit massique des gaz éjectés dépend de la densité du propergol  $\rho$  (équation 1.2).

$$q_m = \rho \cdot A_e \cdot v_e \quad (1.2)$$

$\rho$  : densité du propergol

La densité  $\rho$  intervient dans le dimensionnement du lanceur. En effet, plus le propergol est dense, moins il nécessite de volume de réservoir pour être stocké. Le dimensionnement, et donc la masse du lanceur, est diminuée pour une performance équivalente. Afin d'améliorer les performances du système, il est donc nécessaire d'avoir un propergol dense. D'autres informations importantes peuvent-être obtenues de l'expression de la vitesse d'éjection  $v_e$  (équation 1.3).

$$v_e = \sqrt{\frac{k \cdot T_0}{M_0}} \quad (1.3)$$

$v_e$  : vitesse d'éjection des gaz ( $\text{m s}^{-1}$ )

$k$  : constante ( $\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ )

$T_0$  : température de combustion (K)

$M_0$  : masse molaire des produits gazeux ( $\text{kg mol}^{-1}$ )

Plus la température de combustion  $T_0$  est élevée plus la vitesse d'éjection des gaz  $v_e$  est grande. Or  $T_0$  est proportionnelle à l'enthalpie de formation du propergol. Celle-ci est directement liée à la structure du composé et aux énergies de liaisons qui le composent. Il est donc possible d'augmenter cette dernière en intégrant des fonctions énergétiques dans la

structure chimique du propergol. Néanmoins,  $T_0$  ne doit pas être trop élevée pour maintenir l'intégrité des matériaux qui composent la structure du lanceur.  $v_e$  est également inversement proportionnelle à la masse molaire des gaz éjectés  $M_0$ . Ainsi plus  $M_0$  est faible plus la vitesse d'éjection des gaz  $v_e$  est élevée. L'utilisation de propergols libérant des molécules de faibles masses molaires lors de leur combustion est donc conseillée et plus particulièrement les groupements polyazotés puisqu'ils génèrent majoritairement du  $N_2$  contrairement aux structures carbonées dont la combustion génère du  $CO/CO_2$ .

Lors d'une mission, il est important de connaître la poussée totale qu'est capable de fournir un moteur-fusée avec un chargement de propergol donné. Celle-ci est appelée impulsion totale et est notée  $I$  (équation 1.4).

$$I = F \cdot \Delta t = \int F \cdot dt = \int q_m \cdot v_{eq} \cdot dt = m \cdot v_{eq}, \text{ avec } v_{eq} = v_e \text{ quand } P_e = P_a \quad (1.4)$$

$I$  : impulsion totale ( $kg \cdot m \cdot s^{-1}$ )

$m$  : masse totale de propergol ( $kg$ )

La normalisation d'impulsion totale par le poids du propergol fournit l'impulsion spécifique, notée  $I_{sp}$  (équation 1.5).

$$I_{sp} = \frac{\text{Poussée totale}}{\text{Poids}} = \frac{I}{m \cdot g_0} = \frac{v_{eq}}{g_0} = \frac{F}{q_m \cdot g_0} \quad (1.5)$$

$I_{sp}$  : impulsion spécifique (s)

$F$  : poussée (N)

$q_m$  : débit massique des gaz éjectés ( $kg \cdot s^{-1}$ )

$g_0$  : l'accélération de la pesanteur terrestre ( $m \cdot s^{-2}$ )

L' $I_{sp}$  dépend de la poussée  $F$ , du débit massique des gaz éjectés  $q_m$  et de l'accélération de la pesanteur terrestre  $g_0$ . Elle est homogène à un temps et détermine la durée (le plus souvent exprimée en secondes) pendant laquelle 1 kg de propergol est capable de développer une force de 1 N dans le champ de gravité terrestre ( $g = 9.81 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$ ). L' $I_{sp}$  permet une comparaison rapide de différents systèmes propulsifs et de leur efficacité. Plusieurs valeurs d'impulsions spécifiques sont données à titre d'exemples dans le **Tableau 1.1**.

**Tableau 1.1.** Valeurs d' $I_{sp}$  de différents systèmes propulsifs\*

Système propulsif	$I_{sp}$ (s)
Propergol solide composite d'Ariane 5	265
Oxygène liquide/Hydrogène liquide	450
Propulsion nucléaire	850
Propulsion électrique	3000

\*L' $I_{sp}$  varie avec la pression atmosphérique (équation 1.1). Ces valeurs correspondent aux pressions atmosphériques auxquelles les propulseurs sont soumis lors de leurs missions (pression de 1 atm pour des propulseurs à propergols solides car ils servent le plus souvent au décollage ; calculées dans le vide pour des moteurs à biergols ou des propulseurs électriques).

Plus l'impulsion spécifique est élevée, plus le rendement du propergol est important. Il ne faut cependant pas confondre cette valeur avec la poussée. En effet, même si la propulsion chimique (plus particulièrement les propergols solides) possède une  $I_{sp}$  faible, c'est toutefois la seule possédant la poussée nécessaire pour arracher un lanceur du champ gravitationnel terrestre. C'est pourquoi elle fait l'objet de nombreuses recherches à travers le monde.

### III. La propulsion chimique

Un propergol (ergol pour la propulsion) est un corps dont la combustion libère une grande quantité d'énergie et un grand volume de gaz chauds.<sup>[1]</sup> En propulsion chimique, les carburants utilisés, se composent d'un ou plusieurs ergols et peuvent comporter différents additifs. La classification la plus répandue s'appuie sur leur état physique : liquide (cryogénique ou stockable) ou solide.

Les propergols solides seront décrits dans la section III.1, les liquides dans la section III.2. Les propergols hybrides, à l'interface des propergols liquides et solides, ne seront pas détaillés dans ce manuscrit.

#### III.1. Les propergols solides

Historiquement, la poudre noire (un mélange de salpêtre, de soufre et de charbon de bois) peut être vue comme le premier propergol solide. Il est admis que c'est en Chine vers le 9<sup>ème</sup> siècle que fut inventée la poudre à canon pour des fusées d'artifice avant d'être plus tard introduite en Europe.

En propulsion solide, le carburant est mélangé avec l'oxydant, en présence de liants, pour former une surface compacte (pain de poudre) qui est ensuite chargée avec une géométrie variable (en Figure 1.2 à la forme d'une étoile à quatre branches en son centre, voir coupe A-A'). Le dispositif est allumé à son sommet par un système pyrotechnique. La surface interne du bloc de propergol s'enflamme et la combustion se déroule idéalement en couches parallèles de l'intérieur vers l'extérieur. Les gaz produits sont évacués par la tuyère. Les propergols solides peuvent être classés en deux grandes familles en fonction de leur nature : les *propergols homogènes* (dits double-base) et les *propergols hétérogènes* (dits composites).

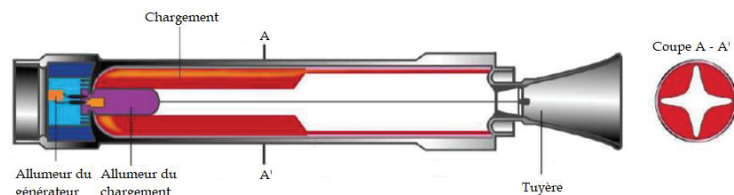


Figure 1.2. Exemple de moteur à propergol solide (crédit SNPE, Tautzia (2003) *A propos des matériaux énergétiques*)

Les *propergols homogènes* utilisent la nitroglycérine et la nitrocellulose comme ingrédients principaux. L'ajout d'additifs permet d'en moduler les propriétés, comme des stabilisants ou des plastifiants. Ils sont principalement utilisés dans les pistolets, mortiers, roquettes ou missiles.<sup>[1]</sup>

Les *propergols hétérogènes* sont principalement composés d'un mélange comprenant un oxydant tel que les nitrates ( $\text{KNO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ) ou les perchlorates ( $\text{NH}_4\text{ClO}_4$ ) et un réducteur tel que l'aluminium (Al). Un liant polymérique inerte ou énergétique, tel que les polybutadiènes (PBHT ou PBCT), est utilisé pour maintenir l'homogénéité du mélange. Tout comme pour propergols homogènes, il existe de nombreux additifs utilisés lors de la formulation permettant de moduler les propriétés mécaniques (plastifiant), thermiques et

énergétiques du propergol. Il est par exemple possible d'améliorer l'impulsion spécifique en augmentant le taux d'oxydant ou en incorporant de l'aluminium ou du magnésium pulvérulents dans les formulations. La performance de ce type de propergols est sensiblement plus grande que celle des propergols double-base. Les propergols solides sont employés pour fournir une forte impulsion au décollage. Ils sont utilisés dans les premiers étages et dans les boosters. A titre d'exemple, les étages d'accélération à poudre (EAP) d'Ariane 5 sont composés de 68% de perchlorate d'ammonium (PA), 18% d'aluminium et 14% de polybutadiène hydroxytélechélique (PBHT) (Figure 1.3). Chaque EAP est équipé d'un moteur MPS qui assure la propulsion du booster tout en délivrant au sol une poussée combinée de 1200 tonnes au décollage, soit 92% de la poussée totale du lanceur dans cette phase, permettant au lanceur de quitter l'atmosphère terrestre.

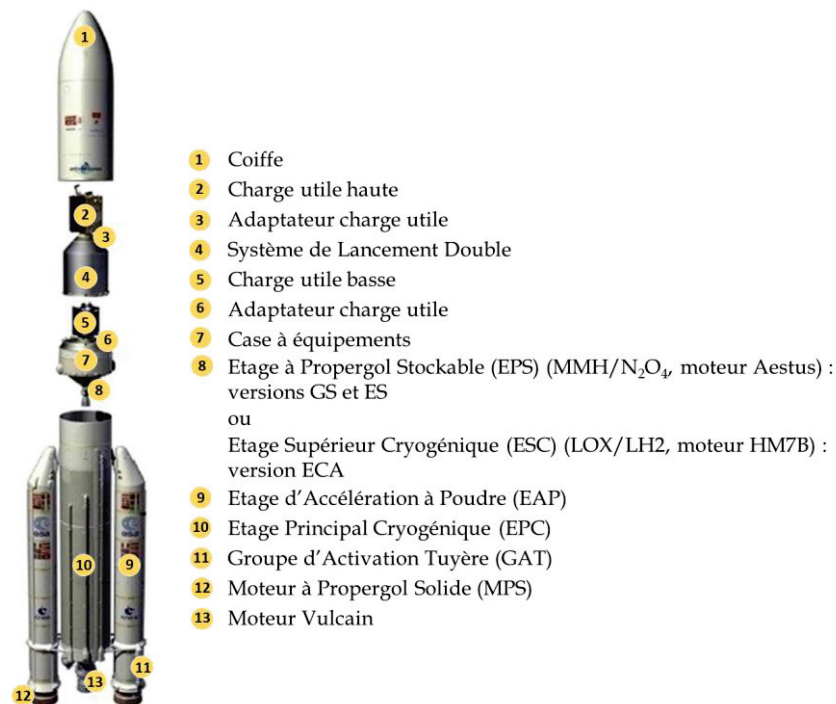


Figure 1.3. Vue éclatée du lanceur Ariane 5 (crédit ArianeGroup)

Les propergols solides présentent plusieurs avantages : ils fournissent une poussée très importante et ont une haute densité. Ils sont préférés aux propergols liquides en raison de leur plus faible coût, de leur grande fiabilité et leur facilité de mise en œuvre. Néanmoins, l'impossibilité de les éteindre une fois allumés et leur impulsion spécifique moyenne présentent des inconvénients majeurs.

### III.2. Les propergols liquides

Les propergols liquides peuvent être classés en deux catégories : les *monergols* et les *biergols*.

Les *monergols* sont des liquides dont la décomposition exothermique contrôlée se produit sans apport d'un autre composant. Ils sont particulièrement adaptés dans des environnements dépourvus d'oxygène. Ils présentent des énergies et des impulsions

spécifiques relativement basses et ne sont donc utilisés que dans des situations où la poussée requise est faible, par exemple dans de petits propulseurs multiaxiaux d'orientation de satellites. Il peut s'agir par exemple du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ou de l'hydrazine ( $N_2H_4$ ) qui sont décomposés sur lit catalytique (souvent à l'iridium).

Les *biergols* sont composés d'un carburant (réducteur) et d'un oxydant liquide, sont stockés dans des réservoirs séparés puis injectés, sous forme de fines gouttelettes, dans une chambre de combustion où ils entrent en contact et réagissent entre eux. Les gaz, produits par la réaction, s'échappent ensuite de la chambre de combustion par la tuyère (Figure 1.4). Certains biergols sont dits hypergoliques : ils s'embrasent spontanément lorsqu'ils entrent en contact, sans nécessiter de dispositif d'allumage.

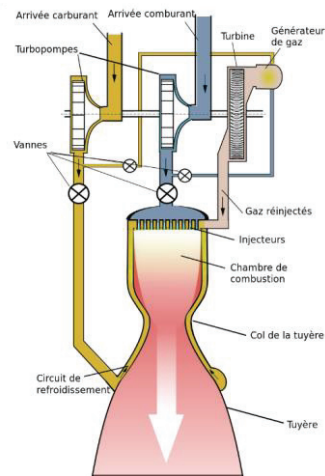


Figure 1.4. Exemple de moteur à propulsion liquide

Ils sont séparés en deux grandes familles : les biergols *stockables* et les biergols *cryogéniques*. Les biergols *stockables* sont liquides à température et pression ambiante. Il peut s'agir par exemple du mélange d'un oxydant tel que le peroxyde d'azote ( $N_2O_4$ ) avec un combustible réducteur (hydrazine ( $N_2H_4$ ), monométhylhydrazine (MMH), 1,1-diméthylhydrazine (UDMH) ou kérosène). Ils ont longtemps servi à propulser les premiers étages des fusées Ariane (1 à 4). Pour des raisons écologiques et réglementaires, ils ont été remplacés par le couple LOX/LH2 dans les lanceurs Ariane 5 et Ariane 6 (voir section IV. Ariane 6). La manipulation et le stockage des hydrazines sont des opérations difficiles et dangereuses en raison de la toxicité et de la volatilité de celles-ci. Ces composés ont été intégrés par l'Union Européenne dans la réglementation *Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals* (REACH). Aujourd'hui ces biergols stockables ont disparu du marché et seuls quelques lanceurs en sont encore pourvus, en particulier en Russie.

D'autre part, les biergols *cryogéniques*, sont gazeux dans les conditions normales de température et de pression, ce qui implique la nécessité de les liquéfier afin de remplir les réservoirs de façon plus optimale. Il s'agit par exemple du mélange oxygène liquide (LOX)/hydrogène liquide (LH2) refroidi à  $-250^\circ C$ , utilisé dans le moteur Vulcain du lanceur Ariane 5 (Figure 1.3) et dans la navette spatiale américaine. Cet étage est mis à feu dès le



décollage et assure seul la propulsion du lanceur durant la deuxième phase de vol après le largage des boosters (EAP) à 60 km d'altitude, au-dessus de l'océan.

Il existe également des combinaisons 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 recouru au couple LOX/kérosène. Néanmoins, le moteur-fusée Prometheus développé par ArianeGroup pour l'horizon 2030, prévoit de fonctionner à l'aide d'un mélange LOX/méthane.

Les biergols liquides cryogéniques présentent de nombreux intérêts : ils fournissent une impulsion spécifique importante ( $I_{sp}$  de 450 s pour le couple LOX/LH2 partiellement due à la faible masse molaire de la vapeur d'eau produite pendant la réaction (voir section II ci-dessus, équation 1.3)) et assurent un contrôle de la poussée par régulation du flux d'ergols envoyés dans la chambre de combustion. Cependant, la température à laquelle les ergols doivent être conservés pour rester liquides sur terre et la complexité du moteur présentent des inconvénients majeurs. De plus, la très faible densité de l'hydrogène liquide ( $\rho = 0.07$ ) en fait un problème majeur pour l'architecture du lanceur : de très grands réservoirs sont nécessaires.

#### IV. Ariane 6

Malgré son succès et sa position dominante dans le domaine des lancements de satellites sur orbite géostationnaire, Ariane 5 coûte très cher (160 M€) et ses parts de marché sont menacées par l'arrivée de nouveaux concurrents : SpaceX (USA) et Longue Marche (Chine) et par l'évolution du marché des satellites.

Ariane 6 est un lanceur européen de moyenne à forte puissance que l'ESA a soutenu financièrement pour remplacer la fusée Ariane 5 à partir de 2022 dans le but de réduire les coûts d'exploitation de 40% à 50% par rapport à cette dernière (10 vs 20 k\$ kg<sup>-1</sup> GTO pour A6 et A5 respectivement). Afin de répondre au mieux aux attentes, le nouveau lanceur pourra placer tout type de charge utile sur une orbite optimisée : orbite terrestre basse (LEO), géostationnaire (GTO) ou héliosynchrone (SSO) et cela lors d'une même mission avec un moteur réallumable (Figure 1.5).

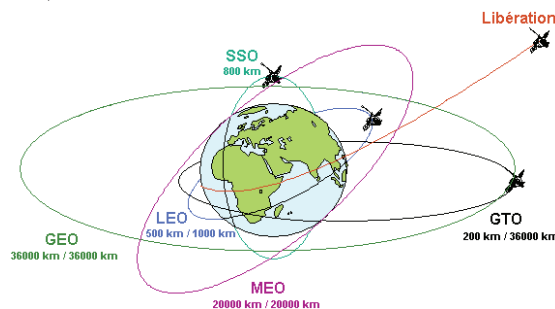


Figure 1.5. Représentation des principales orbites avec les altitudes du périgée/apogée (crédit CNES)

L'architecture finale (Figure 1.6), validée par l'ESA en décembre 2014, comporte :

- Un grand volume sous coiffe, permettant des lancements simples ou doubles ainsi que des missions plus complexes (mise en orbite de satellites à propulsion électrique ou lancement multiple de constellations) ;
- Un premier étage dérivé du premier étage de l'Ariane 5 ECA avec un moteur Vulcain identique ;
- Deux (A62) ou quatre (A64) propulseurs d'appoint à propergol solide de type P120 qui constituent également le premier étage du lanceur léger Vega-C (future version de Vega). Il s'agit d'un propulseur à enveloppe composite monobloc ;
- Un étage supérieur cryogénique propulsé par le nouveau moteur Vinci réallumable et équipé d'une tuyère fixe pour réduire les coûts.

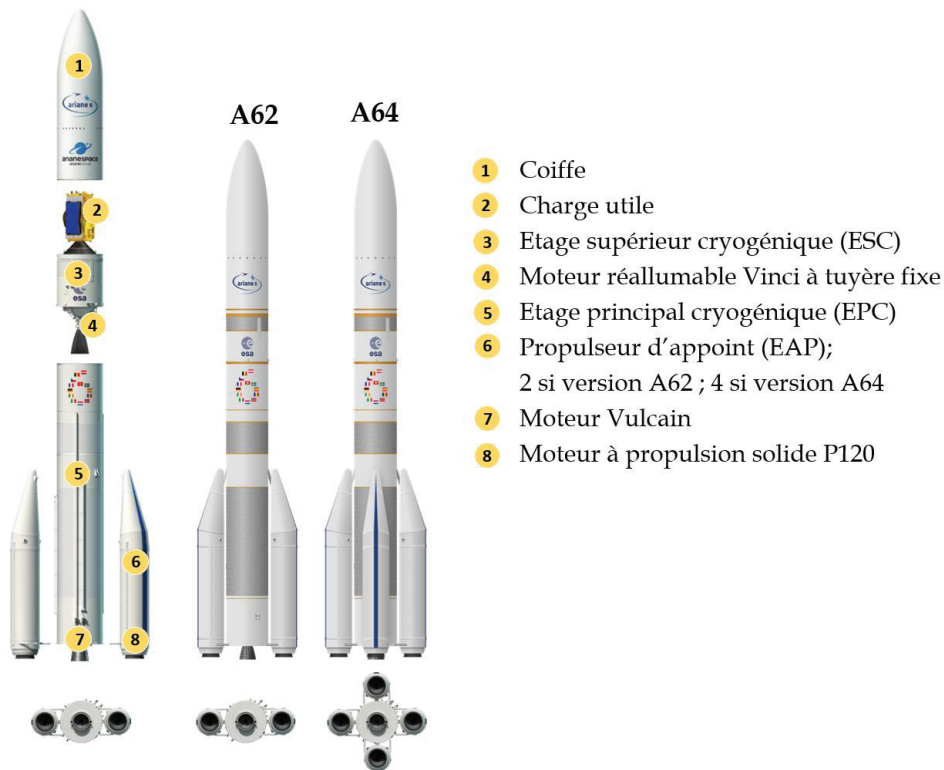


Figure 1.6. Architecture du lanceur Ariane 6 (crédit ArianeGroup, ESA)

Le lanceur se décline en deux versions, selon la mission visée : **Ariane 62** (A62, version légère de 530 t, coût de lancement de 70 M€) possédant 2 boosters et **Ariane 64** (A64, version lourde de 860 t, 115 M€) qui en possède 4. Selon la version, le lanceur a la capacité de placer sur GTO un ou deux satellites d'une masse totale de 5 ou 10.5 tonnes. La hauteur totale du lanceur est d'environ 70 mètres. Le premier lancement est prévu pour second trimestre de 2022.

## V. High Energy Density Materials (HEDM)

Une nouvelle famille de composés chimiques est envisagée afin d'accéder aux ergols du futur qui permettront un gain de performances et une réduction des coûts : les *High Energy Density Materials* (HEDM).

### V.1. Généralités

Il n'y a à l'heure actuelle pas de définition officielle des *High Energy Density Materials* (HEDM). Nous les définissons comme des composés qui permettraient un gain en performance significatif comparé aux propergols qui sont utilisés aujourd'hui en propulsion spatiale, présentant ainsi une rupture technologique (Figure 1.7). L'idéal serait de se diriger vers des composés ayant une densité similaire aux propergols solides (tels que le composite PBHT/PA/Al) et une impulsion spécifique équivalente ou supérieure aux propergols cryogéniques (tels que le mélange LOX/LH2).

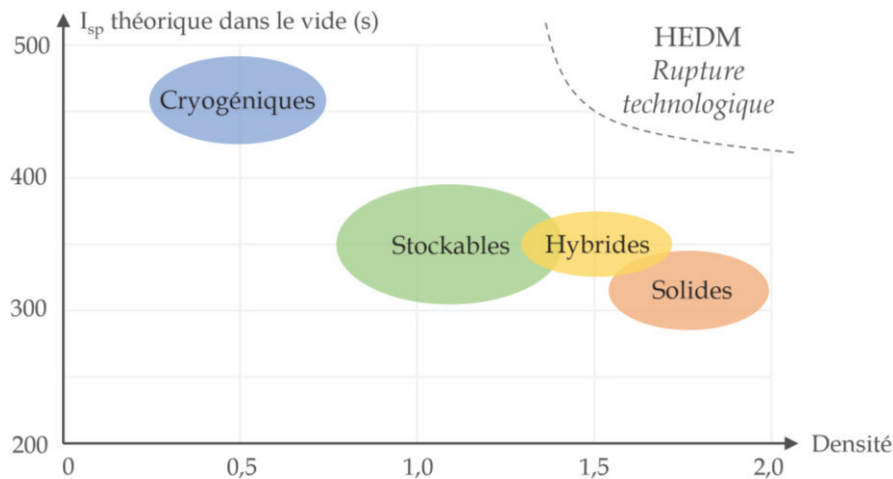


Figure 1.7.  $I_{sp}$  et densités de différents types de propergols. La zone de rupture technologique représente l'idéal à atteindre dans le développement de nouveaux HEDM

L'accès à des structures de type HEDM en rupture avec les technologies actuelles peut être réalisé en jouant sur divers paramètres comme :

- 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 linéaire).

Cependant, la conception de nouveaux HEDM ne se limite pas uniquement à une amélioration des valeurs d' $I_{sp}$  et de densité. Plusieurs propriétés doivent également être prises en compte telles que la sensibilité, la stabilité, la toxicité ou encore la température de combustion.

## V.2. HEDM polyazotés

Un rapide aperçu de la littérature montre un grand intérêt pour les enchaînements polyazotés dans l'élaboration de molécules énergétiques. Depuis quelques années, les composés polyazotés, voire strictement azotés de type  $(N-N)_n$  ( $n \geq 2$ ), sont au cœur du développement de nouveaux HEDM. Les études théoriques ont mis en évidence des molécules azotées avec une forte enthalpie de formation, de très fortes poussées et des impulsions spécifiques en rupture avec les technologies actuelles. Ce résultat peut être expliqué par les différences existantes entre les énergies de liaisons de l'azote et du carbone.

### V.2.A. Intérêt de l'azote dans l'élaboration de nouvelles structures énergétiques

Pour le carbone comme pour l'azote, les énergies internes des liaisons diatomiques homonucléaires augmentent avec l'ordre de liaison, passant de 83 à 194 kcal mol<sup>-1</sup> et de 38 à 226 kcal mol<sup>-1</sup> respectivement (Figure 1.8 A). En normalisant ces valeurs par le nombre de paires d'électrons engagées dans ces liaisons, deux profils opposés sont obtenus (Figure 1.8 B). Pour l'azote, les énergies normalisées augmentent avec l'ordre de liaison, passant de 38 à 75 kcal mol<sup>-1</sup> tandis que pour le carbone, elles évoluent de manière inversement proportionnelle, allant de 83 à 65 kcal mol<sup>-1</sup>.

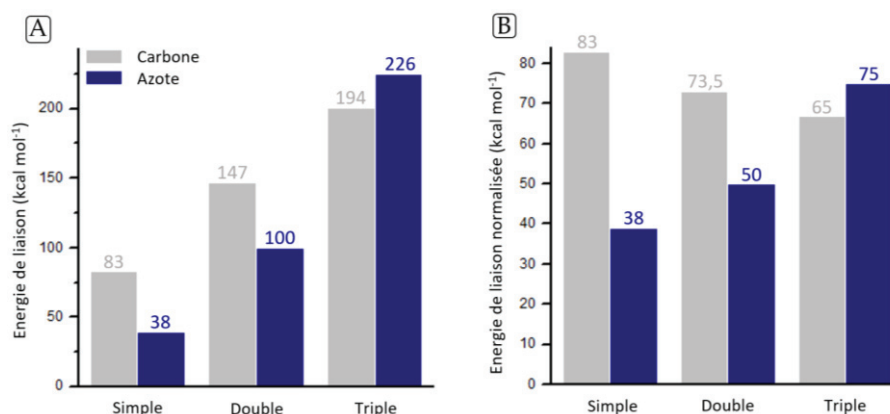


Figure 1.8. Energies internes des liaisons diatomiques homonucléaires (A) et normalisées par le nombre de paires d'électrons engagées (B) pour le carbone et l'azote, d'après Klapötke<sup>[2]</sup>

Ces données montrent que l'optimisation énergétique des paires électroniques pour le carbone est maximale pour une hybridation de type  $sp^3$ . L'hybridation  $sp$  est quant à elle la configuration électronique optimale de l'azote. En conséquence, le carbone préfère former des composés avec pour la plupart des liaisons C-C simples, alors que l'azote préfère être sous la forme  $N \equiv N$ . Ce résultat est cohérent avec l'abondance du diazote ( $N \equiv N$ ) dans l'atmosphère terrestre. Ces valeurs montrent également que les composés azotés les plus à même de libérer une grande quantité d'énergie, sont ceux qui possèdent des liaisons N-N à caractère simple ou double. Ainsi, le passage d'une liaison azotée N-N simple à une liaison azotée  $N \equiv N$  triple est très favorable énergétiquement. De plus, dans le cas de l'azote, les différences d'énergies sont plus importantes que le carbone, ce qui indique un stockage d'énergie potentiel plus élevé.

L'objectif lors de la conception de nouveaux ergols polyazotés consiste donc à maximiser le nombre de liaisons N-N simples ou doubles au sein d'une même structure, si possible cyclique (énergie supplémentaire liée à la tension de cycle), et à diminuer au maximum le taux de carbone tout en maximisant celui de l'hydrogène (ce qui permettrait de diminuer la masse des gaz éjectés voir équation 1.3 section II ci-dessus).

### V.2.B. Cibles et performances

Les calculs préliminaires ont permis au CNES et à ArianeGroup de définir des structures d'intérêt polyazotées possédant les caractéristiques théoriques souhaitées (dont  $I_{sp}$ ) (Figure 1.9). Les impulsions spécifiques sont calculées dans le vide. Le pourcentage de  $N_2O_4$  nécessaire pour obtenir ces valeurs d' $I_{sp}$  est également indiqué. Les meilleures performances sont obtenues pour les composés contraints (cycliques) qu'ils soient strictement azotés ou non ( $N_8$ ,  $N_4$ ,  $N_3H_3$ ,  $N_4H_4$  et  $N_5H_5$ ). Pour les quatre premières structures, un oxydant tel que le  $N_2O_4$  n'est pas nécessaire. Ces composés peuvent donc théoriquement être utilisés comme additifs dans des formulations ou comme monergol. C'est leur décomposition qui fournira une importante quantité d'énergie.

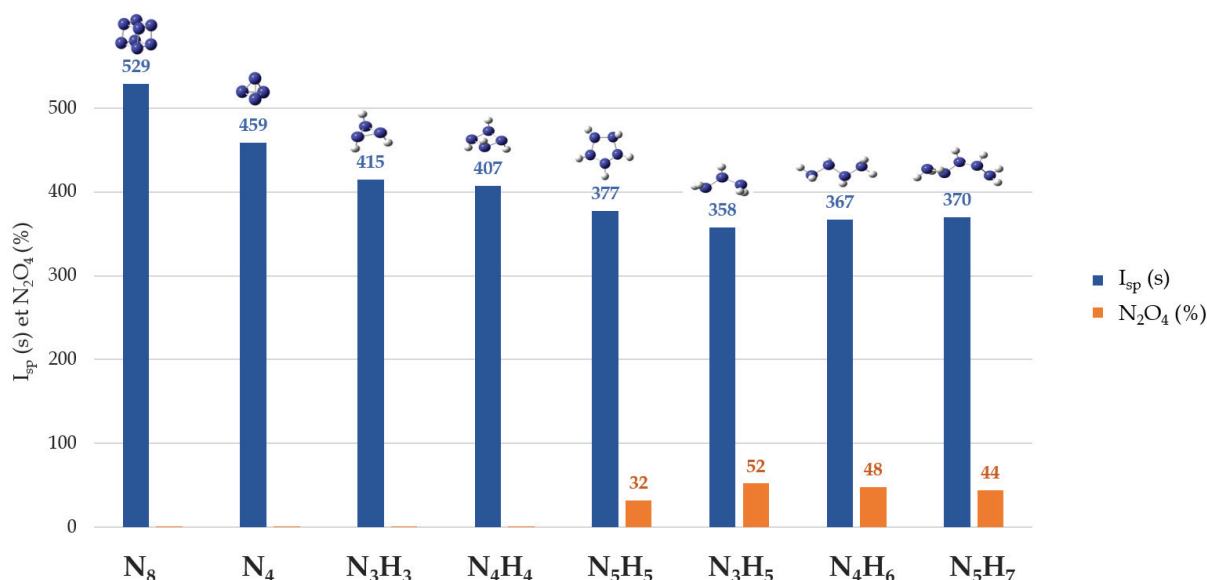


Figure 1.9. Impulsions spécifiques calculées dans le vide ( $I_{sp}$ ) et pourcentage de  $N_2O_4$  requis pour différentes cibles HEDM polyazotées

Ces structures présentent un gain de performances d'environ 50% par rapport au propergol composite d'Ariane 5 (PBHT/PA/Al,  $I_{sp} = 265$  s). Les composés linéaires possèdent des  $I_{sp}$  moins élevées que leurs analogues cycliques mais gardent des valeurs théoriques très correctes d'environ 365 s.

Certaines cibles ne sont pas décrites à ce jour et ne sont pas accessibles avec les moyens actuels de la chimie organique. En effet, les deux premières structures (octaazacubane  $N_8$  et tétrazatétrahédrane  $N_4$ ) représentent des cibles à très long terme. Ces deux composés sont des allotropes hypothétiques de l'azote. De nombreux calculs montrent que ces molécules seraient métastables si elles parviennent à être synthétisées et piégées.<sup>[3,4]</sup> Cependant, il y a encore de nombreuses controverses à l'heure actuelle concernant la barrière d'énergie à franchir pour

décomposer ces espèces. En effet, ces valeurs dépendent de la précision des calculs effectués ainsi que du chemin réactionnel supposé.<sup>[5]</sup> Le phosphore tétraédrique  $P_4$  est connu depuis longtemps comme la forme stable du phosphore qui se dissocie en  $P_2$  seulement à très haute température. Contrairement à cet atome, la forme la plus stable de l'azote est l'espèce diatomique  $N_2$  et non pas sa forme tétraédrique  $N_4$  comme nous l'avons déjà vu dans la section précédente (V.2.A Intérêt de l'azote dans l'élaboration de nouvelles structures énergétiques).<sup>[6,7]</sup> Cet état de fait s'explique de la même manière que pour le carbone : les énergies internes des liaisons P-P normalisées par le nombre de paires d'électrons engagées évoluent de manière inversement proportionnelle, allant de 50 à 39 kcal mol<sup>-1</sup>. L'optimisation énergétique des paires électroniques pour le phosphore est maximale pour une hybridation de type  $sp^3$  tandis que celle de l'azote est optimale en hybridation  $sp$ .

Les structures  $N_3H_3$  et  $N_4H_4$ , que l'on nomme communément triaziridine et tétrazétidine (Figure 1.10), représentent des objectifs à plus court terme (5-10 ans). L'objectif est donc de développer des voies d'accès conduisant à ces deux structures *via* des méthodologies originales de création de liaisons N-N.

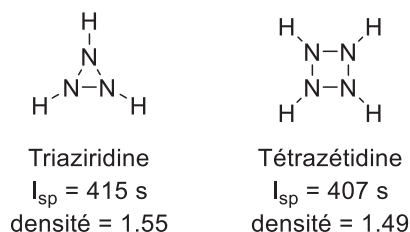


Figure 1.10. Cibles d'intérêt polyazotées : triaziridine et tétrazétidine. Valeurs de densité calculées par dynamique moléculaire *ab initio* (logiciel CP2K).

### V.3. Une chimie peu référencée

Comme mentionné précédemment, toutes les cibles définies par la chimie théorique ne sont malheureusement pas décrites à ce jour et ne sont pas accessibles avec les moyens et les connaissances dont nous disposons actuellement en chimie de synthèse. Les calculs préliminaires ont permis de définir des structures ne prenant en compte que les contraintes quantiques. Cependant, la chimie de laboratoire est bien plus restrictive. En effet, la réactivité de l'atome d'azote n'est pas aussi référencée que celle du carbone et très peu de similitudes existent entre ces deux atomes. Les moyens mis à disposition pour la synthèse de molécules organiques carbonées ne sont malheureusement pas automatiquement transférables à des molécules polyazotées. La synthèse de ces cibles représente un véritable défi et les méthodes d'analyses de tels composés sont encore très peu accessibles, voire inexistantes. Ces synthèses impliqueront probablement des intermédiaires inconnus dont la stabilité pourra s'avérer contraignante. C'est pourquoi il est nécessaire de développer une nouvelle chimie propre à la réactivité de l'atome d'azote ainsi que de nouvelles méthodologies de formation de liaisons N-N pour accéder aux structures souhaitées. L'étude et la compréhension de la réactivité et de la stabilité des divers composés formés seront des atouts majeurs dans l'élaboration d'édifices polyazotés.



## VII. Références bibliographiques

- [1] J. P. Agrawal, *High Energy Materials: Propellants, Explosives and Pyrotechnics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [2] A. J. Bellamy, E. F. C. Byrd, R. D. Chapman, H. Gao, T. M. Klapötke, W. D. Mattson, D. T. Meshri, B. M. Rice, J. M. Shreeve, R. P. Singh, S. Zeman, *High Energy Density Materials*, Springer Verlag, Berlin, **2007**.
- [3] M. M. Francl, J. P. Chesick, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 526–528.
- [4] W. J. Lauderdale, J. F. Stanton, R. J. Bartlett, *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1173–1178.
- [5] B. Steele, Computational Discovery of Energetic Polynitrogen Compounds at High Pressure, Graduate Theses and Dissertations, University of South Florida, **2018**.
- [6] M. F. Guest, I. H. Hillier, V. R. Saunders, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2 Mol. Chem. Phys.* **1972**, *68*, 2070–2074.
- [7] P. Jerabek, G. Frenking, *Theor. Chem. Acc.* **2014**, *133*, 1447.





**Chapitre 2** - Synthèse de composés cycliques saturés à 4 atomes d'azote consécutifs : accès aux tétrazétidines *via* les tétrazolidinones



<b>CHAPITRE 2 - SYNTHÈSE DE COMPOSÉS CYCLIQUES SATURÉS À 4 ATOMES D'AZOTE CONSECUTIFS : ACCÈS AUX TETRAZÉTIDINES VIA LES TETRAZOLIDINONES .....</b>	<b>37</b>
I. BIBLIOGRAPHIE .....	41
<i>I.1. Tétrazanes</i> .....	41
<i>I.2. Etat de l'art sur les tétrazétidines</i> .....	44
<i>I.3. Etat de l'art sur les tétrazolidinones</i> .....	46
II. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE AU LABORATOIRE .....	49
III. TRAVAUX ANTERIEURS RÉALISÉS AU LHCEP .....	50
<i>III.1. Agrafe soufrée</i> .....	50
<i>III.2. Synthèse de tétrazolidinones - agrafe carbonée</i> .....	51
IV. SYNTHÈSE D'UNE TETRAZOLIDINONE AVEC GROUPEMENTS BENZYLES - TRAVAUX DE THÈSE .....	53
<i>IV.1. Voie A : benzylhydrazine</i> .....	53
IV.1.A. Réactivité avec le triphosgène .....	54
IV.1.B. Réactivité avec le Boc <sub>2</sub> O .....	55
IV.1.C. Réactivité avec le CDI .....	56
<i>IV.2. Voie B : Boc-benzylhydrazine</i> .....	57
IV.2.A. Réactivité avec le CDI .....	57
IV.2.B. Réactivité avec le DSC .....	58
IV.2.C. Réactivité avec le triphosgène .....	58
IV.2.D. Identification d'un sous-produit tétrazolone .....	59
IV.2.E. Tentatives de déprotection .....	61
V. SYNTHÈSE D'UNE TETRAZOLIDINONE AVEC GROUPEMENTS SEM - POURSUITE DES TRAVAUX AU LABORATOIRE .....	62
<i>V.1. Voie A : N-aminophthalimide</i> .....	62
<i>V.2. Voie B : hydrazine Boc-Cbz</i> .....	63
VI. INTRODUCTION D'UNE AGRAFE SOUFRÉE .....	65
VII. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	66
VIII. PARTIE EXPERIMENTALE .....	68
IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	79



Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, et contrairement au carbone, la caténation des atomes d'azotes est défavorable. C'est pourquoi il n'est pas étonnant que peu d'exemples d'enchaînements polyazotés saturés soient rapportés dans la littérature. Un résumé de l'état de l'art des tétrazanes, tétrazétidines et tétrazolidines est abordé ci-dessous.

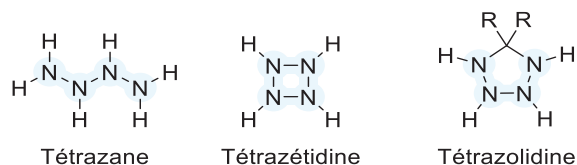


Figure 2.1. Exemples d'enchaînements polyazotés saturés à 4 atomes d'azote

## I. Bibliographie

### I.1. Tétrazanes

Les tétrazanes, analogues linéaires des tétrazétidines, également appelés 1,2-diaminohydrazines, comportent un enchaînement linéaire de trois liaisons  $\sigma$  N-N (Figure 2.1). Il n'existe que très peu de méthodes pour accéder aux tétrazanes. La principale consiste en la dimérisation de radicaux captodatifs dérivés d'hydrazines, qui ne fournit que des tétrazanes symétriques. Ces radicaux peuvent être générés par thermolyse ou photolyse de différents substrats.

Un premier exemple décrit en 1967 la dimérisation de dérivés d'UDMH.<sup>[1]</sup> En présence de chlorure de soufre, un radical hydrazyle est formé et sa dimérisation conduit au tétrazane correspondant (Schéma 2.1). En 1990, certains de ces tétrazanes (R = Me et Ph) ont été obtenus par oxydation électrochimique à partir des hydrazines correspondantes.<sup>[2]</sup>

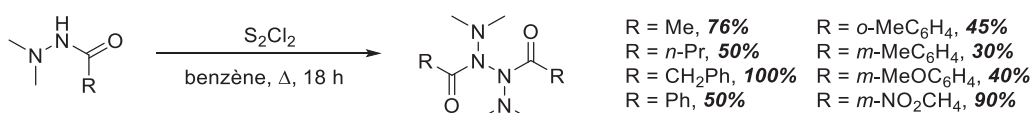


Schéma 2.1. Dimérisation radicalaire d'hydrazines par thermolyse

En 1975, Baigrie *et al.* décrivent une stratégie d'accès à des tétrazanes par dimérisation radicalaire d'azos dicarboxylates.<sup>[3]</sup> Par thermolyse dans le benzène, le peroxyde de benzoyle se rompt de manière homolytique pour donner un radical phényle qui s'additionne sur l'azo pour former un intermédiaire radicalaire captodatif dont la dimérisation conduit à un tétrazane (Schéma 2.2).

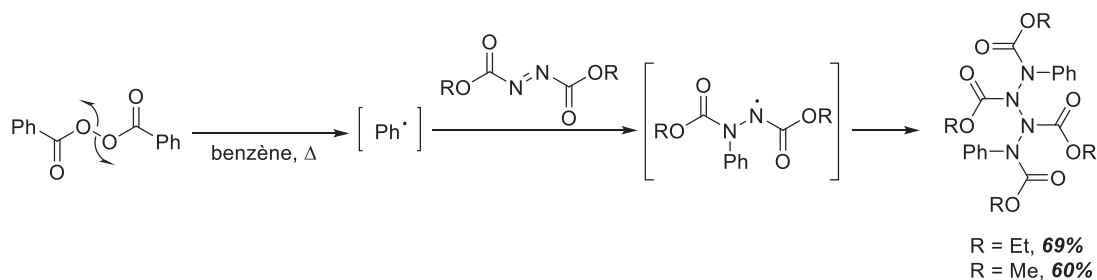


Schéma 2.2. Dimérisation radicalaire d'azos par thermolyse

La génération de radicaux par voie photochimique a été employée par Barton *et al.* en 1988 pour synthétiser des tétrazanes.<sup>[4]</sup> Les auteurs mettent en évidence la réactivité du DEAD vis-à-vis d'un dérivé de 2-thiopyridone. Après une activation de l'azo, une pyridine N-oxyde est formée. L'irradiation de ce composé conduit à la formation de deux radicaux par rupture homolytique de la liaison S-N. La dimérisation du radical hydrazyle permet d'obtenir divers tétrazanes avec des rendements de 64 à 72% (Schéma 2.3).

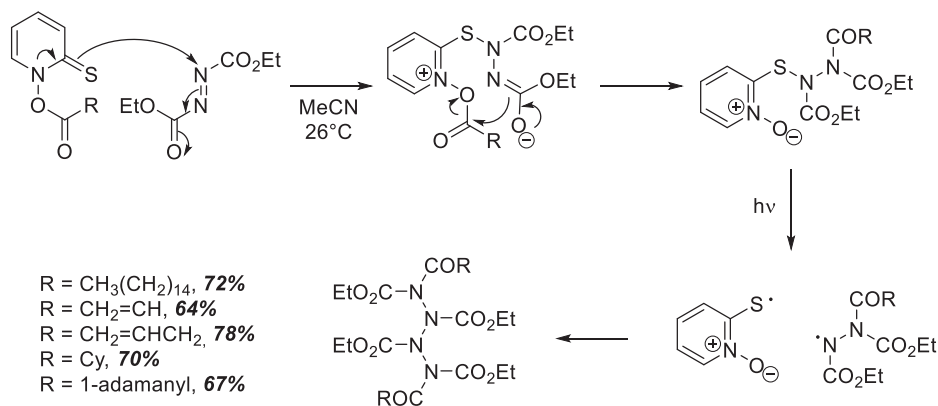


Schéma 2.3. Synthèse de tétrazanes par génération de radicaux sous irradiation

Shreeve *et coll.* ont également travaillé sur la synthèse de tétrazanes par irradiation dans les années 90.<sup>[5]</sup> La réactivité d'hydrazines perfluorées en présence de trifluoroacétonitrile fournit après irradiation, d'une part une triazone, issue de l'insertion de CF<sub>3</sub>CN dans la liaison N-Cl et d'autre part le dimère de l'hydrazine comme produit majoritaire suite à la rupture de la liaison N-Cl (Schéma 2.4).

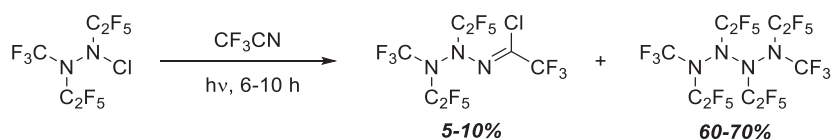


Schéma 2.4. Formation de tétrazanes en présence de trifluoroacétonitrile sous irradiation

Quelques années plus tard, ces mêmes auteurs synthétisent de nouveaux tétrazanes perfluorés et parviennent à obtenir une preuve structurale de la formation d'une de ces structures (tétrazane hexakis(trifluorométhyle)) par diffraction des rayons X (Schéma 2.5).<sup>[6,7]</sup>

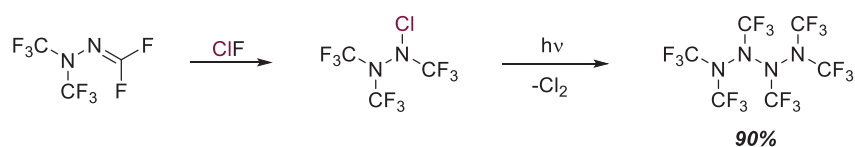
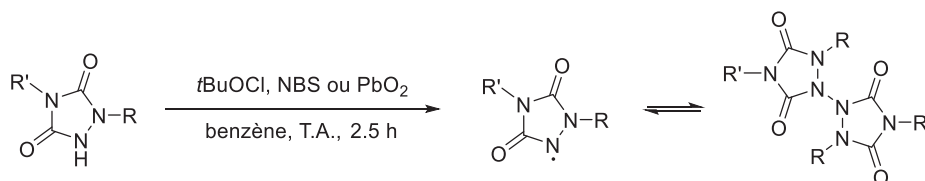
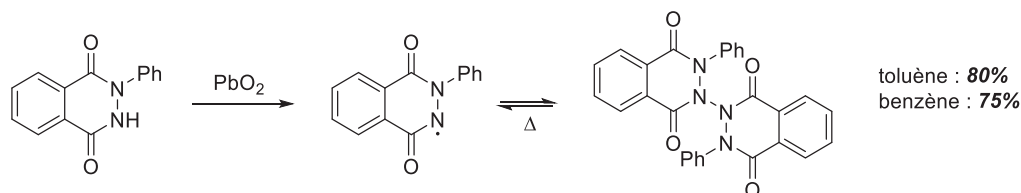


Schéma 2.5. Synthèse du tétrazane hexakis(trifluorométhyle)

Des radicaux peuvent aussi être générés avec des oxydants comme *t*BuOCl, NBS ou PbO<sub>2</sub>. Ainsi, Pirkle et Gravel ont dimérisé des radicaux persistants d'urazoles pour former des tétrazanes.<sup>[8]</sup> En solution un équilibre existe entre ces deux espèces. Les rendements ne sont pas précisés (car assez faibles) mais les auteurs constatent que les réactions avec le dioxyde de plomb sont plus sélectives (Schéma 2.6).

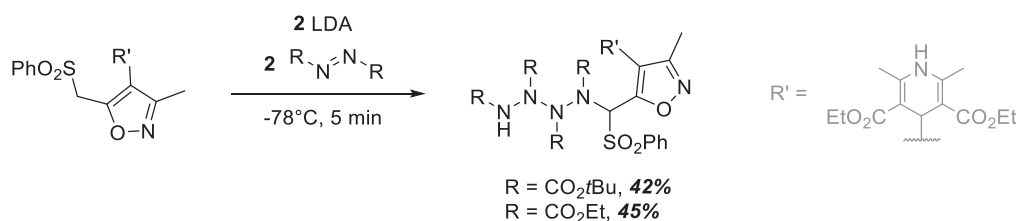

**Schéma 2.6.** Dimérisation d'urazoles par oxydation chimique

De la même manière, Kluge *et al.* ont utilisé le dioxyde de plomb pour dimériser un dérivé de phtalhydrazide dans deux solvants différents (benzène et toluène). Le dimère est isolé avec de bons rendements (Schéma 2.7).<sup>[9]</sup>

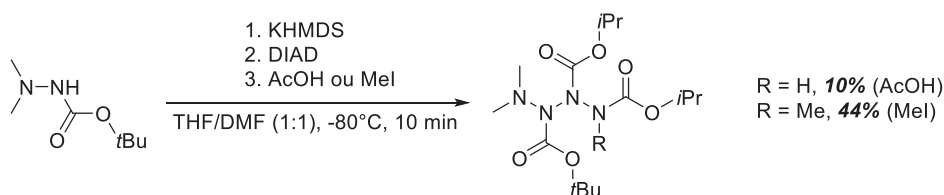

**Schéma 2.7.** Dimérisation d'un dérivé de phtalhydrazide par oxydation au PbO<sub>2</sub>

La synthèse des tétrazanes est donc majoritairement basée sur la combinaison de fragments N-N (hydrazines, hydrazones, hydrazides) par voie chimique, photochimique ou électrochimique. Cependant, il est aussi possible de former ces polyazanes par addition de nucléophiles sur des composés azoïques.<sup>[10]</sup>

En 1993, Natale rapporte que l'addition nucléophile séquentielle d'un anion  $\alpha$ -sulfonyle sur deux équivalents d'un azo dicarboxylate fournit des tétrazanes dissymétriques (Schéma 2.8).<sup>[11]</sup>


**Schéma 2.8.** Synthèse de tétrazanes dissymétriques par addition nucléophile aux composés azoïques

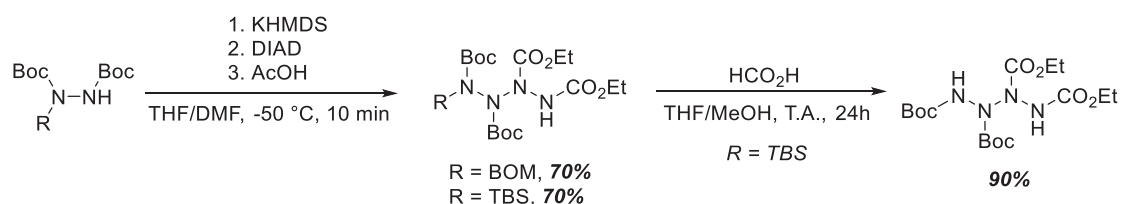
De la même manière, plusieurs tétrazanes non symétriques ont été préparés récemment au laboratoire par addition d'une hydrazine sur des composés azoïques.<sup>[12]</sup> La 1,1-diméthylhydrazine protégée par un groupement Boc a été déprotonée par le bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDS) dans un mélange THF/DMF à -80°C ; l'amidure d'hydrazine généré réagit avec l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD), avant que l'anion formé ne soit quenché à basse température avec de l'acide acétique (Schéma 2.9).


**Schéma 2.9.** Synthèse de tétrazanes dissymétriques au LHCEP



Le tétrazane R = H a été obtenu avec un rendement faible de 10%. Il est instable et se décompose rapidement à température ambiante. La méthylation de la position NH terminale a été réalisée en piégeant l'anion intermédiaire à basse température avec du MeI. De manière satisfaisante, le tétrazane R = Me a ainsi été obtenu avec un rendement de 44%, et s'est avéré bien plus stable que son analogue non méthylé, ce qui laisse supposer que l'azote terminal non protégé joue un rôle dans le mécanisme de dégradation de ces tétrazanes.

En utilisant des hydrazines protégées par divers groupements, d'autres tétrazanes ont été obtenus avec de très bons rendements (70%). Un tétrazane inédit avec deux extrémités non protégées, dont la structure a été confirmée par diffraction des rayons X, a été obtenu par déprotection du groupement TBS en présence d'acide formique (**Schéma 2.10**).



**Schéma 2.10.** Synthèse de tétrazanes dissymétriques ; accès aux tétrazanes bis-NH

## I.2. Etat de l'art sur les tétrazétidines

La tétrazétidine est un composé inorganique cyclique contenant 4 atomes d'azote et 4 atomes d'hydrogène (**Figure 2.1**). Son isomère de constitution linéaire et insaturé  $\text{H}_2\text{N}-\text{N}=\text{N}-\text{NH}_2$ , appelé tétrazène, a été pour la première fois isolé en 1975 par Wiberg *et al.* à  $-78^\circ\text{C}$ .<sup>[13]</sup> Ce composé strictement hydrogénoazoté, s'avère instable et détone à  $0^\circ\text{C}$  sous sa forme solide. Il en sera sûrement de même pour le cycle à 4 atomes d'azote et sa synthèse représente donc un réel défi en chimie organique. C'est pourquoi, de nombreuses études théoriques sur la tétrazétidine ont été réalisées et sont disponibles dans la littérature.<sup>[14-16]</sup>

Des données telles que la stabilité relative des différents isomères, l'affinité protonique, les fréquences vibrationnelles ou encore les chaleurs de formation sont disponibles. Ainsi, la chaleur de formation de l'isomère de plus basse énergie, où les quatre atomes d'hydrogène sont décalés autour d'un cycle légèrement courbé (**Figure 2.2**), a été évaluée à environ  $520 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>[14,17]</sup> Cette valeur est bien plus élevée que celle de l'analogue linéaire (tétrazane) qui est de  $293 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Cela s'explique de deux manières : l'énergie supplémentaire apportée par la tension de cycle (qui a été évaluée à environ  $140 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>[14,17,18]</sup> ainsi que l'absence de deux atomes d'hydrogène, présents sur la version linéaire saturée (et donc la formation de deux liaisons N-H supplémentaires qui intervient dans le calcul de l'énergie de formation).



**Figure 2.2.** Structure de l'isomère  $\text{N}_4\text{H}_4$  le plus stable

Seules quelques preuves indirectes et hypothétiques de l'existence de ces composés cycliques sont disponibles. En 1982, le groupe de Prinzbach utilise des squelettes carbonés rigides comportant deux motifs azo spatialement proches, qui en principe, devraient effectuer une cycloaddition [2+2] lors d'une photoexcitation. Le problème majeur de cette stratégie est l'extrusion facile de N<sub>2</sub>. La formation d'une tétrazétidine comme intermédiaire réactionnel lors de la photocycloaddition est supposée lorsqu'un des groupements fonctionnels est remplacé par un azoxy (Schéma 2.11).<sup>[19]</sup> De nombreuses tentatives de cyclisation faisant appel à des substrats rigides différents ont été réalisées, cependant aucun composé cyclique n'a pu être directement observé ou isolé.<sup>[20-22]</sup>

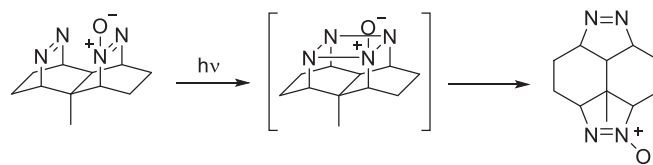


Schéma 2.11. Formation supposée d'une tétrazétidine lors d'une réaction de photocycloaddition

De même, en 1988 en se basant sur l'analyse cinétique d'un intermédiaire transitoire formé lors de la photoisomérisation d'un azobenzénophane, le groupe de Rau a émis l'hypothèse de l'existence du cycle à 4 puisque aucune preuve infirmant la formation de la tétrazétidine n'a été trouvée et que cette dernière structure semble la plus probable (Schéma 2.12).<sup>[15]</sup>

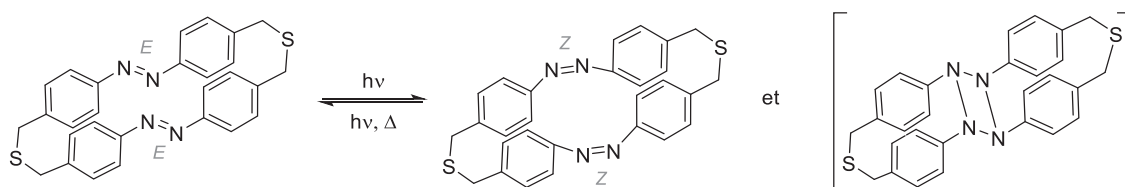


Schéma 2.12. Formation d'une tétrazétidine lors de la photoréaction d'un azobenzénophane

Ce même groupe a synthétisé quelques années plus tard d'autres azobenzénophanes plus solubles. Ils ont toutefois suggéré que ce type de structures plus rigides empêchait sûrement la formation de tétrazétidines (Figure 2.3).<sup>[23]</sup>

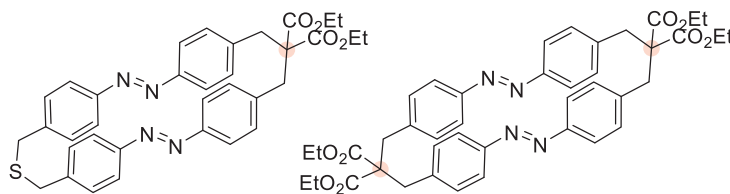


Figure 2.3. Structures d'azobenzénophanes rigides

En 2012, Camp *et al.* montre qu'il est possible d'obtenir une tétrazétidine sous la forme d'un radical cation (A, Schéma 2.13).<sup>[24]</sup> De la triphénylphosphine s'additionne sur l'oxygène du carbonyle d'un azo dicarboxylate, selon une réactivité contraire à la réaction de Mitsunobu. L'oxydation de la bétaine formée par deuxième équivalent de DIAD ou DEAD puis l'addition d'un troisième équivalent d'azo conduit à un intermédiaire cyclique. Les auteurs effectuent un suivi de la réaction par résonance paramagnétique électronique (RPE) et parviennent à

identifier un signal à 9 pics qui correspondrait soit à un radical cation de la tétrazétidine (A) soit à un radical cation carbénoïde (B) (Schéma 2.13). Ce radical est stable en présence de triéthylamine environ 3 h à température ambiante. Nous n'avons cependant pas réussi à reproduire ce résultat au laboratoire et confirmer la formation du cycle à 4 par cette méthode.

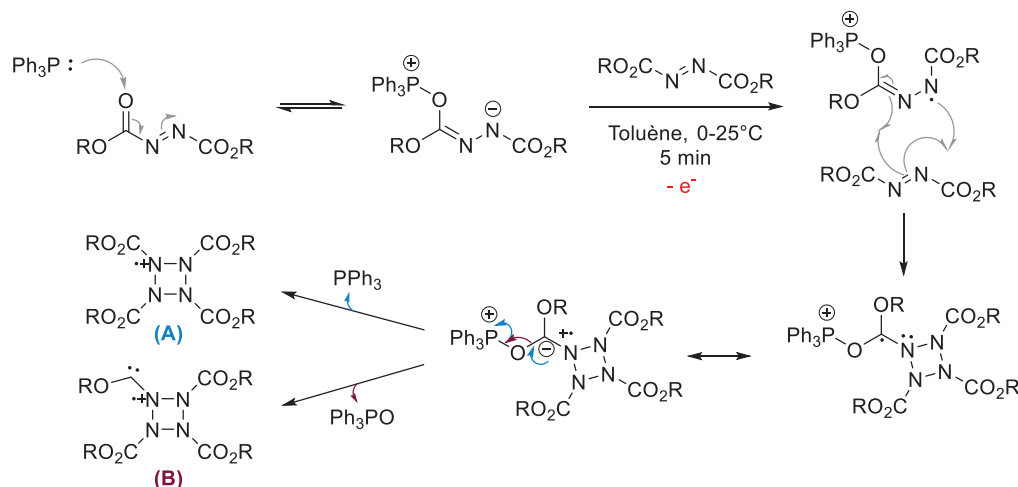


Schéma 2.13. Mécanisme proposé par Camp *et al.* pour la formation d'une tétrazétidine radical cation<sup>[24]</sup>

### I.3. Etat de l'art sur les tétrazolidines

L'état de l'art des systèmes cycliques à 4 atomes d'azote étant très succinct, nous nous sommes intéressés à des systèmes cycliques supérieurs saturés qui pourraient être considérés comme de potentiels précurseurs de tétrazétidines. L'objectif est de déduire de ces structures modèles des informations telles que l'existence et stabilité de ce type de composés. Nous nous sommes intéressés à des hétérocycles saturés à 5 atomes comprenant 4 atomes d'azotes consécutifs. Ces composés sont appelés tétrazolidines (Figure 2.4) et sont relativement peu décrits dans la littérature, contrairement à leurs analogues insaturés du type tétrazoles.

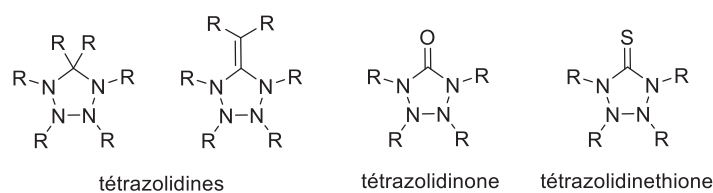


Figure 2.4. Exemples de quelques tétrazolidines

En 1984, Stang a montré qu'il était possible d'obtenir une tétrazolidine lors de la réaction d'un carbène en présence d'un excès d'azo aromatique électrodéficient avec un rendement de 10 - 15% (Schéma 2.14). Ce type de composé a également été obtenu par l'oxydation quantitative de la bis-hydrazine correspondante en présence d'eau de Javel.<sup>[25]</sup> L'obtention de tétrazolidines reste néanmoins très dépendante de la nature des substituants.

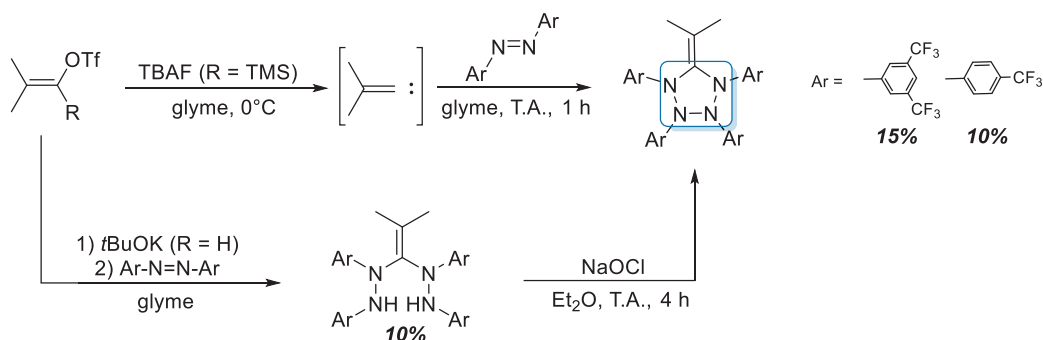


Schéma 2.14. Tétrazolidines par le groupe de Stang

L'équipe d'Ando a obtenu une tétrazolidine avec un rendement de 12% comme sous-produit d'une réaction d'addition 1,3-dipolaire entre le 2-alkylidène-1,3-oxathiole et le 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione (PTAD) (Schéma 2.15).<sup>[26]</sup>

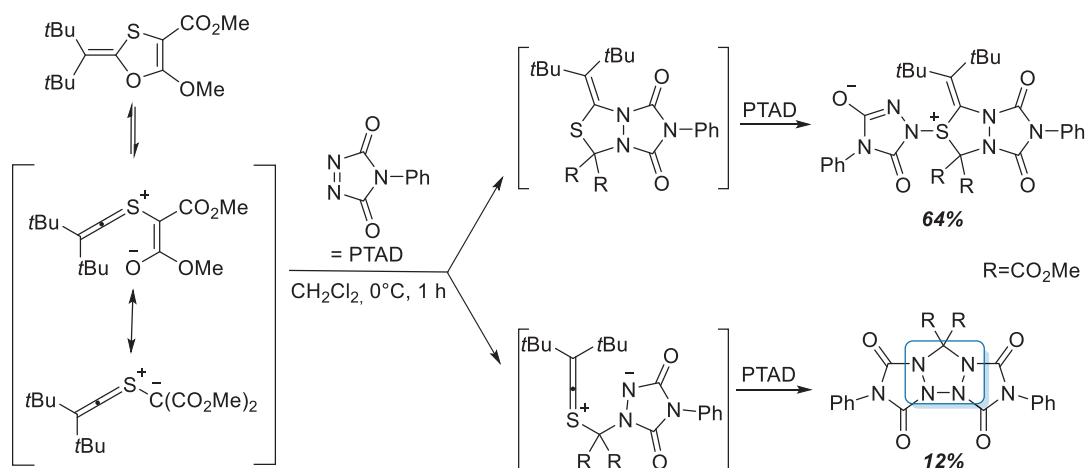


Schéma 2.15. Tétrazolidine par l'équipe d'Ando

Des carbanions générés par du LDA peuvent s'additionner sur des azos comme le DEAD pour former des composés à 4 atomes d'azote. Dans cet exemple de 1993, Natale *et coll.* mettent en évidence la formation de deux produits contenant chacun 4 azotes : un tétrazane et une tétrazolidine. L'analyse par spectrométrie de masse montre la disparition du groupement soufré sur un des deux produits. Il est donc postulé que la tétrazolidine est formée par cyclisation intramoléculaire et départ du groupement  $\text{SO}_2\text{Ph}$  (Schéma 2.16).<sup>[11]</sup>

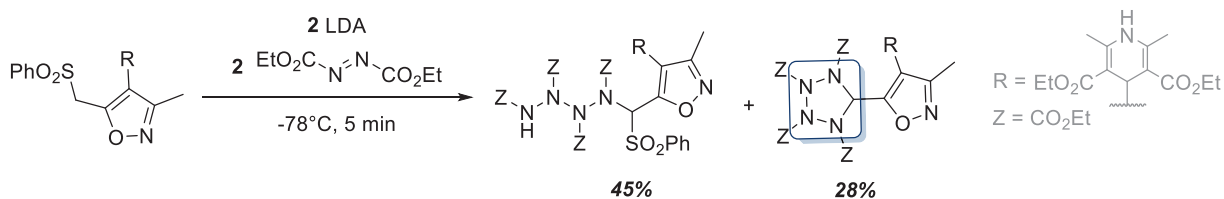


Schéma 2.16. Formation de tétrazolidine lors de la polyaddition d'azo

En 2000, Prinzbach a synthétisé des tétrazolidines au squelette rigide en version intramoléculaire avec de très bons rendements.<sup>[22]</sup> Ces molécules sont obtenues par réaction d'un substrat comportant deux fonctions azo en présence d'un équivalent de triméthylloxonium tétrafluoroborate ( $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ). La fraction principale obtenue après

purification par cristallisation fractionnée (50-60%) est ensuite placée dans un milieu basique biphasique. La tétrazolidine est obtenue avec un rendement de 90% (Schéma 2.17).

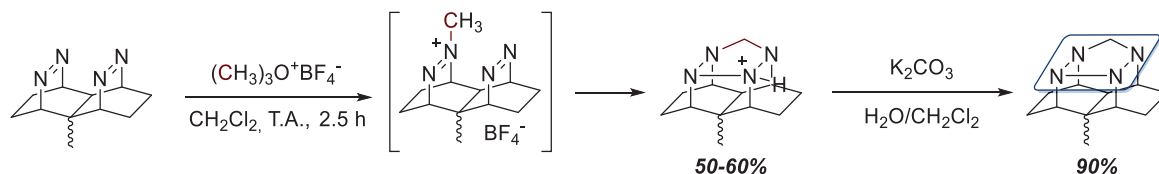


Schéma 2.17. Synthèse d'une tétrazolidine par alkylation d'un substrat rigide comportant deux fonctions azo

En 2016, une tétrazolidine a pu être isolée lors de la réaction entre le DTBAD et une hydrazone avec un très bon rendement (Schéma 2.18). Ce produit est ensuite converti en tétrazole par une oxydation au PIFA qui induit une déprotection des groupements Boc.<sup>[27]</sup>

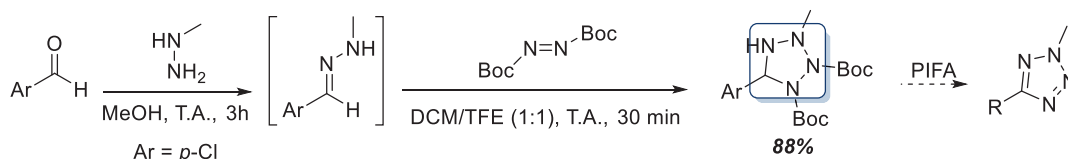


Schéma 2.18. Formation d'une tétrazolidine à partir d'une hydrazone et de DTBAD

Plus récemment, le groupe de Martin a reproduit les travaux publiés en 1998 par Temme pour obtenir la première preuve structurale par diffraction des rayons X d'une tétrazolidine (Schéma 2.19). Cette dernière est obtenue par réaction d'un adduit CS<sub>2</sub>-isoquinoline avec le DTBAD.<sup>[28,29]</sup>

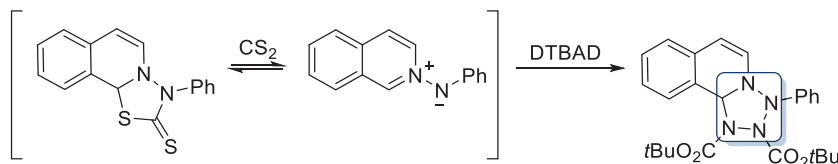


Schéma 2.19. Tétrazolidine par le groupe de Martin

Des études de stabilité ont montré que ce composé était instable en solution. Lorsque le produit est placé dans le chloroforme deutéré à température ambiante un changement de couleur instantané se produit. Les auteurs suggèrent la formation d'une azimine et d'isoquinoline (Schéma 2.20). Cependant, aucune analyse des produits de dégradation formés n'a été réalisée, et la formation d'un triazène n'est pas à exclure. En effet, l'oxydation d'un triazane au laboratoire a conduit à la formation d'un triazène probablement issu du réarrangement de l'azimine correspondante dont le groupement Boc situé sur l'azote central est *a priori* activé (Schéma 2.21).

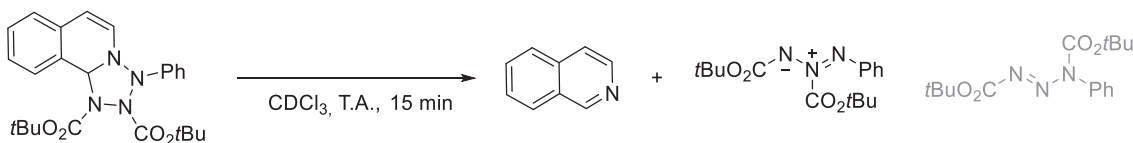


Schéma 2.20. Instabilité d'une tétrazolidine dans le CDCl<sub>3</sub>

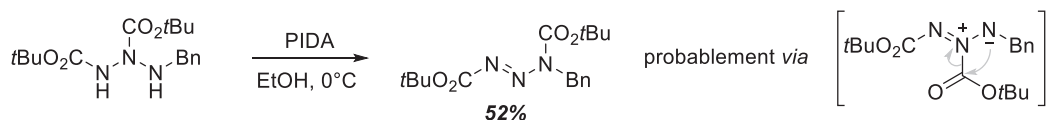


Schéma 2.21. Formation d'un triazène par oxydation d'un triazane au laboratoire

## II. Stratégie de synthèse envisagée au laboratoire

La stratégie de synthèse choisie au laboratoire pour accéder à des enchaînements polyazotés est similaire à celle développée par l'équipe de Stang. Elle consiste en la création d'une liaison N-N simple par couplage oxydant d'une bis-hydrazine préalablement arrangée à l'aide d'une agrafe judicieusement choisie (Schéma 2.22). L'objectif pour accéder à ces nouvelles structures inédites est donc de développer une méthode d'oxydation permettant de créer un enchaînement cyclique contenant quatre atomes d'azote consécutifs.

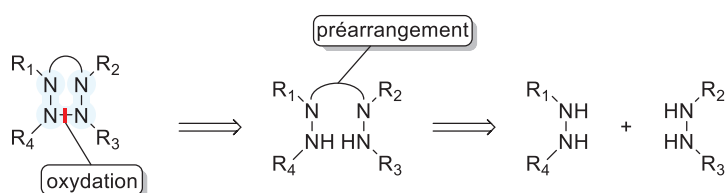


Schéma 2.22. Structures cycliques à 4 atomes d'azote : rétro-synthèse envisagée

La déprotection des groupements  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$ , orthogonaux aux groupements  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$ , conduirait à un nouveau tétrazane bis-NH dont l'oxydation mènerait à une tétrazétidine (Schéma 2.23). Selon la nature des substituants, l'agrafe ainsi que les groupements  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  pourraient éventuellement être retirés pour accéder au système cible strictement azoté  $\text{N}_4\text{H}_4$ .

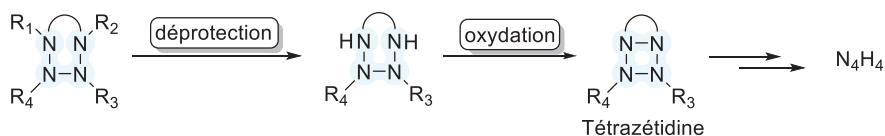
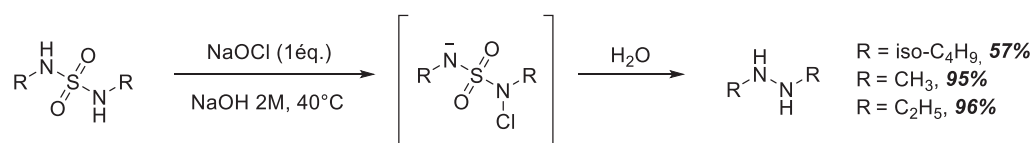


Schéma 2.23. Accès aux tétrazétidines - stratégie

### III. Travaux antérieurs réalisés au LHCEP

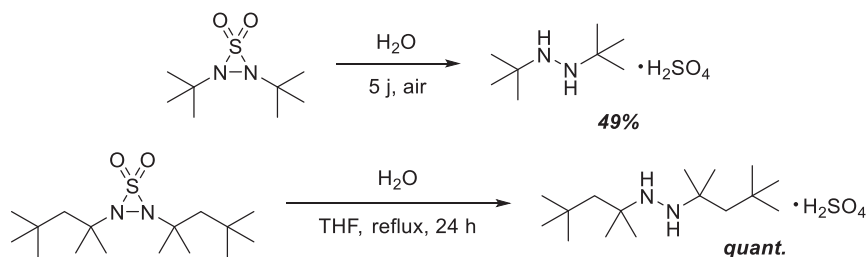
#### III.1. Agrafe soufrée

Des travaux antérieurs portant sur la création de liaisons N-N simples ont déjà été réalisés et optimisés au laboratoire en 2015. La première agrafe qui a été choisie était un pont sulfone. L'hydrolyse de ce type de substrat, qui permet de libérer une diamine, est bien souvent réalisée sur des cycles à 5 ou 6 chaînons en présence de LAH<sup>[30,31]</sup> ou encore de pyridine<sup>[32,33]</sup>. Des travaux ont montré qu'il était possible de créer une liaison simple entre deux azotes à partir de N-alkylsulfamides en présence d'eau de Javel (**Schéma 2.24**).<sup>[34]</sup> Les auteurs suggèrent le passage par un intermédiaire cyclique de type thiadiaziridine qui, par hydrolyse, permet d'obtenir l'hydrazine correspondante. Il est donc théoriquement possible de connecter les deux atomes d'azote d'un sulfamide par une liaison N-N simple.



**Schéma 2.24.** Création de liaisons N-N simples à partir d'alkylsulfamides

Cependant, ces nombreux exemples ne concernent pas des substrats cycliques où les deux azotes en  $\alpha$  la sulfone sont déjà liés entre eux par une liaison  $\sigma$ . Deux publications décrivent l'instabilité des substrats cycliques thiadiaziridine. La décomposition en sel d'hydrazine est observée pour deux alkylthiadiaziridine-1,1-dioxyde ; l'une est placée en système ouvert pendant 5 jours,<sup>[35]</sup> l'autre est chauffée à reflux dans du THF en présence d'eau pendant 24 h<sup>[36]</sup> (**Schéma 2.25**).



**Schéma 2.25.** Décomposition de thiadiaziridine-1,1-dioxyde

Au laboratoire, le chlorure de sulfuryle ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) a été utilisé en présence de deux équivalents de 1-Boc-1-méthylhydrazine pour former un thiocarbazide qui devrait conduire à un tétrazane par oxydation. Ce réactif s'est cependant révélé trop oxydant puisqu'un tétrazène a été formé avec un très bon rendement (**Schéma 2.26**). Un réactif moins oxydant, le chlorure de thionyle ( $\text{SOCl}_2$ ), a été envisagé mais le tétrazène a également été formé majoritairement.

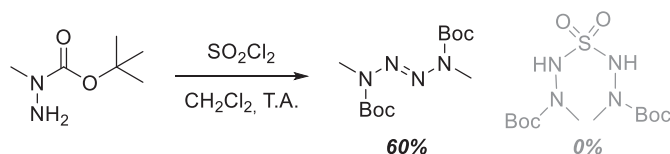


Schéma 2.26. Formation d'un tétrazène lors de l'utilisation du chlorure de sulfuryle en présence de Boc-méthylhydrazine

### III.2. Synthèse de tétrazolidinones - agrafe carbonée

En raison du caractère trop oxydant du  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  et  $\text{SOCl}_2$ , une agrafe carbonée a été étudiée. Cette agrafe pourrait être enlevée en présence d'hydroxyde de sodium<sup>[37-40]</sup> ou d'acide chlorhydrique<sup>[41,42]</sup> à chaud ainsi que par décarbonylation au nickel<sup>[43-45]</sup>. Par exemple, l'urée réagit avec du nickel à  $60^\circ\text{C}$  pour former l'hydrazine  $\text{N}_2\text{H}_4$  par décarbonylation.<sup>[44]</sup> De plus, les diaziridinones alkyles avec groupements encombrés sont assez stables à la chaleur et à la lumière, généralement insensibles à l'eau et modérément réactives envers les nucléophiles. Ces composés peuvent être hydrolysés en milieu acide pour donner les hydrazines correspondantes par ouverture du cycle et décarboxylation (Schéma 2.27).<sup>[46,47]</sup>

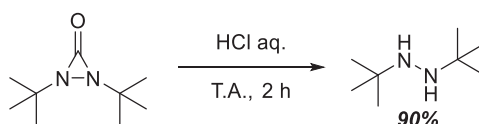


Schéma 2.27. Exemple de décarbonylation d'une diaziridinone

Le triphosgène a été choisi pour générer un pont carbonyle. La monométhylhydrazine (MMH) a été sélectionnée comme hydrazine de départ en raison du savoir-faire du LHCEP concernant sa manipulation et sa réactivité. Le carbazide **1** a été obtenu par condensation de la MMH sur le triphosgène puis protection en présence de  $\text{Boc}_2\text{O}$  selon des conditions similaires à celles décrites dans la littérature avec un rendement de 74% (Schéma 2.28).<sup>[48,49]</sup>

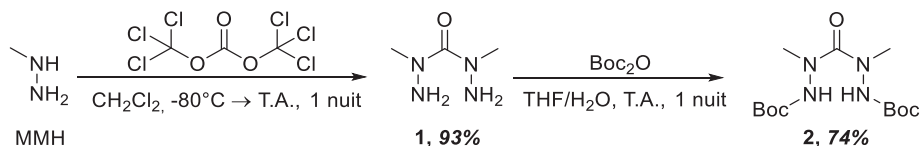
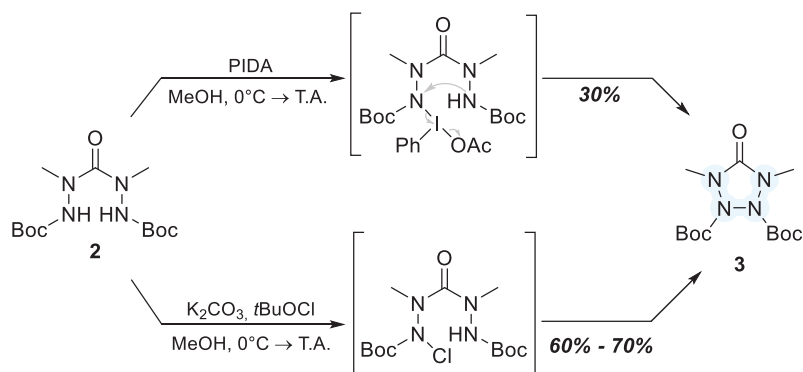


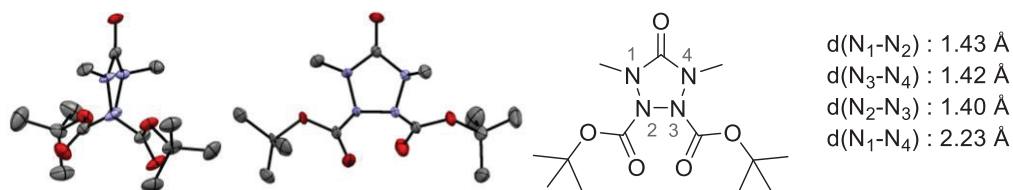
Schéma 2.28. Synthèse du carbazide **2**

Une première tentative de cyclisation de **2** avec du chlorure de soufre dans les mêmes conditions que celles décrites par Hope *et al.*<sup>[1]</sup> n'a pas permis d'isoler le produit attendu. Le produit protégé a été cyclisé en tétrazolidinone **3** par deux méthodes d'oxydation avec des rendements de 30% à 70% (Schéma 2.29).



Schéma 2.29. Synthèse de la tétrazolidinone **3** par oxydation de **2**

L'oxydation au PIDA conduit à l'addition du carbazide sur l'iode par libération d'acide acétique. L'activation de l'atome d'azote conduit à la formation de **3** après élimination d'iodobenzène et d'acide acétique. Un meilleur rendement est obtenu avec l'utilisation d'hypochlorite de *tert*-butyle en présence de carbonate de potassium qui induit probablement un passage par un intermédiaire chloré provoquant l'activation de l'azote par effet inductif attracteur. La première preuve structurale (Figure 2.5) de cette tétrazolidinone **3** a été obtenue par diffraction des rayons X.

Figure 2.5. Structure DRX de la tétrazolidinone **3** et distances interatomiques

La mesure des distances interatomiques montre que la distance  $N_1-N_2$  est semblable à celle de  $N_3-N_4$  (1.43 Å et 1.42 Å respectivement) et ces valeurs sont cohérentes avec des liaisons N-N simples.<sup>[50]</sup> La liaison  $N_2-N_3$  est plus courte et mesure 1.40 Å. Cette distance réduite s'explique par le caractère électroattracteur des groupements Boc. La distance  $N_1-N_4$  (liaison à former pour obtenir une tétrazétidine) est de 2.23 Å. Cette valeur sera probablement similaire pour la tétrazolidinone bis-NH. Les angles de liaison  $N_1N_2N_3$  et  $N_2N_3N_4$  au sein du cycle mesurent environ 106°, valeurs très proches de 108° (pentagone régulier). L'angle dièdre  $N_1N_2N_3N_4$  est de 17° ce qui indique que l'enchaînement azoté est presque plan. Les groupements Boc et Me sont en opposition.

Des tentatives de déprotection des groupements Boc de la tétrazolidinone **3** ont été effectuées afin d'obtenir des informations concernant la stabilité de l'enchaînement polyazoté sans groupements électroattracteurs stabilisants. Diverses conditions de déprotection ont été testées : NaOH, TFA, HCl,  $Mg(ClO_4)_2$ . La déprotection en présence de NaOH 2N dans le méthanol conduit à la formation de deux produits : un produit mono-déprotégé (28%) ainsi qu'un produit déprotégé majoritaire oxydé **4** appelé tétrazolone (35%) (Schéma 2.30). Le produit souhaité bis-NH n'a pas été détecté.

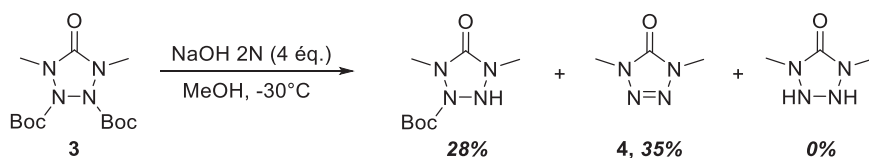


Schéma 2.30. Déprotection des groupements Boc de la tétrazolidinone **3**

A partir de la tétrazolidinone **3**, il a été envisagé de construire la dernière liaison du cycle entre les atomes N<sub>1</sub> et N<sub>4</sub> pour accéder à une tétrazétidine. Comme mentionné précédemment, l'agrafe carbonyle pourrait être enlevée par décarbonylation en présence de nickel, ou en milieu basique ou acide à chaud. Cependant, ces conditions étant incompatibles avec les groupements protecteurs Boc, et les groupements méthyles étant difficilement clivables, la synthèse d'une nouvelle tétrazolidinone avec groupements clivables a été entreprise pour accéder au cycle à 4 azotes.

#### IV. Synthèse d'une tétrazolidinone avec groupements benzyles - travaux de thèse

Afin d'accéder à une structure cyclique à 4 atomes d'azote, une nouvelle tétrazolidinone a été envisagée (Schéma 2.31). Il s'agit de la tétrazolidinone possédant des groupements benzyles en position 1 et 4, déprotégeables et orthogonaux aux groupements Boc.

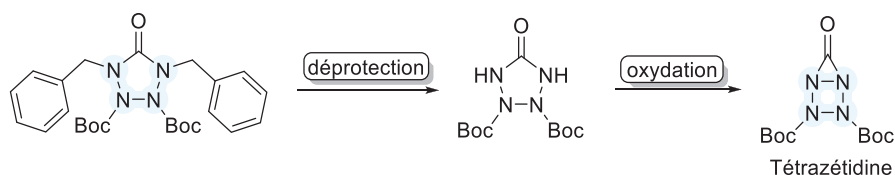


Schéma 2.31. Accès aux tétrazétidines *via* une tétrazolidinone protégée par des groupements benzyles

La déprotection de cette tétrazolidinone, permettrait d'accéder à la tétrazolidinone bis-NH dont la fermeture du cycle conduirait à la formation d'une tétrazétidine.

##### IV.1. Voie A : benzylhydrazine

La première approche pour obtenir la tétrazolidinone bis-Bn est identique à la voie de synthèse développée pour son analogue **3**, à savoir une synthèse en 3 étapes à partir de la benzylhydrazine (Schéma 2.32).

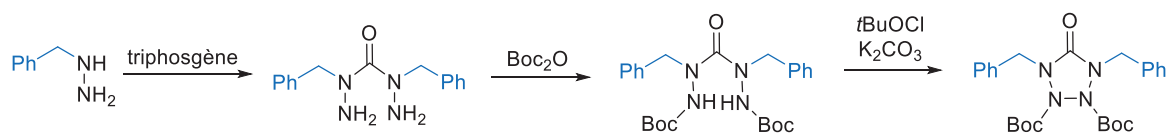


Schéma 2.32. Synthèse de la tétrazolidinone bis-Bn par la voie A

La première étape est la neutralisation de la benzylhydrazine dichlorohydratée vendue sous forme de sel. A l'aide de protocoles de la littérature,<sup>[51]</sup> des premiers tests de neutralisation du sel de benzylhydrazine ont été réalisés en présence d'hydroxyde de sodium. Le produit obtenu était bien souvent impur et les rendements faibles. L'utilisation de bicarbonate de

sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ) n'a pas fourni de résultats concluants. De meilleurs résultats sont obtenus lors de l'utilisation de carbonate de potassium.<sup>[52]</sup> La benzyldiazine **5** est obtenue sous sa forme base libre avec un rendement de 83% (Schéma 2.33).

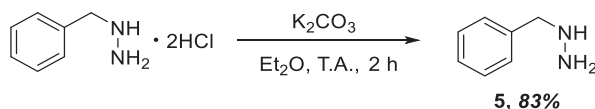


Schéma 2.33. Neutralisation du sel de benzyldiazine

Les rendements ne sont malheureusement pas répétables. Une partie de la forme libre est soluble en phase aqueuse et de nombreuses extractions (au dichlorométhane ou à l'éther diéthylique) sont nécessaires. De plus, le rendement diminue lors de la montée en échelle et l'hydrazine se dégrade rapidement (peut-être en raison de la réactivité de la position benzylique). Ce substrat doit être utilisé rapidement et sans purification.

#### IV.1.A. Réactivité avec le triphosgène

Pour accéder au carbazide protégé **7** (Schéma 2.34), 12 équivalents de benzyldiazine sont nécessaires lors de la réaction avec le triphosgène. En effet, 6 équivalents réagissent avec le triphosgène pour former le produit souhaité et 6 autres équivalents sont consommés comme base lors de la libération de l'acide chlorhydrique généré. En raison de sa dégradation rapide, le carbazide bis- $\text{NH}_2$  **6** est directement engagé dans l'étape de protection avec  $\text{Boc}_2\text{O}$  sans purification. Le carbazide protégé **7** est obtenu avec un rendement sur 2 étapes de 15%. Ce faible rendement s'explique par la difficulté de séparation des nombreux produits formés dont le 2,4-dibenzyl-6-phenyl-1,2,4,5-tétrazinan-3-one **8** (sous-produit majoritaire). Ce produit est formé avec un rendement de 19% et provient de la condensation de benzaldéhyde avec le carbazide **6**. Cette réactivité avec les aldéhydes ou les cétones est connue et les tétrazinanes sont formés avec de bons rendements.<sup>[48]</sup> Le benzaldéhyde proviendrait d'une dégradation oxydante de la benzyldiazine.

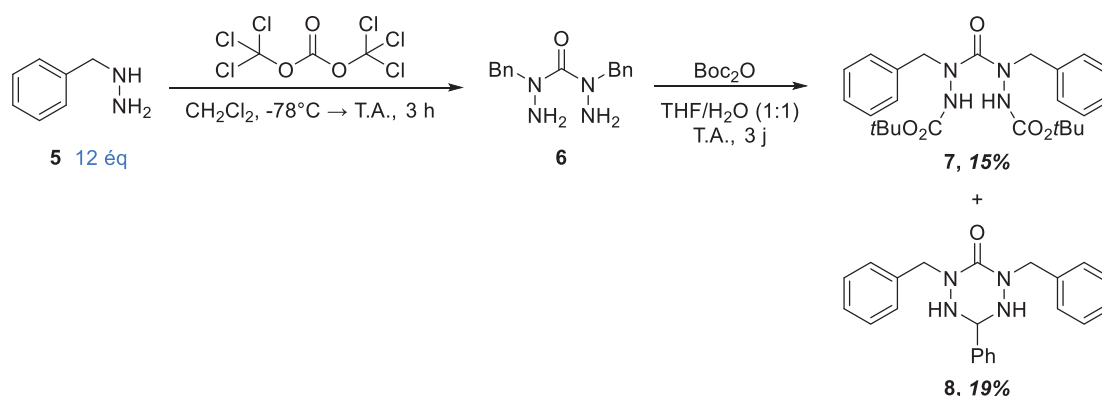


Schéma 2.34. Synthèse du carbazide **7** par la voie A

Un cristal du carbazide **7** a pu être obtenu par évaporation lente d'une solution saturée dans de l'acétate d'éthyle. Sa structure a été caractérisée par diffraction des rayons X. La structure a pu être affinée correctement cependant pas complètement car les cristaux étaient petits et de qualité insuffisante pour une résolution parfaite.

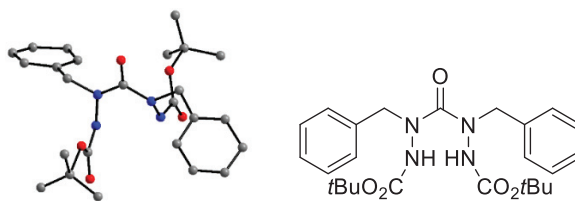
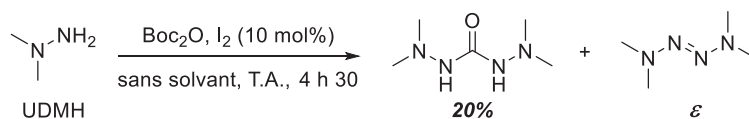


Figure 2.6. Structure DRX du carbazide 7

Afin de s'affranchir des divers problèmes rencontrés lors de l'utilisation du triphosgène (toxicité, quantités de benzylhydrazine requises très importantes et dégradation rapide de cette dernière), de nouveaux donneurs de « CO » ont été explorés. Cette optimisation a été réalisée en utilisant la monométhylhydrazine comme substrat modèle.

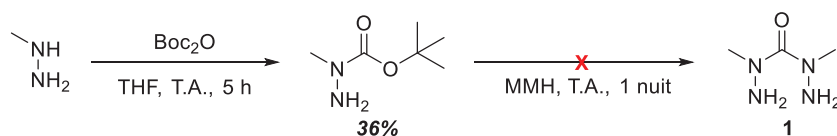
#### IV.1.B. Réactivité avec le Boc<sub>2</sub>O

Bien que couramment employé comme groupement protecteur d'amines et d'hydrazines, le di-*tert*-butyl dicarbonate a montré une réactivité inattendue au laboratoire. En effet, des conditions décrites par Varala *et al.* permettent, en l'absence de solvant, d'obtenir l'hydrazine UDMH protégée avec un excellent rendement de 75%.<sup>[53]</sup> Au laboratoire, ces conditions expérimentales n'ont cependant pas permis d'isoler l'hydrazine protégée. Les analyses RMN <sup>1</sup>H et HRMS ont mis en évidence la formation d'un produit majoritaire correspondant à la double condensation de l'UDMH sur le Boc<sub>2</sub>O (Schéma 2.35).

Schéma 2.35. Réactivité de l'UDMH en présence de Boc<sub>2</sub>O sans solvant

Lorsque la concentration du milieu réactionnel est importante, l'UDMH n'ayant pas encore réagi s'additionne sur le carbonyle pour former le carbazide avec un rendement de 20%. Un tétrazène correspondant à l'oxydation de l'UDMH par le diiode a aussi été observé lors de l'analyse HPLC-HRMS. Cette réactivité des hydrazines avec le diiode pour former des tétrazènes est connue.<sup>[54]</sup> La même manipulation a été effectuée sans diiode et le même carbazide a été obtenu.

En espérant observer une réactivité similaire, la condensation de la MMH sur le Boc<sub>2</sub>O a été étudiée. Malheureusement ce composé ne nous a pas permis d'obtenir le produit souhaité. Seule la MMH protégée a été obtenue avec un rendement de 36%. Le produit placé en présence d'un excès de MMH sans solvant n'a pas fourni la bis-hydrazine **1** correspondante, ce qui montre que la nucléophilie de l'hydrazine est un facteur majeur (Schéma 2.36).

Schéma 2.36. Réactivité de la MMH avec le Boc<sub>2</sub>O

Le Boc<sub>2</sub>O a également été ajouté au goutte à goutte sur de la MMH sans solvant mais encore une fois seule la MMH protégée a été obtenue. Le carbazide **1** n'ayant pas été obtenu à partir de la MMH et du Boc<sub>2</sub>O, ce dernier a été abandonné comme alternative au triphosgène.

#### IV.1.C. Réactivité avec le CDI

Le 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI) a ensuite été envisagé comme nouveau donneur de carbonyle. Il est couramment utilisé pour remplacer le phosgène toxique dans des réactions impliquant des alcools ou des amines.<sup>[55]</sup> Contrairement au triphosgène qui libère de grandes quantités d'acide chlorhydrique, le CDI ne libère que de l'imidazole. Dans un premier temps, deux équivalents de MMH ont réagi avec un équivalent de CDI. Le milieu est concentré et deux équivalents de Boc<sub>2</sub>O sont ajoutés dans un mélange THF/eau (Schéma 2.37). Le produit majoritaire formé est l'imidazole protégé **2'**. Une partie du Boc<sub>2</sub>O ayant été consommé par l'imidazole libéré dans le milieu, la bis-hydrazine mono-protégée **2''** est obtenue en plus du produit souhaité. Les produits possédant une polarité similaire, la séparation est relativement difficile et le carbazide **2** est obtenu avec un rendement faible de 13%.

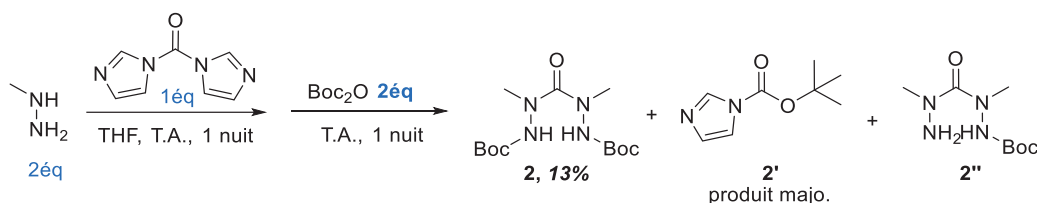


Schéma 2.37. Réactivité de la MMH avec CDI en présence de 2 équivalents de Boc<sub>2</sub>O

Cette même réaction a été effectuée en présence de quatre équivalents de Boc<sub>2</sub>O pour maximiser la formation de **2** et ainsi éviter celle de **2''** (Schéma 2.38). La bis-hydrazine protégée **2** a été obtenue avec un rendement plus élevé de 23%. Cependant, malgré l'excès de Boc<sub>2</sub>O introduit, le carbazide mono-protégé **2''** est toujours présent en plus de la MMH 1,2-di-protégée.

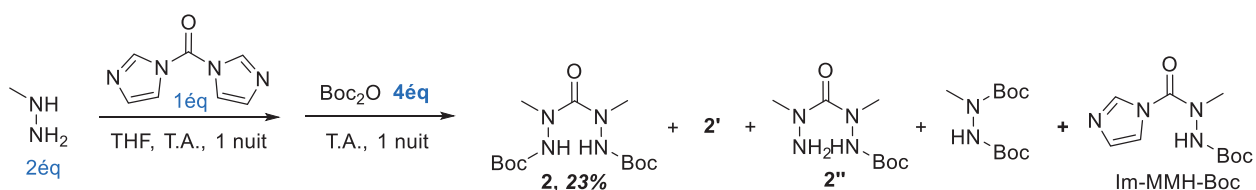


Schéma 2.38. Réactivité de la MMH avec le CDI en présence de 4 équivalents de Boc<sub>2</sub>O

L'ajout de CDI a également été réalisé à basse température (-78°C) dans le but de favoriser la formation du produit souhaité **2**. Cela n'a pas fonctionné et le substrat a été obtenu avec un rendement plus faible de 11%. Les basses températures bloquent la seconde addition et favorisent les produits MMH 1,2-di-protégée et Im-MMH-Boc qui proviennent de la protection de la MMH résiduelle et de l'intermédiaire mono-hydrazine.

L'utilisation du CDI comme nouveau donneur de carbonyle n'a pas donné pas de résultats satisfaisants comme alternative au triphosgène. Ce dernier semble être la meilleure option. Toutefois cela implique l'utilisation de la benzylhydrazine **5** en grande quantité alors que celle-ci est instable et se dégrade rapidement sous sa forme libre.

Pour pallier cette instabilité, une nouvelle voie d'accès à la tétrazolidinone bis-Bn a été développée.

#### IV.2. Voie B : Boc-benzylhydrazine

Une nouvelle voie de synthèse en 4 étapes a donc été envisagée afin de s'affranchir des problèmes de dégradation rencontrés avec la benzylhydrazine. Le réactif de départ, la *tert*-butyl 2-benzylhydrazine-1-carboxylate **10** (Boc-benzylhydrazine), est obtenu en deux étapes par condensation du benzaldéhyde avec le *tert*-butyl carbazate, suivi d'une réduction au NaBH<sub>3</sub>CN avec un rendement global de 82% (Schéma 2.39). Les rendements sont en accord avec le littérature.<sup>[56]</sup> Ce produit présente l'avantage d'être stable et peut être obtenu en grande quantité (20 g).

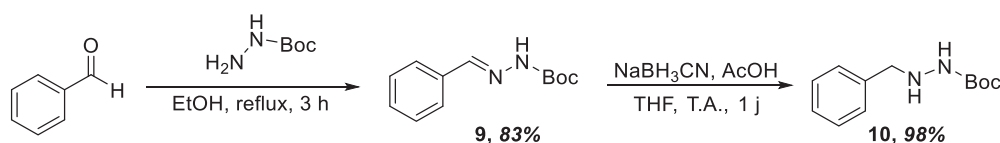


Schéma 2.39. Synthèse de la Boc-benzylhydrazine **10**

Comme pour la voie A, une alternative au triphosgène a été étudiée en présence de la Boc-benzylhydrazine.

##### IV.2.A. Réactivité avec le CDI

La réactivité de la Boc-benzylhydrazine vis-à-vis du CDI comme donneur de carbonyle a été étudiée. En présence d'un équivalent de l'hydrazine, le produit d'addition **11** est formé avec un rendement de 88% (Schéma 2.40). Une preuve structurale par DRX a été obtenue.

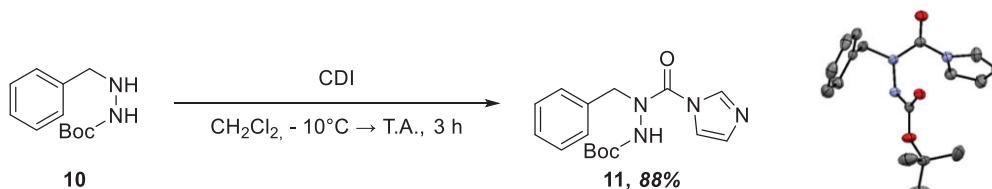
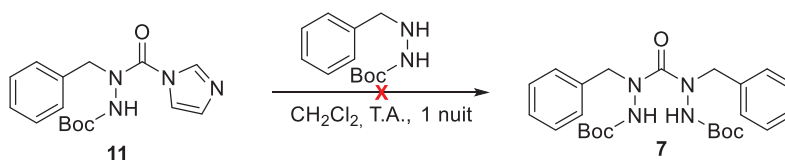


Schéma 2.40. Réactivité de la Boc-benzylhydrazine **10** avec le CDI

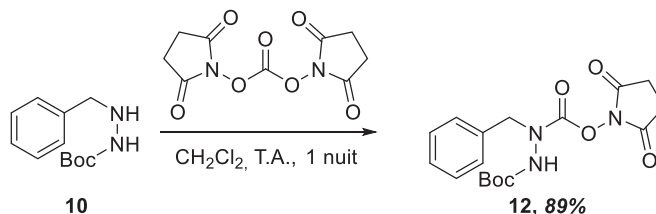
Un deuxième équivalent de Boc-benzylhydrazine a ensuite été ajouté sur **11**. Nous n'avons pas observé de réaction et les produits de départ sont récupérés (Schéma 2.41). Une absence de réactivité similaire a déjà été observée dans la littérature. En effet, les amines secondaires ne réagissent que d'un seul côté du CDI à température ambiante.<sup>[55]</sup> Lanzillo et al. montrent que les intermédiaires carbamoylimidazoles en solution sont très peu réactifs vis-à-vis des attaques nucléophiles.<sup>[57]</sup> Une activation du carbamoylimidazole (ex. par alkylation de l'azote de l'imidazole),<sup>[58-60]</sup> du nucléophile (ex. déprotonation des alcools par des bases inorganiques fortes),<sup>[61]</sup> ou une activation thermique ainsi que des temps de réaction augmentés (jusqu'à 1 jour), sont nécessaires pour obtenir des carbamates par exemple.


 Schéma 2.41. Réactivité de **11** avec **10**

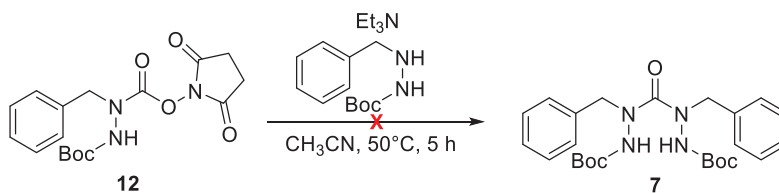
Un test avec ajout d'un équivalent de CDI sur deux équivalents d'hydrazine **10** a été réalisé mais seul **11** a été obtenu. Une activation thermique de l'intermédiaire carbamoylimidazole a été effectuée dans l'acétonitrile à chaud (60°C) pendant 8 h. De même, de la DMAP a été employée comme agent activant mais le carbazide **7** n'a pas été détecté. Une activation par méthylation de l'azote distal de l'imidazole pourrait être envisagée sur **11**.

#### IV.2.B. Réactivité avec le DSC

Le *N,N*-Disuccinimidyl carbonate (DSC), donneur de carbonyle,<sup>[55,62]</sup> a également été étudié. En présence d'un premier équivalent de Boc-benzylhydrazine **10**, le produit d'addition **12** est obtenu avec un rendement de 89% (Schéma 2.42).


 Schéma 2.42. Réactivité de la Boc-benzylhydrazine **10** avec le DSC

L'ajout d'un deuxième équivalent de Boc-benzylhydrazine en présence de triéthylamine dans l'acétonitrile à 50°C sur **12** n'a pas permis de former le composé souhaité **7**. Les réactifs de départ sont récupérés (Schéma 2.43).


 Schéma 2.43. Réactivité de **12** avec **10**

#### IV.2.C. Réactivité avec le triphosgène

L'utilisation du CDI ou du DSC comme nouveaux donneurs de carbonyle n'a pas donné de résultats satisfaisants comme alternative au triphosgène. Ce dernier a donc été utilisé en présence de 12 équivalents de Boc-benzylhydrazine. La conversion n'est pas totale et la séparation entre le réactif de départ et le produit formé est difficile en raison de polarités similaires. Le carbazide **7** est obtenu avec un rendement amélioré de 42% par la voie B (15% par la voie A).

L'oxydation de ce substrat a été tentée dans les mêmes conditions expérimentales que pour le substrat **2**. L'utilisation du système *t*BuOCl/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le méthanol a permis de

générer la tétrazolidinone **13** attendue avec un rendement de 36% au bout d'un jour (Schéma 2.44). La conversion n'est pas totale (86%).

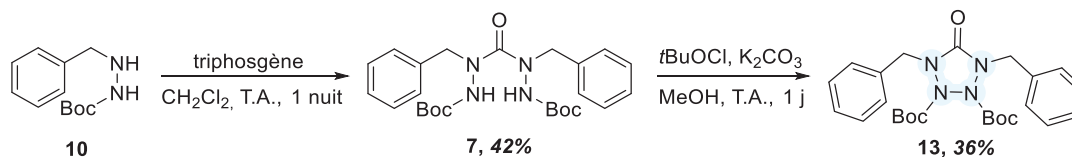


Schéma 2.44. Synthèse de la tétrazolidinone **13** par la voie B

Une preuve structurale (Figure 2.7) de cette tétrazolidinone **13** a été obtenue par diffraction des rayons X.

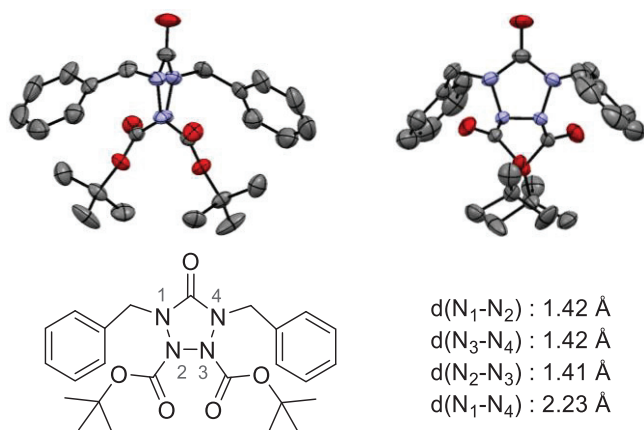


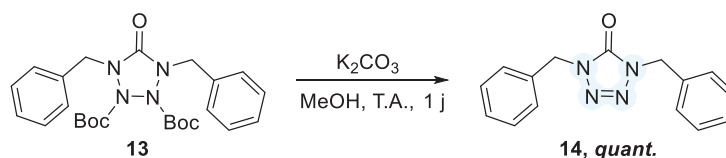
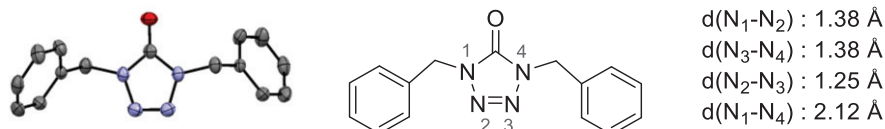
Figure 2.7. Structure DRX de la tétrazolidinone **13** et distances interatomiques

La mesure des distances interatomiques montre que la distance  $N_1-N_2$  est semblable à  $N_3-N_4$  (1.42 Å) et ces valeurs sont cohérentes avec celles obtenues sur la tétrazolidinone **3** (voir Figure 2.5). La liaison  $N_2-N_3$  est plus courte et mesure 1.41 Å. Cette distance réduite s'explique par le caractère électroattracteur des groupements Boc. La distance  $N_1-N_4$  (liaison à former pour obtenir une tétrazétidine) est de 2.23 Å tout comme la structure **3**. La nature des groupements (Me ou Bn) n'ont que peu d'influence sur cette distance. Les angles de liaison des azotes au sein du cycle mesurent entre 106 et 109°, valeurs très proches de 108° (pentagone régulier). L'angle dièdre est de 13° ce qui indique que l'enchaînement azoté est presque plan. Les groupements Boc et benzyle sont en opposition.

#### IV.2.D. Identification d'un sous-produit tétrazolone

Lors de l'oxydation au *t*BuOCl, un sous-produit majoritaire (16 - 34%) **14** a pu être isolé et caractérisé par DRX. Il s'agit d'une tétrazolone, composé cyclique azoté insaturé (Schéma 2.45, Figure 2.8). Ce produit est issu de la déprotection des Boc de la tétrazolidinone **13** en milieu basique. Ainsi lorsque la tétrazolidinone **13** est placée pendant un jour en présence de  $K_2CO_3$  dans du méthanol, la tétrazolone **14** est obtenue de manière quantitative. La formation de ce sous-produit explique le faible rendement en tétrazolidinone **13** lorsque celle-ci est formée. Généralement, ces groupements sont clivés en milieu acide.<sup>[63]</sup> Cette hydrolyse des groupements Boc en milieu basique est assez inhabituelle et est inhérente aux systèmes polyazotés.




 Schéma 2.45. Formation de la tétrazolone **14** en milieu basique

 Figure 2.8. Structure DRX de la tétrazolone **14** et distances interatomiques

Grace à la structure DRX obtenue, la mesure des distances interatomiques montre que la distance  $\text{N}_1\text{-N}_2$  est semblable à  $\text{N}_3\text{-N}_4$  (1.38 Å). Ces valeurs sont plus courtes que celles des tétrazolidinones **3** et **12**. La liaison  $\text{N}_2\text{-N}_3$  est plus courte et mesure 1.25 Å, ce qui confirme le caractère double de la liaison.<sup>[50]</sup> La distance  $\text{N}_1\text{-N}_4$  (2.12 Å) est également raccourcie en raison de la contrainte imposée par la liaison  $\text{N}_2\text{-N}_3$ . L'angle dièdre  $\text{N}_1\text{N}_2\text{N}_3\text{N}_4$  est de 1° ce qui indique que l'enchaînement azoté est plan.

Une nouvelle voie d'accès à ce type de structure a donc été développée. Ces composés sont connus dans la littérature, employés en tant qu'herbicides, pesticides ou dans le domaine pharmaceutique comme analgésique.<sup>[64-66]</sup> Les sels de tétrazolone sont employés comme matériaux énergétiques.<sup>[67,68]</sup> La tétrazolone libre (5-oxotétrazole,  $\text{R} = \text{H}$ ) peut être préparée par diazotation du 5-aminotétrazole en milieu acide.<sup>[67]</sup> Cette synthèse est extrêmement dangereuse et des « micro explosions » ont généralement lieu. Ces composés sont plus généralement obtenus par réaction d'un azoture ( $\text{NaN}_3/\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TMSN}_3$  ou autre) avec un isocyanate (Schéma 2.46).<sup>[69-73]</sup>

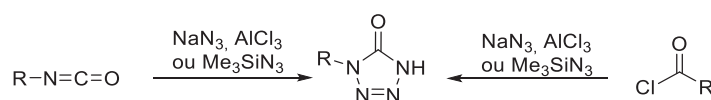


Schéma 2.46. Synthèses usuelles de tétrazolones

L'isocyanate peut également être préparé *in situ*, via un réarrangement de Curtius, à partir de chlorures d'acyle.<sup>[66,74-76]</sup> Contrairement à ces voies de synthèses, notre méthode d'obtention de tétrazolone présente l'avantage d'être plus sûre puisqu'elle ne requiert pas l'utilisation d'azoture ou le passage par une espèce instable et dangereuse comme un diazonium.

## IV.2.E. Tentatives de déprotection

Des tentatives de déprotection des groupements benzyles de la tétrazolidinone **13** ont été effectuées afin d'obtenir des informations concernant la stabilité de l'enchaînement polyazoté sans groupes stabilisants. La débenzylation a été réalisée en présence de palladium activé sur charbon et de formiate d'ammonium (8 équivalents). Ces conditions douces sont couramment employées dans la littérature pour la déprotection d'amines benzylées.<sup>[77]</sup> Un premier test a conduit quantitativement à la formation d'un produit mono-déprotégé. Mais une rupture du cycle entre les atomes N<sub>2</sub> et N<sub>3</sub> est observée. Ce résultat suggère que cette liaison est la plus labile du cycle. Des calculs théoriques ont montré que la liaison N-N centrale des tétrazolidines est la plus susceptible de se rompre et de générer le bi-radical correspondant.<sup>[28]</sup>

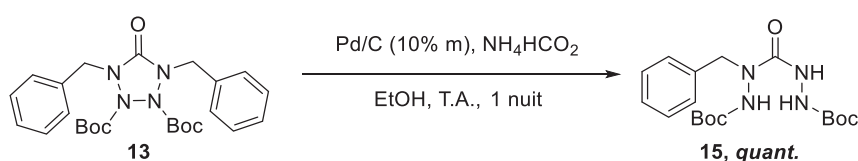


Schéma 2.47. Déprotection de la tétrazolidinone **12** en présence de formiate d'ammonium et palladium activé sur charbon

La déprotection a été suivie par RMN pour tenter de déterminer si l'ouverture du cycle a lieu avant ou après la déprotection. La réaction a été stoppée après 4 et 2 heures d'hydrogénation. Seuls les réactifs de départ et produit mono-déprotégé non cyclique **14** sont visibles par RMN et HPLC-HRMS. Ces résultats suggèrent que l'ouverture du cycle et la débenzylation sont concomitantes et que le groupement protecteur benzyle n'est pas adapté à notre stratégie.

Afin d'accéder à une tétrazolidinone bis-NH, précurseur de la tétrazétidine, il faudrait synthétiser une nouvelle tétrazolidinone avec des groupements protecteurs orthogonaux aux groupements Boc. Nous pourrions envisager l'utilisation d'un autre groupement protecteur carbonyle (CO<sub>2</sub>Et par exemple) de manière à éviter la formation du sous-produit tétrazolone si celui-ci est plus stable en milieu basique et ainsi étudier la stabilité de ce composé lors d'une déshydrogénation en présence de palladium sur charbon.

## V. Synthèse d'une tétrazolidinone avec groupements SEM - poursuite des travaux au laboratoire

Plus récemment, l'accès à une nouvelle tétrazolidinone **16** a été étudié (Schéma 2.48). Les groupements benzyles de la tétrazolidinone **13** seront remplacés par des groupements protecteurs SEM orthogonaux aux groupements Boc. Les groupements SEM pourraient ainsi être déprotégés sélectivement avec une source d'anions fluorés tel que le TBAF *a priori* sans rupture de la liaison préalablement créée lors de l'oxydation du carbazide **17** (Schéma 2.48).<sup>[55]</sup>

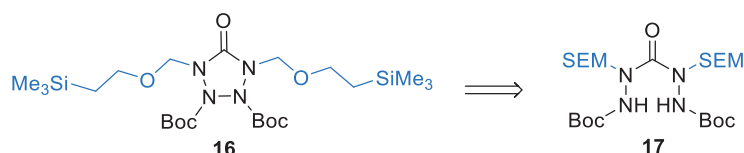


Schéma 2.48. Accès à la tétrazolidinone **16** par oxydation du carbazide **17**

Pour accéder à cette nouvelle tétrazolidinone, il a d'abord été envisagé de suivre la même voie de synthèse que pour le composé **3**. Cependant, il paraît peu probable d'accéder à une hydrazine protégée par un groupement SEM comme substrat de départ en raison de sa très probable instabilité. C'est pourquoi une nouvelle voie de synthèse a été envisagée pour accéder au carbazide **17**.

### V.1. Voie A : N-aminophthalimide

Cette stratégie fait intervenir une première étape de protection du N-aminophthalimide avec le 4-nitrophénylchloroformate pour former le composé **18** (Schéma 2.49). Ce dernier est utilisé comme donneur de CO puisque le groupement OPhNO<sub>2</sub> est suffisamment activé pour faciliter la substitution par un deuxième équivalent de N-aminophthalimide générant ainsi le pont CO.<sup>[78]</sup> L'optimisation de la première étape de condensation a montré que l'utilisation d'une base très peu nucléophile comme la pyridine est nécessaire. En effet, lorsque la DIPEA est utilisée, le produit d'addition de la base sur le chloroformate est majoritairement obtenu. En remplaçant la DIPEA par la pyridine, **18** est obtenu majoritairement (65%). Le produit diprotégé est également isolé comme sous-produit (3%).

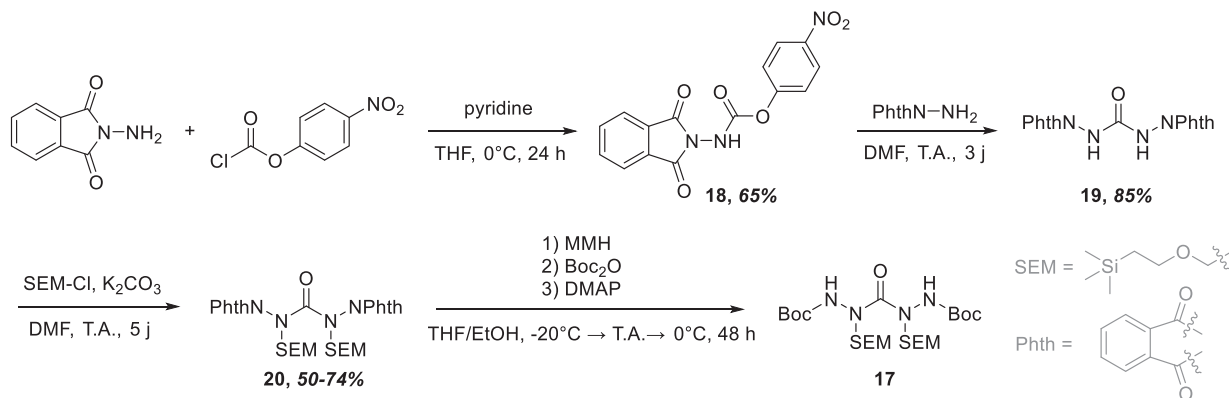


Schéma 2.49. Voie A : synthèse du carbazide **17** à partir du N-aminophthalimide et du 4-nitrophénylchloroformate

Le produit **19** est obtenu avec un rendement de 85% après condensation d'un deuxième équivalent de N-aminophthalimide avec **18**. Les analyses de **19** ont montré la présence de DMF avec un ratio 1:1, suggérant la formation d'un adduit **19**•DMF. **20** est obtenu par protection des azotes par des groupements SEM sur 5 jours avec une gamme de rendements allant de 50 à 74%. Une déprotection des groupements phthaloyle par de la MMH est réalisée,<sup>[63]</sup> suivie d'une protection *in situ* au Boc<sub>2</sub>O pour s'affranchir des problèmes d'instabilité du carbazide déprotégé. De la DMAP est ensuite ajoutée pour pousser la réaction. Le carbazide **17** est obtenu avec un rendement de 33%. Malheureusement, cette déprotection/protection *in situ* n'est pas répétable et **17** est isolé avec des rendements inférieurs à 15% quelle que soit l'échelle de la réaction. Cette voie de synthèse est abandonnée au profit d'une nouvelle stratégie.

## V.2. Voie B : hydrazine Boc-Cbz

Afin de s'affranchir des problèmes inhérents au groupement protecteur phthaloyle rencontrés lors de l'étape de protection/déprotection, nous avons décidé de développer une nouvelle voie de synthèse du carbazide **17** en utilisant une nouvelle hydrazine protégée **21**. Nous avons dans un premier temps essayé de la synthétiser en trois étapes à partir de l'anhydride phthalique et de *tert*-butyl carbazate (Schéma 2.50). Le composé **22** est formé avec un rendement de 89% au bout de 24 h. La protection de **22** avec du chloroformate de benzyle conduit à la formation de **23** avec un rendement de 95%. La déprotection du groupement phthaloyle en présence de MMH n'a pas fourni l'hydrazine **21**. La dégradation du produit de départ est observée. Il est possible que le carbonyle du groupement Cbz soit suffisamment électrophile pour conduire à l'addition d'hydrazines, et donc conduire à la formation de sous-produits.

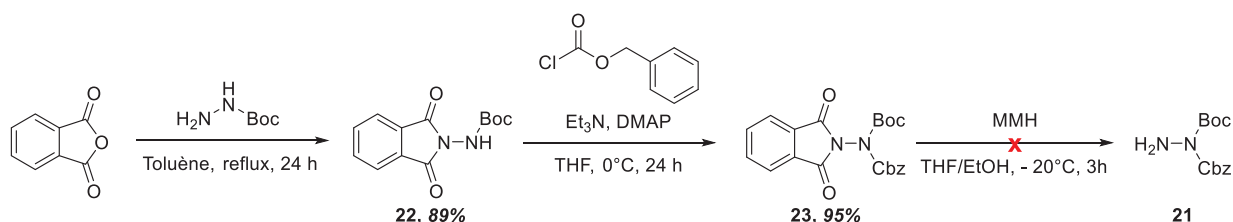


Schéma 2.50. Stratégie de synthèse de l'hydrazine **21** à partir de l'anhydride phthalique et de *tert*-butyl carbazate

Une nouvelle voie de synthèse du composé **21** est développée (Schéma 2.51). L'hydrazone **9**, préalablement décrite, est protégée par un groupement Cbz avec un rendement de 95% par déprotonation de **9** en présence de LiHMDS. **24** est ensuite sélectivement déprotégé en présence de carbohydrazide à reflux en milieu acide dans de l'éthanol et **21** est obtenu avec un bon rendement de 90%.<sup>[79]</sup>

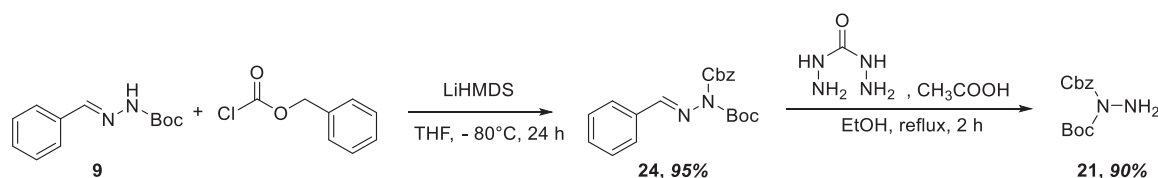


Schéma 2.51. Synthèse de l'hydrazine **21** à partir de l'hydrazone **9**

L'hydrazine **21** formée est alors engagée selon la même voie de synthèse décrite ci-dessus (Schéma 2.52). Un premier équivalent de **21** réagit avec le 4-nitrophénylchloroformate pour former l'hydrazine protégée **25**. Après réaction avec un deuxième équivalent de **21**, **26** est obtenu avec un rendement de 73%. Cette voie d'accès permet de s'affranchir des problèmes de solubilité liés à l'utilisation du groupement N-phthaloyle, conduit à de meilleurs rendements avec un même nombre d'étapes et évite la manipulation de la monométhylhydrazine toxique.

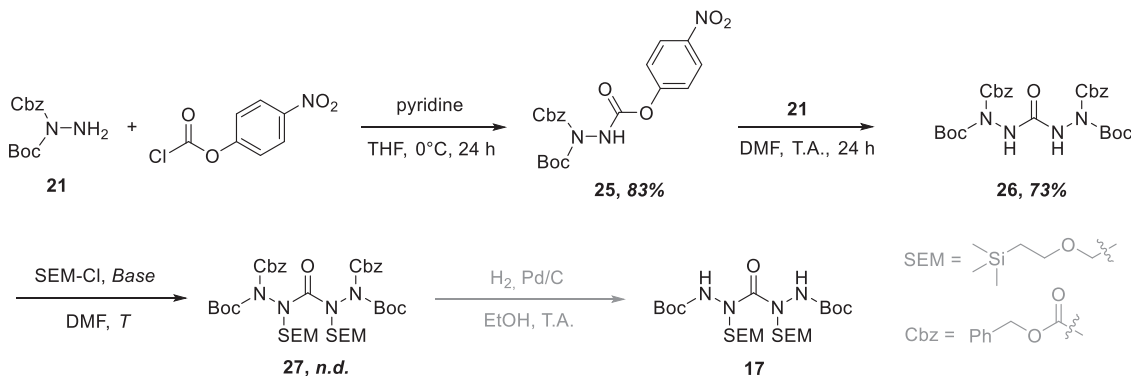


Schéma 2.52. Voie B : stratégie de synthèse du carbazide **17** à partir de l'hydrazine protégée **21**

L'étape de protection avec groupements SEM a d'abord été réalisée avec du  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Cependant, de nombreux sous-produits, pouvant provenir de l'instabilité de l'anion généré et/ou de l'instabilité des groupements Cbz en milieu basique, ont été formés. L'utilisation d'une base forte, le KHMDS, à froid ( $-80^\circ\text{C}$ ) suivie de l'ajout de SEM-Cl, a permis de détecter le produit **27** par analyse HPLC-HRMS, malgré la présence de produits secondaires non-identifiés. L'optimisation de cette étape est en cours.

L'objectif de cette section, était d'accéder à la tétrazolidinone **16** avec des groupements protecteurs SEM, orthogonaux aux groupements Boc. Deux stratégies à partir de dérivés d'hydrazine commerciaux ont été évaluées. La première approche (voie A) utilisant le N-aminophthalimide s'est avérée plutôt efficace mais l'étape de déprotection des groupements phthaloyles n'est pas répétable et empêche l'accès à **17**. Une deuxième voie de synthèse (voie B) a été développée à partir du *tert*-butyle carbazate. Les premières tentatives d'introduction du groupement SEM sur le carbazide **26** ont suggéré une faible stabilité de l'anion correspondant.

## VI. Introduction d'une agrafe soufrée

Nous avons vu précédemment que l'utilisation de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  était incompatible avec des hydrazines telles que  $\text{MeBocN-NH}_2$  car le processus d'oxydation était favorisé. Nous avons souhaité étudier la réactivité d'hydrazines protégées par deux groupements attracteurs de type  $\text{CO}_2\text{R}$ , afin de diminuer leur potentiel d'oxydation. L'hydrazine **29** est préparée selon le Schéma 2.53 à partir du composé **22** en deux étapes. Après condensation du chloroformate suivie d'une déprotection du groupement phtaloyle avec de la MMH, l'hydrazine **29** est obtenue avec un rendement de 54%.

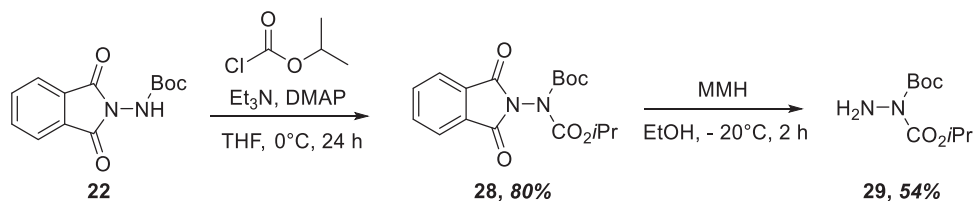


Schéma 2.53. Synthèse de l'hydrazine **29** protégée par deux groupements  $\text{CO}_2\text{R}$

Une agrafe soufrée a pu être introduite en utilisant l'hydrazine désactivée **29** en présence de chlorure de sulfuryle et le dérivé sulfonohydrazide **30** est obtenu avec un rendement correct (Schéma 2.54). Une nouvelle voie d'accès aux tétrazétidines est donc envisageable en utilisant une agrafe soufrée. Ces travaux seront prochainement poursuivis.

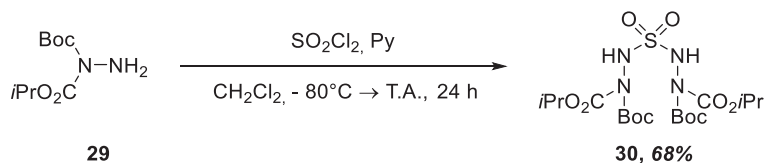
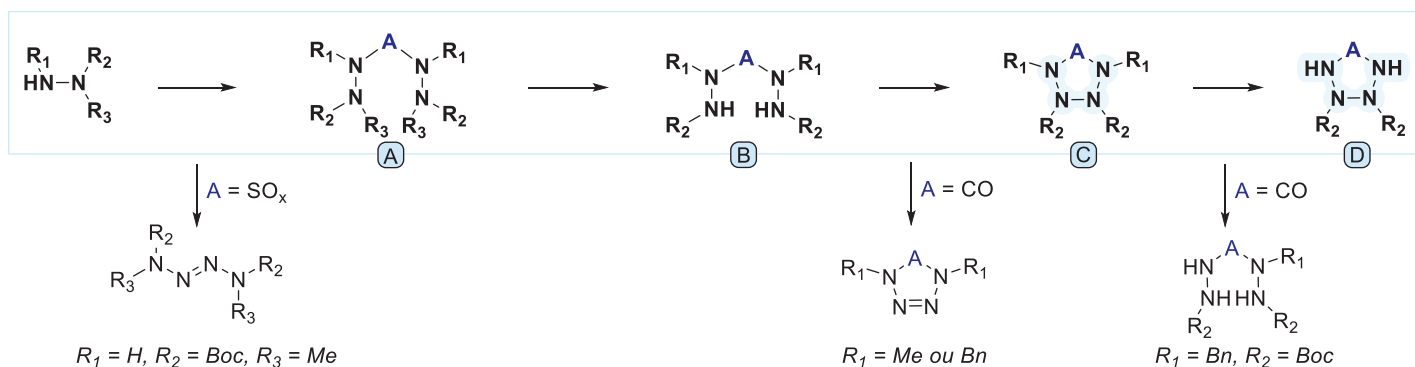
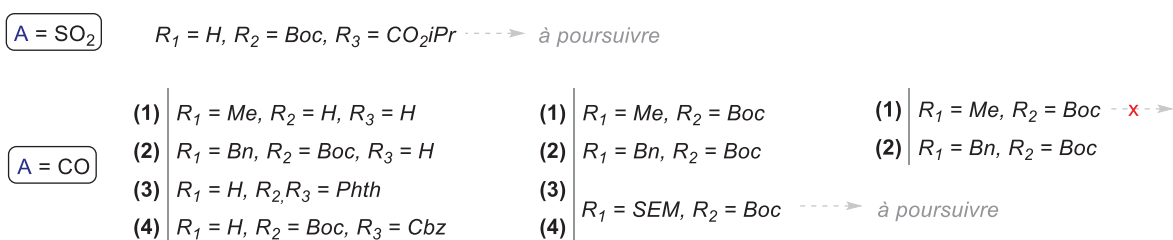


Schéma 2.54. Introduction d'une agrafe soufrée, synthèse du composé **30**

## VII. Conclusion et perspectives

L'objectif des travaux décrits dans ce deuxième chapitre était de synthétiser des squelettes cycliques strictement azotés appelés tétrazétidines. En raison du manque d'informations concernant la synthèse, la caractérisation ainsi que la stabilité de ces composés dans la littérature, nous avons décidé dans premier temps de synthétiser des tétrazolidines, substrats cycliques à 5 atomes, contenant un enchaînement saturé de 4 atomes d'azotes. La stratégie que nous avons employée est résumée sur le schéma ci-dessous. Une hydrazine protégée, réagit avec une agrafe **A** pour conduire à la bis-hydrazine correspondante **A**. Suite à la déprotection de **A**, le carbazide **B** est oxydé pour conduire à la formation de la tétrazolidinone **C**. Cette dernière peut conduire au composé bis-NH **D** dont l'oxydation permettrait d'accéder à des tétrazétidines.



Divers donneurs de carbonyle ( $A = CO$ ) ont été étudiés ; le triphosgène et le 4-nitrophényl chloroformate représentent le meilleur compromis. La MMH, commerciale, a été utilisée comme hydrazine de départ (1). Après protection et oxydation, la tétrazolidinone **C** a été obtenue et sa structure confirmée par DRX. Malheureusement, les groupements méthyles sont difficilement clivables et il n'est pas possible de poursuivre l'étude pour accéder à une tétrazétidine. C'est pourquoi des groupements déprotégeables, comme le groupement benzyle (2), ont été étudiés. La tétrazolidinone **C** est obtenue et une tétrazolone est également formée comme sous-produit suite à la déprotection des groupements Boc en milieu basique. La déprotection des groupements benzyles conduit quantitativement à la formation du produit mono-déprotégé non cyclique par rupture de la liaison préalablement formée.

Afin d'accéder au cycle à 4 azotes, la synthèse d'une nouvelle tétrazolidinone avec de nouveaux groupements protecteurs, clivables et orthogonaux aux groupements Boc, est réalisée. Cette stratégie est actuellement étudiée avec un éther ( $R_1 = SEM$ ). L'utilisation de la N-aminophthalimide (3) a permis de former le carbazide **B**. L'étape de déprotection/protection

*in situ* conduisant au carbazide C n'est pour l'instant pas répétable. Une autre voie d'accès à ce même carbazide est étudiée actuellement (4).

En ce qui concerne l'agrafe soufrée ( $A = SO_2$ ), nous avons constaté l'utilisation de groupements attracteurs de type  $CO_2R$  sur l'hydrazine permet de former le carbazide A et évite ainsi la formation d'un tétrazène par oxydation de l'hydrazine de départ.

Ainsi une voie d'accès inédite à diverses tétrazolidinones a été développée. Ces composés n'ont pas encore permis d'accéder à des systèmes oxydables D, précurseurs de tétrazétidines, en raison de la nature des substituants portés par C. La modulation de ces groupements et/ou de l'agrafe est actuellement à l'étude afin d'obtenir une tétrazolidinone C qui conduirait après déprotection sélective au composé D désiré.

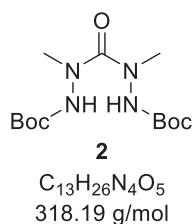


## VIII. Partie expérimentale

Les méthodes expérimentales (caractéristiques des produits chimiques ainsi que du matériel utilisé) sont détaillées à la fin de ce manuscrit (voir Méthodes expérimentales).

**di-tert-butyl 2,2'-carbonylbis(2-methylhydrazine-1-carboxylate) (2)**

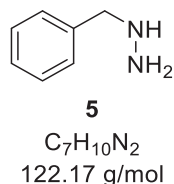
A une solution de monométhylhydrazine (MMH, 8.84 g, 192 mmol, 12 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (100 mL) refroidie à -78°C sous atmosphère inerte, est ajoutée une solution de triphosgène (4.75 g, 16 mmol, 1 éq.) dans 65 mL de dichlorométhane anhydre goutte à goutte. Le milieu est agité à -78°C pendant 15 min puis une nuit à température ambiante. Le sel d'hydrazine formé est filtré sur fritté et lavé au dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré au rotavap. Le brut est utilisé sans purification préalable. Il est placé dans un mélange eau/THF (130 mL ; 1:1). Le dicarbonate de di-tert-butyle (Boc<sub>2</sub>O, 10.10 g, 46 mmol, 2.5 éq.) est ajouté avec un goutte à goutte rapide. Le milieu est agité 3 jours. Le milieu est concentré puis du dichlorométhane est ajouté pour les extractions. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée puis séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt, 0-100 %, élué 45-60%) Un solide blanc est obtenu (3.39 g, 22%).



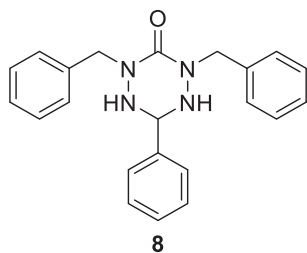
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.89 (s br, 2H, NH), 3.05 (s, 6H, N-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 18H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 161.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 154.7 (2C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.1 (2C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 39.1 (2CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 28.2 (6CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 341.1795 (calculé), 341.1792 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 659.3699 (calculé), 659.3696 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3273, 1712, 1678, 1497, 1280, 1167, 1117, 1079 **T<sub>f</sub>** = 124.5 ± 0.1°C

**Benzylhydrazine (5)**

A une solution de benzylhydrazine dichlorohydratée (0.98 g, 5 mmol, 1 éq.) dans de l'éther diéthylique (15 mL) sous atmosphère inerte est ajouté le carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1.04 g, 7.5 mmol, 1.5 éq.) par portions. Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 h 30. Un petit volume d'eau est ensuite ajouté. Le milieu est extrait de nombreuses fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub> et concentrées sous vide pour fournir la benzylhydrazine libre sous la forme d'une huile incolore (506 mg, 83%). Le rendement est proche de la littérature.<sup>[52,80]</sup>



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 7.38 - 7.19 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 3.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NH) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 139.3 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 58.9 (CH<sub>2</sub>)

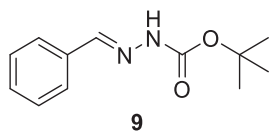
**2,4-dibenzyl-6-phenyl-1,2,4,5-tétrazinan-3-one (8)**

**8**  
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O  
358.45 g/mol

Solide blanc. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 7.46 - 7.19 (m, 15H, H<sup>Ar</sup>), 5.65 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, NH), 4.76 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.65 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, CH), 4.48 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 14.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 153.7 (C<sub>q</sub>, C=O) 138.5 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 136.1 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.2 (6CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.8 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 69.8 (CH), 53.0 (2CH<sub>2</sub>) Les déplacements chimiques sont en accord avec la littérature.<sup>[48]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 359.1866 (calculé), 359.1861 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 381.1686 (calculé), 381.1679 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 739.3479 (calculé), 739.3480 (mesuré)

***tert*-butyl (E)-2-benzylidenehydrazine-1-carboxylate (9)**

A une solution de *tert*-butyl carbazate (6.23 g, 47 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (120 mL) est ajouté du benzaldéhyde (4.99 g, 47 mmol, 1 éq.). Le milieu est chauffé à reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante. Le solide blanc formé est filtré sur fritté et séché sur rampe. Une poudre blanche est obtenue (8.56 g, 83%). Le produit obtenu est engagé dans la réaction suivante sans purification.



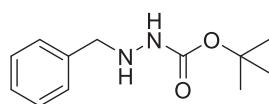
**9**  
C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
220.27 g/mol

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.04 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, -CH=N), 7.70 - 7.63 (m, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.36 - 7.33 (m, 3H, H<sup>Ar</sup>), 1.54 (s, 9H, *t*Bu) **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 152.6 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 143.8 (C<sub>q</sub>, Ar-CH=N), 134.0 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.9 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 81.6 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 243.1104 (calculé), 243.1106 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 463.2316 (calculé), 463.2318 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3247, 2982, 1705, 1687, 1524, 1369, 1268, 1246, 1150, 1130, 1054, 859, 757, 691 **UV** (Et<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> = 280 nm **T<sub>f</sub>** = 190.0 ± 0.1°C

***tert*-Butyl 2-benzylhydrazinecarboxylate (10)**

A une solution de *tert*-butyl (E)-2-benzylidenehydrazine-1-carboxylate (5.00 g, 23 mmol, 1 éq.) dans du THF (100 mL) refroidie à 0°C, est ajouté du borohydrure de sodium (NaBH<sub>3</sub>CN, 2.14 g, 34 mmol, 1,5 éq.) par portions puis de l'acide acétique (38 mL) goutte à goutte. Le milieu est agité à 0°C pendant 15 min puis une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré au rotavap puis de l'eau (100 mL) est ajoutée. Du bicarbonate de sodium est ajouté jusqu'à pH = 8. De l'acétate d'éthyle est ajouté pour les extractions. La phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium saturée, de chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de sodium anhydre. La phase organique est filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le solide blanc obtenu est dilué dans du méthanol (134 mL) et une solution de soude est ajoutée (1 M, 67 mL). Le milieu est agité 1 h à T.A. puis 2 h à reflux. Le milieu est ensuite concentré. De l'acétate d'éthyle et de l'eau sont ajoutés pour les extractions. La phase organique est lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. La phase organique est filtrée sur coton et concentrée sous vide. Un liquide incolore

qui cristallise est obtenu (5.45 g, 99%). Le produit obtenu est engagé dans la réaction suivante sans aucune purification. Le rendement obtenu est proche de la littérature.<sup>[56]</sup>

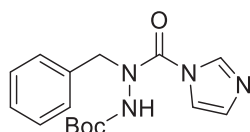


**10**  
C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
222.29 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.37 – 7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.01 (s br, 1H, NH), 4.19 (s br, 1H, NH), 3.99 (d, J = 5.0 Hz, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.8 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 137.7 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 80.7 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>2</sub>), 28.5 (3CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> m/z = 223.1441 (calculé), 223.1445 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 245.1260 (calculé), 245.1264 (mesuré); [2M+H]<sup>+</sup> m/z = 445.2809 (calculé), 445.2827 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup> m/z = 467.2629 (calculé), 467.2652 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3301, 2977, 1702, 1453, 1366, 1278, 1251, 1150, 736, 697 T<sub>f</sub> = 41.3 ± 0.1°C

### tert-butyl 2-benzyl-2-(1H-imidazole-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate (11)

A une solution de Boc-benzylhydrazine (889.2 mg, 4 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (20 mL) est ajouté le 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI, 648.6 mg, 4 mmol, 1 éq.) par portions. Le milieu agité à T.A. pendant 3 h. Le milieu est ensuite concentré et purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/acétate d'éthyle, 0-60%, élué 55%). Un solide blanc est obtenu (1.12 g, 88%).

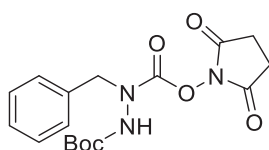


**11**  
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
316.36 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, Im), 7.86 (s, 1H, Im), 7.37 – 7.28 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.75 (s, 1H, Im), 4.76 (s br, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (s br, 9H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 154.1 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 137.6 (CH, Im), 134.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.5 (CH, Im), 128.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 118.6 (CH, Im), 82.5 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.7 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (9CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> m/z = 317.1608 (calculé), 317.1601 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 339.1428 (calculé), 339.1417 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup> m/z = 655.2963 (calculé), 655.2941 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3304, 3150, 2984, 1708, 1408, 1277, 1152, 753, 700 T<sub>f</sub> = 98.7 ± 0.1°C

### 2-(tert-butyl) 1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) 1-benzylhydrazine-1,2-dicarboxylate (12)

A une solution de Boc-benzylhydrazine (889.2 mg, 4 mmol, 1 éq.) dans de l'acétonitrile (20 mL) est ajouté le N,N-Disuccinimidyl carbonate (DSC, 1.02 g, 4 mmol, 1 éq.) par portions. Le milieu agité à température ambiante pendant 4 h. Le milieu est ensuite concentré et purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/acétate d'éthyle, 0-100%, élué 45-65%). Une poudre blanche est obtenue (1.32 g, 89%).



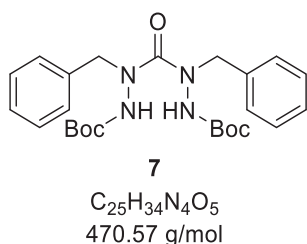
**12**  
C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>  
363.37 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.41 – 7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 6.68 (s, 1H, NH), 4.74 (s br, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>), 2.80 (s, 4H, CH<sub>2</sub> (NHS)), 1.41 (s, 9H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 169.3 (2C<sub>q</sub>, NHS), 153.9 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.8 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.5 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.4 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 82.8 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>2</sub>), 28.0 (3CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.5 (2CH<sub>2</sub>, NHS) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 386.1323 (calculé),

386.1328 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 749.2753 (calculé), 749.2765 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3324, 2979, 1737, 1726, 1196, 1154, 1077, 729, 699  $T_f$  =  $165.8 \pm 0.1^\circ\text{C}$

### di-*tert*-butyl-2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (7)

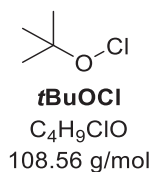
A une solution de Boc-benzylhydrazine (9.10 g, 40.8 mmol, 12 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (35 mL) refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ , est ajoutée une solution de triphosgène (1.01 g, 3.4 mmol, 1 éq.) dans 5 mL de dichlorométhane anhydre goutte à goutte sous atmosphère inerte. Le milieu est agité à  $-78^\circ\text{C}$  pendant 15 min puis une nuit à température ambiante. Le sel de benzylhydrazine formé est filtré sur fritté. Le filtrat est ensuite concentré au rotavap. Le brut est purifié par chromatographie flash ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 0-10 %, élué 0,7%). Un solide blanc est obtenu (2.00 g, 42%).



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.35 – 7.27 (m, 10H,  $H^{Ar}$ ), 6.33 (s br, 2H, NH), 4.69 (s br, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42 (s, 18H, *t*Bu) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161.4 ( $\text{C}_q$ , C=O), 154.2 ( $2\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 136.4 ( $2\text{C}_q$ ,  $\text{C}^{Ar}$ ), 129.1 (4CH,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 128.7 (4CH,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 127.8 (2CH,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 81.8 ( $2\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 53.9 (2 $\text{CH}_2$ ), 28.3 (6 $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 471.2602 (calculé), 471.2594 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 493.2421 (calculé), 493.2410 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 963.4951 (calculé), 963.4941 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3252, 3161, 2977, 2930, 1714, 1656, 1424, 1366, 1351, 1156, 695 **UV** ( $\text{Et}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  = 209 nm  $T_f$  =  $130.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$

### Hypochlorite de *tert*-butyle

Le *t*BuOCl a été synthétisé selon le protocole suivant<sup>[81]</sup> : à une solution d'eau de Javel (NaOCl, 1.45 M, 1.4 éq.) dans de l'eau (100 mL) refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , sont ajoutés simultanément le *tert*-butanol (*t*BuOH, 7.9 mL, 1 éq.) et l'acide acétique (5.3 mL, 1.1 éq.). Le milieu est placé sous forte agitation pendant 20 minutes à  $0^\circ\text{C}$  puis 10 minutes à température ambiante. La phase organique est récupérée. Une solution de chlorure de sodium saturée est utilisée pour les lavages. La phase organique est séchée sur 1 g de  $\text{CaCl}_2$ , filtrée sur laine de verre puis stockée sur billes de  $\text{CaCl}_2$  dans un flacon tinté au frigo. Un liquide jaune est obtenu (6.71 g, 74%).

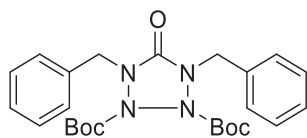


**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.33 (s, 9H, *t*Bu) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 84.0 ( $\text{C}_q$ , *t*Bu), 26.9 (3 $\text{CH}_3$ , *t*Bu) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2982, 1366, 1246, 1179, 840, 691

### di-*tert*-butyl 1,4-dibenzyl-5-oxotétrazolidine-2,3-dicarboxylate (13)

A une solution de di-*tert*-butyl-2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (706 mg, 1.5 mmol, 1 éq.) et de carbonate de potassium (207 mg, 1.5 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (45 mL) refroidie à  $0^\circ\text{C}$ , est ajoutée une solution de *t*BuOCl (0.17 mL, 1.5 mmol, 1 éq.) dans 1 mL de méthanol goutte à goutte. Le milieu est agité à  $0^\circ\text{C}$  pendant 15 min puis 5 jours à température ambiante. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés pour les extractions. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le

produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt, 0-20 %, élué 10%). Un solide blanc est obtenu (248 mg, 36%).

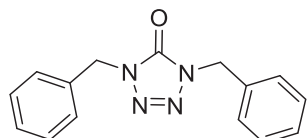


**13**  
C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>  
468.55 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.31 – 7.26 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 4.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.33 (d, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 15.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (s, 18H, *t*Bu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.8 (C<sub>q</sub>, C=O), 156.3 (2C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.9 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.0 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 84.1 (2C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.0 (2CH<sub>2</sub>), 27.7 (6CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 469.2445 (calculé), 469.2437 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 491.2265 (calculé), 491.2257 (mesuré); [2M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 937.4818 (calculé), 937.4802 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 959.4638 (calculé), 959.4619 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2982, 2944, 1732, 1283, 1139, 727, 698 T<sub>f</sub> = 119.1 ± 0.1°C

#### 1,4-dibenzyl-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-one (14)

La tétrazolone (solide blanc) est obtenue comme sous-produit de la réaction de cyclisation en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

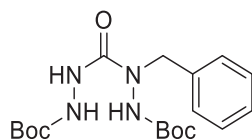


**14**  
C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O  
266.30 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.43 – 7.29 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 5.09 (s, 4H, CH<sub>2</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 150.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.4 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.0 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 48.8 (2CH<sub>2</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 267.1240 (calculé), 267.1240 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 289.1060 (calculé), 289.1058 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3249, 2982, 1713, 12701, 1158, 733, 696 T<sub>f</sub> = 98.2 ± 0.1°C

#### *tert*-butyl-2-benzyl-2-(2-(*tert*-butoxycarbonyl)hydrazine-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate (15)

Dans un vial avec bouchon à vis est ajouté le palladium sur charbon à 10% massique (12 mg) puis l'éthanol (1.3 mL) et le di-*tert*-butyl 1,4-dibenzyl-5-oxotetrazolidine-2,3-dicarboxylate (124 mg, 0.26 mmol, 1 éq.). Le formiate d'ammonium est ensuite ajouté (140 mg, 2.23 mmol, 9 éq.). Le milieu est agité à température ambiante pendant 1 nuit puis filtré sur un pad de célite et lavé à l'éthanol. Le filtrat est concentré. Un solide blanc est obtenu quantitativement.

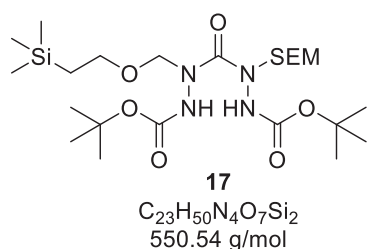


**15**  
C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>  
380.44 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.35 – 7.19 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.13 (s, 1H, NH), 6.31 (s, 1H, NH), 6.06 (s, 1H, NH), 4.70 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.40 (s, 9H, *t*Bu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 157.8 (C<sub>q</sub>, C=O), 156.3 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 154.2 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 129.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 82.8 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81.7 (C<sub>q</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.2 (3CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 403.1952 (calculé), 403.1952 (mesuré); [2M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 761.4192 (calculé), 761.4202 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 783.1012 (calculé), 783.4020 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 3251, 1742, 1721, 1672, 1244, 1153

***tert*-butyl-5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-10,10-diméthyl-4-oxo-3-((2-(triméthylsilyl)ethoxy)méthyl)-7-oxa-2,3,5-triaza-10-silaundécanoate (17)**

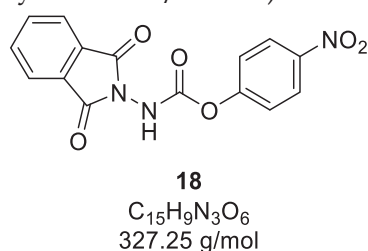
Le produit silylé **20** (232 mg, 0.38 mmol, 1 éq.) est dissous dans un mélange THF/EtOH (1:1, 4 mL) sous agitation et sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est refroidi à -20°C à l'aide d'un cryostat et d'un réacteur double enveloppe. Un ajout de MMH (60 µL, 1.15 mmol, 3 éq.) est réalisé au goutte à goutte. Après 1 heure, le milieu réactionnel est laissé remonter lentement à T.A.. Une solution de Boc<sub>2</sub>O (660 mg, 3.04 mmol, 8 éq.) dans du THF est ensuite injectée au pousse-seringue sur une heure. Une quantité catalytique de DMAP (5-10 mol%) est introduite afin d'accélérer la réaction. Après 24 heures, le milieu réactionnel est concentré puis purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Le produit final est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux (69.5 mg, 33%). Cette réaction n'est malheureusement pas répétable.



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.63 (s, 2H, NH), 4.86 (s, 4H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.67 - 3.45 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.48 (s, 18H, Boc), 1.02 - 0.82 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), - 0.01 (s, 18H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 551.3291 (calculé), 551.3279 (mesuré)

**4-nitrophenyl (1,3-dioxoisindolin-2-yl)carbamate (18)**

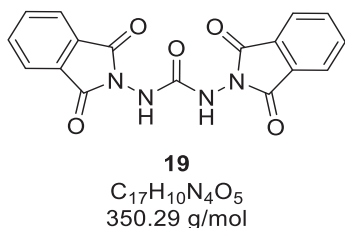
A une solution de N-aminophthalimide (324 mg, 2.00 mmol, 1 éq.) et de pyridine (162 µL, 2.00 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (15 mL) refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace, est ajoutée une solution de 4-nitrophenylchloroformate (400 mg, 2.00 mmol, 1 éq.) dans du THF (5 mL) à l'aide d'un pousse-seringue sur une heure sous atmosphère inerte. Le milieu réactionnel est laissé remonter à température ambiante sous agitation sur la nuit. Le milieu est concentré sous vide et repris dans du dichlorométhane puis des lavages HCl (1 M) et H<sub>2</sub>O sont réalisés. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Un solide blanc est obtenu (424 mg, 65%).



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.97 - 7.84 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>Ar</sup>), 7.18 (s, 1H, NH) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 165.0 (2C<sub>q</sub>, C=O phtalimide), 155.1 (C<sub>q</sub>), 152.0 (C<sub>q</sub>), 145.5 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-NO<sub>2</sub>), 135.2 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup> phtalimide), 125.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 124.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 122.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 328.0564 (calculé), 328.0564 (mesuré)

**1,3-bis(1,3-dioxoisindolin-2-yl)urea (19)**

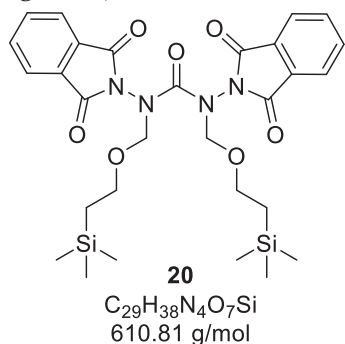
A une solution de N-aminophthalimide (169 mg, 1.05 mmol, 1.05 éq.) dans 2 mL de DMF anhydre est ajouté sous agitation le produit **18** (326 mg, 1.00 mmol, 1 éq.) à température ambiante sous atmosphère inerte. Après 3 jours, un précipité blanc est formé. Le solide est filtré sur fritté et rincé à l'éther diéthylique (2\*5 mL) avant d'être séché sous vide. Une poudre blanche est obtenue (296 mg, 85%).



Les analyses RMN montrent la formation d'un adduit 19•DMF. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) = 9.77 (s, 2H, NH), 7.98 - 7.91 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) = 165.4 (4C<sub>q</sub>, C=O), 155.0 (C<sub>q</sub>, C=O), 135.2 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (4C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 123.7 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 351.0720 (calculé), 351.0720 (mesuré)

### 1,3-bis(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-1,3-bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)urea (20)

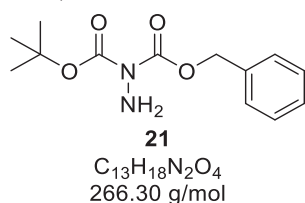
Le produit **19** (226 mg, 0.645 mmol, 1 éq.) a été dissous dans 2.5 mL de DMF anhydre sous agitation à température ambiante sous atmosphère inerte. Du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 mg, 1.40 mmol, 2.2 éq.) est ajouté rapidement au milieu réactionnel ainsi que du SEM-Cl (280 μL, 1.61 mmol, 2.5 éq.). Après 24 heures, un premier ajout supplémentaire de SEM-Cl (113 μL, 0.645 mmol, 1 éq.) est réalisé suivi d'un deuxième 24 heures plus tard. Après 5 jours de réaction, le milieu réactionnel est concentré sous vide puis du dichlorométhane et de l'eau sont ajoutés pour les extractions. Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, puis filtrées sur coton avant d'être concentrées à sec. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (232 mg, 74%).



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.79 - 7.66 (m, 8H, H<sup>Ar</sup>), 5.01 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.80 - 3.68 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.80 - 0.68 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0.01 (s, 18H, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 164.5 (4C<sub>q</sub>, C=O), 157.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.7 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.1 (4C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 123.7 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 79.3 (2CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.9 (2CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (2CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -1.4 (6CH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> *m/z* = 628.2617 (calculé), 628.2620 (mesuré)

### 1-benzyl 1-(tert-butyl) hydrazine-1,1-dicarboxylate (21)

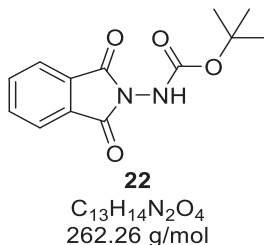
A une solution de l'hydrazone **24** (3.1 g, 8.96 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (23 mL) sont ajoutés de l'acide acétique (510 μL, 8.96 mmol, 1 éq.) et le carbohydrazide (401 mg, 4.46 mmol, 0.5 éq.) sous atmosphère inerte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures puis laissé refroidir à température ambiante. Le précipité formé est filtré sur fritté et lavé avec de l'éthanol froid. Le filtrat est concentré sous vide et le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (2.14 g, 90%).



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.46 - 7.27 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 9H, *t*Bu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 153.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.4 (C<sub>q</sub>, C=O), 135.3 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.7 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 84.1 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 267.1339 (calculé), 267.1348 (mesuré)

***tert*-butyl (1,3-dioxoisindolin-2-yl)carbamate (22)**

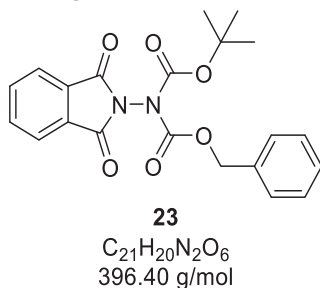
A une solution de d'anhydride phtalique (7.67 g, 52 mmol, 1 éq.) dans du toluène (100 mL), est ajouté sous atmosphère inerte à température ambiante le *tert*-butyl carbazate (6.84 g, 52 mmol, 1 éq.). Le mélange est chauffé pendant 24 h à reflux (Dean-Stark) puis laissé refroidir à température ambiante. Le précipité formé est filtré sur fritté puis lavé avec du toluène froid (2\*10 mL). Le solide est séché sous vide et **22** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (12.0 g, 89%).



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.91 - 7.78 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 6.60 (s, 1H, NH), 1.50 (s, 9H, *t*Bu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 165.6 (2C<sub>q</sub>, C=O), 153.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.1 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 124.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 83.2 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 28.1 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 263.1026 (calculé), 263.1028 (mesuré)

***tert*-butyl ((benzyloxy)carbonyl)(1,3-dioxoisindolin-2-yl)carbamate (23)**

A une solution de **22** (524 mg, 2.0 mmol, 1 éq.), triéthylamine (305 µL, 2.2 mmol, 1.1 éq.) et une quantité catalytique de DMAP (5-10 mol%) dans du THF anhydre (10 mL), est ajouté sous atmosphère inerte à 0°C le chloroformate de benzyle (310 µL, 2.2 mmol, 1.1 éq.) lentement en une heure. Après 24 heures, le milieu est concentré sous vide et repris dans du dichlorométhane puis des lavages HCl (1 M) et H<sub>2</sub>O sont réalisés. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Un liquide visqueux incolore est obtenu (750 mg, 95%).

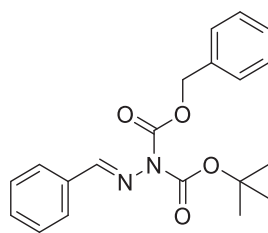


**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.96 - 7.77 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.38 - 7.29 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, *t*Bu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 163.9 (2C<sub>q</sub>, C=O), 150.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 148.4 (C<sub>q</sub>, C=O), 135.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 134.7 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 130.1 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.7 (3CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 124.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 86.0 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 397.1394 (calculé), 397.1387 (mesuré)

**1-benzyl 1-(*tert*-butyl) (E)-2-benzylidenehydrazine-1,1-dicarboxylate (24)**

A une solution d'hydrazone **9** (4.40 g, 20 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (100 mL) refroidie à -80°C est ajoutée lentement une solution de LiHMDS (1.0 M dans THF, 22 mL, 22 mmol, 1.1 éq.) au pousse-seringue sur une heure sous atmosphère inerte. Le chloroformate de benzyle (3.1 mL, 22 mmol, 1.1 éq.) est ensuite ajouté au pousse-seringue sur une heure tout en maintenant la température à -80°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 24 heures, le milieu est concentré, puis repris dans de l'éther diéthylique avant d'être lavé avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (2\*50 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrée sur coton avant d'être concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (6.73 g, 95%).



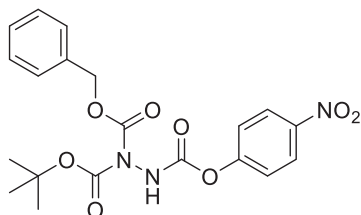


**24**  
C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
354.41 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, N=CH), 7.89 - 7.76 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.58 - 7.40 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160.6 (CH, N=CH), 152.1 (C<sub>q</sub>, C=O), 150.3 (C<sub>q</sub>, C=O), 135.2 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 133.2 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 131.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.7 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 84.2 (C<sub>q</sub>, tBu), 68.7 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (3CH<sub>3</sub>, tBu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> m/z = 355.1652 (calculé), 355.1654 (mesuré)

### 1-benzyl 1-(tert-butyl) 2-(4-nitrophenyl) hydrazine-1,1,2-tricarboxylate (25)

A une solution de l'hydrazine **21** (1.64 g, 6.15 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (75 mL) refroidie à 0°C avec un bain de glace, sont ajoutés de la pyridine (550 µL, 6.77 mmol, 1.1 éq.) ainsi qu'une solution de 4-nitrophénylchloroformate (1.36 g, 6.77 mmol, 1.1 éq. ; 15 mL de THF anhydre) au pousse-seringue sur une heure sous atmosphère inerte. Après 24 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis dilué avec du dichlorométhane avant d'être lavé avec une solution d'acide chlorhydrique (1 M, 2\*20 mL) et de l'eau (20 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis filtrée sur coton, avant d'être concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/ AcOEt) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (2.20 g, 83%).

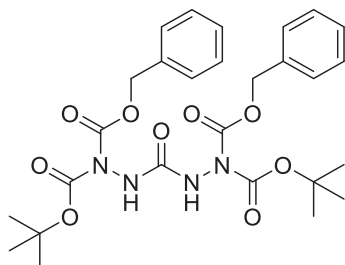


**25**  
C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>  
431.40 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.27 - 8.20 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 7.40 - 7.30 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 7.11 (s, 1H, NH), 5.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.51 (s, 9H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 155.2 (C<sub>q</sub>), 152.3 (C<sub>q</sub>), 152.1 (C<sub>q</sub>), 150.1 (C<sub>q</sub>), 145.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 134.8 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.6 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.4 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 122.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 85.7 (C<sub>q</sub>, tBu), 69.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>, tBu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> m/z = 432.1401 (calculé), 432.1394 (mesuré)

### 1-dibenzyl 1-di-tert-butyl 2,2'-carbonylbis(hydrazine-1,1-dicarboxylate) (26)

A une solution de **25** (1.90 g, 4.40 mmol, 1 éq.) dans du DMF anhydre (9 mL) est ajouté **21** (1.27 g, 4.77 mmol, 1.05 éq.) sous atmosphère inerte à T.A.. Après 24 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/ AcOEt). **26** obtenu sous la forme d'un solide blanc (1.79 g, 73%).

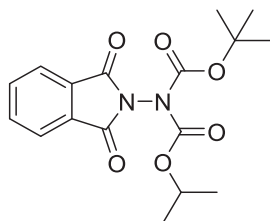


**26**  
C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>  
558.59 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 9.30 (s, 2H, NH), 7.41 - 7.31 (m, 10H, H<sup>Ar</sup>), 5.17 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 18H, tBu) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 155.2 (C<sub>q</sub>), 152.3 (2C<sub>q</sub>), 150.4 (2C<sub>q</sub>), 135.6 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.3 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (4CH, C<sup>Ar</sup>-H), 82.9 (2C<sub>q</sub>, tBu), 67.9 (2CH<sub>2</sub>), 27.4 (6CH<sub>3</sub>, tBu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> m/z = 576.2664 (calculé), 576.2676 (mesuré)

***tert*-butyl (1,3-dioxoisindolin-2-yl)(isopropoxycarbonyl)carbamate (28)**

A une solution de **22** (2.61 g, 10.0 mmol, 1 éq.), triéthylamine (1.80 mL, 12.4 mmol, 1.25 éq.) et une quantité catalytique de DMAP (5-10 mol%) dans du THF anhydre (10 mL), est ajouté sous atmosphère inerte à 0°C une solution de chloroformate d'isopropyle (1.0 M dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12.4 mL, 12.4 mmol, 1.25 éq.) lentement en une heure. Après 24 heures, le milieu est concentré sous vide et repris dans du dichlorométhane puis des lavages HCl (1 M) et H<sub>2</sub>O sont réalisés. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). Un solide blanc est obtenu (2.77 g, 80%).

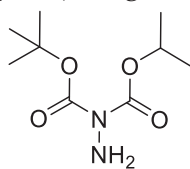


**28**  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
348.35 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.93 - 7.81 (m, 4H, H<sup>Ar</sup>), 5.06 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, *i*Pr), 1.48 (s, 9H, *t*Bu), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 164.0 (2C<sub>q</sub>, C=O), 150.2 (C<sub>q</sub>, C=O), 148.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.1 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 124.2 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 85.6 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 73.2 (CH, *i*Pr), 27.9 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu), 21.8 (2CH<sub>3</sub>, *i*Pr) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 349.1394 (calculé), 349.1394 (mesuré)

**1-(*tert*-butyl) 1-isopropyl hydrazine-1,1-dicarboxylate (29)**

A une solution de **28** (4.6 g, 12.4 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (125 mL), est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte à -20°C de la MMH (1 mL, 19.1 mmol, 1.5 éq.). Après 2 heures, le milieu est laissé remonter à T.A. puis concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt). **29** est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1.46 g, 54%).

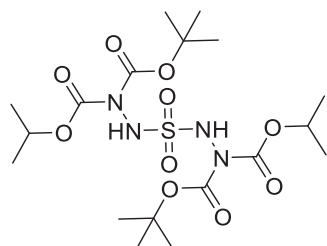


**29**  
C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
218.25 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 4.85 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, *i*Pr), 4.76 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 1.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 153.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 81.8 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 70.1 (CH, *i*Pr), 27.6 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu), 21.6 (2CH<sub>3</sub>, *i*Pr) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 219.1339 (calculé), 219.1341 (mesuré)

**1-di-*tert*-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1,1-dicarboxylate) (30)**

A une solution de **29** (443 mg, 2 mmol, 1 éq.) et de pyridine (162 µL, 2 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (5 mL), est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte à -80°C le chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80 µL, 1 mmol, 0.5 éq.). Le milieu est laissé remonter à T.A. et est agité pendant 24 heures. Du dichlorométhane est ajouté pour les extractions et une solution de HCl (1 M) est utilisée pour les lavages. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/AcOEt, 8:2). **30** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (343 mg, 68%).



**30**

$C_{18}H_{34}N_4O_{10}S$   
498.55 g/mol

**RMN  $^1H$**  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.65 (s, 2H, NH), 4.87 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 2H, *i*Pr), 1.45 (s, 18H, *t*Bu), 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 12H, *i*Pr) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+NH_4]^+$   $m/z = 516.2334$  (calculé), 516.2318 (mesuré)  $T_f = 89.5 \pm 0.1^\circ C$

## IX. Références bibliographiques

- [1] P. Hope, L. A. Wiles, *J. Chem. Soc. C Org.* **1967**, 2636–2638.
- [2] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, 291, 141–145.
- [3] B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1065–1068.
- [4] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, 44, 7385–7392.
- [5] G. Sarwar, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4255–4258.
- [6] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 5049–5054.
- [7] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 586–588.
- [8] W. H. Pirkle, P. L. Gravel, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 808–815.
- [9] R. Kluge, M. Schulz, L. Omelka, M. Reinhardt, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2075–2079.
- [10] E. Schaumann, in *Sci. Synth. 40b Categ. 5 Compd. One Satur. Carbon Heteroat. Bond*, Enders & Schaumann, **2009**, pp. 1253–1257.
- [11] T. N. Balasubramaniam, N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1099–1102.
- [12] T. Criton, D. Vilona, G. Jacob, M. Médebielle, E. Dumont, L. Joucla, E. Lacôte, *Chem. – Eur. J.* **2021**, 27, 3670–3674.
- [13] N. Wiberg, H. Bayer, H. Bachhuber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 177–178.
- [14] D. W. Ball, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2002**, 619, 37–43.
- [15] G. Ritter, G. Haefelinger, E. Lueddecke, H. Rau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4627–4635.
- [16] L.-C. Li, J. Shang, J.-L. Liu, X. Wang, N.-B. Wong, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2007**, 807, 207–210.
- [17] M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, S. Laiter, *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, 62, 373–384.
- [18] M. Zhao, B. M. Gimarc, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 7497–7503.
- [19] H. Prinzbach, G. Fischer, G. Rihs, G. Sedelmeier, E. Heilbronner, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1251–1254.
- [20] O. Cullmann, M. Vögtle, F. Stelzer, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2303–2306.
- [21] K. Exner, H. Prinzbach, *Chem. Commun.* **1998**, 749–750.
- [22] K. Exner, G. Fischer, N. Bahr, E. Beckmann, M. Lugan, F. Yang, G. Rihs, D. Hunkler, H. Prinzbach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 763–785.
- [23] D. Röttger, H. Rau, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **1996**, 101, 205–214.
- [24] D. Camp, M. Campitelli, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16188–16196.
- [25] K. Krageloh, G. H. Anderson, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6015–6021.
- [26] N. Tokitoh, T. Suzuki, A. Itami, M. Goto, W. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1249–1252.
- [27] T. Imai, R. Harigae, K. Moriyama, H. Togo, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 3975–3980.
- [28] G. W. Breton, L. A. Hahn, K. L. Martin, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2019**, C75, 1208–1212.
- [29] K. Bast, M. Behrens, T. Durst, R. Grashey, R. Huisgen, R. Schiffer, R. Temme, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 379–385.
- [30] L. Li, D. Qiu, J. Shi, Y. Li, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3726–3729.
- [31] T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11250–11251.
- [32] T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2777–2779.
- [33] D. E. Olson, J. Y. Su, D. A. Roberts, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13506–13509.
- [34] R. Ohme, H. Preuschhof, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 713, 74–86.
- [35] H.-H. Chang, B. Weinstein, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1977**, 14, 1601–1605.
- [36] 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.
- [37] J. Maury, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10757–10768.
- [38] K. Takenaka, N. Itoh, H. Sasai, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1483–1486.
- [39] B. S. Jursic, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5325–5328.

- [40] A. N. Komogortsev, B. V. Lichitskii, K. S. Krylov, A. A. Dudinov, M. M. Krayushkin, *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 1577–1579.
- [41] J. Akester, J. Cui, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 431–434.
- [42] T. Krchová, A. Gáliková, D. Jiráček, P. Hermann, J. Kotek, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3486–3496.
- [43] P. W. Jolly, G. Wilke, in *Org. Chem. Nickel* (Eds.: P.W. Jolly, G. Wilke), Academic Press, **1975**, pp. 294–381.
- [44] H. J. Passino, *Production of Hydrazine*, **1955**, US2717201 (A).
- [45] T. Morioka, S. Nakatani, Y. Sakamoto, T. Kodama, S. Ogoshi, N. Chatani, M. Tobisu, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 6666–6671.
- [46] F. D. Greene, J. C. Stowell, W. R. Bergmark, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2254–2262.
- [47] P. Rademacher, in *Sci. Synth. 40b Categ. 5 Compd. One Satur. Carbon Heteroat. Bond*, **2009**, pp. 1133–1210.
- [48] F. A. Neugebauer, H. Fischer, R. Siegel, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3461–3481.
- [49] A. Blond, P. Dockerty, R. Álvarez, S. Turcaud, T. Lecourt, L. Micouin, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12236–12242.
- [50] W. A. Lathan, L. Radom, P. C. Hariharan, W. J. Hehre, J. A. Pople, in *Three-Membered Rings*, Springer, **1973**, pp. 1–45.
- [51] F. Romanov-Michailidis, C. Besnard, A. Alexakis, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4906–4909.
- [52] F. Liotta, H. Lu, M. Xia, M. Wachter, *Preparation of Tetrahydrothiopyrano[4,3-c]Pyrazole as Cannabinoid Modulators*, **2006**, US20060223798.
- [53] R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8283–8286.
- [54] K. Kirste, W. Lüttke, P. Rademacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, 17, 680–681.
- [55] A. J. Pearson, W. R. Roush, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating Agents and Protecting Groups*, Wiley, **1999**.
- [56] M. S. Santos, A. Nortcliffe, W. Lewis, T. D. Bradshaw, C. J. Moody, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 8325–8330.
- [57] M. Lanzillotto, L. Konnert, F. Lamaty, J. Martinez, E. Colacino, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2015**, 3, 2882–2889.
- [58] R. A. Batey, V. Santhakumar, C. Yoshina-Ishii, S. D. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6267–6270.
- [59] J. A. Grzyb, M. Shen, C. Yoshina-Ishii, W. Chi, R. S. Brown, R. A. Batey, *Tetrahedron* **2005**, 61, 7153–7175.
- [60] A. Velavan, S. Sumathi, K. K. Balasubramanian, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6420–6431.
- [61] P. A. Duspara, Md. S. Islam, A. J. Lough, R. A. Batey, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10362–10368.
- [62] K. Takeda, H. Ogura, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 213–217.
- [63] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [64] F. Janssens, J. Torremans, P. A. J. Janssen, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2290–2297.
- [65] Yanagi A., Watanabe Y., Narabu S., Ito S., Goto T., *J. Pestic. Sci.* **2002**, 27, 199–209.
- [66] M. A. J. Duncton, R. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 9338–9342.
- [67] D. Fischer, T. M. Klapötke, J. Stierstorfer, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2012**, 37, 156–166.
- [68] P. He, L. Wu, J.-T. Wu, X. Yin, M. Gozin, J.-G. Zhang, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 8422–8430.
- [69] E. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3076–3079.
- [70] J. M. Vandensavel, G. Smets, G. L'Abbe, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 675–678.
- [71] O. Tsuge, S. Urano, K. Oe, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5130–5136.
- [72] T. L. Shih, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, S.-H. L. Chiu, L. F. Colwell, L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, R. R. Miller, A. Stearns, C. D. Strader, L. Tota, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1251–1254.
- [73] S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley, **2010**.
- [74] M. Toselli, P. Zanirato, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1992**, 1101–1104.

- [75] K. Burger, E. Windeisen, R. Pires, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7641–7645.
- [76] T. A. Salama, S. S. Elmorsy, A.-G. M. Khalil, M. A. Ismail, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1149–1151.
- [77] S. Ram, L. D. Spicer, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 415–418.
- [78] S. Mallakpour, Z. Rafiee, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1927–1934.
- [79] R. Milcent, M. Guevrekian-Soghomoniantz, G. Barbier, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1845–1848.
- [80] R. Dey, P. Kumar, P. Banerjee, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5438–5449.
- [81] F. Kleinbeck, G. J. Fettes, L. D. Fader, E. M. Carreira, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 3598–3610.



**Chapitre 3 – Synthèse de composés à 3 atomes  
d'azote consécutifs : accès aux azimines,  
précurseurs de triaziridines par voie  
photochimique en présence de lumière visible**





**CHAPITRE 3 – SYNTHÈSE DE COMPOSÉS À 3 ATOMES D'AZOTE CONSECUTIFS : ACCÈS AUX AZIMINES, PRECURSEURS DE TRIAZIRIDINES PAR VOIE PHOTOCHEMIE EN PRESENCE DE LUMIÈRE VISIBLE ..... 83**

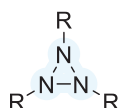
I. AZIMINES, TRIAZIRIDINES ET TRIAZENES.....	87
II. ETAT DE L'ART DES AZIMINES .....	88
II.1. Définition.....	88
II.2. Voies d'accès.....	89
II.2.A. A partir d'oxydes d'azotes : dérivés nitroso (NO) ou nitro (NO <sub>2</sub> ) .....	89
a. Accès aux azosydones.....	90
II.2.B. Approche azo-nitrène.....	92
a. Nitrène.....	92
i. Définition et état électronique .....	92
ii. Génération .....	93
Voie A : à partir d'azotures .....	93
Thermolyse .....	93
Photolyse .....	94
A l'aide d'un photocatalyseur – photolyse indirecte.....	94
Voie B : α-éliminations.....	95
Voie C : désoxygénation.....	95
Voie D : méthodes oxydantes .....	96
Voie E : à partir d'isocyanates.....	96
Voie F : autres sources de nitrènes.....	96
iii. Réactivité .....	97
Abstractions d'hydrogène.....	97
Insertions dans les liaisons C-H.....	97
Réarrangements.....	99
Avec les oléfines – aziridinations .....	99
Dimérisation.....	101
Avec un nucléophile.....	101
b. Synthèse d'azimines par approche azo-nitrène.....	102
i. Addition de C-nitrènes.....	102
ii. Addition de N-nitrènes.....	104
II.2.C. Oxydation de triazanes.....	106
II.2.D. Autres synthèses d'azimines .....	107
III. STRATEGIE : UTILISATION DE LA PHOTOCHEMIE.....	109
IV. SYNTHÈSE D'AZIMINES.....	112
IV.1. Synthèse d'aziridines : mise en place du montage réactionnel et validation des conditions opératoires .....	112
IV.2. Etude de divers composés azoïques – réactivité avec le Troc-N <sub>3</sub> .....	113
IV.2.A. Azodicarboxylates : DIAD et dibenzyle azodicarboxylate.....	113
IV.2.B. p-diméthoxyazobenzène.....	114
IV.2.C. Tétrazènes : 1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène (TMTZ) et 1,4-diméthyl-1,4,5,6-tétrahydro-1,2,3,4-tétrazine (cTMTZ).....	114
IV.2.D. Azos alkyles : azoisopropane (AIP), azo-tert-butane (ATB) et diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (DBH).....	116
IV.3. Etude de divers azotures.....	118
IV.4. Optimisation des conditions de réactions .....	121
IV.5. Etude d'azotures sulfonyles .....	123
IV.6. Etude de divers composés azoïques – réactivité avec le Ts-N <sub>3</sub> .....	125
IV.6.A. DIAD et PTAD .....	125
IV.6.B. Azos aromatiques.....	126
IV.6.C. Tétrazènes.....	126
IV.6.D. Azos alkyles.....	126

## Chapitre 3 – Synthèse d'azimines par photochimie

IV.7. Synthèse d'azimines décrites dans la littérature par photochimie en lumière visible.....	128
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	130
VI. PARTIE EXPERIMENTALE.....	132
VI.1. Synthèse d'azotures.....	132
VI.1.A. Sécurité relative à la manipulation d'azotures.....	132
VI.1.B. Procédure générale.....	132
VI.1.C. Caractérisations.....	132
VI.2. Synthèse de composés azoïques et tétrazènes.....	135
VI.2.A. Synthèse des azos alkyles AIP, ATB et azocyclohexane.....	135
a. 1 <sup>ère</sup> étape : préparation de sulfamides symétriques <sup>[135]</sup> .....	135
b. 2 <sup>ème</sup> étape : oxydation du sulfamide.....	135
VI.2.B. Synthèse de l'azo alkyle DBH.....	137
VI.2.C. Synthèse du <i>p</i> -diméthoxyazobenzène.....	137
VI.2.D. Synthèse de tétrazènes : TMTZ et cTMTZ.....	138
VI.3. Synthèse d'azimines.....	139
VI.3.A. Procédure générale.....	139
VI.3.B. Caractérisations.....	139
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	145

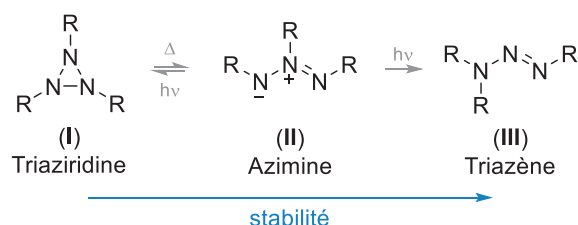
## I. Azimines, triaziridines et triazènes

La synthèse de petits cycles à 3 ou 4 atomes a toujours été un défi particulier pour les chimistes. Parmi ces cycles, celui à trois atomes d'azote, appelé triazacyclopropane, cyclotriazane ou plus communément triaziridine (**Figure 3.1**), a été synthétisé pour la première fois dans les années 80.<sup>[1]</sup> Les données à notre disposition dans la littérature sont relativement peu nombreuses et à notre connaissance, aucune nouvelle voie de synthèse n'a été développée depuis.



**Figure 3.1.** Structure d'une triaziridine

De manière générale, la théorie (calculs *ab initio*) prédit que les interactions entre doublets non liants déstabilisent les structures cycliques azotées et favorisent ainsi leur transformation en isomères acycliques insaturés.<sup>[2]</sup> Les deux grandes familles d'isomères acycliques des triaziridines (**I**) sont les azimines (**II**) connues depuis plusieurs décennies,<sup>[3-6]</sup> et les triazènes (**III**) connus depuis plus d'un siècle (**Figure 3.2**).<sup>[7,8]</sup> Certaines triaziridines substituées s'isomérisent lentement en azimines,<sup>[9]</sup> et il est également possible de générer des triaziridines par irradiation photochimique d'azimines<sup>[1,9-11]</sup>. Certaines azimines peuvent être photolysées en triazènes.<sup>[12]</sup> De manière générale, la stabilité de ces trois isomères est la suivante : triazène > azimine >> triaziridine.<sup>[13,14]</sup> Les azimines constituent ainsi le point central pour l'accès à des enchaînements à trois atomes d'azote consécutifs.



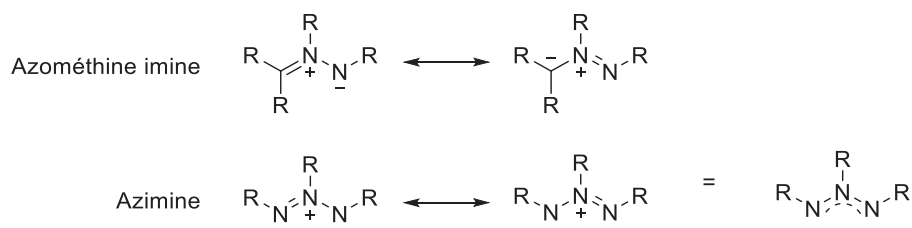
**Figure 3.2.** Isomères connus des triaziridines et leur stabilité relative

Dans le but d'accéder à des triaziridines, la synthèse d'azimines semble être le point de départ le plus adapté notamment en raison de leur plus grande stabilité. De plus, la littérature traitant de la synthèse et de la réactivité de ces dernières est bien plus fournie que celle de son isomère cyclique. L'objectif est donc d'effectuer un état de l'art des azimines (synthèse, caractérisation et stabilité) afin de développer une voie d'accès optimisée à ces précurseurs de triaziridines. L'état de l'art des cycles à trois atomes d'azote sera développé ultérieurement dans le chapitre 6.

## II. Etat de l'art des azimines

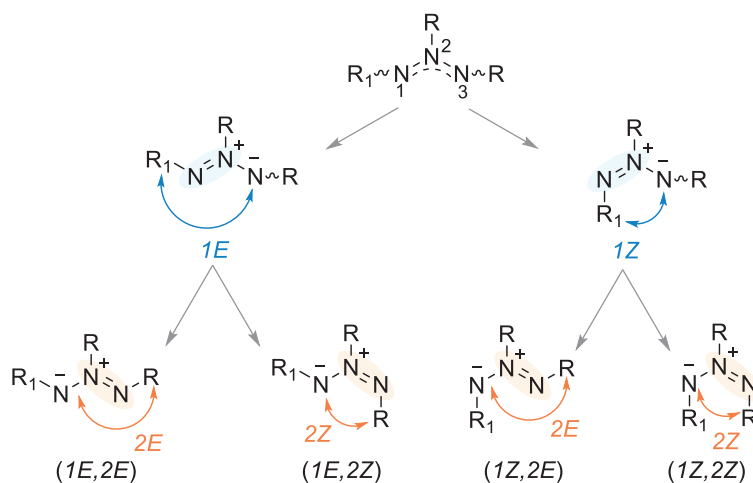
### II.1. Définition

Les azimines, dont le nom IUPAC est azo imides,<sup>[15]</sup> sont les analogues azotés des azométhine imines (**Figure 3.3**).<sup>[16]</sup> Elles ont pour la première fois été nommées dans la littérature par Huisgen en 1963.<sup>[17]</sup> Ce sont des composés 1,3-dipolaires contenant 3 atomes d'azote disposés en une chaîne linéaire dans laquelle chaque atome d'azote porte un substituant ou un atome d'hydrogène (**Figure 3.3**). L'hybride de résonance est représenté avec un trait pointillé qui symbolise la délocalisation des électrons sur les trois centres.



**Figure 3.3.** Azométhine imines et azimines : structure et formes de résonance

Les azimines peuvent exister sous la forme de 4 stéréoisomères et leur isomérisation est possible en raison du caractère partiel de deux liaisons doubles. La nomenclature des différents isomères est visible sur la **Figure 3.4**. Il faut pour cela visualiser la liaison double de l'azimine entre les azotes  $N_1$  et  $N_2$ . Pour déterminer la configuration **1**, il faut alors regarder le groupement  $R_1$  terminal et l'azote  $N_3$  (**1E** s'ils sont de part et d'autre de la double liaison, **1Z** s'ils se trouvent du même côté). Pour la deuxième configuration, notée **2**, la procédure est la même en visualisant cette fois-ci la double liaison entre  $N_2$  et  $N_3$ .



**Figure 3.4.** Nomenclature des azimines : stéréoisomères

Des calculs non-empiriques des stabilités relatives de ces isomères ont été réalisées sur l'isomère le plus simple ( $N_3H_3$ ). Il est montré que l'isomère *Z,Z* est le plus stable, que l'énergie de la configuration *E,Z* est légèrement plus élevée (+ 7 kJ mol<sup>-1</sup>), et que la structure *E,E* est énergiquement extrêmement défavorable (+ 43 kJ mol<sup>-1</sup>) car elle maximise les contraintes

stériques. En tenant compte des facteurs stériques, on peut s'attendre à ce que les isomères *E,Z* et *Z,E* soient les plus stables pour les azimines substituées.<sup>[8,18]</sup>

Les azimines sont principalement utilisées dans des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires.<sup>[5,19]</sup> Elles constituent également de très bons précurseurs de triaziridines puisqu'elles peuvent être cyclisées sous irradiation UV<sup>[9,10]</sup> (voir chapitre 6).

## II.2. Voies d'accès

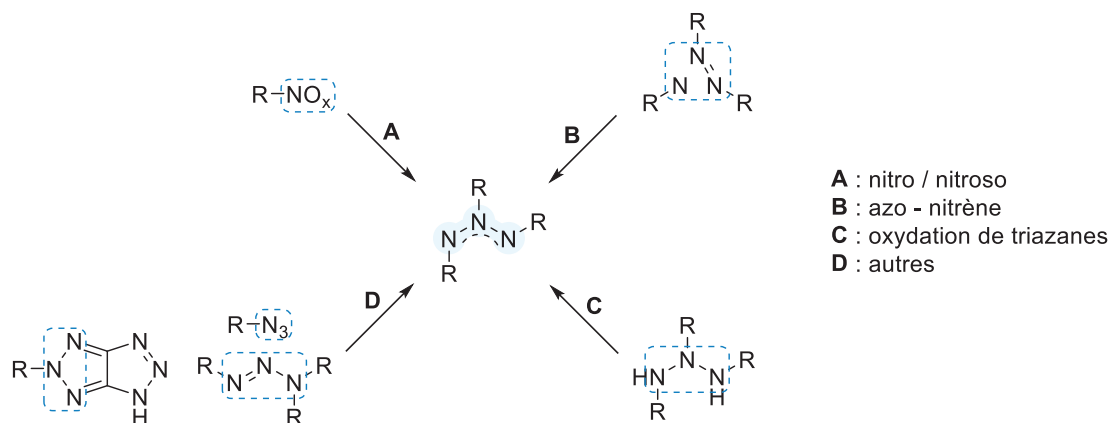


Schéma 3.1. Principales voies de synthèse d'azimines

Les azimines peuvent être obtenues suivant 4 voies de synthèse (Schéma 3.1) qui sont développées ci-dessous. Ces dipôles-1,3 peuvent être obtenus à partir de dérivés nitroso, par réaction d'un nitrène avec un composé azoïque ou par oxydation de leurs analogues saturés linéaires, les triazanes. Enfin, quelques méthodes plus originales telles que le réarrangement ou l'alkylation de triazènes sont également détaillées.

### II.2.A. A partir d'oxydes d'azotes : dérivés nitroso (NO) ou nitro (NO<sub>2</sub>)

Bell *et al.* ont décrit dès 1978 la synthèse d'azimines à partir de dérivés nitroso avec des rendements de 97 à 99% (Schéma 3.2).<sup>[20]</sup> Cette synthèse se déroule en deux temps. Dans un premier temps, un composé bicyclique est obtenu par cycloaddition [3+2] entre l'azométhine imine et le dérivé nitroso. Dans un deuxième temps, les azimines sont formées par réouverture du cycle et libération d'hexafluoroacétone. Deux autres azimines (R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub> et Ph) ont également été synthétisées par cette méthode en 1982 par Burger *et al.*<sup>[21]</sup>

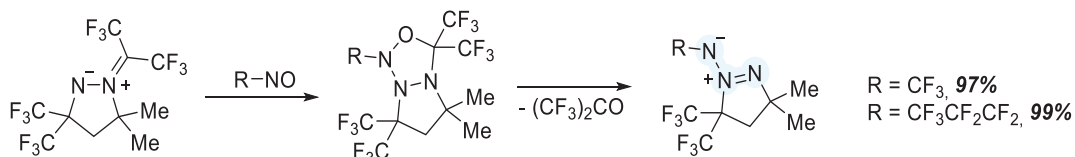
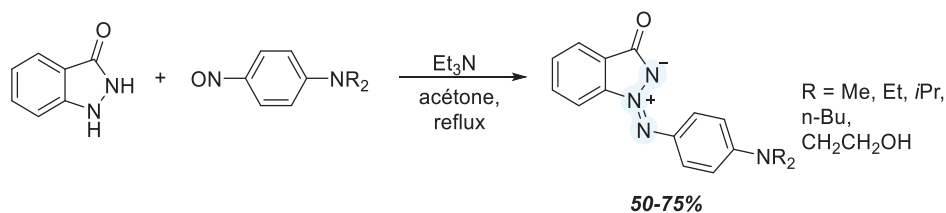


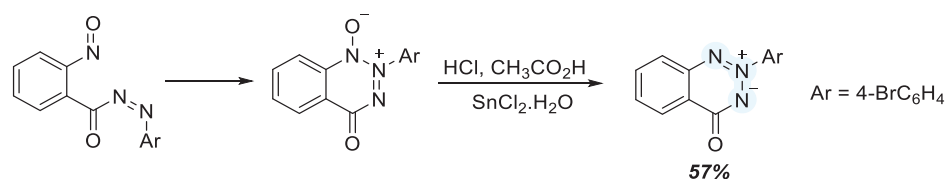
Schéma 3.2. Synthèse d'azimines à partir d'une azométhine imine et divers dérivés nitroso

D'autres azimines cycliques similaires ont été isolées à partir d'indazoline-3-one et d'aryles nitroso en 1991 par Boulton *et al.*<sup>[22]</sup> Les rendements de ces synthèses sont compris entre 50 et 75% (Schéma 3.3). Les auteurs ont pu confirmer la structure de l'une de ces azimines par diffraction des rayons X.



**Schéma 3.3.** Autres azimines isolées à partir de nitroso aryles et d'indazole-3-one

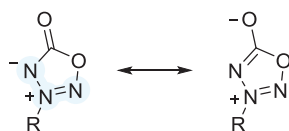
Cette méthode est inspirée de celle développée par Kerber en 1972 avec laquelle une azimine fut obtenue par cyclisation intramoléculaire d'un composé comportant à la fois une fonction azo et un groupement nitroso. Cette synthèse passe par la formation d'un intermédiaire cyclique qui est ensuite désoxygéné en azimine avec un rendement de 57% par action de SnCl<sub>2</sub> en milieu acide (**Schéma 3.4**).<sup>[4]</sup>



**Schéma 3.4.** Obtention d'une azimine par addition azo-nitroso

#### a. Accès aux azasydnones

Les azasydnones, ou 3-*R*-1,2,3,4-oxatriazol-5-ones, peuvent être considérées comme des azimines (**Figure 3.5**). Ces composés peuvent être employés comme donneurs de monoxyde d'azote dans le domaine pharmaceutique.<sup>[23]</sup> Depuis 2018, de nombreux travaux sur les propriétés énergétiques des azasydnones ont été publiés. Ces composés possèdent en effet plusieurs avantages par rapport aux tétrazoles ou azotures tels que des densités et stabilities thermiques plus importantes<sup>[24-27]</sup>, et peuvent être synthétisés de plusieurs façons<sup>[23,27]</sup>.



**Figure 3.5.** Azasydnones : structures de résonance

L'une des méthodes pour la synthèse d'azasydnones consiste en la nitrosation de semicarbazides monosubstitués suivie d'une cyclisation par activation thermique (**Schéma 3.5 A**).<sup>[28-31]</sup> Un couplage diazoïque entre des sels d'aryldiazonium avec du bromonitrométhane,<sup>[24,32,33]</sup> trinitrométhane<sup>[34]</sup> ou potassium diazométhane disulfonate<sup>[35]</sup> peut fournir des azasydnones par élimination/réarrangement des hydrazones formées (**Schéma 3.5 B**). Les principaux inconvénients de cette méthode sont l'isolation d'intermédiaires instables ainsi que la pré-fonctionnalisation des substrats de départ. Il est également possible d'accéder à des azasydnones de manière plus sûre à partir d'amines *via* formation d'un sel de diazonium *in situ* suivi par l'addition du sel de trinitrométhane (**Schéma 3.5 C**).<sup>[23]</sup>

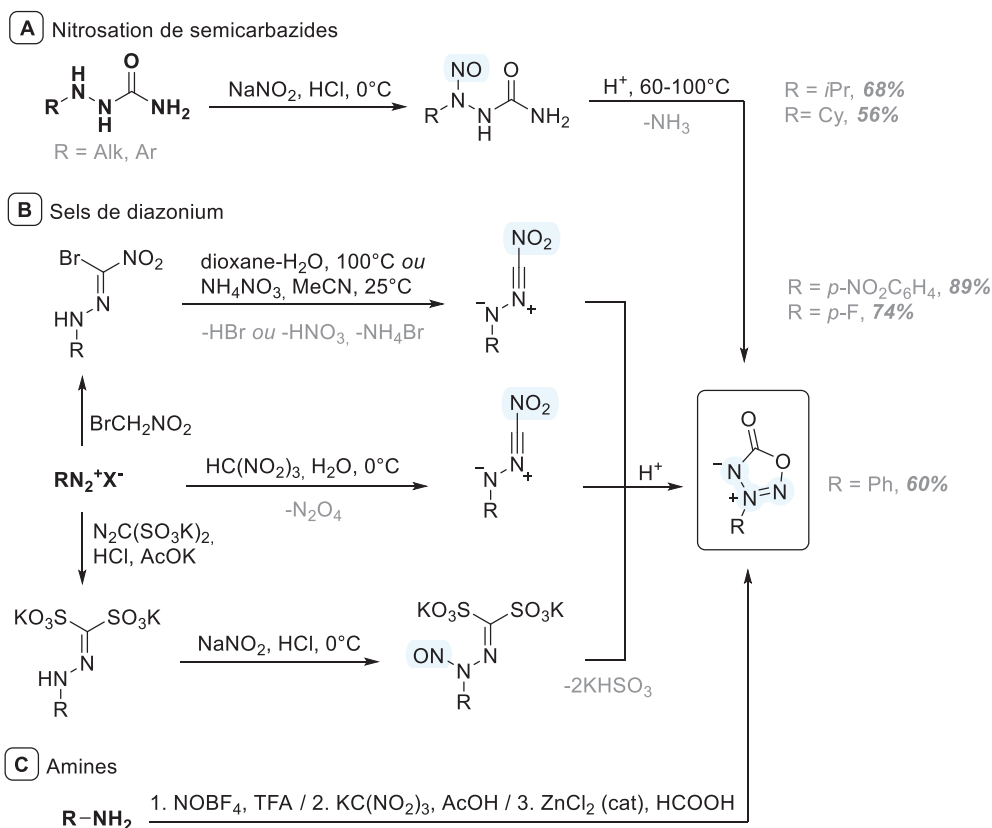


Schéma 3.5. Synthèse d'azasydrones

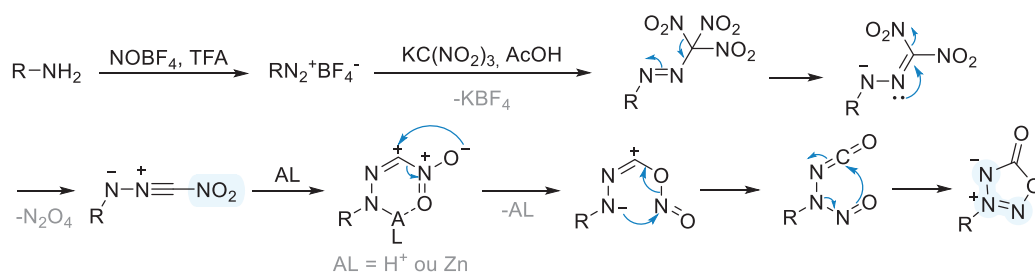


Schéma 3.6. Proposition de mécanisme pour la formation d'azasydrones

Il est également possible de remplacer l'amine de départ par une hydrazine.<sup>[31,36]</sup> Ainsi en 1962, après nitrosation de la MMH, la 1-nitroso-1-méthylhydrazine réagit avec le phosgène (probablement *via* un intermédiaire de type isocyanate), pour conduire à la formation de l'azasydnone avec un rendement de 67% (Schéma 3.7).

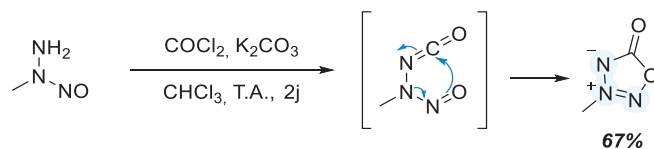


Schéma 3.7. Formation d'une azasydnone à partir d'une hydrazine



## II.2.B. Approche azo-nitrène

La réaction entre les nitrènes et des composés azoïques a permis d'accéder à un grand nombre d'azimines cycliques ou non.<sup>[6,18]</sup> Cette voie d'accès représente la route la plus directe et la plus courante pour l'obtention d'azimines. Les nitrènes peuvent être générés de différentes manières (à partir d'azotures, par désoxygénation de composés nitro/nitroso ...). Leurs synthèses et réactivités sont résumées ci-dessous.

### a. Nitrène

#### i. Définition et état électronique

Les nitrènes sont des espèces réactives neutres contenant un atome d'azote monovalent avec six électrons dans sa couche de valence.<sup>[37-40]</sup> L'écriture R-N, communément employée pour décrire ces espèces, sera utilisée dans ce manuscrit. Le groupe R peut être un groupe alkyle, aryle, acyle, sulfonyle, phosphoryle ou amino.<sup>[40,41]</sup> Ils ont été mentionnés pour la première fois il y a plus d'un siècle comme intermédiaires réactifs par Tiemann.<sup>[42]</sup> En ce qui concerne leur structure électronique, les nitrènes sont les analogues azotés isoélectroniques des carbènes.

La durée de vie d'un nitrène est régie par sa stabilité ; qui à son tour régit sa réactivité vis-à-vis des substrats présents dans le milieu. Les nitrènes les plus réactifs, c'est-à-dire ceux ayant des substituants accepteurs d'électrons tels que les sulfonyles et les acyles ont une durée de vie extrêmement courte.<sup>[41]</sup>

Les nitrènes sont des espèces électroniquement déficientes qui souhaitent satisfaire la règle de l'octet. Ils se comportent comme des électrophiles. Concernant les quatre électrons non-liés de l'atome d'azote, deux d'entre eux sont appariés dans une orbitale (il s'agit du doublet non-liant). Les deux autres électrons peuvent soit avoir des spins parallèles et donc être dans des orbitales séparées p, on parle alors d'état triplet, soit avoir des spins antiparallèles et donc être dans la même orbitale, l'autre étant vacante. On parle dans ce cas d'état singulet (Figure 3.6).

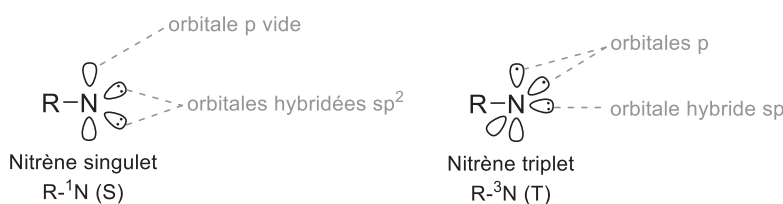


Figure 3.6. Structure générale d'un nitrène : état triplet et singulet d'après Dalal<sup>[43]</sup>

Ces deux états induisent des réactivités différentes. En effet, le nitrène triplet peut être assimilé à un bi-radical, un peu plus nucléophile, alors que le nitrène singulet a un caractère électrophile plus marqué. La forme de plus basse énergie est généralement l'état triplet ce qui est en accord avec la règle de Hund.

## ii. Génération

Bien que certains nitrènes aient une durée de vie suffisamment longue pour permettre leur détection à basse température, ils peuvent cependant être considérés comme des intermédiaires hautement réactifs qui doivent être générés *in situ* en présence du substrat à partir d'un précurseur stable approprié. Les principales méthodes de génération de nitrènes libres sont résumées dans le Schéma 3.8. Il est à noter que l'obtention de produits de type nitrène n'implique pas nécessairement la génération d'un nitrène libre. Les voies A, B et C sont les plus couramment utilisées pour la génération de nitrènes.<sup>[40,41,44,45]</sup>

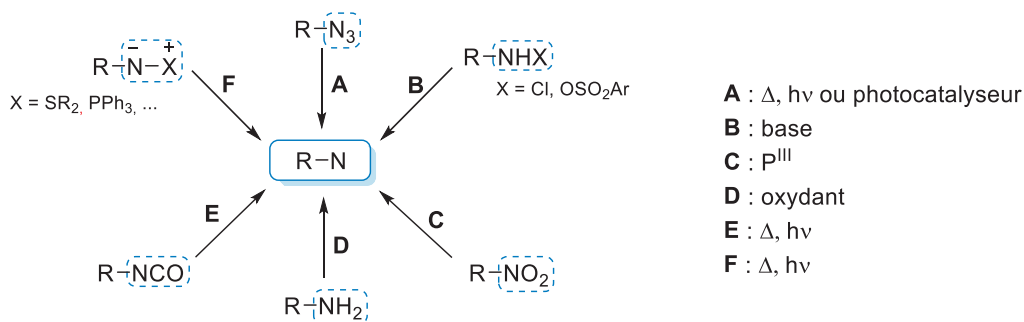


Schéma 3.8. Principales méthodes de génération de nitrènes libres

## Voie A : à partir d'azotures

Les azotures sont de bons précurseurs de nitrènes. Un très grand nombre d'entre eux est accessible *via* une substitution nucléophile du dérivé chloré correspondant par l'azoture de sodium (NaN<sub>3</sub>). Ils peuvent être décomposés par l'action de la chaleur (thermolyse), de la lumière (photolyse), ou à l'aide d'un photocatalyseur.<sup>[38,40,41,44-46]</sup> Il s'agit de la méthode la plus couramment utilisée pour la génération de nitrènes.

## Thermolyse

La décomposition thermique de la plupart des azotures organiques conduit généralement à des nitrènes qui, selon la règle de conservation du spin, sont générés initialement dans un état singulet (S). (Schéma 3.9). Des réactions avec des nitrènes état triplet ne seront observées que lorsque l'inversion de spin (CIS) est possible en un temps donné et cela avant que le nitrène à l'état singulet ne réagisse (voir chapitre 4 pour les processus photophysiques).

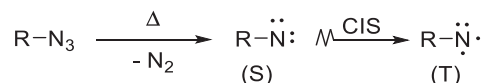


Schéma 3.9. Génération de nitrènes par thermolyse

Quelques températures de décomposition de divers azotures sont données dans le Tableau 3.1 pour exemple. La température requise pour la thermolyse de simples azotures aryles est dans la gamme de 130 – 180°C. La décomposition thermique des azotures d'alkyles, sans substitution α particulière, a lieu généralement au-dessus de 175°C.

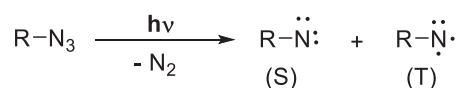
**Tableau 3.1.** Températures de décomposition de quelques azotures<sup>[46]</sup>

Azotures	T <sub>déc.</sub> (°C)	Azotures	T <sub>déc.</sub> (°C)
Cy-N <sub>3</sub>	194	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	155
(Ph) <sub>3</sub> C-N <sub>3</sub>	180	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -SO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	166
Ph-N <sub>3</sub>	132	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -N <sub>3</sub>	194
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N <sub>3</sub>	132	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-CO-N <sub>3</sub>	130
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N <sub>3</sub>	174	NC-N <sub>3</sub>	40 - 50

Contrairement à la plupart des azotures organiques, qui nécessitent des températures de thermolyse supérieures à 100°C, l'azoture de cyanogène NC-N<sub>3</sub> est instable et libère du diazote lorsqu'il est chauffé à 40 - 50°C. Cela s'explique par la symétrie et la stabilisation par résonance du produit formé (cyanonitrène).

### Photolyse

La température de décomposition des azotures pour générer le nitrène est souvent élevée et des réactions concurrentes ou réarrangements peuvent avoir lieu lors de la thermolyse. C'est pour cette raison que la photolyse d'azotures est la méthode la plus populaire pour générer des nitrènes.


**Schéma 3.10.** Génération de nitrènes par photolyse

La photolyse des azotures organiques peut conduire au nitrène à l'état singulet ou triplet par conversion intersystème (CIS) de l'azoture excité (Schéma 3.10). La longueur d'onde requise pour une absorption efficace de la lumière UV par les azotures dépend de la nature des différents substituants de celui-ci. Des chromophores tels que les groupes aryles offrent une génération plus commode de nitrènes. En effet, ces chromophores transfèrent l'énergie d'excitation au groupe azoture, amorçant ainsi l'élimination de l'azote et la génération du nitrène.<sup>[40]</sup>

Les azotures absorbent généralement en dessous de 290 nm, à l'exception des azotures d'aryle, qui présentent également des transitions entre 300 et 350 nm. Par conséquent, les lampes à vapeur de mercure basse pression sont les plus couramment utilisées comme source de lumière UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ).

La génération de nitrènes n'est cependant pas toujours assurée. Comme pour la thermolyse, des réarrangements avec élimination concomitante de N<sub>2</sub> peuvent conduire à d'autres intermédiaires ou produits. La photolyse d'azotures d'alkyle (R-N<sub>3</sub>) forme par exemple des imines à température ambiante par migration d'un groupement R.<sup>[44,47-49]</sup>

### A l'aide d'un photocatalyseur – photolyse indirecte

Après excitation des photocatalyseurs à l'aide de lumière, ceux-ci peuvent transmettre leur énergie à l'azoture présent dans le milieu par transfert d'énergie. L'azoture passe à un état excité de haute énergie dont la dissociation conduit au nitrène par libération de N<sub>2</sub> (Schéma 3.11). En fonction du type de photosensibilisateur choisi, le nitrène peut être généré dans son

état singulet ou triplet.<sup>[38,40,45,50]</sup> Il s'agit d'une photolyse indirecte (méthode douce) puisque l'azoture n'absorbe pas directement les photons émis par la source lumineuse.

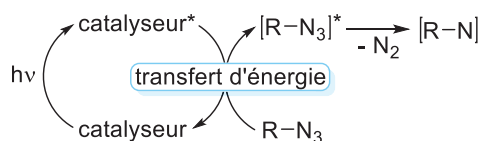


Schéma 3.11. Génération de nitrènes à l'aide d'un photocatalyseur

Le groupe de Yoon a par exemple généré des nitrènes en utilisant de la lumière visible, un photocatalyseur au ruthénium ou à l'iridium et des azotures comme source de nitrène.<sup>[51,52]</sup>

### Voie B : $\alpha$ -éliminations

De la même manière que pour la formation de carbènes par des  $\alpha$ -éliminations induites par des bases, on peut envisager un processus similaire conduisant aux nitrènes (Schéma 3.12).

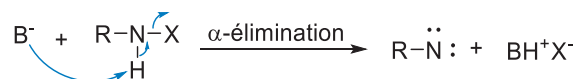


Schéma 3.12. Génération de nitrènes par  $\alpha$ -élimination induite par une base

Par exemple, le traitement des *p*-nitrobenzènesulfonyloxycarbamates avec une base (triéthylamine) donne l'anion correspondant, dont l'élimination de *p*-nitrobenzènesulfonate forme un nitrène alcoxycarbonyle singulet (Schéma 3.13).<sup>[53,54]</sup> Le sel de triéthylamine formé est insoluble dans l'éther et peut facilement être retiré du milieu réactionnel. C'est la méthode la plus employée pour générer des nitrènes alcoxycarbonyles (N-CO<sub>2</sub>Et et N-CO<sub>2</sub>Me).

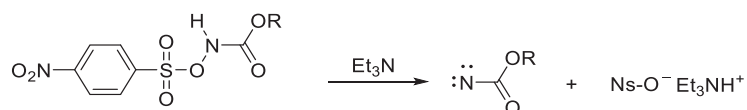


Schéma 3.13. Génération de nitrènes N-CO<sub>2</sub>R par  $\alpha$ -élimination de l'acide 4-nitrophénylesulfonique

Lors de cette réaction, un réarrangement de Lossen se produit comme réaction secondaire générant un isocyanate. Les nitrènes de types R-CO-N et R-SO<sub>2</sub>-N ne sont pas accessibles par cette méthode puisqu'un réarrangement de Lossen, en R-NCO et R-NSO<sub>2</sub> respectivement, se produit plus rapidement que la formation du nitrène.<sup>[41,55,56]</sup>

### Voie C : désoxygénation

Les composés nitro et nitroso peuvent servir de précurseurs de nitrènes dans des cas très spécifiques. La désoxygénation de ces composés en présence de triéthylphosphite ou triphénylphosphine permet de générer un nitrène selon le schéma suivant :<sup>[38,45,46]</sup>

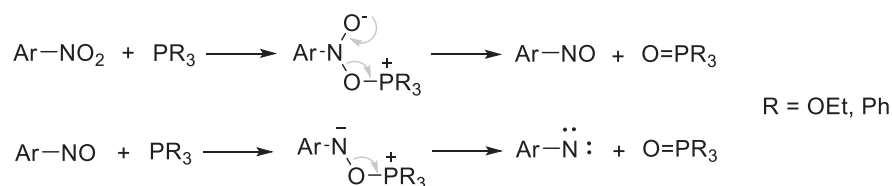
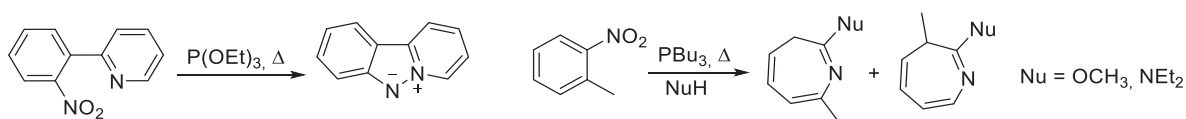


Schéma 3.14. Génération de nitrènes par désoxygénation

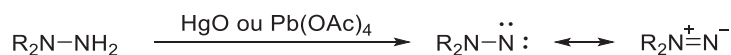
Deux exemples de produits obtenus par cette méthode sont décrits dans le **Schéma 3.15**.<sup>[57-59]</sup> La formation d'un nitrène dans ces désoxygénations n'a pas été confirmée et est supposée au vu des produits formés.



**Schéma 3.15.** Exemples de produits formés lors de la désoxygénation de composés nitro

#### Voie D : méthodes oxydantes

L'oxydation de dérivés d'hydrazines avec de l'oxyde de mercure ou le tétraacétate de plomb s'est avérée particulièrement efficace pour donner des amino-nitrènes.<sup>[38]</sup> Les amino-nitrènes sont générés dans un état singulet qui peut être l'état fondamental puisque la délocalisation du doublet non-liant de l'azote trivalent dans l'orbitale p vide de l'azote monovalent est possible, stabilisant ainsi l'état singulet (**Schéma 3.16**). Cette délocalisation a pour conséquence d'augmenter la nucléophilie des amino-nitrènes ainsi que leur stabilité.<sup>[60]</sup> Ils peuvent être conservés pendant plusieurs heures à  $-78^{\circ}\text{C}$ .<sup>[61]</sup> Bien que les produits formés dans diverses réactions semblent impliquer la formation de nitrènes, un processus concerté entre le centre métallique, l'hydrazine et le substrat n'est pas à exclure.



**Schéma 3.16.** Génération de nitrènes par oxydation d'hydrazines

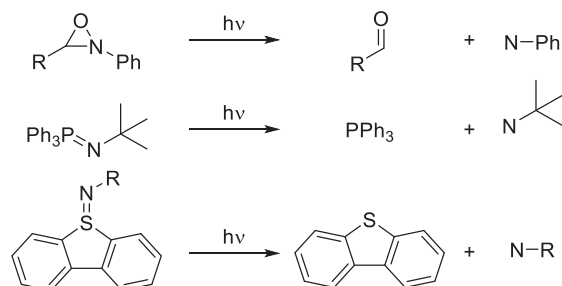
Les amino-nitrènes peuvent également être générés en présence de composés azoïques jouant le rôle de l'oxydant, comme le DEAD ou le PTAD.<sup>[3]</sup>

#### Voie E : à partir d'isocyanates

De même, il est possible d'obtenir des nitrènes par photolyse ou thermolyse d'isocyanates avec expulsion de monoxyde de carbone.<sup>[45,62-64]</sup>

#### Voie F : autres sources de nitrènes

Des nitrènes ont également été obtenus par photolyse ou thermolyse de substrats autres que les azotures ou les isocyanates. Ainsi, l'irradiation des oxaziridines conduit à des nitrènes qui peuvent être piégés par différents substrats (**Schéma 3.17**).<sup>[65,66]</sup>



**Schéma 3.17.** Génération de nitrènes *via* la photolyse d'oxaziridines, phosphinimines et sulfilimines

La photolyse de phosphinimines ou de sulfilimines génère également des nitrènes.<sup>[67,68]</sup> Les hétérocycles à cinq chaînons tels que les 1,3,4-dioxazol-2-ones, et les oxydes de 1,3,2,4-dioxathiazole peuvent fournir le nitrène correspondant par élimination de CO<sub>2</sub> ou SO<sub>2</sub> (Schéma 3.18).<sup>[69-71]</sup>

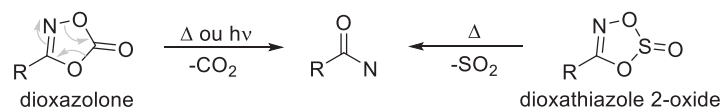


Schéma 3.18. Génération de nitrènes à partir d'hétérocycles

### iii. Réactivité

Étant donné que le comportement du nitrène dépend fortement de la nature du groupe attaché à l'azote, il est courant de discuter et de subdiviser la réactivité de ces espèces en fonction des différents types de substituants.<sup>[40,41,72]</sup> Cette pratique ne sera pas suivie ici. La réactivité sera abordée en fonction des six grandes classes de réactions subies par les nitrènes : abstraction d'hydrogène, insertion dans des liaisons C-H, réarrangement, ajout aux oléfines, dimérisation et piégeage par nucléophiles autres que les oléfines (Schéma 3.19).<sup>[45,46,38,37]</sup>

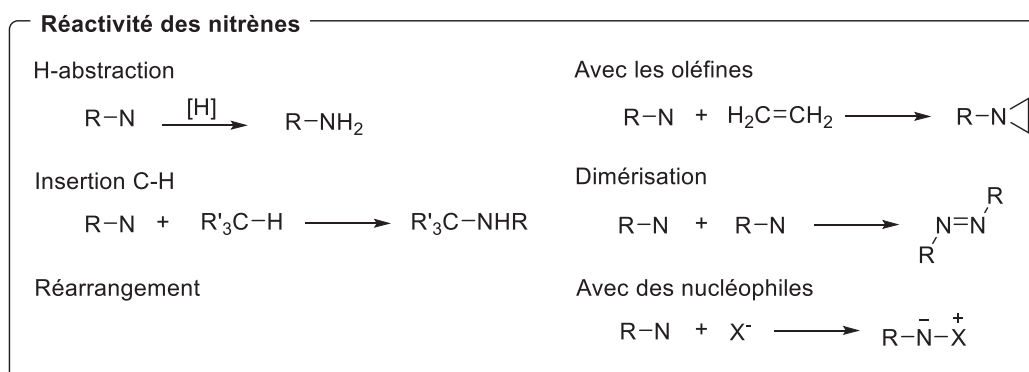


Schéma 3.19. Réactivité des nitrènes

### Abstractions d'hydrogène

Il s'agit d'une réaction secondaire courante, qui peut devenir la réaction dominante, en particulier avec les nitrènes aryles et sulfonyles. Cette réaction peut être inter ou intramoléculaire. Les solvants aliphatiques hydrocarbonés (cyclohexane, *n*-dodécane, cyclohexène) ou encore aromatiques (trifluorotoluène) peuvent être source d'atome d'hydrogène ainsi que les différents réactifs présents dans le milieu.<sup>[37,38,45]</sup> Cette réactivité a souvent été utilisée comme diagnostic de la participation des nitrènes à une réaction. Dans les solvants aliphatiques, l'abstraction d'hydrogène implique généralement le nitrène à l'état triplet.

### Insertions dans les liaisons C-H

La réaction d'insertion des nitrènes est un moyen de fonctionnaliser des liaisons C-H non-activées, car elle convertit des hydrocarbures en dérivés aminés. Le processus d'insertion C-H est une réaction concertée impliquant un nitrène singulet. L'abstraction d'un atome

d'hydrogène par le nitrène triplet suivie d'un couplage radicalaire peut également conduire à des produits apparents d'insertion.

En version intermoléculaire, l'utilité de cette réaction dépend fortement des substituants du nitrène et de la manière dont il est formé.<sup>[38,45]</sup> Les rendements des alkylnitrènes et acylnitrènes sont faibles en raison des réarrangements de l'azoture qui surviennent facilement. Les réactions d'insertion intermoléculaire des arylnitrènes sont rares, et donnent généralement de mauvais rendements, la réaction principale étant la formation d'anilines par abstraction d'hydrogène.<sup>[73]</sup>

De nombreuses études portant sur la sélectivité du nitrène vis-à-vis de différents types de liaisons C-H ont été réalisées avec le 2-méthylbutane.<sup>[37,38]</sup> Pour tous les nitrènes, la chimiosélectivité de l'insertion dans des liaisons C-H hybridées  $sp^3$  est tertiaire > secondaire > primaire. Le degré de sélectivité varie considérablement en fonction du nitrène et du solvant de réaction. En effet, le dioxane peut chélater le nitrène singulet, augmentant son encombrement stérique, et la sélectivité de l'insertion dans une liaison tertiaire diminue. Des insertions C-H sont observées dans les éthers et les chloroalcane. Dans les éthers, le nitrène s'insère sélectivement en  $\alpha$  de l'oxygène.

La stéréosélectivité de l'insertion a également été étudiée en utilisant des cyclohexanes comme substrats. La plupart des nitrènes (sauf pour les arylnitrènes qui présentent généralement une réactivité triplet) subissent une insertion C-H stéréospécifique. Par exemple, l'éthoxycarbonylnitrène s'insère sélectivement avec conservation de la configuration dans la liaison tertiaire C-H du *cis*- et *trans*-1,2-diméthylcyclohexane.<sup>[74]</sup>

Bien que les réactions d'insertion intermoléculaires de nitrènes puissent être un moyen utile de fonctionnaliser des liaisons C-H non activées, c'est la version intramoléculaire de la réaction qui a été le plus utilisée en synthèse organique. Ainsi, un azoture d'acyle a été irradié pour donner le lactame correspondant par insertion C-H intramoléculaire (20%), créant ainsi le système cyclique azabicyclononane caractéristique des alcaloïdes diterpéniques (Schéma 3.20).<sup>[75]</sup>

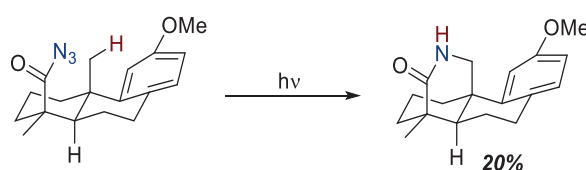


Schéma 3.20. Insertion  $sp^3$  C-H intramoléculaire

Les réactions intramoléculaires d'insertion de nitrènes dans les liaisons C-H  $sp^2$  ont été largement utilisées ces dernières années pour la synthèse d'alcaloïdes indoliques et de produits naturels associés. En général, les réactions sont de deux types et impliquent, soit des vinylnitrènes **1**, soit des arylnitrènes **2**, insérés dans une liaison C-H  $sp^2$  aromatique ou vinylique respectivement pour donner un indole ou un indole fusionné (Schéma 3.21).<sup>[45]</sup>

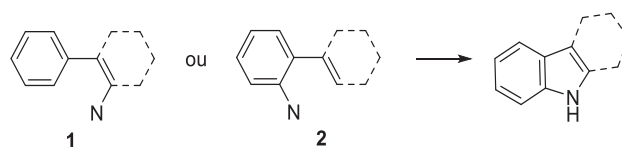


Schéma 3.21. Insertion  $sp^2$  C-H intramoléculaire

### Réarrangements

Des réarrangements intramoléculaires de nitrènes peuvent avoir lieu.<sup>[38]</sup> Par exemple, les azotures d'aryles ortho-substitués, conduisent par photolyse à la formation du benzofurazane (Schéma 3.22 équation 1).<sup>[76]</sup>

Des aminoazépinines sont obtenues majoritairement par expansion de cycle lors de l'irradiation UV ou chauffage d'azotures d'aryles en présence de diverses amines (Schéma 3.22 équation 2).<sup>[77]</sup>

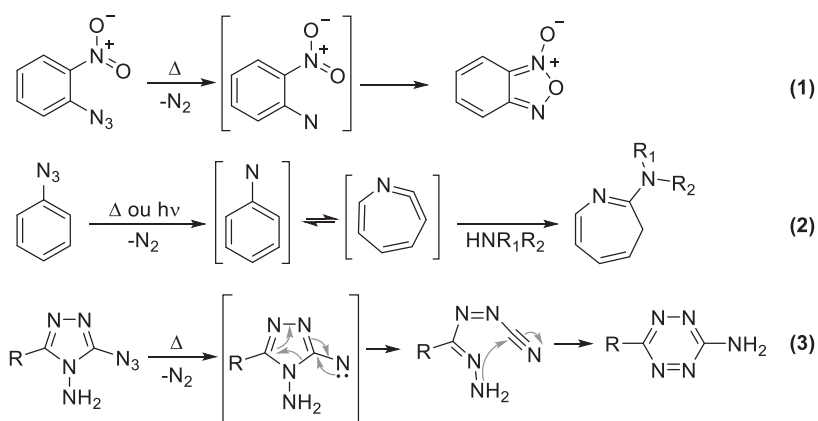


Schéma 3.22. Exemples de réarrangements

Des tétrazines ont été obtenues par réarrangement de nitrènes-triazoles générés par thermolyse (Schéma 3.22 équation 3).<sup>[78]</sup>

### Avec les oléfines – aziridinations

Contrairement aux carbènes dont l'addition sur une double liaison est un processus très courant, la cycloaddition [1+2] de nitrènes ne se produit de manière évidente qu'avec les nitrènes de type carbamate et cyano.<sup>[38]</sup> Il existe trois raisons majeures pour lesquelles la cycloaddition [1+2] de nitrènes avec les oléfines est relativement rare : 1) les produits d'addition sont très instables à la température utilisée pour la génération des nitrènes 2) le précurseur de nitrène (généralement l'azoture) effectue une addition 1,3-dipolaire vers la triazoline, qui par extrusion de  $N_2$  conduit à la même aziridine que celle qui aurait été obtenue par addition directe du nitrène sur l'oléfine (Schéma 3.23) 3) la double liaison participe à l'élimination du  $N_2$  et aucun nitrène libre ne se forme. La formation d'aziridine ne peut donc jamais être une preuve de l'implication d'un nitrène.<sup>[37,38,41,45,46]</sup>



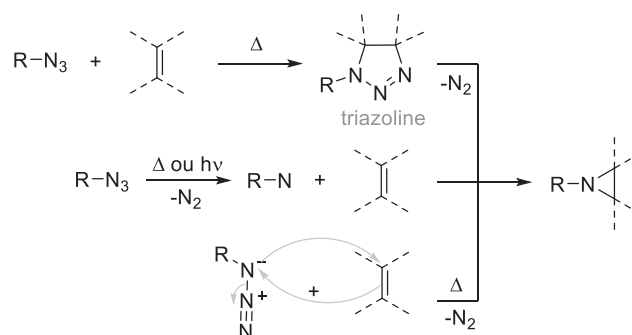


Schéma 3.23. Réactivité avec les oléfines : formation d'une aziridine

Dans le cas où des nitroènes libres sont impliqués, les deux états (triplet et singulet) s'additionnent sur la double liaison. Les nitroènes singulet s'additionnent stéréospécifiquement et les nitroènes triplet de manière non stéréospécifique en raison du passage par un bi-radical. Ceci est illustré dans le Schéma 3.24.

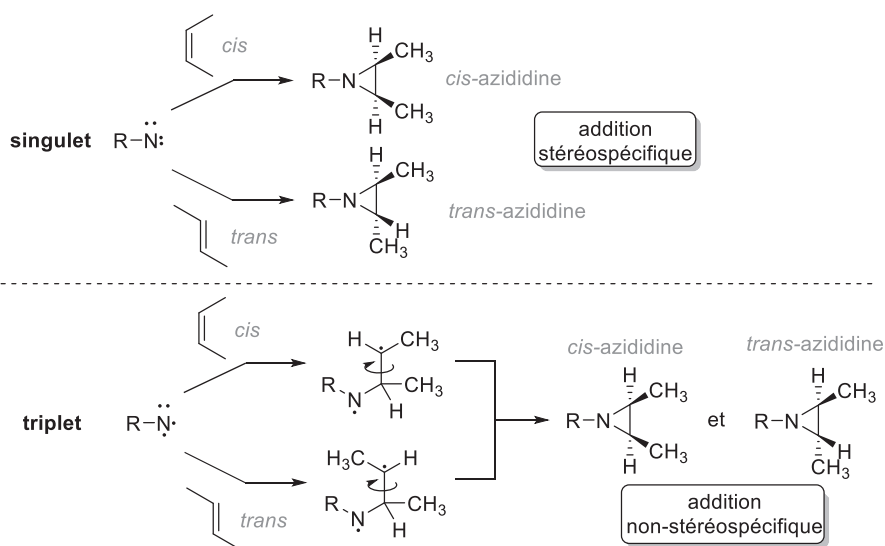
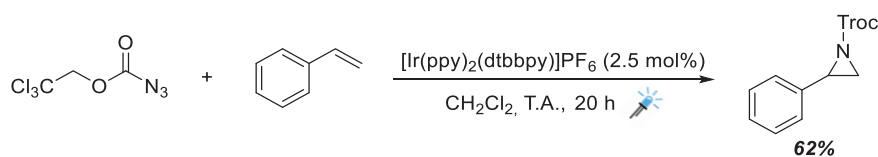


Schéma 3.24. Addition de nitroènes libres sur des oléfines

L'addition d'un nitroène singulet sur une double liaison se produit de manière concertée, tandis que l'état triplet procède en deux étapes distinctes *via* un intermédiaire 1,3-diradicalaire. La libre rotation autour de la liaison C-C étant plus rapide que la fermeture en aziridine, la stéréochimie de l'oléfine est perdue et la réaction est non stéréospécifique.

Le groupe de Yoon a ainsi généré sélectivement des nitroènes dans leur état triplet par photosensibilisation d'azidoformates en présence de lumière visible et d'un photocatalyseur à l'iridium. En réagissant avec diverses oléfines, les nitroènes forment des aziridines avec de bons rendements (62% avec le styrène) (Schéma 3.25). L'utilisation de nitroènes triplet permet en effet d'éviter les insertions incontrôlées.<sup>[52]</sup>


 Schéma 3.25. Synthèse d'aziridines par Yoon *via* la génération sélective de nitroènes triplet par photosensibilisation d'azidoformates

## Dimérisation

La dimérisation est une réaction courante des arylnitrènes. Elle conduit à des composés azoïques, qui sont souvent diagnostics de la formation d'un arylnitrène. Il s'agit très probablement d'une réaction entre deux nitrènes triplet. L'irradiation sensibilisée du 2-azidobiphényle donne principalement l'azo correspondant avec un rendement de 43% (Schéma 3.26).<sup>[38,41,44]</sup> Les amino-nitrènes peuvent se dimériser et conduire à des tétrazènes.<sup>[3,79,80]</sup>

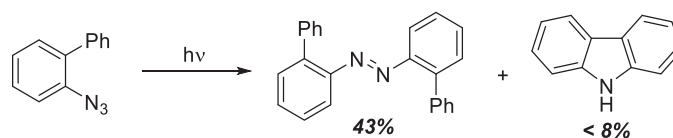


Schéma 3.26. Irradiation sensibilisée du 2-azidobiphényle : dimérisation

## Avec un nucléophile

La dernière réaction caractéristique des nitrènes est celle avec des nucléophiles possédant des hétéroatomes avec doublet non-liant tels que des sulfures ou phosphines pour donner des ylures ou autres composés. Un certain nombre d'exemples de piégeage intermoléculaire de nitrènes par un nucléophile sont connus.<sup>[38,45]</sup> Différents nitrènes ont pu être piégés avec des phosphites ou phosphines pour donner les iminophosphoranes avec de bons rendements (Schéma 3.27 équation 1).<sup>[68]</sup>

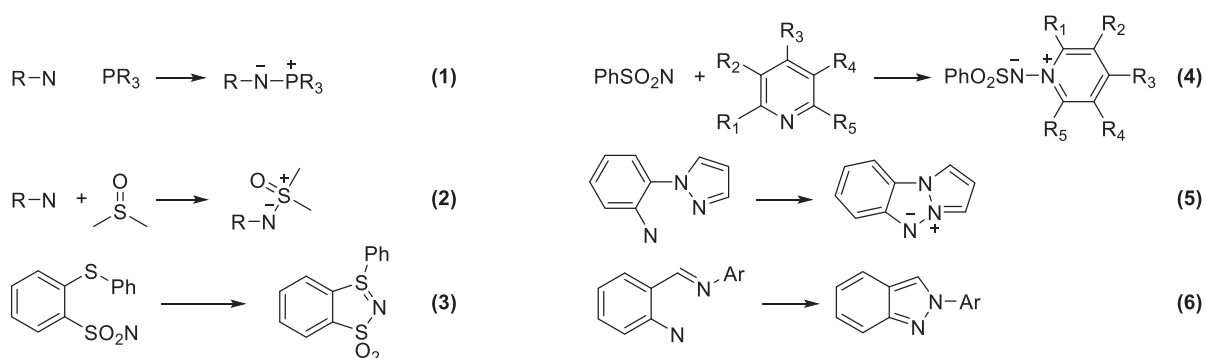


Schéma 3.27. Réactivité avec les nucléophiles

Les sulfonylnitrènes ont été piégés avec une variété de nucléophiles comme le sulfure de diméthyle (DMSO)<sup>[81]</sup> ou en intramoléculaire<sup>[82]</sup> (Schéma 3.27 équations 2 et 3). Un piégeage des nitrènes par un atome d'azote a également été observé en inter<sup>[83]</sup> et intramoléculaire<sup>[59,84]</sup> (Schéma 3.27 équations 4 et 5). Le carbéthoxynitrène  $\text{EtO}_2\text{C-N}$  a été piégé par une grande variété de centres riches en électrons comprenant les alcynes, les nitriles, les sulfoxydes et les amines.

## b. Synthèse d'azimines par approche azo-nitrène

Comme pour les oléfines, les nitrènes peuvent réagir avec des composés diazoïques conduisant ainsi à des espèces polyazotées (Schéma 3.28).<sup>[18]</sup> Il a été constaté que l'addition n'a lieu que dans les cas où les substituants du nitrène et de l'azo diffèrent considérablement d'un point de vue électronique. Ainsi les nitrènes ayant la même nature de substituants que les azos montrent une faible réactivité vis-à-vis de ceux-ci. Par exemple la réaction entre le nitrène N-CO<sub>2</sub>Et et le diéthyl azodicarboxylate (DEAD) n'a pas fourni de produit d'addition.<sup>[85,86]</sup> Cependant, il n'est pas à exclure que les produits formés soient instables et se décomposent (avec reformation du composé azoïque initial).

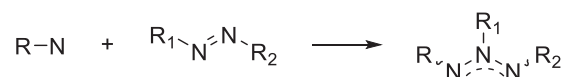


Schéma 3.28. Réactivité avec les azos : formation d'azimines

L'approche azo-nitrène n'a fourni à ce jour en intermoléculaire que des azimines et non des triaziridines. Il s'agit de la voie d'accès la plus développée dans la littérature puisqu'elle permet d'accéder à des azimines cycliques mais également linéaires, contrairement aux autres voies d'accès déjà développées.





## i. Addition de C-nitrènes

Les alkoxycarbonylnitrènes s'additionnent sur des composés avec substituants riches tels que les azoalcanes ou azoarènes. Des azimines ont ainsi été obtenues par Dreiding *via* l'utilisation de *N*-sulfonyloxycarbamates en présence de triéthylamine pour générer le nitrène singulet correspondant par  $\alpha$ -élimination.<sup>[1,87]</sup> Générés *in situ*, ces nitrènes réagissent avec différents systèmes azos utilisés en large excès (9 éq.). Huit azimines, linéaires ou cycliques comportant des groupements alkyles ou aryles, ont été isolées avec des rendements de 3 à 54% selon le réactif utilisé (Tableau 3.2).

 Tableau 3.2. Synthèse d'azimines à partir de C-nitrènes d'après Dreiding<sup>[87]</sup>

$$R_1-N=N-R_1 \xrightarrow{\text{:}\ddot{N}\text{-CO}_2R} \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ RO_2C-N-N-R_1 \\ 2E \end{array} + \begin{array}{c} R_1 \\ | \\ RO_2C-N-N-R_1 \\ 2Z \\ R_1 \end{array}$$

(9 éq.)

	R <sub>1</sub>	Config. azo	Azimine 2E	Azimine 2Z
1		<i>trans</i>		19% (R = Me) 26% (R = Et)
		<i>cis</i>	32% (R = Me) 29% (R = Et)	
2		<i>cis</i>	24% (R = Me) 54% (R = Et)	
3		<i>trans</i>	6% (R = Et)	
4		<i>trans</i>		
		<i>cis</i>	3% (R = Et)	

L'addition du nitrène sur un azo alkyle linéaire ou cyclique est dans ce cas stéréospécifique. A partir de l'azo de configuration *trans* ou *cis* seule l'azimine 2*Z* ou 2*E* est obtenue respectivement (Tableau 3.2 entrées 1 et 2). L'addition sur des azos aryles est nettement moins performante. La configuration des azimines obtenues n'a pas été déterminée (entrées 3 et 4). Pour le 4,4'-azotoluène, une seule azimine a été obtenue (entrée 4). Ce résultat suggère soit que l'addition du nitrène n'est pas stéréospécifique dans le cas des azoaryles, soit que le produit formé n'est pas stable et s'isomérisse rapidement.

Quelques années plus tard, des rendements améliorés ont été obtenus pour les azimines diisopropyles en utilisant des ((2-nitrophényl)sulfonyl)oxycarbamates au lieu des ((4-nitrophényl)sulfonyl)oxycarbamates (Schéma 3.29).<sup>[88]</sup>

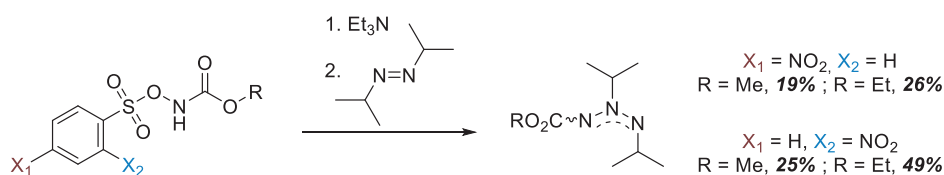


Schéma 3.29. Amélioration du rendement de formation d'azimines diisopropyles en utilisant des isomères des ((4-nitrophényl)sulfonyl)oxycarbamates

La thermolyse de certaines de ces azimines a été étudiée. Une hydrazone a été obtenue avec un rendement de 83% après réarrangement d'une alkylazimine. Une migration et rétro-addition du nitrène a été observée pour l'azimine azobenzène (Schéma 3.30).

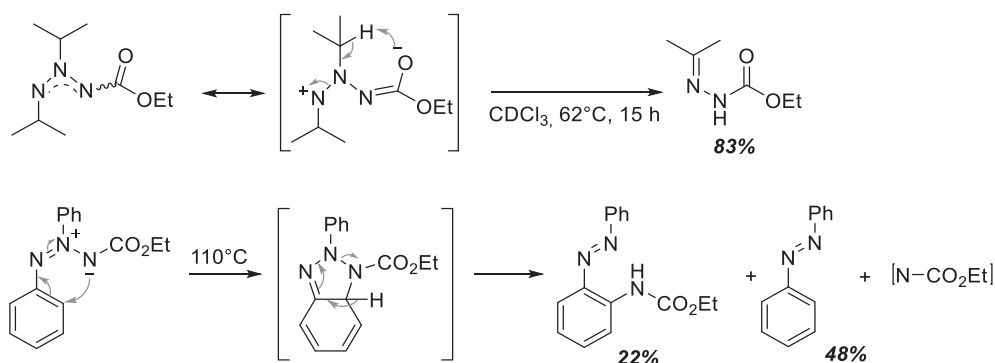
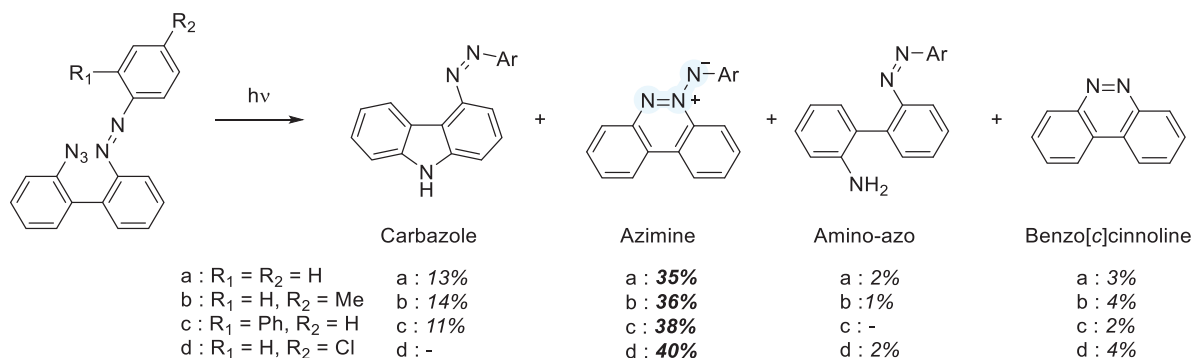


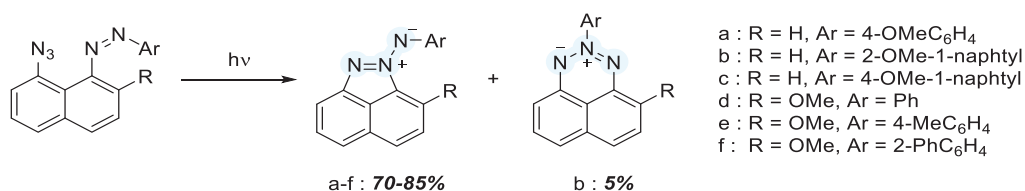
Schéma 3.30. Thermolyse d'alkyle et arylazimines

Une approche en intramoléculaire à partir d'une molécule comprenant une fonction azo et un azoture a été étudiée par Spagnolo *et al.* en 1977.<sup>[89]</sup> Ces travaux s'inspirent de ceux de Kerber *et al.* où une azimine cyclique avait été obtenue avec un très faible rendement de 4%.<sup>[90]</sup> Le nitrène est généré par photolyse (Schéma 3.31). Plusieurs composés sont formés : carbazoles, azimines, amino-azos et benzo[*c*]cinnoline. La génération du nitrène par thermolyse a également été étudiée mais les azimines ont été obtenues avec des rendements plus faibles (15% et 13% pour *c* et *d* respectivement).



**Schéma 3.31.** Synthèse d'azimines en intramoléculaire à partir de composés comportant un azo et un azoture

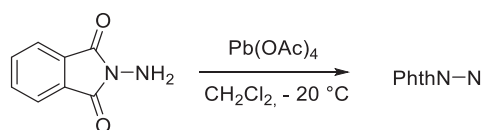
Un an après, cette même équipe a réussi à synthétiser des azimines avec des rendements améliorés (70-85%), selon les mêmes conditions, à partir de naphthalènes moins flexibles (Schéma 3.32).<sup>[91]</sup> Dans le cas b (R = H, Ar = 2-OMe-1-naphtyl), l'azimine cyclique à 6 chaînons est isolée avec un rendement de 5% suite à la réaction de l'azoture avec l'azote terminal portant le groupement aryle.



**Schéma 3.32.** Synthèse d'azimines à partir de naphthalènes

### ii. Addition de N-nitrènes

Des amino-azimines ont également été synthétisées par Dreiding selon une approche azo-nitrène.<sup>[6,18,92]</sup> L' amino-nitrène est formé par oxydation du N-aminophtalimide par le tétraacétate de plomb (Schéma 3.33).



**Schéma 3.33.** Formation du nitrène PhthN-N à partir du N-aminophtalimide et de Pb(OAc)<sub>4</sub>

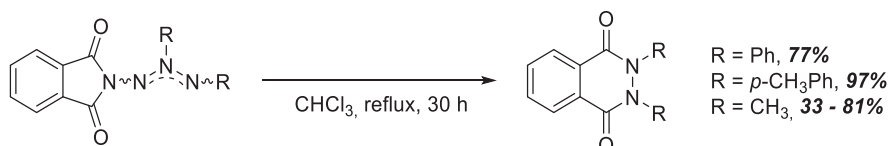
Formé *in situ*, le nitrène, s'additionne ensuite sur différents azos (aryles ou alkyles) pour conduire à des amino-azimines cycliques ou linéaires (Tableau 3.3). Pour les azos aromatiques, l'azimine 2E est préférablement formée. Les rendements augmentent lorsque le substrat de départ se trouve déjà dans la configuration *cis* (Tableau 3.3 entrées 1 et 2). Pour les azos alkyles, l'addition du nitrène semble stéréosélective. En partant de l'azo alkyle *trans*, l'azimine alkyle 2Z est obtenue majoritairement (entrées 3 à 6). La structure des azimines où R = CH<sub>3</sub> (2E et 2Z) a été confirmée par DRX.<sup>[93]</sup> De la même manière que pour les substrats aromatiques, le rendement semble augmenter lorsque l'azo isopropyle de départ est *cis* (entrée 6). Une amino-azimine cyclique a été obtenue avec un excellent rendement de 90% (entrée 7).

**Tableau 3.3.** Synthèse d'amino-azimines à partir du nitrrène PhthN-N et de divers azos d'après Dreiding<sup>[6,92]</sup>

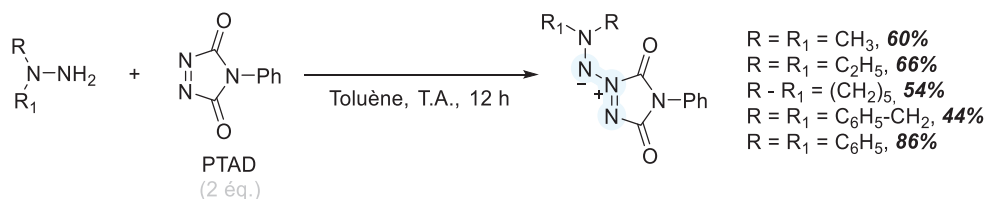
$$\begin{array}{c}
 \text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R} \\
 (1 \text{ éq.})
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{PhthN}-\text{N}}
 \begin{array}{c}
 \text{PhthN}-\text{N}=\text{N}-\text{R} \\
 2E
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{PhthN}-\text{N}=\text{N}-\text{R} \\
 2Z
 \end{array}$$

	R	Config. azo	Azimine 2E	Azimine 2Z
1		<i>trans</i>	28%	6%
		<i>cis</i>	79%	3%
2		<i>trans</i>	15%	7%
		<i>cis</i>	93%	3%
3	CH <sub>3</sub> -	<i>trans</i>	2%	40%
4		<i>trans</i>	Non isolé	57%
5		<i>trans</i>	1 - 2%	47%
6		<i>trans</i>		30%
		<i>cis</i>	90%	
7		<i>cis</i>	90%	-

L'azimine 6-2E est instable et les premiers signes d'isomérisation en 6-2Z sont visibles en solution après quelques minutes ce qui traduit l'importante gêne stérique entre les groupements isopropyles *cis*. De même, une fragmentation (extrusion de N<sub>2</sub>) a été observée lors du chauffage de ces azimines. Le dérivé de phthalylhydrazine correspondant est obtenu avec de bons rendements (Schéma 3.34).


**Schéma 3.34.** Thermolyse d'amino-azimines : obtention de phthalylhydrazines

D'autres amino-azimines cycliques ont été isolées par Koch avec de bons rendements (44 - 86%) en utilisant le PTAD et diverses hydrazines. Les produits sont générés soit par oxydation de l'hydrazine par 1 équivalent de PTAD, soit par addition de l'hydrazine suivie de l'oxydation du tétrazane formé par un équivalent d'azo. Une des structures a pu être confirmée par DRX.<sup>[3,94]</sup> Cependant, les produits issus de la réaction entre un amino-nitrène et le DEAD ne comprennent pas d'azimines.<sup>[3,90]</sup> Ahmed et Anselme ont eux aussi synthétisé une amino-azimine à partir du PTAD avec un bon rendement de 65% (R = R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Ph).<sup>[95]</sup>


**Schéma 3.35.** Synthèse d'amino-azimines par Koch

Cette méthode de synthèse d'azimines a plus récemment été reprise par Kuznetsov *et al.*<sup>[96]</sup> et Tomilov *et al.*<sup>[97,98]</sup> pour la synthèse d'azimines cycliques (Schéma 3.36). Les rendements indiqués sont ceux du régioisomère majoritaire. Les structures ont été confirmées par DRX.

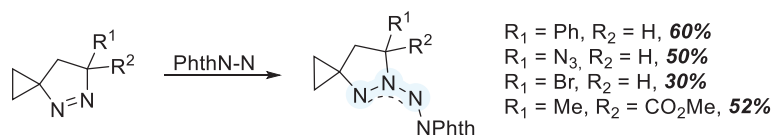


Schéma 3.36. Synthèse d'amino-azimines à partir d'azocycliques et d'un aminonitrène par Tomilov *et al.*

### II.2.C. Oxydation de triazanes

Il est également possible d'accéder aux azimines en oxydant leurs analogues saturés : les triazanes. Dreiding a montré qu'il était possible d'obtenir des azimines linéaires par oxydation au tétraacétate de plomb de triazanes avec de très bons rendements (Schéma 3.37).<sup>[99]</sup> Ces derniers sont préparés par addition d'anilines substituées en position *para* sur le DIAD avec des rendements de 44 à 85%. Ces azimines sont instables et se dégradent rapidement à température ambiante, à la lumière et sur silice. La purification sur colonne de silice est donc effectuée rapidement sur colonne thermostatée à 4°C. Lorsque R = CO<sub>2</sub>Me, la formation minoritaire d'un triazène a été observée (5%).

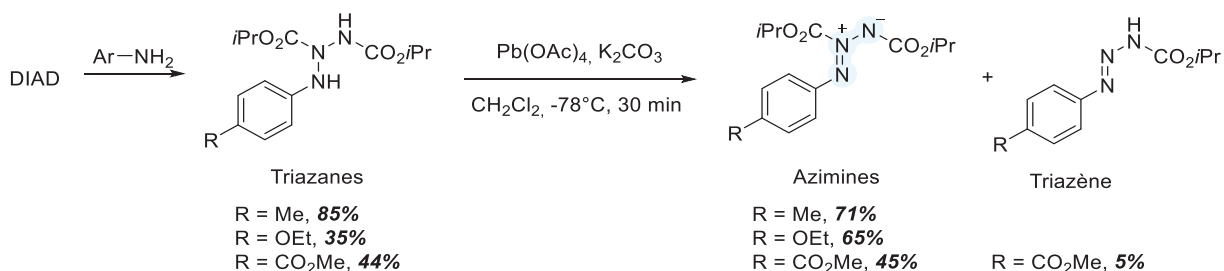


Schéma 3.37. Synthèse d'azimines par oxydation de triazanes

Il est important de noter que l'oxydation des triazanes ne conduit pas toujours à des azimines. Des triazènes peuvent être formés comme produit majoritaire d'oxydation dans ces mêmes conditions.<sup>[100]</sup> Ceci a également été observé au laboratoire où l'oxydation de triazanes a conduit soit à des hydrazones (en présence de Pb(OAc)<sub>4</sub>) soit à des triazènes (en présence de PIDA).<sup>[101]</sup> Il est cependant parfois difficile de déterminer quel produit a été formé en raison des similitudes spectrales des systèmes triazéniques et aziminiques. Une extrême prudence lors de l'attribution de ces structures est donc requise. Une analyse par DRX permet cependant de confirmer ou d'infirmer une structure en se basant sur les longueurs de liaisons N-N.

L'accès à de nouvelles azimines par oxydation de triazanes a également été développé au laboratoire.<sup>[101]</sup> En partant d'un triazane symétrique formé par ajout de 2 équivalents d'oxaziridine (agent aminant) à la benzylamine, une azimine symétrique est obtenue par oxydation à l'iode hypervalent avec un rendement de 63% (Schéma 3.38). Cette structure a pu être confirmée par DRX (Figure 3.7). Les distances N-N sont identiques par résonance et mesurent 1.29 - 1.30 Å, ce qui confirme la formation d'une azimine de configuration 1Z,2Z.

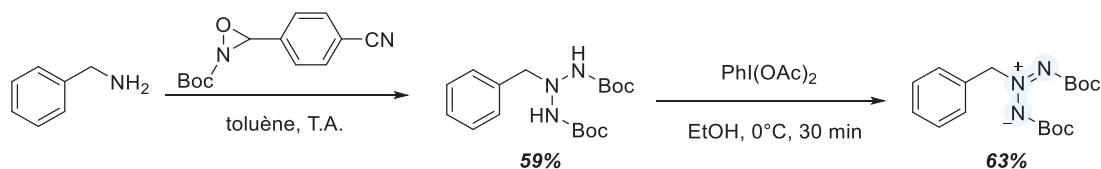


Schéma 3.38. Synthèse d'une azimine par oxydation d'un triazane au laboratoire

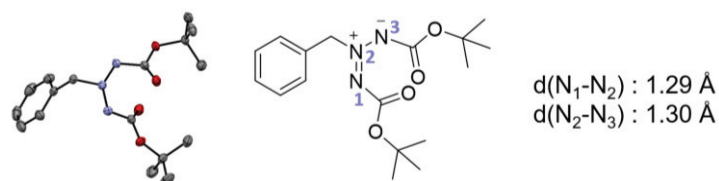


Figure 3.7. Structure DRX d'une azimine symétrique synthétisée au laboratoire

### II.2.D. Autres synthèses d'azimines

En 1964, Perkins décrit la formation de deux produits de couleur différente lors de la méthylation du 1H-naphtho[1,8-de][1,2,3]triazine en présence d'une base forte : le produit d'alkylation ainsi qu'une azimine sont formés.<sup>[102]</sup>

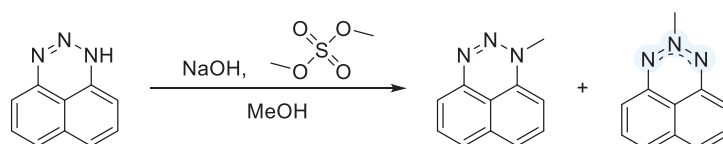


Schéma 3.39. Formation d'une azimine lors de l'alkylation d'une triazine

Trois ans plus tard, des azimines similaires sont synthétisées de la même manière par l'équipe de Beecken en utilisant divers agents alkylants ou arylants en présence de triazènes 1,3-disubstitués.<sup>[103]</sup>

Le réarrangement de triazènes di-substitués permet également de former des azimines (Schéma 3.40). Toutefois, Storr montre que l'obtention d'azimines est fortement dépendante du substrat.<sup>[104-106]</sup>

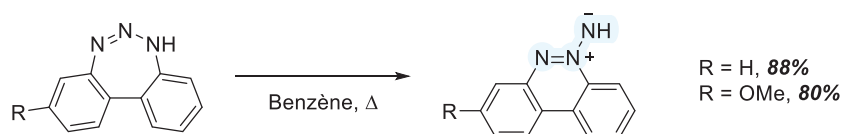
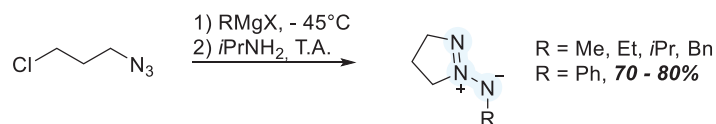


Schéma 3.40. Formation d'azimines par réarrangement d'un triazène

En 1992, Smith *et coll.* décrivent la synthèse d'azimines cycliques à partir du 1-azido-3-chloropropane et de plusieurs réactifs de Grignard. Cette réactivité inattendue a permis de découvrir une nouvelle voie d'accès aux azimines. Plusieurs azimines ont ainsi été isolées mais les conditions opératoires sont peu détaillées et seul le rendement est spécifié pour R = Ph. (Schéma 3.41).<sup>[107]</sup> Une DRX de cette dernière azimine a été obtenue.

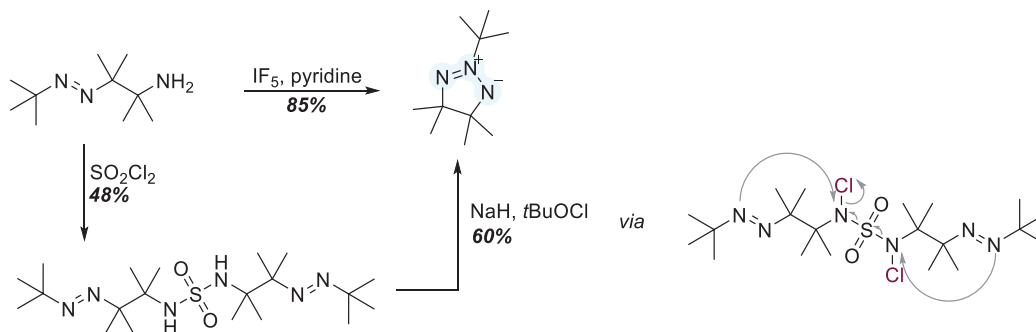




**Schéma 3.41.** Synthèse d'azimes cycliques à partir du 1-azido-3-chloropropane et d'organomagnésiens

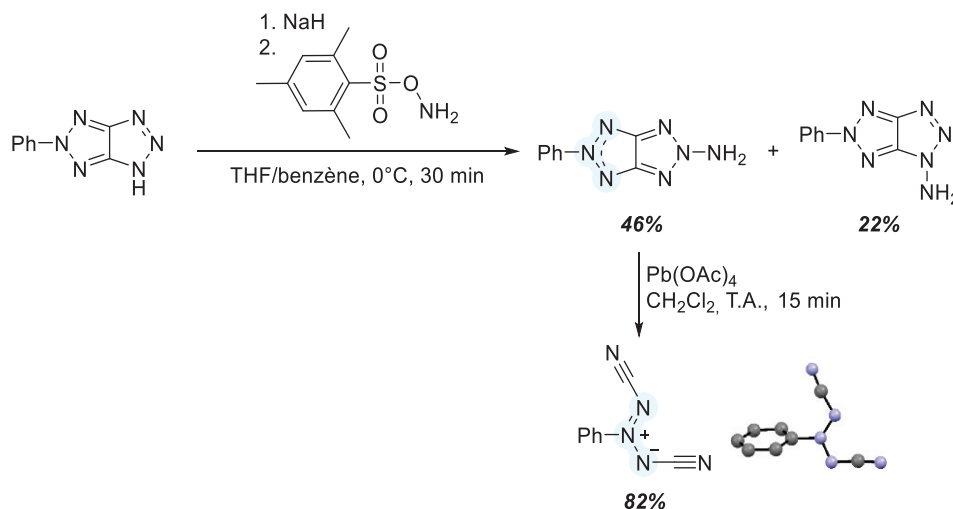
Ces conditions ont été reproduites au laboratoire mais des rendements bien plus faibles ont été obtenus (20%).

Une réactivité originale a été rapportée par Engel *et al.* en 2000.<sup>[108]</sup> En présence d'hydrure de sodium et d'hypochlorite de *tert*-butyle, le sulfamide diazoïque conduit à une azimine cyclique avec un rendement de 60%. Les auteurs suggèrent la formation de l'azimine cyclique par l'attaque de l'azote terminal de la fonction azo sur un azote activé, libérant ainsi l'azimine cyclique (**Schéma 3.42**). Cette azimine est obtenue directement lorsque l'amine de départ est oxydée en présence de pyridine et de pentafluorure d'iode.



**Schéma 3.42.** Synthèse d'une azimine cyclique

Enfin, une azimine symétrique a été synthétisée par le groupe de Ohsawa.<sup>[109]</sup> A partir d'un triazole (5-phenyl-1,5-dihydro[1,2,3]triazolo[4,5-*d*][1,2,3]triazole), une azimine cyclique est obtenue par action d'hydrure de sodium et d'un agent aminant (*o*-(mésitylsulfonyl)hydroxylamine). L'oxydation de cette azimine en présence de tétraacétate de plomb conduit à l'azimine symétrique non-cyclique avec un rendement de 82% (**Schéma 3.43**). La structure de cette azimine a été confirmée par DRX. Les distances N-N sont identiques et mesurent 1.30 Å, ce qui confirme la résonance.

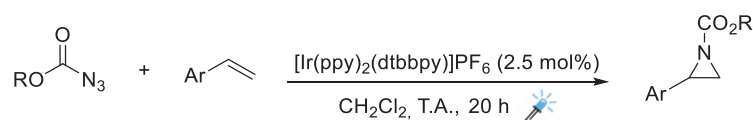


**Schéma 3.43.** Synthèse d'une azimine symétrique à partir d'un tétrazole

### III. Stratégie : utilisation de la photochimie

Nous venons de voir que la méthode la plus employée pour accéder à des azimines, est l'interaction entre un nitrène et un composé azoïque. Cependant, les nitrènes sont des espèces très réactives et de nombreuses réactions secondaires ont lieu lors de leur utilisation. Ils sont majoritairement formés par photolyse de l'azoture correspondant directement par une source lumineuse (lampe à mercure) ou par sensibilisation photochimique au moyen d'un photocatalyseur. En fonction du type de photosensibilisateur choisi, le nitrène peut être généré sélectivement dans son état singulet ou triplet permettant ainsi d'éviter d'éventuelles réactivités parasites.

Ainsi, le groupe de Yoon a généré sélectivement des nitrènes triplet par photosensibilisation d'azidoformates en présence de lumière bleue et d'un catalyseur à l'iridium. En réagissant avec diverses oléfines, les nitrènes forment des aziridines (Schéma 3.44). L'utilisation de nitrènes triplet permet d'éviter les insertions incontrôlées.<sup>[52]</sup>



**Schéma 3.44.** Formation d'aziridines *via* la génération sélective de nitrènes triplet par photosensibilisation d'azidoformates

L'utilisation de la lumière visible pour favoriser les transformations organiques s'est énormément développée au cours de la dernière décennie. L'engouement pour la photochimie fait d'une part suite aux travaux de MacMillan en 2008 combinant catalyse photorédox et organocatalyse pour l'alkylation asymétrique d'aldéhydes, et d'autre part aux travaux de Yoon portant sur les cycloadditions [2+2] d'énones.<sup>[110,111]</sup>

Il y a deux raisons principales à cet essor : 1) une prise de conscience et une envie croissante de mettre en œuvre des systèmes écologiques et écoénergétiques au laboratoire, 2) la disponibilité de diodes électroluminescentes (LED) bon marché et économes comme sources de lumière visible, capables de fournir une lumière de haute intensité avec une gamme étroite de longueurs d'onde pour toutes les couleurs du spectre du visible. La Figure 3.8 montre les spectres d'émission de plusieurs sources de lumière visible pour comparaison. Les intensités sont normalisées.<sup>[112]</sup>

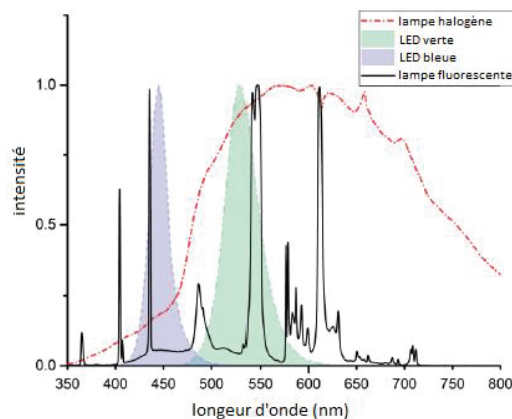


Figure 3.8. Spectres d'émission de quatre sources de lumière visible utilisées en photocatalyse d'après König<sup>[112]</sup>

Dans un même temps, les progrès de la chimie en flux continu a permis la montée en échelle et la reproductibilité de réactions photochimiques, qui sont des critères importants pour toute application à plus grande échelle (voir chapitre 5).

Les réactions photocatalysées se produisent dans des conditions particulièrement douces, la plupart du temps à température ambiante. La lumière visible étant moins énergétique que l'irradiation UV habituellement appliquée en photochimie classique, les réactions sont plus sélectives, plus prévisibles, et plus faciles à contrôler. Les photocatalyseurs peuvent être utilisés en très faibles quantités (généralement de l'ordre de 1 mol% ou moins). Ils peuvent être des colorants organiques tels que l'éosine Y, le bleu de méthylène ou la benzophénone, ou des métaux de transition tels que les complexes polypyridyles à base de ruthénium ou d'iridium (Figure 3.9).<sup>[113,114]</sup>

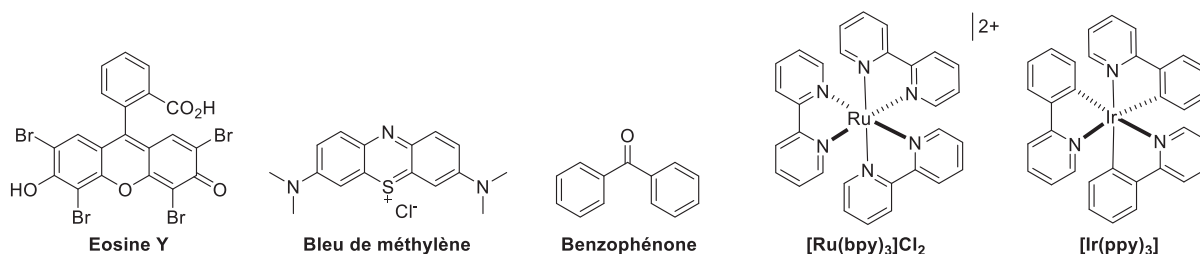


Figure 3.9. Exemples de quelques photocatalyseurs

Bien que les réactions de photocatalyse utilisant la lumière visible soient utilisées dans une large gamme de transformations (création de liaisons C-C entre atomes  $sp^2$ - $sp^2$ ,<sup>[115]</sup>  $sp^2$ - $sp^3$ ,<sup>[116]</sup>  $sp^3$ - $sp^3$ ,<sup>[117]</sup> création de liaisons C-S,<sup>[118]</sup> C-N,<sup>[119]</sup> C-O,<sup>[120]</sup> C-P,<sup>[121]</sup> cycloadditions,<sup>[122]</sup> oxydations,<sup>[123]</sup> ou réductions<sup>[124]</sup>), les mécanismes de ces réactions doivent toutefois être étudiés et compris pour concevoir de meilleurs systèmes catalytiques.<sup>[112]</sup>

Dans le but d'accéder à des triaziridines, nous souhaitons développer une voie d'accès rapide à ces composés selon une approche azo-nitrène. Les nitrènes seraient générés dans leur état triplet par photosensibilisation d'azotures au moyen de lumière visible et d'un photocatalyseur (PC) (Schéma 3.45). Les triaziridines porteraient des groupements protecteurs qui pourraient être retirés dans des conditions adaptées conduisant ainsi à la triaziridine  $N_3H_3$ .

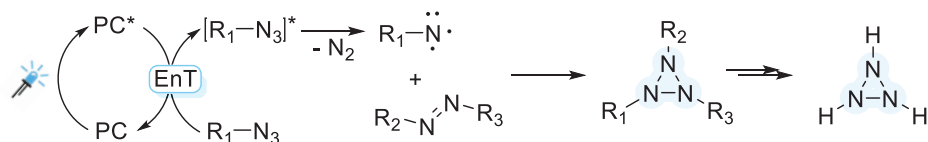


Schéma 3.45. Synthèse de triaziridines par photosensibilisation triplet d'azotures

Par analogie avec les travaux d'aziridination de Yoon, il serait théoriquement possible d'accéder directement à un système cyclique *via* la cyclisation d'une espèce bi-radicalaire stabilisée provenant de la réaction d'un nitrene généré sélectivement dans son état triplet et d'un azo au lieu d'une oléfine (Schéma 3.46). Des calculs thermodynamiques effectués au laboratoire montrent que cette réaction est favorable (exergonique,  $\Delta G = -3.53 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Si le cycle à 3 atomes d'azote se forme mais se montre instable dans les conditions réactionnelles, des azimines devraient être obtenues.

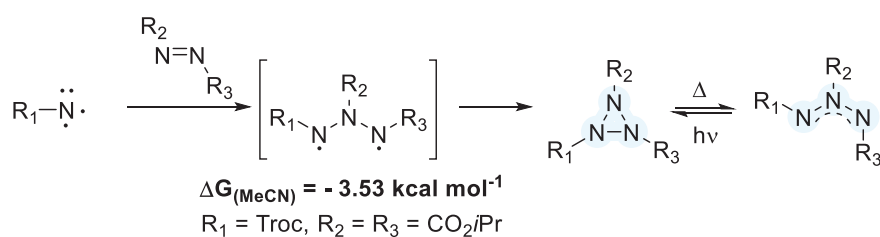


Schéma 3.46. Synthèse de triaziridines par approche azo-nitrene

## IV. Synthèse d'azimines

Afin de débiter notre étude, nous avons décidé de travailler en utilisant les mêmes conditions opératoires décrites dans les travaux d'aziridination de Yoon et de mettre au point au laboratoire un montage de photochimie.

### IV.1. Synthèse d'aziridines : mise en place du montage réactionnel et validation des conditions opératoires

Afin de reproduire la synthèse d'aziridines, un montage de photochimie a été mis en place. Une guirlande de LED de 2.5 m de lumière bleue ( $\lambda_{\text{max em}} = 467 \text{ nm}$ ,  $10 \text{ W/m}$  ; pour plus de détails concernant les LED voir Méthodes expérimentales) a été enroulée à l'extérieur d'un bécher thermostaté double-enveloppe d'une contenance de 0.6 L (Figure 3.10). Un fluide (isopropanol) placé dans la double-enveloppe refroidit le montage pour éviter une surchauffe des LED au moyen d'un cryostat ( $T = 15^\circ\text{C}$ ). Le milieu réactionnel est placé dans un tube de Schlenk étroit de 10 mL (diamètre interne  $\approx 0.9 \text{ cm}$ ), conçu sur mesure pour permettre une meilleure homogénéité de l'irradiation et muni d'un barreau aimanté en verre. Ce Schlenk est lui-même placé dans le bécher double-enveloppe.

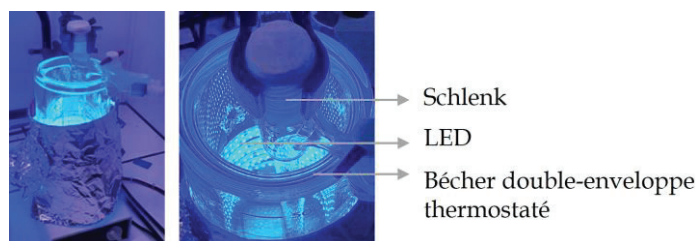


Figure 3.10. Photos du montage de photochimie en *batch*

Concernant les conditions opératoires, elles sont reproduites à l'identique des travaux de Yoon. Le styrène a été sélectionné comme substrat de départ ainsi que l'azidoformate Troc- $\text{N}_3$  (5 éq.). Un excès d'azoture est nécessaire pour avoir une vitesse optimale de réaction.<sup>[52]</sup> Ce dernier a été synthétisé à partir du 2,2,2-trichloroéthylchloroformate en présence de  $\text{NaN}_3$  dans l'acétone avec un rendement de 92% (Schéma 3.47). La synthèse d'azotures est dangereuse et nécessite des précautions supplémentaires lors de la manipulation de ces composés (voir Partie expérimentale pour plus d'explications).

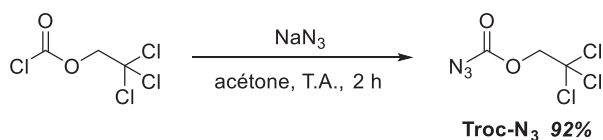


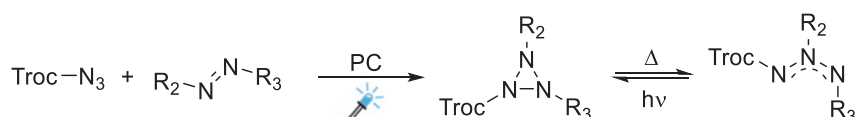
Schéma 3.47. Synthèse du Troc- $\text{N}_3$

La réaction d'aziridination est effectuée sous atmosphère inerte dans du dichlorométhane préalablement dégazé par la méthode *freeze-pump-thaw*. Le photocatalyseur à l'iridium ( $\text{PC1} = [\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ ) est utilisé comme sensibilisateur triplet avec un taux catalytique de 2.5 mol%. Après 20 h d'irradiation sous lumière bleue, un étalon (triméthoxybenzène) est ensuite ajouté pour quantifier le rendement par RMN  $^1\text{H}$ . L'aziridine

est formée avec un rendement de 61% similaire à celui décrit par l'équipe de Yoon (62%).<sup>[52]</sup> Ce résultat permet de valider l'installation du montage de photochimie.

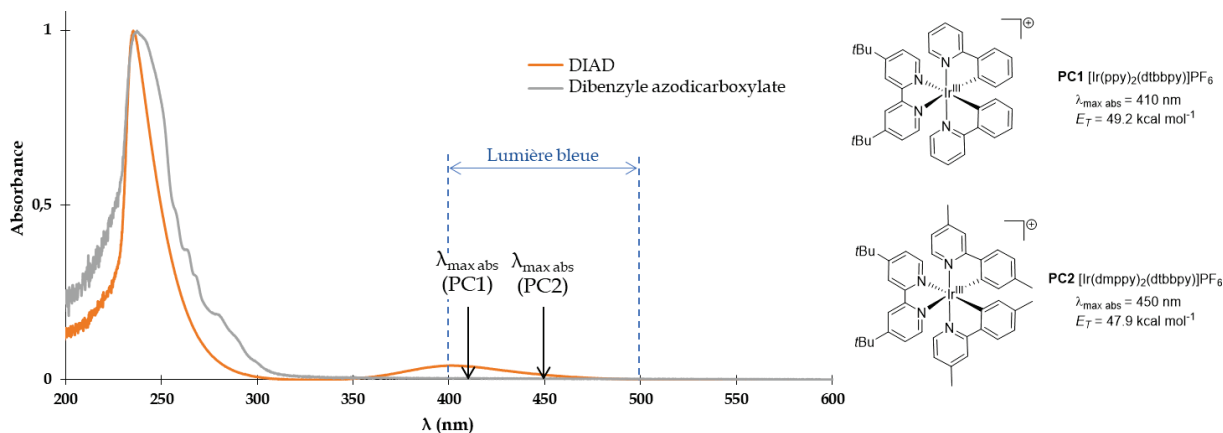
## IV.2. Etude de divers composés azoïques – réactivité avec le Troc-N<sub>3</sub>

Une fois le montage de photochimie validé, l'objectif est d'accéder à des composés polyazotés en remplaçant le styrène par des composés azoïques. Dans un premier temps, la réactivité de divers azos avec le Troc-N<sub>3</sub> a été étudiée.



### IV.2.A. Azodicarboxylates : DIAD et dibenzyle azodicarboxylate

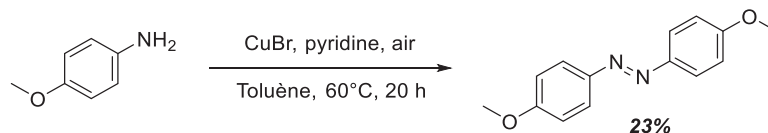
La réactivité du DIAD (R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>iPr) avec le Troc-N<sub>3</sub> a d'abord été étudiée puisque les calculs ont montré que cette réaction est favorable. Cependant, après 5 jours d'irradiation aucune réactivité n'est observée. Une explication possible de cette absence de réactivité peut être que le DIAD, qui est présent en grande quantité dans le milieu et qui possède une légère bande d'absorption vers 400 nm, empêche l'excitation du catalyseur dont la longueur d'onde maximale d'absorption se situe à 410 nm (Figure 3.11). Le catalyseur n'étant pas excité, le nitrène ne peut pas être généré par transfert d'énergie et ne peut donc pas réagir avec l'azo.



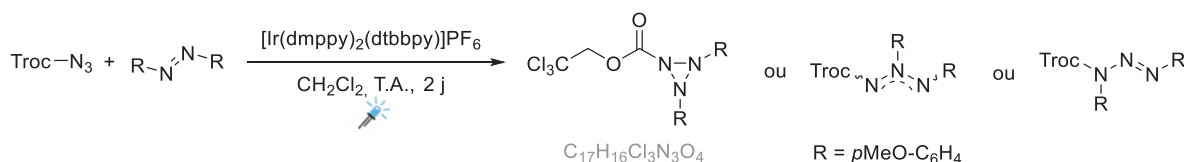
Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons décidé de travailler avec un azo différent qui possède un spectre d'absorbance UV modifié : le dibenzyle azodicarboxylate (R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CO<sub>2</sub>Bn). Un nouveau catalyseur à l'iridium [Ir(dmpy)<sub>2</sub>(dtbbpy)]PF<sub>6</sub> (PC2) ayant un λ<sub>max abs</sub> plus élevé (450 nm) a également été étudié (Figure 3.11). Celui-ci a préalablement été validé pour la formation d'aziridine. Après 3 jours d'irradiation avec l'azo dibenzyle, en présence de PC1 ou PC2, aucune réactivité n'est observée. Un suivi par RMN <sup>1</sup>H dans lequel du styrène a été ajouté dans le milieu montre la formation d'aziridine en présence de l'azo dibenzyle. Ce résultat suggère que l'azo n'empêche pas la formation du nitrène, qui peut ainsi réagir avec le styrène pour former l'aziridine. Cependant, l'azo disparaît au cours de la réaction, ce qui laisse supposer une réactivité secondaire (voir chapitre 4).

IV.2.B. *p*-diméthoxyazobenzène

L'excitation du catalyseur étant possible en présence de l'azo présent dans le milieu, un autre composé azoïque aromatique, cette fois riche en électrons, le *p*-diméthoxyazobenzène, a été testé. Ce dernier a été synthétisé en une étape à partir de la *p*-anisidine avec un rendement non optimisé de 23% (littérature 66%<sup>[125]</sup>).

Schéma 3.48. Synthèse du *p*-diméthoxyazobenzène

Cet azo a présenté une faible réactivité (non visible par analyse RMN <sup>1</sup>H) après 2 jours d'irradiation en présence de PC2. Cependant, un produit minoritaire de formule brute C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> est détecté par analyse HPLC-HRMS. Ce produit possède la masse attendue et pourrait être une triaziridine, mais également une azimine ou un triazène (Schéma 3.49).

Schéma 3.49. Réactivité du Troc-N<sub>3</sub> avec le *p*-diméthoxyazobenzène

La détection de ce produit suggère que la richesse électronique du composé azoïque est un facteur important. Ces observations sont cohérentes avec celles de la littérature où il a été constaté que l'addition d'un nitrene n'a lieu que dans les cas où les substituants du nitrene et de l'azo diffèrent considérablement d'un point de vue électronique.<sup>[18]</sup> Cependant, il n'est pas à exclure que les produits formés soient instables et se décomposent (avec reformation du composé azoïque initial).

## IV.2.C. Tétrazènes : 1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène (TMTZ) et 1,4-diméthyl-1,4,5,6-tétrahydro-1,2,3,4-tétrazine (cTMTZ)

Afin d'induire une plus grande différence par rapport à la structure électronique de l'azo, nous avons alors testé un dérivé d'azo extrêmement riche : un tétrazène. Le 1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène (TMTZ), candidat de substitution des hydrazines spatiales, est synthétisé au laboratoire en une étape par oxydation de la 1,1-diméthylhydrazine (UDMH) en présence de monochloramine.<sup>[126,127]</sup> Une réactivité très importante a été observée en RMN et HPLC-HRMS. Une étude de contrôle a été réalisée sur le TMTZ pour s'assurer de sa stabilité en présence de lumière bleue et de PC2 : aucune dégradation n'a été constatée. Des tests à plus basse température ont été effectués. Toutefois, cela ne semble pas avoir eu d'incidence sur la très grande réactivité du TMTZ (0°C puis -20°C au lieu de T.A.). Après seulement 2 heures d'irradiation à -20°C, tout le TMTZ a été converti/dégradé (Figure 3.12). Le produit majoritaire visible en RMN <sup>1</sup>H pourrait être le Troc-NH<sub>2</sub>, produit de H-abstraction; les déplacements chimiques correspondent à ceux de la littérature.<sup>[128]</sup> Beaucoup de produits non

identifiés ont été formés, principalement résultant de la recombinaison de fragments issus de la dégradation du TMTZ.

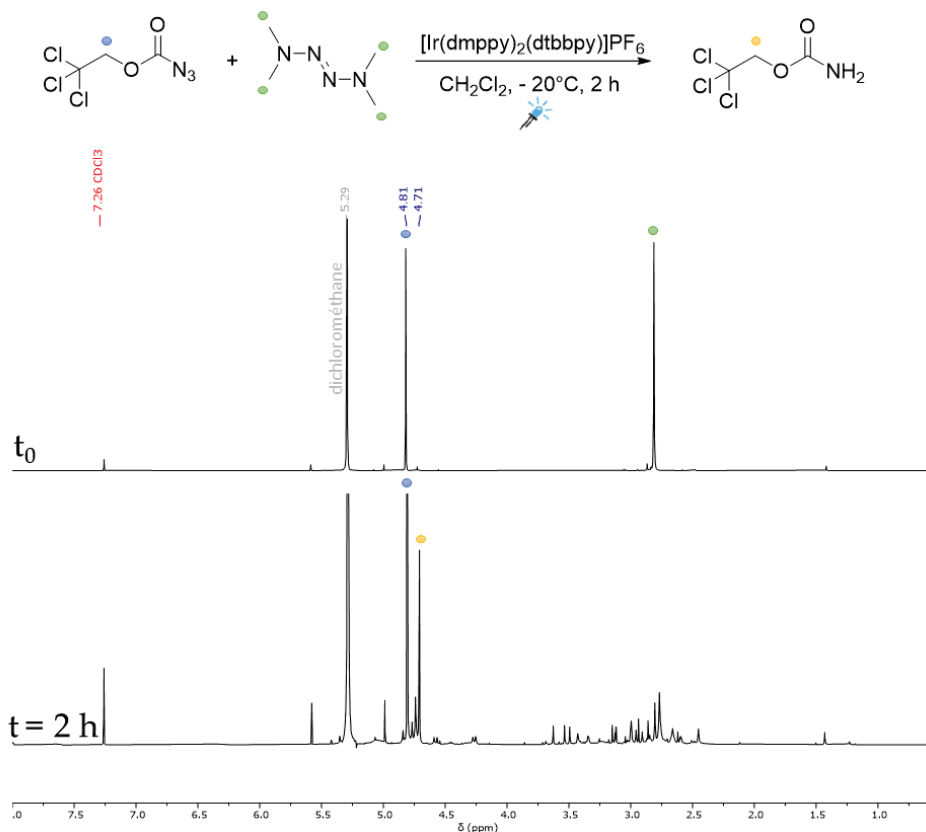


Figure 3.12. Réactivité du TMTZ : spectres RMN  $^1\text{H}$  avant et après 2 h d'irradiation à  $-20^\circ\text{C}$

Une version cyclique du TMTZ, le cTMTZ, a également été étudiée. Elle permet une modulation de la stéréochimie (tétrazène *cis vs trans*  $\approx$  azo *Z vs E*). Après 2 heures d'irradiation à  $0^\circ\text{C}$ , trois nouveaux signaux apparaissent en RMN  $^1\text{H}$  à 4.72, 3.22 et 3.02 ppm (Figure 3.13). La réactivité du système tétrazénique cyclique semble plus modérée que son analogue linéaire. Comme pour le TMTZ, une étude de contrôle a également été réalisée : la réactivité observée provient bien de l'interaction entre les différents substrats en présence de lumière bleue. Le produit majoritaire visible en RMN pourrait être le Troc-NH<sub>2</sub>. L'analyse HPLC-HRMS du milieu réactionnel montre la présence d'un produit de formule brute  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$  pouvant correspondre à l'addition du nitrène sur le cTMTZ. Un composé de formule brute  $\text{C}_6\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$  ainsi que le catalyseur sont également visibles mais présents en faible quantité. Les diverses tentatives de purification n'ont malheureusement pas permis d'isoler et de caractériser ces produits.



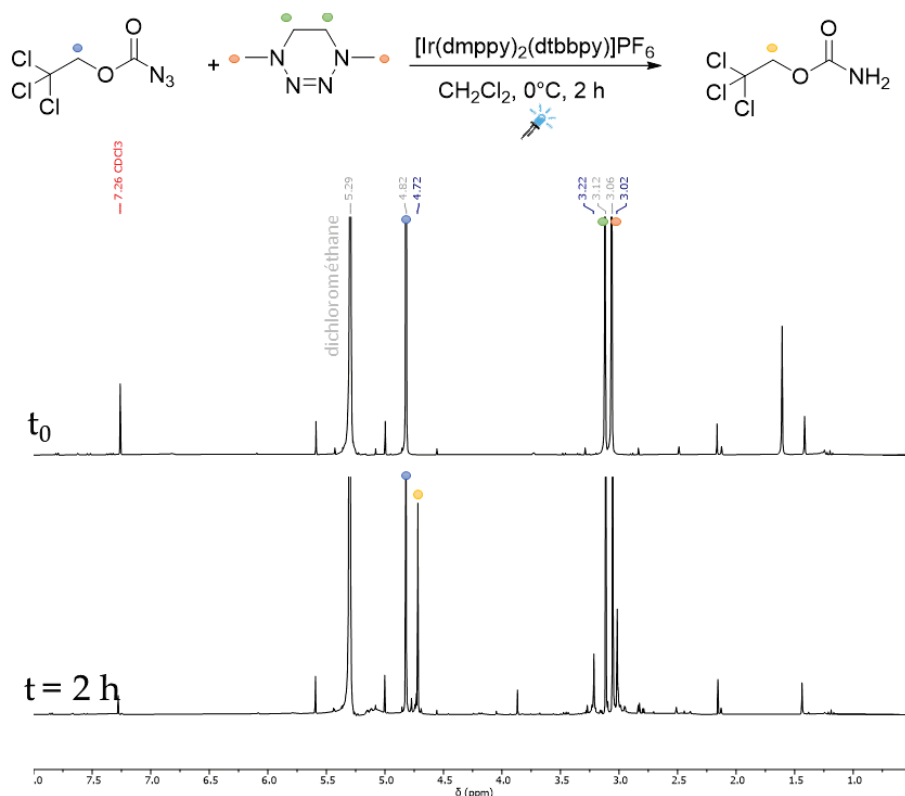


Figure 3.13. Réactivité du cTMTZ : spectres RMN  $^1\text{H}$  avant et après 2 h d'irradiation à  $0^\circ\text{C}$

#### IV.2.D. Azos alkyles : azoisopropane (AIP), azo-*tert*-butane (ATB) et diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (DBH)

Afin de moduler la densité électronique de l'azo, des azos alkyles ont été synthétisés. L'azoisopropane (AIP) et l'azo-*tert*-butane (ATB) sont obtenus en deux étapes à partir des amines primaires correspondantes. Le chlorure de sulfuryle ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) réagit avec deux équivalents d'amine en présence de triéthylamine pour fournir les sulfamides avec des rendements de 87% et 51%. Ces derniers sont ensuite oxydés en présence d'eau de Javel en milieu basique pour générer les azos correspondants (Schéma 3.50).

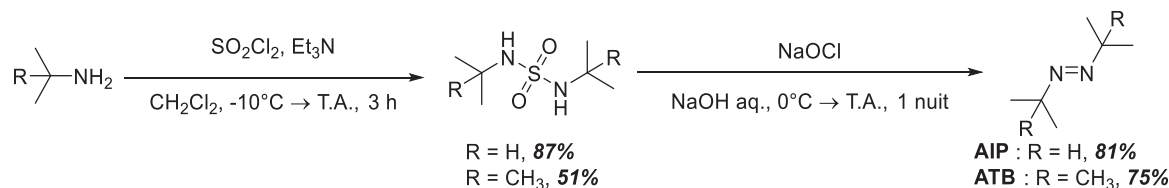
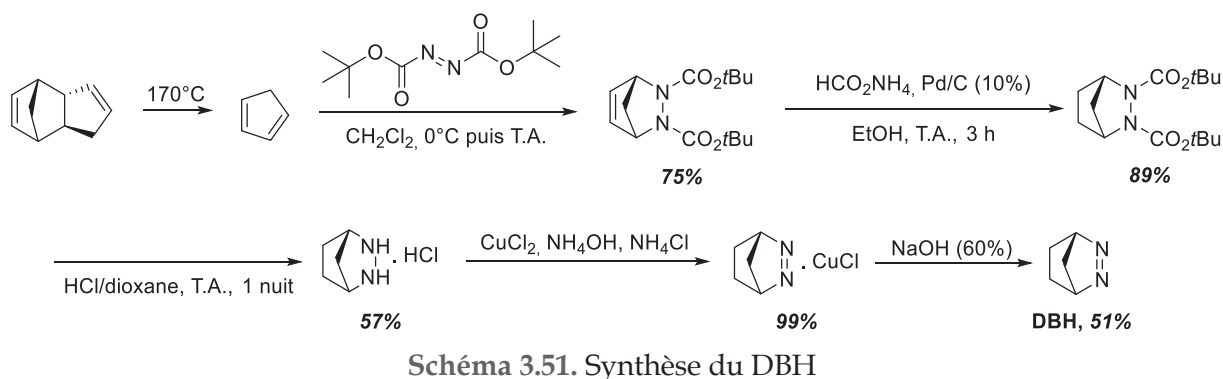
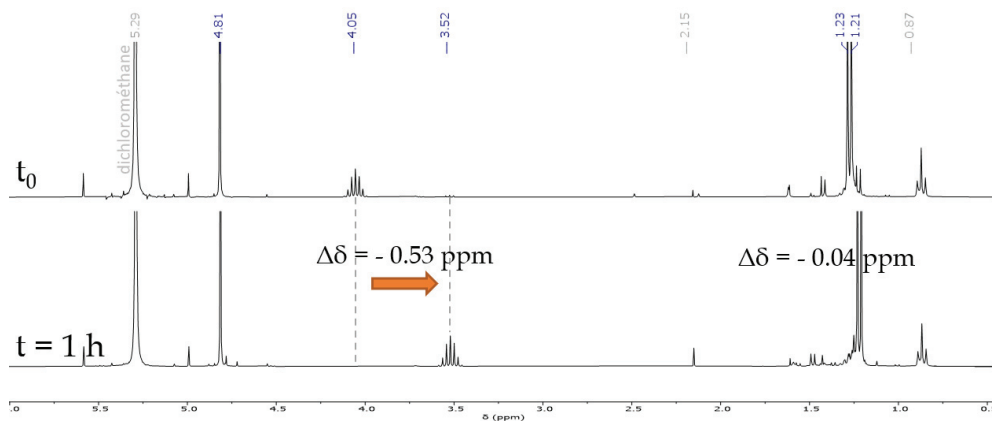


Schéma 3.50. Synthèse de l'AIP et de l'ATB

Le 2,3-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (DBH) est quant à lui synthétisé au laboratoire en cinq étapes à partir du cyclopentadiène selon un protocole décrit dans la littérature (Schéma 3.51).<sup>[129]</sup> Le rendement global de cette synthèse est de 19%. Des pertes importantes sont rencontrées lors de la purification par sublimation du produit lors de la dernière étape de décomplexation.

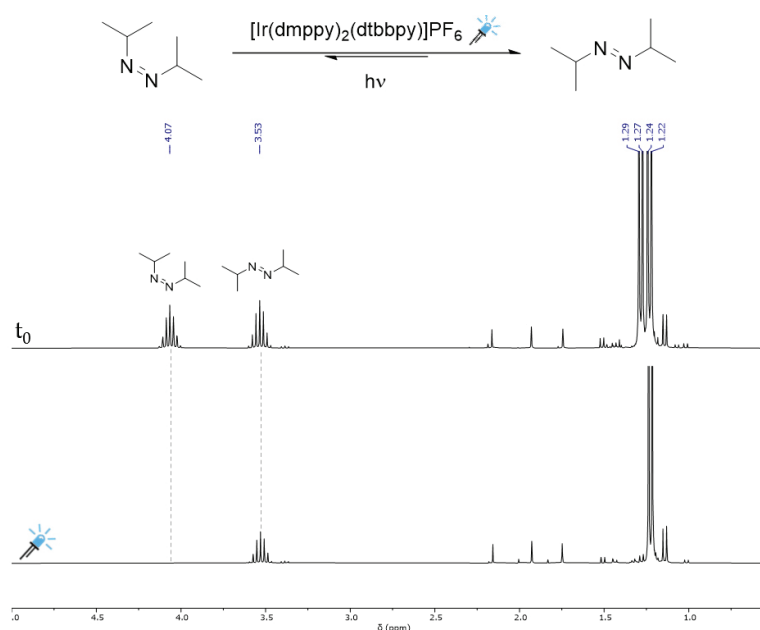


Après 1 heure d'irradiation de l'AIP de configuration *cis* préalablement obtenu par distillation,<sup>[130]</sup> avec du Troc-N<sub>3</sub>, un blindage des signaux CH isopropyliques ( $\Delta\delta = -0.53$  ppm ; flèche en orange) ainsi que CH<sub>3</sub> isopropyliques ( $\Delta\delta = -0.04$  ppm) est observé en RMN <sup>1</sup>H pour l'azoisopropylène (Figure 3.14). L'analyse HPLC-HRMS du milieu réactionnel montre 1 seul pic – le Troc-N<sub>3</sub> ainsi que l'AIP n'étant pas visibles – de formule brute C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> pouvant correspondre au produit d'addition du nitrène souhaité.



**Figure 3.14.** Spectres RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel (AIP et Troc-N<sub>3</sub>) avant et après 1 h d'irradiation

Ce blindage des signaux isopropyliques correspond en réalité à l'isomérisation de la forme *cis* de l'azoisopropylène en sa forme *trans*. En effet, lors de sa synthèse l'AIP est obtenu sous la forme d'un mélange d'isomères *cis* et *trans*. Les déplacements chimiques des deux isomères ont été attribués en se basant sur la littérature.<sup>[131]</sup> Lorsque l'AIP fraîchement synthétisé est placé seul en présence de lumière bleue, aucune isomérisation n'est observée mais lorsqu'il est placé en présence du catalyseur à l'iridium PC2, sous irradiation, une isomérisation de la forme *cis* en *trans* se produit (Figure 3.15). Toute la forme *cis* est convertie en 1 h. Le blindage observé précédemment lors de la réaction entre le Troc-N<sub>3</sub> et l'AIP correspond à cette photoisomérisation et non à la formation majoritaire d'une triaziridine. La molécule détectée en HPLC-HRMS est présente dans le milieu mais en très faible quantité, ce qui explique que le produit d'intérêt n'a jamais pu être isolé malgré les nombreuses tentatives de purification effectuées (chromatographie flash, CCM préparative en phase normale et inverse) après une irradiation de plusieurs jours.



**Figure 3.15.** Photoisomérisation de l'AIP en présence de PC2. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$  avant et après 1 h d'irradiation

Tout comme l'AIP, l'azo-*tert*-butane n'a montré qu'une faible réactivité envers le Troc- $\text{N}_3$ . Après plusieurs jours d'irradiation un pic de formule brute  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  a été détecté par HPLC-HRMS. La fragmentation du pic moléculaire montre la perte successive de deux groupements *t*Bu. Aucun changement visible en RMN n'est observé. Ces résultats suggèrent la formation en faible quantité de la triaziridine correspondante ou d'un isomère de cette dernière.

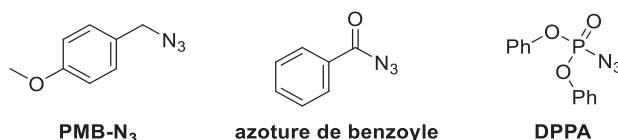
Lors de l'utilisation du DBH, après plusieurs heures d'irradiation une faible réactivité est également détectée par HPLC-HRMS. Un produit de formule brute  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$  y est visible et suggère la formation en faible quantité de la triaziridine correspondante (ou d'un isomère de cette dernière).

### IV.3. Etude de divers azotures

En raison de la faible réactivité du Troc- $\text{N}_3$  vis-à-vis de différents composés azoïques, ainsi que de l'instabilité du groupement Troc, nous avons envisagé d'étudier l'influence de divers azotures. L'azoisopropane a été choisi comme réactif puisqu'une réactivité prometteuse avec le Troc- $\text{N}_3$  a été observée ci-dessus. De plus, il présente l'avantage d'être moins encombré stériquement que l'azo-*tert*-butane et sa synthèse est bien plus simple que celle de son analogue cyclique le DBH.

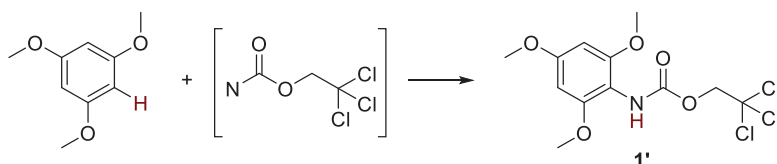
Un ensemble d'azotures organiques a été étudié pour trouver un candidat approprié pour moduler la réactivité. Les différents azotures sont facilement obtenus à partir des substrats chlorés correspondants en présence de  $\text{NaN}_3$ . Ces composés sont potentiellement explosifs et des procédures de sécurité appropriées doivent toujours être utilisées lors de leur manipulation.

Les réactions ont été conduites dans du dichlorométhane deutéré dégazé dans un tube RMN avec un bouchon à vis en PTFE sous atmosphère inerte en présence d'azoture (2 mmol, 5 éq.), d'AIP (0.4 mmol, 1 éq.) et de PC2 (2.5 mol%) sous lumière bleue pendant 4 jours. Certains azotures n'ont pas montré d'évolution notable (**Figure 3.16**). Il s'agit de l'azoture de *p*-méthoxybenzyle (PMB-N<sub>3</sub>), et de l'azoture de benzoyle pour lequel du benzamide, produit de H-abstraction est formé. Lorsque de l'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA) a été utilisé, du diphenylphosphoramidate a été isolé et sa structure confirmée par DRX. Seules des traces d'un produit d'intérêt ont été détectées par HPLC-HRMS.



**Figure 3.16.** Azotures n'ayant pas montré de réactivité envers l'AIP

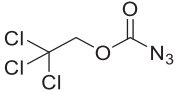
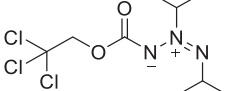
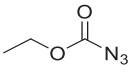
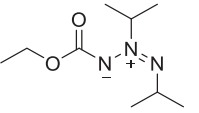
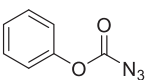
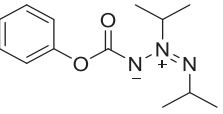
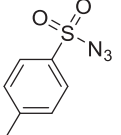
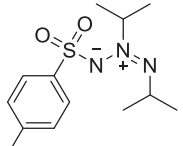
Les azotures qui ont présenté une réactivité envers l'AIP sont résumés dans le **Tableau 3.4**. Afin de quantifier le rendement du produit formé **A1** par RMN (entrée 1), un étalon interne, le triméthoxybenzène, a été ajouté au milieu réactionnel avant irradiation. Un produit majoritaire, autre que **A1**, est formé. Il s'agit du produit d'insertion **1'** sur le triméthoxybenzène (**Schéma 3.52**). Un autre étalon interne, le bis(triméthylsilyl)benzène, est alors utilisé pour la quantification et permet de supprimer la réaction d'insertion. Le produit **A1** est formé avec un rendement de 6% à partir du Troc-N<sub>3</sub> (**Tableau 3.4**). La conversion n'est pas totale (environ 74%) et divers sous-produits non identifiés sont formés. La sélectivité de la réaction est relativement mauvaise. Deux signaux CH-isopropyliques sont observés en RMN et en raison de cette non-équivalence du signal nous supposons que le produit **A1** est une azimine.



**Schéma 3.52.** Formation du produit d'insertion **1'**

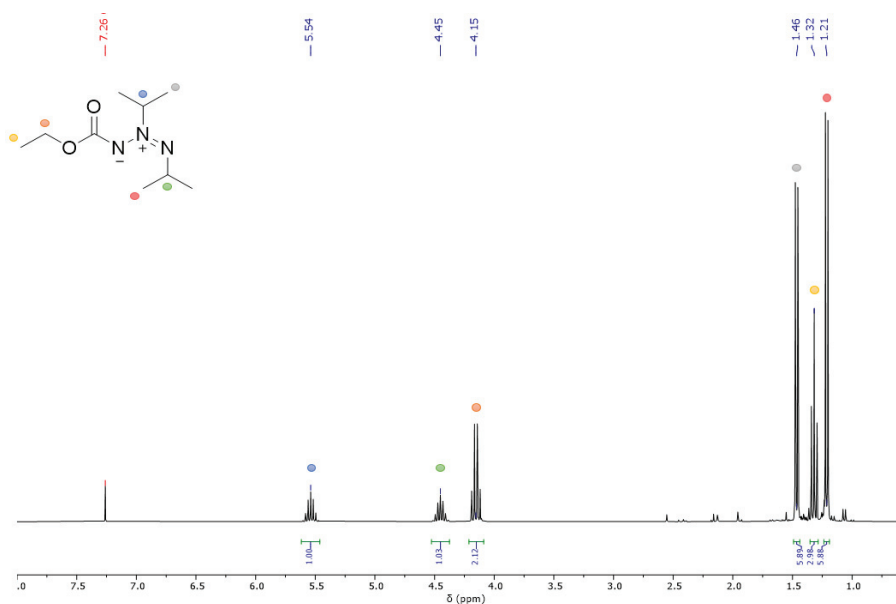
Lorsque le Troc-N<sub>3</sub> est remplacé par l'éthylazidoformate (EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) et après 4 jours d'irradiation seule une conversion partielle (environ 54%) du réactif limitant a été observée. L'azimine **A2** est formée avec un rendement de 16% (entrée 2) et est isolée après purification, avec un rendement de 5%. La sélectivité de cette réaction est assez mauvaise et seule une faible quantité du nitrène correspondant réagit avec l'AIP. Les données spectrales sont conformes à la littérature<sup>[87]</sup> et l'isomère *1E,2Z*, c'est-à-dire avec les deux groupements isopropyles en *trans*, est obtenu (**Figure 3.17**). Une conversion complète n'a pas été obtenue même en augmentant le temps de réaction à 1 semaine.

Tableau 3.4. Synthèse d'azimines par modulation d'azotures

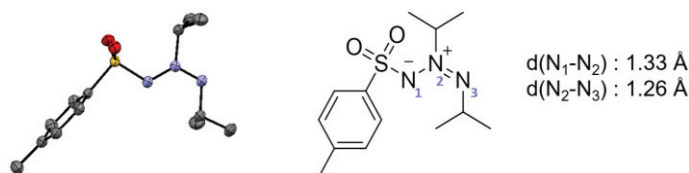
$R-N_3 + \text{AIP} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{T.A.}, 4 \text{ j}]{[\text{Ir}(\text{dmppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6 \text{ PC2}}$		$\text{A1-4}$	
Entrée	Azoture	Azimine	Rendement <sup>[a]</sup>
1	 <b>Troc-N<sub>3</sub></b>	 <b>A1</b>	6% (74% conv.)
2	 <b>EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A2</b>	16%/5% <sup>[b]</sup> (54% conv.)
3	 <b>PhCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A3</b>	3%/<2% <sup>[b]</sup> (17% conv.)
4	 <b>Ts-N<sub>3</sub></b>	 <b>A4</b>	66% <sup>[b,c]</sup>

[a] Rendements déterminés par analyse RMN <sup>1</sup>H en utilisant du 1,4-bis(triméthylsilyl)benzène comme étalon interne. [b] Rendement isolé. [c] Conversion complète après 48 h d'irradiation.

L'utilisation du phenylazidoformate (entrée 3) n'a conduit à la formation de l'azimine **A3** qu'avec un très faible rendement de 3%. Comme pour les autres azidoformates, la conversion est incomplète et très faible (environ 17%) dans le cas de cet azoture.


 Figure 3.17. Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'azimine **A2** dans le CDCl<sub>3</sub>

Lorsque l'azoture de tosylo (Ts-N<sub>3</sub>) a été utilisé, l'azimine **A4** a été obtenue avec un rendement isolé de 66% (entrée 4). La conversion est complète après 48 h d'irradiation. Des cristaux de l'azimine **A4** ont été obtenus par évaporation lente dans l'acétate d'éthyle et sa structure a été confirmée par diffraction des rayons X (**Figure 3.18**). Les longueurs de liaison sont respectivement de 1.33 Å et 1.27 Å pour N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub> et N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>. Ces valeurs sont similaires aux longueurs de liaison de phtalimido-azimines synthétisées par Dreiding (1.30 - 1.33 Å et 1.26 - 1.27 Å).<sup>[93]</sup> En raison du caractère électro attracteur du groupement tosylo, les 4 électrons π du dipôle-1,3 ne sont pas délocalisés de manière équivalente sur les 3 atomes d'azotes comme c'est le cas pour les azimines symétriques (longueurs de liaison égales par résonance = 1.30 Å).<sup>[101,109]</sup> La liaison N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> est plus courte que la liaison N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>, ce qui signifie qu'elle a un caractère de double liaison plus marqué et indique que le groupement tosylo stabilise principalement la charge négative. Tous les atomes d'azote présentent une hybridation sp<sup>2</sup> avec des angles d'environ 120°. De plus, les deux groupes isopropyles sont *trans* l'un par rapport à l'autre, ce qui confirme que l'isomère *1E,2Z* a été obtenu.



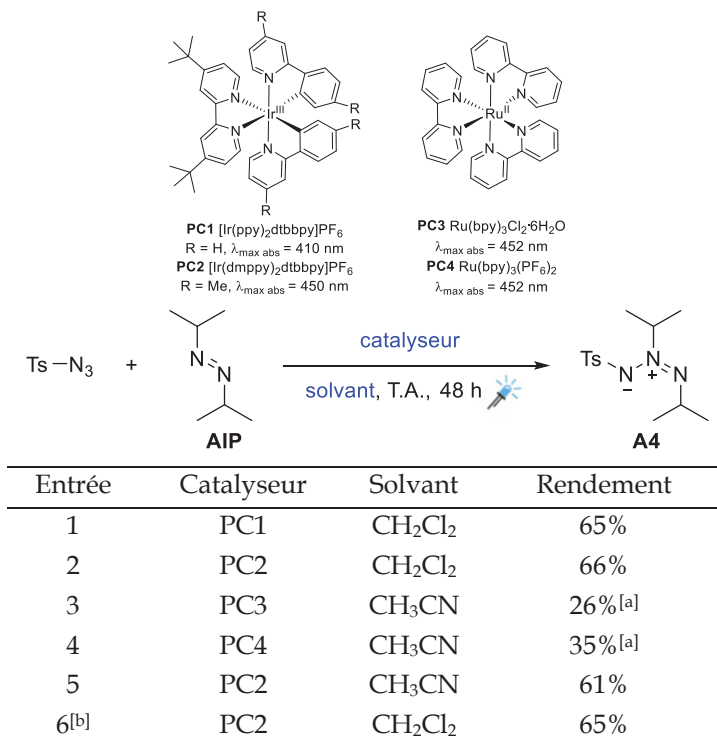
**Figure 3.18.** Structure DRX de l'azimine **A4**

La réaction a été réalisée à froid en tube RMN à - 30°C dans le but de déterminer si l'azimine **A4** obtenue provient de la possible réouverture d'une triaziridine. Après 24 h d'irradiation, un suivi par RMN <sup>1</sup>H à basse température (- 40°C) montre uniquement la formation de l'azimine (la conversion étant incomplète). Le passage par un substrat cyclique à 3 atomes d'azote ne semble donc pas impliqué.

#### IV.4. Optimisation des conditions de réactions

L'optimisation des conditions de réaction a été réalisée pour la synthèse de l'azimine **A4** (**Tableau 3.5**). Les réactions ont toutes été réalisées en utilisant 0.4 mmol (1 éq.) d'AIP, 2.0 mmol (5 éq.) de Ts-N<sub>3</sub> dans du dichlorométhane dégazé (0.4 M) et irradiées avec de la lumière bleue ( $\lambda_{\text{max em}} = 467 \text{ nm}$ ) sous N<sub>2</sub> pendant 48 h, sauf indication contraire.

Tableau 3.5. Optimisation des conditions de réaction



[a] Conversion partielle. [b] Montée en échelle : 2 mmol d'AIP (tube de Schlenk de 10 mL) ; 65 h d'irradiation.

Une gamme de photocatalyseurs métalliques à base d'iridium et de ruthénium (2.5 mol% PC1-4) a été étudiée (Tableau 3.5, entrées 1 - 4). Après 48 h d'irradiation à 467 nm en utilisant des guirlandes de LED bleues de 25 W, aucune différence majeure n'est observée entre PC1 et PC2. L'azimine **A4** a été isolée avec un rendement de 66% en utilisant PC2 comme photocatalyseur le plus efficace (entrée 2). Ce résultat est cohérent avec le fait que le spectre d'absorption du catalyseur (λ<sub>max abs</sub>) doit correspondre au mieux au spectre d'émission de la source lumineuse appliquée (λ<sub>max em</sub> = 467 nm) pour que la réaction ait lieu. L'utilisation des catalyseurs au ruthénium PC3 et PC4 (entrées 3 et 4) a conduit à une conversion partielle et à des rendements inférieurs. Ces réactions ont été réalisées dans l'acétonitrile en raison de la mauvaise solubilité de ces photosensibilisateurs dans le dichlorométhane. L'utilisation d'un solvant plus polaire tel que l'acétonitrile (ε = 36,64) au lieu du dichlorométhane (ε = 9,08) a donné des résultats similaires (entrée 5) ce qui suggère que les catalyseurs au ruthénium sont moins efficaces. Enfin, une montée en échelle a été réalisée sur 2 mmol d'AIP en *batch* avec un rendement identique de 65% avec toutefois un temps d'irradiation augmenté de 65 h (entrée 6).

Dans les conditions de réaction optimisées, la cinétique de formation de l'azimine **A4** a été étudiée par analyse RMN <sup>1</sup>H en utilisant du 1,4-bis(triméthylsilyl)benzène comme étalon interne (Figure 3.19). Après 24 h d'irradiation, 80% de l'AIP est converti et 95% de la quantité totale d'azimine **A4** est déjà formée. De plus, la vitesse de formation de l'azimine est très rapide au début de la réaction. La réaction peut donc être stoppée au bout de 24 h sans trop impacter le rendement.

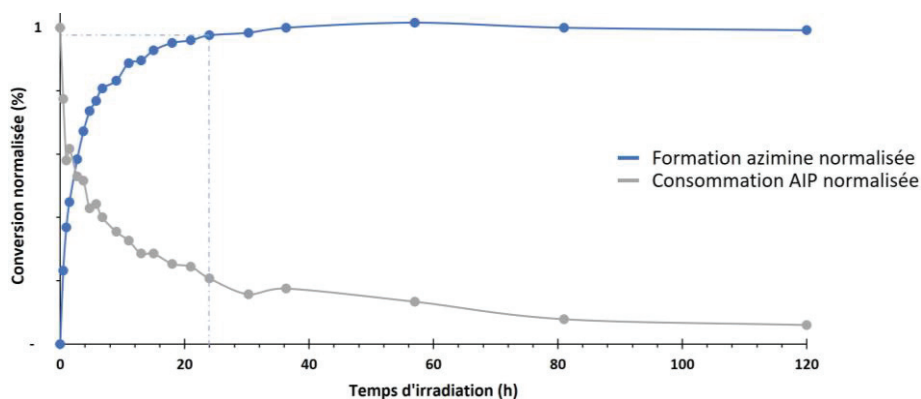


Figure 3.19. Consommation normalisée de l'AIP en fonction du temps d'irradiation sous lumière bleue (gris) et formation normalisée de l'azimine **A4** (bleu) suivies par analyse RMN  $^1\text{H}$  en utilisant du 1,4-bis(triméthylsilyl)benzène comme étalon interne

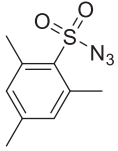
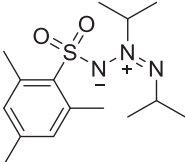
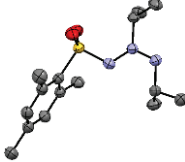
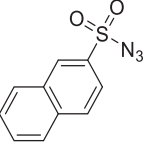
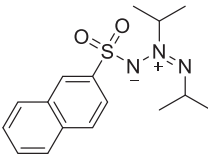
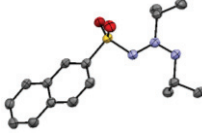
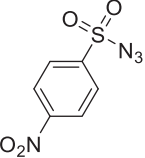
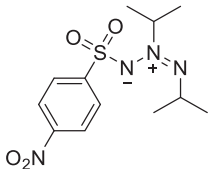
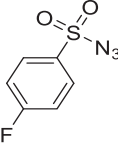
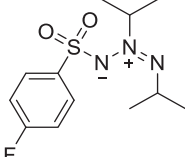
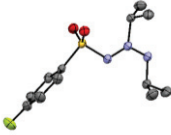

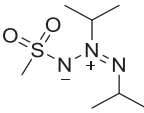
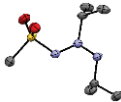
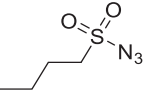
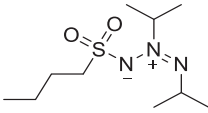
#### IV.5. Etude d'azotures sulfonyles

Une gamme d'azotures sulfonyles (électroniquement riches/pauvres, aromatiques ou alkyles) a ensuite été étudiée en présence d'AIP (1 mmol, 1 éq.) dans les conditions optimisées dans un tube de Schlenk étroit de 10 mL. Le **Tableau 3.6** résume l'ensemble des sulfonylazimes obtenues. En raison d'un plus grand volume du contenant de réaction et de la volatilité de l'azoisopropane, un rendement isolé légèrement inférieur de 56% est obtenu pour l'azimine **A4** lorsqu'un Schlenk est utilisé (entrée 1).

Tableau 3.6. Etude d'azotures sulfonyles - réactivité avec l'AIP

Entrée	Azoture	Azimine	Structure DRX	Rendement
1	 <b>Ts-N<sub>3</sub></b>	 <b>A4</b>	 	66% <sup>[a]</sup> /56%
2	 <b>PhSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A5</b>	 	56%
3	 <b>pMeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A6</b>	 	57%



4	 <b>MesSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A7</b>		77%
5	 <b>NaphtylSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A8</b>		47% (77% conv.)
6	 <b>Ns-N<sub>3</sub></b>	 <b>A9</b>	-	ε
7	 <b>pF-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A10</b>		54%
8[a]	 <b>Ms-N<sub>3</sub></b>	 <b>A11</b>		56% <sup>[a]</sup>
9	 <b>nBuSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	 <b>A12</b>	-	44%

[a] 0.4 mmol d'AIP dans un tube de Young.

Des rendements similaires ont été obtenus lorsque des azotures sulfonyles aromatiques Ph et *p*-OMe ont été utilisés (entrées 2 et 3). Un rendement plus élevé a été obtenu en utilisant l'azoture sulfonyle mésityle (entrée 4) pour donner l'azimine **A7** avec un rendement de 77%. Ces résultats suggèrent que l'effet donneur inductif et/ou l'effet stérique des groupements méthyles sur le cycle aromatique porté par l'azoture sont bénéfiques. L'utilisation de l'azoture NaphtylSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> (entrée 5) a conduit à un rendement inférieur de 47% d'azimine **A8** en raison d'une conversion partielle après 48 h d'irradiation.

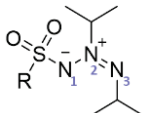
Lors de l'utilisation de l'azoture de nosyle (Ns-N<sub>3</sub>) seules des traces d'azimine **A9** ont été détectées par HPLC-HRMS (entrée 6). Le Ns-N<sub>3</sub> est un solide très sensible au choc et assez sensible à la friction (ISI = 5 J, ISF = 128 N) avec une température de décomposition faible ( $T_{\text{dec1(onset)}} = 117^\circ\text{C}$ ). Pour comparaison et référence, les indices de sensibilité à l'impact et à la friction de deux explosifs connus couramment utilisés sont les suivants : TNT (15 J, 353 N) et RDX (7 J, 120 N). Le Ns-N<sub>3</sub> doit donc être synthétisé dans l'enceinte pyrotechnique du

laboratoire en respectant les bonnes pratiques de manipulations relatives aux composés pyrotechniques (voir Méthodes expérimentales).

L'azimine **A10** a été obtenue avec un bon rendement de 54% (entrée 7). Les azotures aromatiques déficients en électrons sont tolérés sauf le groupement nosyle. Des azotures sulfonyles alkyles ont également été étudiés et les azimines correspondantes **A11** et **A12** sont isolées avec un rendement de 56% et 44%, respectivement (entrées 8 et 9). Tout comme le  $Ns-N_3$ , le  $Ms-N_3$  est sensible à l'impact (ISI = 20 J) et doit donc être manipulé avec précaution.

Ainsi, huit sulfonylazimines ont été isolées et les structures de sept d'entre elles ont été confirmées par diffraction des rayons X. Les cristaux de chaque azimine ont été obtenus par évaporation lente dans divers solvants ( $CH_2Cl_2$ , AcOEt,  $Et_2O$ ). Pour chaque azimine, l'isomère *1E,2Z* est obtenu. La réaction est stéréosélective. Les distances interatomiques et angles sont répertoriés dans le **Tableau 3.7**. Comme pour l'azimine **A4**, les distances  $N_1-N_2$  et  $N_2-N_3$  sont de l'ordre de 1.33 et 1.27 Å et le groupement porté par la sulfone n'influence pas ces distances. Ces distances ne sont pas égales et la délocalisation des 4 électrons  $\pi$  n'est pas équivalente sur les 3 centres. La liaison  $N_1-N_2$  a un caractère marqué de liaison simple, la sulfone stabilise la charge négative. Les angles avoisinent les  $120^\circ$ , caractéristiques d'une hybridation  $sp^2$ .

**Tableau 3.7.** Distances interatomiques et angles de diverses sulfonylazimines



	<b>A4</b>	<b>A5</b>	<b>A6</b>	<b>A7</b>	<b>A8</b>	<b>A10</b>	<b>A11</b>
<i>Distance interatomique (Å)</i>							
$N_1-N_2$	1.33	1.34	1.33	1.33	1.34	1.33	1.33
$N_2-N_3$	1.27	1.27	1.26	1.27	1.27	1.27	1.26
<i>Angle (°)</i>							
S- $N_1-N_2$	118.00	119.30	119.29	119.96	118.22	118.29	118.02
$N_1-N_2-N_3$	121.95	122.50	122.33	121.28	121.63	121.85	122.01
$N_2-N_3-iPr$	115.99	116.36	116.98	115.64	116.07	115.97	116.44

#### IV.6. Etude de divers composés azoïques – réactivité avec le $Ts-N_3$

Afin de moduler la nature des différents groupements portés par les atomes d'azote  $N_2$  et  $N_3$ , plusieurs composés azoïques ont ensuite été étudiés en présence de  $Ts-N_3$  dans les conditions habituelles.

##### IV.6.A. DIAD et PTAD

Dans un premier temps un azo dicarboxylate a été étudié. Au bout de 92 h d'irradiation, aucun changement visible notable en RMN n'est observé lorsque le DIAD est utilisé. L'analyse HPLC-HRMS ne révèle aucun pic possédant la formule brute souhaitée. Des traces de l'azo réduit ainsi qu'un tétrazane sont détectées.

Lorsque le PTAD est employé, du 4-Phénylurazole (ou PTAD réduit) ainsi que de la tosylamine sont formés (**Schéma 3.53**). Aucun produit ne possédant la formule brute souhaitée est détecté en HPLC-HRMS.

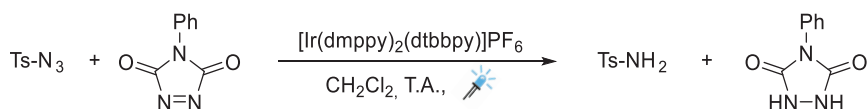


Schéma 3.53. Réactivité de l'azoture de tosyloyle avec le PTAD

#### IV.6.B. Azos aromatiques

Seules des traces d'azimine ont été détectées par HPLC-HRMS lors de l'utilisation d'azobenzène après plus de 92 heures d'irradiation. Le *p*-diméthoxyazobenzène n'a, quant à lui, montré aucune réactivité.

#### IV.6.C. Tétrazènes

Les tétrazènes ayant montré une forte réactivité en présence de Troc-N<sub>3</sub>, ceux-ci ont également été utilisés avec le Ts-N<sub>3</sub>. Au bout d'une heure et demie de réaction, les signaux Me du TMTZ ont disparu en RMN <sup>1</sup>H et de très nombreux produits sont formés. Comme pour le TMTZ, le cTMTZ a montré une grande réactivité. De nombreux produits sont formés, dont de la tosylamine majoritairement, mais aucun ne correspond vraisemblablement au produit d'addition souhaité.

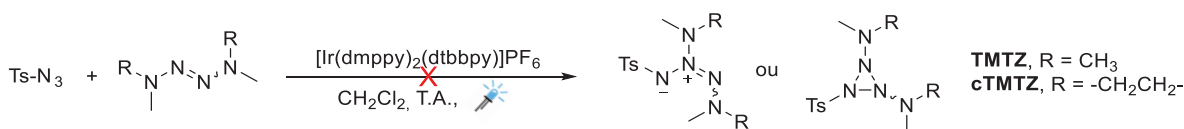


Schéma 3.54. Réactivité de l'azoture de tosyloyle avec le TMTZ et cTMTZ

#### IV.6.D. Azos alkyles

Seul l'azo alkyle AIP ayant conduit à la formation d'une azimine en présence de Ts-N<sub>3</sub>, divers composés diazoïques alkyles ont été étudiés. Une variété d'azos a réagi dans les conditions optimisées (Tableau 3.8). L'azimine **A13** est obtenue avec un rendement de 15% en utilisant le DBH après 65 h d'irradiation (entrée 2), toutefois seule une conversion partielle (environ 25%) a été observée. La structure de **A13** a été confirmée par analyse DRX. Les longueurs de liaison sont respectivement de 1.32 Å et 1.27 Å. La configuration du DBH étant bloquée (*cis*), c'est l'isomère *1Z,2E* qui est obtenu. Ce résultat suggère que la configuration *trans* de l'azo est plus réactive.

Comme avec le Troc-N<sub>3</sub>, aucune réactivité n'a été observée avec l'ATB encombré stériquement (entrée 3).

Un azo alkyle moins volatil, l'azocyclohexane, a été synthétisé selon le même mode opératoire que l'AIP et l'ATB, à savoir une synthèse en deux étapes à partir de la cyclohexylamine (Schéma 3.55).<sup>[132]</sup> L'azocyclohexane est obtenu avec un rendement global de 15% après purification sur colonne.

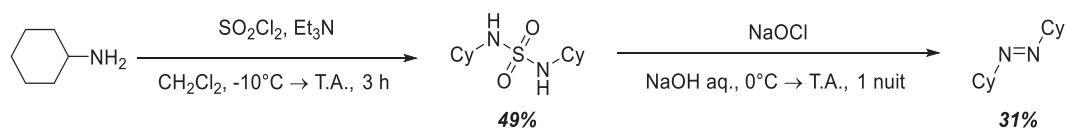


Schéma 3.55. Synthèse de l'azocyclohexane

L'azimine **A14** a été isolée avec un bon rendement de 70% probablement en raison de la nature moins volatile de l'azocyclohexane et sa structure a également été confirmée par analyse DRX sous la forme de l'isomère *1E,2Z* (entrée 4). Les longueurs de liaison sont respectivement de 1.33 Å et 1.27 Å.

 Tableau 3.8. Etude de composés azoïques alkyles – réactivité avec le Ts-N<sub>3</sub>

Entrée	Azo	Azimine	Structure DRX	Rendement
1				66%
2				15% <sup>[a]</sup> (25% conv.)
3				-
4				70%

Les réactions ont été réalisées sur 0.4 mmol (1 éq.) d'azo, 2 mmol (5 éq.) de Ts-N<sub>3</sub>, 2.5 mol% de PC2 dans du dichlorométhane dégazé (0.4 M) et irradiées avec de la lumière bleue pendant 48 h sous N<sub>2</sub> dans un tube RMN avec bouchon à vis en PTFE. [a] 65 h d'irradiation.

Notre méthode, qui utilise la photochimie en lumière visible, a fourni plusieurs alkylazimines inédites avec des rendements modérés à bons à partir de divers azotures sulfonyles. Des groupements alkyles ou aromatiques riches ou pauvres sont tolérés sur la sulfone. La photoisomérisation de l'AIP a été observée et conduit à l'obtention sélective d'azimines de configuration *2Z*. La modulation de l'azo a été étudiée mais notre méthode

présente quelques limites puisque seuls les azo alkyles ont montré une réactivité, traduisant l'importance de la structure de l'azo. Les azos alkyles de configuration *trans* semblent plus réactifs que leur homologue *cis*.

Une plus faible réactivité et sélectivité est observée avec les azidoformates. De plus, en raison de la conversion incomplète de l'AIP mais également en raison de la grande volatilité de l'azimine **A2**, le faible rendement isolé (5%) ne nous permet pas de disposer de quantités suffisantes d'**A2** pour poursuivre nos études d'accès aux triaziridines. En remplaçant l'AIP par l'azocyclohexane, l'azimine **A15** est synthétisée avec un rendement isolé de 16%, malgré une conversion de 63% après 4 jours d'irradiation (Schéma 3.56).

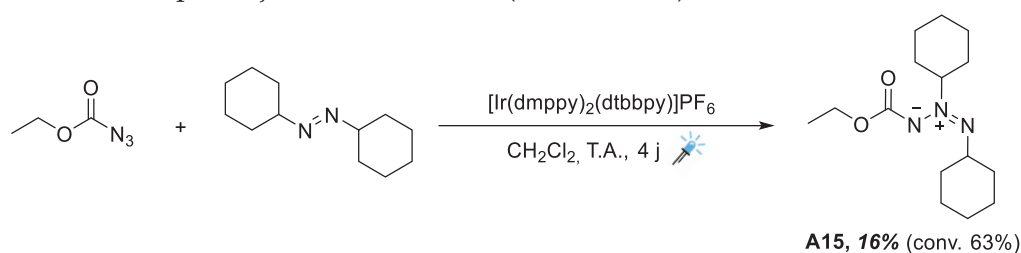


Schéma 3.56. Synthèse de l'azimine **A15** par photochimie

#### IV.7. Synthèse d'azimines décrites dans la littérature par photochimie en lumière visible

Pour confirmer que notre méthode, utilisant la photocatalyse en lumière visible, peut être appliquée à la synthèse d'alkylazimines déjà décrites dans la littérature, nous avons appliqué nos conditions opératoires à la synthèse de la 1-éthoxycarbonyl-2,3-(*cis*-1,3-cyclopentylène)-azimine **A16** décrite par Dreiding en 1982.<sup>[87]</sup> L'éthylazidoformate  $\text{EtCO}_2\text{-N}_3$  a réagi avec succès avec le DBH (0.4 mmol, 1 éq.) sous irradiation à la lumière bleue pendant 4 jours pour donner l'azimine **A16** avec un rendement déterminé par RMN de 28% (Schéma 3.57). Toutefois, seule une conversion partielle a été observée (environ 37%). Comme observé précédemment, la configuration bloquée *cis* de l'azo semble induire une réactivité plus faible, cependant la sélectivité est augmentée par rapport à l'azimine **A2**.

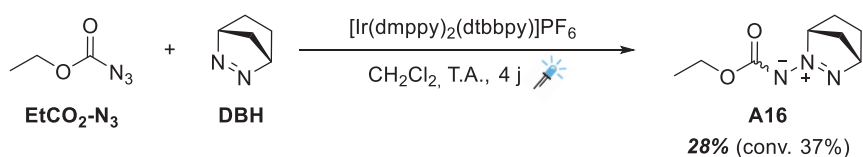


Schéma 3.57. Synthèse de l'azimine **A16** par photochimie

Notre méthode permet donc d'accéder à des azimines déjà décrites en une seule étape à partir d'azotures et de composés azoïques et permet une simplification des protocoles de la littérature (Tableau 3.9). Contrairement aux travaux de Dreiding, où 9 équivalents d'AIP ou de DBH sont utilisés, notre méthode utilise ces composés azoïques comme réactif limitant. La synthèse du DBH étant très fastidieuse (6 étapes à partir du dicyclopentadiène, voir Schéma 3.51) et l'azoture, utilisé en excès, étant obtenu en une seule étape avec un très bon rendement, les azimines **A2** et **A16** peuvent donc être synthétisées en plus grande quantité par cette méthode avec une gamme de rendements similaire (**A2** 16% vs 26 à 49%<sup>[87,88]</sup> et **A16** 28% vs

54%<sup>[87]</sup>). De plus, la génération de nitrène par photochimie est catalysée et une économie d'atomes est réalisée puisqu'aucun sel de triéthylamine ne se forme et que seul du diazote est généré lors de cette réaction. Cela permet une simplification des étapes de traitement et de purification.

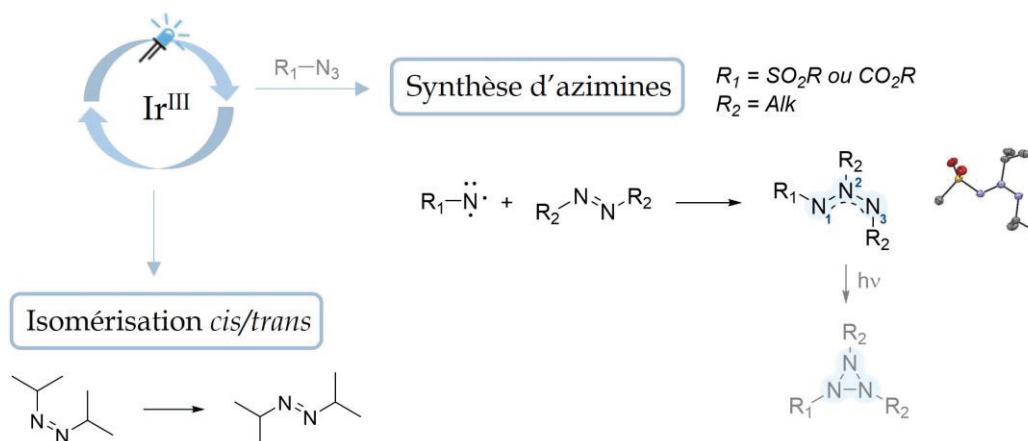
**Tableau 3.9.** Avantages de la synthèse d'azimines par approche azo-nitrène photochimie en lumière visible

	<b>Lumière visible</b>	<b>Dreiding C-nitrène<sup>[87]</sup></b>	<b>Dreiding N-nitrène<sup>[6,92]</sup></b>
<b>Quantité Azo</b>	1 éq.	9 éq.	1 éq.
<b>Nature Azo</b>	Alkyle	Alkyle, Aryle	Alkyle, Aryle
<b>Source de R-N</b>	Azoture	Sulfonyloxycarbamate	Hydrazine
<b>Génération R-N</b>	2.5 mol% PC	1 éq. Et <sub>3</sub> N	1 éq. Pb(OAc) <sub>4</sub>
<b>Economie d'atomes</b>	Oui	Non	Non

## V. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce chapitre était d'accéder à des triaziridines. Nous avons souhaité développer une voie d'accès rapide à ces composés selon une approche azo-nitrène. Cette approche est couramment employée dans la littérature et conduit, en intermoléculaire, à des azimines qui pourraient être cyclisées en une étape en triaziridines. En nous basant sur des travaux décrits dans la littérature, nous avons généré sélectivement des nitrènes dans leur état triplet par photosensibilisation d'azotures au moyen de lumière visible. L'état triplet du nitrène possédant un caractère radicalaire plus marqué que l'état singulet, nous pensions pouvoir obtenir des cycles à trois atomes d'azotes directement après réaction avec des composés diazoïques.

L'utilisation de la photochimie en lumière visible a permis de développer une voie d'accès inédite à une dizaine d'azimines, précurseurs de triaziridines.



Divers azotures ont été étudiés et la nature de ceux-ci semble importante. En effet, les azotures électroniquement pauvres ( $CO_2R$ ) se sont montrés réactifs dans une certaine mesure envers des composés diazoïques riches de type alkyles ( $R_2 = Alk$ ) et lorsque des azotures sulfonyles ( $SO_2R$ ) ont été utilisés, diverses alkylazimines ont été isolées avec des rendements de 44 à 77%. La méthode développée a ainsi permis d'obtenir diverses sulfonylazimines alkyles en une seule étape.

L'utilisation de la photocatalyse en lumière visible permet une simplification des protocoles de la littérature pour la synthèse d'alkylazimines (génération du nitrène par  $\alpha$ -élimination) :

- une quantité catalytique de photosensibilisateur est utilisée au lieu d'une quantité stœchiométrique de triéthylamine ;
- 1 seul équivalent d'azo, dont la synthèse peut s'avérer fastidieuse, est utilisé au lieu de 9 ;
- l'utilisation d'azotures au lieu de sulfonyloxycarbamates, dont la stabilité n'est pas toujours forte, permet une économie d'atomes lors de la génération catalysée du nitrène. Aucun sel de triéthylamine n'est formé, seulement du diazote, et cela simplifie grandement l'étape de purification.

La synthèse de ces dipôles-1,3 a permis de mettre en évidence la photoisomérisation rapide de l'azoisopropane. Ce phénomène permet de former de manière stéréosélective des azimines de configuration *1E,2Z* dont la structure a été confirmée par DRX. Cette analyse a montré que les 4 électrons du système  $\pi$  ne sont pas délocalisés de manière équivalente sur les 3 atomes d'azotes. Le groupement  $\text{SO}_2$  stabilise d'avantage la charge négative tandis que la liaison  $\text{N}_2\text{-N}_3$  a un caractère plus marqué de liaison double.

La modulation de l'azo a montré que la richesse électronique de celui-ci est importante. L'azo alkyle DBH, de configuration bloquée *cis*, s'est montré moins réactif que les azos alkyles *trans* envers l'azoture de tosylate. Cependant, une meilleure sélectivité est obtenue avec cet azo *cis*. Une optimisation avec divers azos dissymétriques ou de configuration *cis* est envisageable.

La synthèse de certaines azimines sera transposée et optimisée par chimie en flux continu (chapitre 5) pour permettre des études de cyclisation par photochimie (chapitre 6).



## VI. Partie expérimentale

### VI.1. Synthèse d'azotures

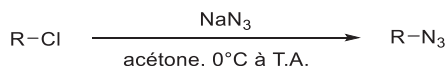
#### VI.1.A. Sécurité relative à la manipulation d'azotures

L'azoture de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) est toxique et peut être absorbé à travers la peau. Il se décompose explosivement lorsqu'il est chauffé au-dessus de  $275^\circ\text{C}$ . Le  $\text{NaN}_3$  réagit violemment avec les métaux lourds (dont cuivre et plomb), l'acide nitrique ou encore le brome. En présence d'eau ou d'acides de Brönsted, l'azoture d'hydrogène ( $\text{HN}_3$ ) est formé. Ce composé est toxique et explosif. De plus, lors de l'utilisation de composés azoturés en présence de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou  $\text{CHCl}_3$ , du di- et triazidométhane, explosifs peuvent être formés respectivement. Les azotures organiques à haute teneur en azote sont sensibles à l'impact et à la friction, causant de violentes explosions. C'est pourquoi des mesures de sécurité appropriées doivent être prises lors de la manipulation d'azotures au laboratoire.<sup>[133]</sup>

La première synthèse d'un azoture doit être réalisée derrière un écran de protection en polycarbonate, sous hotte, avec des EPI adaptés (gants et manchettes Kevlar, visière et protection auditive) sur de petites quantités afin d'en déterminer la sensibilité. Voir Méthodes expérimentales pour la détermination de la sensibilité. Une fois la sensibilité déterminée, une montée en échelle conforme aux données obtenues peut être réalisée. Les spatules métalliques doivent être évitées et remplacées par du plastique. Les solvants chlorés sont à proscrire. Les composés placés sous vide ne doivent pas être trop chauffés.<sup>[44]</sup>

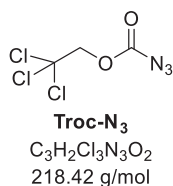
#### VI.1.B. Procédure générale

A une suspension bien agitée d'azoture de sodium ( $\text{NaN}_3$ , 2 éq.) dans de l'acétone (0.5 M) a été ajouté à  $0^\circ\text{C}$  le réactif chloré (1 éq.) goutte à goutte. La réaction est agitée à température ambiante et est suivie par CCM. Une fois la réaction terminée, le solide est filtré et lavé avec de l'acétone. Le filtrat est recueilli et concentré. De l'eau et de l'éther diéthylique sont ajoutés pour les extractions. Les phases organiques combinées ont été lavées avec de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide pour donner l'azoture correspondant.

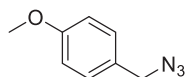


#### VI.1.C. Caractérisations

##### 2,2,2-trichloroethyl azidoformate (Troc- $\text{N}_3$ )

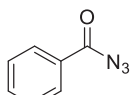


Liquide incolore (92%) **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.82 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 156.8 ( $\text{C}_q$ , C=O), 93.9 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CCl}_3$ ), 76.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ) **GCMS (EI $^+$ )**  $[\text{M-Cl}]^+$   $m/z$  = 181.9519 (calculé), 181.9516 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2964, 2178, 2143, 1769, 1732, 1222, 1190, 824, 742, 711 **UV** ( $\text{Et}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  = 235 nm **DSC**  $T_{\text{dec(onset)}}$  =  $117.52^\circ\text{C}$  **ISI** > 50 J

**Azoture de *p*-méthoxybenzyle (PMB-N<sub>3</sub>)**


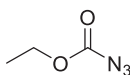
**PMB-N<sub>3</sub>**  
C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O  
163.18 g/mol

Liquide incolore (75%). La réaction est chauffée à reflux pendant 48 h. Utiliser un joint en Teflon pour le réfrigérant pour éviter la condensation de HN<sub>3</sub>. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 4.13 (s, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 159.6 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-OCH<sub>3</sub>), 129.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 114.2 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 55.3 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 54.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) **GCMS** (EI<sup>+</sup>) [M]<sup>+</sup>. *m/z* = 163.0740 (calculé), 163.0757 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2837, 2090, 1610, 1512, 1243, 1031, 811 **UV** (Et<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> = 202 nm, λ<sub>1</sub> = 228 nm, λ<sub>2</sub> = 275 nm, λ<sub>3</sub> = 282 nm **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 193.29°C

**Azoture de benzoyle**


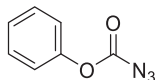
**PhCO-N<sub>3</sub>**  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O  
147.14 g/mol

Liquide incolore (74%) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.07 – 8.00 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.66 – 7.58 (m, 1H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.51 – 7.42 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 172.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 134.5 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.8 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-CON<sub>3</sub>), 129.6 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **GCMS** (EI<sup>+</sup>) réarrangement de Curtius **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2172, 2130, 1691, 1234, 1173, 983, 693, 694 **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 81.89°C

**Ethyl azidoformate (EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>)**


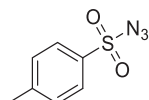
**EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
115.09 g/mol

Liquide incolore (84%) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 157.5 (C<sub>q</sub>, C=O), 64.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2988, 2180, 2133, 1726, 1218, 1021, 751 **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 118.09°C **ISI** > 50 J

**Phenyl azidoformate (PhCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>)**


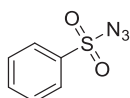
**PhCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
163.14 g/mol

Liquide incolore (70%) **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.44 – 7.35 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.31 – 7.23 (m, 1H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.21 – 7.14 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*) **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 156.5 (C<sub>q</sub>, C=O), 150.7 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-O<sub>2</sub>CN<sub>3</sub>), 129.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 121.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **GCMS** (EI<sup>+</sup>) [M]<sup>+</sup>. *m/z* = 163.0376 (calculé), 163.0373 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2197, 2157, 1735, 1492, 1195, 954 **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 120.32°C

**Azoture de tosylo (Ts-N<sub>3</sub>)**


**Ts-N<sub>3</sub>**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
197.21 g/mol

Liquide incolore (98%) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 2.48 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 146.3 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 135.7 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 130.4 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.7 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 21.9 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 220.0151 (calculé), 220.0157 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2121, 1367, 1161, 1084, 813, 743, 656 **UV** (Et<sub>2</sub>O) λ<sub>max</sub> = 231 nm ; λ<sub>e1</sub> = 269 nm **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 148.45°C **ISI** > 50 J

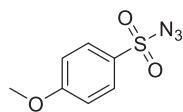
**PhSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**


**PhSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
183.18 g/mol

Liquide incolore (72%) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 8.00 – 7.93 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.78 – 7.69 (m, 1H, *H<sup>Ar</sup>*), 7.67 – 7.57 (m, 2H, *H<sup>Ar</sup>*) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 138.6 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 134.9 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 127.6 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 184.0175 (calculé), 184.0176 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 205.9995 (calculé), 205.9995 (mesuré) **IR**

(neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2123, 1367, 1160, 1086, 746, 683, 593, 558 **DSC**  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 141.62°C **ISI** > 50 J

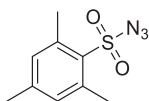
### *p*MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>



**pMeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
213.21 g/mol

Solide blanc (91%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.90 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 7.06 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 164.8 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-O-CH<sub>3</sub>), 130.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.0 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>), 115.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 56.0 (CH<sub>3</sub>, Ar-OCH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 236.0100 (calculé), 236.0101 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2950, 2850, 2126, 1367, 1160, 831, 804, 742, 584, 548 **DSC**  $T_{\text{f(onset)}}$  = 52.04°C,  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 146.72°C

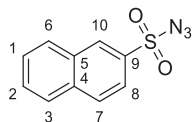
### MesSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>



**MesSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
225.27 g/mol

Liquide incolore (95%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.02 (s, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 2.66 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 144.7 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 140.1 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-CH<sub>3</sub>), 133.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 132.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 22.9, (2CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 248.0464 (calculé), 248.0462 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2981, 2943, 2118, 1603, 1361, 1188, 1162, 739, 651, 892, 527 **DSC**  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 149.77°C **ISI** > 50 J

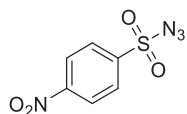
### NaphtylSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>



**NaphtylSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
233.24 g/mol

Solide blanc (97%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.55 (s, 1H, *H*<sub>10</sub>), 8.09 – 8.00 (m, 2H, *H*<sub>3 et 6</sub>), 8.00 – 7.94 (m, 1H, *H*<sub>7 ou 8</sub>), 7.90 (dd,  $J$  = 8.7, 1.9 Hz, 1H, *H*<sub>7 ou 8</sub>), 7.78 – 7.64 (m, 2H, *H*<sub>1 et 2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 135.8 (C<sub>q</sub>, C<sub>4</sub>), 135.4 (C<sub>q</sub>, C<sub>5</sub>), 132.1 (C<sub>q</sub>, C<sub>9</sub>), 130.3 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 130.1 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.8 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.6 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.3 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.2 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 122.0 (CH, C<sup>Ar</sup>-H). Les déplacements chimiques <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont comparables à ceux de la littérature.<sup>[134]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 256.0151 (calculé), 256.0146 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 489.0410 (calculé), 489.0401 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2119, 1347, 1195, 1169, 816, 751, 656, 577, 539, 470 **DSC**  $T_{\text{f(onset)}}$  = 45.02°C,  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 154.93°C

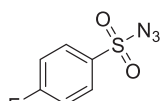
### Azoture de nosyle (Ns-N<sub>3</sub>)



**Ns-N<sub>3</sub>**  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S  
228.18 g/mol

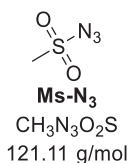
Solide beige (87%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.46 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 8.17 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 151.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-NO<sub>2</sub>), 143.9 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 129.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.1 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **GCMS** (EI<sup>+</sup>) [M]<sup>+</sup>  $m/z$  = 227.9948 (calculé), 227.9946 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3107, 2141, 1528, 1375, 1349, 1175, 1156, 1085, 854, 605, 582 **UV** (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 251 nm **DSC**  $T_{\text{f(onset)}}$  = 101.69°C,  $T_{\text{dec1(onset)}}$  = 117.04°C,  $T_{\text{dec2(onset)}}$  = 198.52°C **ISI** = 5 J; **ISF** = 128 N

### *p*F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>

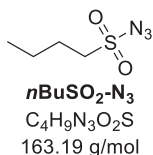


**pF-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**  
C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S  
201.18 g/mol

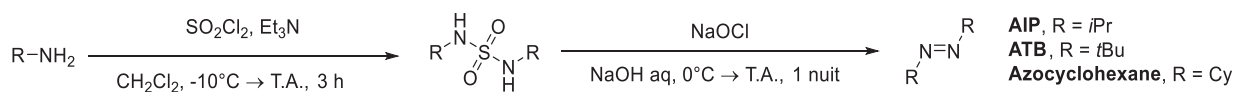
Liquide incolore (86%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 8.04 – 7.95 (m, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 7.34 – 7.24 (m, 2H, *H*<sup>Ar</sup>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 166.4 (d,  $J$  = 258.6 Hz, C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-F), 134.6 (d,  $J$  = 3.3 Hz, C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 130.6 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 117.2 (d,  $J$  = 23.0 Hz, 2CH, C<sup>Ar</sup>-H) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 202.0081 (calculé), 202.0083 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 223.9900 (calculé), 223.9902 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2126, 1589, 1494, 1371, 1167, 1154, 1086, 835, 746 **DSC**  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 140.58°C **ISI** > 50 J

**Azoture de mésyle (Ms-N<sub>3</sub>)**


Liquide incolore (93%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 43.0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>) **GCMS** (EI<sup>+</sup>) [M]<sup>+</sup> *m/z* = 120.9940 (calculé), 120.9934 (mesuré) **IR** (neat) *v* (cm<sup>-1</sup>) = 2133, 1350, 1156, 964, 774, 565, 504 **DSC** *T*<sub>dec1(onset)</sub> = 149.29°C, *T*<sub>dec2(onset)</sub> = 204.01°C **ISI** = 20 J

***n*BuSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>**


Liquide incolore (94%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 3.35 - 3.26 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1.97 - 1.82 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 1.58 - 1.42 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 55.8 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 13.5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 164.0488 (calculé), 164.0486 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 186.0308 (calculé), 186.0305 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 349.0723 (calculé), 349.0712 (mesuré) **IR** (neat) *v* (cm<sup>-1</sup>) = 2965, 2878, 2130, 1538, 1188, 1153 **DSC** *T*<sub>dec(onset)</sub> = 153.09°C **ISI** > 50 J

**VI.2. Synthèse de composés azoïques et tétrazènes**
**VI.2.A. Synthèse des azos alkyles AIP, ATB et azocyclohexane**

**a. 1<sup>ère</sup> étape : préparation de sulfamides symétriques<sup>[135]</sup>**

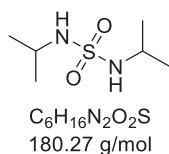
A une solution de triéthylamine (150 mmol, 2 éq.) et de l'amine correspondante (150 mmol, 2 éq.) dans du dichlorométhane (0.5 M) refroidi à -10°C, est ajouté goutte à goutte du chlorure de sulfuryle (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 75 mmol, 1 éq.) sous atmosphère inerte. Le mélange est agité pendant 20 min à -10°C puis 3 h à température ambiante. La phase organique est extraite avec des portions d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (1 M) pour éliminer l'excédent d'amines, lavée avec de la saumure, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide pour donner le sulfamide correspondant sous forme d'un solide blanc/beige.

**b. 2<sup>ème</sup> étape : oxydation du sulfamide**

Cette procédure a été adaptée de la littérature.<sup>[132,136,137]</sup> A une solution d'hypochlorite de sodium (NaOCl, 1.82 M, 165 mmol, 3 éq.) sous atmosphère inerte et à température ambiante, est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (NaOH, 165 mmol, dans 15 mL d'eau, 3 éq.). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et le sulfamide correspondant (55 mmol, 1 éq.) est ajouté par portions. Le mélange est agité pendant 10 min à 0°C puis une nuit à T.A.. Après décantation du milieu réactionnel, la couche organique jaune (composé azoïque) est collectée et stockée sur billes de CaCl<sub>2</sub> dans un récipient en verre teinté au réfrigérateur.

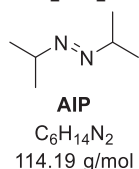
Pour l'azocyclohexane, le mélange réactionnel est agité 3 h à 60°C et, après refroidissement à température ambiante, est dilué avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été successivement lavées avec de l'eau et de la saumure, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. L'huile jaune résiduelle a été purifiée par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle, 0-60%, élué 2%).

### *N,N'*-diisopropyl sulfamide



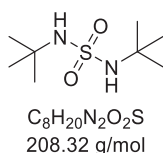
Solide blanc (87%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.98 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, N-H), 3.54 (dhept,  $J$  = 7.8, 6.5 Hz, 2H, *iPr*), 1.22 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 12H, *iPr*) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 46.2 (2CH, *iPr*), 23.9 (4CH<sub>3</sub>, *iPr*) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 181.1005 (calculé), 181.1008 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 203.0825 (calculé), 203.0827 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 383.1757 (calculé), 383.1763 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3269, 2969, 2932, 1426, 1422, 1386, 1319, 1288, 1120, 1004, 906, 582 **T<sub>f</sub>** = 106.9 ± 0.1°C

### Azoisopropane (AIP)



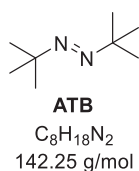
Liquide jaune (81%), mélange d'isomères *cis* et *trans* (47:53) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.04 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 3.51 (hept,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>), 1.26 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 12H, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 12H, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CD_3CN$ )  $\delta$  (ppm) = 4.07 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 3.49 (hept,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>), 1.21 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 12H, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 1.18 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 12H, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 67.7 (2CH, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>), 57.4 (2CH, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 20.9 (4CH<sub>3</sub>, *iPr*<sub>(*cis*)</sub>), 20.5 (4CH<sub>3</sub>, *iPr*<sub>(*trans*)</sub>). Les déplacements chimiques des formes *cis* et *trans* ont été attribués selon la littérature<sup>[138]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 115.1230 (calculé), 115.1230 (mesuré); [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 137.1049 (calculé), 137.1050 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2932, 1465, 1364, 1311, 1125, 755

### *N,N'*-di-*tert*-butyl sulfamide



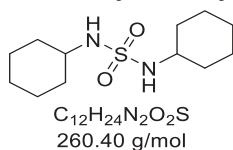
Solide beige (51%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.33 (s br, 2H, N-H), 1.33 (s, 18H, *tBu*) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 54.1 (2C<sub>q</sub>, *tBu*), 30.0 (6CH<sub>3</sub>, *tBu*) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 231.1138 (calculé), 231.1139 (mesuré); [2M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 439.2383 (calculé), 439.2385 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3304, 2981, 1303, 1131, 995, 622 **T<sub>f</sub>** = 138.2 ± 0.1°C

### Azoisobutane (ATB)



Liquide jaune (75%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1.14 (s, 18H, *tBu*) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 65.8 (2C<sub>q</sub>, *tBu*), 26.9 (6CH<sub>3</sub>, *tBu*) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 143.1543 (calculé), 143.1536 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2972, 2932, 1361, 1239, 1209, 544 **UV** (EtOH)  $\lambda_{max}$  = 211 nm

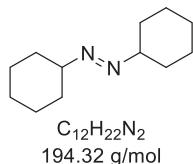
### *N,N'*-dicyclohexyl sulfamide



Solide marron clair (49%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 4.30 (s, 2H, NH), 3.25 - 3.09 (m, 2H, CH), 2.08 - 1.87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.79 - 1.63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.63 - 1.47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.44 - 1.05 (m, 10H, CH<sub>2</sub>) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 52.8 (2CH), 34.2 (4CH<sub>2</sub>), 25.5 (2CH<sub>2</sub>), 25.0 (4CH<sub>2</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup>  $m/z$  = 261.1631 (calculé), 261.1627 (mesuré);

$[M+Na]^+$   $m/z$  = 283.1451 (calculé), 283.1446 (mesuré) ;  $[2M+H]^+$   $m/z$  = 521.3190 (calculé), 521.3181 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 543.3009 (calculé), 543.2999 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3277, 2941, 2854, 1439, 1303, 1283, 1136, 1088 **T<sub>f</sub>** =  $150.2 \pm 0.1^\circ\text{C}$

### Azocyclohexane

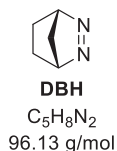


Cristaux jaunes (31%) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.32 – 3.19 (m, 2H, NCH), 1.90 – 1.77 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 – 1.61 (m, 10H,  $\text{CH}_2$ ), 1.42 – 1.22 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 76.0 (2CH), 30.8 (4 $\text{CH}_2$ ), 25.7 (2 $\text{CH}_2$ ), 24.4 (4 $\text{CH}_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 195.1856 (calculé), 195.1855 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2927, 2854, 1450, 1348, 891 **DSC**  $T_{f(\text{onset})}$  =  $33.97^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{dec}(\text{onset})}$  =  $142.51^\circ\text{C}$

## VI.2.B. Synthèse de l'azo alkyle DBH

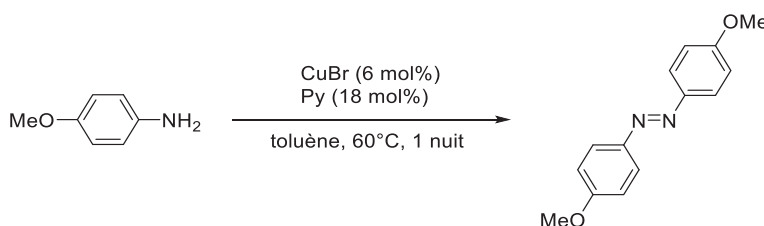
Le 2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène, ou DBH, a été obtenu en suivant un protocole de la littérature.<sup>[129]</sup>

### 2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ène (DBH)

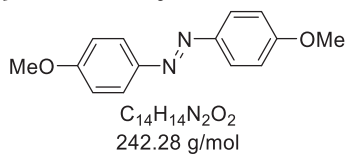


Solide jaune pâle **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.12 (s, 2H, CH), 1.56 – 1.45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.22 – 1.15 (dp,  $J$  = 10.4, 2.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.09 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 0.95 – 0.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 76.0 (2CH), 40.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.3 (2 $\text{CH}_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 97.0760 (calculé), 97.0762 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 119.0580 (calculé), 119.0580 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 215.1267 (calculé), 215.1266 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3010, 2952, 2872, 1491, 1445, 1278, 1196, 1119 **UV** ( $\text{Et}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\text{max}}$  = 341 nm **DSC**  $T_{f(\text{onset})}$  =  $29.83^\circ\text{C}$

## VI.2.C. Synthèse du *p*-diméthoxyazobenzène



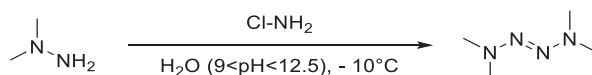
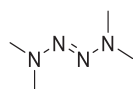
Le *p*-diméthoxyazobenzène a été préparé en utilisant la procédure suivante tirée de la littérature.<sup>[125]</sup> Du  $\text{CuBr}$  (39 mg, 0.27 mmol, 0.03 éq.), de la pyridine (0.07 mL, 0.81 mmol, 0.09 éq.) et de la *p*-anisidine (1.1 g, 9.00 mmol, 1 éq.) ont été mélangés dans du toluène (36 mL) sous air. Le mélange réactionnel est agité vigoureusement à  $60^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Après refroidissement à température ambiante et concentration sous vide, le résidu a été purifié par chromatographie flash ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/acétate d'éthyle 0-75%, élué 16%) pour donner 252 mg de *p*-diméthoxyazobenzène sous forme d'un solide orange (23%). Le rendement est inférieur à celui de la littérature car la réaction n'a pas été réalisée sous  $\text{O}_2$  (1 atm) mais uniquement sous air.

***p*-diméthoxyazobenzène**


Solide orange (**23%**) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.88 (d,  $J = 9.0$  Hz, 4H,  $H^{Ar}$ ), 7.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 4H,  $H^{Ar}$ ), 3.89 (s, 6H,  $OCH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 161.7 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-OCH_3$ ), 147.2 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-N=N$ ), 124.5 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 114.3 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 55.7 (2CH<sub>3</sub>,  $OCH_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 243.1128 (calculé), 243.1127 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2963, 1596, 1577, 1241, 1021, 839 **UV** ( $Et_2O$ )  $\lambda_{max}$  = 356 nm,  $\lambda_1$  = 444 nm  $T_f$  = 166.2  $\pm$  0.1°C

**VI.2.D. Synthèse de tétrazènes : TMTZ et cTMTZ**

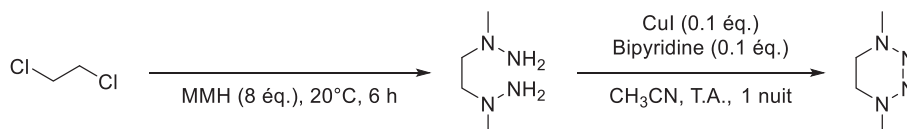
Le 1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène (TMTZ) a été synthétisé au laboratoire selon un protocole publié.<sup>[126,127]</sup>


**TMTZ**


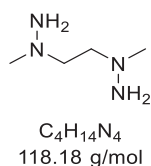
**TMTZ**  
 $C_4H_{12}N_4$   
 116.17 g/mol

Liquide jaune pâle (**80-90%**) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2.81 (s, 12H,  $CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 39.9 (4CH<sub>3</sub>) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2996, 2958, 2852, 2820, 2786, 1629, 1587, 1467, 1444, 1398, 1273, 1239, 1139, 1092, 1035, 995 **UV** ( $Et_2O$ )  $\lambda_{max}$  = 279 nm **DSC**  $T_{f(onset)}$  = - 24.6°C,  $T_{dec(onset)}$  = 169.2°C

Le cTMTZ est synthétisé au laboratoire en deux étapes : synthèse de la bis-hydrazine puis oxydation de cette dernière.



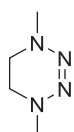
La monométhylhydrazine (79 mL, 1516 mmol, 8 éq.) est introduite dans un réacteur double enveloppe puis le milieu est thermostaté à 20°C au moyen d'un cryostat. Une atmosphère inerte d'argon est instaurée dans le réacteur puis le 1,2-dichloroéthane (15.0 mL, 189.5 mmol, 1 éq.) est additionné lentement au goutte à goutte sur 6 heures en utilisant un pousse-seringue. Après 18 heures, le milieu est basifié avec une solution aqueuse saturée de NaOH fraîchement préparée (4 éq.) et les espèces volatiles sont extraites sous pression réduite. Une filtration des sels suivie d'une distillation sous vide (1 mbar, 63°C) permet d'obtenir la bis-hydrazine pure sous la forme d'un liquide incolore (12.39 g, **55%**).

**1,2-bis(1-méthylhydrazineyl)éthane**


**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  (ppm) = 2.70 (s, 4H,  $CH_2$ ), 2.44 (s, 6H,  $CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $D_2O$ )  $\delta$  (ppm) = 58.3 (2CH<sub>2</sub>), 47.3 (2CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 119.1291 (calculé), 119.1287 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3301, 3138, 2943, 2831, 2770, 1602, 1445, 1324, 1058, 1025, 957, 847, 797, 768, 584, 550, 531, 500, 483, 467.

A une solution de CuI (162 mg, 0.85 mmol, 0.1 éq.) et de bipyridine (133 mg, 0.85 mmol, 0.1 éq.) dans de l'acétonitrile (65 mL) est ajoutée lentement une solution bis-hydrazine (1.06 mL, 8.50 mmol, 1 éq. dans 20 mL de CH<sub>3</sub>CN) en 10 h. Le milieu est agité à l'air pendant 1 nuit. Une solution de TMEDA (2.5 mL dans 30 mL de H<sub>2</sub>O) est ensuite ajoutée. Le milieu est agité pendant 5 min puis concentré sous pression réduite. Du dichlorométhane est ajouté pour les extractions. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées sur coton et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, pentane/diéthyléther, 10 - 40%, élué 40%). Un liquide jaune clair est obtenu (777 mg, 80%).

### cTMTZ



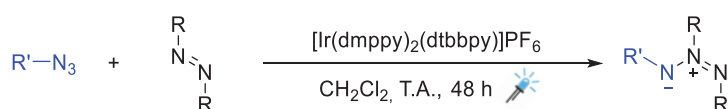
**cTMTZ**  
C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>  
114.15 g/mol

Liquide jaune pâle (80%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm) = 3.05 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.97 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ (ppm) = 46.8 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> m/z = 115.0978 (calculé), 115.0975 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2862, 2798, 1449, 1218, 938, 767

## VI.3. Synthèse d'azimines

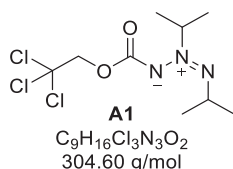
### VI.3.A. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk séché à l'étuve de 10 mL, sont ajoutés sous atmosphère inerte, le composé azoïque (0.4 mmol, 1 éq.), le catalyseur (0.01 mmol, 0.025 éq.) dans du dichlorométhane anhydre dégazé (1 mL, 0.4 M). L'azoture (2.0 mmol, 5 éq.) est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est soumis à cinq cycles de *freeze-pump-thaw* puis irradié avec une guirlande lumineuse de LED bleues de 25 W (λ<sub>max em</sub> = 467 nm) pendant 48 h sauf indication contraire (pour schéma du montage voir section IV.1). Le milieu réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/acétate d'éthyle) pour fournir l'azimine correspondante.



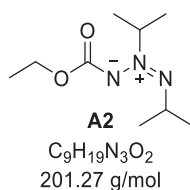
### VI.3.B. Caractérisations

#### Azimine A1



Temps de réaction : 4 jours (0.4 mmol d'AIP). 6% rendement RMN ; 74% conversion. Des tentatives de purifications n'ont pas permis d'isoler ce composé.

#### Azimine A2

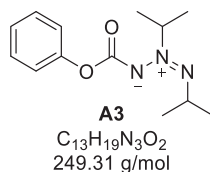


Temps de réaction : 4 jours (0.4 mmol d'AIP). Liquide incolore (16% rendement RMN ; 54% conversion; 5% rendement isolé) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 5.54 (hept, J = 6.5 Hz, 1H, -N<sup>+</sup>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.45 (hept, J = 6.4 Hz, 1H, -NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 6H, -N<sup>+</sup>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32



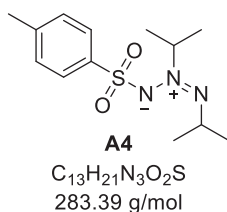
(t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ )  
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160.3 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 69.1 (CH,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 61.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 54.8 (CH,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.9 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) Les déplacements chimiques sont semblables à ceux de la littérature.<sup>[87]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 202.1550$  (calculé), 202.1551 (mesuré) ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 224.1369$  (calculé), 224.1371 (mesuré) ;  $[2\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 425.2847$  (calculé), 425.2851 (mesuré)

#### Azimine A3

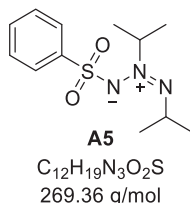


Temps de réaction : 4 jours (0.4 mmol d'AIP). Solide blanc (**3%** rendement RMN ; **17%** conversion ; **2%** rendement isolé). Une très faible quantité a été isolée ; les  $\text{C}_q$  ne sont pas visibles en RMN  $^{13}\text{C}$ .  
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.51 – 7.41 (m, 1H,  $H^{Ar}$ ), 7.41 – 7.23 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.23 – 7.09 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.62 (hept,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.55 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.50 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ )  
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 129.3 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 125.2 (CH,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 122.0 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 69.7 (CH,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.6 (CH,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.9 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ )

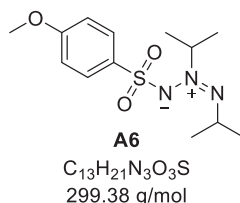
#### Azimine A4



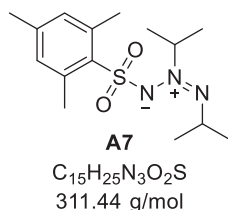
Solide blanc (**56%**) **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.66 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.22 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 1.42 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 143.1 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-SO}_2\text{R}$ ), 139.2 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-CH}_3$ ), 129.6 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 127.1 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 70.7 (CH,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 54.4 (CH,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.7 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 18.8 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ )  
**HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 284.1427$  (calculé), 284.1427 (mesuré) ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 306.1247$  (calculé), 306.1246 (mesuré) ;  $[2\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 589.2601$  (calculé), 589.2600 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2973, 2937, 1486, 1231, 1140, 1080, 689 **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 225$  nm ;  $\lambda_2 = 273$  nm **DSC**  $T_{f(\text{onset})} = 110.35^\circ\text{C}$ ,  $T_{dec(\text{onset})} = 152.32^\circ\text{C}$   
**RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ )  $\delta$  (ppm) = 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.56 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.26 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 1.33 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ )  $\delta$  (ppm) = 145.2 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-SO}_2\text{R}$ ), 140.6 ( $\text{C}_q$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-CH}_3$ ), 131.0 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 128.1 ( $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^{Ar}\text{-H}$ ), 71.6 (CH,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 55.8 (CH,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.9 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}^+\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{Ar-CH}_3$ ), 19.0 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ )

**Azimine A5**


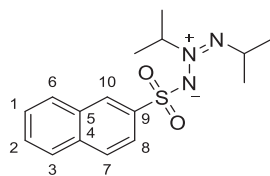
Solide blanc (56%) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.01 – 7.85 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.63 – 7.43 (m, 3H,  $H^{Ar}$ ), 5.64 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.22 (hept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.42 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 142.1 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-SO_2R$ ), 132.4 (CH,  $C^{Ar}-H$ ), 128.9 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 127.1 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 71.0 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.5 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 22.6 (2CH $_3$ ,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 18.8 (2CH $_3$ ,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI $^+$ )  $[M+H]^+$   $m/z$  = 270.1271 (calculé), 270.1281 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 292.1090 (calculé), 292.1100 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 561.2288 (calculé), 561.2303 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2977, 2936, 1487, 1281, 1145, 1083, 980, 734, 690, 568 **UV** (EtOH)  $\lambda_1$  = 219 nm ;  $\lambda_2$  = 272 nm **DSC**  $T_{f(onset)}$  = 39.92°C,  $T_{dec(onset)}$  = 144.87°C

**Azimine A6**


Solide blanc (57%) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 6.96 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.66 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.20 (hept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH $_3$ ), 1.42 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.16 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 162.7 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-OCH_3$ ), 133.9 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-SO_2R$ ), 129.2 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 114.1 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 70.6 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 55.7 (CH $_3$ , Ar-OCH $_3$ ), 54.3 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 22.7 (2CH $_3$ ,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 18.8 (2CH $_3$ ,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI $^+$ )  $[M+H]^+$   $m/z$  = 300.1376 (calculé), 300.1371 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 322.1196 (calculé), 322.1191 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 621.2499 (calculé), 621.2491 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2974, 2927, 2843, 1592, 1494, 1276, 1261, 1233, 1139, 1129, 1081, 831, 804, 690 **DSC**  $T_{f(onset)}$  = 72.73°C,  $T_{dec(onset)}$  = 157.72°C **UV** (EtOH)  $\lambda_1$  = 241 nm ;  $\lambda_2$  = 273 nm  $T_f$  = 74.7  $\pm$  0.1°C

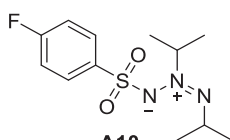
**Azimine A7**


Solide blanc (77%) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.93 (s, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.48 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.24 (hept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 2.65 (s, 6H, 2Ar-CH $_3$ ), 2.29 (s, 3H, Ar-CH $_3$ ), 1.38 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.17 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 141.8 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-CH_3$ ), 138.9 (2 $C_q$ ,  $C^{Ar}-CH_3$ ), 136.6 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-SO_2R$ ), 131.7 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 70.4 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.0 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 22.9, 22.6 (2CH $_3$ ,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 21.1 (CH $_3$ , Ar-CH $_3$ ), 19.1 (2CH $_3$ ,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI $^+$ )  $[M+H]^+$   $m/z$  = 312.1740 (calculé), 312.1725 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 334.1560 (calculé), 334.1544 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 645.3227 (calculé), 645.3206 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2978, 2938, 1481, 1284, 1234, 1131, 686 **UV** (EtOH)  $\lambda_1$  = 234 nm ;  $\lambda_2$  = 276 nm **DSC**  $T_{f(onset)}$  = 96.75°C,  $T_{dec(onset)}$  = 160.78°C

**Azimine A8**


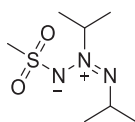
**A8**  
 $C_{16}H_{21}N_3O_2S$   
 319.42 g/mol

Solide blanc (47%; 77% conversion) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 8.51 (s, 1H,  $H_{10}$ ), 8.04 – 7.82 (m, 4H,  $H_{7,6,3\text{ et }8}$ ), 7.74 – 7.52 (m, 2H,  $H_{1\text{ et }2}$ ), 5.73 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.23 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.45 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 139.0 ( $C_q$ ,  $C_4$ ), 134.8 ( $C_q$ ,  $C_9$ ), 132.2 ( $C_q$ ,  $C_5$ ), 129.4 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 129.2 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.7 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.0 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 127.8 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 127.5 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 123.0 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 71.1 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.6 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 22.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 18.8 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 320.1427$  (calculé), 320.1426 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 342.1247$  (calculé), 342.1245 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 661.2601$  (calculé), 661.2601 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2972, 2933, 1483, 1462 1383, 1297, 1217, 1143, 1123, 1069, 822, 641, 577 **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 227$  nm ;  $\lambda_2 = 276$  nm **DSC**  $T_{f(\text{onset})} = 82.27^\circ C$ ,  $T_{dec(\text{onset})} = 138.08^\circ C$

**Azimine A10**


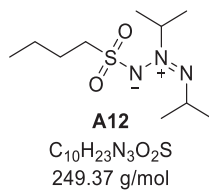
**A10**  
 $C_{12}H_{18}FN_3O_2S$   
 287.35 g/mol

Solide blanc (54%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.99 – 7.90 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.23 – 7.13 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.65 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.18 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.46 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.17 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 165.0 (d,  $J = 254.0$  Hz,  $C_q$ ,  $C^{Ar-F}$ ), 138.1 (d,  $J = 3.3$  Hz,  $C_q$ ,  $C^{Ar-SO_2R}$ ), 129.8 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 116.1 (d,  $J = 22.5$  Hz, 2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 71.3 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.6 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 22.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 18.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 288.1177$  (calculé), 288.1173 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 310.0996$  (calculé), 310.0992 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 597.2100$  (calculé), 597.2092 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2978, 1591, 1492, 1281, 1225, 1144, 1082, 981, 837, 715, 699, 577 **DSC**  $T_{dec(\text{onset})} = 152.85^\circ C$  **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 218$  nm ;  $\lambda_2 = 276$  nm

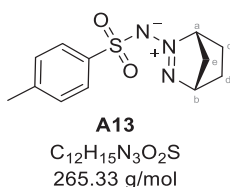
**Azimine A11**


**A11**  
 $C_7H_{17}N_3O_2S$   
 207.29 g/mol

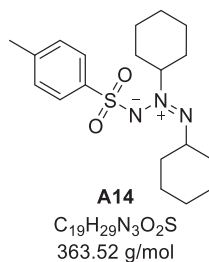
Solide blanc (56%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.55 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.17 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 3.03 (s, 3H,  $-SO_2CH_3$ ), 1.52 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 71.9 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.1 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 42.0 (CH<sub>3</sub>,  $-SO_2CH_3$ ), 22.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 18.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 208.1114$  (calculé), 208.1115 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 230.0934$  (calculé), 230.0933 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 437.1975$  (calculé), 437.1975 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2971, 2937, 1489, 1273, 1230, 1112, 979, 778 **UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 270$  nm **DSC**  $T_{f(\text{onset})} = 46.64^\circ C$ ,  $T_{dec(\text{onset})} = 150.66^\circ C$

**Azimine A12**


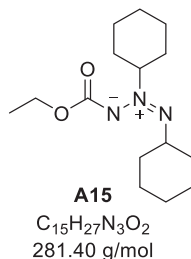
Liquide incolore (**44%**) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.57 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 4.14 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 3.17 – 3.03 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.96 – 1.79 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.57 – 1.39 (m, 8H,  $-N^+CH(CH_3)_2$  et  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 72.1 (CH,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 54.0 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 54.0 (CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 25.9 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 22.7 (2CH<sub>3</sub>,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 21.8 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 18.8 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 13.8 (CH<sub>3</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+Na]^+ m/z = 272.1403$  (calculé), 272.1398 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+ m/z = 521.2914$  (calculé), 521.2905 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2967, 1487, 1252, 1121 **UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 270$  nm **DSC**  $T_{dec(onset)} = 157.03^\circ C$

**Azimine A13**


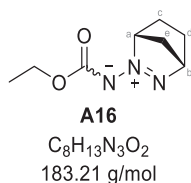
Solide marron (**15%** ; 25% conversion) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 4.84 (s, 1H,  $H_a$ ), 4.70 (s, 1H,  $H_b$ ), 2.40 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.03 – 1.95 (m, 1H,  $H_c$ ,  $H_d$  ou  $H_e$ ), 1.95 – 1.79 (m, 2H,  $H_c$ ,  $H_d$  ou  $H_e$ ), 1.65 – 1.55 (m, 1H,  $H_c$ ,  $H_d$  ou  $H_e$ ), 1.53 – 1.32 (m, 1H,  $H_c$ ,  $H_d$  ou  $H_e$ ), 1.18 – 0.98 (m, 1H,  $H_c$ ,  $H_d$  ou  $H_e$ ) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 143.9 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-SO_2R}$ ), 135.1 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-CH_3}$ ), 129.4 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.9 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 79.4 (CH,  $CH_a$ ), 70.4 (CH,  $CH_b$ ), 41.0 (CH<sub>2</sub>,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 26.7 (CH<sub>2</sub>,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 25.3 (CH<sub>2</sub>,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 21.8 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+Na]^+ m/z = 288.0777$  (calculé), 288.0777 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+ m/z = 553.1662$  (calculé), 553.1661 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 1439, 1313, 1287, 1155, 1084 **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 226$  nm ;  $\lambda_2 = 277$  nm **DSC**  $T_{f(onset)} = 128.10^\circ C$ ,  $T_{dec(onset)} = 194.64^\circ C$

**Azimine A14**


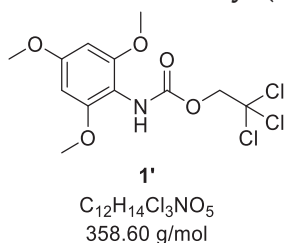
Solide blanc (**70%**) **RMN**  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.81 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.29 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 5.24 (tt,  $J = 11.0, 3.7$  Hz, 1H,  $-N^+CHR$ ), 4.19 – 4.08 (m, 1H,  $-NCHR$ ), 2.42 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.07 – 1.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.52 (m, 10H, CH<sub>2</sub>), 1.50 – 1.05 (m, 8H, CH<sub>2</sub>) **RMN**  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 143.0 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-SO_2R}$ ), 139.7 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-CH_3}$ ), 129.6 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 127.1 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 77.4 (CH,  $-N^+CHR$ ), 61.7 (CH,  $-NCHR$ ), 33.2 (2CH<sub>2</sub>), 28.7 (2CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (2CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (2CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+ m/z = 364.2053$  (calculé), 364.2042 (mesuré) ;  $[M+Na]^+ m/z = 386.1873$  (calculé), 386.1860 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+ m/z = 749.3853$  (calculé), 749.3839 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2931, 2850, 1487, 1282, 1217, 1136, 1081 **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 226$  nm ;  $\lambda_2 = 273$  nm **DSC**  $T_{f(onset)} = 87.55^\circ C$ ,  $T_{dec(onset)} = 150.27^\circ C$

**Azimine A15**


Liquide incolore (16% ; 63% conversion) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.17 (tt,  $J = 11.0, 3.7$  Hz, 1H,  $-N^+CHR$ ), 4.37 - 4.25 (m, 1H,  $-NCHR$ ), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.27 - 2.13 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.93 - 1.55 (m, 11H,  $CH_2$ ), 1.55 - 1.07 (m, 12H,  $CH_2$  et  $CO_2CH_2CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160.4 ( $C_q$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 76.3 (CH,  $-N^+CHR$ ), 62.0 (CH,  $-NCHR$ ), 61.3 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 33.5 (2 $CH_2$ ), 29.1 (2 $CH_2$ ), 25.9 ( $CH_2$ ), 25.3 ( $CH_2$ ), 25.2 (2 $CH_2$ ), 24.0 (2 $CH_2$ ), 14.8 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 282.2176$  (calculé), 282.2167 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 304.1995$  (calculé), 304.1986 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 585.4099$  (calculé), 585.4084 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2930, 2856, 1667, 1230, 1209 **UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 286$  nm **DSC**  $T_{dec(onset)} = 88.42^\circ C$

**Azimine A16**


Temps de réaction : 4 jours (0.4 mmol de DBH). Huile marron (28% rendement RMN ; 37% conversion) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 5.19 (s, 1H,  $H_a$ ), 4.91 (s, 1H,  $H_b$ ), 4.18 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $-CH_2CH_3$ ), 2.15 - 1.88 (m, 3H,  $H_c$ ,  $H_d$  et  $H_e$ ), 1.83 - 1.59 (m, 3H,  $H_c$ ,  $H_d$  et  $H_e$ ), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $-CH_2CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 159.5 ( $C_q$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$ ), 79.5 (CH,  $CH_a$ ), 69.9 (CH,  $CH_b$ ), 61.3 ( $CH_2$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$ ), 41.2 ( $CH_2$ ,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 26.0 ( $CH_2$ ,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 25.6 ( $CH_2$ ,  $CH_c$ ,  $CH_d$  ou  $CH_e$ ), 14.5 ( $CH_3$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$ ). Les déplacements chimiques sont comparables à ceux de la littérature.<sup>[87]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 184.1081$  (calculé), 184.1076 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 206.0900$  (calculé), 206.0897 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 389.1908$  (calculé), 389.1902 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 2980, 1666, 1436, 1282, 1196, 1122, 1081, 1057, 778 **UV** (EtOH)  $\lambda_{max} = 282$  nm **DSC**  $T_{dec(onset)} = 171.53^\circ C$

**2,2,2-trichloroéthyl (2,4,6-triméthoxyphényl)carbamate (1')**


Solide beige **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 6.14 (s, 2H, Ar-H), 6.02 (s br, 1H, NH), 4.79 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.81 (s, 9H,  $OCH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 160.2 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-OCH_3$ ), 156.7 (2 $C_q$ ,  $C^{Ar}-OCH_3$ ), 153.6 ( $C_q$ , C=O), 106.8 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}-NHR$ ), 95.8 ( $C_q$ ,  $CCl_3$ ), 91.0 (2CH,  $C^{Ar}-H$ ), 74.9 ( $CH_2$ ,  $CH_2CCl_3$ ), 56.1 (2 $CH_3$ ,  $OCH_3$ ), 55.6 ( $CH_3$ ,  $OCH_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 358.0010$  (calculé), 358.0009 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 379.9830$  (calculé), 379.9828 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 736.9767$  (calculé), 736.9767 (mesuré)

## VII. Références bibliographiques

- [1] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1197–1198.
- [2] T.-K. Ha, R. Cimiraqlia, M. T. Nguyen, *Chem. Phys. Lett.* **1981**, 83, 317–319.
- [3] K.-H. Koch, E. Fahr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 634–635.
- [4] R. C. Kerber, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 1587–1592.
- [5] R. S. Challand, S. F. Gait, M. J. Rance, C. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 26–31.
- [6] L. Hoesch, M. Karpf, E. Dunkelblum, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 816–830.
- [7] H. Goldschmidt, J. Holm, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 1016–1026.
- [8] M.-T. Nguyen, J. Kaneti, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1918–1929.
- [9] L. Hoesch, C. Leuenberger, H. Hilpert, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2682–2696.
- [10] G. Kaupp, O. Dengler, K. Burger, S. Rottegger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 341–342.
- [11] G. Kaupp, J. A. Döhle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 828–830.
- [12] Y. Maki, M. Suzuki, T. Furuta, M. Kawamura, M. Kuzuya, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1979**, 1199–1205.
- [13] D. H. Magers, E. A. Salter, R. J. Bartlett, C. Salter, B. A. Hess, L. J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3435–3446.
- [14] R. Haubold, C. Heinrich-Sterzel, P. Merlet, U. Ohms-Bredeman, C. Strametz, A. Wietelmann, *Gmelin Handbook of Inorganic and Organometallic Chemistry; N Nitrogen: Supplement Volume B2 Compounds with Noble Gases and Hydrogen*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1993**.
- [15] G. P. Moss, P. S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1307–1375.
- [16] B. M. Trost, I. Fleming, Eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy, and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, England; New York, **1991**.
- [17] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598.
- [18] A. A. Suvorov, M. A. Kuznetsov, *Russ. Chem. Rev.* **1987**, 56, 756–763.
- [19] N. Egger, R. Prewo, J. H. Bieri, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 1608–1617.
- [20] D. Bell, A. E. Tipping, *J. Fluor. Chem.* **1994**, 66, 279–285.
- [21] K. Burger, O. Dengler, *Chem. Ztg.* **1982**, 408–409.
- [22] 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.
- [23] E. S. Zhilin, D. M. Bystrov, I. V. Ananyev, L. L. Fershtat, N. N. Makhova, *Chem. - Eur. J.* **2019**, 25, 14284–14289.
- [24] V. Serushkin, V. Sinditskii, S. Filatov, P. Kulagina, T. Nguyen, I. Vatsadze, I. Dalinger, A. Sheremetev, *Int. J. Energ. Mater. Chem. Propuls.* **2018**, 17, 147–170.
- [25] I. L. Dalinger, O. V. Serushkina, N. V. Muravyev, D. B. Meerov, E. A. Miroshnichenko, T. S. Kon'kova, K. Y. Suponitsky, M. V. Vener, A. B. Sheremetev, *J. Mater. Chem. A* **2018**, 6, 18669–18676.
- [26] M. L. Gettings, M. T. Thoenen, E. F. C. Byrd, J. J. Sabatini, M. Zeller, D. G. Piercey, *Chem. - Eur. J.* **2020**, 26, 14530–14535.
- [27] M. Gettings, D. Piercey, *Energ. Mater. Front.* **2020**, 1, 136–140.
- [28] J. H. Boyer, F. C. Canter, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1280–1281.
- [29] J. H. Boyer, J. A. Hernandez, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5124–5125.
- [30] D. J. Mccaustland, W. H. Burton, C. C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 8, 89–97.

- [31] M. Begtrup, in *Categ. 2 Hetarenes Relat. Ring Syst. Five-Membered Hetarenes Three More Heteroat.* (Eds.: R.C. Storr, T.L. Gilchrist), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2004**, pp. 823–832.
- [32] S. Bernard, D. Audisio, M. Riomet, S. Bregant, A. Sallustrau, L. Plougastel, E. Decuypere, S. Gabillet, R. A. Kumar, J. Elyian, M. N. Trinh, O. Koniev, A. Wagner, S. Kolodych, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15612–15616.
- [33] S. A. Shevelev, I. L. Dalinger, V. I. Gulevskaya, T. I. Cherkasova, V. M. Vinogradov, B. I. Ugrak, A. M. Starosotnikov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 363–373.
- [34] M. N. Martynova, M. S. Pevzner, N. A. Smorygo, N. M. Serebryakova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1981**, *17*, 1238–1240.
- [35] W. V. Farrar, *J. Chem. Soc.* **1964**, 906–907.
- [36] M. Hashimoto, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, *35*, 766–767.
- [37] R. Belloli, *J. Chem. Educ.* **1971**, *48*, 422.
- [38] R. A. Abramovitch, in *Org. Chem.*, Elsevier, **1973**, pp. 127–192.
- [39] G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7384–7395.
- [40] A. G. Griesbeck, J. Mattay, *Synthetic Organic Photochemistry*, CRC Press, **2004**.
- [41] E. F. V. Scriven, *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*, Academic Press, **1984**.
- [42] F. Tiemann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, *24*, 4162–4167.
- [43] M. Dalal, *A Textbook of Organic Chemistry – Volume 1*, Dalal Institute, **2019**.
- [44] S. Bräse, K. Banert, *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley, **2010**.
- [45] C. J. Moody, in *Compr. Org. Synth.*, Elsevier, **1991**, pp. 21–38.
- [46] H. Dürr, H. Kober, in *Triplet States III*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1976**, pp. 89–114.
- [47] R. M. Moriarty, R. C. Reardon, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1379–1392.
- [48] F. C. Montgomery, W. H. Saunders, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2368–2372.
- [49] E. P. Kyba, R. A. Abramovitch, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 735–740.
- [50] D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176–1239176.
- [51] E. P. Farney, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 793–797.
- [52] S. O. Scholz, E. P. Farney, S. Kim, D. M. Bates, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2239–2242.
- [53] W. Lwowski, T. J. Maricich, T. W. Mattingly, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1200–1202.
- [54] W. Lwowski, T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3630–3637.
- [55] W. Lwowski, E. Scheiffele, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4359–4365.
- [56] M. Thomas, J. Alsarraf, N. Araj, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, S. Papot, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5420–5427.
- [57] J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 349–372.
- [58] S. M. Ulfa, H. Okamoto, K. Satake, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 400–402.
- [59] J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831–4837.
- [60] D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, D. C. Horwell, C. W. Rees, *J Chem Soc C* **1970**, 576–582.
- [61] W. D. Hinsberg, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6142–6144.
- [62] J. H. Boyer, G. J. Mikol, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1325–1330.
- [63] J. S. Swenton, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2855–2857.
- [64] D. A. Bamford, C. H. Bamford, *J. Chem. Soc.* **1941**, 30–34.
- [65] E. Meyer, G. W. Griffin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 634–635.
- [66] J. S. Splitter, M. Calvin, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1445–1448.
- [67] H. Zimmer, M. Jayawant, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5061–5065.
- [68] H. Morita, A. Tatami, T. Maeda, B. Ju Kim, W. Kawashima, T. Yoshimura, H. Abe, T. Akasaka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7159–7163.
- [69] F. Wu, Y. Zhao, W. Chen, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8004–8008.
- [70] J. E. Franz, H. K. Pearl, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1296–1297.

- [71] M. G. Moloney, in *Org. React. Mech. Ser.* (Ed.: A.C. Knipe), Wiley, **2020**, pp. 201–245.
- [72] N. Gritsan, M. Platz, in *Org. Azides* (Eds.: S. Bräse, K. Banert), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**, pp. 311–372.
- [73] J. H. Hall, J. W. Hill, J. M. Fargher, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5313–5314.
- [74] R. C. Belloli, M. A. Whitehead, R. H. Wollenberg, V. A. LaBahn, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2128–2130.
- [75] J. W. ApSimon, O. E. Edwards, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 896–902.
- [76] R. D. McCulla, G. Burdzinski, M. S. Platz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1637–1640.
- [77] O. L. Chapman, J. P. Le Roux, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 282–285.
- [78] H. H. Takimoto, G. C. Denault, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5369–5373.
- [79] C. G. Overberger, L. P. Herin, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 417–422.
- [80] L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 980–1001.
- [81] L. Horner, A. Christmann, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 388–398.
- [82] R. A. Abramovitch, C. I. Azogu, I. T. McMaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1219–1220.
- [83] R. A. Abramovitch, T. Takaya, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2022–2029.
- [84] B. M. Lynch, Y.-Y. Hung, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 218–219.
- [85] J. Hancock, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1585–1590.
- [86] W. Lwowski, T. W. Mattingly, T. J. Maricich, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1591–1595.
- [87] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 217–228.
- [88] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Croat. Chem. Acta* **1985**, *58*, 559–567.
- [89] P. Spagnolo, A. Tundo, P. Zanirato, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 292–296.
- [90] R. C. Kerber, P. J. Heffron, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1592–1597.
- [91] P. Spagnolo, A. Tundo, P. Zanirato, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2508–2513.
- [92] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1219–1233.
- [93] R. Moor, R. Grieb, A. Niggli, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1202–1209.
- [94] J. E. Weidenborner, E. Fahr, M. J. Richter, K.-H. Koch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 236–237.
- [95] R. Ahmed, J.-P. Anselme, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 1778–1780.
- [96] M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova, J. G. Schantl, K. Wurst, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1309–1314.
- [97] 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.
- [98] Yu. V. Tomilov, I. V. Kostyuchenko, E. V. Shulishov, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 1919–1922.
- [99] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1599–1607.
- [100] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1416–1426.
- [101] A. Glowacki, V. Jeux, G. Gasnier, L. Joucla, G. Jacob, E. Lacôte, *Synlett* **2018**, *29*, 566–570.
- [102] M. J. Perkins, *J. Chem. Soc.* **1964**, 3005–3008.
- [103] P. Tavs, H. Sieper, H. Beecken, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *704*, 150–160.
- [104] S. F. Gait, M. E. Peek, C. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 982–983.
- [105] S. F. Gait, M. E. Peek, C. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1974**, 1248–1260.
- [106] S. F. Gait, M. E. Peek, C. W. Rees, R. C. Storr, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 19–25.
- [107] R. H. Smith, B. Pruski, C. S. Day, T. D. Pfaltzgraff, C. J. Michejda, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4683–4686.
- [108] P. S. Engel, L. Pan, K. H. Whitmire, I. Guzman-Jimenez, M. R. Willcott, W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1016–1021.
- [109] T. Kaihoh, T. Itoh, K. Yamaguchi, A. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1991**, 2045–2048.
- [110] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [111] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- [112] B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1979–1981.



- [113] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [114] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [115] I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577.
- [116] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
- [117] C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2016**, *536*, 322–325.
- [118] M. Majek, A. J. von Wangelin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5507.
- [119] E. B. Corcoran, M. T. Pirnot, S. Lin, S. D. Dreher, D. A. DiRocco, I. W. Davies, S. L. Buchwald, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *353*, 279–283.
- [120] J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, V. W. Shurtleff, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *524*, 330–334.
- [121] R. S. Shaikh, S. J. S. Düsel, B. König, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410–8414.
- [122] T. P. Yoon, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2307–2315.
- [123] R. Lechner, B. König, *Synthesis* **2010**, *2010*, 1712–1718.
- [124] T. Ghosh, T. Slanina, B. König, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2027–2034.
- [125] C. Zhang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174–6177.
- [126] A. Dhenain, C. Darwich, C. M. Sabaté, D.-M. Le, A.-J. Bougrine, H. Delalu, E. Lacôte, L. Payen, J. Guitton, E. Labarthe, G. Jacob, *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 9897–9907.
- [127] S. C. Miro, H. Delalu, Y. Guelou, A. Dhenain, C. Perut, *Process for Preparing Alkyltetrazenes*, **2012**, FR2974087 (A1).
- [128] D. J. Weix, D. Marković, M. Ueda, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2944–2947.
- [129] P. G. Gassmann, K. T. Mansfield, *Org. Synth.* **1969**, *49*, 1.
- [130] P. S. Engel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2301–2302.
- [131] I. I. Abram, G. S. Milne, B. S. Solomon, C. Steel, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1220–1222.
- [132] R. C. Nicolas, C.-E. Wilén, M. Roth, R. Pfaendner, R. E. King, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*, 976–981.
- [133] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [134] A. Kiani, B. Akhlaghinia, H. Rouhi-Saadabad, M. Bakavoli, *J. Sulfur Chem.* **2014**, *35*, 119–127.
- [135] 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.
- [136] S. Kempa, L. Wallach, K. Rück-Braun, in *Sci. Synth. Vol. 41 Categ. 5 Compd. One Satur. Carbon Heteroat. Bond Nitro Nitroso Azo Azoxy Diazonium Compd. Azides Triazenes Tetrazenes*, Georg Thieme Verlag, **2010**, pp. 459–506.
- [137] P. S. Engel, C. Wang, Y. Chen, C. Ruechardt, H. D. Beckhaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 65–74.
- [138] H. Hilpert, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 277–291.

## **Chapitre 4 – Éléments d'étude mécanistique et réactivités annexes**



<b>CHAPITRE 4 - ELEMENTS D'ETUDE MECANISTIQUE ET REACTIVITES ANNEXES.....</b>	<b>149</b>
I. DISCUSSION DU MECANISME.....	153
<i>I.1. Fondamentaux photophysiques .....</i>	<i>153</i>
I.1.A. Transfert d'électron – catalyse photorédox .....	155
I.1.B. Transfert d'énergie – photosensibilisation .....	157
a. Photosensibilisation triplet .....	160
<i>I.2. Etudes de contrôle et observations expérimentales.....</i>	<i>162</i>
I.2.A. Etudes de contrôle .....	162
I.2.B. Observations expérimentales.....	163
I.2.C. Identification d'un transfert d'énergie .....	166
<i>I.3. Propositions de mécanismes .....</i>	<i>167</i>
I.3.A. Calculs théoriques réalisés pour une cycloaddition 1,3-dipolaire .....	168
II. REACTIVITES ANNEXES .....	169
<i>II.1. Réaction d'α-CH-amination.....</i>	<i>169</i>
<i>II.2. Réaction de Diels-Alder .....</i>	<i>172</i>
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	177
IV. PARTIE EXPERIMENTALE.....	178
<i>IV.1. Synthèse d'aziridines.....</i>	<i>178</i>
IV.1.A. Procédure générale.....	178
IV.1.B. Caractérisations .....	178
<i>IV.2. Synthèse de produits α-CH-amination .....</i>	<i>180</i>
IV.2.A. Procédure générale.....	180
IV.2.B. Caractérisations .....	180
<i>IV.3. Synthèse de produits de Diels-Alder.....</i>	<i>182</i>
IV.3.A. Procédure générale.....	182
IV.3.B. Caractérisations .....	182
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	185



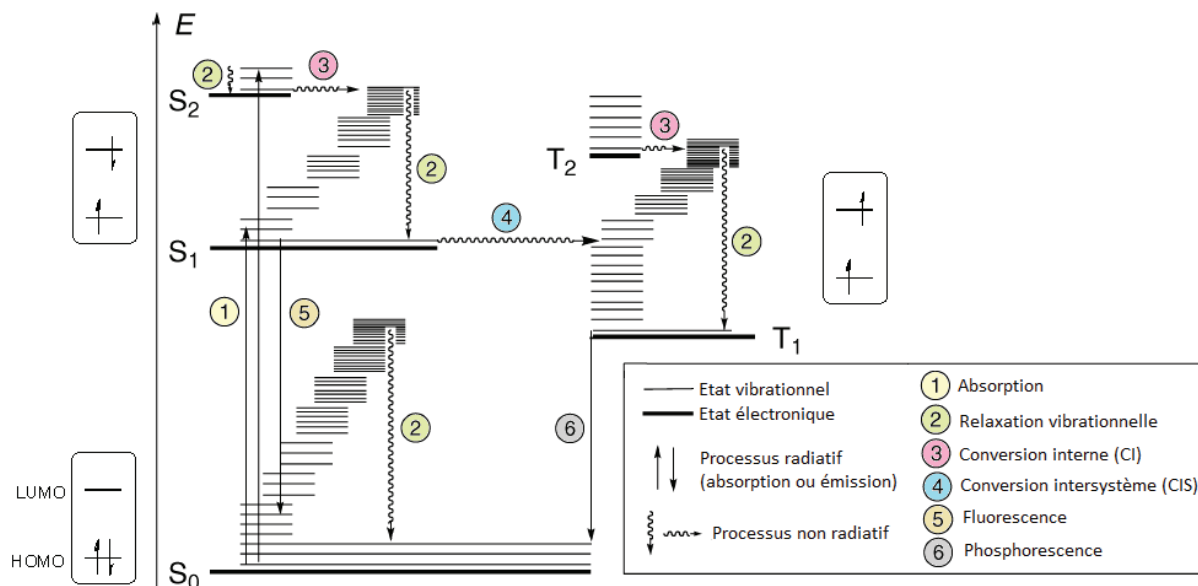
Lors de la synthèse d'azimines par photochimie en lumière visible, plusieurs observations expérimentales nous ont interpellées quant au mécanisme mis en jeu pour la synthèse de ces dipôles-1,3. De plus, deux nouvelles réactivités (réactions d' $\alpha$ -CH-amination et de Diels-Alder) ont été mises en lumière. Elles seront exposées dans ce chapitre après une discussion du possible mécanisme impliqué dans la synthèse de nos azimines.

## I. Discussion du mécanisme

Afin de mieux comprendre les paramètres clés de la réactivité entre composés diazoïques et azotures mis en jeu lors de la formation d'azimines, une définition des processus photophysiques potentiellement impliqués ainsi que de leurs caractéristiques propres doit être réalisée. Cependant, le domaine de la photophysique étant extrêmement vaste et complexe, seule une introduction simplifiée de ces fondamentaux sera abordée.

### I.1. Fondamentaux photophysiques

Une fois qu'une molécule est excitée électroniquement après l'absorption d'un photon, elle peut effectuer plusieurs réactions physiques concurrentes avant de retrouver son état fondamental. Ces divers processus photophysiques sont visibles sur le diagramme d'état (communément appelé diagramme de Jablonski) en **Figure 4.1**. Les lignes horizontales épaisses représentent le minimum d'énergie électronique. Les différents niveaux d'énergie vibratoire sont représentés par des lignes fines. La largeur des lignes et leur position sont placées de manière à éviter l'encombrement du diagramme et n'ont aucune valeur physique.<sup>[1,2]</sup>



**Figure 4.1.** Diagramme d'état (ou diagramme de Jablonski) illustrant les états moléculaires et processus photophysiques

Lors de l'absorption de lumière ① par une molécule dans son état fondamental  $S_0$ , un électron est excité jusqu'à un niveau d'énergie plus élevé  $S_1$ ,  $S_2$ , etc. Cet électron conserve son spin.<sup>[3]</sup> En fonction de l'énergie fournie par le rayonnement, une large gamme d'états excités singulet avec différentes énergies vibratoires peuvent être accessibles. L'énergie acquise peut

alors être dissipée en menant au produit recherché mais aussi par d'autres voies : on parle alors de *désactivation*. Le sort de  $S_1$  dépend à la fois de processus radiatifs (représentés par des flèches droites) et non radiatifs (représentés par des flèches ondulées).

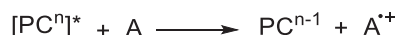
La *relaxation vibrationnelle* ② est le processus durant lequel l'excès d'énergie vibratoire est transmise à d'autres modes vibrationnels sous forme d'énergie cinétique. Cette énergie cinétique peut rester dans la même molécule ou être transférée au milieu environnant par collisions avec d'autres molécules. Cette relaxation se produit entre les niveaux de vibration et les électrons ne changent pas d'un niveau électronique à un autre. Ce phénomène est très rapide (Tableau 4.1) et en quelques picosecondes, tous les états excités de haute énergie se relaxent sans rayonnement à l'état excité singulet de plus basse énergie, ou premier état singulet,  $S_1$ . Cependant, si les niveaux d'énergie vibratoire chevauchent les niveaux d'énergie électronique, l'électron excité peut passer d'un niveau de vibration à un état électronique inférieur. Ce processus est appelé *conversion interne* (CI) ③ et est mécaniquement identique à la relaxation vibrationnelle. C'est un phénomène non radiatif isoénergétique avec conservation de la multiplicité. Lorsqu'il y a un phénomène de désactivation avec changement de la multiplicité, par exemple la désactivation de l'état singulet  $S_1$  à l'état triplet  $T_1$ , on parle alors de *conversion intersystème* (CIS) ④.

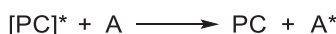
Concernant les processus radiatifs, il s'agit d'une désactivation par émission d'un photon vers des états d'énergie inférieurs. On parle dans ce cas de *luminescence*. Si cette émission se produit entre deux états de même multiplicité, elle est nommée *fluorescence* ⑤. Si elle se produit entre deux états de multiplicité différente, elle est appelée *phosphorescence* ⑥. La transition  $T_1 \rightarrow S_0$  étant interdite par la règle de sélection de spin, la phosphorescence de  $T_1$  à  $S_0$  est beaucoup plus lente que la fluorescence de  $S_1$  à  $S_0$ .<sup>[1-4]</sup> Les durées des différents processus sont résumées dans le Tableau 4.1.<sup>[1,2]</sup>

**Tableau 4.1.** Échelles de temps moyennes pour les processus radiatifs et non radiatifs

Processus	Nom	Echelle de temps (s)
①	Absorption	$10^{-15}$
②	Relaxation vibrationnelle	$10^{-12} - 10^{-10}$
③	Conversion interne	$10^{-11} - 10^{-9}$
④	Conversion intersystème	$10^{-10} - 10^{-8}$
⑤	Fluorescence	$10^{-10} - 10^{-7}$
⑥	Phosphorescence	$10^{-6} - 10^0$

Avec des durées de vie allant de la nanoseconde à la seconde,  $S_1$  et  $T_1$  sont les états excités les plus probables pour participer à des réactions bimoléculaires. Trois mécanismes sont alors possibles (Figure 4.2).<sup>[5]</sup> Le premier implique l'oxydation ou la réduction d'un substrat organique par le photocatalyseur (PC) par le *transfert d'un électron* (TE). C'est le domaine de la photorédox. Le second mécanisme résulte du *transfert d'un atome d'hydrogène*. C'est une réaction caractéristique des cétones aromatiques photoexcitées telles que la benzophénone ou l'acétophénone, ou de polyoxométallates.<sup>[6-8]</sup> Troisièmement, le photocatalyseur excité électroniquement peut activer un substrat organique par *transfert d'énergie* (EnT).

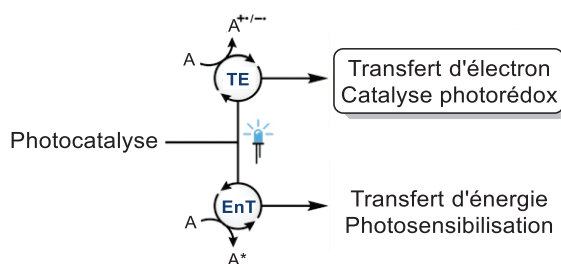
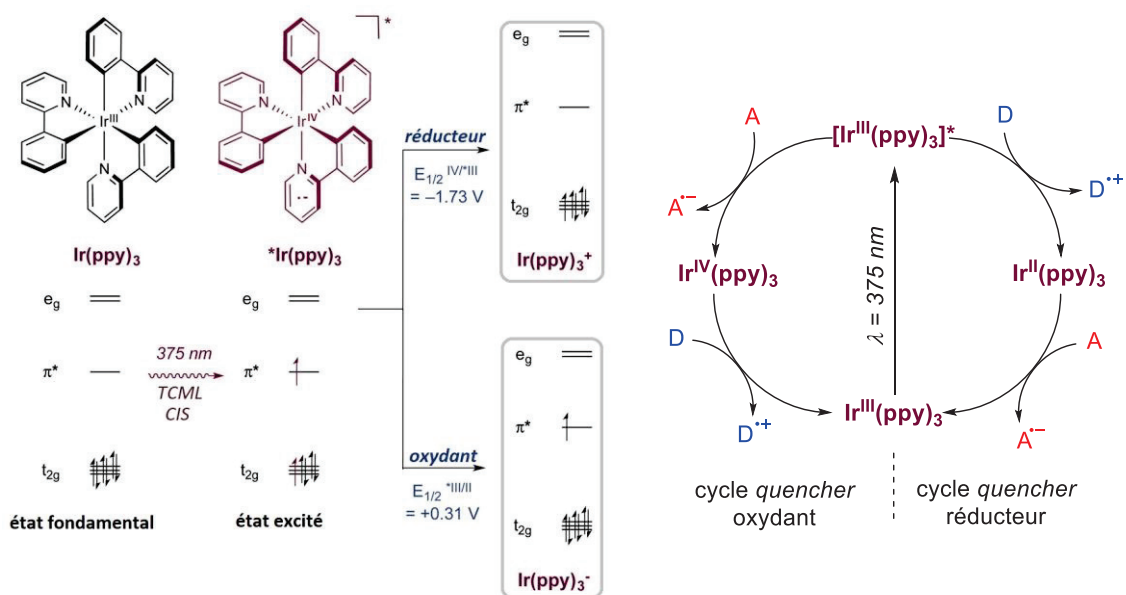
**Transfert d'électron (TE)**

**Transfert d'atome d'hydrogène (HAT)**

**Transfert d'énergie (EnT)**

**Figure 4.2.** Mécanismes de photocatalyse homogène

Les mécanismes spécifiques de ces processus bimoléculaires (TE et EnT) sont présentés ci-après.

## I.1.A. Transfert d'électron - catalyse photorédox

Le domaine de la catalyse photorédox comprend l'oxydation ou la réduction d'un substrat organique par le photocatalyseur par le transfert d'un électron (TE). Le transfert d'électron photoinduit (TEP), est un terme utilisé pour désigner le processus global d'excitation et de transfert d'électron entre la molécule à l'état excité et un substrat. Par définition, la catalyse photorédox n'inclut pas les mécanismes impliquant un transfert d'énergie (Figure 4.3).<sup>[4,9-14]</sup>


**Figure 4.3.** Terminologie employée en photochimie - transfert d'électron

**Figure 4.4.** Diagramme orbitalaire (gauche) d'après Shaw *et al.*<sup>[11]</sup> et cycle photocatalytique du complexe  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (droite)



L'irradiation d'un photocatalyseur, par exemple  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ , avec une longueur d'onde appropriée induit la promotion d'un électron d'une orbitale  $t_{2g}$  centrée sur le centre métallique de la molécule à l'orbitale  $\pi^*$  centrée sur le ligand formant ainsi un état excité (Figure 4.4 gauche). Ce processus, dans le cadre des complexes métalliques de transition est appelé transfert de charge métal-ligand (TCML). Il s'agit d'une conversion interne (CI). L'état excité TCML singulet occupé subit une conversion intersystème (CIS) pour donner l'état TCML triplet de plus basse énergie. C'est cet état de triplet qui participe au transfert d'un électron. L'espèce photoexcitée a la propriété remarquable d'être à la fois plus oxydante et plus réductrice que l'état fondamental.

Cette dualité peut être rationalisée à l'aide du diagramme orbitalaire, comme illustré dans la Figure 4.4 gauche. L'électron de haute énergie contenu dans l'orbitale  $\pi^*$  peut être expulsé lorsque le photocatalyseur agit comme un réducteur. De la même manière, l'orbitale  $t_{2g}$  partiellement vacante peut accepter un électron lorsque le photocatalyseur agit comme un oxydant.

Pour quantifier ce phénomène, il faut se référer aux potentiels de réduction standard, qui décrivent le potentiel associé à une demi-réaction électrochimique écrite dans le sens de l'espèce oxydée vers l'espèce réduite. Par exemple, la demi-réaction  $\text{Ir}^{\text{IV}} + e^- \rightarrow [\text{Ir}^{\text{III}}]^*$  est décrite par le potentiel de réduction  $E_{1/2}^{\text{IV}/^*\text{III}} = -1.73 \text{ V}$  par rapport à l'électrode au calomel saturée (ECS). Ce potentiel signifie que l'état excité  $[\text{Ir}^{\text{III}}]^*$  est un réducteur plus puissant que l'état fondamental  $\text{Ir}^{\text{III}}$  ( $E_{1/2}^{\text{IV}/\text{III}} = +0.77 \text{ V}$  vs ECS). Dans le même temps, le potentiel de réduction de l'état excité ( $E_{1/2}^{\text{III}/^*\text{II}} = +0.31 \text{ V}$  vs ECS) indique que cette espèce est un oxydant beaucoup plus puissant que l'état fondamental ( $E_{1/2}^{\text{III}/\text{II}} = -2.19 \text{ V}$  vs ECS).

Si la durée de vie de l'état excité  $[\text{Ir}(\text{ppy})_3]^*$  est suffisamment longue pour s'engager dans des réactions intermoléculaires, il peut, soit donner son électron à un accepteur approprié (A) et il agit comme un réducteur, soit remplir son orbitale partiellement occupée en acceptant un électron d'un donneur approprié (D) comme un oxydant (Figure 4.4 droite). Par exemple, la réaction d' $\alpha$ -amino C-H arylation de cyanoarènes en présence d'amines tertiaires et de  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  a été possible suite à un transfert d'électron (Schéma 4.1).<sup>[15]</sup> De manière générale, des substituants électro-attracteurs sur les ligands rendent le complexe plus oxydant et des substituants plus électro-donneurs sur les ligands rendent le complexe plus réducteur.

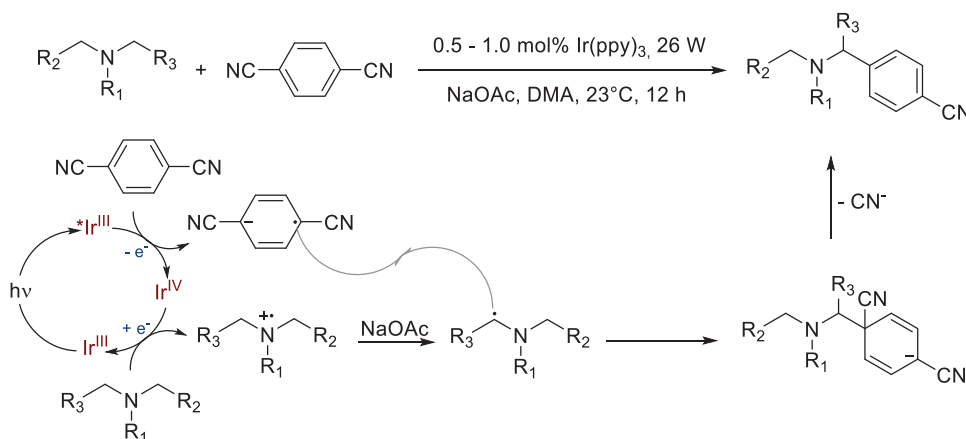


Schéma 4.1. Exemple de réaction impliquant un transfert d'électron

## I.1.B. Transfert d'énergie - photosensibilisation

Alors que la catalyse par transfert d'électron a reçu un grand intérêt au cours de la dernière décennie, la catalyse par transfert d'énergie est restée relativement sous-développée.<sup>[16]</sup>

Le processus de transfert d'énergie est défini comme « le processus photophysique dont l'état excité d'une molécule est désactivé à un état inférieur en transférant de l'énergie à une deuxième entité moléculaire, qui est ainsi élevée à un niveau d'énergie supérieur ».<sup>[17]</sup> Le substrat est alors indirectement excité ou sensibilisé. Le terme photosensibilisateur est utilisé pour décrire des photocatalyseurs excités qui subissent un EnT (Figure 4.5). Cependant, il convient de noter que de nombreux catalyseurs photorédox sont également de puissants photosensibilisateurs et *vice versa*. Bien que le transfert d'énergie puisse se produire de manière séquentielle (le donneur se relaxe et émet de la lumière qui est absorbée ultérieurement par l'accepteur), le transfert d'énergie se produit généralement *via* des processus non radiatifs. On parle alors de *transfert d'énergie direct*. Ces processus de transfert sont isoénergétiques. Si l'énergie d'excitation électronique du substrat est inférieure à celle fournie par le sensibilisateur, alors l'excès d'énergie est rapidement dissipé dans le milieu.<sup>[1-5,9,10,16,18]</sup>

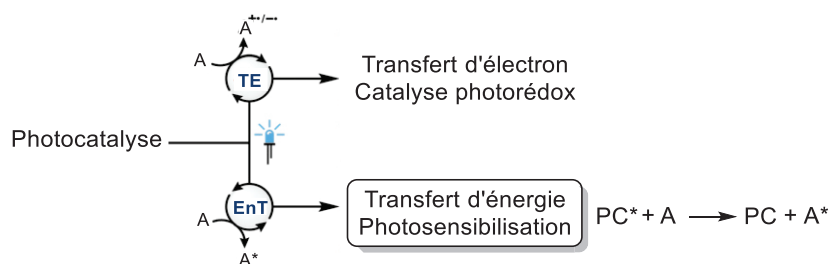


Figure 4.5. Terminologie employée en photochimie - transfert d'énergie

On distingue deux mécanismes pour le transfert d'énergie. Le premier fait intervenir une interaction coulombienne (IC) de type dipôle-dipôle à distance entre le donneur D dans son état excité et le substrat ou accepteur (A). L'oscillation électronique de D\* induit un dipôle et donc une oscillation électronique de A par répulsion de charges. Cette interaction conduit finalement à la transition électronique souhaitée, c'est-à-dire à la relaxation de D\* avec excitation électronique simultanée de A. Ce mécanisme est appelé *transfert d'énergie de Förster* ou transfert d'énergie résonant (FRET, Figure 4.6).<sup>[2,16,18,19]</sup> Etant donné la nature dipolaire du mécanisme, un recouvrement orbitalaire entre D\* et A n'est pas requis ce qui permet un transfert opérationnel sur des distances pouvant aller de 10 à 100 Å.

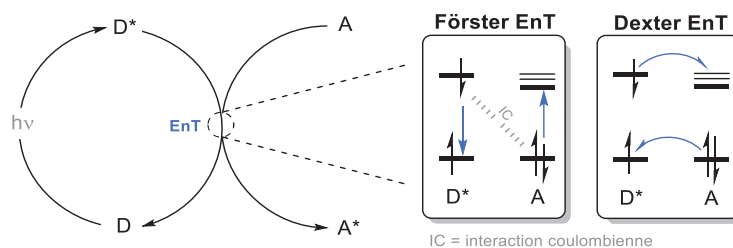


Figure 4.6. Mécanismes de transfert d'énergie de Förster et de Dexter

Il existe un deuxième mécanisme de transfert d'énergie qui peut être conceptualisé comme l'échange simultané de deux électrons, et qui a été décrit pour la première fois en 1953 par Dexter.<sup>[20]</sup> Ce processus est appelé *transfert d'énergie de Dexter* (Figure 4.6) : le donneur excité D\* transfère un électron à l'accepteur A et reçoit simultanément un électron de A, entraînant ainsi la relaxation non radiative du donneur ainsi que la génération simultanée de l'accepteur à l'état excité.<sup>[16,21-24]</sup>

La cinétique de ce transfert d'énergie est décrite par l'équation suivante :

$$k_{EnT} = K * J * e^{-\frac{2R_{DA}}{L}} \quad (4.1)$$

où  $K$  est un paramètre qui représente les interactions orbitales spécifiques entre D et A. Ce paramètre est largement influencé par la répulsion stérique, qui peut donc avoir un impact considérable sur la vitesse de l'EnT.  $J$  représente l'intégrale de recouvrement spectral, qui sera discutée ci-dessous. Le terme  $R_{DA}$  représente la distance entre le donneur et l'accepteur et  $L$  la somme des rayons de van der Waals de D et A. Ainsi, la vitesse de l'EnT de Dexter diminue exponentiellement avec l'augmentation de la distance entre D et A, et chute à des valeurs négligeables si elle augmente d'environ deux-trois diamètres moléculaires ou plus. Par conséquent, pour que ce processus se produise, un contact physique (ou collision) entre le donneur et l'accepteur, c'est-à-dire un recouvrement orbitalaire, doit avoir lieu.

En solution, cela est conceptualisé par la formation d'un complexe de rencontre transitoire suite à la diffusion des espèces dans le milieu. Au sein de ce complexe, un EnT de Dexter peut se produire et la dissociation subséquente génère le substrat excité.<sup>[16,24]</sup>

Deux scénarii sont possibles : 1) si l'EnT au sein du complexe est assez rapide alors la vitesse globale de la réaction va dépendre de la vitesse de diffusion des espèces en solution et sera gouvernée par la température et la viscosité du solvant 2) si l'EnT est inefficace alors les effets du solvant sont négligeables et l'EnT est l'étape limitante. En considérant l'équation 4.1, au sein du complexe de collision,  $k_{EnT}$  est principalement influencé par  $J$  qui est définie de la manière suivante :

$$J = \int_0^{\infty} f_D(v) * \epsilon_A(v) dv \quad (4.2)$$

où  $f_D$  est le spectre d'émission normalisé du donneur (ou spectre de phosphorescence) et  $\epsilon_A$  est le spectre d'absorption (état singulet à triplet) normalisé de l'accepteur. Sur un diagramme d'état,  $J$  représente le nombre de transitions couplées  $T_1 \rightarrow S_0$  de D qui peuvent conduire à une transition  $S_0 \rightarrow T_1$  de A (Figure 4.7). Cette valeur est directement liée au nombre de EnT qui peuvent avoir lieu et donc à la vitesse de cet EnT. Néanmoins, la détermination expérimentale de  $J$  est assez compliquée, plus particulièrement en ce qui concerne  $\epsilon_A$ . Approximativement, l'amplitude de  $J$ , et donc l'estimation de l'efficacité d'un EnT à des fins synthétiques, peut être prédite en se basant sur la différence des énergies des états excités du donneur et de l'accepteur  $\Delta E_T = E_T(A) - E_T(D)$ .

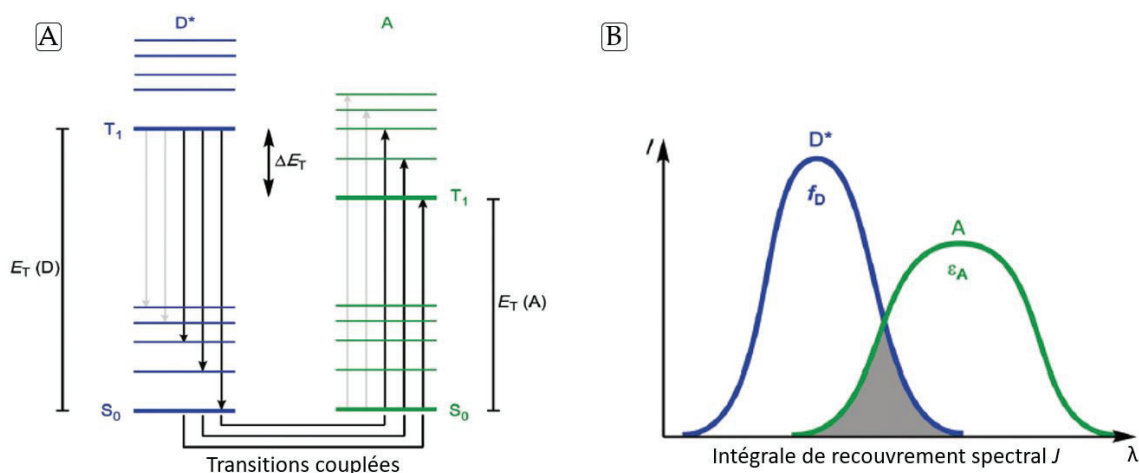


Figure 4.7. A. Diagramme d'état simplifié des transitions couplées pour un EnT de Dexter  
 B. Intégrale de recouvrement spectral  $J$ <sup>[16]</sup>

Ces valeurs d' $E_T$  peuvent être déterminées par spectroscopie d'émission (expériences à basse température (77 K) pour des valeurs très précises), des expériences de désactivation par luminescence avec une série de sensibilisateurs de référence (gamme de  $E_T$ ) ou plus récemment par calcul théorique. Si l'EnT est exergonique ( $\Delta E_T < 0$ ), alors de nombreuses transitions couplées existent. On peut donc supposer que l'intégrale de recouvrement spectral est grande et que la vitesse de cet EnT en solution est limitée par la formation de ce complexe de rencontre, et donc de la vitesse (scénario 1). En revanche, lorsque l'EnT devient endergonique ( $\Delta E_T > 0$ ), les transitions couplées possibles ne peuvent avoir lieu qu'au niveau des états excités rotationnels et vibratoires  $T_1$  de D et un scénario d'équilibre avec un phénomène d'EnT retour entre en jeu. Dans ce cas,  $J$  dépend alors de la population thermique de l'état excité vibrationnel et rotationnel  $T_1$  qui obéit à une cinétique de type Boltzmann/ Arrhénius :

$$J \propto e^{\frac{-\Delta E_T}{k_b T}} \quad (4.3)$$

En d'autres termes, lorsque l'EnT devient inefficace, une activation thermique (énergétique) est requise et la réaction sera très sensible à l'intensité de la lumière ainsi que la température.<sup>[16,23,24]</sup> Récemment, quelques exemples de ces processus EnT non-favorables ont été rapportés, indiquant que ce type de réaction est possible malgré son caractère endergonique.<sup>[25-28]</sup>

Le principal inconvénient du mécanisme Dexter est qu'il est opérationnel à des distances inférieures à 10 Å en raison du caractère exponentiel de la distance donneur-accepteur sur la vitesse de l'EnT (équation 4.1). Ces deux mécanismes de transfert d'énergie nécessitent un recouvrement spectral pour que l'EnT se produise ; cependant, le transfert d'énergie de Dexter nécessite également un recouvrement orbitalaire car il s'agit d'un mécanisme de double échange d'électrons. Pour les réactions bimoléculaires, puisque l'EnT de Dexter nécessite des interactions collisionnelles, des concentrations plus élevées sont bénéfiques pour ce mécanisme, tandis que le FRET peut fonctionner efficacement à des concentrations plus faibles.<sup>[19]</sup>

Il est à noter que ces deux mécanismes peuvent être mis en jeu dans un transfert d'énergie singulet-singulet, alors que seul le mécanisme d'échange de Dexter est impliqué dans le transfert d'énergie triplet-triplet. En effet, lorsque les transitions entre le donneur et l'accepteur sont permises, l'interaction coulombienne (Förster) est prédominante, même à courte distance. En revanche, lorsque les transitions sont interdites, en raison des règles de conservation de spin ou règle de Wigner<sup>[17]</sup> (transition  $T_1 \rightarrow S_0$  de  $D^*$  et transition  $S_0 \rightarrow T_1$  de A en solution), l'interaction coulombienne (Förster) est négligeable et seul le mécanisme d'échange de Dexter intervient. Les différents types d'interactions, la distance ainsi que la multiplicité autorisée en fonction des mécanismes de transfert d'énergie sont résumées dans le **Tableau 4.2**.<sup>[2,16]</sup>

**Tableau 4.2.** Différents types d'interactions impliquées dans le transfert d'énergie

Type d'interactions		Distance	EnT singulet	EnT triplet
Interaction coulombienne	Dipolaire (Förster)	10 - 100 Å	Oui	Non
	Multipolaire	< 10 Å		
Recouvrement d'orbitales moléculaires	Échange d'électrons (Dexter)	< 10 Å	Oui	Oui

En résumé, des réactions organiques photosensibilisées triplet en solution peuvent avoir lieu *via* un mécanisme d'échange simultané d'électrons, ou transfert d'énergie de Dexter, qui nécessite une diffusion pour permettre un contact physique intime entre le donneur et l'accepteur. La vitesse globale de l'EnT dépend à la fois des vitesses de diffusion et de l'intégrale de recouvrement spectral  $J$ , qui peut être estimée à partir des énergies des états triplet excités.

#### a. Photosensibilisation triplet

La méthode la plus directe pour accéder à des états triplet est la photoexcitation directe du composé d'intérêt. Cependant, la plupart des molécules organiques requièrent généralement pour ce faire une irradiation par lumière UV très énergétique, qui a un impact négatif sur la sélectivité, la tolérance des divers groupes fonctionnels présents ainsi que sur la facilité à contrôler la réaction. Pour éviter ces problèmes, une stratégie alternative consiste à utiliser des conditions plus douces et adaptées pour accéder à des états excités triplet. Il s'agit de la photosensibilisation.

L'irradiation de photosensibilisateurs plutôt que l'irradiation directe des substrats cibles est appelée *sensibilisation*. Il en résulte généralement des réactions *via* des états excités triplet (**Figure 4.8**). Le transfert d'énergie triplet permet la génération de l'état triplet de molécules qui ne subissent pas de CIS spontanément après une excitation directe ou qui subissent des réactions indésirables lorsqu'elles sont excitées dans leur état singulet. La sensibilisation triplet procède *via* une conservation du spin. L'accepteur d'énergie sera donc généré dans un état triplet.<sup>[1,3,18,29]</sup>

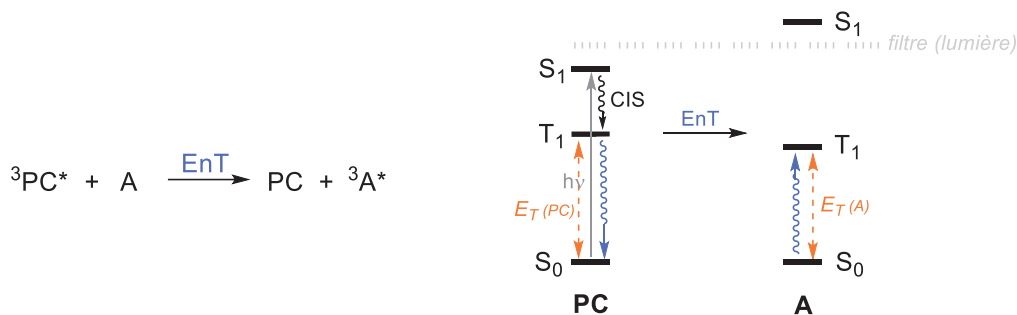


Figure 4.8. Sensibilisation triplet photocatalysée

Pour que ce processus fonctionne il faut que le photosensibilisateur réponde à plusieurs critères :

- 1) Il doit être excité par la lumière utilisée. Sa longueur d'onde maximum d'absorption ( $\lambda_{\text{max abs}}$ ) doit se trouver dans la gamme d'émission de la source lumineuse utilisée. Plus  $\lambda_{\text{max abs}}$  sera élevée, moins le photosensibilisateur aura d'énergie à transmettre.
- 2) Le rendement de formation de son état excité triplet doit être le plus grand possible. Il sera influencé par le rendement quantique intrinsèque de sa formation, noté  $\Phi_{\text{CIS}}$  (c'est-à-dire l'efficacité avec laquelle l'état excité  ${}^3\text{PC}^*$  est formé suite à l'absorption d'un photon et CIS).
- 3) Il doit être présent en concentration suffisante et absorber plus fortement que la molécule cible dans les conditions de l'expérience (on parle de coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$ ).
- 4) L'état excité du photocatalyseur doit avoir une durée de vie suffisamment longue ( $\tau_{\text{T}}$ ) pour lui permettre de diffuser vers le réactif intérêt et réagir avec ce dernier.
- 5) Il doit être capable d'exciter la molécule cible par transfert d'énergie. Il est donc préférable qu'il possède une  $E_{\text{T}}$  supérieure à celle du substrat.

Les cétones comme la benzophénone ou thioxanthone sont souvent utilisées comme sensibilisateurs triplets organiques, car elles subissent une CIS efficace ( $\Phi_{\text{CIS}} \approx 1$ ). Alternativement, le photosensibilisateur peut être utilisé en large excès comme solvant (acétone) pour s'assurer qu'il absorbe un maximum de lumière. Cependant, le désavantage de ces photosensibilisateurs organiques est leur faible, voire inexistante, absorption dans le visible. Plus récemment, grâce au développement de la catalyse photorédox, des complexes métalliques (Ru ou Ir) ont émergé comme photosensibilisateurs. Ils présentent l'avantage d'être stables envers la photodégradation et peuvent être utilisés en très faibles quantités (1 mol%). Toutefois, leur valeur d' $E_{\text{T}}$  dépasse rarement les 62 kcal mol<sup>-1</sup> et la sensibilisation de tous types de substrats n'est pas réalisable.

Par exemple, la sensibilisation triplet d'azotures vinyliques par des photocatalyseurs métalliques par l'équipe de Yoon a conduit à la synthèse de pyrroles avec de bons rendements. L'azoture photosensibilisé se décompose en nitrène pour fournir l'hétérocycle après cyclisation (Schéma 4.2).<sup>[30]</sup>

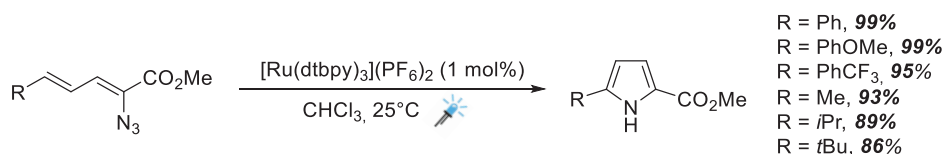


Schéma 4.2. Synthèse de pyrroles par transfert d'énergie triplet

## I.2. Etudes de contrôle et observations expérimentales

En nous basant sur des travaux de la littérature,<sup>[29-33]</sup> nous avons émis l'hypothèse que des nitrènes triplet pourraient être générés sélectivement à partir de divers azotures par transfert d'énergie de Dexter à partir de l'état triplet excité d'un photocatalyseur et réagiraient ensuite avec plusieurs composés diazoïques (comme avec les oléfines). Nous avons ainsi supposé que la décomposition de l'azoture en nitrène se produit par une photosensibilisation triplet en présence de lumière visible.

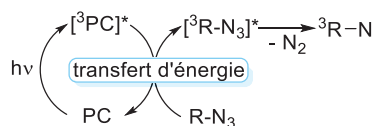


Schéma 4.3. Génération de nitrènes triplet à l'aide d'un catalyseur - photosensibilisation

### I.2.A. Etudes de contrôle

Des réactions test ont été effectuées afin de mieux appréhender le mécanisme mis en jeu dans la synthèse de nos azimines en utilisant 0.4 mmol (1 éq.) d'AIP, 2.0 mmol (5 éq.) de Ts-N<sub>3</sub>, PC2 (2.5 mol%) dans du dichlorométhane dégazé (0.4 M) et irradié avec de la lumière bleue ( $\lambda_{\text{max em}} = 467 \text{ nm}$ ) sous N<sub>2</sub>, sauf indication contraire.

Tableau 4.3. Etudes de contrôle

Entrée	Catalyseur	Lumière	Atm.	Rendement
1	PC2	LED bleue	N <sub>2</sub>	56%
2	-	LED bleue	N <sub>2</sub>	0%
3	PC2	-	N <sub>2</sub>	0%
4[a]	PC2	LED bleue	N <sub>2</sub>	53%
5[b]	PC2	LED bleue	Air	49%
6[c]	PC2	LED bleue	N <sub>2</sub>	33% <sup>[d]</sup>
7[e]	PC2	LED bleue	N <sub>2</sub>	31% <sup>[d]</sup>
8[f]	PC2	LED bleue	N <sub>2</sub>	0%

[a] Solvant et milieu réactionnel non dégazé. [b] Tube de Schlenk 10 mL ouvert à l'air. [c] Ajout de TEMPO (0.4 mmol, 1 éq.). [d] Conversion partielle (environ 50%). [e] Ratios inversés : 5 éq. d'AIP et 1 éq. de Ts-N<sub>3</sub>. [f] Ajout d'antracène (0.4 mmol, 1 éq.).

Ces études ont montré que le catalyseur et la lumière bleue (entrées 2 et 3) sont indispensables pour que la réaction ait lieu, suggérant un processus photoactivé. Lorsque le milieu réactionnel n'a pas été soumis à des cycles de *freeze-pump-thaw* avant irradiation, ou que la réaction a été réalisée dans un tube de Schlenk de 10 mL à l'air libre, l'azimine **A4** est formée sans baisse de rendement (entrées 4 et 5). L'ajout de TEMPO n'interfère pas avec la formation de l'azimine malgré un rendement plus faible, ce qui semble être en accord avec une absence d'intermédiaires radicalaires (entrée 6). Une conversion plus faible a néanmoins été observée ; et pourrait être expliquée par l'absorbance élevée du TEMPO à 460 nm (effet de filtre interne).

Les rapports stœchiométriques entre réactifs ont été inversés et l'AIP a été utilisé en excès (5 éq.) par rapport au Ts-N<sub>3</sub> (entrée 7). La conversion de l'azoture de tosylé était très lente et une conversion totale n'a pu être obtenue en augmentant le temps de réaction jusqu'à 1 semaine. Un excès d'azoture est nécessaire pour obtenir une conversion optimale, cela rejoint les travaux du groupe de Yoon.<sup>[34]</sup>

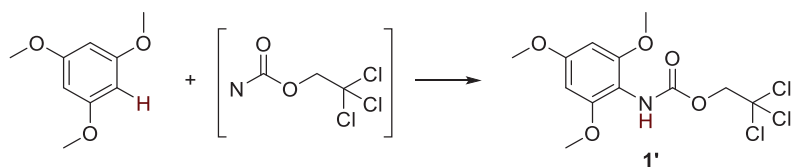
L'ajout d'anthracène (entrée 8), quencher d'état triplet ( $E_T = 42.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ )<sup>[16,32,34]</sup>, inhibe complètement la formation d'azimine mais l'azoture et l'anthracène sont consommés, suggérant une interaction entre ces deux composés. L'analyse HPLC-HRMS du brut réactionnel montre la formation de produits de formule brute C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S correspondant à l'addition d'un fragment « Ts-N » sur l'anthracène. Le produit généré peut provenir de la réaction du nitrène avec l'anthracène, ou d'une cycloaddition 1,3-dipolaire suivie d'une extrusion de N<sub>2</sub> de l'azoture de tosylé avec l'anthracène excité. La photoisomérisation de l'azo est cependant toujours observée. Elle a donc lieu aussi rapidement que le piégeage par l'anthracène. Cette expérience ne nous indique cependant pas le mécanisme selon lequel l'azoture et le catalyseur interagissent pour conduire à l'azimine.

### I.2.B. Observations expérimentales

La photoisomérisation rapide de l'AIP a été observée précédemment (voir chapitre 3). Au bout d'une heure d'irradiation toute la forme *cis* est convertie en l'isomère *trans*. Cette isomérisation n'est possible qu'en présence de lumière et du catalyseur, suggérant un processus photoactivé. Les azos alkyles sont connus pour être de bons quenchers de photosensibilisateurs.<sup>[35]</sup> Ce résultat est cohérent avec le fait que l'isomérisation des azos alkyles se produit probablement *via* l'état excité  $^3\pi\pi^*$  ; et comme la CIS des composés azoïques peuplant l'état triplet n'est pas très efficace, l'état triplet est généralement peuplé par transfert d'énergie.<sup>[36,37]</sup>

Le produit **1'** a été isolé majoritairement lors de la réaction entre le Troc-N<sub>3</sub> et l'AIP en présence de l'étalon interne triméthoxybenzène (Schéma 4.4). La formation de ce produit suggère la génération du nitrène à partir de l'azoture correspondant.





Lors des études d'optimisation, nous avons noté que des rendements similaires étaient obtenus lorsque la réaction était réalisée dans l'acétonitrile ou le dichlorométhane. Ces données soutiennent plutôt un mécanisme de transfert d'énergie, et pas de transfert d'électron, puisque les intermédiaires radical-ions chargés en résultant seraient déstabilisés dans les milieux non polaires, et au contraire stabilisés dans les milieux polaires.

Nous avons également constaté que la vitesse de formation de l'azimine diminuait lors de la montée en échelle de la réaction (sur 2 mmol d'AIP). Le temps de réaction a dû être augmenté à 65 h pour conduire à une conversion complète de l'AIP et à un rendement similaire de celui obtenu après 48 h d'irradiation sur 0.4 mmol d'AIP. Ce phénomène est compatible avec un processus photon-limité (effet de filtre interne).

De plus, nous avons observé la consommation de l'azoture de tosyloyle lorsque celui-ci est irradié seul en présence de PC2 et de lumière bleue. Cette observation nous laisse penser que le catalyseur est impliqué dans la dégradation de l'azoture. De la tosylamine est formée ; elle pourrait provenir de la génération du nitrène avec H-abstraction sur le solvant de réaction.

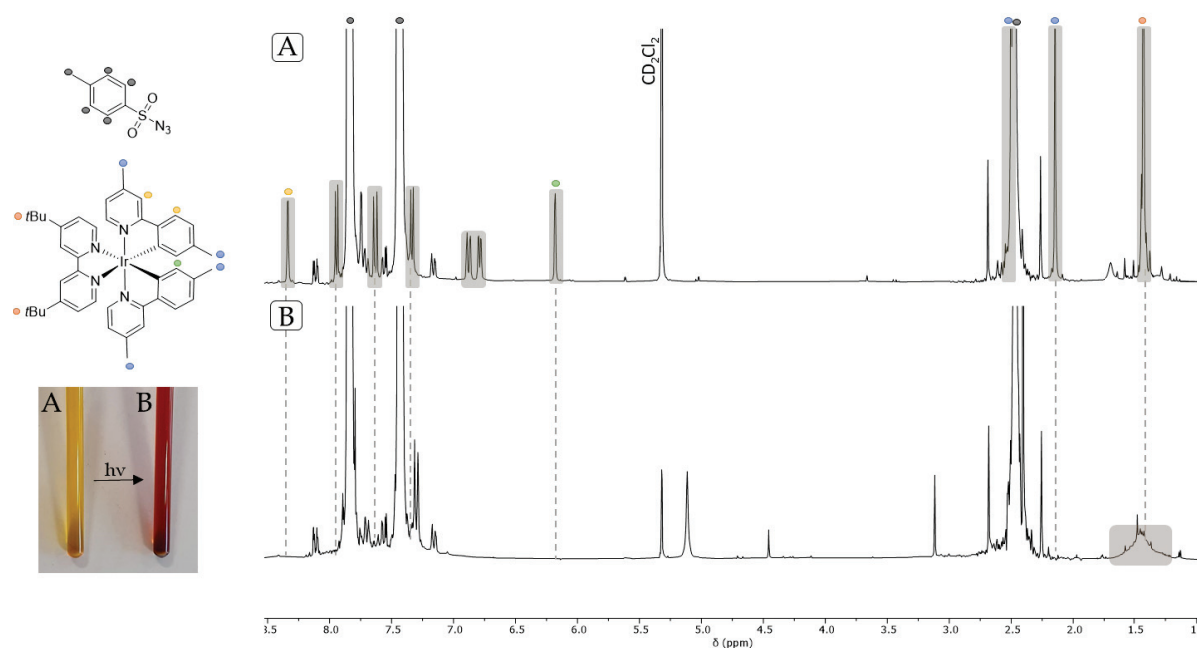


Figure 4.9. Spectre RMN  $^1\text{H}$  contenant PC2 et Ts- $\text{N}_3$  dans du  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  A. avant irradiation B. après irradiation

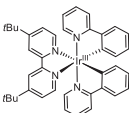
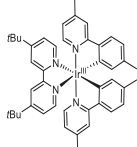
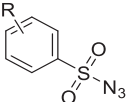
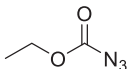
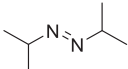
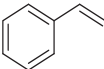
Un changement de couleur important se produit lors des irradiations et le catalyseur n'est jamais récupéré après purification sur colonne. Ce changement de couleur se produit lorsqu'une solution contenant le photocatalyseur et un azoture (par exemple Ts- $\text{N}_3$  ou EtCO $_2$ - $\text{N}_3$ ) est irradiée (Figure 4.9). L'intégrité de cette solution est conservée lorsque le milieu n'est

pas soumis à de la lumière bleue. Ces constatations laissent supposer une modification du catalyseur suite à une interaction avec l'azoture.

Comme nous venons de le voir, pour qu'un EnT ait lieu, il faut que le photosensibilisateur réponde à plusieurs critères (voir ci-dessus). Concernant la source lumineuse utilisée, PC2 est excité par la lumière bleue ( $\lambda_{\text{max em.}} = 467 \text{ nm}$ ) puisque sa longueur d'onde maximum d'absorption ( $\lambda_{\text{max abs.}} = 450 \text{ nm}$ ) se trouve dans la gamme d'émission des LED.

Pour qu'un EnT thermodynamiquement favorable se produise il faut que PC2 possède une  $E_T$  supérieure à celle du substrat. Or, l' $E_T$  d'un azoture arènesulfonyle est d'environ  $79 \text{ kcal mol}^{-1}$  et celui du Ms-N<sub>3</sub> a été évalué à  $100 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,<sup>[38,39]</sup> tandis que celle du catalyseur PC2 est de  $47.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ <sup>[40]</sup> (Tableau 4.4). Le transfert d'énergie triplet-triplet du photocatalyseur à l'azoture est alors endergonique de  $+31 \text{ kcal mol}^{-1}$  dans le cas des azotures sulfonyles ce qui semble exclure ce phénomène. Il en est de même pour l'azoture EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub>. Un EnT avec l'AIP est également thermodynamiquement défavorable, dans une moindre mesure, puisque ce dernier possède une  $E_T = 54 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

Tableau 4.4. Valeurs d' $E_T$  issues de la littérature.<sup>[16,34,36,38-40]</sup>

						
	<b>PC1</b>	<b>PC2</b>	<b>ArSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	<b>EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub></b>	<b>AIP</b>	<b>Styrène</b>
$E_T$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	49.2	47.9	~ 79	54	54	62

En outre, plusieurs aziridines ont été synthétisées en utilisant le styrène comme réactif limitant (Schéma 4.5). Le styrène possède une  $E_T$  de  $62 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>[16]</sup> Ni le styrène ni les azotures utilisés ne se trouvent dans une plage accessible par le complexe d'iridium pour un transfert d'énergie favorable.

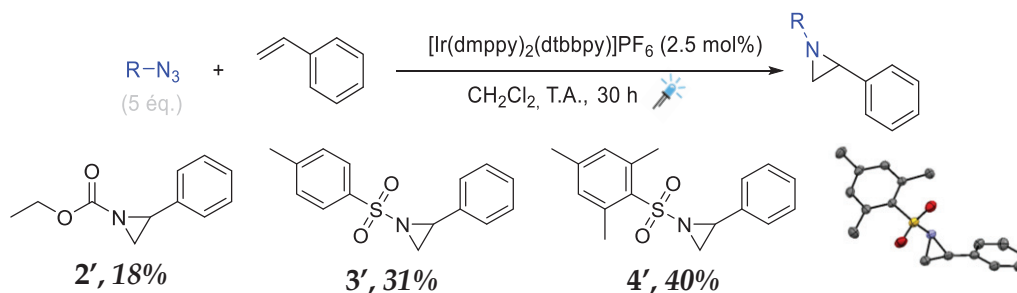


Schéma 4.5. Synthèse d'aziridines en utilisant les conditions optimisées

Tout comme pour la formation d'azimines, le mécanisme impliqué dans ce processus n'est pas connu, mais l'excitation d'un complexe d'état fondamental pourrait être suggérée. En 2016, Yoon a montré qu'il était possible d'abaisser considérablement l' $E_T$  d'une molécule (environ  $20 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) par complexation avec un acide de Lewis, rendant ainsi un mécanisme d'EnT possible.<sup>[41]</sup> Ainsi, nous n'excluons pas la possibilité de complexation d'un des réactifs

(AIP ou  $TsN_3$ ) sur l'iridium, ce qui générerait un catalyseur aux propriétés modifiées ( $E_T$  par exemple).

Etant donné que des publications récentes ont montré que des EnT défavorables pouvaient avoir lieu,<sup>[25-28]</sup> il est également possible qu'il en soit de même pour notre système. Yoon a par exemple synthétisé l'aziridine suivante avec un rendement évalué par RMN de 17% malgré un EnT thermodynamiquement défavorable de + 5 kcal mol<sup>-1</sup>:

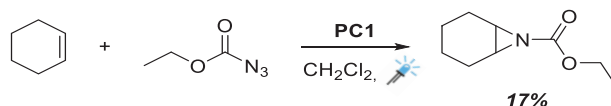


Schéma 4.6. Synthèse d'aziridine par Yoon selon un transfert d'énergie défavorable

Des expériences supplémentaires (analyse de Stern-Volmer, utilisation d'un catalyseur aux propriétés différentes (potentiel rédox,  $E_T$ ...) afin d'identifier le processus impliqué seraient nécessaires.

### I.2.C. Identification d'un transfert d'énergie

L'objectif de cette thèse étant l'accès à des structures cibles définies ainsi que l'étude de leur stabilité, nous ne nous sommes pas plus attardés sur la compréhension et l'élucidation du mécanisme mis en jeu. Néanmoins, il serait intéressant de réaliser des études mécanistiques plus poussées pour déterminer les facteurs clés régissant la réactivité. Une meilleure compréhension de notre système permettrait possiblement d'élargir la gamme des produits formés.

Dans la plupart des cas, les processus d'EnT triplet-triplet peuvent être identifiés et analysés par spectroscopie d'absorption transitoire.<sup>[16]</sup> Cette technique d'analyse permet d'identifier et de caractériser les états excités du donneur et de l'accepteur directement après excitation grâce à leurs caractéristiques d'absorption transitoire respectives. La preuve d'un EnT peut alors être obtenue en excitant le donneur et en surveillant lors de l'ajout de l'accepteur si : 1) la caractéristique d'absorption transitoire du donneur est désactivée, et si 2) la caractéristique d'absorption transitoire de l'accepteur dans son état excité apparaît.

Cependant, ces études sont souvent complexes et nécessitent un équipement spécialisé qui n'est pas disponible dans tous les laboratoires. Dans ce cas, un certain nombre d'études stratégiques peuvent être réalisées pour étayer l'hypothèse d'un processus de transfert d'énergie.

Premièrement, une analyse de Stern-Volmer peut être réalisée (Figure 4.10).<sup>[10,16]</sup> Cette technique va examiner la compétition entre deux modes de désactivation de l'état excité : émission ou désactivation par EnT ou TE. En l'absence d'accepteur (ou quencher), le photocatalyseur revient dans son état fondamental par émission avec une intensité  $I_0$ . L'ajout de l'accepteur avec des concentrations croissantes dans le milieu, réduit l'intensité de l'émission observée du PC qui se désactive additionnellement par EnT ou TE. Cette relation entre l'intensité de l'émission du PC et la concentration de l'accepteur est donnée par l'équation de Stern-Volmer (visible en Figure 4.10) où  $I_0$  et  $I$  sont les intensités de l'émission en

l'absence et présence de l'accepteur,  $K_{SV}$  la constante de Stern-Volmer et  $[A]$  la concentration de l'accepteur.

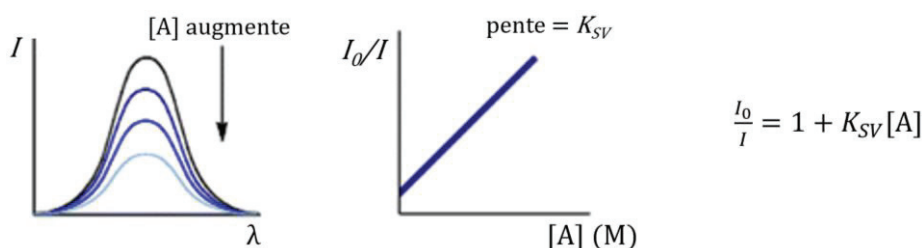


Figure 4.10. Etudes de désactivation par luminescence et équation de Stern-Volmer

L'observation de cette corrélation entre  $[A]$  et l'intensité des émissions constitue une preuve que la molécule participe à un EnT avec le photocatalyseur. Il est à noter que le transfert d'électron peut également être évalué à l'aide d'une analyse de Stern-Volmer. Contrairement aux transferts d'électron, la vitesse d'un EnT est indépendante de la nature du solvant. Par conséquent, un changement de polarité du solvant entraînera des constantes d'extinction similaires si un processus d'EnT est opératif. La vitesse de l'EnT (et donc, la constante de Stern-Volmer ou  $K_{SV}$ ) est cependant fortement dépendante de l' $E_T$  du sensibilisateur. Si une corrélation expérimentale entre  $K_{SV}$  et l' $E_T$  du sensibilisateur est observée, alors ce résultat peut suggérer un mécanisme d'EnT.

Alternativement, des expériences de sensibilisation directe avec la lumière UV peuvent indiquer si des intermédiaires d'état (triplet) excités sont présents dans le mécanisme réactionnel.<sup>[42]</sup> Enfin, la détermination expérimentale ou théorique de divers potentiels redox peut également être utilisée pour écarter les processus de transfert d'électron et ainsi fournir des preuves d'un mécanisme de sensibilisation.<sup>[28,41]</sup> Ou bien, un photocatalyseur de plus faible  $E_T$  mais ayant un potentiel redox similaire peut également être employé pour souligner le rôle du PC dans un EnT.<sup>[42-44]</sup>

### I.3. Propositions de mécanismes

Nous n'avons à l'heure actuelle pas d'idée précise du mécanisme de formation de nos azimines. Nos études de contrôle et observations expérimentales nous laissent supposer qu'un mécanisme photorédox n'est pas impliqué. Le transfert d'énergie et génération de nitrènes reste l'option la plus plausible. De plus, lorsque la réaction de formation d'**A4** a été réalisée à froid à  $-30^\circ\text{C}$  seule l'azimine est formée suggérant que cette dernière ne provient pas de la réouverture de la triaziridine. La première étape de ce transfert d'énergie pourrait être une interaction entre le photocatalyseur et l'AIP, conduisant à la photoisomérisation de ce dernier. Néanmoins, une interaction directe soit de l'azoture soit de l'azo avec le catalyseur peut aussi être impliquée.

Nous n'excluons pas la possibilité d'une cycloaddition 1,3-dipolaire *via* des états excités, qui après formation d'un cycle polyazoté à 5 atomes, conduirait à l'azimine par extrusion de  $\text{N}_2$  (Schéma 4.7). Cette cycloaddition n'est cependant pas spontanée à température ambiante. En effet, aucune azimine **A4** n'est obtenue par activation thermique lorsque le milieu réactionnel (Ts- $\text{N}_3$  et AIP) est chauffé à  $38^\circ\text{C}$  pendant 4 jours.

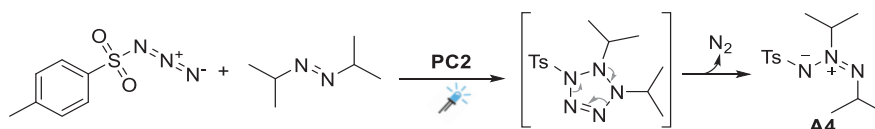


Schéma 4.7. Formation proposée de l'azimine **A4** par cycloaddition 1,3-dipolaire

### I.3.A. Calculs théoriques réalisés pour une cycloaddition 1,3-dipolaire

Afin d'expliquer la réactivité observée expérimentalement, des calculs thermodynamiques DFT des énergies des orbitales frontières HOMO et LUMO de plusieurs azotures et composés diazoïques dans leur état fondamental (*ground state*, GS) et état triplet (*triplet state*, TS) ont été effectués afin d'étudier la faisabilité théorique d'une cycloaddition.

Ces calculs théoriques ont été réalisés le Dr. Debora Vilona, post-doctorante au LHCEP. Toutes les structures des réactifs ont été optimisées en utilisant la densité fonctionnelle de la théorie (DFT) avec le niveau de théorie PBE1PBE/6-31G\*. Le logiciel Gaussian16 Rev B.01 a été utilisé. Une fois les structures optimisées, des calculs thermodynamiques ont été effectués sur ces structures avec cette même base pour calculer les énergies des orbitales frontières.

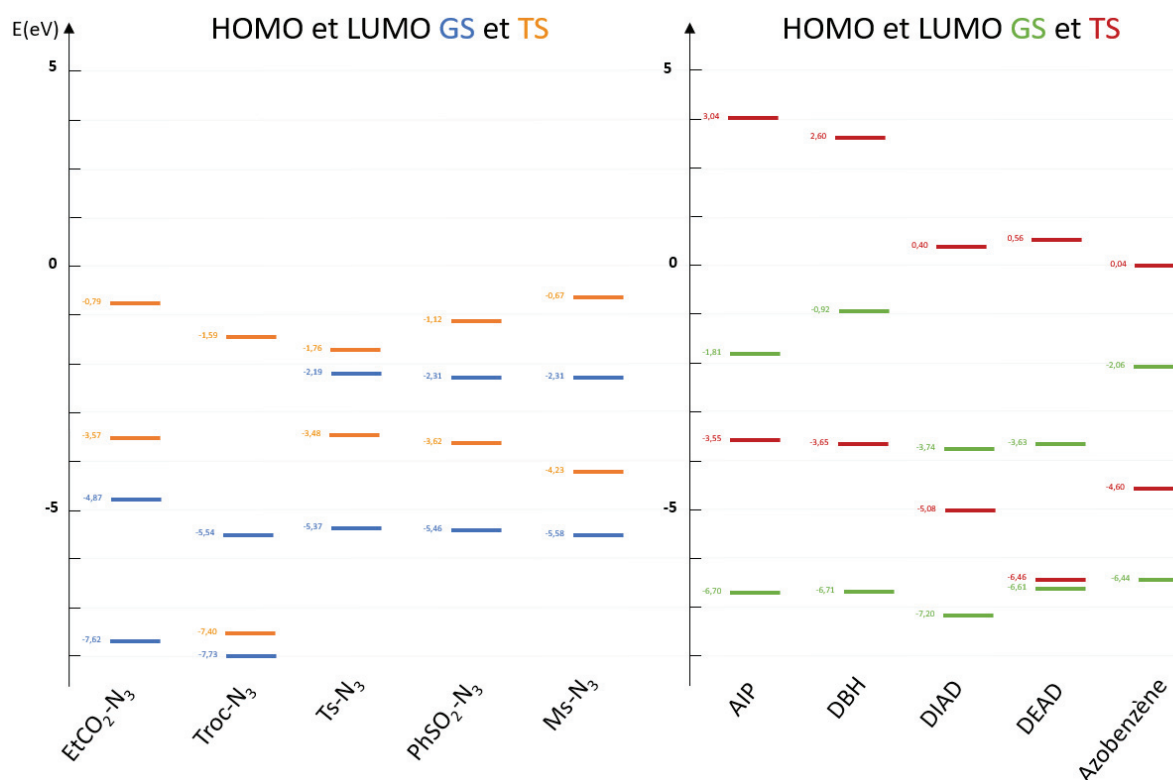


Figure 4.11. Energies (en eV) des orbitales frontières HOMO et LUMO de plusieurs azotures et composés diazoïques dans leur état fondamental (GS) ou état triplet (TS)

Les azidoformates Troc-N<sub>3</sub> et EtCO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> se sont montrés peu réactifs envers l'AIP tandis que les azotures Ts-N<sub>3</sub>, PhSO<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> et Ms-N<sub>3</sub> ont conduit à la formation des azimines **A4**, **A5** et **A11** avec un rendement similaire. Pour que les résultats expérimentaux concordent avec les énergies des orbitales frontières calculées, il faudrait que l'azoture réagisse dans son état fondamental (GS en bleu) et l'AIP dans son état triplet (TS en rouge) (Figure 4.11). La plus petite valeur |HOMO - LUMO| est obtenue en faisant réagir la HOMO de l'AIP (-3.55 eV)

avec la LUMO des azotures sulfonyles (environ - 2.30 eV). Dans ce cas, l'écart entre les deux orbitales est d'environ 1.24 eV soit 28.6 kcal mol<sup>-1</sup>. Lorsque des azidoformates sont utilisés, l'écart entre les deux orbitales est d'au moins 1.32 eV soit 30.4 kcal mol<sup>-1</sup>.

Il est donc possible que l'excitation de l'AIP dans son état triplet permette d'initier une cycloaddition 1,3-dipolaire avec des azotures sulfonyles mais pas avec des azidoformates, ce qui expliquerait la réactivité observée. L'azimine **A13** a été obtenue avec un rendement plus faible de 15%. Cela pourrait être expliqué par la HOMO légèrement plus basse du DBH (- 3.65 eV) par rapport à l'AIP et l'écart |HOMO - LUMO| est d'environ 1.46 eV soit 33.7 kcal mol<sup>-1</sup>. Cela est encore plus marqué pour les azos dicarboxylates ou aromatiques avec lesquels nous n'avons pas observé de réactivité. Il est également possible que d'autres paramètres tels que la gêne stérique entrent également en compte dans la formation de nos azimines.

Ainsi nous n'excluons pas la possibilité que divers mécanismes réactionnels interviennent dans la formation d'azimines ; qu'il s'agisse d'une cycloaddition suivie d'une extrusion de N<sub>2</sub> ou d'un transfert d'énergie. Seules des études mécanistiques plus poussées pourraient apporter une réponse concrète et donc nous informer sur la réactivité observée.

## II. Réactivités annexes

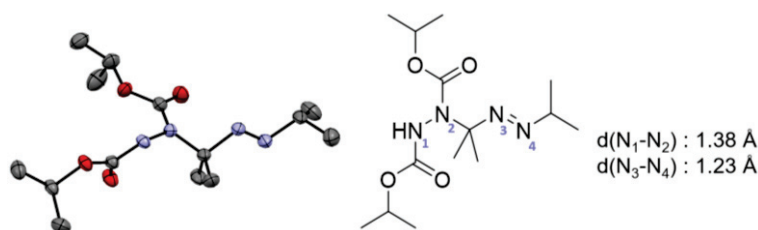
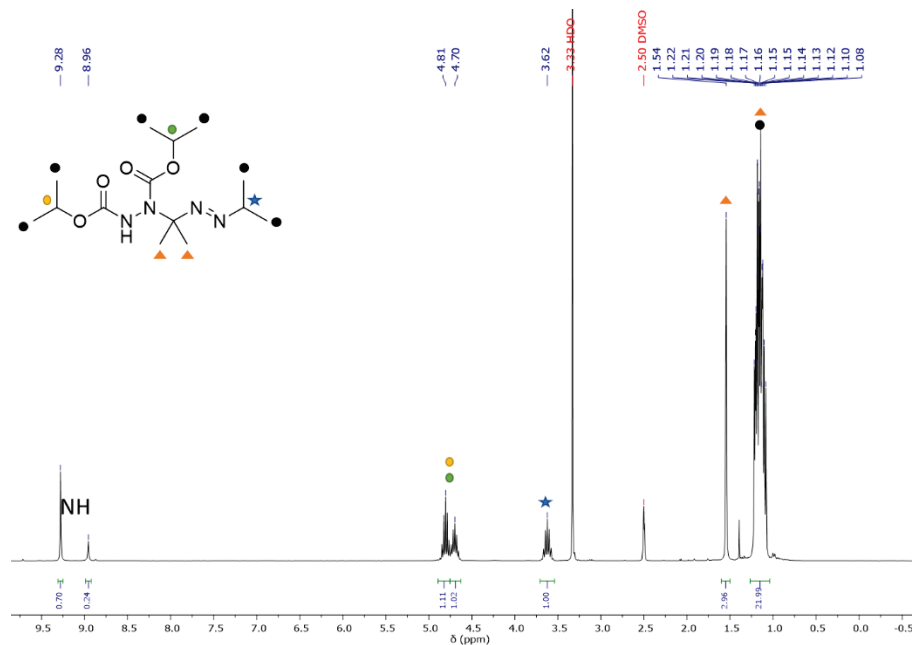
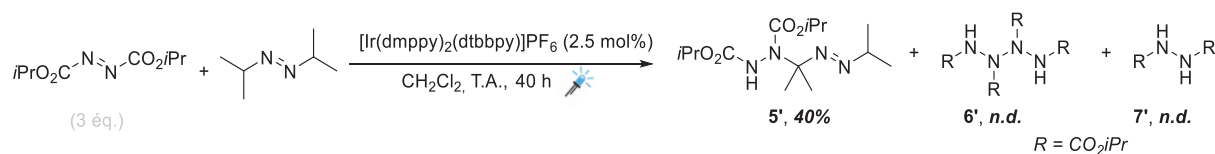
Lors de nos diverses réactions de photochimie, des réactivités annexes ont été mises en lumière. Il s'agit de réactions d' $\alpha$ -CH-amination médiées par la lumière bleue ainsi que des réactions de Diels-Alder.

### II.1. Réaction d' $\alpha$ -CH-amination

Comme nous l'avons vu au chapitre précédent, la photoisomérisation de l'AIP a lieu très rapidement. Nous avons supposé que ce processus pouvait constituer une première étape d'activation dans la formation de nos azimines. Nous avons décidé d'ajouter dans le milieu réactionnel, en plus du Ts-N<sub>3</sub> et de l'AIP, 1 équivalent de DIAD en espérant observer une nouvelle réactivité avec cet azo qui conduirait éventuellement à la formation d'une nouvelle azimine.

Au bout de 48 heures d'irradiation de nouveaux produits sont formés en plus de l'azimine **A4**. L'analyse HPLC-HRMS du milieu réactionnel nous informe que les produits formés ne contiennent pas de soufre et donc *a priori* pas de groupement tosylo. Afin de s'affranchir des problèmes de séparation rencontrés, la manipulation a été reproduite en l'absence de Ts-N<sub>3</sub>. Après 40 heures d'irradiation, tout le DIAD et l'AIP sont consommés (Schéma 4.8).

Le produit formé **5'** a pu être isolé et caractérisé et sa structure confirmée par diffraction des rayons X (Figure 4.12 et Figure 4.13). Il s'agit du produit d' $\alpha$ -CH-amination de l'AIP. Un tétrazane **6'** ainsi que de l'azo réduit **7'** sont formés comme sous-produits. Leurs rendements respectifs n'ont pas été déterminés. De plus, aucune dégradation du photocatalyseur n'est constatée et PC2 est récupéré après purification.



Afin de s'assurer que la réactivité observée provient bien de la réaction photochimique entre ces deux azos, des études de contrôle ont été réalisées (Tableau 4.5). Le DIAD a été irradié seul avec de la lumière bleue en présence de PC2 pendant 5 jours. Aucune dégradation ni changement majeur ne sont détectés, seules des traces du tétrazane **6'** sont détectées. La réactivité observée provient donc bien de l'interaction AIP-DIAD. La réaction ne fonctionne pas en l'absence du photocatalyseur ni de lumière bleue (entrées 2 et 3). Lorsque qu'un équivalent de TEMPO est ajouté au milieu (entrée 4), le produit d' $\alpha$ -CH-amination **5'** n'est pas formé et seul le tétrazane **6'** est isolé avec un rendement d'environ 10 - 15%. Ce résultat suggère qu'un intermédiaire de type  $\text{C}^\bullet$  intervient dans le mécanisme. Nous n'avons pas réussi à identifier ni isoler le produit de piégeage au TEMPO. Deux autres azos dicarboxylates ont ensuite été testés. Le DEAD a fourni le produit **8'** avec un rendement de 19% (entrée 5), et sa structure a également été confirmée par DRX (Figure 4.14). **9'** est obtenu avec un rendement de 36% à partir du DTBAD (entrée 6).

**Tableau 4.5.** Etudes de contrôle et réactivités de divers azos dicarboxylates lors de la réaction d' $\alpha$ -CH-amination

Entrée	Azo dicarboxylate	Catalyseur	Lumière	Produit	Rendement
1	DIAD	PC2	LED bleue	5'	40%
2	DIAD	-	LED bleue	5'	0%
3	DIAD	PC2	-	5'	0%
4[a]	DIAD	PC2	LED bleue	5'	0%
5	DEAD	PC2	LED bleue	8'	19%
6	DTBAD	PC2	LED bleue	9'	36%

[a] Du TEMPO (1 éq.) est ajouté au milieu réactionnel

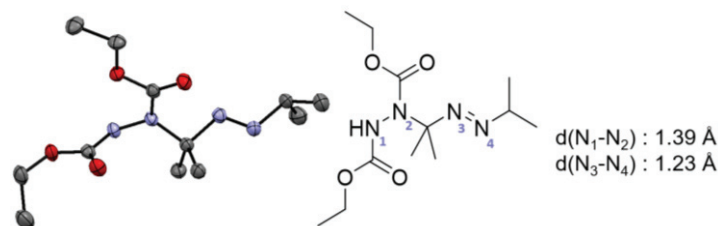


Figure 4.14. Structure DRX du produit 8'

Lorsque l'AIP est remplacé par l'ATB qui ne possède pas d'atome d'hydrogène en  $\alpha$ , aucune réactivité n'est observée avec le DIAD.

L' $\alpha$ -CH-amination de divers substrats y compris d'hétérocycles par des azos dicarboxylates *via* la formation de radicaux  $\alpha$ -aminoalkyles a déjà été rapportée dans la littérature.<sup>[45,46]</sup> Une proposition de mécanisme pour la formation de nos produits d' $\alpha$ -CH-amination est visible sur le Schéma 4.9. Le photocatalyseur à l'iridium serait généré dans son état excité suite à l'absorption d'un photon provenant de la lumière bleue. Ir<sup>III\*</sup> est un bon réducteur ( $E_{1/2(\text{IV/III}^*)} = -0.86 \text{ V versus ECS}$ ),<sup>[40]</sup> et lorsqu'il rencontre un azo dicarboxylate (DEAD,  $E_{1/2(\text{DEAD/DEAD}^-)} = -0.56 \text{ V versus ECS}$ ),<sup>[47]</sup> il pourrait lui donner un électron générant ainsi le radical anion correspondant. L'Ir<sup>IV</sup> formé est un puissant oxydant ( $(E_{1/2(\text{IV/III})} = +1.21 \text{ V versus ECS})$ ) qui pourrait être capable d'effectuer le transfert d'un électron avec l'AIP, régénérant ainsi l'Ir<sup>III</sup>. L'AIP oxydé pourrait transférer un proton au radical anion de l'azo dicarboxylate conduisant à la formation des espèces A et B. Le couplage radicalaire de A avec B conduirait au produit d' $\alpha$ -CH-amination. Lorsque du TEMPO est ajouté, l'espèce A pourrait être piégée, empêchant la formation du produit. La dimérisation de B peut expliquer la formation du tétrazane C. D pourrait quant à lui provenir d'un transfert d'un atome d'hydrogène entre B et l'AIP.





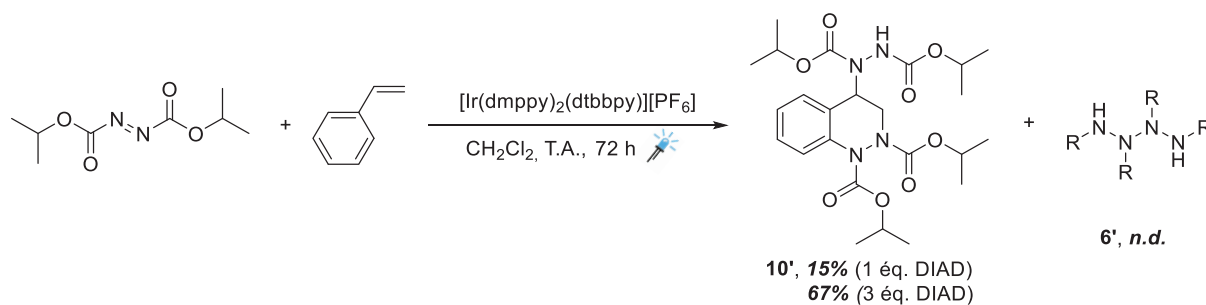
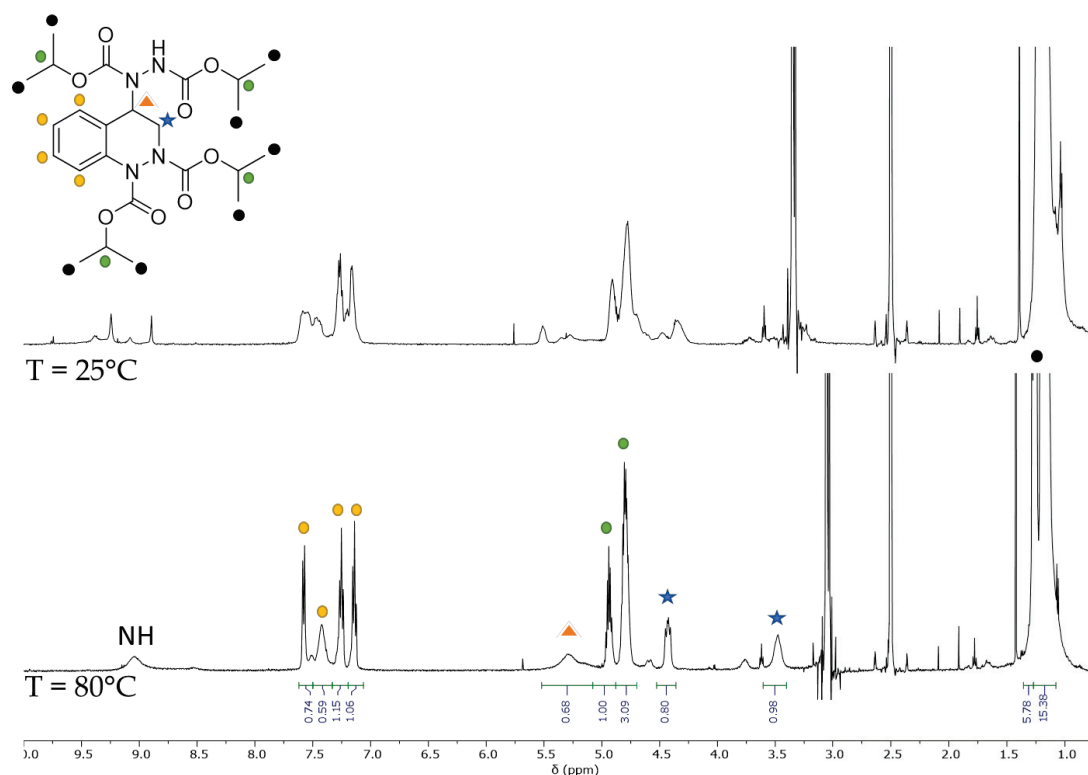


Schéma 4.10. Synthèse du composé 10'


 Figure 4.15. Spectres RMN  $^1\text{H}$  du produit 10' dans du DMSO- $d_6$  à 25 et 80°C

Divers composés diazoïques ont ensuite été étudiés et les résultats sont répertoriés dans le **Tableau 4.6**. Lorsque le DEAD est utilisé (entrée 2), **11'** est obtenu avec un rendement de 78% et sa structure a été confirmée par DRX (**Figure 4.16**). Le DTBAD a fourni **12'** avec un rendement légèrement inférieur (entrée 3). Le tétrazane **13'**, formé en faible quantité, a été isolé et une preuve de sa structure par DRX a été obtenue par évaporation lente d'une solution concentrée dans l'acétate d'éthyle (**Figure 4.16**). Les mesures réalisées sur la structure obtenue ont permis d'obtenir des valeurs d'angles de liaisons d'environ  $119^\circ$ , qui sont sensiblement identiques à celles des différents polyzanes synthétisés au laboratoire et caractéristiques d'une hybridation  $sp^2$ . C'est la première fois que nous isolons un tétrazane symétrique qui ne possède que des groupements Boc. Il pourrait être utilisé comme précurseur de tétrazétidine et la déprotection des groupements Boc pourrait conduire au  $\text{N}_4\text{H}_4$  recherché. Des études de la formation de ce tétrazane par photochimie pourraient être envisagées afin de le former en une seule étape et de manière sélective.

Le produit **14'** est obtenu avec un rendement similaire au DEAD. L'azo cyclique PTAD a montré la même réactivité et a conduit à l'obtention de **15'** avec 54% de rendement (entrée 5) ; aucun tétrazane n'est détecté avec le PTAD.

Tableau 4.6. Etude de divers composés diazoïques ; réactivité avec le styrène

Entrée	Azo (3 éq.)	Produit	Rendement
1	DIAD	10'	67%
2	DEAD	11'	78%
3	DTBAD	12'	57%
4	Dibenzyle azodicarboxylate	14'	75%
5	PTAD	15'	54%

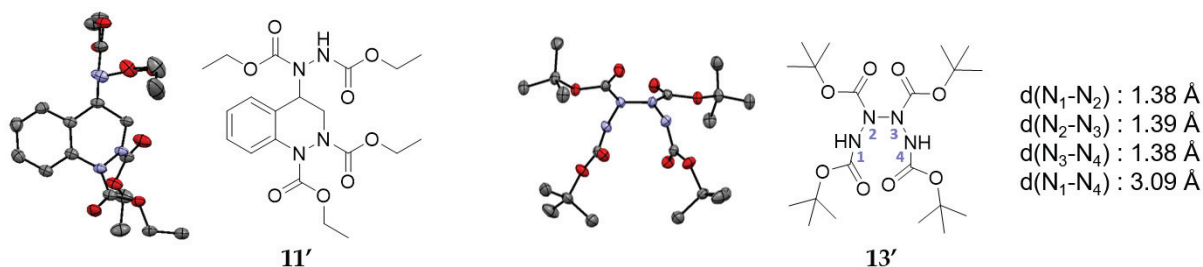
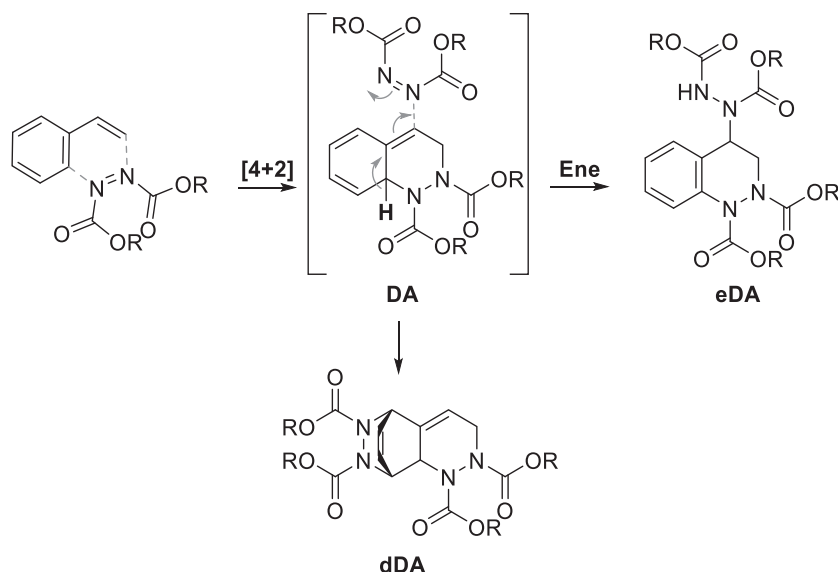


Figure 4.16. Structures DRX des composés **11'** et **13'**

Dans le but d'obtenir des informations concernant la formation de ces différents produits, des réactions de contrôle ont été effectuées. En l'absence de lumière bleue, **10'** est formé, indiquant que l'irradiation n'est pas nécessaire. Le rendement n'a malheureusement pas pu être quantifié en raison d'un problème survenu lors de la purification. En l'absence du photocatalyseur PC2, **10'** est également formé avec un rendement identique de 68%. Ces résultats nous informent que ni la lumière ni le catalyseur ne sont nécessaires dans ce processus. De plus, en l'absence de PC2 et lumière bleue, un nouveau sous-produit apparaît et le tétrazane **6'** est réduit à l'état de traces.

La réactivité de composés diazoïques avec des dérivés styréniques a été décrite dans la littérature. En 1926, Diels et Alder rapportent que deux molécules d'azo dicarboxylate s'additionnent sur le styrène pour fournir le composé eDA (Schéma 4.11).<sup>[48]</sup> La structure du produit est supposée et seule l'analyse élémentaire a été réalisée.

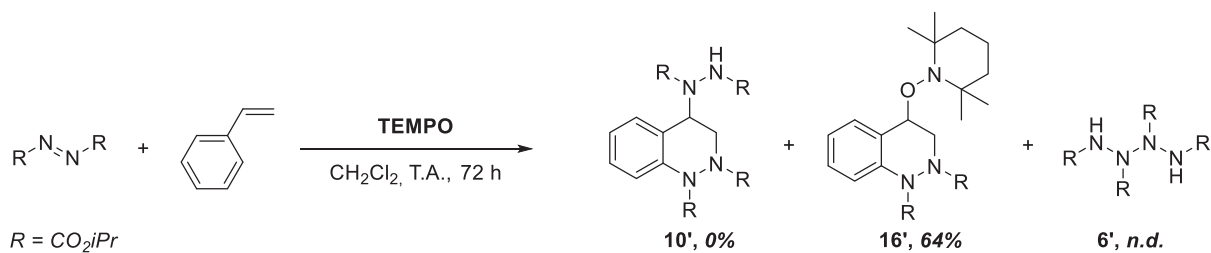
Les auteurs proposent la formation du composé eDA en deux étapes successives : une cycloaddition de type [4+2] pour former le produit de Diels-Alder, ou DA, suivie d'une réaction ène de ce substrat avec un deuxième équivalent d'azo. D'autres structures ont également été proposées par Weaver et Ingold en l'absence de techniques analytiques plus récentes.<sup>[49]</sup> Quelques années plus tard, Alder propose une autre structure qui doit également être considérée : il s'agit du produit de double Diels-Alder (dDA).<sup>[50]</sup> Nous avons donc, grâce à nos analyses et en particulier à la structure DRX, confirmé la formation de composés de type eDA.



**Schéma 4.11.** Réaction de Diels-Alder entre deux équivalents d'azo dicarboxylate et un équivalent de styrène

En 1972, Wagener *et al.* ont réétudié cette réaction avec le PTAD et montrent que le produit eDA est formé avec un ratio de 2:1 par rapport au produit dDA. La structure de ces produits est confirmée par analyse RMN et infrarouge.<sup>[51]</sup> Ainsi le sous-produit que nous avons observé correspond très probablement au produit de double Diels-Alder. De nombreuses tentatives dans le but d'isoler le produit DA ont été effectuées cependant aucune d'entre elles n'a abouti.<sup>[52]</sup>

Au vu de ces résultats, il semble cohérent que la réactivité que nous avons observée ne nécessite pas l'utilisation d'un photocatalyseur et de lumière bleue puisqu'il s'agit en réalité d'une réaction de Diels-Alder. Cependant, lorsque nous avons ajouté un équivalent de TEMPO au milieu réactionnel, la réaction est totalement inhibée (**Schéma 4.12**). Un produit de formule brute  $C_{25}H_{39}N_3O_5$  est isolé. La RMN concorde avec le produit **16'** qui provient du piégeage par le TEMPO. Le tétrazane **6'** est lui toujours présent.



**Schéma 4.12.** Ajout de TEMPO au milieu réactionnel

L'effet de l'inhibiteur radicalaire indique que la réaction ène a lieu dans une certaine mesure *via* un mécanisme radicalaire. Le comportement radicalaire des azos dicarboxylates, y compris dans certaines réactions ène, a été décrit dans la littérature.<sup>[53-56]</sup> Dans le cas de la polymérisation radicalaire auto-induite du styrène, les radicaux sont générés par la réaction entre le styrène et le dimère de styrène de type Diels-Alder (**Schéma 4.13**). Ce composé est très similaire à l'intermédiaire DA.<sup>[57]</sup>

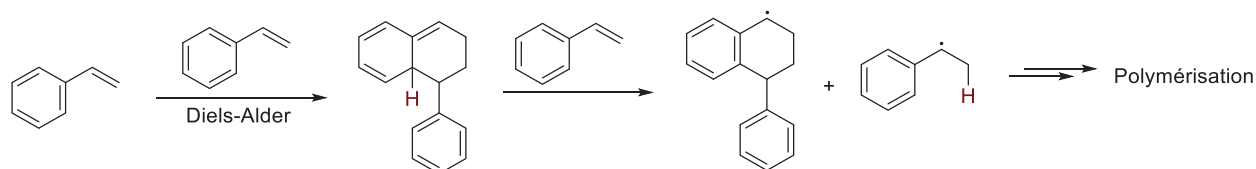


Schéma 4.13. Mécanisme d'initiation de la polymérisation spontanée du styrène d'après Mehnert<sup>[57]</sup>

Par analogie, nous proposons le mécanisme suivant pour la formation du composé **16'** :

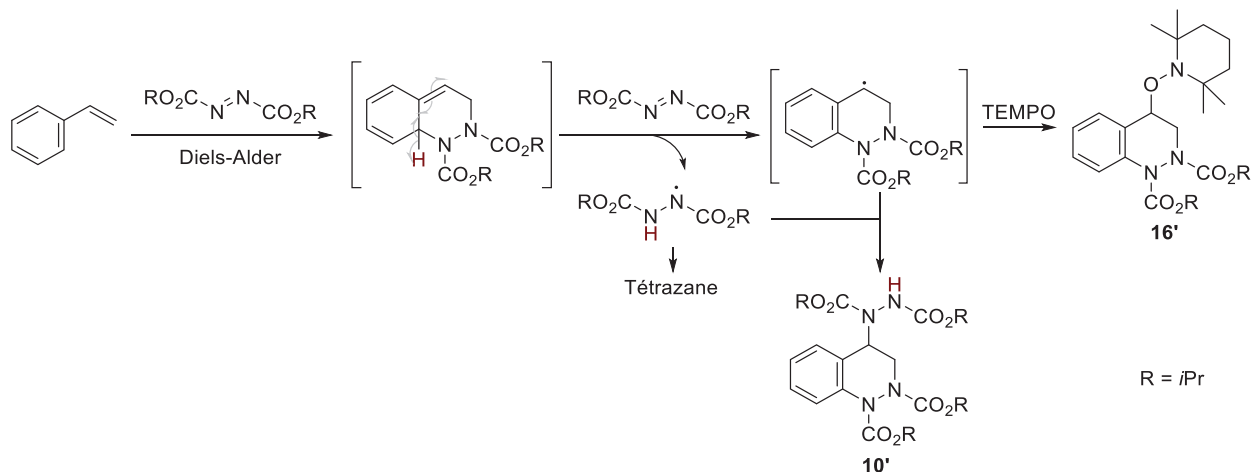


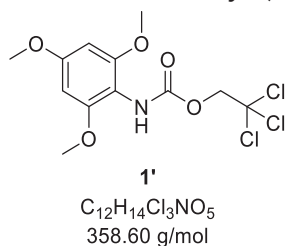
Schéma 4.14. Proposition de mécanisme pour la formation des produits **10'** et **16'**

Le styrène réagirait avec un premier équivalent de DIAD pour former le produit de Diels-Alder. Un transfert de l'atome d'hydrogène activé et réaromatation du composé conduit à la génération d'un radical stabilisé peut être piégé par du TEMPO ou former le composé **10'** par couplage avec le radical hydrazyle formé. Ce dernier peut également conduire au tétrazane par dimérisation ce que nous observons expérimentalement. La tendance des azos dicarboxylates à effectuer des réactions ène ou H-abstractions est connue.<sup>[54,58,59]</sup>



## IV. Partie expérimentale

### 2,2,2-trichloroéthyl (2,4,6-triméthoxyphényl)carbamate (1')



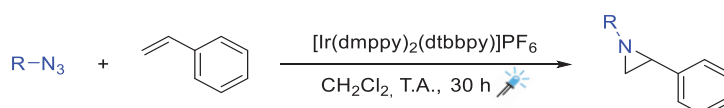
Ce produit (solide beige) est obtenu lors de la réaction du nitrène généré à partir du Troc-N<sub>3</sub> avec le 1,3,5-triméthoxybenzène employé comme étalon interne lors de la quantification du rendement des irradiations par RMN.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 6.14 (s, 2H, Ar-H), 6.02 (s br, 1H, NH), 4.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 9H, OCH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 160.2 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-OCH<sub>3</sub>), 156.7 (2C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-OCH<sub>3</sub>), 153.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 106.8 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>-NHR), 95.8 (C<sub>q</sub>, CCl<sub>3</sub>), 91.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 74.9 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 56.1 (2CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 358.0010 (calculé), 358.0009 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 379.9830 (calculé), 379.9828 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 736.9767 (calculé), 736.9767 (mesuré)

### IV.1. Synthèse d'aziridines

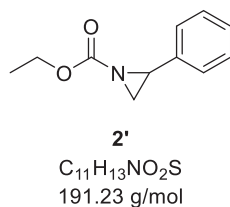
#### IV.1.A. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk de 10 mL inerté, sont ajoutés sous atmosphère inerte, le styrène (0.05 mL, 0.4 mmol, 1 éq.), le catalyseur PC2 (0.01 mmol, 0.025 éq.) et le dichlorométhane anhydre (1 mL, 0.4 M). L'azoture (2.0 mmol, 5 éq.) est ensuite ajouté à la solution. Le milieu est ensuite dégazé (*freeze-pump-thaw*) et irradié avec de la lumière bleue (LED 24 W, λ<sub>max</sub> = 467 nm) pendant 30 heures. Une fois la réaction terminée, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/acétate d'éthyle) pour donner l'aziridine correspondante.

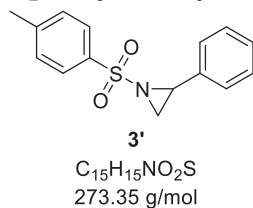


#### IV.1.B. Caractérisations

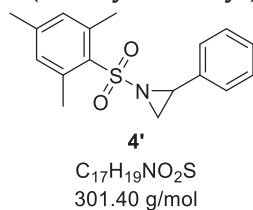
### éthyl 2-phénylaziridine-1-carboxylate (2')



Liquide jaune (**18%**) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.43 - 7.28 (m, 5H, H<sup>Ar</sup>), 5.60 (dd, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21 (dd, *J* = 12.7, 9.5 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 3.74 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 162.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 140.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.5 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.7 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 81.9 (CH, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 66.9 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.1 (CH<sub>2</sub>, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 14.5 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 192.1019 (calculé), 192.1017 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 355.1652 (calculé), 355.1652 (mesuré)

**2-phényl-1-tosylaziridine (3')**


Solide beige (31%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.87 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.31 - 7.16 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 3.78 (dd,  $J = 7.2, 4.5$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 2.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 2.43 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.39 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 144.8 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-SO_2R}$ ), 135.2 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-CH_3}$ ), 135.1 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}$ ), 129.9 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.7 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.4 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.1 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 126.7 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 41.2 (CH, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 36.1 (CH<sub>2</sub>, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 21.8 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 274.0896 (calculé), 274.0896 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 296.0716 (calculé), 296.0715 (mesuré) ;  $[2M+H]^+$   $m/z$  = 547.1720 (calculé), 547.1718 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 569.1539 (calculé), 569.1537 (mesuré)

**1-(mésitylsulfonyl)-2-phénylaziridine (4')**


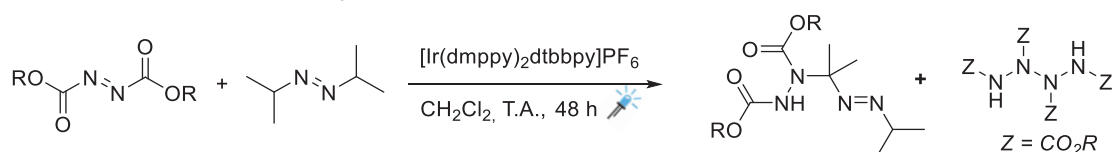
Solide blanc (40%)  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.34 - 7.17 (m, 5H,  $H^{Ar}$ ), 6.96 (s, 2H,  $H^{Ar}$ ), 3.79 (dd,  $J = 7.2, 4.4$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 2.99 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 2.73 (s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2.32 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 2.30 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>)  **$^{13}C$  RMN** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 143.3 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-SO_2R}$ ), 140.3 (2 $C_q$ ,  $C^{Ar-CH_3}$ ), 135.8 ( $C_q$ ,  $C^{Ar-CH_3}$ ), 132.7 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}$ ), 132.0 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.7 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 128.3 (CH,  $C^{Ar-H}$ ), 126.6 (2CH,  $C^{Ar-H}$ ), 40.1 (CH, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 35.8 (CH<sub>2</sub>, -NCH<sub>2</sub>CH-Ar), 23.2 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z$  = 302.1209 (calculé), 302.1205 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 324.1029 (calculé), 324.1022 (mesuré) ;  $[2M+H]^+$   $m/z$  = 603.2346 (calculé), 603.2343 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z$  = 625.2165 (calculé), 625.2158 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2919, 1604, 1315, 1160, 917, 773, 692 **T<sub>f</sub>** = 110.1 ± 0.1°C



IV.2. Synthèse de produits  $\alpha$ -CH-amination

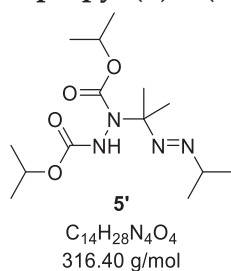
## IV.2.A. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk séché à l'étuve de 10 mL, sont ajoutés sous atmosphère inerte, l'azoisopropane (1.2 mmol, 1 éq.) et le catalyseur PC2 (0.03 mmol, 0.025 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (3 mL, 0.4 M). L'azo dicarboxylate (3.6 mmol, 3 éq.) est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est dégazé et irradié avec de la lumière bleue de 25 W ( $\lambda_{\max \text{ em}} = 467 \text{ nm}$ ) pendant 48 h. Le milieu réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/acétate d'éthyle) pour conduire au produit d' $\alpha$ -CH-amination correspondant. Le tétrazane symétrique est formé minoritairement.



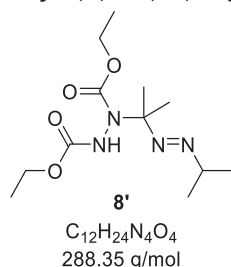
## IV.2.B. Caractérisations

## diisopropyl (E)-1-(2-(isopropylidiazenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (5')



Solide blanc (40%) **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.28 (s, 1H, NH), 4.81 (hept,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.70 (hept,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.62 (hept,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{N}=\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.54 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.27 - 1.04 (m, 21H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  et  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 156.2 ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 154.4 ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 86.7\* ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 68.5 (CH,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 68.1\* (CH,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.3 (CH,  $-\text{N}=\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.8\* ( $4\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.1 ( $2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}=\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 317.2183$  (calculé), 317.2191 (mesuré) ;  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 339.2003$  (calculé), 339.2015 (mesuré) ;  $[2\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 655.4113$  (calculé), 655.4133 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3251, 2978, 1746, 1715, 1373, 1281, 1241, 1109, 1081, 763 **UV** (EtOH)  $\lambda_{\max} = 204 \text{ nm}$  **DSC**  $T_{\text{i(onset)}} = 48.21^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{dec(onset)}} = 152.52^\circ\text{C}$  \*pic rotamère majoritaire

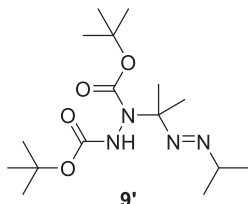
## diethyl (E)-1-(2-(isopropylidiazenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (8')



Solide blanc (19%) **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 9.44 (s, 1H, NH), 4.15 - 3.90 (m, 4H,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.63 (hept,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.56 (s, 3H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29 - 1.05 (m, 15H,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  et  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 156.5 ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 154.8 ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 86.7 ( $\text{C}_q$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 66.3 (CH,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 60.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.0 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 311.1690$  (calculé), 311.1681 (mesuré) ;  $[2\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 599.3487$  (calculé),

599.3481 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3235, 2975, 1746, 1716, 1516, 1375, 1321, 1273, 1239, 1084, 1052, 1019, 761 **UV** (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 204 nm **DSC**  $T_{\text{f(onset)}}$  = 64.15°C,  $T_{\text{dec(onset)}}$  = 154.95°C

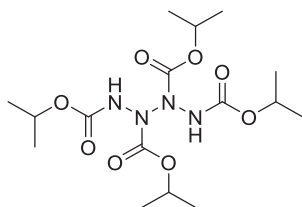
**di-tert-butyl (E)-1-(2-(isopropylidiazenyl)propan-2-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (9')**



**9'**  
C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  
344.46 g/mol

Solide blanc (**36%**) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 8.97 (s, 1H, NH), 3.61 (hept,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, -N=NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55 (s, 3H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41- 1.30 (m, 18H, *t*Bu), 1.22 - 1.07 (m, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 155.6 (2C<sub>q</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 86.4 (C<sub>q</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.0 (C<sub>q</sub>, -CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.2 (CH, -N=NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.1 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu), 27.8 (3CH<sub>3</sub>, *t*Bu) 25.3 (CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (2CH<sub>3</sub>, -N=NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 367.2316 (calculé), 367.2314 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 711.4739 (calculé), 711.4744 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2977, 1713, 1365, 1246, 1153, 1082 **UV** (EtOH)  $\lambda_{\text{max}}$  = 204 nm

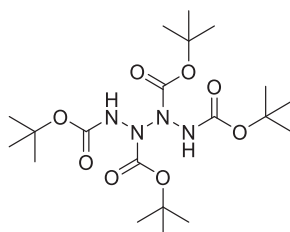
**Tétrazane 6'**



**6'**  
C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
406.44 g/mol

Solide blanc **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 7.19 (br s, 1H, NH), 6.96 (br s, 1H, NH), 5.09 - 4.83 (m, 4H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 - 1.14 (m, 24H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 72.5 (2CH), 70.2 (2CH), 22.1 (8CH<sub>3</sub>) Nous ne disposons malheureusement pas d'assez de produit pour discerner les carbones quaternaires des groupements Boc. **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 429.1956 (calculé), 429.1964 (mesuré)

**Tétrazane 13'**



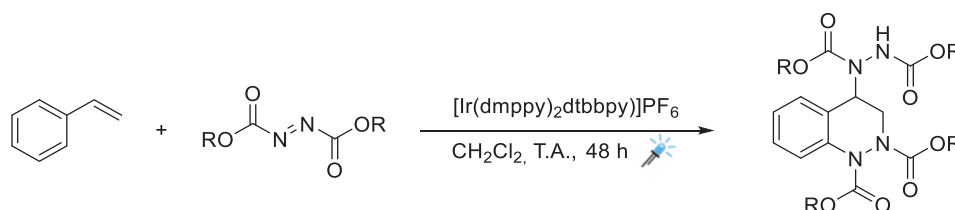
**13'**  
C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
462.54 g/mol

Solide blanc **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  7.31 (br s, 2H, NH), 1.40 (br s, 36H) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z$  = 485.2582 (calculé), 485.2579 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2978, 1714, 1367, 1333, 1241, 1149

## IV.3. Synthèse de produits de Diels-Alder

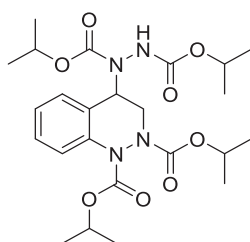
## IV.3.A. Procédure générale

Dans un tube de Schlenk séché à l'étuve de 10 mL, sont ajoutés sous atmosphère inerte, du styrène (0.4 mmol, 1 éq.), le catalyseur PC2 (0.01 mmol, 0.025 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (1 mL, 0.4 M). L'azo dicarboxylate (1.2 mmol, 3 éq.) est ensuite ajouté à la solution. Le mélange est dégazé (*freeze-pump-thaw*) et irradié avec de la lumière bleue ( $\lambda_{\max \text{ em}} = 467 \text{ nm}$ ) pendant 48 h. Le milieu réactionnel est ensuite purifié par chromatographie flash (SiO<sub>2</sub>, cyclohexane/acétate d'éthyle) pour conduire au produit correspondant. Des études de contrôles ont montré que ni le catalyseur à l'iridium ni la lumière bleue ne sont nécessaires pour former ces composés (voir section II.2 Réaction de Diels-Alder).



## IV.3.B. Caractérisations

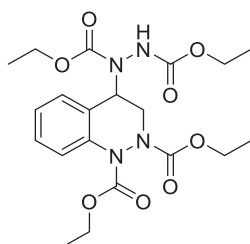
## Produit 10'



**10'**  
C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
508.57 g/mol

Solide blanc (67%) **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.04 (s, 1H, NH), 7.66 - 7.53 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.53 - 7.34 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.34 - 7.22 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.22 - 7.08 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.49 - 5.17 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.95 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.88 - 4.72 (m, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.52 - 4.38 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.58 - 3.42 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.31 - 1.23 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 - 1.06 (m, 18H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 155.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 154.3 (C<sub>q</sub>, C=O), 153.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.5 (C<sub>q</sub>, C=O), 138.2 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 127.9 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.5 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 124.3 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 121.6 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 70.0 (2CH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.5 (CH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.3 (CH, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.2 (CH, CHCH<sub>2</sub>), 44.1 (CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>), 21.2 (8CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 509.2606 (calculé), 509.2606 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 531.2425 (calculé), 531.2422 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2982, 1712, 1374, 1287, 1180, 1102

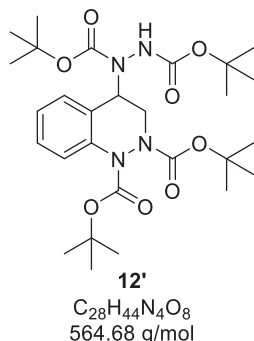
## Produit 11'



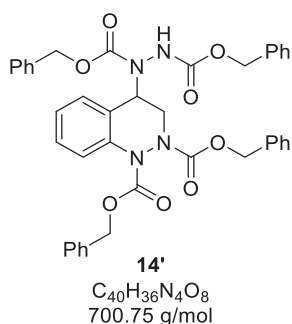
**11'**  
C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>  
452.46 g/mol

Solide blanc visqueux (78%) **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9.14 (s, 1H, NH), 7.64 - 7.51 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.51 - 7.35 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.35 - 7.22 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.22 - 7.10 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.46 - 5.28 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.53 - 4.37 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.31 - 4.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.17 - 3.96 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.61 - 3.46 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.21 - 1.09 (m, 9H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) = 156.0 (C<sub>q</sub>, C=O), 154.8 (C<sub>q</sub>, C=O), 154.1 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 138.1 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 128.0 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.1 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 124.5 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 121.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 62.2 - 60.5

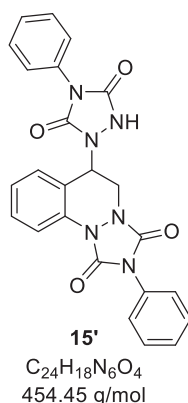
(4CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et CH, CHCH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>), 13.8 - 13.7 (4CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 453.1980 (calculé), 453.1988 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 475.1799 (calculé), 475.1805 (mesuré) ; [2M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 927.3706 (calculé), 927.3716 (mesuré)

**Produit 12'**


Solide blanc (57%) **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, 100°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 8.61 (s, 1H, NH), 7.62 - 7.50 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.50 - 7.32 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.32 - 7.17 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.17 - 7.05 (m, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.36 - 5.05 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.49 - 4.30 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.53 - 3.32 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 12H, *t*Bu), 1.41 - 1.36 (m, 27H, *t*Bu) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, 100°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 154.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 153.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.7 (C<sub>q</sub>, C=O), 151.5 (C<sub>q</sub>, C=O), 139.5 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 127.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.1 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 125.4 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 123.8 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 121.5 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 81.3 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 80.4 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 80.3 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 79.2 (C<sub>q</sub>, *t*Bu), 59.0 (CH, CHCH<sub>2</sub>) 43.9 (CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>), 27.6 - 27.1 (12CH<sub>3</sub>, *t*Bu) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 587.3051 (calculé), 587.3044 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 2978, 1713, 1367, 1251, 1151

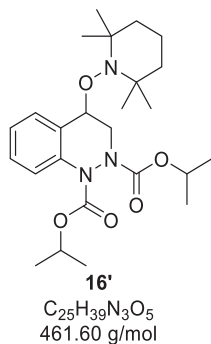
**Produit 14'**


Solide blanc visqueux (75%) **RMN** <sup>1</sup>H (500 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 9.48 (s, 1H, NH), (7.65 - 7.06 (m, 24H, H<sup>Ar</sup>), 5.49 - 5.37 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 5.29 - 4.96 (m, 8H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 - 4.46 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3.71 - 3.56 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (125 MHz, 80°C, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 156.1 - 151.4 (4C<sub>q</sub>, C=O), 138.1 - 134.9 (4C<sub>q</sub>, Ph), 128.2 - 126.8 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 124.9 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 124.8 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 121.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 68.2 - 65.7 (4CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph et CH, CHCH<sub>2</sub>), 53.6 (CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 701.2606 (calculé), 701.2604 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 732.2425 (calculé), 723.2423 (mesuré)

**Produit 15'**


Solide blanc (54%) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 10.79 (s, 1H, NH), 8.31 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 7.65 - 7.34 (m, 12H, H<sup>Ar</sup>), 7.24 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H<sup>Ar</sup>), 5.71 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.42 (dd, *J* = 13.2, 3.4 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.11 (dd, *J* = 13.2, 3.4 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>) **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) = 152.9 (C<sub>q</sub>, C=O), 152.4 (C<sub>q</sub>, C=O), 149.6 (C<sub>q</sub>, C=O), 147.0 (C<sub>q</sub>, C=O), 133.6 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 131.5 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 131.3 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 130.0 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.7 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 129.0 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.9 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.4 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 128.1 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.6 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 126.3 (2CH, C<sup>Ar</sup>-H), 124.0 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 118.5 (C<sub>q</sub>, C<sup>Ar</sup>), 115.4 (CH, C<sup>Ar</sup>-H), 51.1 (CH, CHCH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>) Les déplacements chimiques sont comparables à ceux de la littérature.<sup>[51]</sup> **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> *m/z* = 455.1462 (calculé), 455.1456 (mesuré) ; [M+Na]<sup>+</sup> *m/z* = 477.1282 (calculé), 477.1274 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm<sup>-1</sup>) = 1693, 1493, 1414, 1134

Produit **16'**



Solide incolore visqueux (**44%**) **RMN  $^1H$**  (300 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 7.93 - 7.06 (m, 4H,  $H^{Ar}$ ), 5.09 - 4.65 (m, 3H,  $CH(CH_3)_2$  et  $CHCH_2$ ), 4.60 - 4.32 (m, 1H,  $CHCH_2$ ), 3.79 - 3.36 (m, 1H,  $CHCH_2$ ), 1.66 - 0.74 (m, 30H,  $CH(CH_3)_2$  et  $CH_2CH_2CH_2$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) = 153.7 -152.7 ( $2C_q$ , C=O), 137.0 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}$ ), 133.1 (CH,  $C^{Ar}$ -H), 128.0 (CH,  $C^{Ar}$ -H), 125.1 ( $C_q$ ,  $C^{Ar}$ ), 124.5 (CH,  $C^{Ar}$ -H), 122.6 (CH,  $C^{Ar}$ -H), 74.9 - 68.9 (CH,  $CHCH_2$  et 2CH,  $CH(CH_3)_2$ ), 60.4 - 58.6 ( $C_q$ , TEMPO), 49.5 - 45.7 ( $CH_2$ ,  $CHCH_2$ ), 39.7 ( $2CH_2$ , TEMPO), 21.8 - 21.4 ( $4CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ), 20.4 - 19.9 ( $4CH_3$ , TEMPO), 16.7 ( $CH_2$ , TEMPO) **HRMS (ESI $^+$ )**  $[M+H]^+$   $m/z$  = 462.2962 (calculé), 462.2957 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z$  = 484.2782 (calculé), 484.2778 (mesuré)

## V. Références bibliographiques

- [1] P. Klàn, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds - From Concepts to Practice*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**.
- [2] B. Valeur, *Invitation à la fluorescence moléculaire*, De Boeck, **2004**.
- [3] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Springer US, Boston, MA, **1984**.
- [4] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [5] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
- [6] J. C. Scaiano, *J. Photochem.* **1973**, *2*, 81–118.
- [7] S. Protti, M. Fagnoni, D. Ravelli, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1516–1523.
- [8] L. Capaldo, D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056–2071.
- [9] D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176–1239176.
- [10] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [11] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [12] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.
- [13] T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532.
- [14] L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, in *Photochem. Photophysics Coord. Compd. II* (Eds.: V. Balzani, S. Campagna), Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**, pp. 143–203.
- [15] A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117.
- [16] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
- [17] J. W. Verhoeven, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2223–2286.
- [18] D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5803–5820.
- [19] M. A. Bryden, E. Zysman-Colman, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7587–7680.
- [20] D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836–850.
- [21] N. J. Turro, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 405–429.
- [22] N. J. Turro, *Molecular Photochemistry*, **1965**.
- [23] J. C. Koziar, D. O. Cowan, *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 334–341.
- [24] F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, *Chem* **2020**, *6*, 1888–1903.
- [25] F. Strieth-Kalthoff, C. Henkel, M. Teders, A. Kahnt, W. Knolle, A. Gómez-Suárez, K. Dirian, W. Alex, K. Bergander, C. G. Daniliuc, B. Abel, D. M. Guldi, F. Glorius, *Chem* **2019**, *5*, 2183–2194.
- [26] J. Zheng, W. B. Swords, H. Jung, K. L. Skubi, J. B. Kidd, G. J. Meyer, M.-H. Baik, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13625–13634.
- [27] A. Tröster, R. Alonso, A. Bauer, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7808–7811.
- [28] M. J. James, J. L. Schwarz, F. Strieth-Kalthoff, B. Wibbeling, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8624–8628.
- [29] Q. Q. Zhou, Y. Q. Zou, L. Q. Lu, W. J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586–1604.
- [30] E. P. Farney, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 793–797.
- [31] E. Brachet, T. Ghosh, I. Ghosh, B. König, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 987–992.
- [32] Y. Zhang, X. Dong, Y. Wu, G. Li, H. Lu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4838–4842.
- [33] D. B. Bagal, S.-W. Park, H.-J. Song, S. Chang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8798–8801.
- [34] S. O. Scholz, E. P. Farney, S. Kim, D. M. Bates, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2239–2242.
- [35] C. C. Wamser, R. T. Medary, I. E. Kochevar, N. J. Turro, P. L. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4864–4869.
- [36] H. Dürr, B. Ruge, in *Triplet States III*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, **1976**, pp. 53–87.
- [37] P. S. Engel, C. Steel, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 275–281.
- [38] E. F. V. Scriven, *Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*, Academic Press, **1984**.

- [39] A. V. Kuzmin, C. Neumann, L. J. G. W. van Wilderen, B. A. Shainyan, J. Bredenbeck, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 8662–8672.
- [40] K. Teegardin, J. I. Day, J. Chan, J. Weaver, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156–1163.
- [41] T. R. Blum, Z. D. Miller, D. M. Bates, I. A. Guzei, T. P. Yoon, *Science* **2016**, *354*, 1391–1395.
- [42] E. R. Welin, C. Le, D. M. Arias-Rotondo, J. K. McCusker, D. W. C. MacMillan, *Science* **2017**, *355*, 380–385.
- [43] A. E. Hurlley, Z. Lu, T. P. Yoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8991–8994.
- [44] S. Ha, Y. Lee, Y. Kwak, A. Mishra, E. Yu, B. Ryou, C.-M. Park, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2509.
- [45] Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16473–16477.
- [46] M. Usman, X.-W. Zhang, D. Wu, Z.-H. Guan, W.-B. Liu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1905–1928.
- [47] L. Ebersson, O. Persson, J. O. Svensson, A. Gumm, S. Larsen, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 1293–1300.
- [48] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1926**, *450*, 237–254.
- [49] C. K. Ingold, S. D. Weaver, *J. Chem. Soc. Trans.* **1925**, *127*, 378–387.
- [50] K. Alder, H. Niklas, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1954**, *585*, 97–114.
- [51] K. B. Wagener, S. R. Turner, G. B. Butler, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.* **1972**, *10*, 805–816.
- [52] Y. C. Lai, S. E. Mallakpour, G. B. Butler, G. J. Palenik, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4378–4381.
- [53] G. Ahlgren, B. Åkermark, J. Lewandowska, R. Wahren, G. Schroll, C. Altona, *Acta Chem. Scand.* **1975**, *29b*, 524–524.
- [54] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 556–577.
- [55] E. Fahr, H. Lind, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 372–384.
- [56] B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1065–1068.
- [57] P. Mehnert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 781–789.
- [58] F. Yoneda, K. Suzuki, Y. Nitta, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *32*, 727–729.
- [59] A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, W. R. Bowman, E. Mann, J. Parr, J. M. D. Storey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 95–98.

## **Chapitre 5 – Synthèse d'azimines en flux continu**





<b>CHAPITRE 5 – SYNTHÈSE D'AZIMINES EN FLUX CONTINU .....</b>	<b>187</b>
I. LA CHIMIE EN FLUX CONTINU .....	191
<i>I.1. Sécurité des opérations .....</i>	<i>191</i>
<i>I.2. Objectif principal .....</i>	<i>192</i>
<i>I.3. Systèmes multiphasiques .....</i>	<i>192</i>
I.3.A. Gaz-liquide .....	192
I.3.B. Solide-liquide .....	193
I.3.C. Liquide-liquide .....	193
<i>I.4. Reproductibilité et sélectivité .....</i>	<i>193</i>
<i>I.5. Agitation .....</i>	<i>194</i>
<i>I.6. Température .....</i>	<i>194</i>
<i>I.7. Photo et électrochimie .....</i>	<i>195</i>
<i>I.8. Résumé et digramme décisionnel batch vs flux .....</i>	<i>196</i>
II. MISE EN PLACE D'UN MONTAGE DE CHIMIE EN FLUX CONTINU .....	197
<i>II.1. Acheminement des réactifs et solvants .....</i>	<i>198</i>
<i>II.2. Zone de mélange .....</i>	<i>199</i>
<i>II.3. Réacteur .....</i>	<i>199</i>
<i>II.4. Zone de quench .....</i>	<i>200</i>
<i>II.5. Régulateur de pression .....</i>	<i>200</i>
<i>II.6. Collecteur .....</i>	<i>200</i>
<i>II.7. Zones optionnelles .....</i>	<i>200</i>
III. SYNTHÈSE D'AZIMINES EN FLUX CONTINU .....	201
<i>III.1. Mise place des conditions de flux .....</i>	<i>201</i>
<i>III.2. Quantité d'azoture de tosyle .....</i>	<i>203</i>
<i>III.3. Quantité de catalyseur .....</i>	<i>203</i>
<i>III.4. Modification du débit .....</i>	<i>204</i>
<i>III.5. Modification du temps de séjour .....</i>	<i>204</i>
<i>III.6. Amélioration du montage d'irradiation .....</i>	<i>205</i>
<i>III.7. Montée en échelle .....</i>	<i>206</i>
<i>III.8. Synthèse des azimines A8, A10 et A12 .....</i>	<i>209</i>
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	210
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	211



Suite à l'étude du chapitre 3, il est maintenant possible d'accéder à un grand nombre d'azimines par photochimie en lumière visible. L'objectif de cette thèse étant l'accès à des systèmes cycliques strictement azotés, nous souhaitons étudier leur cyclisation en triaziridines. Pour cela, une quantité importante de substrat à cycliser est nécessaire. Pour y parvenir, la synthèse de ces azimines sera transposée et optimisée en flux continu.

### I. La chimie en flux continu

La chimie en flux continu, ou chimie en flux, consiste à réaliser des synthèses dans des tubes traversés par le milieu réactionnel en mouvement. Elle diffère de la chimie en mode discontinu classique en réacteur fermé (ou chimie en *batch*) qui s'effectue dans un réacteur suivie des différentes étapes de traitement et purification.<sup>[1-3]</sup>

Ces dernières années, cette technologie a reçu un intérêt grandissant avec la parution de nombreux articles.<sup>[1,3,4]</sup> La chimie en flux continu n'est cependant pas un concept récent – en effet, depuis une centaine d'années le traitement en flux continu à grande échelle a été utilisé dans l'industrie pétrochimique – mais la vaste majorité des publications du domaine provient du monde académique et son utilisation dans l'industrie demeure principalement limitée aux domaines de la pharmaceutique et de la chimie de spécialités.<sup>[3]</sup>

Bien que la chimie en flux offre de nombreux avantages, il est néanmoins important de déterminer si cette technologie permet l'intensification ou l'optimisation de diverses conditions de réaction avant son utilisation. En effet, les coûts financiers et temporels liés à la mise en place de certains procédés l'emportent parfois sur les avantages que la chimie en flux continu peut offrir. Ainsi, pour exploiter au mieux les avantages du flux continu, il est important de connaître quelques principes de base de cette chimie et les améliorations qui peuvent être apportées grâce à cette méthode.<sup>[1,2]</sup>

#### I.1. Sécurité des opérations

L'augmentation de la sécurité de fonctionnement de diverses réactions dangereuses est l'un des principaux arguments pour l'utilisation de la chimie en flux continu. En effet, les risques liés à la manipulation de matières premières dangereuses, réactions sous pression ou thermiquement instables peuvent être diminués et maîtrisés en flux. L'utilisation de micro ou mésoréacteurs de très petites dimensions (diamètre interne < 1 mm et de 1-6 mm respectivement), permet un travail exploratoire sur de petites quantités, réduisant ainsi les risques d'exposition pour le manipulateur. C'est notamment le cas des réactions impliquant des intermédiaires dangereux, tels que les sels de diazonium ou les azotures.<sup>[5,6]</sup> Par conséquent, la quantité de produits dangereux est maintenue à un faible niveau et les risques de sécurité associés à ces substances peuvent être minimisés.<sup>[1,2,4,7,8]</sup> De plus, les échanges thermiques sont plus rapides et plusieurs étapes de réaction et de purification peuvent être combinées en un seul processus de flux continu. Ainsi, en raison de la sécurité accrue, les réactions qui sont impossibles ou fortement déconseillées à réaliser en *batch* sont désormais accessibles en flux.<sup>[1,2,7]</sup>

## I.2. Objectif principal

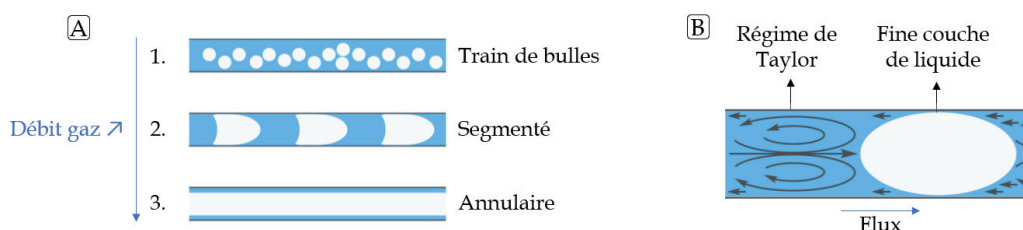
L'objectif immédiat d'un projet doit être pris en considération. Pour de nouvelles réactions exploratoires, il est plus pratique d'étudier différents réactifs, solvants ou additifs en *batch*. En effet, toutes ces variables peuvent être testées simultanément, alors qu'elles doivent se faire séquentiellement en flux. Une exception peut cependant être observée pour l'utilisation de réactifs coûteux (difficiles à obtenir ou chers) où l'utilisation de microréacteurs permet de travailler sur des quantités plus faibles. Les optimisations du temps ou de la température de réaction sont généralement plus faciles en flux car ces paramètres peuvent facilement être modifiés et contrôlés de manière très précise.<sup>[2,7]</sup>

## I.3. Systèmes multiphasiques

Les réactions multiphasiques sont très courantes en chimie et impliquent la combinaison de deux ou plusieurs phases non miscibles. Pour qu'une réactivité souhaitée soit observée, la conception du réacteur est importante pour obtenir un mélange de phases efficace. Généralement, les réacteurs microfluidiques augmentent les rapports surface/volume en raison de la taille réduite du réacteur. Dans les réactions multiphasiques, la surface interfaciale joue un rôle important dans le transfert de masse, qui peut limiter la vitesse d'une réaction. Pour cette raison, ces systèmes ont tendance à surpasser leurs homologues *batch* et de nombreuses réactions multiphasiques sont réalisées en flux continu.<sup>[1,2,4,5]</sup>

### I.3.A. Gaz-liquide

En général, les réactions impliquant un réactif gazeux en flux continu surpassent les réactions en *batch*. Pour ces mélanges gaz-liquide, trois types d'écoulement sont généralement observés dans les microréacteurs : écoulement à train de bulles, écoulement segmenté ou à poches et écoulement annulaire (Figure 5.1. A). Ces régimes sont influencés par les débits, les viscosités et propriétés du tuyau. La plupart des réacteurs (diamètre interne = 0.25 – 0.75 mm) présentent un écoulement segmenté (2).



**Figure 5.1. A.** Régimes d'écoulement communément observés pour des mélanges gaz-liquide en flux continu à débit constant de liquide. **B.** Régime de Taylor observé dans le cas d'un écoulement segmenté gaz-liquide d'après Seeberger<sup>[2]</sup>

Les réactifs gazeux présentent certes l'avantage d'être très économiques en atomes mais ont tendance à être utilisés en large excès en raison d'une mauvaise zone interfaciale. Un mauvais mélange entre les deux phases peut entraîner des temps de réaction prolongés et rendre les processus excessivement lents. Les systèmes microfluidiques permettent d'éliminer l'espace mort, d'augmenter la surface interfaciale et le transfert de masse de 2 ordres de grandeur.

Dans le cas des écoulements segmentés, les phases liquide et gazeuse adoptent une certaine géométrie (**Figure 5.1. B**). Ce phénomène est appelé régime de Taylor : des tourbillons circulaires sont créés et provoquent une puissante agitation qui intensifie le transfert de masse d'une phase à l'autre. Un film mince de liquide sépare alors le gaz de la paroi du réacteur. Dans le cas d'une réaction photochimique, ce film mince recevra une très haute intensité de photon et les vitesses de réaction pourront être localement très élevées. L'agitation créée par le régime de Taylor permet de renouveler cette fine couche par circulation du fluide.

### I.3.B. Solide-liquide

Les réactions hétérogènes impliquant des solides et des liquides sont particulièrement attrayantes en raison de la facilité de séparation à la fin de la réaction. Néanmoins, une réaction en *batch* est plus appropriée lorsque qu'un précipité déplace favorablement l'équilibre d'une réaction jusqu'à conversion complète. En effet, les précipitations en flux continu conduisent généralement à des bouchages au niveau de diverses zones du montage et peuvent causer des surpressions. Bien que certaines astuces soient utilisées pour éviter la formation d'un bouchon solide (bain à ultrasons), il n'existe pas de solution universelle à ce problème et la mise en œuvre de réactions solide-liquide en flux demande une expérience plus élevée en ingénierie. De même, l'introduction de suspensions contenant des réactifs insolubles dans le milieu réactionnel reste un défi majeur et le *batch* est préféré pour plus de praticité.

Pour des réactions utilisant des *catalyseurs hétérogènes*, la chimie en flux continu est à privilégier. L'utilisation de réacteurs à lits fixes catalytiques simule une charge en catalyseur élevée, réduisant les temps de réaction. La majorité des réactions de catalyse hétérogène effectuées en flux sont les réactions d'hydrogénation faisant intervenir un système triphasique gaz-liquide-solide.<sup>[9]</sup>

### I.3.C. Liquide-liquide

Les écoulements *laminaires* ou *segmentés* sont les plus souvent décrits pour ces réactions biphasiques en flux continu. Le flux laminaire est observé lorsque les phases parallèles (interface longitudinale) en contact ne se mélangent pas. La plupart des réacteurs présenteront un écoulement segmenté (diamètre interne > 0.25 mm), souvent obtenu à l'aide d'un mélangeur en T. Comme pour les systèmes biphasiques gaz-liquide, l'utilisation de la chimie en flux dans le cas d'un mélange liquide-liquide immiscible permet de maximiser la surface interfaciale et ainsi augmenter l'efficacité du transfert de masse d'une phase à l'autre et ainsi diminuer le temps de réaction.

## I.4. Reproductibilité et sélectivité

Un contrôle précis de plusieurs paramètres tels que l'agitation ou la température peuvent avoir une influence considérable sur la sélectivité et la reproductibilité d'une réaction. De manière générale, il est admis que l'utilisation de microréacteurs permet d'augmenter sensiblement la sélectivité d'une réaction. Cela peut être expliqué par les différents phénomènes améliorés comme le transport de masse, de chaleur ou de photon dans le cas

d'une réaction photochimique. Ces avantages sont directement liés à l'augmentation du rapport surface/volume dans les microtubes.<sup>[1,2,7]</sup>

En *batch*, le temps de réaction est défini par la durée de séjour des réactifs dans le contenant. En revanche, en flux continu, le temps de réaction est appelé temps de séjour et est défini par le temps moyen que les réactifs passent dans le réacteur. Par conséquent, le temps de séjour est lié au débit. Si une zone de *quench* est située en sortie de réacteur (voir ci-dessous), les temps de réaction peuvent être contrôlés avec précision. Il est ainsi possible d'éviter des réactions secondaires (par exemple, la dégradation du composé suite à une exposition prolongée de lumière) en minimisant le temps passé dans la zone de réaction.<sup>[1,2,7]</sup>

### I.5. Agitation

L'agitation a souvent une grande influence sur la conversion et la sélectivité des réactions. Par conséquent, l'impact de l'agitation sur une réaction est un point clé à aborder au moment du développement d'une réaction (*batch vs flux*).<sup>[1,2,5]</sup>

Pour les réactions qui ont lieu plus rapidement que le transfert de masse, l'homogénéité de la solution n'est pas atteinte et des gradients de concentration apparaissent au sein du système. Ces gradients ont généralement des effets néfastes sur la sélectivité de la réaction, *via* la formation de sous-produits. Ces problèmes de sélectivité sont généralement résolus en abaissant la température de réaction car cela ralentit significativement la cinétique de réaction. Cependant, l'efficacité de l'agitation en flux permet d'effectuer ces réactions à des températures plus élevées que dans les équipements *batch* conventionnels. Les réacteurs tubulaires ont intrinsèquement des temps de diffusion beaucoup plus courts et peuvent fournir une meilleure agitation qu'en *batch*. Lorsqu'une réaction est extrêmement rapide, des mélangeurs spécialisés peuvent être utilisés pour atteindre une homogénéité rapide et ainsi réduire les gradients de concentration qui peuvent être préjudiciables. Ainsi, la vitesse d'une réaction est un critère pour le choix du développement d'un procédé en flux ou non.

### I.6. Température

La maîtrise de la température en flux continu présente de nombreux avantages ; elle permet principalement d'améliorer la vitesse d'une réaction et/ou la sélectivité de celle-ci.<sup>[2,5]</sup>

De manière générale, les réactions lentes à température ambiante peuvent être accélérées en augmentant la température. Cela est dû au fait que la vitesse d'une réaction est reliée à la température selon la loi d'Arrhenius. Pour les réactions qui durent moins de 48 h à température ambiante, il n'y a pas de grand intérêt à recourir à la chimie en flux puisqu'un chauffage modéré (< 80°C) peut réduire les temps de réaction à moins d'une heure (Tableau 5.1) si les réactifs ou solvants le supportent. Cependant, des températures plus élevées sont nécessaires pour les réactions lentes qui durent plus d'une semaine (> 172 h) à température ambiante. Chauffer un mélange réactionnel à une température plus élevée en *batch* (reflux) nécessite des solvants à haut point d'ébullition. Cela limite non seulement les choix de solvants, mais peut aussi compliquer les étapes de traitement et purification.

**Tableau 5.1.** Temps de réaction en fonction de la température<sup>[2]</sup>

T (°C)	Durée (h/min/s)				
20	1	4	12	48	172
80	56	2	11	45	3
120	4	14	42	3	10

La transposition de ces réactions en flux à haute pression et haute température permet non seulement d'utiliser des solvants à point d'ébullition inférieur mais également de supprimer l'espace mort ce qui assure le maintien d'une concentration uniforme en réactifs tout en s'avérant plus sûr.

Lors de réactions exothermiques, la chaleur produite par la réaction augmente la température du milieu, augmentant ainsi la vitesse de la réaction. Cette élévation de température peut conduire à la formation de sous-produits, l'ébullition rapide du solvant, voire à un emballement. Les petites dimensions des réacteurs tubulaires permettent un transfert de chaleur plus efficace en raison d'une plus grande surface d'échange disponible. Ce contrôle plus précis de la température permet une meilleure sélectivité puisque les réactions secondaires, proches énergétiquement de la réaction souhaitée, peuvent être réduites ou éliminées. Ainsi, toute réaction où la température a un effet sur la sélectivité justifie une mise en place du flux continu.

## 1.7. Photo et électrochimie

La photo et l'électrochimie ont connu un regain d'intérêt ces dernières années en tant que moyen de synthèse durable. Ces méthodes utilisent des réactifs « sans empreinte » sous la forme de photons ou d'électrons et profitent également de l'utilisation de microréacteurs. La synthèse de quantités préparatives s'avère être bien plus pratique et reproductible et combinées aux autres avantages vu précédemment, ces réactions s'avèrent particulièrement attrayantes.<sup>[2]</sup>

Les réactions de photochimie reposent en général sur l'absorption de photons par des substrats tels que des photocatalyseurs. Ces substances peuvent agir comme filtres sur la lumière incidente réduisant l'intensité lumineuse transmise au reste du mélange réactionnel.<sup>[1,2,4,10,11]</sup>

D'après la loi de Beer-Lambert ( $A = -\log T = \epsilon cl$ ), la distribution du rayonnement ne sera pas uniforme dans un réacteur en raison des effets d'absorption. Selon cette loi, la transmittance de la lumière ( $T$ ), ou pourcentage de lumière transmise par l'échantillon, diminue de façon exponentielle avec la distance de la source lumineuse.

Pour illustrer comment l'atténuation de la lumière affecte une réaction, le pourcentage de transmission d'un photocatalyseur couramment employé en photochimie,  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  **PC3**, a été tracé en fonction de la longueur du trajet parcouru par la lumière à différentes concentrations (**Figure 5.2**). Pour une concentration classique de catalyseur (2.5 mM), moins de 0.1% de la lumière est transmise sur une longueur de 0.1 cm à partir du point d'incidence



lumière. Cela signifie que dans un flacon de 1 cm, la majorité du mélange réactionnel n'est pas irradié. En réduisant la concentration du catalyseur d'un ordre de 10 (0.25 mM), seul environ 1% de la lumière incidente est transmise au centre du contenant. Cependant, une diminution de la concentration du catalyseur diminue également la vitesse de réaction.

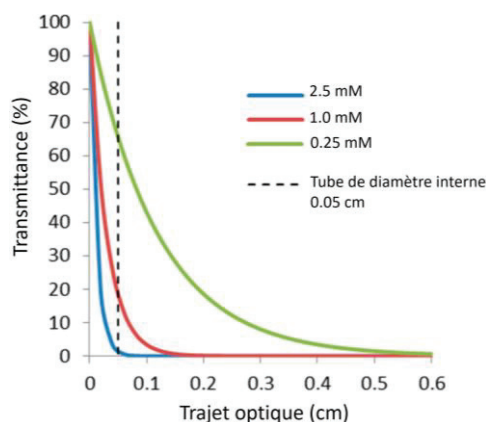


Figure 5.2. Transmittance en fonction du trajet parcouru par la lumière pour une solution de  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  dans le méthanol ( $\epsilon = 14600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). La ligne en pointillé représente un tube de diamètre interne de 0.05 cm.<sup>[2]</sup>

Pour un réacteur *batch* standard (diamètre interne > 1 cm), l'intensité lumineuse diminue considérablement en s'éloignant des parois, ce qui entraîne une irradiation non uniforme du milieu et des réactions lentes ou tout au moins limitées par la diffusion des espèces réactives. Une irradiation prolongée des produits formés peut conduire à leur dégradation impactant le rendement et la sélectivité. Cette décroissance lumineuse pose de sérieux problèmes, en particulier pour la montée en l'échelle d'une réaction. L'utilisation de microréacteurs tubulaires (diamètre interne < 1 mm) permet la transmission d'un flux de photons plus important et homogène. Par conséquent, les temps de réaction sont plus courts et moins de produits secondaires sont formés des suites d'une irradiation excessive.

### I.8. Résumé et digramme décisionnel *batch vs flux*

Ainsi, les avantages de la chimie en flux continu sont nombreux. Cette technologie permet de réduire et contrôler les temps de réaction, augmenter les sélectivités et rendements, réaliser des montées en échelles sur volumes variables et flexibles ou encore mettre en œuvre des réactions qui ne peuvent pas être réalisées dans des conditions classique de *batch* (haute température/pression). Les avantages comprennent également une augmentation de la sécurité de fonctionnement et la possibilité de manipulation de produits dangereux ou d'intermédiaires instables. Cette chimie permet également une automatisation plus simple avec possibilité de surveillance et d'analyse à distance. Des réactions multi-étapes peuvent également être réalisées sans avoir à isoler les différents intermédiaires.<sup>[1-5,7]</sup>

A la vue des observations précédentes, plusieurs généralisations peuvent être faites pour déterminer le rapport coût-bénéfice de la mise en place d'une expérience en flux continu. Un digramme décisionnel a ainsi été proposé par Seeberger (Figure 5.3).<sup>[2]</sup>

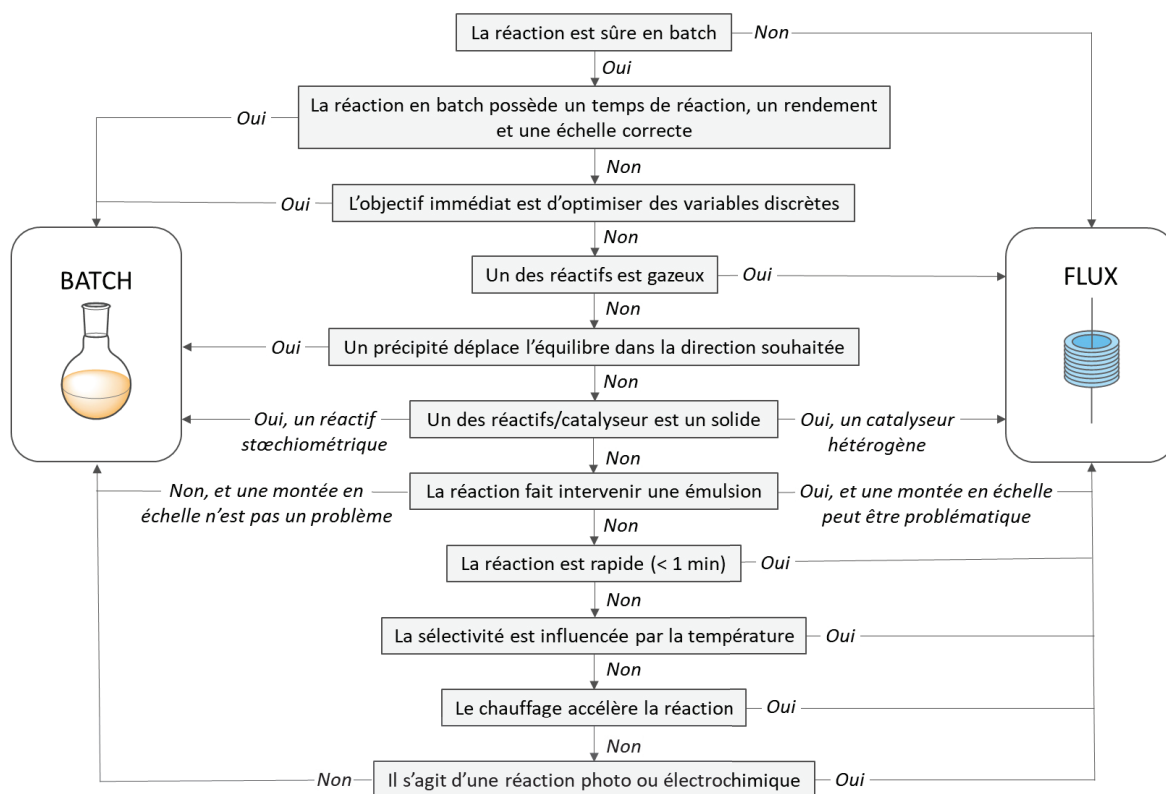


Figure 5.3. Diagramme décisionnel pour la chimie en flux continu d'après Seeberger<sup>[2]</sup>

## II. Mise en place d'un montage de chimie en flux continu

Une fois qu'il a été déterminé que la chimie en flux continu présente un avantage pour une réaction d'intérêt, l'installation du montage de flux peut être réalisée. Bien que des dispositifs commerciaux existent, la majorité des réacteurs sont élaborés au laboratoire.

Un montage de flux classique peut être divisé en six zones distinctes : acheminements des réactifs/solvants, zone de mélange, réacteur, zone de *quench*, régulateur de pression, zone de collecte et éventuellement une zone d'analyse et de purification (Figure 5.4). Toutes ces parties peuvent être interchangeables et copiées ce qui permet de créer un nombre infini de possibilités pour la synthèse multi-étapes de divers composés.<sup>[2]</sup>

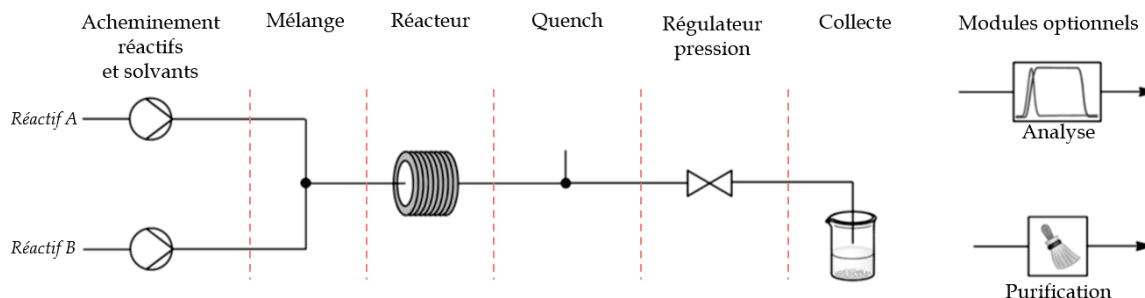


Figure 5.4. Différentes zones constituant un montage standard de chimie en flux continu d'après Seeberger<sup>[2]</sup>

Afin de connecter ces différents modules entre eux, une connectique adaptée doit être choisie. Les différentes parties (tubes) sont connectées entre elles à l'aide d'écrous ou férules (généralement identiques à ceux utilisés en HPLC).

La compatibilité du matériau du tube avec les réactifs ou sa résistance à la pression doivent être considérées. En général, pour les faibles et moyennes températures et pressions, les tubes en polymères perfluorés inerte (PTFE, PFA et FEP) sont adéquats (Tableau 5.2). C'est l'épaisseur de la paroi qui détermine la résistance du matériau. Les réactions sous haute pression nécessitent des matériaux plus résistants tels que l'acier inoxydable (AI). Pour les réactions photochimiques sous irradiation UV-vis, le FEP se montre idéal en raison de ses excellentes propriétés de transmission.<sup>[1,2]</sup>

Tableau 5.2. Gamme d'applications et longueur d'onde limite de différents matériaux<sup>[2]</sup>

	PTFE	PFA	FEP	AI
Faible T/p (< 50°C, < 5 bar)	✓	✓	✓	✓
Moyenne T/p (< 150°C, < 20 bar)	○	○	○	✓
Haute T/p (> 150°C, > 20 bar)	✗	✗	✗	✓
UV-vis	○	○	✓	✗
Réactif corrosif	✓	✓	✓	○
Longueur d'onde limite <sup>[a]</sup> (nm)	± 200	± 180	± 180	-

✓ = ok pour utilisation ; ○ = quelques problèmes ; lire la notice fournisseur ; ✗ = pas adapté [a]  $\lambda_{\text{lim}}$  à 50% de transmittance

## II.1. Acheminement des réactifs et solvants

Un contrôle précis de l'acheminement des réactifs est important en flux continu. Cela permet de réguler le temps de séjour mais également la stœchiométrie si deux voies ou plus sont combinées dans l'unité de mélange. Pour les gaz, une bouteille peut être directement connectée au montage à l'aide d'un régulateur de pression. Concernant l'ajout de solides, cette méthode est souvent évitée et n'est pas recommandée en flux car difficile à mettre en œuvre. La majorité des montages de flux continu comprend au moins une unité d'acheminement de liquides. En fonction du débit souhaité, de la pression et de la nature de la phase liquide, trois types de pompes existent.<sup>[2]</sup>

Les *pompes HPLC* sont communément utilisées pour des réactions à basse et moyenne pression et permettent de travailler avec un débit supérieur à 0.1 mL min<sup>-1</sup>. Ces pompes ne sont pas conseillées lorsque des solvants volatils tels que Et<sub>2</sub>O ou CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sont utilisés.

Lorsque des débits inférieurs sont requis, une *pompe à seringue* (de type pousse seringue) peut être utilisée pour les faibles et moyennes pressions. Ces pompes injectent une quantité prédéfinie de liquide, ce qui limite la durée et l'échelle des opérations. Des versions plus développées de ces pompes sont constituées de deux seringues indépendantes dont l'une délivre la phase liquide tandis que la seconde est simultanément en cours de remplissage. Une fois que la « seringue d'injection » est vide, le rôle des deux seringues est inversé, permettant ainsi un fonctionnement continu. Comme pour les pompes HPLC, les pompes à seringues sont en contact direct avec les réactifs et des problèmes d'encrassement ou blocage peuvent survenir en raison de l'apparition de précipités.

Afin d'éviter ces problèmes, des  *pompes péristaltiques*  peuvent être utilisées puisque le mouvement d'un rotor central qui appuie sur un tube flexible permet de pomper des suspensions.

Les substrats sont généralement directement pompés dans un contenant adapté (ballon, erlenmeyer, flacon). Lorsque de petites quantités sont utilisées ou lorsque certains réactifs sont sensibles à l'humidité ou à l'oxygène, des boucles d'injection peuvent être installées en utilisant une vanne à 6 voies par exemple, qui crée une dérivation du flux d'écoulement entraîné par la pompe et pour introduire l'échantillon.

## II.2. Zone de mélange

Dans de nombreux cas, un connecteur en forme de Y ou de T est utilisé afin de combiner deux ou plusieurs fluides. Cela est adapté à des réactions lentes qui ne sont pas améliorées par un mélange rapide. Si un mélange rapide est nécessaire, comme pour les réactions impliquant des espèces réactives,<sup>[12]</sup> des unités de micromélange spécialisées doivent être utilisées afin de réduire le temps de mélange.<sup>[2]</sup>

## II.3. Réacteur

Le réacteur est la zone du montage dans laquelle se déroule la réaction. Il existe 3 grandes familles de réacteurs : les réacteurs puce, les réacteurs bobine ou tubulaires et les réacteurs à lits fixes.<sup>[2]</sup>

Les  *réacteurs puce*  possèdent d'excellentes caractéristiques en termes de transfert de chaleur en raison de leur très grand ratio surface/volume. Néanmoins, ils présentent un faible débit et ont rapidement tendance à se boucher.

Les  *réacteurs bobine*  représentent l'alternative bon marché des réacteurs puce et sont généralement construits à l'aide de tubes commercialement disponibles. Ces tubes sont fabriqués en polymères inertes perfluorés ou en acier inoxydable. Ils ont généralement un diamètre externe de 1/8'' ou 1/16'' (3.18 ou 1.59 mm) et des diamètres internes variables. Dans le cas de réactions photochimiques, la source lumineuse peut être placée soit à l'intérieur de la bobine, soit à l'extérieur pour fournir une irradiation homogène avec une surface maximum (Figure 5.5).

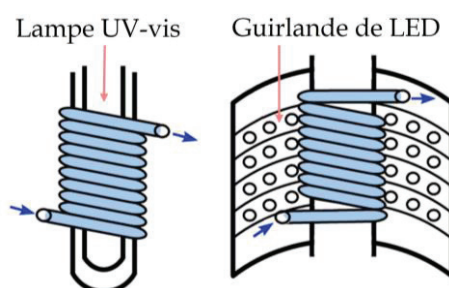


Figure 5.5. Réacteur bobine en photochimie en flux continu d'après Noël<sup>[4]</sup>

Les  *réacteurs à lits fixes*  sont utilisés en flux continu lorsqu'une réaction fait intervenir un catalyseur ou un réactif hétérogène. Pour tous ces réacteurs, le contrôle de la température peut être facilement réalisé en immergeant le réacteur dans un bain thermostaté.

## II.4. Zone de *quench*

La zone de *quench* (thermique ou chimique) située en sortie de réacteur permet un contrôle très précis du temps de réaction. Ce module est très souvent utile car la plupart des réactions (ou réactions secondaires) peuvent se poursuivre dans le flacon collecteur conduisant à des résultats peu fiables. Dans le cas de réacteurs à lits fixes ou de réactions électro ou photochimiques, la réaction s'arrête immédiatement en sortie de réacteur et un module de *quench* n'est pas forcément nécessaire.

## II.5. Régulateur de pression

Les régulateurs de pression sont des dispositifs qui permettent de maintenir une pression constante du système en amont. La majorité des régulateurs ne mesurent pas la pression du système, et pour obtenir cette information, l'installation de capteurs de pression est nécessaire. Deux types de régulateurs existent. Les *régulateurs prédéfinis* fonctionnent à une valeur de pression prédéfinie, évitant l'installation supplémentaire d'un capteur de pression. Il s'agit souvent de petits dispositifs (cartouche) où le fluide appuie contre un piston à ressort, ouvrant la voie d'écoulement lorsqu'une pression prédéfinie est atteinte (Figure 5.6). Après ce point, le fluide s'écoule à travers le régulateur de pression tant que la pression reste supérieure à la valeur prédéfinie.

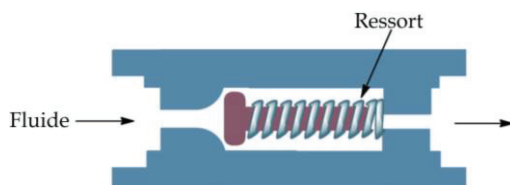


Figure 5.6. Régulateur de pression prédéfinie d'après Seeberger<sup>[2]</sup>

Les *régulateurs ajustables à membrane* sont capables d'ajuster la pression du système sans interrompre le processus d'écoulement. Une pression de référence contre une membrane permet de contrôler avec précision la pression dans le système. Ce dispositif est certes plus polyvalent mais plus cher.

Les deux modèles couvrent généralement une large plage de pressions allant jusqu'à 70 bar et peuvent être utilisés pour des réactions biphasiques (gaz/liquide, liquide/liquide).

## II.6. Collecteur

Après dépressurisation du milieu réactionnel, le mélange final est généralement recueilli dans un ballon. Pour des applications d'analyse ou de criblage automatisés, des collecteurs de fractions peuvent être installés.

## II.7. Zones optionnelles

Plusieurs modules d'intérêt pour analyses ou purifications peuvent être ajoutés au montage. Pour des études cinétiques ou mécanistiques, ou encore un contrôle qualité, un module additionnel d'*analyse* peut être installé. Ce module d'analyse en ligne permet d'analyser périodiquement le mélange réactionnel sans transfert manuel *via* des systèmes de

prélèvements automatiques. Cela permet l'utilisation de la grande majorité des techniques analytiques telles que HPLC, spectroscopie de masse... Si la méthode analytique est non destructive et permet une analyse en temps réel (RMN, FTIR, UV-vis...) il est possible d'intégrer l'unité d'analyse dans le processus d'écoulement complet.

Pour des molécules cibles complexes qui doivent être synthétisées en continu, une *purification* est souvent nécessaire entre les différentes transformations chimiques. La technique de purification la plus couramment utilisée dans le domaine de la synthèse en flux continu est l'extraction liquide/liquide à l'aide d'un passage en continu sur membranes. D'autres techniques de purification beaucoup plus sophistiquées existent mais elles nécessitent beaucoup de temps, d'argent et d'investissements et ne sont pas encore adoptées par un grand nombre de laboratoires.<sup>[2,13,14]</sup>

### III. Synthèse d'azimines en flux continu

Comme nous venons de le voir, la chimie en flux continu est une technique de synthèse particulièrement adaptée lors de la préparation de composés dangereux ou pour les réactions photochimiques. Ainsi la transposition en chimie en flux continu du protocole de synthèse des azimines par photochimie présente un grand intérêt. Cette étude a été réalisée en collaboration avec François Liger, ingénieur d'études au LHCEP, qui a réalisé les expériences de chimie en flux continu. Nous nous sommes concentrés, dans un premier temps, sur une réaction modèle et avons reproduit la synthèse de l'azimine **A4**.

Pour rappel, cette dernière est synthétisée en *batch* dans le dichlorométhane à partir de l'azoisopropyle et de l'azoture de tosyloxy (5 éq.) en présence d'un catalyseur à l'iridium (PC2, 2.5 mol%) sous irradiation (Schéma 5.1). Après 48 heures, **A4** est obtenue avec un rendement isolé de 66% lorsque la réaction est effectuée en tube RMN sur 0.4 mmol d'AIP, et de 56% lorsqu'elle est effectuée dans un tube de Schlenk étroit de 10 mL sur 1 mmol d'AIP.

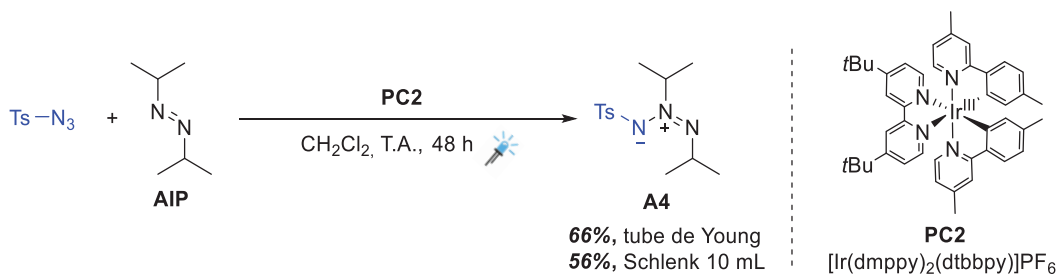


Schéma 5.1. Synthèse de l'azimine **A4** en *batch*

#### III.1. Mise place des conditions de flux

Le montage mis en place est représenté sur la Figure 5.7. Les conditions suivantes ont été retenues : une pompe à seringue (2 seringues d'un volume de 100 et 50  $\mu\text{L}$ ) achemine le solvant ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dégazé par méthode *freeze-pump-thaw*. Une boucle d'injection située en aval de la pompe permet d'introduire le milieu réactionnel (1 mL) dans le montage. Le réacteur choisi est un réacteur tubulaire : une ligne 1/16'' en PFA de 2 mètres (diamètre interne  $\varnothing = 0.75 \text{ mm}$ ) enroulée autour d'un cylindre couvert d'aluminium et placée au centre d'un

enroulement de LED (2.5 m). Le temps de séjour sous irradiation est fixé à 60 minutes ce qui implique un débit résultant de  $15 \mu\text{L min}^{-1}$ . Le milieu est ensuite collecté dans un erlenmeyer.

Les réactions ont été effectuées avec 0.2 mmol d'AIP (1 éq.), 1 mmol de Ts-N<sub>3</sub> (5 éq.) et 2.5 mol% de PC2 sauf indication contraire.

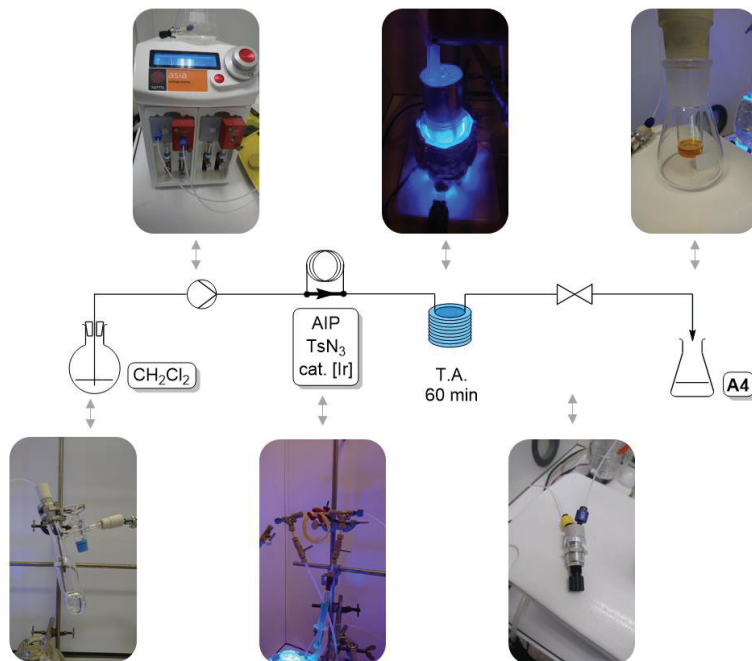


Figure 5.7. Montage de flux pour la synthèse de l'azimine **A4**

Le premier essai (Tableau 5.3, entrée 1) a été effectué sans régulateur de pression. La libération de N<sub>2</sub> généré lors de la réaction entraîne une partie du milieu réactionnel vers la sortie du montage. Le temps de séjour réel (24 min) ne correspond pas à la cible de 60 min. L'ajout d'un régulateur de pression à 3 bar (entrée 2) en aval du réacteur permet de s'affranchir de ce problème.<sup>[15]</sup> Ces conditions opératoires permettent d'isoler **A4** avec un très bon rendement de 80%.

Tableau 5.3. Premiers essais en flux

Entrée	Régulateur de pression	Temps de séjour	Rendement isolé
1	×	24 min	44%
2	✓	60 min	80%

Un écoulement de type segmenté est observé lorsqu'une consigne prédéfinie de 3 bar est appliquée au montage (Figure 5.8).

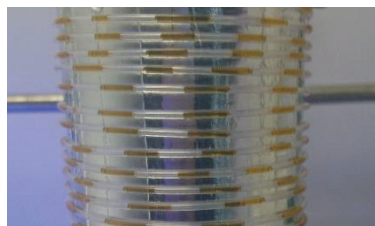


Figure 5.8. Écoulement segmenté observé lors de l'utilisation du régulateur de pression

Ces premiers résultats démontrent l'intérêt de la chimie de flux pour cette réaction en réduisant significativement le temps de réaction à une heure contre 48 h en *batch*, tout en obtenant un rendement isolé supérieur à ceux observés en *batch*.

Ainsi, lors de la transposition de cette réaction en chimie en flux, plusieurs paramètres de réaction ont été optimisés :

- La quantité de TsN<sub>3</sub> en excès ;
- La quantité de catalyseur ;
- Le débit du flux réactionnel ;
- Le temps de séjour ;
- Les conditions d'irradiation *via* l'amélioration du montage d'irradiation.

### III.2. Quantité d'azoture de tosyle

L'influence de la quantité d'azoture de tosyle a été étudiée en diminuant l'excès de 5 à 2 équivalents puis en l'utilisant en quantité stœchiométrique (Tableau 5.4).

Tableau 5.4. Optimisation de la quantité d'azoture

Entrée	Quantité de TsN <sub>3</sub> (mmol)	Nombre d'éq. TsN <sub>3</sub>	Conversion (RMN <sup>1</sup> H)	Rendement isolé
1	1	5	90%	80%
2	0.4	2	92%	67%
3	0.2	1	70%	47%

La réduction de la quantité de TsN<sub>3</sub> à 2 équivalents (entrée 2) n'influence que légèrement le rendement (67%). Cependant, la diminution à 1 équivalent de TsN<sub>3</sub> (entrée 3) montre une conversion partielle d'environ 70%. Toutefois, le rendement corrigé tenant compte de la conversion (67%) est identique à la manipulation en présence de deux équivalents de Ts-N<sub>3</sub>. En termes d'économie d'atome, c'est un très bon résultat compte tenu des autres paramètres qui peuvent potentiellement être optimisés tel que l'augmentation du temps de réaction.

### III.3. Quantité de catalyseur

Afin d'étudier ce paramètre, deux essais supplémentaires ont été réalisés en diminuant la quantité de catalyseur à 1 mol% et 0.25 mol% (Tableau 5.5, entrées 2 et 3 respectivement). La quantité de Ts-N<sub>3</sub> est fixée à 5 équivalents.

Tableau 5.5. Optimisation de la quantité de catalyseur

Entrée	Quantité de catalyseur PC2 (mol%)	Conversion (RMN <sup>1</sup> H)	Rendement isolé
1	2.5	90%	80%
2	1	93%	77%
3	0.25	68%	51%

L'utilisation de 1 mol% de catalyseur (entrée 2) montre un résultat similaire à la réaction initiale. En revanche la diminution de la quantité de catalyseur d'un facteur 10 (entrée 3) entraîne une conversion partielle (environ 68%) et un rendement moyen (mais rendement



corrigé similaire). Ainsi, une diminution de la quantité de photocatalyseur avec un temps de réaction de 1 heure est envisageable, mais dans une limite proche de 1 mol%.

### III.4. Modification du débit

L'influence du débit a également été étudiée en utilisant un second réacteur composé de 6 mètres de ligne PFA au lieu de 2 mètres. En utilisant un débit trois fois supérieur ( $45 \mu\text{L min}^{-1}$ ), le temps de séjour est ainsi maintenu à 60 min. Les trois meilleures conditions réactionnelles précédemment détaillées ont été reportées dans le **Tableau 5.6**. Afin d'avoir une idée plus précise du rendement exact de réaction et ainsi éviter de nombreuses purifications, les rendements bruts ont été calculés par RMN en utilisant le 1,2-diméthoxyéthane comme étalon interne.

**Tableau 5.6.** Influence du débit

Entrée	Débit ( $\mu\text{L min}^{-1}$ )	Quantité de $\text{TsN}_3$ (mmol)	Quantité de PC2 (mol%)	Conversion (RMN $^1\text{H}$ )	Rendement (RMN $^1\text{H}$ )
1	15	1 (5 éq.)	2.5	90 %	80%
2	45	1 (5 éq.)	2.5	88 %	77%
3	15	0.4 (2 éq.)	2.5	81 %	77%
4	45	0.4 (2 éq.)	2.5	78 %	68%
5	15	1 (5 éq.)	1	69 %	64%
6	45	1 (5 éq.)	1	60 %	50%

Dans l'ensemble des conditions étudiées, l'utilisation d'un débit à  $45 \mu\text{L min}^{-1}$  montre des résultats comparables mais légèrement inférieurs à ceux obtenus avec un débit de  $15 \mu\text{L min}^{-1}$ . Toutefois nous avons constaté que, dans ces conditions, le second réacteur ne présente pas l'intégralité des 6 mètres de ligne de manière homogène face aux LED. Le développement d'un nouveau réacteur s'avère donc nécessaire (voir III.6).

### III.5. Modification du temps de séjour

Afin d'étudier l'influence de ce paramètre, le débit a été augmenté de manière à tester des valeurs de temps de séjour de 40 min et 20 min (**Tableau 5.7**, entrées 2 et 3 respectivement). Pour cette étude, le réacteur comportant 6 mètres de ligne PFA a été utilisé.

**Tableau 5.7.** Influence du temps de séjour

Entrée	Temps de séjour	Débit ( $\mu\text{L min}^{-1}$ )	Conversion (RMN $^1\text{H}$ )	Rendement (RMN $^1\text{H}$ )
1	60 min	45	88%	77%
2	40 min	67	68%	64%
3	20 min	135	66%	58%

La diminution du temps de séjour à 40 minutes (entrée 2) se traduit par une légère diminution de rendement (64%). Cette tendance se confirme en diminuant le temps de séjour à 20 minutes (entrée 3) mais dans une proportion moindre. Les rendements corrigés en fonction de la conversion sont similaires et avoisinent les 87%. La sélectivité de la réaction demeure inchangée. Ce dernier résultat est toutefois très intéressant dans la perspective d'une montée en échelle.

### III.6. Amélioration du montage d'irradiation

Afin de tester l'influence de l'irradiation sur le système, un troisième réacteur tubulaire a été élaboré. Celui-ci consiste en un enroulement de 6 mètres de ligne PFA, tel qu'utilisé précédemment, mais disposé de manière plus écartée. Ainsi, la surface de ligne exposée est bien supérieure au montage précédent mais implique l'utilisation d'un cylindre plus grand (Figure 5.9). L'enroulement des LED a également été dimensionné proportionnellement à la taille du cylindre (5 m de LED) afin de conserver une intensité lumineuse comparable à celle utilisée dans les tests précédents. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5.8.

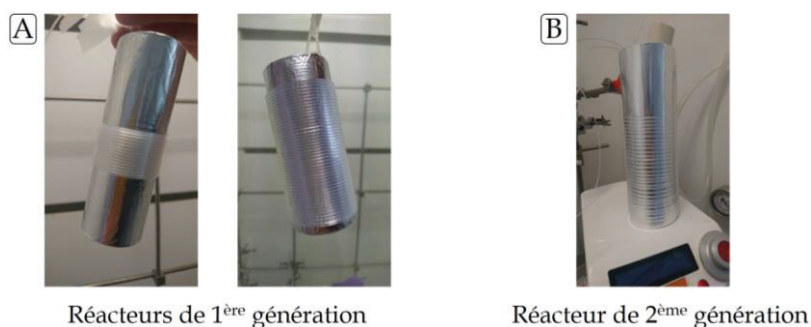


Figure 5.9. A. Réacteurs de première génération (2 et 6 mètres de PFA sur cylindre ø 4 cm)  
B. Réacteur de seconde génération (6 mètres de PFA sur cylindre ø 6 cm)

Tableau 5.8. Influence du montage d'irradiation

Entrée	Réacteur	Quantité de TsN <sub>3</sub> (mmol)	Quantité de PC2 (mol%)	Débit (μL min <sup>-1</sup> )	Rendement (RMN <sup>1</sup> H)
1	1 <sup>ère</sup> génération	1 (5 éq.)	1	45	50%
2	2 <sup>ème</sup> génération	1 (5 éq.)	1	45	82%
3	1 <sup>ère</sup> génération	0.4 (2 éq.)	2.5	45	68%
4	2 <sup>ème</sup> génération	0.4 (2 éq.)	2.5	45	79%

Ce nouveau réacteur a été testé en présence d'une quantité réduite de catalyseur (entrée 2) et de TsN<sub>3</sub> (entrée 4). Dans chacune de ces expériences les rendements avoisinent les 80%, soit des valeurs comparables à celles observées en conditions non-optimisées (Tableau 5.4 entrée 1). Cette amélioration est donc significative par rapport au réacteur de première génération et confirme l'importance du rapport rayonnement/surface.

L'ensemble de ces essais nous ont permis de fixer les conditions optimisées pour la suite de cette étude. Les meilleurs rendements dosés ont été observés avec une quantité réduite de catalyseur (1 mol%) ou de TsN<sub>3</sub> (2 éq.). Bien que de bonnes conversions aient été observées en diminuant les temps de séjours, l'impossibilité de recycler l'AIP (du fait de sa volatilité) nous a conduit à conserver les conditions présentant les meilleurs rendements. De plus, compte tenu du risque lié à la manipulation de grandes quantités de dérivés comportant la fonction azoture,<sup>[5]</sup> nous avons sélectionné les conditions suivantes pour la montée en échelle :

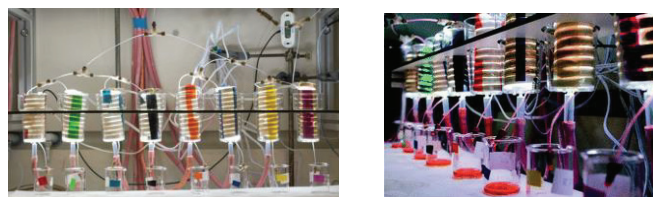
- Le réacteur de seconde génération ;
- Un temps de séjour de 60 minutes (soit un débit de 45 μL min<sup>-1</sup>) ;
- Une quantité réduite d'azoture (soit 2 équivalents de Ts-N<sub>3</sub>) ;
- 2.5 mol% de catalyseur PC2.

### III.7. Montée en échelle

La chimie en flux continu offre la possibilité de réaliser des montées en échelles fiables. Plusieurs centaines de grammes peuvent ainsi être préparées dans un délai raisonnable.<sup>[1,4,7,8,16]</sup>

On distingue essentiellement deux stratégies pour réaliser une montée en échelle en flux continu. La première stratégie est la plus populaire à l'échelle du laboratoire car elle est simple et peut directement être utilisée après les optimisations. A l'aide du montage mis en place, une quantité plus importante de produit peut être obtenue, sans nouvelle optimisation, soit avec un temps de fonctionnement plus long et ajout des matières premières en continu, soit en augmentant le débit et la longueur du réacteur à temps de séjour constant. Il convient de noter que cela conduira à une légère modification de l'hydrodynamique et du transfert de chaleur.

Il est également possible d'utiliser une stratégie de multiplication du montage ou d'une partie du montage. En effet, plusieurs réacteurs peuvent être installés en parallèle en utilisant le même système d'acheminement des réactifs (**Figure 5.10**). Une connectique répartit le flux sur les différents microréacteurs. Cependant, de petites chutes de pression peuvent conduire à une mauvaise distribution et donc à une inégalité des conditions de réaction dans les différents réacteurs.<sup>[17]</sup>



**Figure 5.10.** Exemple de montage en parallèle pour l'intensification d'une réaction<sup>[17]</sup>

Il est également possible d'utiliser plusieurs fois le même montage complet (pompe - réacteur) en parallèle. Cette stratégie présente l'avantage d'être fiable à grande échelle puisque la défaillance d'un réacteur individuel n'influencera pas la production des autres réacteurs. Cependant, il s'agit d'un système très coûteux puisque les pièces les plus chères sont généralement les pompes et les unités de contrôle.

Nous avons testé la montée en échelle progressive, à l'aide du montage déjà mis en place, afin d'évaluer la robustesse de la méthode. Les rendements isolés sur les quantités submillimolaires de réactif limitant ont montré un écart relativement important par rapport aux rendements évalués par dosage lors de la phase d'optimisation. L'azimine **A4** n'a ainsi été isolée qu'avec un rendement de 51% à partir de 0.2 mmol d'AIP (**Tableau 5.9** entrée 1, rendement brut RMN <sup>1</sup>H de 79%). En revanche, on observe une augmentation progressive du rendement à mesure que les quantités engagées augmentent. Ainsi à partir d'une millimole de substrat, un rendement isolé de 74% a été obtenu (**Tableau 5.9**, entrée 4), c'est-à-dire très proche de la valeur cible de référence de 80%. Les purifications pour chacun des essais du **Tableau 5.9** ont été effectuées sur le même type de colonne (volume de colonne et quantité de silice constant).

Tableau 5.9. Montée en échelle

Entrée	Quantité d'AIP (mmol)	Rendement isolé en A4
1	0.2	51%
2	0.4	62%
3	0.5	67%
4	1.0	74%

Nous avons ensuite envisagé d'ajouter les matières premières en continu en prélevant et injectant directement des solutions de celles-ci sans avoir recours à une boucle d'injection (Figure 5.11). Bien que ce montage soit plus adapté pour la production en continu de substances cibles d'intérêt en industrie, nous avons observé des fuites de la solution contenant l'AIP au niveau des seringues d'injection (Figure 5.12). Ainsi pour la suite de la montée en échelle, une boucle d'injection pour l'introduction des réactifs sera privilégiée.

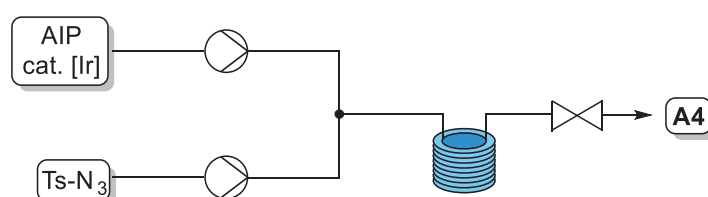


Figure 5.11. Ajout des réactifs en continu

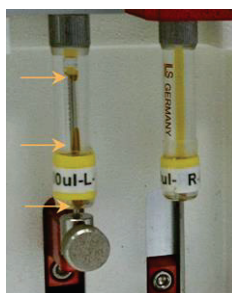


Figure 5.12. Fuite lors de l'injection des réactifs

Afin de réaliser une préparation de l'azimine A4 à l'échelle du gramme et au vu des rendements observés, une quantité minimale de 5 mmol d'AIP doit être utilisée. Toutefois, le volume réactionnel correspondant s'élève à 25 mL. Compte tenu du faible débit utilisé, cette préparation nécessite un temps de mise en œuvre total proche de 16 h (préparation + synthèse + purification).

Nous avons donc décidé de conduire les expériences de montée en échelle avec un montage comportant deux réacteurs identiques en série, chacun irradié par un système de LED rigoureusement identique. Ces nouvelles conditions expérimentales nous permettent de travailler à un débit deux fois plus important soit  $90 \mu\text{L min}^{-1}$  (Figure 5.13 montage A). Sur un temps de manipulation global de 8 h nous avons ainsi obtenu l'azimine désirée avec un rendement de 70% (Tableau 5.10, entrée 1), soit 995 mg d'azimine A4. Ce résultat est très bon et valide la stratégie de montée en échelle en flux.

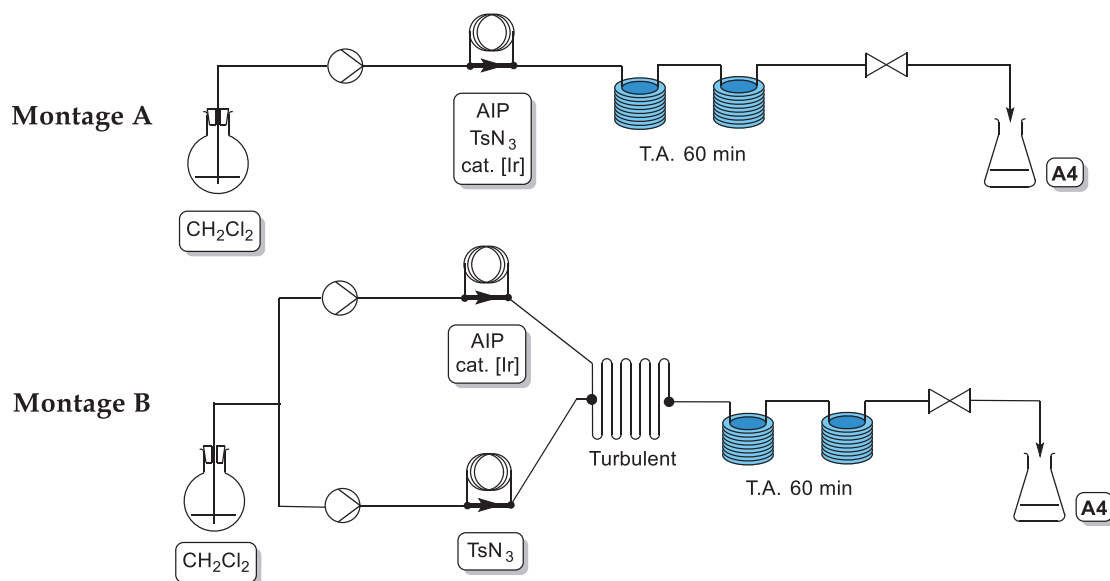


Figure 5.13. Montages utilisés pour la montée en échelle sur 5 mmol d'AIP

Tableau 5.10. Montée en échelle pour l'obtention d'un gramme d'azimine A4

Entrée	Montage	Quantité d'AIP (mmol)	Temps de séjour	Débit ( $\mu\text{L min}^{-1}$ )	Rendement isolé
1	A	5	60 min	90	70%
2	B	5	60 min	90	65%

Nous avons ensuite comparé ce résultat en renouvelant l'expérience en conditions identiques mais par ajouts séparés, à l'aide d'un mélangeur turbulent qui garantit l'homogénéité de la solution avant son irradiation (Figure 5.13 montage B). Dans ces conditions, nous avons obtenu l'azimine avec un rendement similaire de 65% (Tableau 5.10, entrée 2).

## III.8. Synthèse des azimines A8, A10 et A12

Afin d'étudier l'efficacité de la méthode développée en flux sur des substrats variés, nous avons sélectionné trois azimines synthétisées en *batch* dans le chapitre 3. Les azimines **A8**, **A10** et **A12** ont été obtenues par voie classique avec des rendements moyens d'environ 50% (Figure 5.14).

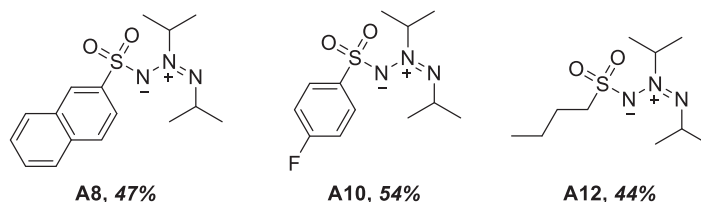


Figure 5.14. Azimines synthétisées en *batch*

En conditions optimisées de flux (2 éq. d'azoture, 2.5 mol% de PC2, temps de séjour de 60 min et débit de 45  $\mu\text{L min}^{-1}$ ) nous avons obtenu les azimines pures avec des rendements respectifs de 45%, 46% et 36% (Tableau 5.11, entrées 1, 3 et 5). S'il est vrai que ces résultats sont en deçà de nos espérances, ils confirment néanmoins que la méthode permet d'accéder à des azimines variées en diminuant considérablement la quantité d'azoture ainsi que le temps opérationnel de réaction. En effectuant ces préparations avec 5 équivalents d'azoture, nous avons observé la formation des azimines correspondantes avec des rendements globalement comparables à la synthèse en *batch* (Tableau 5.11, entrées 2, 4 et 6). Une légère amélioration est observée pour l'azimine **A12** avec un rendement isolé de 56%.

Tableau 5.11. Synthèse des azimines **A8**, **A10** et **A12** en flux continu

Entrée	Quantité d'AIP (mmol)	Azoture	Nombre éq. d'azoture	Azimine	Rendement isolé flux	Rendement isolé <i>batch</i>
1	1	NaphtylSO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	2	A8	45%	-
2	1	NaphtylSO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	5	A8	51%	47%
3	1	<i>p</i> F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	2	A10	46%	-
4	1	<i>p</i> F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	5	A10	51%	54%
5	1	<i>n</i> BuSO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	2	A12	36%	-
6	1	<i>n</i> BuSO <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	5	A12	56%	44%

## IV. Conclusion et perspectives

En plus des nombreux avantages qu'offre la chimie en flux continu (amélioration de la sécurité, sélectivité...) la transposition de la synthèse d'azimines par photochimie en flux continu a permis d'améliorer significativement l'efficacité de cette transformation. Avec un temps de séjour de 60 min, l'azimine **A4** est formée avec un rendement amélioré de 80% (Tableau 5.12). L'utilisation de la chimie en flux permet donc un gain considérable de temps pour cette réaction.



Différentes conditions de réaction ont été optimisées et il est possible de diminuer la quantité d'azoture utilisée à deux équivalents ou celle du photocatalyseur à 1 mol% tout en maintenant les rendements supérieurs à 70% après 60 minutes d'irradiation.

L'augmentation du débit n'a pas montré d'amélioration particulière. La diminution du temps de séjour a également été étudiée. Une baisse de rendement est observée lors de la diminution de celui-ci jusqu'à 20 minutes mais les rendements restent relativement corrects (supérieurs à 50%).

La modification du montage d'irradiation a permis d'améliorer les rendements obtenus avec les conditions optimisées, montrant l'importance du *design* d'un réacteur en photochimie en flux continu. Une montée en échelle a été réalisée sur 5 mmol d'AIP en utilisant deux réacteurs en série et environ 1 gramme d'azimine **A4** a pu être obtenu en 8 heures (préparation + synthèse + purification) avec un rendement d'environ 70%.

L'intérêt de cette méthode a été confirmée par la synthèse de diverses sulfonylazimines avec des rendements similaires voire améliorés comparés à ceux obtenus en *batch*. Ainsi, la transposition de la synthèse de ces azimines en flux nous permet maintenant de disposer d'une quantité suffisante d'azimines pour envisager leur cyclisation sous irradiation UV.

**Tableau 5.12.** Comparaison des conditions de réaction *batch* vs flux continu pour la synthèse d'azimines

	Batch 	Flux 
Temps d'irradiation	48 h	60 min
Rendement max. <b>A4</b>	66%	80%
Azoture	5 éq.	5 à 2 éq.
Catalyseur	2.5 mol%	2.5 à 1 mol%
Echelle max.	2 mmol	5 mmol
Production	0.4 g/jour	24 g/jour

## V. Références bibliographiques

- [1] D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.
- [2] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
- [3] M. Baumann, T. S. Moody, M. Smyth, S. Wharry, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1802–1813.
- [4] C. Sambigioglio, T. Noël, *Trends Chem.* **2020**, *2*, 92–106.
- [5] B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688–6728.
- [6] S. T. R. Müller, T. Wirth, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245–250.
- [7] F. M. Akwi, P. Watts, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13894–13928.
- [8] T. Noël, *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 87–93.
- [9] M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300–316.
- [10] K. Loubière, M. Oelgemöller, T. Aillet, O. Dechy-Cabaret, L. Prat, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2016**, *104*, 120–132.
- [11] K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 410–418.
- [12] J. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem Commun* **2013**, *49*, 9896–9904.
- [13] B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1786–1796.
- [14] V. Sans, L. Cronin, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2032–2043.
- [15] H. Lebel, H. Piras, M. Borduy, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1109–1112.
- [16] T. H. Rehm, *ChemPhotoChem* **2020**, *4*, 235–254.
- [17] Y. Su, K. Kuijpers, V. Hessel, T. Noël, *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 73–81.





## **Chapitre 6 – Cyclisation photochimique des azimines : accès aux triaziridines**



<b>CHAPITRE 6 - CYCLISATION PHOTOCHEMIE DES AZIMINES : ACCES AUX TRIAZIRIDINES.....</b>	<b>213</b>
I. ETAT DE L'ART .....	217
<i>I.1. N<sub>3</sub>H<sub>3</sub></i> .....	217
<i>I.2. Voies d'accès aux triaziridines</i> .....	218
I.2.A. Voie A : combinaison de 3 synthons.....	218
I.2.B. Voie B : approche azo-nitrène en intramoléculaire.....	219
I.2.C. Voie C : cyclisation photochimique d'azimines .....	221
a. Travaux de Dreiding.....	221
b. Autres triaziridines.....	227
I.2.D. Voie D : cyclisation intramoléculaire de substrats polyazotés activés .....	228
II. MATERIEL DE PHOTOCHEMIE UV ET CONDITIONS OPERATOIRES.....	229
<i>II.1. Matériel de photochimie</i> .....	229
II.1.A. Sources lumineuses.....	229
a. Lampes à mercure .....	230
b. Diodes électroluminescentes (LED) .....	230
II.1.B. Filtres.....	231
II.1.C. Réacteurs photochimiques.....	232
<i>II.2. Mise en œuvre d'une réaction photochimique, conditions opératoires</i> .....	234
III. SYNTHÈSE DE TRIAZIRIDINES.....	235
<i>III.1. Irradiation avec une LED</i> .....	236
<i>III.2. Irradiation avec la Rayonet</i> .....	237
III.2.A. Azimine A4 .....	237
III.2.B. Autres sulfonylazimines.....	238
<i>III.3. Influence des groupements sur la photofragmentation</i> .....	242
<i>III.4. Optimisation du solvant de réaction et montée en échelle</i> .....	243
<i>III.5. Etudes de stabilité des triaziridines</i> .....	245
III.5.A. Stabilité thermique.....	245
III.5.B. Stabilité en milieu réducteur .....	246
<i>III.6. Isomérisation thermique d'azimines</i> .....	247
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	248
V. PARTIE EXPERIMENTALE.....	249
<i>V.1. Synthèse de triaziridines</i> .....	249
V.1.A. Procédure générale.....	249
V.1.B. Caractérisations .....	249
<i>V.2. Produits secondaires</i> .....	250
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	252



Suite à l'étude du chapitre 3, nous disposons d'un grand nombre d'alkylazimines obtenues par photochimie dont la synthèse a été transposée en flux continu. La stratégie de synthèse que nous avons employée consiste en une approche azo-nitrène. En espérant obtenir des composés cycliques à trois atomes d'azote, plusieurs azimines, précurseurs de triaziridines, ont été obtenues. L'objectif de cette thèse étant l'accès à des systèmes cycliques strictement azotés, nous souhaitons étudier la cyclisation de ces dipôles-1,3, pour conduire à la formation de triaziridines. Dans un premier temps, un aperçu de la littérature concernant la synthèse de ces cycles à trois atomes d'azotes sera présenté puis nous aborderons les résultats expérimentaux obtenus.

## I. Etat de l'art

### I.1. $N_3H_3$

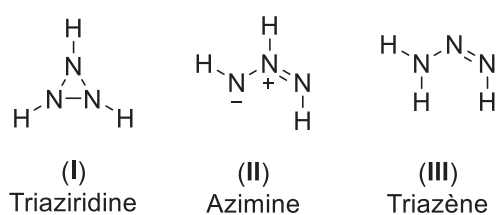


Figure 6.1. Isomères du  $N_3H_3$

La molécule d'intérêt  $N_3H_3$  peut exister sous la forme de trois isomères : triaziridine, également appelée cyclotriazane (I), azimine (II) et triazène (III). De nombreux calculs ont été effectués sur ces isomères de formule brute  $N_3H_3$  et plus particulièrement sur la triaziridine.<sup>[1-4]</sup> Les principaux résultats sont les suivants :

- la configuration des trois atomes d'azote constituant le cycle est pyramidale ;
- il existe deux stéréoisomères (Figure 6.2). L'isomère *c,t* (pour 1,2-*cis*, 2,3-*trans*, ou plus simplement *trans*) est plus stable que l'isomère *c,c* (pour 1,2-*cis*, 2,3-*cis*, ou plus simplement *cis*) ;
- les distances N-N sont légèrement plus longues (1.47 - 1.48 Å) que pour une hydrazine (1.46 Å)<sup>[4,5]</sup> ;
- la tension de cycle (115 kJ mol<sup>-1</sup>) est similaire à celle du cyclopropane (117 kJ mol<sup>-1</sup>)<sup>[4]</sup>.

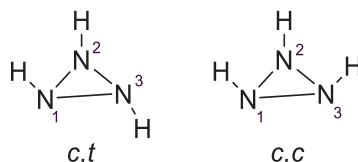


Figure 6.2. Stéréoisomères de la triaziridine  $N_3H_3$

La formation de composés de formule brute  $N_3H_3$  et leurs ions apparentés, sans aucune précision quant à leur structure, a été décrite dans la littérature depuis les années 60 pour les réactions suivantes<sup>[6]</sup> :

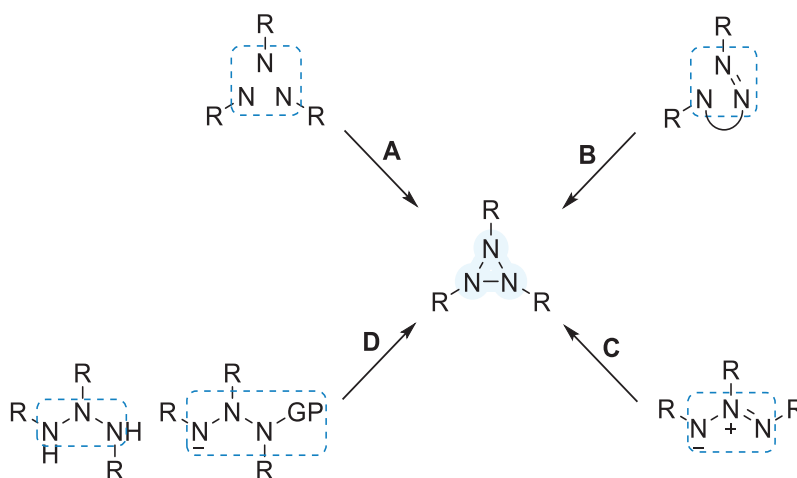
- la décomposition de l'hydrazine  $N_2H_4$  sous forme gazeuse par décharge électrique a conduit à la formation de  $N_3H_3$  en plus de fragments du produit de départ. Cependant, un rendement maximal de 2% est obtenu lorsque 20 à 35% de  $N_2H_4$  est décomposé.<sup>[7,8]</sup>

- la formation de  $N_3H_3$  dans un mélange de  $NH_3$  et d'autres composés hydrogéoazotés a été détectée par spectrométrie de masse après avoir soumis du  $N_2H_4$  gazeux à une décharge de micro-ondes à une température de 233 K. Du  $N_3H_3$  se forme également lorsque  $N_2H_4$  réagit avec les produits issus de décharges micro-ondes dans  $H_2$  ou  $N_2$ .<sup>[6,7]</sup>
- l'équipe d'Iwase en 2002 a montré que, lorsque des mélanges hydrazine-hélium sont soumis à une décharge dans un micro-ondes, des molécules de formule brute  $N_3H_3Li^+$  sont détectées par spectrométrie de masse à attachement d'ions. Les structures exactes de ces composés demeurent inconnues.<sup>[9]</sup>

La triaziridine  $N_3H_3$  n'a jamais été isolée et caractérisée et sa synthèse demeure un défi majeur. Des triaziridines protégées ont cependant été isolées et décrites dans la littérature selon différentes voies d'accès.

## I.2. Voies d'accès aux triaziridines

Pour accéder aux triaziridines, 4 voies d'accès principales peuvent être envisagées en fonction de la nature des réactifs de départ (**Figure 6.3**). La *voie A* met en œuvre la combinaison de 3 nitrènes ou de 3 synthons équivalents. La *voie B* repose sur une approche intramoléculaire azo - nitrène. La cycloisomérisation photochimique d'azimines, *voie C*, constitue également un chemin d'accès aux triaziridines. Enfin, la quatrième voie d'accès possible, *voie D* consiste en la cyclisation intramoléculaire de substrats polyazotés.



**Figure 6.3.** Voies d'accès principales aux triaziridines

### I.2.A. Voie A : combinaison de 3 synthons

En 1977, un premier rapport a décrit la synthèse fortuite d'une triaziridine dans une zéolite par l'équipe de Seff.<sup>[10]</sup> En essayant de réduire des ions  $Ag^+$  contenus dans une zéolite avec de l'ammoniac (1 atm pendant 36 h à 23°C), une structure par diffraction des rayons X a montré la formation d'un complexe d'argent - triaziridine au sein de la zéolite. La **Figure 6.4** montre la structure DRX obtenue.<sup>[11]</sup> Les cycles azotés  $N_3H_3$  sont stabilisés dans la zéolite par complexation avec des ions  $Ag^+$  et par liaisons hydrogène avec le réseau zéolitique. La longueur des liaisons interatomiques N-N est de 1.49 Å, ce qui est légèrement plus long qu'une liaison simple N-N d'une hydrazine (1.45 Å).<sup>[5]</sup> La distance  $Ag^+-N$  est de 2.59 Å ce qui suggère

une interaction faible entre l'argent et le cycle azoté. Les positions exactes des trois atomes d'hydrogène n'ont pas pu être déterminées en raison de la proximité avec l'atome d'argent.

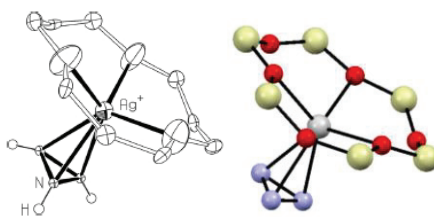


Figure 6.4. Structure DRX du complexe  $\text{Ag}(\text{N}_3\text{H}_3)^+$  dans une zéolite

Le spectre de masse des gaz issus de la déshydratation de la zéolite a fourni des preuves supplémentaires de la formation de la triaziridine  $\text{N}_3\text{H}_3$ . Un pic correspondant à  $\text{N}_3\text{H}_3^+$  a été détecté lors du chauffage de la zéolite jusqu'à  $75^\circ\text{C}$ . Ce résultat suggère que la triaziridine  $\text{N}_3\text{H}_3$  possède une stabilité remarquable en phase gaz.

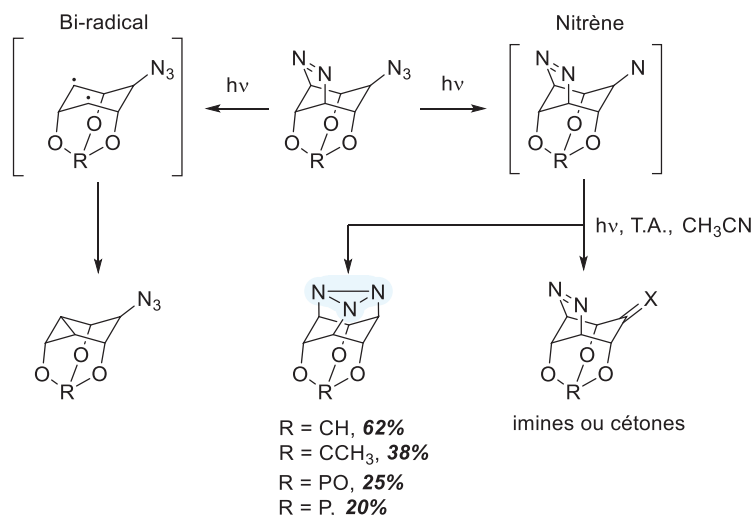
Ces travaux n'ont *a priori* jamais été reproduits et il y a encore de nombreuses interrogations sur la formation de cette molécule.<sup>[3]</sup> La réaction, possiblement catalysée par les ions argent, n'est pas entièrement comprise puisque la quantité attendue de  $\text{H}_2$  générée lors de la conversion de l'ammoniac en triaziridine n'a pas été observée. De plus, les données spectrales de masse suggèrent qu'une molécule de formule brute  $\text{N}_3\text{H}_3$  est formée mais il est possible que le composé observé provienne de l'ouverture du cycle, conduisant à la formation d'un isomère de ce dernier.

Nous travaillons en partenariat avec l'équipe de M. Farrusseng à l'IRCE LYON dans le but de reproduire ces travaux.

### I.2.B. Voie B : approche azo-nitrène en intramoléculaire

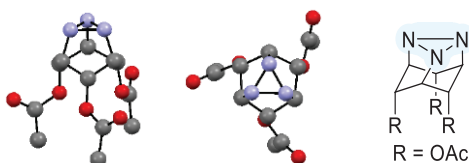
Des versions rigides de *cis*-alkyltriaziridines ont été préparées en version intramoléculaire par photolyse ou thermolyse de produits contenant un groupement azo et azoture (Schéma 6.1). Sous irradiation UV, ce composé peut conduire soit à la formation du nitrène correspondant soit à la formation d'un composé bi-radicalaire. Si le produit intermédiaire formé est le nitrène, deux produits sont obtenus : 1) la triaziridine par réaction entre le nitrène et le groupe azo spatialement proches, 2) l'imine par migration d'un atome d'hydrogène ou cétone par hydrolyse de l'imine avec les traces d'eau présentes dans le milieu. Quatre triaziridines ont été isolées avec des rendements compris entre 20 et 62% en fonction de la nature du groupement R.<sup>[12-14]</sup>





**Schéma 6.1.** Synthèse de triaziridines par approche azo - nitrène en intramoléculaire

Lorsque R = CCH<sub>3</sub>, la triaziridine a également pu être obtenue par thermolyse dans le benzonitrile à 200°C avec un rendement de 42%. Cette approche azo-nitrène en intramoléculaire a conduit à l'obtention d'une structure DRX qui confirme la formation du cycle à 3 (Figure 6.5).<sup>[15,16]</sup> Ce dérivé a été préparé par saponification du phosphite correspondant. Les distances N-N sont relativement longues (1.50 Å) par rapport à une liaison simple N-N (1.45 Å pour l'hydrazine N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sup>[5]</sup> en raison des interactions répulsives entre les doublets non-liants de l'azote et les différents substituants.



**Figure 6.5.** Structure DRX d'une *cis*-alkyltriaziridine au squelette rigide

Ces structures rigides présentent l'avantage d'être très stables jusqu'à 140°C et ont des températures de décomposition aux alentours de 200°C. Néanmoins, le squelette rigide carboné impose une configuration *cis* et ne permet pas d'accéder au cycle déprotégé.

Cette stratégie de synthèse repose sur l'interaction favorisée entre un nitrène et un azo proches spatialement. A notre connaissance, l'approche azo-nitrène en version intermoléculaire n'a conduit qu'à la formation d'azimines (voir chapitre 3).

## I.2.C. Voie C : cyclisation photochimique d'azimines

La cyclisation photochimique d'azimines constitue jusqu'à maintenant la principale voie de synthèse de triaziridines (Schéma 6.2). Sous irradiation, l'azimine dans son état excité conduit à la cyclisation en triaziridine.

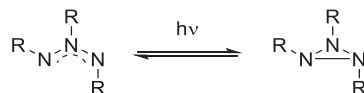


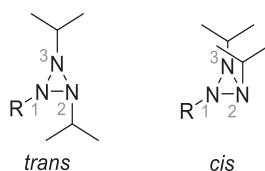
Schéma 6.2. Synthèse de triaziridines par cyclisation photochimique d'azimines

## a. Travaux de Dreiding

Dans les années 1980, l'équipe de Dreiding a rapporté la synthèse de plusieurs triaziridines par cyclisation d'azimines par photochimie. Il a ensuite étudié la stabilité thermique de ces triaziridines en modifiant les substituants.

## i. Synthèse de triaziridines

Plusieurs triaziridines de type alkyle et formyle sous forme *cis* et *trans* (Figure 6.6) ont été isolées.

Figure 6.6. Exemple de triaziridines *trans* et *cis*

Ces triaziridines ont été formées par cyclisation photochimique d'azimines dans l'éther diéthylique sous irradiation UV à l'aide d'une lampe à mercure de forte puissance et d'un filtre corex (voir section II Mise en place d'un montage de chimie en flux continu ci-dessus).<sup>[2,17-22]</sup> Six triaziridines de configuration *cis* et *trans* ont ainsi été obtenues avec des rendements de 20 à 65% (Schéma 6.3).

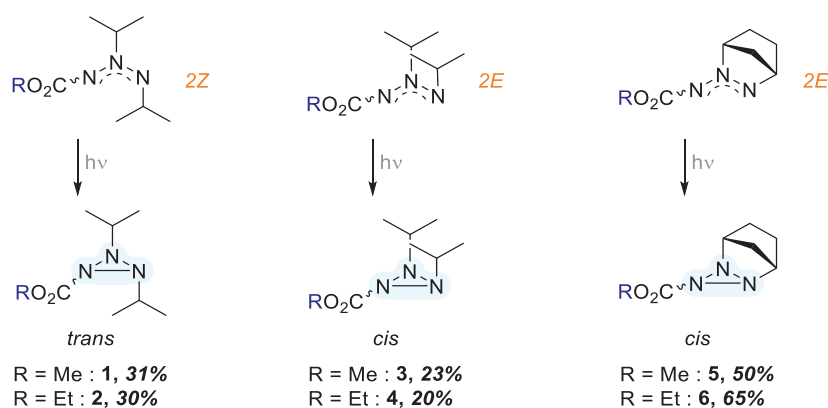


Schéma 6.3. Synthèse des triaziridines 1 à 6

Une analyse poussée par spectroscopie RMN a permis de déduire la configuration relative de N<sub>2</sub> et N<sub>3</sub> sous forme *trans* (dissymétrique) ou *cis* (symétrique). Pour la triaziridine **1 trans** (Tableau 6.1) l'analyse RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C à froid (- 40°C) montre la présence de deux

signaux pour le CH du groupement *iPr* et quatre signaux pour les CH<sub>3</sub> isopropyliques alors qu'à T.A. seul un et deux signaux étaient respectivement visibles (entrées 1 et 2). Trois signaux sont également observés en RMN <sup>15</sup>N à froid. La triaziridine **3** *cis* ne présente qu'un seul signal CH en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ainsi que deux signaux distincts en RMN <sup>15</sup>N, ce qui signifie que les groupements *iPr* sont équivalents et cela quelle que soit la température d'analyse.<sup>[17,19,21]</sup>

Tableau 6.1. Caractéristiques spectrales des triaziridines **1** et **3**

	Temp. RMN	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)	RMN <sup>1</sup> H (ppm)	RMN <sup>13</sup> C (ppm)	RMN <sup>15</sup> N (ppm)
		CH de <i>iPr</i>		CH <sub>3</sub> de <i>iPr</i>		
<b>1</b>	T.A.	2.09 (hept, 2H)	60.7	1.23 (d, 6H) 1.17 (d, 6H)	20.3 19.3	-
<b>2</b>	- 40°C	2.01 (hept, 1H)	61.3	1.26 (d, 3H)	21.5	- 224.8
		1.99 (hept, 1H)	60.4	1.15 (d, 3H)	19.2	- 227.2
				1.23 (d, 3H)	19.4	- 213.4
				1.14 (d, 3H)	19.1	
<b>3</b>	T.A. ou	2.92 (hept, 2H)	50.8	1.34 (d, 6H)	21.3	- 235.2
	- 40°C			1.25 (d, 6H)	20.0	- 215.3 (1:2)

Il a été démontré que tous les atomes d'azote sont pyramidaux et que l'inversion de N<sub>2</sub> et N<sub>3</sub> est lente aux températures où le cycle à trois chaînons reste intact (en dessous de 50°C). L'inversion de N<sub>1</sub>, également pyramidal, s'est avérée plus rapide et, pour les triaziridines *trans*, elle peut être suivie par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C en fonction de la température ; une énergie d'activation de 62 ± 4 kJ mol<sup>-1</sup> a été mesurée. Le groupe alkoxy-carbonyl n'est pas conjugué avec N<sub>1</sub> et est en libre rotation.<sup>[2,17]</sup>

Une preuve structurale de la triaziridine **5** a été obtenue par diffraction des rayons X (Figure 6.7).<sup>[23]</sup> Les distances interatomiques sont les suivantes : N<sub>1</sub>-N<sub>2</sub> = 1.48 Å, N<sub>1</sub>-N<sub>3</sub> = 1.46 Å, N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> = 1.49 Å ce qui est proche des valeurs calculées pour la forme N<sub>3</sub>H<sub>3</sub> (1.47 Å).<sup>[4]</sup> L'ester porté par l'azote N<sub>1</sub> est *exo* au bicyclic.

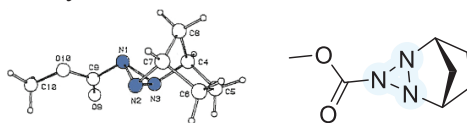


Figure 6.7. Structure DRX de la triaziridine **5**

Lors de la cyclisation photochimique des azimines avec groupements isopropyles, plusieurs sous-produits ont été formés : une triazone et deux autres produits sont obtenus *via* la génération du nitrène par photofragmentation de l'azimine (carbamate et insertion du nitrène dans le solvant de réaction) (Tableau 6.2).<sup>[17,19]</sup> Le rendement global en carbamate et hydrazone a été déterminé par RMN. La photocyclisation des azimines présente dans une certaine mesure une stéréosélectivité. En effet, en partant de l'azimine *2Z* (R = Me, entrée 1), la triaziridine **1** et **3** sont obtenues mais c'est **1** qui est obtenue majoritairement. En partant de l'azimine *2E* (R = Me, entrée 3), la triaziridine **1** et **3** sont obtenues mais cette fois-ci c'est **3** qui est obtenue majoritairement.

**Tableau 6.2.** Produits formés lors de la cyclisation UV d'azimines comportant des groupements *i*Pr

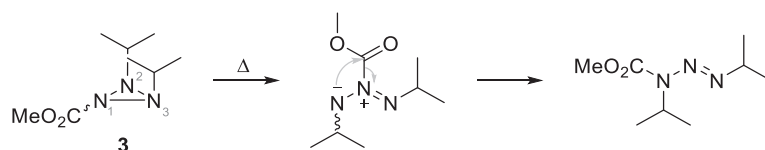
<b>1</b>	Azimine 2Z 	R = Me	<b>1</b> , 31%	<b>3</b> , 15%	27%	7%
<b>2</b>		R = Et	<b>2</b> , 30%	<b>4</b> , 15%	38%	10%
<b>3</b>	Azimine 2E 	R = Me	<b>1</b> , 18%	<b>3</b> , 23%	30%	5%
<b>4</b>		R = Et	<b>2</b> , 15%	<b>4</b> , 20%	28%	6%

Les triaziridines sont des espèces instables qui, sous l'effet de la chaleur, peuvent se rouvrir en azimine. La triaziridine **2** a par exemple un temps de demi-vie de 3 – 5 jours à température ambiante.<sup>[18]</sup> L'énergie d'activation pour la réaction d'ouverture du cycle est de ~ 100 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>[17]</sup> La purification des triaziridines doit donc être effectuée rapidement à basse température si possible pour limiter leur ouverture. La stabilité thermique des composés **1**, **3** et **5** en solution a été étudiée dans le CDCl<sub>3</sub>. Au-delà de 60°C, l'ouverture du cycle survient et conduit, soit à l'azimine de départ correspondante, soit à un triazène (Tableau 6.3).<sup>[24]</sup> Pour la triaziridine **1** (entrée 1), la rupture a lieu majoritairement entre l'azote N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub>; l'azimine 2Z est formée majoritairement (46%) ce qui suggère une certaine stéréosélectivité. Un triazène est également obtenu (5%).

**Tableau 6.3.** Produits de thermolyse des triaziridines **1** et **3** en solution à 60°C

Entrée	Triaziridine	Produits de thermolyse		
<b>1</b>	<b>1</b> , <i>trans</i>	13%	46%	5%
<b>2</b>	<b>3</b> , <i>cis</i>	18%	0%	68%

Pour l'isomère **3** (entrée 2), il a été montré que la rupture avait lieu majoritairement entre N<sub>2</sub> et N<sub>3</sub>. Un triazène est formé majoritairement avec un rendement de 68%. L'ouverture de **3** entre N<sub>2</sub> et N<sub>3</sub> conduit à la formation d'une azimine instable qui, après migration du groupement CO<sub>2</sub>Me conduit au triazène (Schéma 6.4).


**Schéma 6.4.** Réarrangement d'une azimine instable en triazène

L'ouverture de la triaziridine bicyclique **5** en azimine se fait de manière quasi quantitative (92%).

Afin d'étudier la stabilité de nouvelles triaziridines et l'influence de groupements électroattracteurs tels que les esters (CO<sub>2</sub>R, R = Me ou Et), une modification des substituants des triaziridines déjà synthétisées a été réalisée par Dreiding et son équipe.<sup>[20]</sup>

### ii. Modification des substituants

#### Déprotection d'esters

Les triaziridines **7** à **9** ont été obtenues avec de bons rendements à partir de **1**, **3** et **5** en présence de *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK) dans le DMSO pendant 15 minutes à 16°C *via* une décarboxylation de type Krapcho (Schéma 6.5).

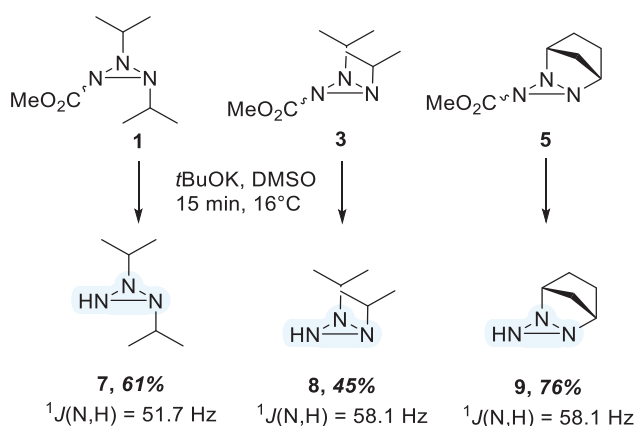
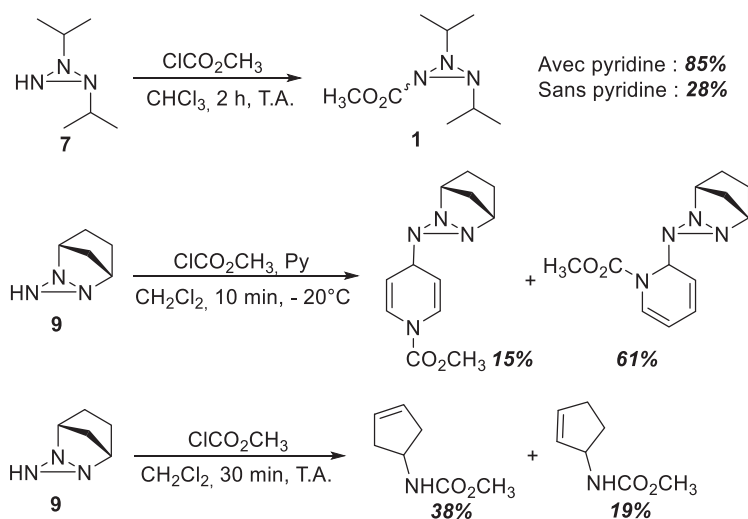


Schéma 6.5. Synthèse des triaziridines **7** à **9**

Une étude RMN <sup>15</sup>N approfondie des triaziridines *cis* et *trans*-2,3-dialkyle a été réalisée par Hilpert et Hollenstein.<sup>[25]</sup> Les constantes de couplage <sup>1</sup>J(N,H) permettent de déduire la configuration relative des différents atomes d'azote pour les triaziridines **7** à **9**. Dans le CDCl<sub>3</sub>, une constante <sup>1</sup>J(N,H) de 58.1 ± 0.5 Hz est attribuée à la configuration *cis* des groupements *i*Pr et une constante <sup>1</sup>J(N,H) de 51.7 ± 0.5 Hz est attribuée à la configuration *trans* (Schéma 6.5).<sup>[21]</sup> L'étude de la stabilité thermique à 60°C des triaziridines **7** et **8** en solution dans le chloroforme a montré la formation du triazène correspondant.<sup>[24]</sup> La conversion est presque totale au bout de 2 h pour **8** tandis qu'il faut 4 jours pour atteindre 93% de conversion pour **7**.

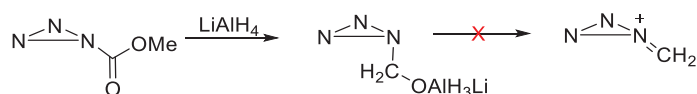
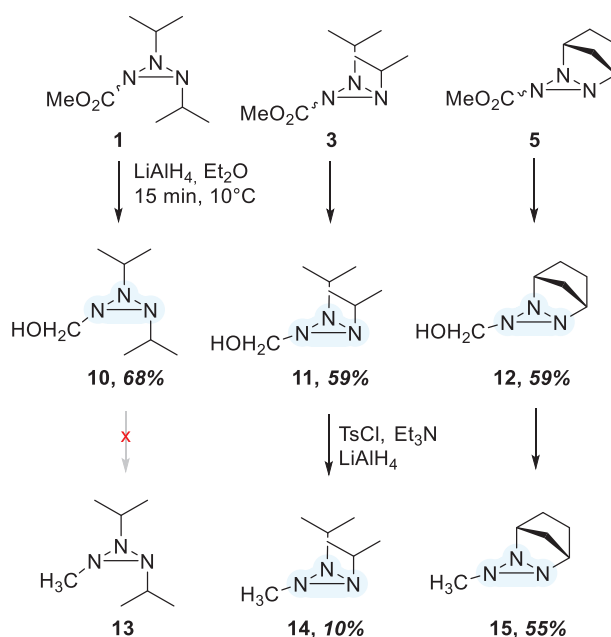
#### Acylation

L'acylation des triaziridines **7** et **9** a été réalisée en présence de chloroformate de méthyle (ClCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) avec ou sans pyridine (Schéma 6.6).<sup>[22]</sup> La triaziridine **1** a pu être récupérée avec un bon rendement en présence de pyridine (85%). La triaziridine **5** n'a pas été formée et une réactivité inattendue a été observée. En présence de pyridine, deux produits d'addition ont été obtenus (Schéma 6.6). Sans pyridine, l'ouverture du cycle est survenue menant à la formation de deux cyclopentènes par extrusion de N<sub>2</sub>. La triaziridine **7** étant bien plus encombrée stériquement que **9**, la pyridine n'a pas pu s'additionner et le produit de N-acylation souhaité est obtenu.



### Réduction d'esters et méthylation

Les triaziridines **10** à **12** ont été obtenues par réduction de **1**, **3** et **5** en présence de  $\text{LiAlH}_4$  dans l'éther diéthylique (Schéma 6.7). Contrairement à ce qui est généralement observé, les esters n'ont pas été totalement réduits par  $\text{LiAlH}_4$  et des amino-alcools sont obtenus. Cela peut être expliqué par la trop forte contrainte angulaire à laquelle serait soumis l'intermédiaire iminium s'il était formé. C'est l'amino-méthanol qui est obtenu après hydrolyse (Schéma 6.8).



La triaziridine **10** a pu être caractérisée par DRX (Figure 6.8).<sup>[26]</sup> Les distances interatomiques sont les suivantes :  $\text{N}_1\text{-N}_2 = 1.48 \text{ \AA}$ ,  $\text{N}_1\text{-N}_3 = 1.46 \text{ \AA}$ ,  $\text{N}_2\text{-N}_3 = 1.46 \text{ \AA}$  ce qui est

proche des valeurs calculées pour la forme  $N_3H_3$  (1.47 - 1.48 Å).<sup>[4,5]</sup> Les angles entre les différents substituants et le cycle sont de  $110^\circ$ . Les atomes d'azotes sont pyramidaux (hybridation est  $sp^3$ ).

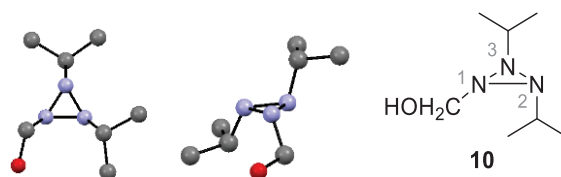


Figure 6.8. Structure DRX de la triaziridine **10**

**11** et **12** se sont montrés particulièrement stables, contrairement à **10**. Cette dernière est totalement convertie en **7** après 5 minutes à  $33^\circ\text{C}$  dans le  $\text{CDCl}_3$ . Après tosylation puis réduction en présence de  $\text{LiAlH}_4$ , les triaziridines **14** et **15** sont obtenues (Schéma 6.7). La triaziridine **13** n'a pas pu être obtenue avec cette méthode.

Des tentatives de méthylation des triaziridines **7**, **8** et **9** avec du  $\text{CH}_3\text{I}$  à température ambiante n'ont pas fourni les triaziridines souhaitées (Schéma 6.9). Les triaziridines **7** à **9** ont donc été déprotonées à  $0^\circ\text{C}$  avec du  $\text{CH}_3\text{Li}$  dans de l'éther diéthylique puis méthylées en présence de  $\text{CH}_3\text{I}$ . Les triaziridines **13** et **15** sont obtenues avec 82 et 25% de rendement respectivement. La triaziridine **14** n'a pas pu être obtenue avec cette méthode car l'anion généré est instable et s'ouvre rapidement pour former un triazène.<sup>[20]</sup>

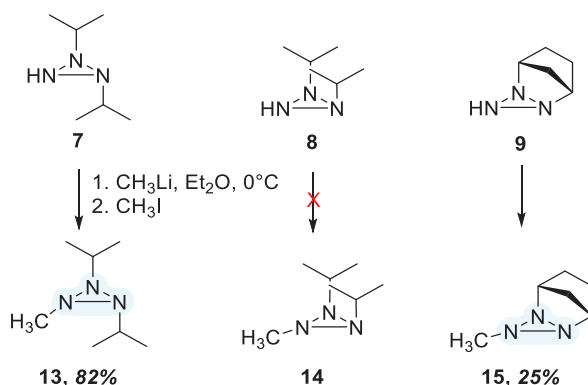


Schéma 6.9. Synthèse des triaziridines **13** à **15** par déprotonation-méthylation

L'étude de la stabilité thermique à  $60^\circ\text{C}$  des triaziridines **13** à **15** a été réalisée. La triaziridine **13** s'est décomposée en AIP et en hexaméthylènetétramine après rupture de la liaison  $\text{N}_1\text{-N}_2$  (Schéma 6.10). Une azimine symétriquement alkylée est obtenue à partir de **14** avec un rendement de 47%. Cette azimine provient de la rupture de la liaison  $\text{N}_2\text{-N}_3$ . **15** s'est dégradée et les produits portés n'étaient pas identifiables.<sup>[24]</sup>

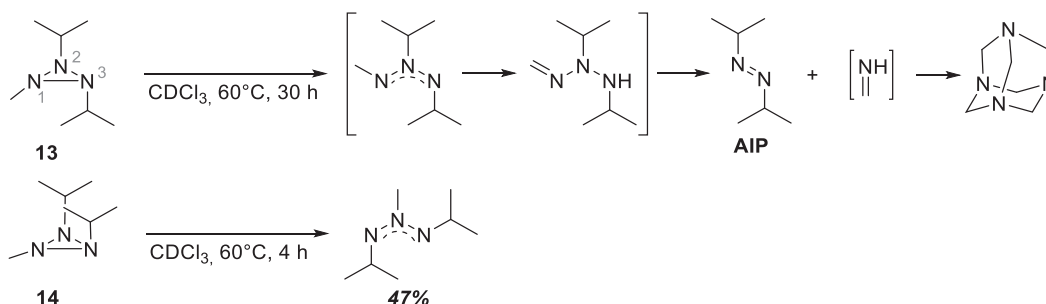


Schéma 6.10. Exemple de produits issus de la thermolyse de triaziridines méthylées

Tous les atomes d'azotes des triaziridines **7** à **15** (ne possédant pas un groupe ester sur N<sub>1</sub>) sont stables vis-à-vis de l'inversion pyramidale.<sup>[21]</sup> Ce n'était pas le cas de N<sub>1</sub> lorsque celui-ci est décoré par une fonction ester.<sup>[17]</sup>

### b. Autres triaziridines

Des triaziridines bicycliques ont été isolées par Kaupp *et al.* la même année par photocyclisation d'azimines.<sup>[27]</sup> Dans cette publication, trois triaziridines ont été obtenues avec des rendements supérieurs à ceux présentés précédemment (79 à 85%), à partir de trois azimines cycliques fluorées (Schéma 6.11). Ces triaziridines présentent l'avantage d'être stables jusqu'à 80°C grâce à l'introduction de groupements alkyles et perfluoroalkyles stabilisants (effet stérique et électronique).

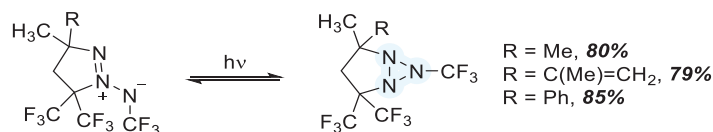


Schéma 6.11. Triaziridines synthétisées à partir d'azimines cycliques perfluorées

Un an plus tard, cette même équipe a réussi à former une nouvelle triaziridine en utilisant des impulsions laser ( $h\nu = 351 \text{ nm}$ , 14 ns) successives à très basse température (10 et 85 K) (Schéma 6.12). La triaziridine n'a cependant pas été isolée puisqu'à 150 K elle est totalement reconvertie en azimine.<sup>[28]</sup>

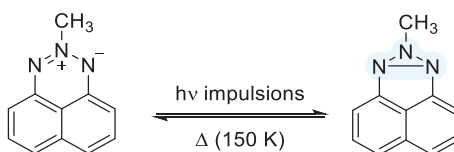


Schéma 6.12. Triaziridine synthétisée par impulsions laser

Engel *et al.* ont décrit l'irradiation d'une azimine cyclique à 0°C ( $h\nu = 313 \text{ nm}$ ). Cette irradiation conduit à la formation de deux composés, une hydrazone et une triaziridine (Schéma 6.13). Lorsque la température du bain thermostaté est remonté au-dessus de 23°C, la triaziridine se réouvre en azimine avec un temps de demi-vie de 1 h. La formation des deux composés et la réouverture de la triaziridine en azimine ont été suivies par RMN <sup>1</sup>H. Les rendements ne sont pas précisés.<sup>[29]</sup>



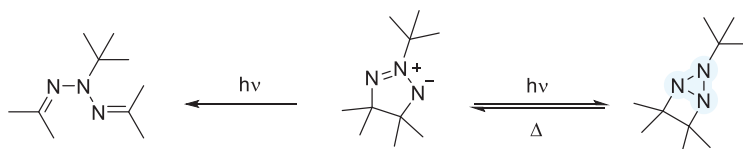


Schéma 6.13. Triaziridine et hydrazone synthétisées à partir d'une azimine cyclique

### I.2.D. Voie D : cyclisation intramoléculaire de substrats polyazotés activés

A notre connaissance il n'existe pas dans la littérature d'enchaînements polyazotés activés dont la cyclisation intramoléculaire a conduit à la formation directe de triaziridines.

De nouvelles voies d'accès au squelette triaziridine ont été imaginées au laboratoire et sont actuellement à l'étude. Une première stratégie consiste en l'activation de composés polyazotés (Schéma 6.14). Ils pourraient être obtenus suite à la protection d'une amine par un groupe partant adéquat (noté GP). La déprotection de l'amine suivie de son addition sur un azo conduirait à un triazane. La cyclisation intramoléculaire de ce composé polyazoté activé avec élimination du GP, pourrait conduire à une triaziridine.



Schéma 6.14. Accès aux triaziridines par cyclisation intramoléculaire de composés polyazotés activés

En se basant sur les travaux de Yotphan *et al.*<sup>[30]</sup>, le groupement benzoate a été choisi comme groupement partant. L'isopropylamine et la N-Boc-hydroxylamine ont été utilisées comme produit de départ. Le traitement des amines dans des conditions semblables à celles de la synthèse de triazanes n'a cependant pas fourni les systèmes triaziridines (Schéma 6.15). La poursuite de ces travaux est en cours.

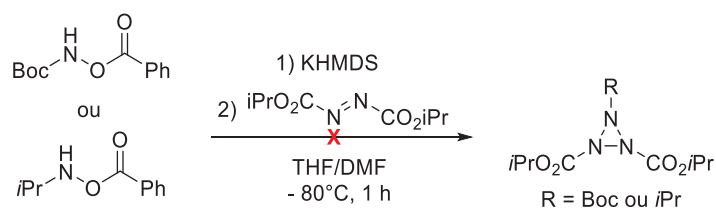


Schéma 6.15. Synthèse de triaziridines par cyclisation intramoléculaire de composés polyazotés activés

De la même manière, la cyclisation de tétrazanes linéaires avec une extrémité NMe<sub>2</sub> a été envisagée (Schéma 6.16). Les tétrazanes linéaires sont assez référencés dans la littérature (voir chapitre 2). Ils sont généralement obtenus par dimérisation d'azos ou d'hydrazines par voie chimique<sup>[31-34]</sup>, photochimique<sup>[35-37]</sup>, ou électrochimique<sup>[38]</sup>. L'activation par méthylation de l'azote terminal pourrait hypothétiquement conduire à la création d'un système cyclique par élimination de NMe<sub>3</sub>.

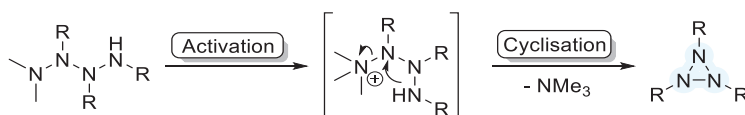


Schéma 6.16. Accès aux triaziridines par activation de tétrazanes

Le développement de nouveaux tétrazanes a été effectué au laboratoire et des potentiels précurseurs de triaziridines ont été obtenus (Figure 6.9). Cependant ces composés sont instables à température ambiante – ce qui explique les faibles rendements obtenus – et leur cyclisation n'a pas encore pu être étudiée.

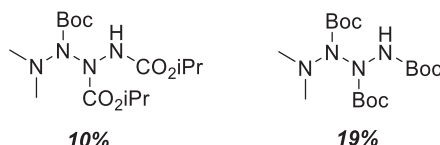


Figure 6.9. Tétrazanes synthétisés au laboratoire

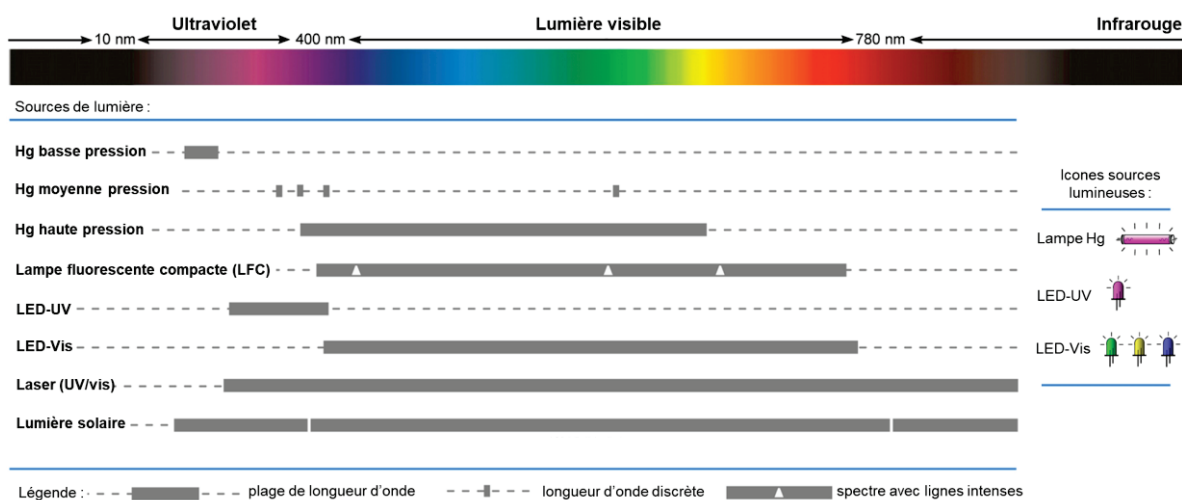
## II. Matériel de photochimie UV et conditions opératoires

Afin d'étudier la photocyclisation des azimines décrites au chapitre 3, et dont la synthèse a pu être optimisée en flux continu au chapitre 5, il est nécessaire de sélectionner un matériel approprié pour l'irradiation de ces dipôles-1,3. Les azimines absorbent vers 240-290 nm ( $\pi$ -conjugaison de la fonction aziminique) en fonction de la nature des substituants qu'elles portent ; c'est pourquoi une irradiation photochimique dans l'UV est requise.

### II.1. Matériel de photochimie

#### II.1.A. Sources lumineuses

Différentes sources de lumière utilisées en photochimie sont visibles sur la Figure 6.10. Seuls les deux types de lampes les plus couramment employées seront détaillées ci-dessous. Il s'agit des lampes à mercure (Hg) et des diodes électroluminescentes (LED).


 Figure 6.10. Sources de lumière utilisées en photochimie et leur spectre d'émission selon Cambié *et al.*[39]

### a. Lampes à mercure

Les sources de lumière UV les plus utilisées pour une irradiation continue au laboratoire sont des lampes à mercure. Leur émission spectrale est fortement dépendante de la pression de vapeur de mercure. Il existe des lampes à basse, moyenne, et haute pression. Une lampe à vapeur de Hg *basse pression* ( $10^{-3}$  bar, 6 – 16 W) émet principalement deux bandes de rayonnement centrées à 254 et 185 nm (ratio intensité = 10:1). L'émission de la lampe peut être modifiée au moyen d'un revêtement au phosphore qui absorbe le rayonnement émis par la lampe à Hg et émet à une gamme de longueurs d'onde plus élevée. Ces lampes enduites de phosphore sont disponibles commercialement dans une large gamme de longueurs d'onde avec des émissions centrées à 305, 350 et 370 nm ainsi que dans le visible. Ces lampes sont souvent utilisées dans les réacteurs Rayonet (voir Réacteurs photochimiques ci-dessous).<sup>[39-42]</sup>

Dans les lampes à arc de *moyenne pression* (1 bar, 100 – 1000 W), les atomes excités de mercure subissent des collisions plus fréquentes avec des électrons et sont en partie excités vers des états supérieurs. Par conséquent, des raies d'émission, telles que 314 ou 365 nm, deviennent disponibles sur un continuum. Contrairement aux lampes basse pression, ces sources lumineuses développent une quantité considérable de chaleur et nécessitent plusieurs minutes pour atteindre leur température optimale, où l'émission atteint sa pleine intensité. Par conséquent, un circuit d'eau permettant le refroidissement du montage à environ 20°C doit être utilisé pour éviter une surchauffe de l'échantillon. Un bain froid peut également être utilisé. En raison de ces caractéristiques, ces lampes sont généralement utilisées dans un appareil avec puits d'immersion muni d'une circulation d'eau (voir Réacteurs photochimiques ci-dessous).<sup>[39-42]</sup>

Les sources de rayonnement UV les plus intenses sont les lampes à vapeur de mercure à *haute pression* (100 bar, 150 – 1000 W). Les raies spectrales sont élargies en raison de la pression et de la température élevée et elles se superposent pour fournir un spectre d'émission continu de rayonnement.<sup>[40-42]</sup>

### b. Diodes électroluminescentes (LED)

Les diodes électroluminescentes, ou LED, sont des systèmes de substitution qui pourraient à terme devenir une alternative pratique aux lampes à mercure. La couleur de la lumière émise dépend de la composition du matériau semi-conducteur utilisé allant du proche UV au visible sur une plage étroite (généralement 20 nm) de longueurs d'onde. La puissance fournie (qui est d'une centaine de mW) dépend de la longueur d'onde, et les LED qui constituent des sources lumineuses efficaces sont disponibles sur l'ensemble du spectre visible. Les LED émettant dans l'UV-A (jusqu'à 310 – 320 nm) sont également disponibles, bien que leur émission soit beaucoup moins puissante (un dixième ou moins par rapport à celles émettant dans le visible). Une LED seule présente une intensité très faible. Combiner plusieurs sources et les monter sur une surface cylindrique, au centre de laquelle des tubes à essai contenant la solution à irradier pourrait représenter une approche efficace pour mener à bien réactions photochimiques sur de petits volumes.<sup>[39-41]</sup>

Nous disposons au laboratoire de 3 LED-UV, commercialisées par la société Thorlabs, qui émettent dans l'UV à 280, 285 et 310 nm (avec des faibles puissances de 30, 55 et 30 mW respectivement ; pour plus d'informations voir Méthodes expérimentales). Ces lampes LED sont dites « montées », c'est-à-dire qu'elles sont placées sur un dispositif qui permet de dissiper la chaleur produite et ainsi éviter la surchauffe de la LED. Un collimateur est fourni et permet d'obtenir un faisceau de rayons de lumière parallèles à partir d'une source de lumière.

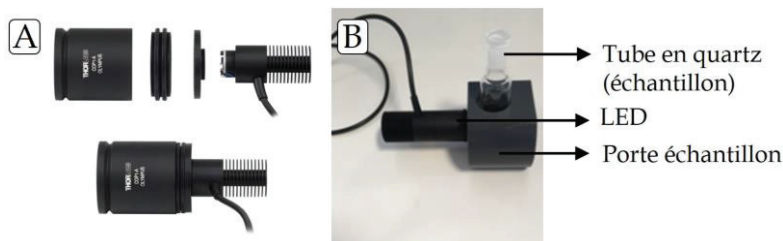


Figure 6.11. A. LED Thorlabs dite "montée" et son collimateur. B. Montage d'irradiation.

### II.1.B. Filtres

Si une lampe à mercure est utilisée afin d'irradier à une certaine longueur d'onde, il est nécessaire d'avoir recours à des filtres. Il en existe de deux sortes : les *filtres optiques*, généralement en verre, et les *solutions filtres*. Ces filtres sont très souvent disponibles commercialement à des prix abordables et évitent d'avoir recours à des monochromateurs. Dans les deux cas ces filtres permettent de sélectionner une longueur d'onde précise conduisant à une lumière monochromatique.<sup>[39-42]</sup>

Concernant les *filtres optiques en verre*, ils peuvent directement faire partie de l'appareil photochimique (tube à essai, enveloppe de l'ampoule ou du réacteur, puit d'immersion) ou alors être placé entre la source de rayonnement et l'échantillon. Il peut s'agir du pyrex, du quartz, du vycor ou encore du corex. Le quartz a une transmission UV très élevée puisqu'il filtre les longueurs d'ondes inférieures à 170 nm. Le corex filtre les longueurs d'ondes inférieures à 260 nm. Le vycor, un verre avec une bonne résistance à la température et aux chocs thermiques, peut également être utilisé pour une irradiation supérieure à 220 nm, tandis que le pyrex, verre borosilicaté de base pour la chimie organique résistant aux grandes variations de températures, est couramment utilisé lorsque des longueurs d'onde supérieures à 275 nm sont nécessaires.<sup>[39-42]</sup>

Les *filtres dichroïques* sont des miroirs diélectriques à couche mince, qui laissent passer sélectivement la lumière avec une gamme étroite de longueur d'onde. Les longueurs d'onde indésirables sont réfléchies et non absorbées et par conséquent ces filtres ne chauffent pas ou ne vieillissent pas trop rapidement lors d'un fonctionnement prolongé.<sup>[40-42]</sup>

Les *filtres liquides* ou *solutions filtres* peuvent être préparés dans n'importe quel laboratoire. Leurs compositions et propriétés optiques sont disponibles dans la littérature. Par exemple, une solution filtre de  $\text{Cr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  dissous dans du  $\text{H}_2\text{SO}_4$  aqueux à 0.5 M, permet la transmission d'un rayonnement à  $325 \pm 20$  nm. Par conséquent, la bande à 314 nm, disponible dans le spectre d'émission des lampes à mercure moyenne pression, peut être

sélectionnée. Cependant, certaines de ces solutions ont des propriétés photochimiques assez limitées et leur stabilité doit être régulièrement vérifiée.<sup>[40-42]</sup>

Les *solvants purs* peuvent également jouer le rôle de filtres liquides ; par exemple, l'éthanol et l'acétone suppriment la plupart des rayonnements inférieurs à 205 et 330 nm, respectivement (Tableau 6.4). Leur filtre (interne) doit être pris en compte dans la planification des expériences photochimiques avec des solutions, car cela peut réduire drastiquement l'efficacité de la réaction.<sup>[39-42]</sup>

Tableau 6.4. Longueurs d'ondes limite (ou *cut-off*) de solvants usuels

Solvant	$\lambda_{\text{lim}}^{[a]}$ (nm)	Solvant	$\lambda_{\text{lim}}^{[a]}$ (nm)
Eau	185	Ether diéthylique	215
Acétonitrile	190	Dichlorométhane	233
Méthanol	205	Acétate d'éthyle	255
Ethanol	205	Acétone	330

[a] Longueur d'onde limite (ou *cut-off*) ; longueur d'onde à laquelle une couche de solvant de 1 cm absorbe 90% de la lumière émise ; à utiliser uniquement quand le réactif absorbe au-dessus de cette valeur.

### II.1.C. Réacteurs photochimiques

Les *réacteurs photochimiques à configuration immergée* (Figure 6.12) sont les équipements les plus couramment utilisés en photochimie préparative. Ils sont généralement constitués d'un puits d'immersion dans lequel se situe la lampe. Le refroidissement est généralement assuré au moyen d'une circulation d'eau dans la double-enveloppe. La solution d'échantillon est placée dans la couche externe et est agitée par un barreau magnétique généralement sous atmosphère inerte. Les réactions peuvent être conduites sur des volumes allant de 100 à 1000 mL et à basse température si l'appareil est équipé d'un bain froid. Ces réacteurs ne sont néanmoins pas très adaptés pour des expériences exploratoires sur petites quantités ou pour les expériences dans lesquelles une gamme de longueurs d'onde d'excitation étroite est requise. Le matériau de construction du réacteur (pyrex, quartz...) limite la gamme de longueurs d'onde d'irradiation, mais un étui composé d'un verre filtrant peut être inséré entre la lampe et la paroi du puits.<sup>[40,41]</sup>

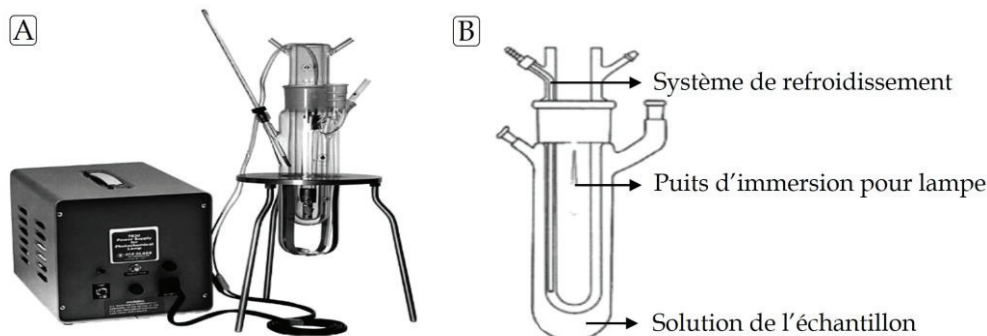
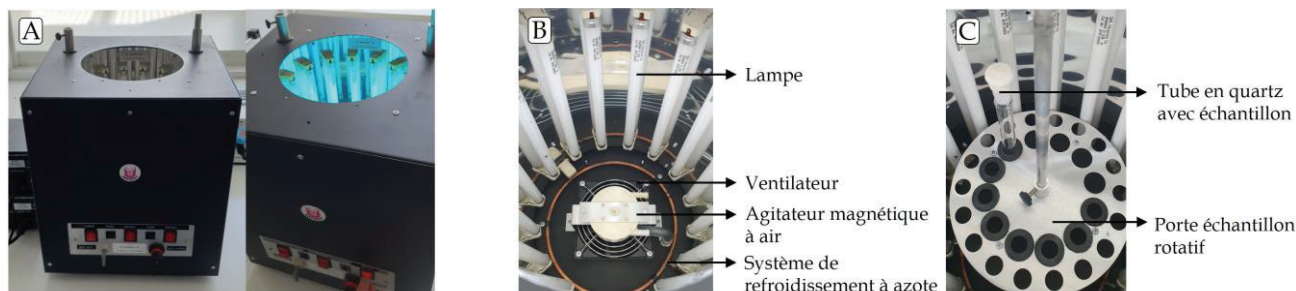


Figure 6.12. A. Réacteur photochimique avec immersion de la lampe et son alimentation.<sup>[40]</sup>  
B. Schéma détaillé du réacteur à puits d'immersion.

Les réactions photochimiques peuvent également être réalisées dans un *photoréacteur de configuration externe*. Cette disposition est très simple ; la solution à irradier est maintenue en dehors de la source d'irradiation. Une option est d'utiliser un puits d'immersion comme illustré sur la **Figure 6.12**, mais l'échantillon est placé dans un contenant séparé à proximité. L'ensemble de l'installation (lampe + échantillon) peut être immergé dans un bain thermostaté de manière à contrôler la température du milieu réactionnel.

Des réacteurs multilampes à configuration externe sont également disponibles dans le commerce. L'échantillon est placé au milieu d'un réseau de lampes UV disposées de manière circulaire sur une paroi miroir pour réfléchir au maximum le rayonnement émis. Ceux-ci ont été initialement commercialisés par la *Southern New England Ultraviolet Company* sous le nom de "Rayonet". Ce nom est maintenant souvent utilisé pour des appareils similaires commercialisés par d'autres entreprises. Ces unités sont équipées d'un ventilateur qui maintient la température de l'espace confiné en dessous 40°C.<sup>[40,41]</sup> Au laboratoire nous disposons du réacteur Rayonet RPR-200 équipé de 16 lampes (**Figure 6.13**). Pour plus d'informations voir Méthodes expérimentales.



**Figure 6.13.** A. Réacteur multilampes Rayonet RPR-200 ; vue extérieure.  
B. et C. Vue intérieure détaillée.

Afin de ne pas perdre une partie trop importante du rayonnement dans une configuration d'irradiation externe, il est conseillé d'utiliser des tubes qui ont à peu près la même longueur que les lampes et qui contiennent environ 20 mL de solution. Ces réacteurs fonctionnent très bien pour les synthèses photochimiques à petite échelle, avec des volumes de l'ordre de 100 - 250 mL répartis dans plusieurs tubes à essai en quartz. Cette configuration est également pratique pour optimiser les réactions, car les résultats peuvent facilement être comparés dans différentes conditions mais à irradiation constante lors de la mise en place de différentes solutions dans les tubes.<sup>[40,41]</sup>

## II.2. Mise en œuvre d'une réaction photochimique, conditions opératoires

Comme leur nom l'indique, les réactions photochimiques résultent de l'absorption d'un photon par le réactif de départ. Différentes conditions sont requises pour un bon déroulement de l'expérience. Il est important que la longueur d'onde d'émission de la source corresponde à la région d'absorption du réactif. Le matériau du contenant et le solvant ne doivent pas absorber de manière compétitive à moins que ce dernier ne soit utilisé comme photosensibilisateur.<sup>[40,41]</sup>

Le **Tableau 6.4** peut aider à choisir un solvant adapté. De même, les spectres d'absorbance UV des composés d'intérêt (dans notre cas les azimines) sont des données clés dans le choix de la source d'irradiation. En pratique, une lampe à mercure basse pression, un appareil en quartz et un solvant choisi parmi les alcanes, les alcools, les éthers ou les haloalcanes simples, sont utilisés.

Les produits secondaires formés en cours de réaction peuvent absorber à la longueur d'onde d'irradiation. Lorsque leur concentration augmente avec la conversion, l'efficacité de la réaction peut ainsi être diminuée voire éventuellement stoppée. On appelle cela l'effet de filtre interne. Dans certains cas, ces réactivités secondaires peuvent être évitées en diminuant la concentration en réactifs dans le milieu, ce qui améliore la pénétration de la lumière dans l'échantillon mais entraîne la manipulation de volumes plus importants. La photocyclisation des azimines est un cas relativement idéal puisque le produit formé, la triaziridine, n'absorbe pas aux mêmes longueurs d'onde que le produit de départ en raison de la perte de  $\pi$ -conjugaison lors de la formation du cycle.<sup>[40,41]</sup>

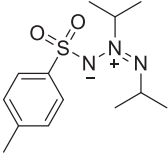
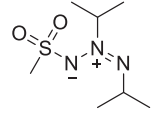
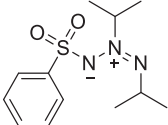
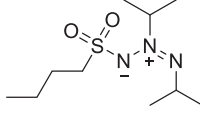
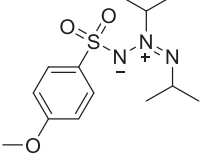
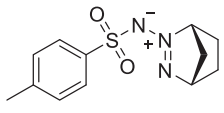
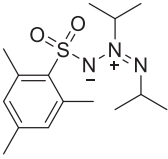
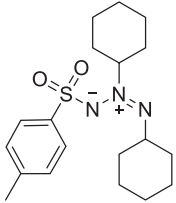
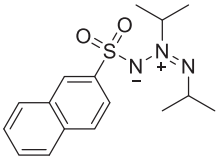
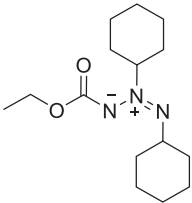
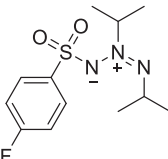
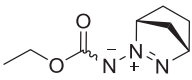
Concernant la concentration, des réactions photochimiques propres sont rarement obtenues avec une concentration au-dessus de 0.1 M. La synthèse de triaziridines à partir d'azimines fait intervenir une réaction de cyclisation intramoléculaire. Afin de favoriser au maximum cette réactivité intramoléculaire, et éviter toute interaction bimoléculaire, une dilution importante du milieu est nécessaire, de l'ordre de  $10^{-2}$  M.<sup>[17,40,41]</sup>

De plus, l'eau et le dioxygène peuvent réagir et doivent donc être éliminés de la solution avant l'irradiation. Des solvants anhydres doivent être utilisés. L'oxygène dissous peut être purgé en faisant barboter un gaz inerte (argon ou azote) dans la solution pendant plusieurs minutes avant ou même pendant l'irradiation (ce qui permet une agitation de la solution). La méthode *freeze-pump-thaw* est plus rigoureuse mais plus contraignante.<sup>[40,41]</sup>

### III. Synthèse de triaziridines

Afin d'étudier la cyclisation des azimines synthétisées dans le chapitre 3, nous avons tout d'abord réalisé leurs spectres d'absorbance. Le **Tableau 6.5** regroupe les longueurs d'onde des maxima d'absorption des différentes azimines isolées.

**Tableau 6.5.** Longueurs d'onde maximum d'absorption de différentes azimines dans l'éthanol

Azimine	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)	Azimine	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)
	$\lambda_1 = 225$ nm $\lambda_2 = 273$ nm		<b>A11</b> 270 nm
	$\lambda_1 = 219$ nm $\lambda_2 = 272$ nm		<b>A12</b> 270 nm
	$\lambda_1 = 241$ nm $\lambda_2 = 273$ nm		<b>A13</b> $\lambda_1 = 226$ nm $\lambda_2 = 277$ nm
	$\lambda_1 = 234$ nm $\lambda_2 = 276$ nm		<b>A14</b> $\lambda_1 = 226$ nm $\lambda_2 = 273$ nm
	$\lambda_1 = 227$ nm $\lambda_2 = 276$ nm		<b>A15</b> 286 nm
	$\lambda_1 = 218$ nm $\lambda_2 = 276$ nm		<b>A16</b> 282 nm

Les azimines **A11**, **A12**, **A15** et **A16** ne possèdent pas de bande d'absorption vers 225 nm ( $\lambda_1$ ) car elles ne possèdent pas de cycle aromatique. La bande d'absorption vers 270 - 285 nm ( $\lambda_2$ ) correspond au système aziminique (**Figure 6.14**).



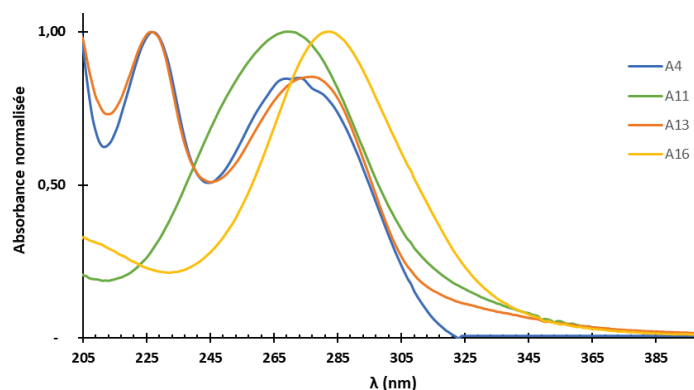


Figure 6.14. Spectres d'absorbance normalisés des azimines **A4**, **A11**, **A13** et **A16** dans l'éthanol

De manière à irradier sélectivement la fonction azimine et éviter une excitation parasite de la partie aromatique, une source possédant une longueur d'onde d'émission supérieure à 270 nm doit être privilégiée.

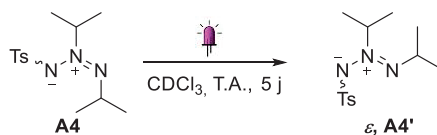
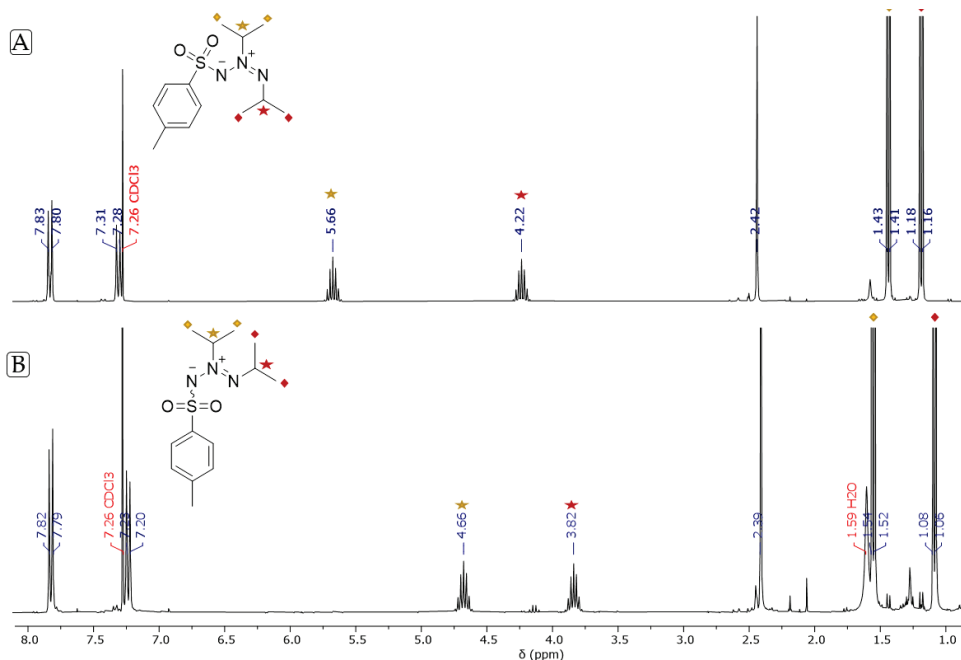
Nous disposons de deux sources différentes : lampe à mercure ( $\lambda = 254$  nm ou 300 nm) du réacteur Rayonet ou lampe LED Thorlabs ( $\lambda = 280, 285$  et 310 nm).

### III.1. Irradiation avec une LED

Dans un premier temps nous avons testé l'utilisation d'une lampe LED avec une longueur d'onde d'émission de 280 nm. Ces dernières sont adaptées pour les réactions exploratoires puisque l'appareillage permet de travailler sur de faibles quantités ( $V = 12$  mL, soit 0.12 mmol). De plus, la puissance du dispositif est bien plus faible (30 mW) et cela éviterait théoriquement les réactions secondaires et une surchauffe du milieu réactionnel.

Contrairement à Dreiding qui utilise l'éther diéthylique comme solvant d'irradiation, nous avons préféré utiliser l'acétonitrile, dont la longueur d'onde limite est très faible ( $\lambda_{\text{lim}} = 190$  nm), afin d'éviter les réactions secondaires d'insertion CH dans le solvant. Une solution à  $10^{-2}$  M de l'azimine **A4** dans de l'acétonitrile deutéré séché sur tamis moléculaire (3 Å) est préparée et dégazée. Le mélange est placé dans un tube en quartz suivant le montage visible sur la Figure 6.11 B.

Après 5 jours d'irradiation, seule une faible quantité de l'azimine est convertie. De nouveaux signaux apparaissent dans la ligne de base en RMN. Après purification, un produit très polaire et détectable en UV est isolé. Il s'agit de l'azimine **A4'** de configuration *2E* (Schéma 6.17). Le blindage des signaux  $\text{CH}_{\text{IPr}}$  est caractéristique des azimines dont les groupements isopropyliques sont *cis* l'un par rapport à l'autre (Figure 6.15).<sup>[43-45]</sup> Lorsque le tube RMN contenant **A4'** est laissé plusieurs jours à T.A., **A4** réapparaît aux dépens de **A4'** (isomérisation vers une forme plus stable). La formation d'un triazène est donc exclue. Malheureusement aucun autre produit n'est isolé.

Schéma 6.17. Irradiation de l'azimine **A4** avec l'appareillage LEDFigure 6.15. A. Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'azimine **A4** dans CDCl<sub>3</sub> B. Spectre RMN <sup>1</sup>H de l'azimine **A4'** dans CDCl<sub>3</sub>

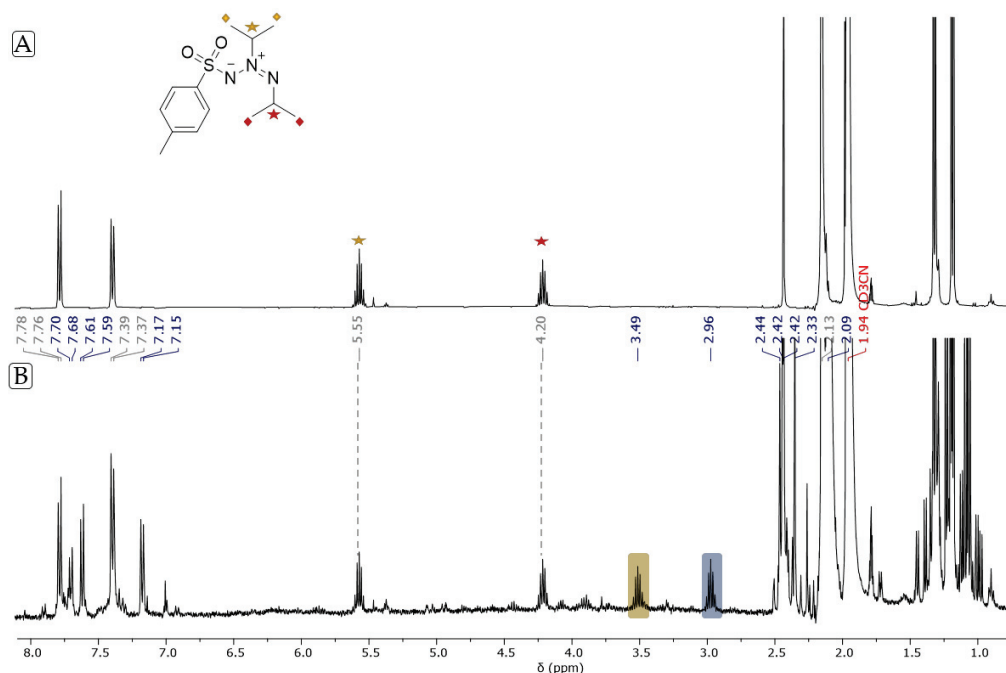
### III.2. Irradiation avec la Rayonet

La conversion en azimine avec le montage LED est très faible en raison de la faible puissance délivrée par la source d'irradiation. De plus, le volume maximal d'irradiation est très faible et limite la quantité de produit isolable. C'est pourquoi, la Rayonet est préférée car plus puissante.

Comme mentionné précédemment, cette dernière possède 16 lampes de 14W. Nous disposons de 5 tubes de 15 mL en quartz ce qui permet une irradiation d'une quantité plus importante d'azimine (environ 0.75 mmol). Les lampes ayant une longueur d'onde de 300 nm sont sélectionnées. Lors de l'irradiation la température au sein du réacteur est de 35 – 40°C.

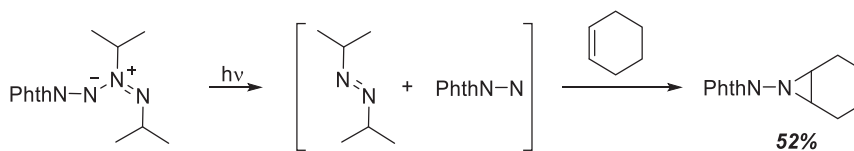
#### III.2.A. Azimine **A4**

Après dégazage, une solution d'azimine **A4** (10<sup>-2</sup> M, CD<sub>3</sub>CN) est irradiée pendant 1 h avec la Rayonet. L'analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel montre une conversion incomplète de l'azimine ainsi que l'apparition de nouveaux signaux CH<sub>IPr</sub> à 3.49 ppm (jaune) et 2.96 ppm (bleu) (Figure 6.16). L'azimine **A4'** n'est pas détectée. Lorsque le milieu brut est concentré, le signal à 2.96 ppm reste inchangé tandis que celui à 3.49 ppm (jaune) disparaît complètement. Ce signal correspond au CH<sub>IPr</sub> de l'AIP dans le CD<sub>3</sub>CN. Une photodissociation partielle de l'azimine **A4** a donc lieu qui génère l'AIP initialement utilisé.



**Figure 6.16.** A. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'azimine **A4** dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  avant irradiation  
B. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel après irradiation 1 h avec la Rayonet ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ )

Ce phénomène est connu : en effet, il arrive que les azimines se dissocient/fragmentent sous irradiation ; c'est le cas des azimines phthalimides décrites par Dreiding dont l'irradiation, génère l'azo en plus du nitrene correspondant.<sup>[44]</sup> Ce dernier est piégé en présence de cyclohexène et l'aziridine est isolée avec un rendement de 52% (Schéma 6.18). Les azimines fonctionnalisées avec un groupement ester ont également montré une photofragmentation avec génération d'un nitrene (Tableau 6.2).<sup>[17,19]</sup> De la tosylamine est également formée et proviendrait de la génération du nitrene correspondant suite à la photodissociation de **A4**.

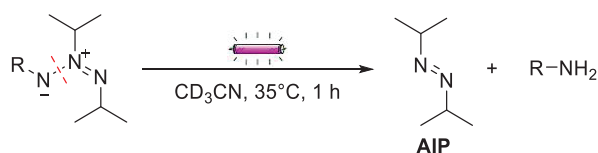


**Schéma 6.18.** Photodissociation d'une alkylazimine

L'analyse par HPLC-HRMS du milieu réactionnel montre la formation de trois produits de formule brute  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  avec des temps de rétention différents. Deux d'entre eux sont attribués aux azimines **A4** et **A4'** ; le troisième pourrait correspondre à la triaziridine dont le signal blindé  $\text{CH}_{\text{IPr}}$  à 2.96 ppm (bleu) est visible sur la Figure 6.16.

### III.2.B. Autres sulfonylazimines

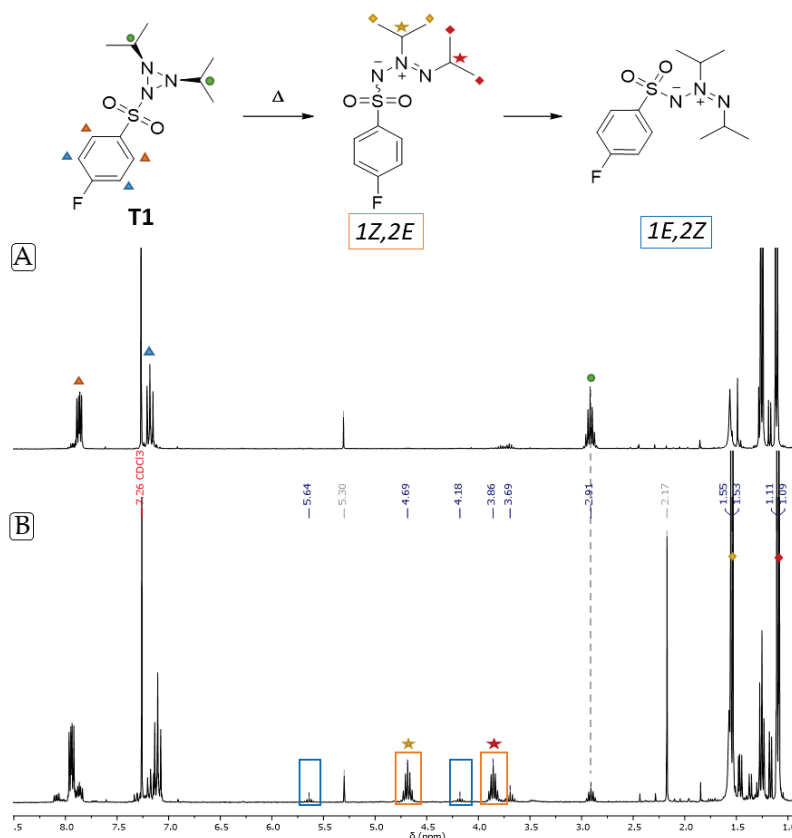
Dans les mêmes conditions, d'autres azimines (**A5**, **A6**, **A7**, **A8**, **A10** et **A12**) ont été irradiées. Pour chacune de ces sulfonylazimines, la formation majoritaire d'AIP est observée. La nature du groupement sulfonyle (aromatique ou alkyle) ne semble pas avoir d'influence sur la photofragmentation puisque l'azimine **A12** a également montré la formation d'AIP (Schéma 6.19).



**Schéma 6.19.** Photodissociation de sulfonilazimines lors de l'irradiation avec la Rayonet

Après de nombreuses tentatives de purification, 4 mg du produit inconnu formé suite à l'irradiation de **A10** sont isolés. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  montre la présence de deux groupements isopropyles pour un groupement tosylo (Figure 6.17 A). L'analyse HRMS a confirmé la formation d'un produit de formule brute  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ . L'équivalence des signaux  $\text{CH}_{i\text{Pr}}$  nous laisse penser que ce produit est la triaziridine **T1**. En se basant sur les déplacements chimiques des différentes triaziridines diisopropyles caractérisées par Dreiding (voir Tableau 6.1), nous déduisons que la triaziridine *cis* (2 groupements *iPr* du même côté du cycle) a été obtenue.

Le tube RMN utilisé pour l'analyse de la triaziridine **T1** a ensuite été chauffé 10 h à  $50^\circ\text{C}$ . Une azimine de configuration *2E* est formée (Figure 6.17 B en orange). Cette obtention d'azimine est une preuve indirecte de la formation de la triaziridine *cis* suite à la réouverture thermique de **T1** avec rétention de configuration des groupement isopropyles. L'azimine *2Z* est complètement obtenue lorsque le milieu est laissé plusieurs jours à température ambiante.



**Figure 6.17.** A. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la triaziridine **T1** dans le  $\text{CDCl}_3$  B. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **T1** après 10 heures à  $50^\circ\text{C}$  : azimine *1Z,2E* en orange et *1E,2Z* en bleu

Nous avons réussi à obtenir des cristaux de ce produit par évaporation lente dans le dichlorométhane. L'analyse DRX a permis de confirmer la structure de la triaziridine **T1** (Figure 6.18). Les groupements *iPr* sont *cis* et confirment la configuration de la triaziridine

obtenue. Les distances interatomiques N-N sont de 1.46 Å, similaires à celles des triaziridines décrites par Dreiding et proches des valeurs calculées pour la forme N<sub>3</sub>H<sub>3</sub> (1.47 Å).<sup>[4]</sup>

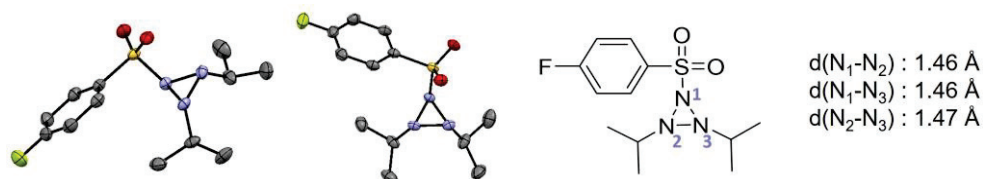


Figure 6.18. Structure DRX de la triaziridine **T1**

De la même manière, deux autres triaziridines ont été isolées. Les spectres RMN <sup>1</sup>H des triaziridines **T2** et **T3** sont visibles sur la Figure 6.19.

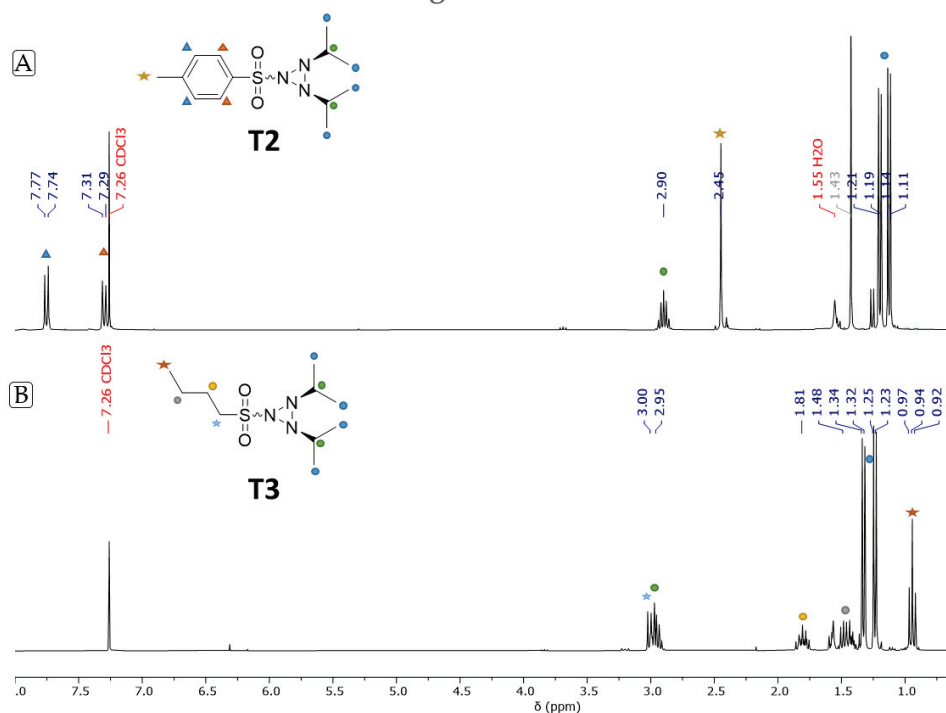
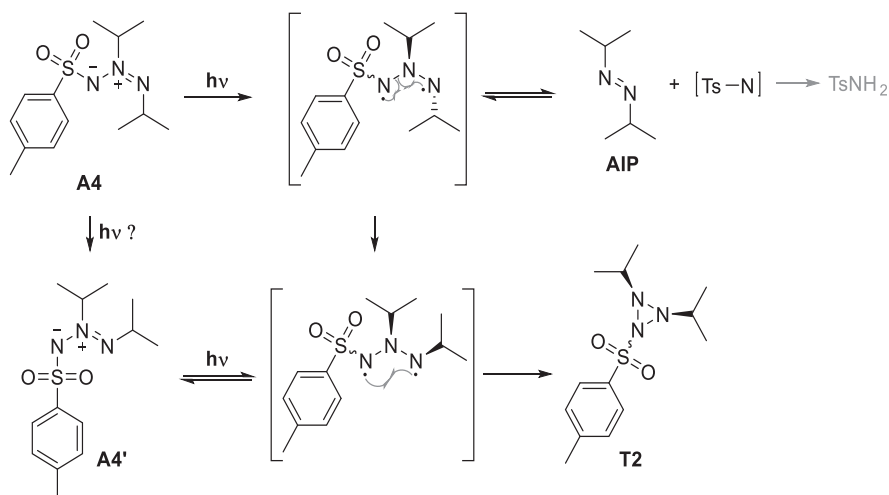


Figure 6.19. Spectre RMN <sup>1</sup>H de la triaziridine **T2** dans le CDCl<sub>3</sub> B. Spectre RMN <sup>1</sup>H de la triaziridine **T3** dans le CDCl<sub>3</sub>

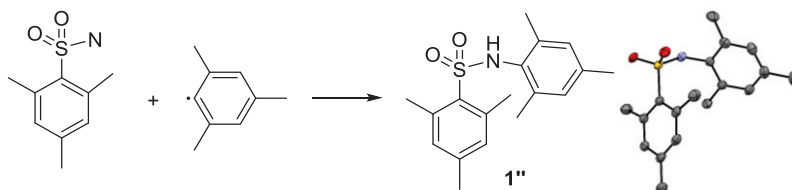
Nous avons supposé en raison de la similitude des déplacements chimiques observés avec **T1**, que **T2** et **T3** sont également des triaziridines *cis*. Pour vérifier cette hypothèse, la RMN <sup>1</sup>H de **T3** a été réalisée à -40°C. Le spectre est resté inchangé, ce qui suggère que les groupements isopropyles sont énantiotopes et donc que ces deux groupements sont *cis*.

Les travaux de Dreiding ont montré que la photocyclisation des azimines présente dans une certaine mesure une stéréosélectivité. A partir de notre azimine **A4**, nous aurions dû obtenir la triaziridine *trans* majoritairement. Or seule la triaziridine **T2** *cis* a été obtenue. Nous proposons le mécanisme réactionnel suivant pour expliquer la formation de **T2** :

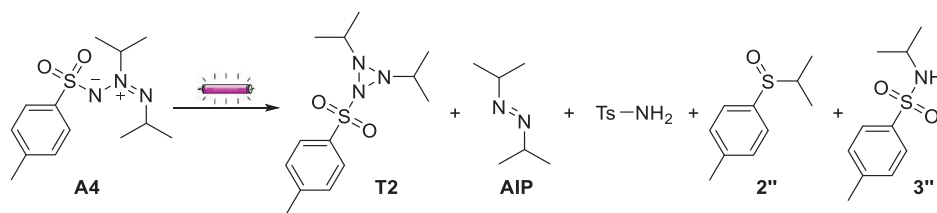
Schéma 6.20. Proposition de mécanisme pour la formation de la triaziridine **T2**

Lorsque **A4** est irradiée, il est possible qu'un bi-radical soit formé. Ce dernier pourrait être instable et sa fragmentation conduirait à la formation d'AIP et du nitrène correspondant. Ce dernier pourrait conduire à la formation de tosylamine par H-abstraction avec le solvant. Nous supposons que le bi-radical peut conduire à la formation de **T2** *cis* par rotation/inversion des atomes d'azote et recombinaison. Il est également possible que l'azimine **A4'** soit formée sous irradiation. A partir de celle-ci, la formation d'un bi-radical plus stable est envisagée et conduirait à la formation de la triaziridine **T2**.

Des produits secondaires ont également été isolés et caractérisés. Le composé **1''** est obtenu sous la forme d'un solide cristallin (6.5 mg, 5%) lors de l'irradiation de **A7**. Sa structure a été confirmée par DRX (Schéma 6.21). Ce produit contient deux groupements mésityles et confirme la photofragmentation de l'azimine **A7** avec recombinaison d'espèces radicalaires générées dans le milieu.

Schéma 6.21. Formation du sous-produit **1''**

En plus de la tosylamine qui est formée lors de la synthèse de **T2**, nous avons isolé deux sous-produits comportant un seul groupement isopropylique. Il s'agit des produits **2''** et **3''** (Schéma 6.22). Ces produits ayant été obtenus en très faibles quantités, seule une analyse RMN  $^1\text{H}$  et éventuellement HRMS ont été réalisées. Ces produits pourraient être issus de la recombinaison d'un radical isopropyle avec des espèces présentes dans le milieu.

Schéma 6.22. Produits formés lors de la photocyclisation de l'azimine **A4**

### III.3. Influence des groupements sur la photofragmentation

L'AIP étant généré majoritairement lors de l'irradiation des sulfonyle azimines, nous souhaitons déterminer si le processus de photofragmentation survient en raison de la présence des groupements isopropyles ou bien de la sulfone. Suite à l'étude de la cyclisation de diverses sulfonyle azimines aromatiques ou alkyles, nous avons déduit que la nature du groupement aromatique de la sulfone n'influe pas sur la photodissociation. La cyclisation des azimines **A13** et **A16** a donc été réalisée. Comme les quantités à notre disposition de ces deux azimines étaient très faibles, nous avons réalisé l'irradiation dans un tube RMN en quartz.

L'azimine **A16** est cyclisée presque quantitativement après 2 h d'irradiation (Figure 6.20). Les déplacements chimiques sont en accord avec la littérature.<sup>[17]</sup> Aucun sous-produit ne semble être formé.

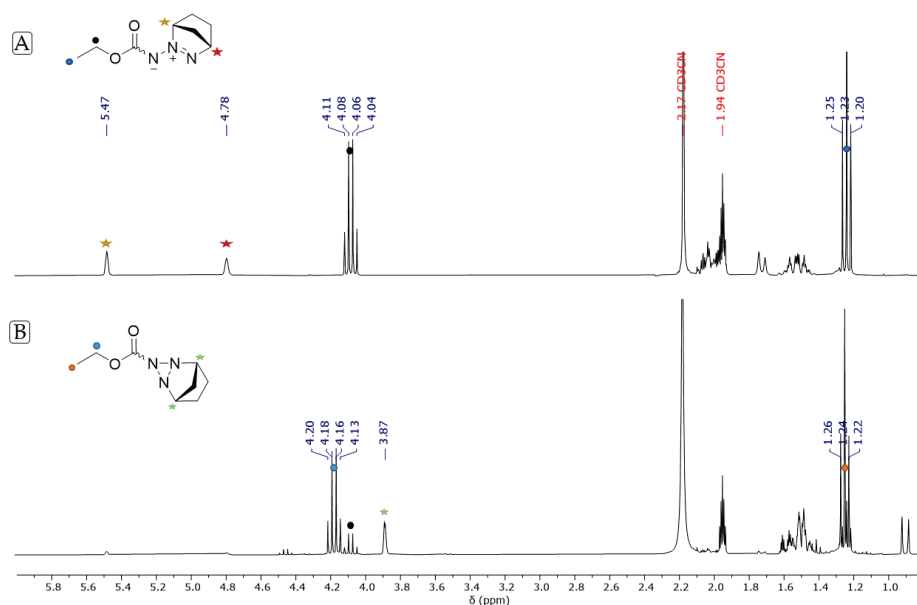
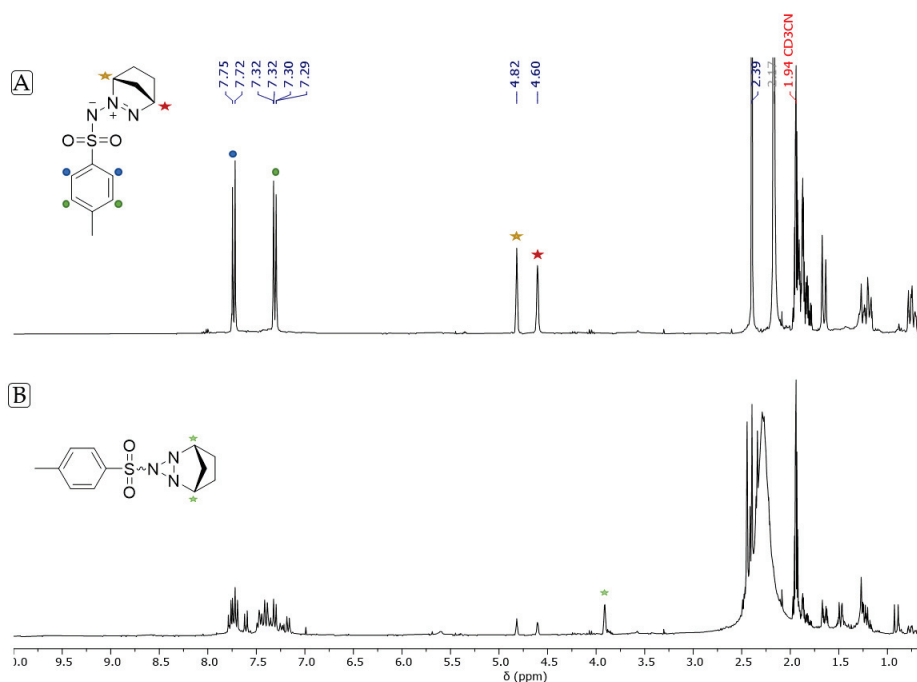


Figure 6.20. A. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'azimine **A16** dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  avant irradiation. B. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel après 2 h d'irradiation avec la Rayonet.

En revanche, lorsque l'azimine **A13** est irradiée pendant 2 h, une dégradation importante de l'azimine se produit (Figure 6.21). La partie alkyle demeurant inchangée entre **A16** et **A13**, nous pouvons en déduire que c'est le groupement tosylé qui est à l'origine de l'importante dégradation observée et plus particulièrement la sulfone. La dégradation des azimines diisopropyles ayant déjà été observée, il est également possible que ces groupements jouent un rôle mineur dans cette dissociation.

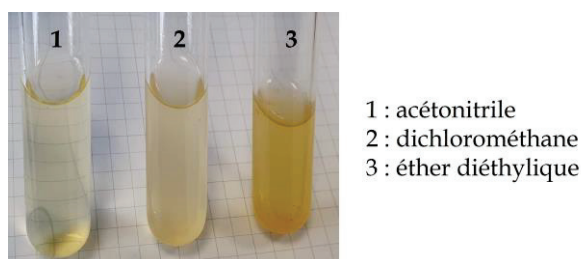


**Figure 6.21.** A. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'azimine **A13** dans  $\text{CD}_3\text{CN}$  avant irradiation. B. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel après 2 h d'irradiation avec la Rayonet.

### III.4. Optimisation du solvant de réaction et montée en échelle

Afin d'étudier la stabilité et la possible déprotection de ces sulfonyltriaziridines, il est nécessaire de parvenir à en synthétiser et à en isoler une quantité suffisante (une cinquantaine de milligrammes environ). Nous avons réalisé une optimisation du solvant de réaction dans l'espoir de quantifier et d'augmenter le rendement en triaziridine. L'azimine **A4** a été sélectionnée car sa synthèse est maîtrisée en flux et nous disposons de plusieurs grammes de cette dernière.

Trois solvants ont été choisis pour cette optimisation : l'acétonitrile, le dichlorométhane et l'éther diéthylique. Bien que ce dernier soit le solvant utilisé par Dreiding, il n'a pas été retenu car de nombreux sous-produits supplémentaires sont formés lors de l'utilisation de ce solvant.



**Figure 6.22.** Milieux réactionnels dans divers solvants après 2 heures d'irradiation

$\text{CH}_3\text{CN}$  et  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  semblent fournir les mêmes résultats (brut non quantifié) bien que l'aspect visuel des milieux réactionnels soit quelque peu différent (**Figure 6.22**). Cependant, le rendement isolé en triaziridine est de 6% dans l'acétonitrile (**Tableau 6.6** entrée 1) et 18% dans le dichlorométhane (entrée 2). Afin de s'assurer que cette différence de rendement ne provient pas de la dégradation du produit lors de la purification, une quantification par RMN de la



triaziridine **T2** présente dans le milieu brut est réalisée. Le 1,4-bis(triméthylsilyl)benzène est choisi comme étalon interne et une quantité connue est ajoutée au milieu brut concentré. Après 2 h d'irradiation le rendement brut est évalué à 15% (entrées 3 et 4). Il n'y a donc pas de différence entre ces deux solvants sur le rendement brut en triaziridine. Le dichlorométhane ayant une température d'ébullition plus faible que l'acétonitrile, il est préféré pour faciliter l'étape de traitement. Le rendement avant et après purification est identique. Cela signifie qu'aucune dégradation n'est observée lors du passage sur colonne de silice. Enfin, des résultats similaires sont obtenus avec l'azimine **A12** (entrées 5 et 6).

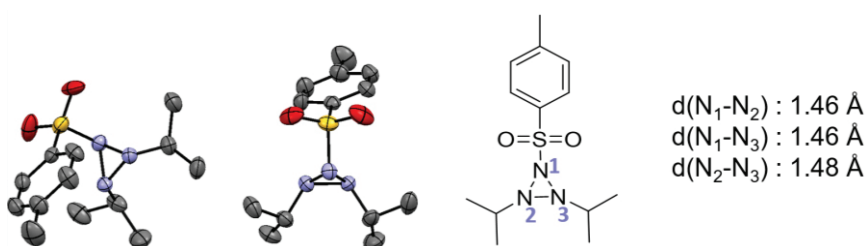
**Tableau 6.6.** Optimisation du solvant de réaction ; rendements en triaziridine quantifiés par RMN et isolés

Entrée	Azimine	Solvant	Rendement brut <sup>[a]</sup>	Rendement isolé
1	A4	CH <sub>3</sub> CN	-	6%
2	A4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	18%
3	A4	CH <sub>3</sub> CN	15%	-
4	A4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	15%	15%
5	A12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	16%
6	A12	CH <sub>3</sub> CN	18%	15%

[a] Quantification par RMN avant purification : ajout d'une quantité connue de 1,4-bis(triméthylsilyl)benzène au milieu brut après concentration.

Plusieurs cyclisations dans le dichlorométhane ont été réalisées avec l'azimine **A4**, de manière à obtenir plusieurs lots de triaziridine pour caractérisation et études de stabilité thermique. Les rendements isolés sont de l'ordre de 15 - 18% et environ 25 - 30 mg sont obtenus à partir de 170 mg de l'azimine **A4**.

Un cristal de la triaziridine **T2** a été obtenu par évaporation lente d'un des lots dans le dichlorométhane au réfrigérateur après plusieurs mois (**Figure 6.23**). Comme pour **T1**, les distances N-N sont de 1.46 Å sauf pour la liaison N<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> qui est légèrement plus longue (1.48 Å). Les groupements *i*Pr sont *cis* et confirment la configuration de la triaziridine obtenue.



**Figure 6.23.** Structure DRX de la triaziridine **T2**

### III.5. Etudes de stabilité des triaziridines

Les triaziridines *cis* obtenues sont stables en conditions légèrement acides. En effet, elles résistent à l'acidité de surface de la silice lors de leur purification et sont détectées par HPLC-HRMS dont les phases mobiles sont acidifiées avec 0.1% d'acide formique. Contrairement à la triaziridine **3** décrite par Dreiding qui se montre instable à T.A. au bout de quelques minutes en solution et requiert des conditions de purification adaptées (à froid et rapide),<sup>[19]</sup> nos triaziridines se sont montrées plus stables puisque la purification a été effectuée à température ambiante en une demi-heure. De plus, ces triaziridines peuvent être stockées sous forme solide 5 mois au réfrigérateur ( $T \approx 5^\circ\text{C}$ ) sous argon sans qu'une réouverture ou dégradation ne soit observées par RMN.

Nous avons également contrôlé la stabilité de ces triaziridines sous irradiation. Lorsque la triaziridine **T2** est irradiée à 300 nm aucune dégradation n'est observée. La photofragmentation observée provient donc de l'azimine.

#### III.5.A. Stabilité thermique

Des études de stabilité thermique de la triaziridine **T2** par DSC ont été réalisées (Figure 6.24 A). L'analyse du résidu à chauffé à  $120^\circ\text{C}$  par RMN  $^1\text{H}$  montre qu'il s'agit de l'azimine **2E A4'** (Figure 6.25 A). Nous en déduisons que l'exotherme vers  $70^\circ\text{C}$  (1) correspond à l'ouverture du cycle. Nous estimons que l'énergie dégagée lors de cet exotherme correspond approximativement à l'énergie de la tension de cycle. La valeur mesurée est d'environ  $70 \text{ kJ mol}^{-1}$  et est du même ordre de grandeur que la valeur théorique de la tension de cycle du  $\text{N}_3\text{H}_3$  qui est de  $115 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>[4]</sup> De plus, elle pourrait être sous-évaluée en raison du phénomène endotherme de fusion de l'azimine **A4'** possiblement caché sous l'exotherme. Ces résultats sont à confirmer. Pour comparaison le thermogramme DSC de l'azimine **A4** est visible sur la Figure 6.24 B.

Cette ouverture est sélective et a lieu entre les atomes  $\text{N}_1$  et  $\text{N}_2$  ou  $\text{N}_3$ , contrairement à ce qui avait été observé en solution par Dreiding pour la triaziridine **3**. La rupture de la liaison  $\text{N}_2\text{-N}_3$  n'a donc pas lieu bien qu'elle constitue la liaison la plus faible (longue) du cycle (voir structure DRX Figure 6.23).

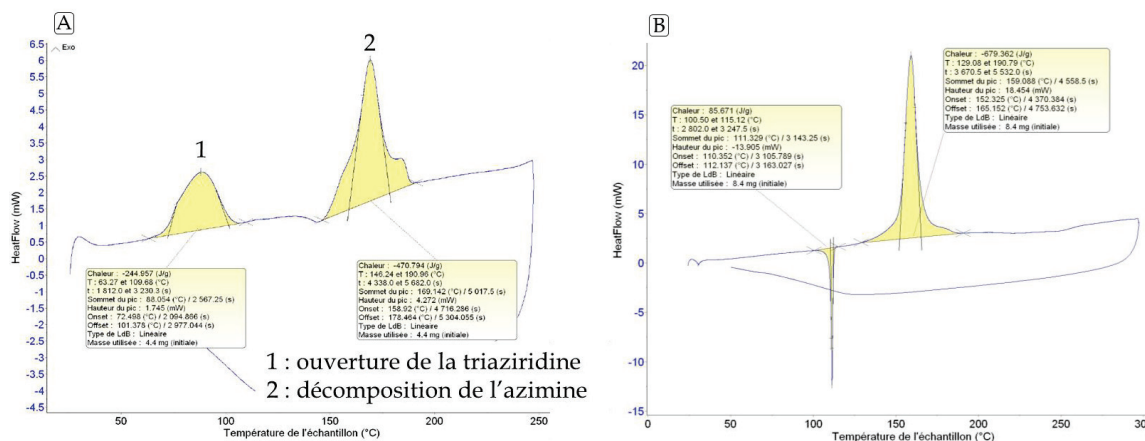


Figure 6.24. A. Thermogramme DSC de la triaziridine **T2** B. Thermogramme DSC de l'azimine **A4**

Lorsque **A4'** est irradiée en tube RMN dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , il semblerait que la triaziridine **T2** soit formée avec beaucoup moins de sous-produits suggérant peut-être le passage par une géométrie particulière du bi-radical (Figure 6.25 B). La photocyclisation ayant été conduite sur de très faibles quantités (quelques milligrammes), le rendement n'a pas été déterminé. Ainsi, nous souhaitons reproduire cette expérience pour quantifier la formation de **T2** à partir de **A4'**.

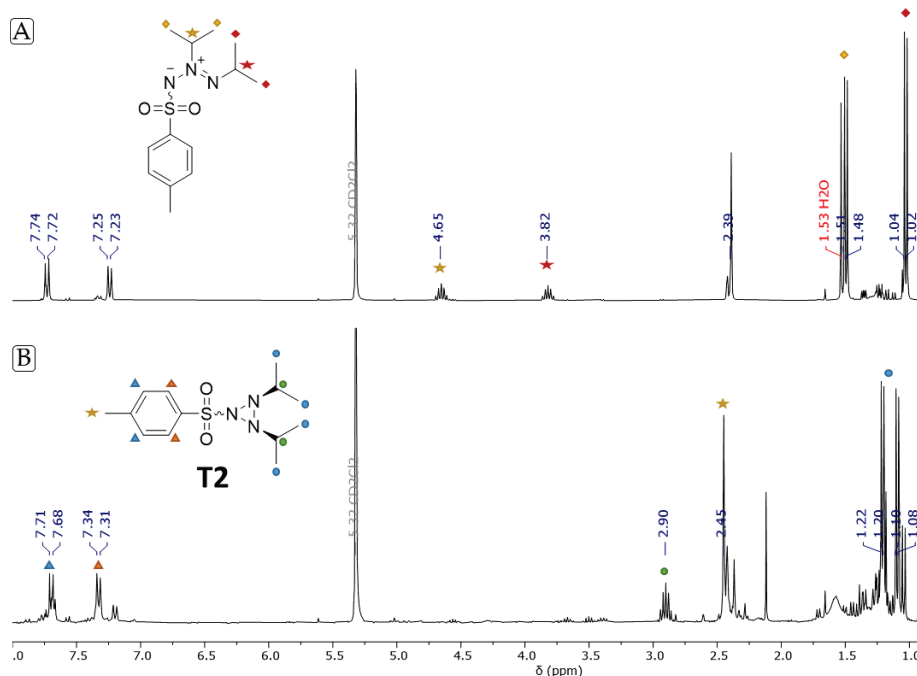


Figure 6.25. A. Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'azimine **A4'** obtenue après chauffage en DSC de **T2** à  $120^\circ\text{C}$  avant irradiation B. Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel après 1h d'irradiation avec la Rayonet ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ )

### III.5.B. Stabilité en milieu réducteur

Nous avons également tenté une complexation avec un composé boré en utilisant du  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  dans du THF à  $0^\circ\text{C}$ . En présence de 11 équivalents de  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  et après 20 h de réaction, aucune complexation n'est observée avec la triaziridine **T2** par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{11}\text{B}$ . Ce résultat nous permet cependant d'affirmer que cette triaziridine est stable en milieu réducteur.

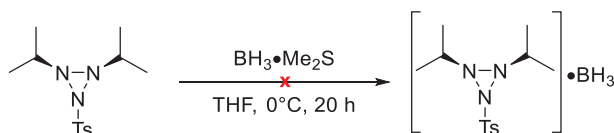


Schéma 6.23. Tentative de complexation de la triaziridine **T2** avec  $\text{BH}_3$

## III.6. Isomérisation thermique d'azimines

La cyclisation de l'azimine **A4'** s'étant montré particulièrement propre, nous souhaitons reproduire et confirmer ces résultats. Nous avons essayé d'isomériser thermiquement l'azimine **A4**. Dreiding a montré que l'isomérisation des azimines aromatiques est possible. En chauffant à reflux dans le chloroforme une azimine aromatique, une stéréoisomérisation a lieu.<sup>[43]</sup> En partant soit de l'azimine *2E* soit *2Z*, un équilibre est atteint après environ 1 heure comprenant 70% de l'azimine *2Z* et 30% de la *2E* (Schéma 6.24). Cette isomérisation a seulement été observée pour les azimines portant des substituants aromatiques.

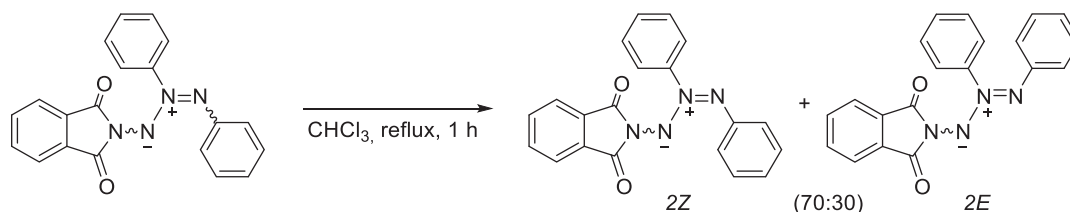
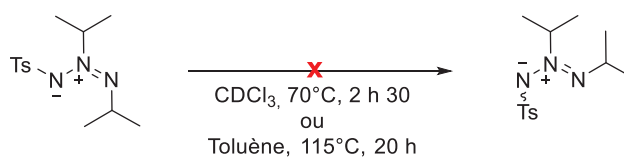


Schéma 6.24. Isomérisation thermique d'une azimine de la littérature

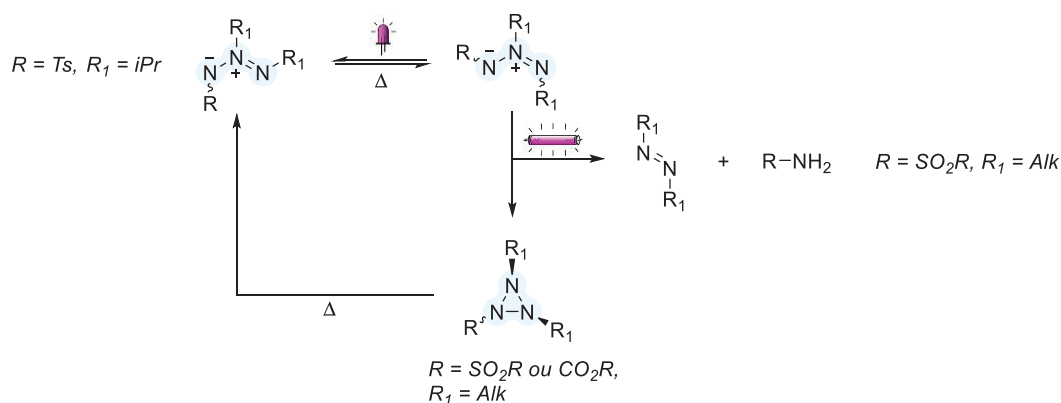
En chauffant **A4** à 70°C pendant 2h30 dans du CDCl<sub>3</sub>, nous n'observons pas d'isomérisation (Schéma 6.25). Cette azimine a également été chauffée à 115°C pendant 20 h dans du toluène deutéré mais aucune stéréoisomérisation n'a eu lieu. Nous souhaiterions reproduire les résultats obtenus avec la LED Thorlabs et si possible mettre au point une méthode efficace d'isomérisation conduisant à l'azimine **A4'**.

Schéma 6.25. Tentatives d'isomérisation de l'azimine **A4**

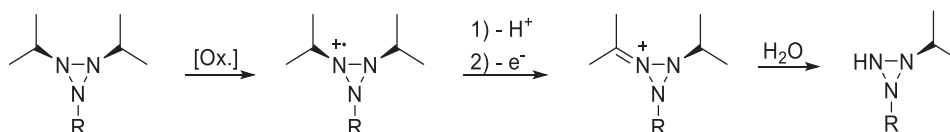
## IV. Conclusion et perspectives

L'objectif de ce chapitre était de réaliser la cyclisation d'azimines par photochimie afin d'accéder à des triaziridines. L'utilisation de LED-UV, qui présentent l'avantage d'être plus sélectives et de moins chauffer le milieu réactionnel, a conduit à l'isomérisation partielle de l'azimine de départ. En raison de la trop faible puissance des LED-UV, un réacteur Rayonet a ensuite été utilisé pour conduire à la formation de triaziridines avec succès. Nous supposons que la partie «SO<sub>2</sub>» des sulfonylazimines est principalement responsable d'une photofragmentation observée sous irradiation, générant l'azo de départ et divers autres produits de décomposition. Les groupements portés par la sulfone n'ont pas d'influence sur cette photofragmentation.

Plusieurs triaziridines *cis* inédites ont été isolées et caractérisées de manière non équivoque par DRX, bien que l'obtention de cet isomère, probablement *via* la rotation d'un bi-radical, ne soit pas encore totalement comprise. Ces dernières sont stables en milieu légèrement acide et peuvent être conservées plusieurs mois à l'état solide à 5°C (T<sub>ouverture</sub> environ 70°C). Leur isomérisation thermique conduit à l'azimine correspondante *2E*.



Nous travaillons actuellement au développement de la cyclisation des azimines en flux. Une fois la synthèse de ces triaziridines optimisée et maîtrisée en flux continu, des tests de déprotection des différents groupements protecteurs du cycle azoté seront réalisés pour accéder, si possible, à la structure cible N<sub>3</sub>H<sub>3</sub>. Les groupements sulfamides sont un des groupements protecteurs d'azote les plus stables. La plupart des arylsulfonamides sont clivés par Na/NH<sub>3</sub><sup>[46]</sup> ou Li/NH<sub>3</sub><sup>[47]</sup> Na/naphtalène<sup>[48,49]</sup> ou Na/anthracène<sup>[50]</sup> SmI<sub>2</sub><sup>[51]</sup> et par reflux dans l'acide (48% HBr, phénol)<sup>[52],[53]</sup> Les groupements isopropyles, pourraient être retirés en utilisant des conditions de déalkylation en milieu acide concentré (HCl 2 – 5 M).<sup>[54]</sup> En appliquant des conditions de déméthylation en milieu oxydant à nos substrats, il serait envisageable de passer par un iminium qui après hydrolyse conduirait au produit de déalkylation.<sup>[53,55-57]</sup>



## V. Partie expérimentale

### V.1. Synthèse de triaziridines

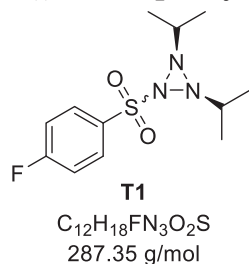
#### V.1.A. Procédure générale

Une solution à  $10^{-2}$  M de l'azimine correspondante est préparée avec du solvant anhydre (dichlorométhane ou acétonitrile d'après les études d'optimisation) puis dégazée avec la méthode *freeze-pump-thaw*. La solution est répartie dans plusieurs tubes en quartz d'une contenance de 10 mL sous atmosphère inerte. Les tubes en quartz, dont le septum est recouvert d'aluminium pour assurer son intégrité contre les UV, sont irradiés pendant 2 h à 35°C ( $\lambda = 300$  nm). Le milieu est ensuite évaporé à sec (et l'étalon interne ajouté si besoin pour quantification RMN du rendement brut) puis repris dans un minimum de dichlorométhane avant d'être purifié par chromatographie flash automatique ( $\text{SiO}_2$ , cyclohexane/dichlorométhane, 0 - 100% - détecteur ELSD) pour fournir le produit brut correspondant.



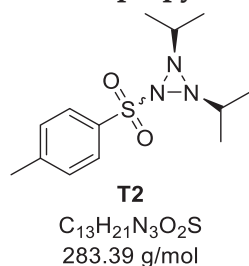
#### V.1.B. Caractérisations

##### 2-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-1,3-diisopropyltriaziridine (T1)

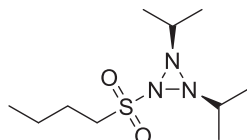


Solide blanc cristallin (6%) **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.93 - 7.79 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.24 - 7.08 (m, 2H,  $H^{Ar}$ ), 2.90 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 2H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.10 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ) **HRMS** (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 310.0996$  (calculé), 310.0992 (mesuré) ;  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 597.2100$  (calculé), 597.2086 (mesuré)

##### 1,2-diisopropyl-3-tosyltriaziridine (T2)

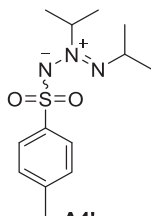


Solide blanc (18%) **RMN  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.75 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 2.90 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 2H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.45 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ) **RMN  $^{13}\text{C}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 145.5 ( $\text{C}_q$ , C-SO $_2$ R), 130.9 (2CH,  $\text{C}^{Ar}$ -H), 129.4 ( $\text{C}_q$ , C- $\text{CH}_3$ ), 129.1 (2CH,  $\text{C}^{Ar}$ -H), 51.1 (2CH, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ , Ar- $\text{CH}_3$ ), 21.4 (2 $\text{CH}_3$ , -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 20.3 (2 $\text{CH}_3$ , -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ) **HRMS** (ESI $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 284.1427$  (calculé), 284.1426 (mesuré);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 306.1247$  (calculé), 306.1246 (mesuré) ;  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 589.2601$  (calculé), 589.2604 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2980, 1349, 1167, 1087 **DSC**  $T_{\text{dec1(onset)}}$  = 72.50°C,  $T_{\text{dec2(onset)}}$  = 158.92°C **UV** (EtOH)  $\lambda_{\text{max}} = 227$  nm  
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm) = 7.69 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 2.90 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 2H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 2.45 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.21 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 1.09 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H, -NCH( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ).

**2-(butylsulfonyl)-1,3-diisopropyltriaziridine (T3)**


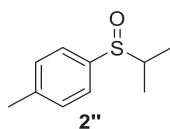
**T3**  
 $C_{10}H_{23}N_3O_2S$   
 249.37 g/mol

Liquide incolore (16%) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3.05 – 2.88 (m, 4H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  et  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.88 – 1.74 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.53 – 1.39 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.33 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 51.4 (2CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 43.3 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 24.6 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 22.0 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 21.5 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 20.3 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 13.7 (CH<sub>3</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+Na]^+$   $m/z = 272.1403$  (calculé), 272.1406 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 521.2914$  (calculé), 521.2921 (mesuré) **IR** (neat)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2979, 1467, 1345, 1157, 809 **DSC**  $T_{dec1(onset)}$  = 70.09°C,  $T_{dec2(onset)}$  = 158.83°C **UV** (EtOH)  $\lambda_1 = 205$  nm ;  $\lambda_2 = 275$  nm **RMN  $^1H$**  (500 MHz,  $CD_3NO_2$ )  $\delta$  (ppm) = 3.08 – 2.99 (m, 4H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$  et  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.81 – 1.72 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.50 – 1.40 (m, 2H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.27 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 1.24 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ) **RMN  $^{13}C$**  (126 MHz,  $CD_3NO_2$ )  $\delta$  (ppm) = 52.5 (2CH,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 44.9 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 25.9 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 22.8 (CH<sub>2</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 21.8 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 20.5 (2CH<sub>3</sub>,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 13.9 (CH<sub>3</sub>,  $-SO_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )

**V.2. Produits secondaires**
**Azimine A4'**


**A4'**  
 $C_{13}H_{21}N_3O_2S$   
 283.39 g/mol

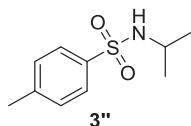
Solide blanc **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 4.66 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 3.82 (hept,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 2.39 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.07 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ ) **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  (ppm) = 7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 4.66 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 3.81 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $-NCH(CH_3)_2$ ), 2.39 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.49 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-N^+CH(CH_3)_2$ ), 1.03 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H,  $-NCH(CH_3)_2$ )

**Produit 2''**


**2''**  
 $C_{10}H_{14}OS$   
 182.28 g/mol

Huile jaune pâle **RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $H^{Ar}$ ), 2.81 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $NCH(CH_3)_2$ ), 2.41 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $NCH(CH_3)_2$ ), 1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $NCH(CH_3)_2$ ) **HRMS** (ESI<sup>+</sup>)  $[M+H]^+$   $m/z = 183.0838$  (calculé), 183.0839 (mesuré) ;  $[M+Na]^+$   $m/z = 205.0658$  (calculé), 205.0658 (mesuré) ;  $[2M+H]^+$   $m/z = 365.1603$  (calculé), 365.1604 (mesuré) ;  $[2M+Na]^+$   $m/z = 387.1423$  (calculé), 387.1423 (mesuré) Les déplacements chimiques sont en accord avec la littérature.<sup>[58]</sup>

**Produit 3''**



C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S  
213.30 g/mol

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, *H*<sup>Ar</sup>), 4.19 (s, 1H, NH), 3.46 (hept, 6.5 Hz, 1H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Les déplacements chimiques sont en accord avec la littérature.<sup>[59]</sup>



## VI. Références bibliographiques

- [1] M.-T. Nguyen, J. Kaneti, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1918–1929.
- [2] J. Kaneti, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1461–1468.
- [3] D. H. Magers, E. A. Salter, R. J. Bartlett, C. Salter, B. A. Hess, L. J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3435–3446.
- [4] M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, S. Laiter, *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, 62, 373–384.
- [5] W. A. Lathan, L. Radom, P. C. Hariharan, W. J. Hehre, J. A. Pople, in *Three-Membered Rings*, Springer, **1973**, pp. 1–45.
- [6] R. Haubold, C. Heinrich-Sterzel, P. Merlet, U. Ohms-Bredeman, C. Strametz, A. Wietelmann, *Gmelin Handbook of Inorganic and Organometallic Chemistry; N Nitrogen: Supplement Volume B2 Compounds with Noble Gases and Hydrogen*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1993**.
- [7] S. N. Foner, R. L. Hudson, *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 442–443.
- [8] S. N. Foner, R. L. Hudson, in *FREE Radic. Inorg. Chem.*, American Chemical Society, Washington, D. C., **1962**, pp. 34–49.
- [9] T. Fujii, C. P. Selvin, M. Sablier, K. Iwase, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 3102–3105.
- [10] Y. Kim, J. W. Gilje, K. Seff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7057–7059.
- [11] N. H. Heo, Y. Kim, J. J. Kim, K. Seff, *J. Phys. Chem. C* **2016**, 120, 5277–5287.
- [12] H. Fritz, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5497–5500.
- [13] W. Marterer, O. Klingler, R. Thiergardt, L. Knothe, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 609–620.
- [14] W. Marterer, O. Klingler, R. Thiergardt, E. Beckmann, H. Fritz, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 621–633.
- [15] R. Gleiter, C. Sigwart, H. Irngartinger, S. Gries, W. Marterer, O. Klingler, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 185–188.
- [16] H. Irngartinger, D. Kallfaß, H. Prinzbach, O. Klingler, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 175–178.
- [17] L. Hoesch, C. Leuenberger, H. Hilpert, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 2682–2696.
- [18] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1197–1198.
- [19] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1691–1697.
- [20] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 2087–2097.
- [21] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 381–389.
- [22] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 390–395.
- [23] R. Prewo, J. H. Bieri, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1981**, 37, C208.
- [24] H. Hilpert, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 277–291.
- [25] H. Hilpert, R. Hollenstein, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 136–140.
- [26] A. S. Dreiding, J. H. Bieri, R. Prewo, H. Hilpert, *CDS Commun.* **1993**.
- [27] G. Kaupp, O. Dengler, K. Burger, S. Rottegger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 341–342.
- [28] G. Kaupp, J. A. Döhle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 828–830.
- [29] P. S. Engel, L. Pan, K. H. Whitmire, I. Guzman-Jimenez, M. R. Willcott, W. B. Smith, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1016–1021.
- [30] S. Yotphan, D. Beukeaw, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6627–6633.
- [31] P. Hope, L. A. Wiles, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 2636–2638.
- [32] B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1065–1068.
- [33] W. H. Pirkle, P. L. Gravel, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 808–815.
- [34] R. Kluge, M. Schulz, L. Omelka, M. Reinhardt, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2075–2079.
- [35] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, 44, 7385–7392.
- [36] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 586–588.

- [37] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5049–5054.
- [38] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, *291*, 141–145.
- [39] D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276–10341.
- [40] P. Klän, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds - From Concepts to Practice*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**.
- [41] A. G. Griesbeck, *Handbook of Synthetic Photochemistry*. Edited by Angelo Albini and Maurizio Fagnoni., **2010**.
- [42] M. Montalti, S. L. Murov, L. Prodi, T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry - Third Edition*, CRC Press - Taylor & Francis, **2006**.
- [43] L. Hoesch, M. Karpf, E. Dunkelblum, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 816–830.
- [44] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1219–1233.
- [45] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 217–228.
- [46] A. G. Schultz, P. J. McCloskey, J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493–6502.
- [47] C. H. Heathcock, K. M. Smith, T. A. Blumenkopf, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5022–5024.
- [48] R. Henry, R. Marcin, C. McIntosh, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5709–5712.
- [49] T. Katoh, E. Itoh, T. Yoshino, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3471–3474.
- [50] P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405.
- [51] E. Vedejs, S. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1602–1603.
- [52] H. R. Snyder, R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2006–2009.
- [53] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
- [54] N. De Kimpe, P. Sulmon, P. Brunet, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5777–5784.
- [55] G. Pandey, K. S. Rani, U. T. Bhalerao, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1199–1202.
- [56] J. Santamaria, R. Ouchabane, J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3977–3980.
- [57] J. Santamaria, M. T. Kaddachi, J. Rigaudy, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4735–4738.
- [58] G. Maitro, S. Vogel, G. Prestat, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5951–5954.
- [59] L. Lu, C. Chen, H. Jiang, B. Yin, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14385–14395.

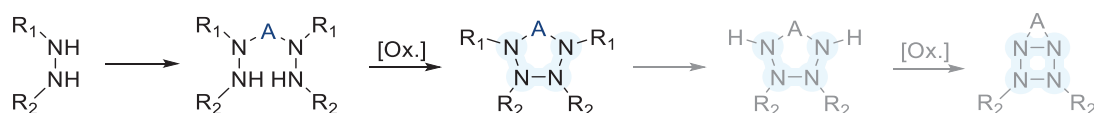


## **Conclusion générale et perspectives**



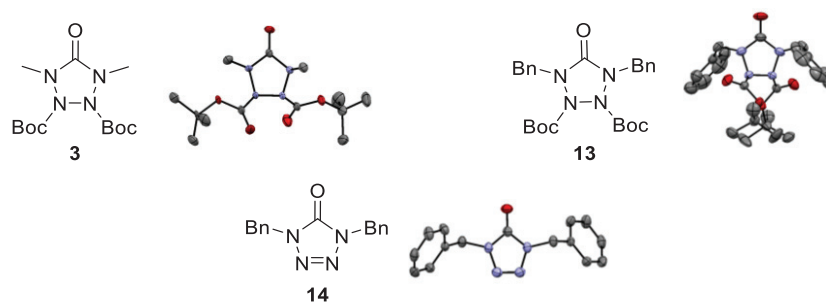
Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans une recherche visant à améliorer les performances des ergols spatiaux. L'utilisation d'HEDM polyazotés permettrait une simplification majeure de la technologie des lanceurs et ainsi une forte réduction des coûts d'utilisation. Deux composés polyazotés cycliques possédant des performances théoriques très intéressantes ont été identifiés : la triaziridine ( $N_3H_3$ ) et la tétrazétidine ( $N_4H_4$ ). Afin d'accéder à ces ergols à l'horizon 10 - 15 ans, l'objectif majeur de cette thèse est de développer de nouvelles stratégies de synthèse de précurseurs polyazotés permettant l'accès à ces structures originales.

Ces travaux de recherche ont porté sur deux axes distincts. Nous avons d'abord développé une stratégie de synthèse de systèmes polyazotés cycliques saturés à 4 atomes d'azote consécutifs : les tétrazolidinones. Le préarrangement d'hydrazines protégées conduit à la formation d'un système bis-NH dont l'oxydation (création d'une liaison N-N simple) mène à la formation de produits cycliques polyazotés d'intérêt qui pourraient permettre d'accéder à des tétrazétidines.



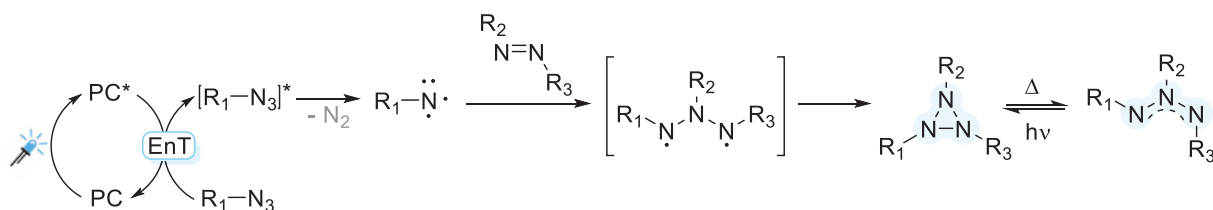
En utilisant une agrafe carbonylée, la tétrazolidinone inédite **3** - dont la structure a été confirmée par DRX - a été obtenue par oxydation en présence de *t*BuOCl et  $K_2CO_3$  permettant d'accéder à l'enchaînement clé cyclique saturé contenant quatre atomes d'azotes.

Afin d'accéder à une structure bis-NH potentiellement oxydable en tétrazétidine, une modulation des groupements protecteurs a été réalisée en remplaçant les méthyles par des benzyles. La tétrazolidinone **13** a été obtenue ainsi que son homologue insaturé **14** qui provient de la déprotection des Boc en milieu basique. Cependant, la déprotection des benzyles de **13** a conduit quantitativement au produit mono-déprotégé non cyclique par rupture de la liaison préalablement formée.



Un groupement protecteur éther de type SEM est actuellement à l'étude. L'utilisation de groupements attracteurs de type  $CO_2R$  sur l'hydrazine a permis d'introduire une agrafe soufrée, impossible jusqu'alors en raison de la formation d'un tétrazène par oxydation de l'hydrazine de départ. Ainsi, la nature de l'agrafe et des substituants est à moduler afin d'accéder au système cible strictement azoté  $N_4H_4$ . Ces travaux seront poursuivis au laboratoire.

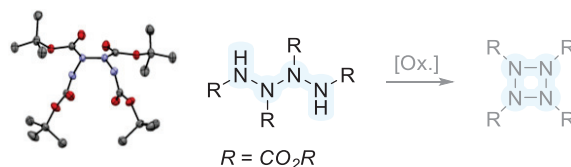
Le deuxième axe de recherche était consacré au développement d'une nouvelle voie de synthèse permettant l'accès à des triaziridines. Nous avons souhaité utiliser la photochimie pour accéder directement et de manière sélective à des cycles à trois atomes d'azote selon une approche azo-nitrène.



L'utilisation de la photocatalyse a permis de développer une voie d'accès inédite à une dizaine d'azimines, précurseurs de triaziridines. La configuration électronique des azos ainsi que la nature des azotures sont des critères importants pour l'efficacité de cette réaction. En effet, si les azotures électroniquement pauvres (RO<sub>2</sub>C-N<sub>3</sub>) se sont montrés réactifs dans une certaine mesure envers des composés diazoïques riches de type alkyle, les azotures sulfonyles réagissent avec ces mêmes composés diazoïques et diverses alkylazimines ont été isolées avec des rendements de 44 à 77%. Une photoisomérisation rapide de l'AIP a été observée, qui conduit à la formation sélective d'azimines de configuration 1*E*,2*Z* dont les structures ont été confirmées par DRX. L'azo alkyle DBH, de configuration bloquée *cis*, s'est montré moins réactif que les azos alkyles *trans* mais une meilleure sélectivité est observée.

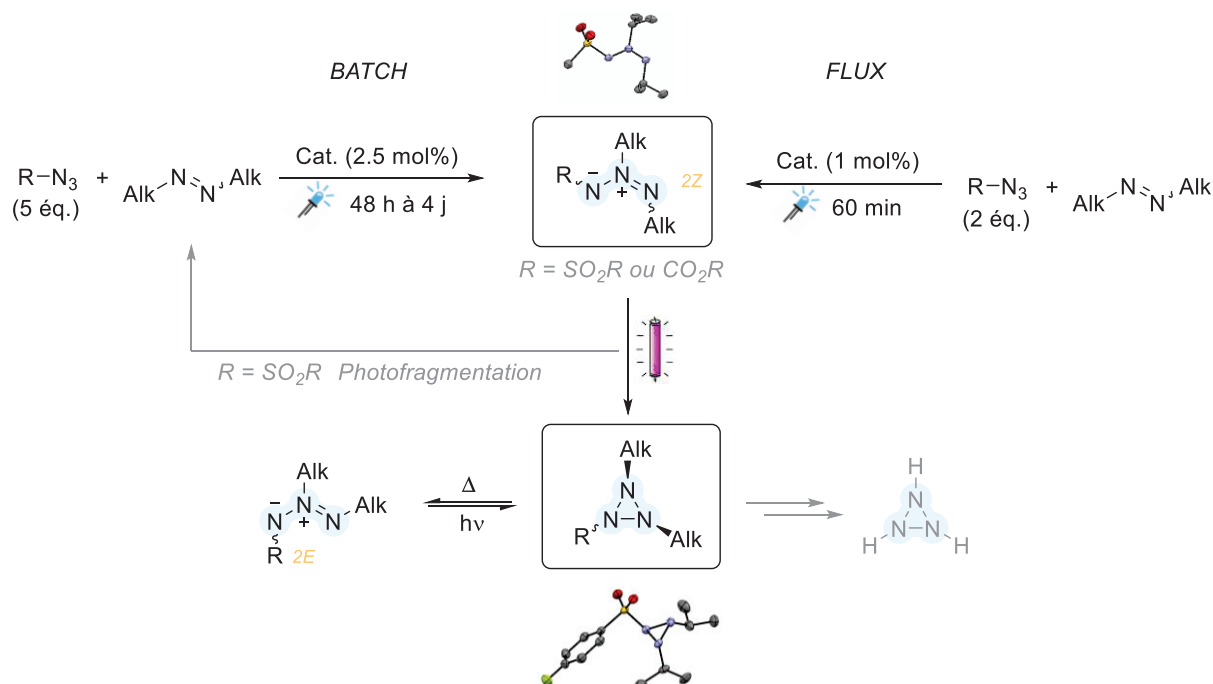
Notre méthode permet une simplification des protocoles de la littérature pour l'accès aux azimines et celles-ci peuvent être obtenues en une seule étape avec de bons rendements. Les premières études du mécanisme suggèrent que ces dipôles-1,3 sont formés soit par transfert d'énergie soit par cycloaddition. Une meilleure compréhension de notre réactivité ainsi qu'une optimisation avec divers azos dissymétriques ou de configuration *cis* sont envisagées.

Une réactivité singulière a été observée avec des azos dicarboxylates. Des réactions de Diels-Alder, d' $\alpha$ -CH-amination et de dimérisation ont conduit à l'obtention de produits inédits tels que des tétrazanes symétriques bis-NH. Nous envisageons d'optimiser les conditions d'accès à ces polyazanes afin d'étudier leur cyclisation en tétrazétidines.



La synthèse de nos azimines a été transposée et optimisée en chimie en flux continu. Cela a permis une nette amélioration des rendements, de la sélectivité et de la sécurité des opérations, ainsi qu'une diminution des quantités de réactifs et un gain de temps considérable par rapport aux réactions photochimiques effectuées en *batch*. Cette transposition en flux continu a également permis une intensification de la production de nos azimines (0.4 g/jour en *batch* vs 24 g/jour en flux continu), ce qui a simplifié les études de photocyclisation.

## Conclusion générale et perspectives



Les azimes synthétisées ont été cyclisées par irradiation UV et des triaziridines ont été isolées avec succès, confirmant la robustesse de la méthode. Ces structures d'intérêt inédites ont été caractérisées par DRX. Une photofragmentation de nos sulfonylazimes sous irradiation a été mise en évidence. Les analyses de structure de ces cycles à trois atomes d'azote suggèrent que les azimes de configuration *2E* seraient plus stables lors de la photocyclisation. Il est donc envisagé de développer une voie d'accès sélective à ces isomères.

L'objectif principal des futurs travaux sera d'optimiser la photocyclisation des azimes en chimie en flux continu, ce qui permettra probablement une amélioration de la sélectivité et des rendements afin de poursuivre les études de stabilité et de déprotection conduisant à la triaziridine cible  $N_3H_3$ .

Ainsi, malgré les difficultés rencontrées liées à la stabilité et la caractérisation des composés polyazotés, les stratégies de synthèse développées ont permis d'obtenir de nombreux résultats et des preuves structurales des molécules clés ont permis de confirmer les structures de ces enchaînements très peu étudiés.





## **Méthodes expérimentales**



<b>METHODES EXPERIMENTALES</b> .....	<b>261</b>
I. PRODUITS CHIMIQUES .....	265
II. INSTRUMENTATION ET CARACTERISATION .....	265
<i>II.1. Purification par chromatographie flash automatique</i> .....	265
<i>II.2. Résonance magnétique nucléaire</i> .....	265
<i>II.3. Spectrométrie de masse</i> .....	266
<i>II.4. Spectroscopie infrarouge</i> .....	266
<i>II.5. Spectrophotométrie UV-visible</i> .....	266
<i>II.6. Mesure point de fusion (Büchi)</i> .....	266
<i>II.7. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)</i> .....	266
<i>II.8. Diffraction des rayons X</i> .....	267
<i>II.9. Matériel de photochimie</i> .....	267
II.9.A. Irradiation sous lumière visible .....	267
II.9.B. Irradiation sous UV .....	267
<i>II.10. Matériel de chimie en flux continu</i> .....	269
III. CHIMIE DES COMPOSES PYROTECHNIQUES .....	270
<i>III.1. Enceinte pyrotechnique</i> .....	270
<i>III.2. Equipements de protection</i> .....	270
III.2.A. Equipements de protection collective (EPC) .....	270
III.2.B. Equipements de protection individuelle (EPI) .....	271
<i>III.3. Synthèse et étude d'un composé potentiellement pyrotechnique</i> .....	272
<i>III.4. Appareillage</i> .....	273
III.4.A. Détermination de la sensibilité à l'impact – BAM choc .....	273
III.4.B. Détermination de la sensibilité à la friction – BAM friction.....	275
IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	276



## I. 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 ainsi que solvants deutérés proviennent des fournisseurs Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka, TCI Europe, Carl Roth, Deutero, Strem Chemicals, Fluorochem ou Carlo Erba et ont été utilisés sans purification préalable, sauf indication particulière.

## II. Instrumentation et caractérisation

### II.1. Purification par chromatographie flash automatique

Les purifications par chromatographie flash sur colonne de silice ont été effectuées sur un appareillage Teledyne IscoCombi flash Rf 200 utilisant du gel de silice (40 - 60  $\mu\text{m}$ ). Le système est configuré pour une pression nominale de 7 bar avec un maximum de 14 bar. Deux pompes produisent un débit de solvant binaire se situant entre 5 et 200  $\text{mL min}^{-1}$  selon le type de colonne choisi, en sélectionnant automatiquement deux solvants à partir de quatre entrées (cyclohexane/acétate d'éthyle ou dichlorométhane/méthanol). Ce système possède une vanne d'injection automatique et autonettoyante pour l'introduction de l'échantillon et une détection ELSD et UV à spectre complet (200 - 360 nm).

### II.2. Résonance magnétique nucléaire

Les analyses ont été effectuées au Centre Commun de Résonance Magnétique Nucléaire (CCRMN) de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS UMR 5246) de l'université Claude Bernard Lyon 1 situé sur le campus de la Doua.

Les spectres RMN du proton, du carbone 13, et du fluor 19 ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AVL300 (300 MHz pour le  $^1\text{H}$ ) équipé d'une sonde Bruker BBFO  $^1\text{H}/^{109}\text{Ag}-^{19}\text{F}$  5mm gradient Z (2012), d'une Avance Nanobay Bruker 2 canaux (2012) et d'un passeur continu de 60 échantillons dans le solvant indiqué et à la température indiquée si celle-ci est différente de l'ambiante. Un contrôle de la température est possible par le Bruker Cooling Unit (BCU), de 0 à 80°C. Certains spectres RMN ont été réalisés sur un spectromètre Bruker AV500 (500 MHz pour le  $^1\text{H}$ ) équipé d'une sonde Bruker TXI  $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$  5mm gradient Z (2004), d'une console Avance III Bruker 3 canaux (2008), d'un passeur « Sample Case Cooled » de Bruker de 24 échantillons dans le solvant indiqué et à la température indiquée si celle-ci est différente de l'ambiante. Les températures de mesures disponibles grâce au BCU Xtreme s'étendent de - 100 à 120°C. Les déplacements chimiques du proton et du carbone 13 ont été référencés par rapport au TMS et sont donnés en ppm. La multiplicité est définie de la sorte : singulet (s), doublet (d), triplet (t), quadruplet (q), heptuplet (hept) et multiplet (m). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont données en Hertz (Hz).

### II.3. Spectrométrie de masse

Les mesures de masses exactes par infusion et par HPLC-HRMS ont été effectuées au Centre Commun de Spectrométrie de Masse (CCSM) de l'ICBMS sur un spectromètre Bruker Q-TOF Impact II couplé à une chromatographie liquide avec chaîne Dionex UHPLC U3000, un analyseur Q-TOF d'une résolution de 50.000 avec une gamme de  $m/z$  allant de 50 à 20.000 ainsi qu'une source d'ionisation électrospray (ESI). La précision des mesures se situe à  $\pm 5$  ppm sur des composés purs ou des mélanges.

### II.4. Spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR. Les échantillons n'ont pas nécessité de préparation et ont été analysés directement grâce au module ATR dans une plage d'étude de 400 à 4000  $\text{cm}^{-1}$  avec 8 scans. Les données sont rapportées en fonction de l'absorbance mesurée. L'acquisition et le traitement des données ont été effectués grâce au logiciel fourni avec l'appareil.

### II.5. Spectrophotométrie UV-visible

Les spectres d'absorption UV-visible ont été acquis sur un spectrophotomètre Agilent Technologies Cary 100 Scan UV-Vis avec des cuves en quartz d'un trajet optique de 10 mm. Cet appareil permet un balayage répétitif des spectres entre 180 et 900 nm programmable en fonction du temps et des mesures de la densité optique ou de ses dérivés à une longueur d'onde donnée. L'acquisition et le traitement des données ont été effectués à l'aide du logiciel fourni avec l'appareil.

### II.6. Mesure point de fusion (Büchi)

La mesure des points de fusion de divers solides a été réalisée sur un appareil Büchi Melting-Point M-565. La détermination du point de fusion est automatique sur une plage de température allant de + 10°C à 400°C. L'incertitude de la mesure est de  $\pm 0.1^\circ\text{C}$ . La rampe de température utilisée est de  $5^\circ\text{C min}^{-1}$ .

### II.7. Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les mesures des phénomènes thermiques ont été réalisées sur un calorimètre DSC 131 distribué par Setaram fonctionnant entre - 100 et 700°C sous balayage d'azote, avec un débit de 50  $\text{mL min}^{-1}$ . Les échantillons ont été conditionnés dans des creusets en aluminium ou en inox d'une capacité de 100 à 120  $\mu\text{L}$ . Après remplissage et pesée, les creusets sont sertis au moyen d'une presse. Le DSC 131 Setaram est muni d'un capteur plan sur lequel reposent les creusets échantillon et référence. La vitesse de chauffe utilisée est de  $2^\circ\text{C min}^{-1}$ . L'appareil est équipé d'un dispositif de refroidissement à l'azote liquide permettant de visualiser les phénomènes qui ont lieu en subambiant (jusqu'à - 50°C). L'acquisition et le traitement des données ont été effectués à l'aide du logiciel fourni avec l'appareil.

## II.8. Diffraction des rayons X

Les analyses DRX ont été effectuées au Centre de diffractométrie de l'Institut des Sciences Analytiques (ISA) à Villeurbanne sur un diffractomètre Agilent Technologies Gemini 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. 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. L'acquisition est réalisée à une température de 150 Kelvin.

## II.9. Matériel de photochimie

### II.9.A. Irradiation sous lumière visible

Pour le montage complet voir chapitre 3.

Le réacteur a été fabriqué de manière artisanale. Le b cher double enveloppe en verre a été acheté sur le site [verrerie-villeurbannaise.com](http://verrerie-villeurbannaise.com). Référence : KGW1356, contenance 0.6 L.

Les guirlandes de LED de lumière bleue ont été achetées sur le site de [ledsgo.fr](http://ledsgo.fr). Les caractéristiques du ruban LED sont les suivantes :

Référence : RUB\_HD\_W\_BLEU

Modèle ruban : Haute densité

Alimentation : 24V

Puissance : 10 W/m

Luminosité : 550 lumens/m

Type LED : 2216 Epistar (168 LED/m)

Indice de rendu des couleurs : 92

Longueur maximale en série : 10 m

Sécable tous les : 3.57 cm

Largeur ruban : 8 mm

Protégé par vernis (IP65)

Température de fonctionnement : -15°C - 55°C

Angle d'ouverture : 120°

Dimensions : 5000 x 8 x 1.5 mm

$\lambda_{max}$  : 467.5 - 470 nm

### II.9.B. Irradiation sous UV

#### a. LED

Pour une photo du montage d'irradiation voir chapitre 6. Les LED, collimateur et alimentation ont été acheté sur le site [thorlabs.com](http://thorlabs.com). Les caractéristiques du matériel sont les suivantes :

#### LED 280 nm

Référence : M280L3

Couleur : Deep UV

$\lambda = 280 \text{ nm} \pm 12 \text{ nm}$

Angle de vue : 140°

Taille de l'émetteur : 1 mm<sup>2</sup>

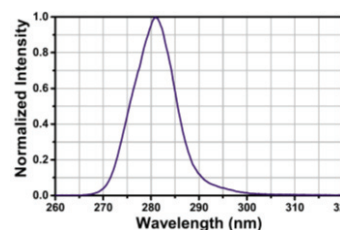
Puissance de la LED : 30 mW (25 mW min.)

Courant maximum : 350 mA

Puissance électrique : 2065 mW

Durée de vie > 500 h

Température de fonctionnement : 0 - 40 °C





**LED 285 nm**

Référence : M285L4

Couleur : Deep UV

$\lambda = 285 \text{ nm} \pm 12 \text{ nm}$

Angle de vue :  $120^\circ$

Taille de l'émetteur :  $1 \text{ mm}^2$

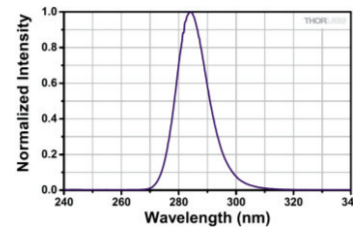
Puissance de la LED : 55 mW (45 mW min.)

Courant maximum : 500 mA

Puissance électrique : 3100 mW

Durée de vie > 10 000 h

Température de fonctionnement :  $0 - 40^\circ \text{C}$



**LED 310 nm**

Référence : M310L3

Couleur : UV

$\lambda = 310 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$

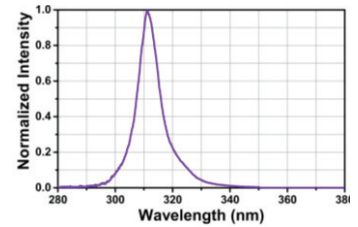
Angle de vue :  $140^\circ$

Taille de l'émetteur :  $1 \text{ mm}^2$

Puissance de la LED : 30 mW (25 mW min.)

Courant maximum : 350 mA

Durée de vie > 500 h



**Alimentation / Variateur d'intensité**

Référence : LEDD1B

Le LEDD1B délivre un courant de sortie maximum de 1200 mA. Il est conçu pour être utilisé avec les ensembles LED haute puissance collimatées et montées de Thorlabs. La LED est contrôlée par l'un des 3 modes : mode continu, modulation ou déclenchement.

**b. Rayonet**

Pour une photo du montage d'irradiation voir chapitre 6. Le réacteur, lampe et verrerie associée sont commercialisés par la société *Southern New England Ultraviolet Company*. Les caractéristiques du matériel sont les suivantes :

**Réacteur**

Référence : RPR-200

Dimensions :  $12'' \times 15'' \times 16''$

Consommation courant : 400 W

Température de fonctionnement :  $35-37^\circ \text{C}$

Dimensions de la chambre :  $10''$  diamètre  $15''$  profondeur

Nombre de lampes : 16 ( $12''$ )

Puissance des lampes : 14 W

Ventilateur : 1

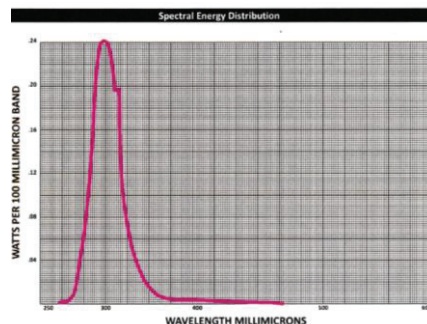
Agitateur magnétique à air : 1 (Réf. GFS-376)

Porte-échantillon : 1 (Réf. RMA-500 ; Vitesse 5-6 rpm ; 30 échantillons)

**Lampes**

Référence : RPR-2537A ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ )

Référence : RPR-3000A ( $\lambda = 300 \text{ nm}$ ) spectre :



## II.10. Matériel de chimie en flux continu

Pour une photo du montage voir chapitre 5. Les réactions de chimie en flux continu ont été menées avec un module de pompe *Asia Flow Chemistry Syringe Pump* de la société Syrris. Les caractéristiques sont les suivantes :

<b>Nombre de seringues</b>	2
<b>Gamme de débit</b>	1.0 $\mu\text{L}$ à 10 $\text{mL min}^{-1}$ (en fonction du type de seringue utilisé)
<i>Seringue jaune</i>	(50 $\mu\text{L}/100 \mu\text{L}$ ) 1 $\mu\text{L}$ à 250 $\mu\text{L min}^{-1}$
<i>Seringue verte</i>	(250 $\mu\text{L}/500 \mu\text{L}$ ) 5 $\mu\text{L}$ à 1.25 $\text{mL min}^{-1}$
<i>Seringue bleue</i>	(500 $\mu\text{L}/1 \text{ mL}$ ) 10 $\mu\text{L}$ à 2.5 $\text{mL min}^{-1}$
<i>Seringue rouge</i>	(2.5 $\mu\text{L}/5 \text{ mL}$ ) 50 $\mu\text{L}$ à 10 $\text{mL min}^{-1}$
<b>Pression de fonctionnement</b>	0 – 20 bar
<b>Revêtement seringue</b>	Verre et PTFE

La connectique et tuyaux ont été achetés chez INTERCHIM (tube PTFE, diamètre extérieur 1/16", diamètre intérieur 0.75 mm pour la boucle d'injection et tube PFA, U88501, diamètre extérieur 1/16", diamètre intérieur 0.75 mm pour le reste du montage dont réacteur). Le tube a été enroulé autour d'un cylindre réfléchissant de 63 mm de diamètre de telle sorte que les 6 mètres de tuyaux (2.65 mL) soient irradiés.

Les LED et bécher thermostatique à double enveloppe en verre sont les mêmes que pour les irradiations en *batch*. (voir II.9.A).

La régulation de la contre-pression a été opérée grâce à un BPR (*back pressure regulator*) de 75 psi (5.2 bar) commercialisé par la société IDEX Health & Sciences LCC (Référence : P-786).

### III. Chimie des composés pyrotechniques

La chimie pyrotechnique est une science à risques pour les opérateurs et le matériel qui les entourent. Il est impératif que ces risques soient maîtrisés en cas d'accident. A ce titre, des mesures de sécurité spécifiques sont mises en œuvre dans un laboratoire pyrotechnique en plus de celles inhérentes à la pratique de la chimie.

#### III.1. Enceinte pyrotechnique

L'UMR dispose d'une enceinte pyrotechnique constituée de deux laboratoires et une zone de stockage et d'analyse. Seuls les personnels habilités par une autorité compétente peuvent y accéder. Les quantités maximales de produits pyrotechniques autorisées dans le laboratoire pyrotechnique de l'UMR sont données en grammes équivalents énergétiques par rapport au trinitrotoluène (g éq. TNT). La limite de stockage dans ces locaux est de 67 g éq. TNT. La limite par opération est de 2 g éq. TNT. Cette dernière limitation est inhérente à la conception des sorbonnes disponibles dans cette zone. En effet, à la suite de la détonation de cette quantité de produit, des blessures graves peuvent survenir hors de la sorbonne de manipulation, et donc potentiellement sur des personnes extérieures à l'opération en cours. Ainsi, le personnel au sein de l'enceinte est limité à 3 personnes lors d'une opération pyrotechnique.

#### III.2. Equipements de protection

##### III.2.A. Equipements de protection collective (EPC)

L'enceinte pyrotechnique est isolée du reste des locaux par deux accès en retrait du couloir conçus pour éviter tout débordement des zones de risques à l'extérieur de l'enceinte pyrotechnique (Figure 1).

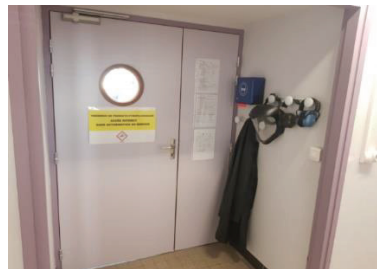


Figure 1. Entrée du laboratoire pyrotechnique

Avant toute opération pyrotechnique, une signalétique spécifique est mise en place par l'opérateur à l'entrée et à l'intérieur de la zone afin d'avertir les autres opérateurs (Figure 2). Il est également préférable d'avertir au préalable tous les membres du laboratoire présents dans les locaux.

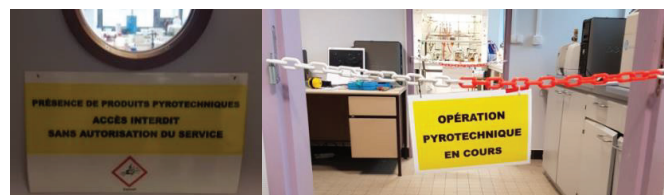


Figure 2. Signalisation spécifique à la manipulation pyrotechnique

### III.2.B. Equipements de protection individuelle (EPI)

D'autres EPI viennent s'ajouter à ceux plus communément utilisés en chimie (blouse, gants, lunettes de protection). L'objectif principal est de protéger l'opérateur contre les projectiles qui peuvent être propulsés à très grande vitesse lors d'une détonation, grâce à l'utilisation d'une visière. Des manchettes en kevlar ainsi que des gants anti-coupures en kevlar ou en cuir sont également à la disposition des opérateurs. Un manteau de cuir peut également être utilisé comme protection supplémentaire. La perte d'audition engendrée par une détonation proche est prévenue par l'utilisation d'un casque anti-bruit.

Des boucliers en polycarbonates sont disposés devant chaque manipulation pyrotechnique (poste de pesée, ballon de réaction ou rotavap) comme protection supplémentaire contre les éclats (Figure 3). Du matériel spécifique est employé : spatules en plastique, récipients de stockage en plastique, filtres papier ou téflon (pas de verre fritté).



Figure 3. Poste de pesée équipé d'un bouclier de protection en polycarbonate

### III.3. Synthèse et étude d'un composé potentiellement pyrotechnique

Avant d'être mis en œuvre, tous les protocoles expérimentaux doivent être approuvés et signés par le directeur de l'unité, ou son directeur adjoint le cas échéant. Il est également interdit d'effectuer des manipulations pyrotechniques ou non en parallèle sous la même sorbonne afin d'éviter un effet domino en cas de détonation.

Une méthode codifiée est à respecter lors de la synthèse d'une molécule nouvelle si celle-ci est considérée comme potentiellement explosible. Elle prend en compte l'indice de sensibilité à l'impact (ISI) de la molécule ainsi que son indice de sensibilité à la friction (ISF). La détermination de ces deux valeurs est détaillée ci-dessous. Le point de départ est une synthèse de 200 mg de produit, avec un logigramme à suivre pour la suite de l'étude sur ce composé (Figure 4).

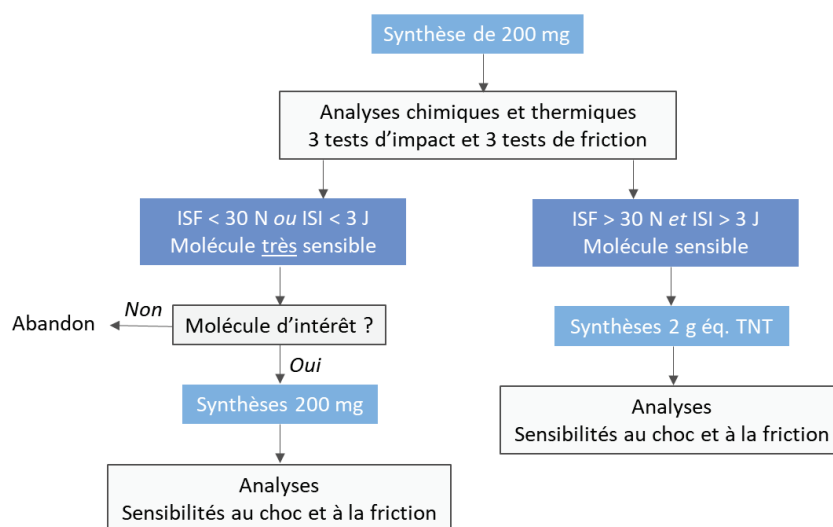


Figure 4. Logigramme d'étude dictant l'étude d'une molécule potentiellement explosible

Cette méthode permet de progresser par étapes dans la synthèse et l'analyse de structures pyrotechniques au sens large. Si la molécule étudiée présente une sensibilité trop élevée au choc ou à la friction lors des tests préliminaires, son intérêt est évalué. Si le composé représente une rupture technologique, il est caractérisé en limitant les synthèses à 200 mg de produit. Autrement, l'étude est abandonnée. Si la molécule présente des risques pyrotechniques « ordinaires », elle sera traitée de manière conventionnelle et sa synthèse sera limitée à 2 g éq. TNT.

### III.4. Appareillage

#### III.4.A. Détermination de la sensibilité à l'impact – BAM choc

L'indice de sensibilité à l'impact (**ISI**) est défini par une norme AFNOR (NF T70-500).<sup>[1]</sup> Il est mesuré sur un dispositif BAM, commercialisé par la société OZM Research sous l'appellation BFH 10 (Figure 5). Cet appareil est constitué d'un support métallique permettant d'absorber les chocs, d'une enclume et de glissières de guidages. Il est équipé d'un dispositif pneumatique de largage d'une masse de travail déclenchable à distance. Un caisson de confinement muni d'une fenêtre en polycarbonate situé autour de l'enclume permet d'éviter toute blessure de l'opérateur par d'éventuels éclats pyrotechniques. L'énergie cinétique de l'impact est générée par la chute d'une masse connue (0.5 kg ; 1 kg ; 2 kg ; 5 kg ; 10 kg) d'une hauteur variable mesurée sur une règle graduée. En modifiant la hauteur de chute (hauteur maximum de 1 m) ou la masse d'essai, les énergies d'impact varient alors de 0.5 à 100 J.

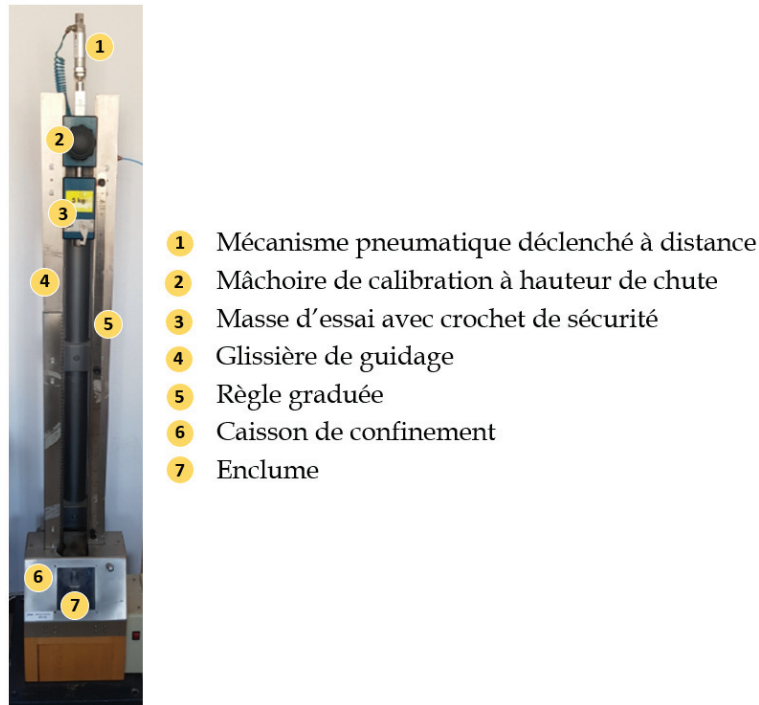


Figure 5. Vue d'ensemble du dispositif BFH 10 de mesure de la sensibilité à l'impact

L'échantillon est disposé entre deux étampes d'acier à l'intérieur d'une bague de guidage (Figure 6). Ces éléments sont à usage unique et sont commercialisés par la même société. Ils sont stockés dans des sacs plastiques hermétiques contenant de la graisse afin d'éviter toute corrosion du matériau. Il est primordial de nettoyer cette graisse avec de l'éthanol avant chaque utilisation puis de bien sécher les pièces dégraissées. Ce dispositif est placé sur une enclume dont la position est définie par un anneau de centrage.

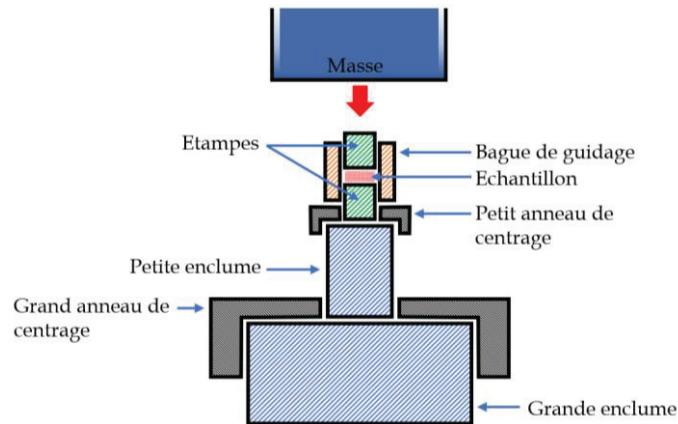


Figure 6. Vue en coupe verticale de l'enclume sur laquelle est placé l'échantillon

Cet appareillage ne nécessite aucun étalonnage en dehors d'un ajustement de la position de la règle graduée avant une première utilisation. La mise en œuvre d'une analyse débute par des tests préliminaires sur 20 mg de produit permettant de déterminer la zone de sensibilité la plus probable. Le résultat de l'essai est considéré comme positif lorsque l'on constate au moins l'une des observations suivantes : flamme, bruit d'explosion, dégagement de fumée, changement de couleur ou résidus sur les parties en acier. Sinon l'essai est dit négatif.

Dans le cas où ces tests préliminaires concluraient à une sensibilité en dessous d'un seuil minimum (1 J) ou au-delà d'un seuil maximum (50 J), l'épreuve est réalisée par la méthode dite à énergie constante. Le composé est alors soumis à une série de tests avec une énergie d'impact correspondant à celle du seuil considéré. Le résultat est alors donné en pourcentage de tests positifs à cette énergie.

Dans le cas d'un produit possédant une sensibilité intermédiaire, la méthode utilisée est celle de Bruceton. Cette méthode aussi appelée *up and down* permet de déterminer l'ISI en faisant varier le niveau d'énergie. Ce niveau est relevé d'un cran en cas de test positif et abaissé d'un cran dans le cas contraire. En l'absence d'information sur la sensibilité de la matière, les premiers essais sont réalisés avec la masse de 2 kg. Le test débute lorsque deux tests consécutifs donnent des résultats différents. Un nombre pair d'essais est alors réalisé afin de déterminer l'ISI. Les essais ne doivent pas s'étaler sur plus de quatre à sept niveaux et il ne doit y avoir qu'un niveau d'écart entre le premier et le dernier essai.

L'ISI se caractérise alors comme la moyenne sur N essais du nombre  $N_k$  de résultats obtenus (positifs ET négatifs) sur chaque niveau d'énergie  $E_k$  considéré, selon l'équation suivante :

$$ISI = \frac{1}{N} \sum_k (E_k \cdot N_k)$$

Un exemple de fiche de résultats remplie par ce protocole est disponible en Annexe.

### III.4.B. Détermination de la sensibilité à la friction – BAM friction

Tout comme pour la sensibilité au choc, un mode opératoire précis permet de déterminer la sensibilité au frottement des matières explosives. L'indice de sensibilité à la friction (**ISF**) est défini par une norme AFNOR (NF T70-503).<sup>[2]</sup> Cet indice peut être déterminé pour toutes les substances explosives à l'exception des liquides et des explosifs primaires. Il est mesuré sur un dispositif BAM, commercialisé par la société OZM Research sous l'appellation FSKM 10 (**Figure 7**). Cet appareil est commandé par un bouton-poussoir. Un moteur communique un mouvement de va-et-vient à une plaquette en porcelaine horizontale sur laquelle est appliqué un crayon de porcelaine vertical avec une certaine force. Cette force est obtenue en accrochant une masse connue (B1 à B9 : 0.28 kg ; 0.56 kg ; 1.12 kg ; 1.68 kg ; 2.24 kg ; 3.36 kg ; 4.48 kg ; 6.72 kg ; 10.08 kg) à un bras de levier. Celui-ci comporte six encoches qui définissent les positions prévues de la masse numérotées de I à VI. En modifiant la masse ou la position de celle-ci, les forces de frottements varient alors de 5 à 360 N.



Figure 7. Vue d'ensemble du dispositif FSKM 10 de mesure de la sensibilité à la friction

L'échantillon est disposé suivant un rail parallèle à la direction de déplacement entre un crayon et une plaquette en porcelaine (**Figure 8**). Ces éléments sont à usage unique et sont commercialisés par la même société. Après chaque essai le crayon ou la plaquette sont retournés ou changés afin que les surfaces de frottement soient toujours neuves et rugueuses. Les stries de la plaquette sont disposées perpendiculairement au sens de la marche du crayon pour assurer une meilleure friction.



Figure 8. Vue détaillée de la zone de friction de l'échantillon

Tout comme pour les tests de sensibilité au choc, la mise en œuvre d'une analyse débute par des tests préliminaires sur environ 10 mg de produit permettant de déterminer la zone de sensibilité la plus probable. Le résultat de l'essai est considéré comme positif lorsque l'on constate au moins l'une des observations suivantes : crépitement, inflammation, explosion, dégagement de fumée ou changement de couleur. Sinon l'essai est dit négatif.



Dans le cas où ces tests préliminaires concluraient à une sensibilité en dessous d'un seuil minimum (8 N) ou au-delà d'un seuil maximum (360 N), l'épreuve est réalisée par la méthode dite à force constante.

Dans le cas d'un produit possédant une sensibilité intermédiaire, la méthode utilisée est celle de Bruceton. Comme pour la détermination de l'ISI, cette méthode permet de déterminer l'ISI en faisant varier le niveau de force. En l'absence d'information sur la sensibilité de la matière, les premiers essais sont réalisés avec la masse B3.

Lors des tests de sensibilité, il est important de préciser les conditions particulières dans lesquelles les substances ont été testées. Il est important de noter la température ou l'hygrométrie.

### IV. Références bibliographiques

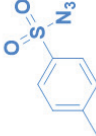
- [1] NF T70-500 Matériaux énergétiques de défense : Sécurité, vulnérabilité - Sensibilité au choc - Épreuve au mouton de choc BAM, **2007**.
- [2] NF T70-503 Matériaux énergétiques de défense : Sécurité, vulnérabilité - Sensibilité au frottement - Épreuve à l'appareil BAM, **2007**.

## **Annexe**



Résultats de l'épreuve de sensibilité au choc pour le Ts-N<sub>3</sub>

Laboratoire Hydrazines et Composés Énergétiques Polyazotés (UMR 5278)

Formule du produit	Référence
	Ts-N <sub>3</sub>
	Mise en forme
	Liquide incolore
Remarques	

Conditions générales de l'épreuve	
Température :	20 °C
Hygrométrie :	70 %HR

Date de réalisation de l'épreuve : 17/12/19  
Opérateur : Emma Gamby

**SENSIBILITÉ AU CHOC - ÉPREUVE AU MOUTON DE CHOC BAM**

Norme AFNOR NF T 70-500 de novembre 2007 (4<sup>e</sup> tirage) - légèrement adaptée (voir résumé ci-dessous)  
Version d'octobre 2011 (Valérien Forquet)

- Préparation de l'épreuve
- Vérifier que les embouts et les vis des masses sont bien serrés ; dégraisser les embouts ainsi que l'enclume.
  - Dégraisser à l'éthanol un nombre adéquat de bagues et de cylindres en acier (au moins 20 dispositifs).
  - Faire le zéro pour chaque masse (repère rouge sur le 0 de la règle) avec un ensemble bague + cylindres vide sur l'enclume.

Conduite de l'épreuve

Prise d'essai : 20 mg (broyage et tamisage à 1 mm au besoin ; éviter les cristaux). Pour les liquides, consulter la norme.

Les couples masse / indice de hauteur grisés sont ceux à utiliser préférentiellement (expérience perso : éviter la masse 0,5 kg).

Exception : utiliser la même masse pour la conduite des essais (hors essais préliminaires). Masse de travail : 5 kg

Les dispositifs usagés sont ouverts, rincés avec le solvant adéquat (→ déchet liquide) et éliminés avec les déchets solides.

Ne pas réutiliser un dispositif après un test négatif ; en préparer un nouveau pour chaque test.

- Type de réaction positive observée (cocher la case correspondante)
- changement de couleur
  - flamme
  - fumée
  - bruit d'explosion
  - traces sur les cylindres et/ou la bague
- Précisions sur méthode Bruceon
- 1) nombre pair d'essais (4 à 7 niveaux)
  - 2) début ↔ fin : 1 niveau d'écart
  - 3) niveau sup. si + et niveau inf. si -

##  
##

Résultat : Bruceon (« up and down ») → indice de sensibilité à l'impact (moyenne des essais en J)  
ou Epreuve à énergie constante (niveau 0 ou 17) → nombre de résultats positifs / nombre d'essais : 0/10 à 50 J

Entretien : nettoyer et graisser (WD-40) l'appareil et les masses ; vérifier le serrage des masses. Vider le compresseur d'air.

Masse / indice de hauteur	Niveau E		Essais (indiquer + pour un résultat positif et - pour un résultat négatif)																						
	-3	0,501	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	25	30	
0,5 kg / 0																									
0,5 kg / 1																									
0,5 kg / 2																									
0,5 kg / 3																									
0,5 kg / 4																									
0,5 kg / 5																									
0,5 kg / 6																									
0,5 kg / 7																									
0,5 kg / 8																									
0,5 kg / 9																									
0,5 kg / 10																									
1 kg / 8																									
1 kg / 9																									
1 kg / 10																									
2 kg / 7																									
2 kg / 8																									
2 kg / 9																									
2 kg / 10																									
5 kg / 6																									
5 kg / 7																									
5 kg / 8																									
5 kg / 9																									
5 kg / 10																									
10 kg / 7																									
10 kg / 8																									
10 kg / 9																									
10 kg / 10																									
100,00																									

Indice de hauteur :	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hauteur (m) :	0,102	0,128	0,162	0,203	0,256	0,322	0,406	0,511	0,643	0,810	1,019

