



HAL
open science

Vers la tétrazétidine : réactivité de bishydrazines

Maxime Bretonnes

► **To cite this version:**

Maxime Bretonnes. Vers la tétrazétidine : réactivité de bishydrazines. Chimie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10223 . tel-04781026

HAL Id: tel-04781026

<https://theses.hal.science/tel-04781026v1>

Submitted on 13 Nov 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.

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

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

Discipline : Chimie

Soutenue publiquement le 14/11/2023, par :
Maxime BRETONES

**Vers la tétrazétidine :
réactivité de bishydrazines**

Devant le jury composé de :

GUEYRARD David, Professeur des Universités, Université Lyon 1	<i>Président du jury</i>
GOSMINI Corinne, Directrice de Recherche, Ecole polytechnique Palaiseau	<i>Rapporteuse</i>
DENES Fabrice, Maitre de Conférences, Université de Nantes	<i>Rapporteur</i>
TOULLEC Patrick, Professeur des Universités, Université de Bordeaux	<i>Examineur</i>
RENAULT Anne, Ingénieure de Recherche CNRS, Université Lyon 1	<i>Examinatrice</i>
LACÔTE Emmanuel, Directeur de recherche CNRS, Université Lyon 1	<i>Directeur de thèse</i>
JOUCLA Lionel, Ingénieur, ArianeGroup	<i>Invité</i>

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-Présidente Commission formation et Vie Universitaire	Mme Céline BROCHIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Vice-Présidente écoles Doctorales	Mme Bénédicte DURAND
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Laetitia BIGNON
Faculté d'Odontologie	Doyen : M. Jean-Christophe MAURIN
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyen : M. Philippe PAPAREL
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Jacques LUAUTE
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directeur : M. Claude DUSSART

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directrice : Mme Saida BOUAKAZ BRONDEL
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	Directeur : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Michel MASSENZIO
Observatoire de Lyon	Directeur : M Bruno GUIDERDONI
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Guillaume BODET
UFR Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI

Vers la tétrazétidine : réactivité de bishydrazines

Résumé :

Afin de rester compétitif dans le domaine spatial en conséquence de l'émergence de nouveaux acteurs, de nouvelles technologies sont développées avec un objectif de réduction maximale des coûts qui passe par exemple par la réutilisation d'étages ou le développement de moteurs plus performants. Pour aller plus loin, le développement de nouveaux propergols fait aujourd'hui l'objet d'intenses recherches. Les HEDM (*High Energy Density Materials*) ont été identifiés comme de possibles futurs ergols, en particulier les composés polyazotés ou strictement azotés atteignant des performances énergétiques théoriques en rupture avec les technologies actuelles. Leur utilisation aurait comme avantage un gain de performances, la simplification de la technologie des lanceurs et la diminution des coûts. Deux cibles potentielles ont été sélectionnées par les tutelles du laboratoire en raison de leurs excellentes performances théoriques : la triaziridine (N_3H_3) et la tétrazétidine (N_4H_4).

L'objectif principal de cette thèse est de développer de nouvelles stratégies de synthèse de précurseurs polyazotés inédits de type tétrazanes cycliques comportant des agrafes carbonyle ou sulfonyle. Une voie d'accès à des tétrazolidinones a été mise au point par oxydation de bishydrazines et a permis d'accéder à de potentiels précurseurs de tétrazétidines. D'autre part, de multiples voies d'accès à des précurseurs de thiatétrazolidines par double condensation d'hydrazines ont été mises au point et ont permis d'atteindre, par oxydation, diverses thiatétrazolidines. Des preuves structurales de ces enchainements azotés inédits ont été obtenues par diffraction des rayons X. Une étude de la formation de liaisons N-N par voie électrochimique est également présentée et a permis de sélectionner diverses stratégies validées par voltampérométrie cyclique.

Mots clés : HEDM, polyazotés, hydrazines, tétrazolidinone, thiatétrazolidine, électrochimie

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

Access to tetrazetidine : reactivity of bishydrazines

Abstract :

To maintain competitiveness in the space industry as new players emerge on the market, significant efforts are underway to develop technologies aimed at minimized cost. This includes practices such as reusing stages or enhancing engine's efficiency. Additionally, the development of new propellants is currently the subject of intense research within the space industry. HEDMs (*High Energy Density Materials*) in particular poly-nitrogenous or strictly nitrogenous compounds, hold promise for achieving energy efficiencies, diverging from current technologies. Their utilization would not only boost their performance, but also streamline launcher technology costs. Within this context, two potential targets have been selected by our laboratory's sponsors (CNES) due to their excellent theoretical performance: triaziridine (N_3H_3) and tetrazetidine (N_4H_4).

The main objective of this thesis is to pioneer new strategies for the synthesis of novel "polyazo" precursors of the cyclic tetrazane type incorporating carbonyl or sulphonyl linkers. A pathway to tetrazolidinones has been developed through the oxidation of bis-hydrazines granting access to potential tetrazetidine precursors. Simultaneously, multiple pathways to thiatetrazolidine precursors by double condensation of hydrazines have been developed and have led to the oxidation of various thiatetrazolidines. Structural evidence for these novel nitrogen linkers was achieved through X-ray diffraction analysis. Additionally, study of the formation of *N-N* single bonds by electrochemical approaches is also presented, leading to the selection of various strategies validated by cyclic voltammetry.

Keywords: HEDM, polynitrogen compounds, hydrazines, tetrazolidinone, thiatetrazolidine, electrochemistry

This work was conducted at the Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés (LHCEP) - UMR 5278 under the authority of Université Claude Bernard Lyon 1 (UCBL1) and located at 2 rue Victor Grignard, 69622 Villeurbanne.

Remerciements

Je tiens à remercier M. Emmanuel LACÔTE, Directeur de Recherche au CNRS et directeur au LHCEP, de m'avoir accepté en thèse au sein de son laboratoire. Je vous remercie pour les conseils scientifiques ainsi que de m'avoir offert l'opportunité de présenter mes travaux lors d'un congrès. Je voudrais également remercier M. Yann GUELOU (CNES) ainsi que M. Stéphane ORIOL (CNES) de m'avoir permis d'effectuer ces recherches sur un sujet passionnant ainsi que vos conseils lors de la relecture de mon manuscrit.

Je remercie également Mme Corinne GOSMINI, Directrice de Recherche au CNRS ainsi que M. Fabrice DENES, Maître de Conférences à l'Université de Nantes, de me faire l'honneur d'être évaluateurs de mon travail et d'être rapporteurs de cette thèse. J'exprime également ma gratitude à M. David GUEYRARD, Professeur à l'université Claude Bernard Lyon 1, et M. Patrick TOULLET, Professeur à l'université de Bordeaux, d'avoir accepté d'être examinateurs de cette thèse.

Je tiens à remercier les différents laboratoires partenaires ayant contribué à ce travail à savoir l'ICBMS ainsi que l'ISA.

Un grand merci à Mme Anne RENAULT, ingénieure de recherche CNRS, de m'avoir encadré durant ces trois années de thèse. Merci pour son aide précieuse, ses conseils et son soutien pendant ces trois ans. Je la remercie pour le temps qu'elle a consacré à la relecture de mon manuscrit.

J'aimerais également remercier M. Lionel JOUCLA, Ingénieur ArianeGroup, pour les conseils et les nombreuses idées scientifiques ayant guidé mon projet tout au long de mon parcours. Merci pour le temps consacré lors de la relecture de mon manuscrit.

Je remercie toute l'équipe du LHCEP, Virginie, Olivier, François, Jennifer, Chaza pour leurs soutiens ainsi que leurs bienveillances.

Je tiens aussi à remercier l'équipe de doctorants et des anciens doctorants : Louis, Romane, Gwen, John, Emma, Débora, Antoine, Laetitia, Lucas, Pierre, Viktor, Romain et Aidan pour leur bonne humeur ainsi que pour leurs suggestions.

Pour conclure, je souhaite remercier toute ma famille et mes amis pour leurs soutiens et leurs aides au cours de ces trois dernières années.

LISTE DES ABREVIATIONS	7
PREAMBULE	11
I. LA PROPULSION SPATIALE UNE HISTOIRE	13
II. ACTEURS INDUSTRIELS ET NOUVEAUX DEFIS	13
III. LHCEP – EXPERT DE L’HYDRAZINE	14
CHAPITRE 1 – LA PROPULSION SPATIALE	15
I. PRINCIPE DU MOTEUR FUSEE	19
II. CRITERES DE PERFORMANCE D’UN PROPERGOL : I_{sp} ET POUSSÉE	20
III. LA PROPULSION CHIMIQUE	22
IV. VERS ARIANE 6	24
V. HIGH ENERGY DENSITY MATERIALS (HEDM).....	25
VI. OBJECTIFS DE LA THESE ET ARTICULATION DE L’ETUDE	30
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31
CHAPITRE 2 – LES TÉTRAZOLIDINONES	33
I. BIBLIOGRAPHIE	37
I.1. FORMATION DE LIAISONS N-N PAR VOIE IONIQUE, PAR DIMERISATION RADICALE ET PAR CATALYSE PAR DES METAUX DE TRANSITION	37
I.2. ETAT DE L’ART SUR LES TETRAZETIDINES	44
I.3. ETAT DE L’ART SUR LES TETRAZOLIDINES.....	46
II. STRATEGIE DE SYNTHESE ENVISAGEE AU LABORATOIRE	49
III. TRAVAUX ANTERIEURS REALISES AU LHCEP POUR LA SYNTHESE DE TETRAZOLIDINONES.....	51
IV. SYNTHESE DE TETRAZOLIDINONE - TRAVAUX DE THESE	54
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	63
VI. PARTIE EXPERIMENTALE	65
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
CHAPITRE 3 – ÉTUDE DES SYSTEMES POLYAZOTES EN ELECTROCHIMIE	77
I. BIBLIOGRAPHIE.....	82
II. STRATEGIE DU LABORATOIRE	90
III. ETUDE ELECTROCHIMIQUE –TRAVAUX THESE	91
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	111
V. PARTIE EXPERIMENTALE	112
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113
CHAPITRE 4 – SYNTHESE DE THIAETRAZOLIDINES	115
I. BIBLIOGRAPHIE.....	119
II. STRATEGIE DU LABORATOIRE	122
III. SYNTHESE DE LA THIAETRAZOLIDINE - TRAVAUX DE THESE	122
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	146
V. PARTIE EXPERIMENTALE	147
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	161

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	163
METHODES EXPERIMENTALES	169
I. PRODUITS CHIMIQUES.....	173
II. INSTRUMENTATION ET CARACTERISATION.....	173

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Liste des abréviations

(+)	Anode
(-)	Cathode
Al	Aluminium
Bn	Groupement benzyle
Boc	Groupement <i>tert</i> -butoxycarbone
BOM	Groupement benzyloxyméthyle
Cat.	Catalyseur
Cbz	Groupement carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CE	Contre Electrode
C _{gr}	Carbone/Graphite
CNES	Centre National d'Etudes Spatiales
CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
CO	Carbone
CNTP	Conditions Normales de Température et de Pression
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) adduct
DCM	Dichlorométhane
DCE	1,2-Dichloroéthane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DRX	Diffraction des rayons X
DTBAD	Azodicarboxylate de di- <i>tert</i> -butyle
EAP	Etage d'accélération à poudre
EOM	Groupement ethoxyméthyl
EPC	Etage principal cryogénique
EPS	Etage à propergol stockable
éq.	Equivalent
ESA	Agence Spatiale Européenne
ESC	Etage supérieur cryogénique
ESI	Ionisation par électrospray
ET	Electrode de Travail
GC	Carbone vitreux
GEO	Orbite géostationnaire
GP	Groupe partant
GTO	Orbite de transfert géostationnaire
HEDM	<i>High Energy Density Material</i>
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropan-2-ol
HPLC-HRMS	Chromatographie liquide haute performance couplée à un spectromètre de masse haute résolution
Isp	Impulsion spécifique
ISS	Station Spatiale internationale
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH	Tétrahydroaluminat de lithium
LDA	Lithium diisopropylamide
LEO	Orbite terrestre basse
LH2	Hydrogène liquide
LHCEP	Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés

Liste des abréviations

LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LOX	Oxygène liquide
mCPBA	Acide métachloroperbenzoïque
MeI	Iodométhane
MMH	Monométhylhydrazine
NAP	2-Naphthylmethyl ether
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-Chlorosuccinimide
NIS	N-Iodosuccinimide
Ni(COD)₂	Bis(1,5-cyclooctadiène)nickel
Ox	Oxydation
PA	Perchlorate d'ammonium
PBCT	Polybutadiène carboxytéléchélique
PBHT	Polybutadiène hydroxytéléchélique
PCET	transfert couplé d'électron et de proton / Proton Coupling Electron Transfert
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
PIFA	Bis(trifluoroacétate) d'iodobenzène
Pt	Platine
PTAD	4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorization, and restriction of CHemicals</i>
Red	Réduction
REF	Electrode de Référence
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
SDI	1,1'-Sulfonyldiimidazole
SEM	Groupe ment 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle
SO₂	Sulfonyle
SSO	Orbite héliosynchrone
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TFA	Acide trifluoroacétique
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TMSOTf	triflate de triméthylsilyle
TMTZ	1,1,4,4-tétraméthyl-2-tétrazène
UCBL1	Université Claude Bernard Lyon 1
UDMH	1,1-diméthylhydrazine
UMR	Unité mixte de recherche

Préambule

Préambule

I. La propulsion spatiale une histoire

L'accès à l'espace est une question qui passionne depuis toujours. L'exploration d'un univers aussi vaste qu'inconnu a débuté il y a un siècle et a notamment connu un élan d'innovation lors de la Seconde Guerre mondiale. L'avancée majeure est le développement des fusées V2 en Allemagne dans les années 40. Elles représentent une révolution technologique ayant suscité l'intérêt de l'URSS et des USA.

La lutte entre ces deux grandes puissances lors de la guerre froide a amené des avancées spectaculaires dans la « Course à l'Espace », et notamment de nombreuses premières spatiales. Du côté URSS, divers faits historiques dans le domaine spatial ont eu lieu au début des années 60 : la première mise en orbite d'un satellite (Spoutnik 1 en 1957), le premier être vivant dans l'espace (Laïka en 1957), le premier Homme dans l'espace (Y. Gagarine en 1961) et le premier alunissage (Luna 9 en 1966). Les USA quant à eux viennent clôturer cette ascension avec les premiers pas sur la lune (N. Armstrong et B. Aldrin) en 1969. Les systèmes de positionnement par satellite américain GPS (1978) et russe GLONASS (1982-2018) ont également permis un rebond technologique. Ce guidage par satellite représente la puissance d'un pays notamment lorsqu'il est combiné avec l'armement (missile) et l'espionnage.

C'est dans les années 60 que trois nouveaux acteurs vont émerger : la France, la Grande-Bretagne et le Japon. La France fonde en 1962 le Centre National d'Etudes Spatiales (CNES) qui permet le lancement des premiers satellites français (Astérix en 1965). L'Europe, devant la concurrence américaine et russe, fonde en 1971 l'Agence Spatiale Européenne (ESA).

Les années qui suivent, marquées par la fin de la guerre froide, ont ralenti le rythme de ces missions mais ont également permis une série de coopérations scientifiques entre ces différents pays. La conquête spatiale est aujourd'hui partagée entre plusieurs nations et cette collaboration a notamment permis d'aboutir à la construction d'une Station Spatiale Internationale (ISS) débutée en 1998.

II. Acteurs industriels et nouveaux défis

Depuis quelques années, de nombreux acteurs privés tels que SpaceX et Blue Origin sont venus concurrencer les structures publiques, apportant avec eux une profonde transformation des enjeux du milieu spatial. Ces derniers repensent la stratégie du spatial en mettant en avant le côté commercial. Le lanceur est vu comme un produit avec un marché à conquérir avec d'autres critères que la fiabilité. Grâce à cette nouvelle approche, des idées innovantes ont vu le jour, comme la réutilisation d'étages propulsifs et un développement de moteurs avec des rendements plus élevés. Cette concurrence vient apporter de la nouveauté et pousse les acteurs les plus anciens à repenser leurs stratégies afin de ne pas se faire dépasser.

Les propergols (mélanges ou composés aptes à fournir par réaction chimique l'énergie de propulsion d'un moteur-fusée) sont notamment la clé qui permettrait de se différencier de la concurrence non pas d'un point de vue financier mais d'un point de vue performance. Les propriétés physicochimiques de ses composés vont conditionner l'architecture du lanceur ainsi que sa charge utile embarquée et déterminer l'application spécialisée d'un propergol. Ainsi, différents types de propergols font l'objet de recherches afin d'améliorer leurs performances pour *in-fine* réduire les coûts structureaux des lanceurs et améliorer 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. LHCEP – expert de l'hydrazine

Cette thèse a été effectuée au Laboratoire Hydrazines et Composés Energétiques Polyazotés (LHCEP). Il s'agit d'une unité mixte de recherche industrielle possédant quatre autorités de tutelles : l'Université Claude Bernard Lyon 1, le Centre National de la Recherche Scientifique, le CNES et la société ArianeGroup. Ce laboratoire possède une expertise reconnue depuis plus de 30 ans dans le domaine de la chimie des interactions N-N. Les travaux réalisés au sein du laboratoire sur les hydrazines et dérivés polyazotés intéressent de nombreux secteurs comme la défense, l'industrie aérospatiale ou encore la chimie fine.

Dans le domaine spatial, le laboratoire est à l'origine des unités de production de MMH (monométhylhydrazine) et d'UDMH (diméthylhydrazine) qui ont alimenté les étages supérieurs des lanceurs Ariane I à V. Cependant, bien qu'encore utilisées pour alimenter les satellites européens, les hydrazines sont menacées d'interdiction en raison de leur forte toxicité. De plus, leurs performances ne sont plus suffisantes aujourd'hui pour une utilisation dans les lanceurs. Dans le but d'atteindre des performances plus élevées pour faire face à la forte concurrence internationale, le LHCEP oriente actuellement ses recherches vers des systèmes azotés supérieurs (N-N)_n (n = 3, 4 ...) 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 - La propulsion spatiale

Chapitre 1 - La propulsion spatiale

Chapitre 1 - La propulsion spatiale

CHAPITRE 1 LA PROPULSION SPATIALE	15
I. PRINCIPE DU MOTEUR FUSEE	19
II. CRITERE DE PERFORMANCE D'UN PROPERGOL : I_{sp} ET POUSSÉE	20
III. LA PROPULSION CHIMIQUE.....	22
III.1. Les propergols solides	22
III.2. Les propergols liquides.....	23
IV. VERS ARIANE 6	24
V. HIGH ENERGY DENSITY MATERIALS (HEDM).....	25
V.1. Définition	26
V.2. HEDM polyazotés.....	27
V.3. Cibles et performances.....	28
V.4. Une chimie peu référencée	29
VI. OBJECTIFS DE LA THESE ET ARTICULATION DE L'ETUDE	30
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	31

Chapitre 1 - La propulsion spatiale

I. Principe du moteur fusée

L'objectif de la propulsion est de créer une poussée suffisante pour permettre à un véhicule de se déplacer. La majorité des véhicules spatiaux utilise un type de propulsion appelé moteur-fusée permettant de placer un objet en orbite terrestre (c'est-à-dire de l'arracher de l'attraction terrestre à travers des énergies colossales) ou bien de contrôler l'altitude d'un objet sur terre ou dans l'espace (usant d'énergies plus faibles).

La théorie sur la propulsion moteur-fusée est initiée en 1903 par le russe Tsiolkovski qui formalise la possibilité de se déplacer dans le vide au moyen d'une fusée en utilisant la troisième loi de Newton (ou principe d'action-réaction). Elle stipule qu'à toute action correspond une réaction de force égale et de direction opposée. Le moteur-fusée éjecte des quantités importantes de gaz à grande vitesse dans une direction donnée. En réaction du débit de gaz généré, le lanceur est ainsi propulsé dans la direction opposée. Cette propulsion est faite par la force dite de poussée qui doit être au moins supérieure au poids du lanceur pour induire un déplacement vertical (Figure I. 1).



Figure I. 1 Illustration de la troisième loi de Newton sur un moteur-fusée

Les moteurs-fusées chimiques sont aujourd'hui les systèmes propulsifs les plus développés. Cela provient de leur capacité unique à permettre aux fusées de s'échapper de la gravité terrestre au moyen d'une poussée relativement importante. La combustion d'un carburant (ou réducteur) et d'un comburant (ou oxydant), substances appelées ergols, produit des gaz sous hautes pressions. Ces gaz sont expulsés afin de produire la force de poussée nécessaire pour propulser la fusée.

Il existe diverses autres techniques permettant de propulser un engin dans le vide spatial dont la plus connue, la propulsion électrique. Cette dernière utilise l'énergie électrique pour ioniser des atomes et créer des champs électriques, accélérant les ions jusqu'à leur éjection. Le plus développé est le propulseur ionique. Cependant, malgré une vitesse d'éjection des gaz très importante, ce type de moteur produit une poussée trop faible pour une utilisation dans les lanceurs, mais peut être utilisé dans les satellites.

Des concepts plus marginaux comme la propulsion solaire ou nucléaire existent également. Dans la propulsion solaire, les voiles solaires permettent d'exploiter les photons émis par le soleil (vents solaires) à l'image d'un voilier sur l'océan. Concernant la propulsion nucléaire, un réacteur nucléaire avec un cœur d'uranium fissionable est utilisé pour chauffer de l'hydrogène liquide et le porter à des températures très élevées. Les gaz ainsi générés seront éjectés à très grande vitesse. L'inconvénient de cette technique est la présence de nombreux

risques (retombées radioactives et contamination de l'environnement des suites d'une explosion du lanceur) amenant à une très faible utilisation.

Les enjeux actuels du domaine spatial requièrent l'amélioration des performances des propulseurs. Un stockage très important de carburant est nécessaire à cause du faible rendement des moteurs (consommation importante de carburant pour une faible poussée). Ainsi la majeure partie (90%) de la masse du lanceur au décollage est constituée du stockage des ergols. Dans un axe d'amélioration de la performance des lanceurs, il est donc nécessaire de développer des propergols plus performants que ceux actuellement disponibles.

II. Critères de performance d'un propergol : I_{sp} et poussée

L'efficacité des lanceurs et des ergols s'appuie sur des critères de performance définis. Pour cela il est nécessaire de faire des approximations afin de prendre en compte l'extrême complexité du moteur-fusée et des phénomènes physiques rencontrés (l'aérodynamisme du lanceur, les contraintes structurelles et les forces de frottement).

Le paramètre permettant une comparaison des performances du lanceur en se concentrant sur les propergols est la poussée F exprimée en Newton (équation 1.1). Elle est générée par les gaz éjectés en sortie de tuyère et dépend de la géométrie de la tuyère et de la nature du propergol utilisé.

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

F : poussée (N)

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

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

P_e : pression en sortie de divergent (Pa)

P_a : pression extérieure (atmosphérique) (Pa)

A_e : section du flux de gaz (m^2)

Cette équation nous montre l'importance de plusieurs paramètres, notamment le débit massique q_m et la vitesse d'éjection v_e des gaz. Plus ces paramètres seront élevés et plus la poussée sera grande. Or, le débit massique des gaz éjectés dépend de la densité du propergol ρ (équation 1.2).

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

ρ : densité du propergol

La densité ρ est un paramètre essentiel dans le dimensionnement du lanceur. En effet, plus le propergol est dense et plus la taille du réservoir est faible. 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) qui est maximisée par une augmentation de la température de combustion et une diminution de la masse molaires des gaz éjectés.

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

v_e : vitesse d'éjection des gaz (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 (kg mol^{-1})

Chapitre 1 - La propulsion spatiale

T_0 est proportionnelle à l'enthalpie de formation du propergol et liée à la structure du composé ainsi qu'aux énergies de liaison. Son augmentation permet de maximiser v_e et peut être modulée en intégrant des fonctions énergétiques dans la structure chimique du propergol. Cependant une limite dépendante des matériaux composant le lanceur doit être prise en compte puisqu'ils doivent être compatibles avec de telles températures.

La masse molaire des gaz éjectés M_0 influence également la vitesse d'éjection. Étant inversement proportionnelle au carré de la vitesse, plus M_0 est faible plus la vitesse d'éjection est élevée. L'importance d'avoir des propergols libérant des molécules de faible masse molaire lors de leur combustion est essentielle. Les composés polyazotés ont l'avantage de libérer du N_2 plus avantageux par rapport aux molécules carbonées qui génèrent du CO et CO_2 lors de leur combustion.

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

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

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

m : masse totale de propergol (kg)

La normalisation de I par le poids du propergol nous donne 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 détermine la durée (en secondes) pendant laquelle 1 kg de propergol est capable de développer une force de 1 N dans le champ de gravité terrestre ($g = 9.81 \text{ m} \cdot s^{-2}$). L' I_{sp} permet une comparaison rapide de différents systèmes propulsifs et de leur efficacité (Tableau I. 1).

Tableau I. 1 Valeurs d' I_{sp} de différents systèmes propulsifs*

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

*valeurs d' I_{sp} calculées 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).

L'impulsion spécifique est donc reliée au rendement du propergol. 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. De nombreuses recherches à travers le monde tentent d'augmenter cette valeur.

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.^[1] 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, solide et hybride.

III.1. Les propergols solides

La propulsion solide est la catégorie la plus répandue et la plus ancienne (poudre noire), due notamment à sa facilité d'accès. Le premier propergol solide remonte au 9^{ème} siècle avec la création de la poudre à canon en Chine, avant d'être plus tard introduit en Europe.

Le moteur à propulsion solide (Figure I. 2), généralement appelé booster, est un réservoir contenant un mélange oxydant/réducteur formant le propergol solide. Le propergol entoure la chambre de combustion, canal dans lequel seront évacués les gaz. L'ignition chimique d'un tel propergol nécessite la présence d'un allumeur en tête de booster et d'une tuyère en queue pour l'accélération des gaz en sortie. Les boosters sont placés sur les côtés du lanceur et fournissent la poussée principale au décollage (environ 90%). L'inconvénient de ce type de propergol est de ne pas être modulable puisque le bloc compact de propergol, qui se consume par couches successives, ne peut pas être éteint une fois allumé.

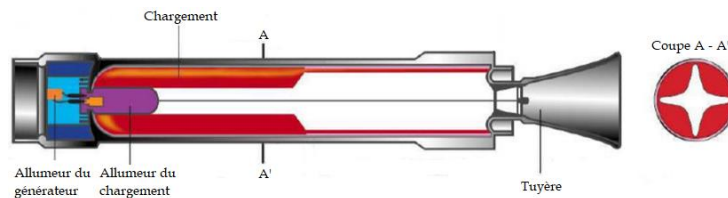


Figure I. 2 Exemple de moteur à propergol solide (crédit SNPE, Tauzia (2003) A propos des matériaux énergétiques)

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).

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

Les *propergols hétérogènes* sont principalement composés d'un mélange comprenant un oxydant tel que les nitrates (KNO_3 , NH_4NO_3) ou les perchlorates (NH_4ClO_4) et un réducteur tel que l'aluminium (Al). Le mélange oxydant/réducteur est stabilisé par un liant polymérique inerte ou énergétique, tel que les polybutadiènes (PBHT ou PBCT). Des additifs sont ajoutés afin de moduler les propriétés mécaniques (plastifiant), thermiques et énergétiques du propergol. La performance de ce type de propergols est sensiblement plus grande que celle des propergols double-base.

Ils sont utilisés dans les premiers étages et dans les boosters. À 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 hydroxytéléchélique (PBHT) (Figure I. 3).

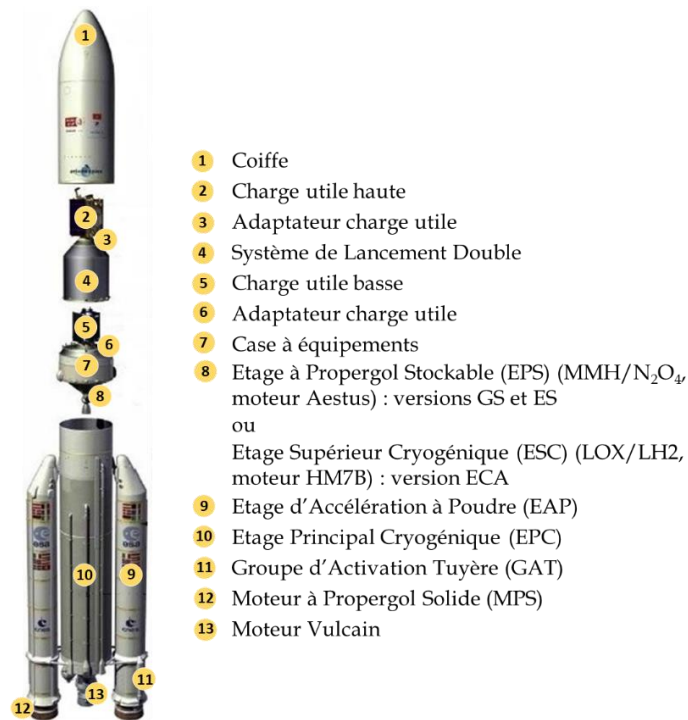


Figure I. 3 Vue éclatée du lanceur Ariane 5 (crédit ArianeGroup)

Les propergols solides présentent plusieurs avantages : ils fournissent une poussée très importante, ont une haute densité, un faible coût, une simplicité de conception et une grande fiabilité. Mais l'impossibilité de les éteindre après l'allumage et une impulsion spécifique moyenne sont un frein notable à leur utilisation.

III.2. Les propergols liquides

Les propergols liquides sont utilisés pour alimenter les étages principal et supérieur des lanceurs ou dans les satellites. Ils 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. Nous retrouvons dans leurs compositions du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou de l'hydrazine (N₂H₄) qui sont décomposés sur un lit catalytique (souvent à l'iridium). Ils présentent des énergies et des impulsions spécifiques relativement basses, leurs utilisations se limitent donc à l'orientation de satellites.

Les *biergols* sont composés d'un carburant (réducteur) et d'un oxydant liquides. Le processus de combustion est le suivant : les ergols liquides sont acheminés sous forme de fines gouttelettes par des conduits au sein de la chambre de combustion où ils sont mis en contact et réagissent entre eux. Les gaz, produits par la réaction, s'échappent ensuite de la chambre de combustion par la tuyère (Figure I. 4). Certains biergols sont dits hypergoliques : ils s'embrasent spontanément lorsqu'ils entrent en contact, sans nécessiter de dispositif d'allumage.

Chapitre 1 - La propulsion spatiale

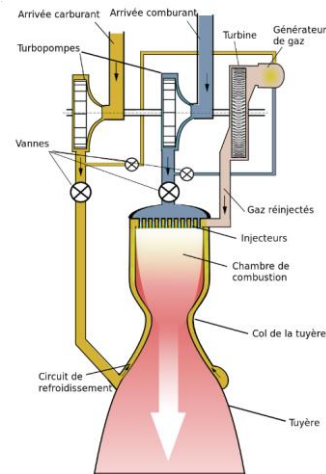


Figure I. 4 Exemple de moteur à propulsion liquide

Ils sont séparés en deux grandes familles : les biergols *stockables* et les biergols *cryogéniques*. Les biergols *stockables* sont liquides à température et pression ambiante. Un exemple de biergol stockables est le mélange oxydant peroxyde d'azote (N_2O_4) / réducteur (hydrazine (N_2H_4), MMH utilisé dans les fusées Ariane 5 version ES, 1,1-diméthylhydrazine (UDMH) utilisée dans les fusées Ariane 1 à 4 ou kérosène). 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. De ce fait, 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. Les biergols stockables ont progressivement été remplacés par le biergol cryogénique (LOX/LH2) dans les lanceurs Ariane.

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 éjectée lors de la réaction (voir section II ci-dessus, équation 1.3)) et assurent un contrôle de la poussée par régulation du flux d'ergols envoyé dans la chambre de combustion. Les inconvénients d'un tel mélange sont la température de stockage, la taille du réservoir et la complexité du moteur.

Il existe également d'autres mélanges, notamment des mélanges d'un combustible stockable et d'un oxydant cryogénique. Le mélange LOX/kérosène ($I_{sp} = 300$) est utilisé notamment par les Américains de SpaceX et les Russes pour le lanceur Soyouz. Un mélange LOX/méthane ($I_{sp} = 309.6$) est en développement par ArianeGroup pour le moteur-fusée Prometheus.

IV. Vers Ariane 6

Les ergols, de par leurs différentes natures chimiques et physiques, possèdent des avantages qui leurs sont propres. Ils sont bien souvent associés au sein même d'un lanceur afin d'avoir une complémentarité technologique. Le lanceur actuel Ariane 5 possède un EAP (étage d'accélération à poudre, propulseur solide) et les étages principal et supérieur sont cryogéniques (propulseur liquide). Cependant le coût de ce type de lanceur est très élevé (160M€) et devant la montée en puissance de sociétés privées (SpaceX, Blue Origin) ainsi que de nouvelles nations (Chine, Inde, Japon), un abaissement du coût de lancement s'avère indispensable.

Ariane 6, successeur d'Ariane 5, vise à réduire le coût de lancement au kg de 40% (Figure I. 5). Ariane 6 diffère de son prédécesseur par deux versions : Ariane 62 (70M€) possédant 2 propulseurs et Ariane 64 (115M€) avec quatre propulseurs. La technologie d'un moteur réallumable sur le lanceur permettra de placer tout type de charge utile sur une orbite optimisée, quelle que soit la mission : orbite basse (LEO), géostationnaire (GTO) ou héliosynchrone (SSO).

Malgré ces optimisations, les propergols actuels limitent la réduction des coûts. Des recherches sont donc menées afin de développer de nouveaux ergols combinant l'avantage des ergols solides (haute densité) et celui des ergols cryogéniques (haute I_{sp}). Une nouvelle famille de composés alliant toutes ces qualités a été identifiée et se nomme HEDM (*High Energy Density Materials*).

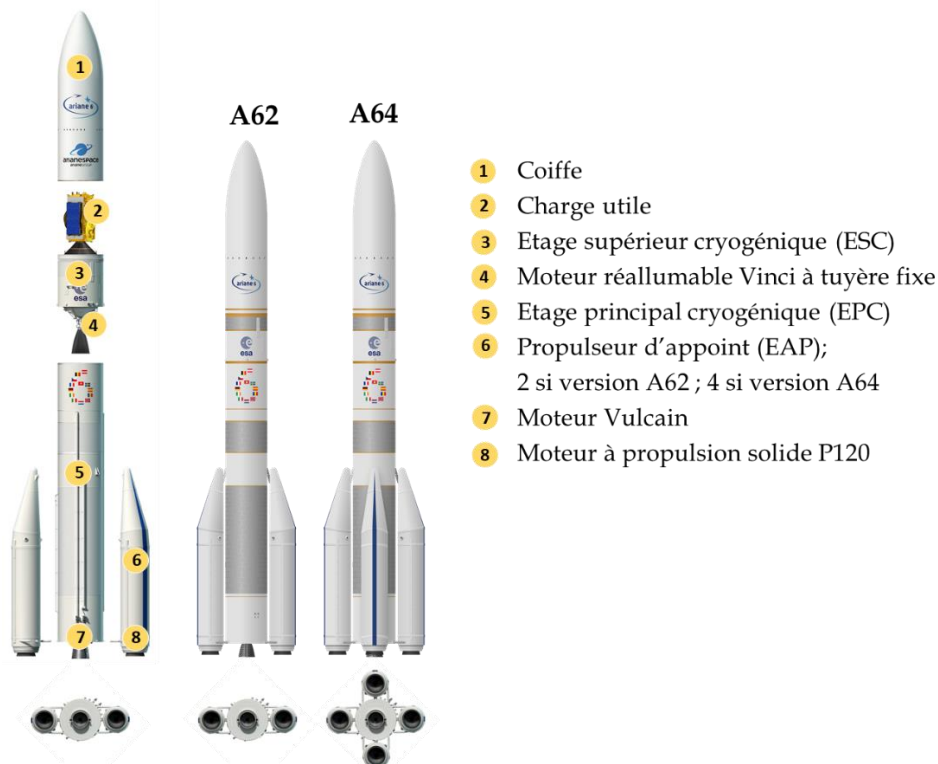


Figure I. 5 Architecture du lanceur Ariane 6 (crédit ArianeGroup, ESA)

V. High Energy Density Materials (HEDM)

V.1. Définition

Les HEDM (*High Energy Density Materials*) sont des composés qui permettraient d'atteindre des performances propulsives en rupture avec les systèmes existants. Pour cela, les critères recherchés sont une densité importante, une impulsion spécifique élevée (supérieure ou égale au LOX/LH2) et un état liquide à température ambiante et pression ambiante (Figure I. 6). L'accès à de telles molécules est possible en modulant trois paramètres : l'enthalpie de formation de la molécule, la nature des atomes et des liaisons de cette dernière et sa structure (cyclique ou linéaire). Plusieurs propriétés doivent également être prises en compte telles que la sensibilité, la stabilité, la toxicité ou encore la température de combustion.

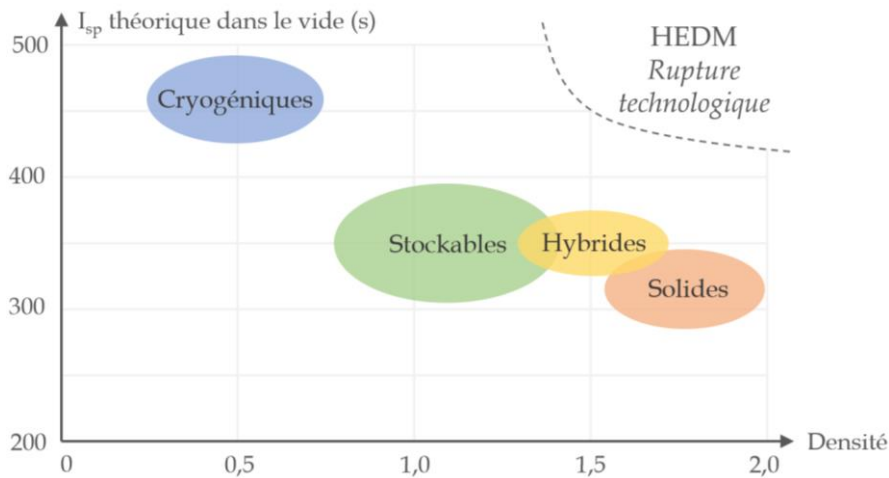


Figure I. 6 I_{sp} et densités de différents types de propergols. La zone de rupture technologique représente l'idéal à atteindre dans le développement de nouveaux HEDM

V.2. HEDM polyazotés

Le développement de nouvelles molécules HEDM se concentre sur des structures polyazotées et/ou strictement azotées comportant au minimum deux azotes avec des liaisons N-N simples. En effet, des études théoriques montrent l'intérêt de telles structures qui possèdent une forte enthalpie de formation et permettraient d'atteindre une forte poussée ainsi qu'une impulsion spécifique plus importante que celles connues.

La différence entre les niveaux d'énergie des liaisons permet d'expliquer ce choix. En effet, les énergies internes de liaison diatomique homonucléaire augmentent de manière plus importante pour l'azote ($\Delta E = 188$ kcal/mol) que pour le carbone ($\Delta E = 111$ kcal/mol) lors du passage de la liaison simple vers la liaison triple (Figure I. 7A). Lorsque ces valeurs sont normalisées par le nombre de paires d'électrons dans ces liaisons, une opposition des deux profils est mise en évidence (Figure I. 7 B).

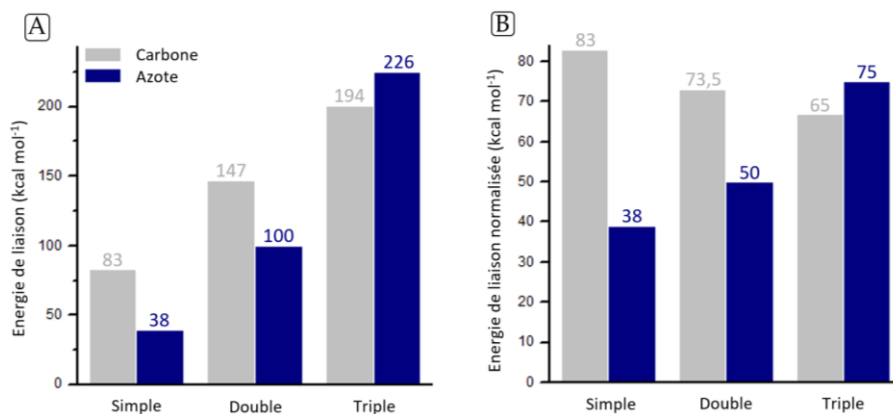


Figure I. 7 . Energies internes des liaisons diatomiques homonucléaires (A) et normalisées par le nombre de paires d'électrons engagées (B) pour le carbone et l'azote, d'après Klapötke^[2]

Le graphique ci-dessus nous montre que l'hybridation sp_3 est la plus favorable pour le carbone alors que, pour l'azote, la plus optimale est l'hybridation sp . Cela nous montre que les composés permettant de libérer la plus grande quantité d'énergie sont ceux comportant des liaisons simples ou double azotées, à partir desquelles la formation de liaisons $N\equiv N$ triples serait énergétiquement très favorable. Les molécules HEDM polyazotées les plus riches en énergie sont donc celles possédant un maximum de liaisons N-N simples ou doubles avec uniquement de l'hydrogène comme atome supplémentaire, permettant d'abaisser la masse des gaz éjectés (N_2 , H_2O , absence de CO_2). La synthèse de molécules cycliques apporte également un gain d'énergie lié à la tension de cycle.

V.3. Cibles et performances

Des calculs d'impulsion spécifique de structures théoriques comportant uniquement des atomes d'azote et d'hydrogène ont été effectués au CNES et à ArianeGroup afin de sélectionner les cibles prioritaires (Figure I. 8). Elles présentent un gain de performances d'environ 25-50% par rapport au propergol composite d'Ariane 5 (PBHT/PA/Al, $I_{sp} = 265$ s).

Les meilleures performances sont obtenues pour les composés cycliques (N_8 , N_4 , N_3H_3 , N_4H_4 et N_5H_5) et pour les quatre premières structures, l'oxydant (N_2O_4) n'est pas nécessaire, ce qui les classe en monoergol.

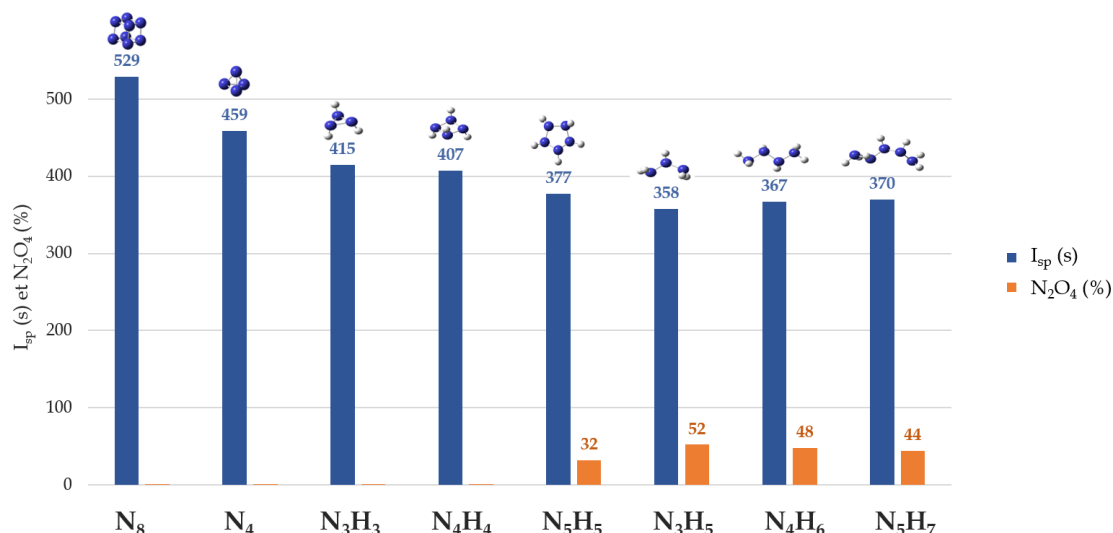


Figure I. 8 Impulsions spécifiques calculées dans le vide (I_{sp}) et pourcentage de N_2O_4 requis pour différentes cibles HEDM polyazotées

Les structures cycliques uniquement azotées (octaazacubane N_8 et tétrazatétrahédrane N_4) ne sont pas accessibles avec les connaissances actuelles en chimie organique et leur utilisation pour la propulsion semble une utopie.

Les cibles envisagées par le CNES et ArianeGroup sont les structures N_3H_3 , N_4H_4 et N_5H_5 que l'on nomme communément triaziridine, tétrazétidine et cyclopentazane (Figure I. 9), qui représentent les objectifs à plus court terme (10-15 ans). Le but est de développer des voies d'accès conduisant à ces structures *via* des méthodologies originales de création de liaisons N-N.

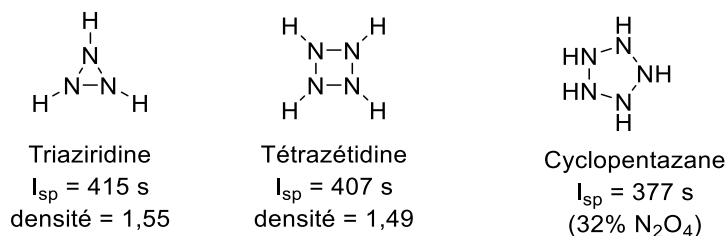


Figure I. 9 Cibles polyazotées d'intérêt : triaziridine et tétrazétidine. Valeurs de densité calculées par dynamique moléculaire ab initio (logiciel CP2K).

V.4. Une chimie peu référencée

Les connaissances ainsi que les moyens actuels de la chimie de synthèse ne sont pas suffisants pour définir des voies d'accès à ces structures qui ont été identifiées en se basant uniquement sur des contraintes quantiques et non sur la chimie de laboratoire. En effet, la réactivité de l'azote est très peu référencée en comparaison du carbone et de faibles similitudes les relient. La synthèse des cibles souhaitées est donc un réel défi et les méthodes d'analyse pour la caractérisation et la mise en évidence de composés polyazotés sont peu référencées.

Le point de départ de notre stratégie repose sur les seules structures cycliques azotées décrites dans la littérature et qui semblent être accessibles. Il s'agit notamment de la formation d'une triaziridine dans une zéolite (Seff, 1977)^[2] et de la synthèse, par voie chimique, d'une version protégée de cette molécule (Dreiding, 1982)^[3].

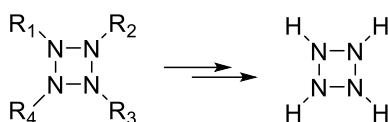
La stabilité des enchainements N-N, dépendante du doublet non-liant de l'azote, sera un défi. En conséquence, le développement d'une nouvelle chimie propre à la réactivité de l'azote et de nouvelles méthodologies de formation de liaisons N-N est nécessaire. L'étude et la compréhension de la réactivité et de la stabilité des divers composés formés seront des atouts majeurs dans l'élaboration d'édifices polyazotés.

VI. Objectifs de la thèse et articulation de l'étude

Le premier chapitre de ce manuscrit est une présentation de la propulsion spatiale. Les généralités (histoire, enjeux...) ainsi que les paramètres clés nécessaires au développement de nouveaux ergols y ont été abordés.

Cette thèse se concentre ensuite sur l'accès à l'une des cibles définies par le CNES et ArianeGroup, à savoir la tétrazétidine N_4H_4 .

Afin d'accéder à cet ergol polyazoté à l'horizon 10-15 ans, l'objectif principal est l'élaboration de voies de synthèse inédites *via* le développement de méthodologies de création de liaisons N-N. L'objectif est d'atteindre la molécule sous forme protégée avant d'étudier sa déprotection conduisant à la forme N_4H_4 .



Tétrazétidines

Figure I. 10 Stratégie d'accès à la tétrazétidine à partir de sa forme protégée

Le deuxième chapitre sera dédié à la synthèse de composés cycliques à 4 atomes d'azote consécutifs avec une agrafe de type carbonée, les tétrazolidinones, que nous envisageons comme des précurseurs de tétrazétidine. Une partie introductive sera dédiée aux composés saturés à 4 atomes d'azote présents dans la littérature (tétrazanes, tétrazétidine et tétrazolidinone). Des travaux antérieurs effectués au laboratoire y seront présentés ainsi que les résultats obtenus. Le troisième chapitre traitera de l'étude électrochimique de la synthèse de tétrazolidinones. Il sera constitué d'une étude bibliographique portant sur les synthèses de ces composés décrites dans la littérature. Une seconde partie sera consacrée à l'étude de la Voltammétrie Cyclique de différents précurseurs et dérivés de tétrazolidinones.

Le quatrième chapitre abordera la tétrazolidine comportant une agrafe soufrée qui est également un précurseur de tétrazétidine. Une étude bibliographique et une présentation des différentes voies de synthèse étudiées au laboratoire seront présentées.

VII. Références bibliographiques

- [1] J. P. Agrawal, *High Energy Materials: Propellants, Explosives and Pyrotechnics*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [2] Y. Kim, J. W. Gilje, K. Seff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7057-7059.
- [3] H. Hilpert, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1691-1697.

Chapitre 2 – Les Tétrazolidinones

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

Chapitre 2 – Les Tétrazolidinones

CHAPITRE 2 – LES TETRAZOLIDINONES	33
I. BIBLIOGRAPHIE.....	37
I.1. FORMATION DE LIAISONS N-N PAR VOIE IONIQUE, PAR DIMERISATION RADICALEIRE ET PAR CATALYSE PAR DES METAUX DE TRANSITIONS.....	37
I.1.A. Voie Ionique	37
I.1.B. Dimérisation radicalaire	40
I.1.C. Métaux de transition	42
a. Oxydation.....	42
b. Nitrène.....	43
I.2. ETAT DE L'ART SUR LES TETRAZETIDINES.....	44
I.3. ETAT DE L'ART SUR LES TETRAZOLIDINES.....	46
II. STRATEGIE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE AU LABORATOIRE.....	49
III. TRAVAUX ANTERIEURS RÉALISÉS AU LHCEP POUR LA SYNTHÈSE DE TETRAZOLIDINONES.....	51
III.1. A partir de la Monométhylhydrazine.....	51
III.2. A partir de la Boc-Benzylhydrazine.....	52
IV. SYNTHÈSE DE TETRAZOLIDINONE - TRAVAUX DE THÈSE	54
IV.1. Accès aux précurseur de tétrazolidinones 2-2 et 2-8 par un autre donneur de carbonyle	54
IV.3. Tentatives de déprotection	55
IV.4. Etude de la tétrazolidinone avec une hydrazine modulée.....	57
IV.4.A. Voie A : Accès à l'oxa-triazolidinone	57
IV.4.B. Voie B : accès à la tétrazolidinone phényle en bêta.....	58
IV.4.C. Voie C : accès à la tétrazolidinone NH.....	59
IV.4.D. Voie D : accès à la tétrazolidinone protégée au NAP (2-Naphthylmethyl).....	60
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	63
VI. PARTIE EXPERIMENTALE	65
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, et contrairement au carbone, la caténation des atomes d'azote est défavorable. C'est pourquoi il n'est pas étonnant que peu d'exemples d'enchainements polyazotés saturés soient décrits dans la littérature. Un résumé de l'état de l'art des différentes voies de synthèse des composés polyazotés saturés représentés en Figure II. 1 est abordé ci-dessous.



Figure II. 1 Exemples d'enchainements polyazotés saturés

I. Bibliographie

I.1. Formation de liaisons N-N par voie ionique, par dimérisation radicalaire et par catalyse par des métaux de transition

I.1.A. Voie Ionique

La chimie ionique se base sur l'attaque nucléophile d'un azote sur un autre plus électrophile (inversion de polarité).^[1] L'utilisation de cette réactivité permet d'accéder à des composés polyazotés notamment des hydrazines, des triazanes ou des tétrazanes. Les différentes sections sont détaillées ci-dessous.

L'accès à des composés hydrazines à partir d'amines est possible *via* l'utilisation de la chloramine comme agent aminant. Ces procédés sont utilisés en industrie, notamment celui de Raschig qui permet la synthèse de l'hydrate d'hydrazine à partir l'ammoniaque ou celui de Bergbau-Bayer-Whiffen utilisant le même procédé mais en présence d'acétone.^[2,3] Le procédé Raschig a été étendu à la synthèse de diverses hydrazines alkylées à partir de la chloramine et d'amines primaires ou secondaires par l'équipe de Sisler et al. ainsi que l'équipe de Audrieth et al. ^[4-6] Historiquement, il est aussi un domaine d'expertise du laboratoire qui a élaboré de nombreux procédés inédits d'accès à des hydrazines ou tétrazènes *via* l'utilisation de la chloramine (Schéma II. 1).^[7,8]

L'utilisation de l'acide hydroxylamine-O-sulfonique comme agent aminant permet également l'accès à des hydrazines à partir des amines correspondantes. Ce réactif, plus stable que la chloramine, permet deux réactivités différentes en fonctions des conditions d'utilisation donnant à l'azote un caractère nucléophile ou électrophile. Sa stabilité et la possibilité de l'isoler permet l'obtention de solutions de synthèse d'hydrazines beaucoup plus concentrées qu'avec la chloramine. Sa réactivité sur des amines mono, di et tri-substituées a également été étudiée au laboratoire.^[9-12]

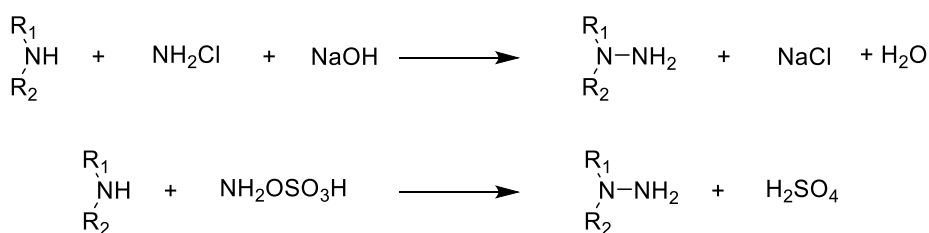


Schéma II. 1 Procédé général d'accès aux hydrazine par amination avec NH_2Cl ou HOSA

Une voie d'accès par oxydation d'amine *via* la nitrosation et la réduction catalytique de la nitrosamine obtenue permet la synthèse d'hydrazines. De nombreuses méthodes de nitrosations sont décrites dans la littérature. L'inconvénient majeur de cette voie d'accès est sa limitation aux amines secondaires en conséquence de la formation de diazonium lors de l'utilisation d'amines primaires, et la toxicité de l'intermédiaire nitrosé.^[13,14] Cette réaction est décrite pour la synthèse de différentes hydrazines précurseurs des tétrazènes correspondants par oxydation (Schéma II. 2).^[11,15]

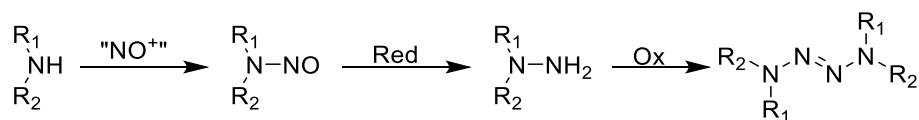


Schéma II. 2 Procédé général d'accès aux hydrazines par nitrosation-réduction

L'oxaziridine est une autre molécule électrophile permettant le transfert d'un azote. L'équipe de Schmitz l'a utilisée pour développer une méthodologie d'amination de différents hétéroatomes dont des amines primaires/secondaires/tertiaires permettant donc l'accès à des hydrazines.^[16] Cette voie utilise cependant une oxaziridine instable en solution. L'équipe de Vidal a développé la 3-aryl-N-alkyloxycarbonyloxaziridines, plus stable, qui a un groupement protecteur sur l'azote donnant accès à des hydrazines comportant ce groupement.^[17] Cette voie permet aussi l'accès à des triazanes, par amination d'une hydrazine. Cependant les rendements obtenus sont faibles.^[18] L'usage d'un excès d'oxaziridine sur une amine permet une double amination et l'accès à des triazanes avec de bons rendements (Schéma II. 3). Les triazanes portant deux NH peuvent ensuite être oxydés en azimines.^[19,20]

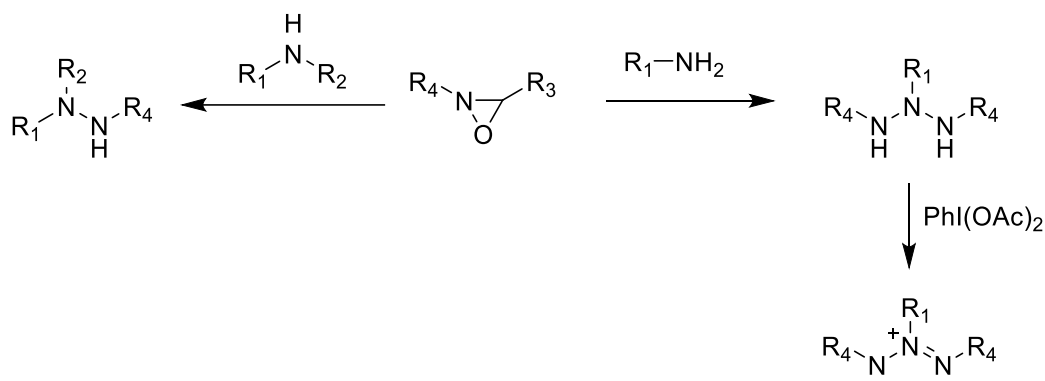


Schéma II. 3 Réactivité des oxaziridines avec les amines I/II

Les azos ont un caractère électrophile. Leur utilisation quand les azotes portent un groupement électro attracteur, permet d'obtenir des enchainements polyazotés par réaction avec des amines. L'addition d'amines secondaires alkyles, cycliques et aromatiques conduit à des triazanes. L'équipe de Kanzian démontre que l'usage de l'acétonitrile comme solvant permet une augmentation notable du rendement en triazane.^[21,22]

Dreiding a démontré que la synthèse de triazanes à partir d'amines primaires aromatiques et de DIAD conduisait aux triazanes avec des rendements compris entre 44 et 85% (Schéma II. 4). L'oxydation de tels triazanes bis-NH avec du tétraacétate de plomb (Pb(OAc)₄) permet une nouvelle fois d'atteindre les azimines. Les propriétés électroniques de l'aromatique sont primordiales et la présence d'un groupement attracteur mène à la formation d'un sous-produit, le triazène.^[23,24]

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

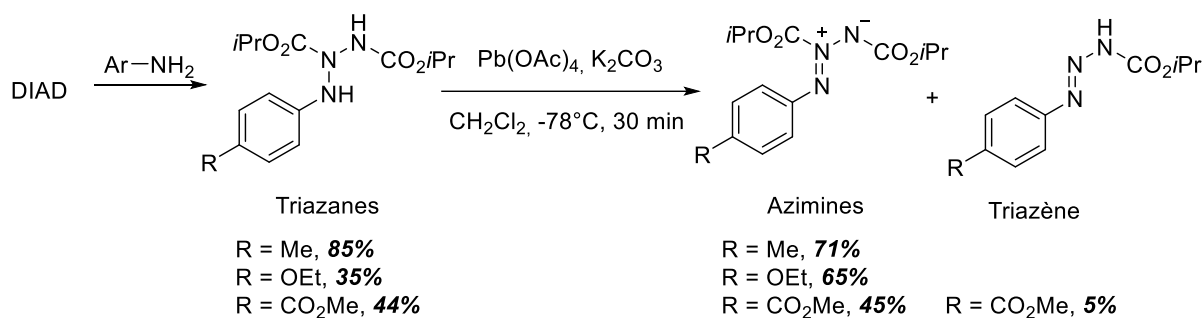


Schéma II. 4 Synthèse d'azimines par oxydation de triazanes

Une étude d'oxydation des triazanes synthétisés par addition d'une amine primaire aromatique sur le DTBAD a été menée au laboratoire (Schéma II. 5). L'agent oxydant permet d'obtenir une sélectivité entre le triazène et l'azimine. L'utilisation de Pb(OAc)_2 en présence de K_2CO_3 amène à la synthèse de triazène à 89%. PIDA quant à lui conduit à un triazène avec un rendement de 52%. Le proton du CH_2 proche de l'aromatique est facilement oxydable, ainsi pour atteindre une azimine il est important d'utiliser un groupement phényle pour éviter l'oxydation benzylique.^[19]

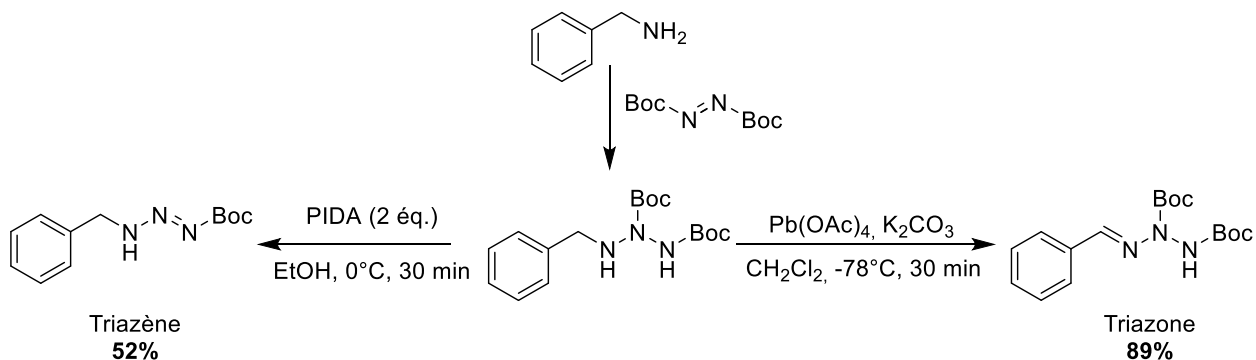


Schéma II. 5 Accès à un triazane à partir du DTBAD et oxydation par Pb(OAc)_2 et PIDA

Une étude a été menée au laboratoire pour l'accès à des polyazanes supérieurs. Nous nous sommes attachés à ajouter des briques de 2 ou 3 azotes sur des amines/hydrazines ou triazanes. Ainsi le tétrazane a été synthétisé par l'usage de diverses hydrazines. La position terminale du tétrazane n'étant pas stable, l'usage d'un groupement protecteur est nécessaire afin d'atteindre de bons rendements. L'addition d'un triazane sur un azo permet d'atteindre un pentazane (Schéma II. 6).^[25]

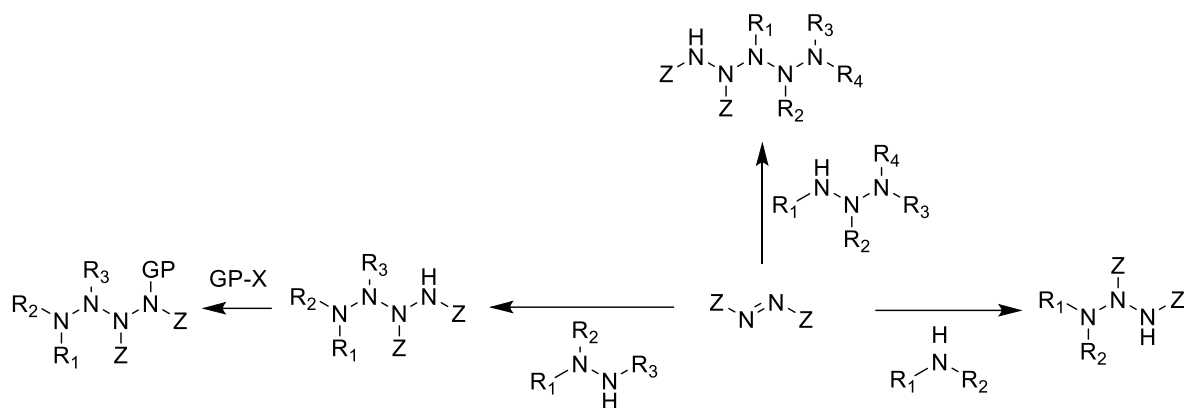


Schéma II. 6 Procédé général de synthèse de polyazanes par amination d'azos

I.1.B. Dimérisation radicalaire

Les tétrazanes peuvent être obtenus par dimérisation radicalaire à partir de radicaux hydrazyles. Ces radicaux sont formés par thermolyse, par photochimie ou en présence d'oxydants.

La dimérisation de radicaux captodatifs permet l'obtention de tétrazanes symétriques à partir de dérivés d'hydrazines, d'hydrazide et d'azos. Les dérivés d'hydrazines de type UDMH peuvent dimériser après réaction avec l'acide chlorure de sulfuryle. Le radical hydrazyle est obtenu par rupture homolytique de la liaison N-Cl formée in-situ. La présence d'un groupement aromatique permet d'obtenir de bons rendements mais un groupement donneur sur le cycle aromatique abaisse de moitié le rendement (Schéma II. 7).^[26]

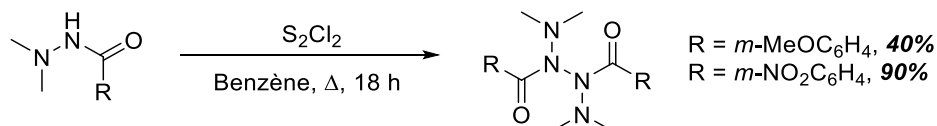


Schéma II. 7 Dimérisation radicalaire d'hydrazines par thermolyse

L'équipe de Krumm et al. a étudié la formation de tétrazanes perfluorés par dimérisation d'hydrazines halogénées. La formation du radical hydrazyle est obtenue par rupture de la liaison N-Cl permettant d'obtenir les tétrazanes correspondants avec de très bons rendements. (Schéma II. 8).^[27-29]

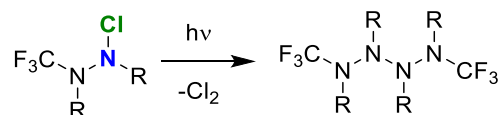


Schéma II. 8 Formation de tétrazanes sous irradiation par rupture de liaison N-Cl

L'équipe de Baigrie et al. décrit la formation du radical hydrazyle par addition du radical phényle obtenu par rupture homolytique du peroxyde de benzoyle sous thermolyse (Schéma II. 9).^[30]

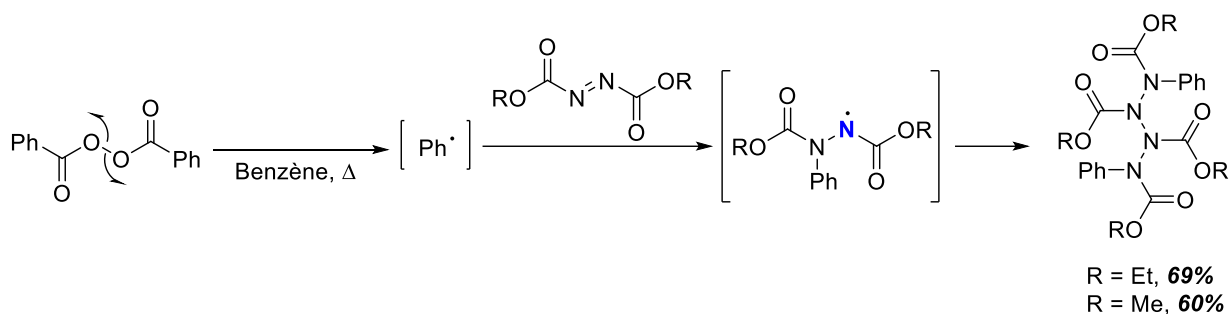


Schéma II. 9 Dimérisation radicalaire d'azos par thermolyse

La synthèse de tétrazanes par voie photochimique en présence d'azo est décrite par l'équipe de Barton et al.^[31] Les auteurs montrent la formation d'une pyridine-N-oxde par réactivité de l'azo DEAD en présence d'un dérivé de 2-thiopyridone. La formation du radical hydrazyle est obtenue par photolyse qui conduit à la rupture homolytique d'une liaison N-S. La dimérisation du radical donne accès aux différents tétrazanes (Schéma II. 10).

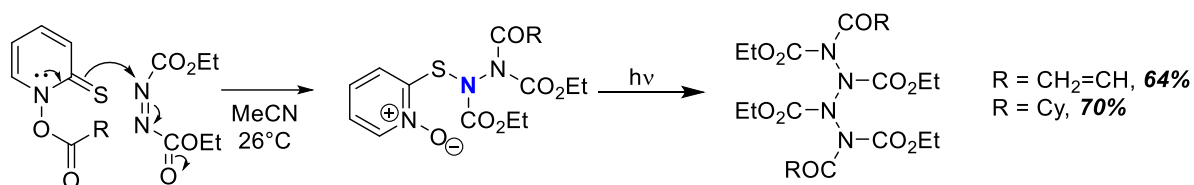


Schéma II. 10 Synthèse de tétrazanes sous irradiation par rupture de liaison N-S

Les radicaux peuvent être générés à partir d'urazoles avec divers oxydants halogénés (*t*BuOCl, NBS) ou par le dioxyde de plomb (PbO₂). Pirkle et Gravel montrent ainsi la formation de tétrazanes par dimérisation d'urazoles avec une plus grande sélectivité pour l'oxydation au PbO₂ (Schéma II. 11).^[32]

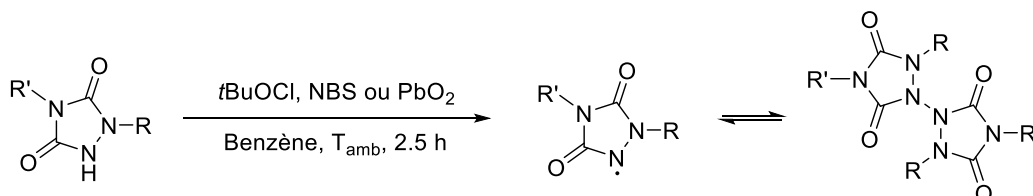
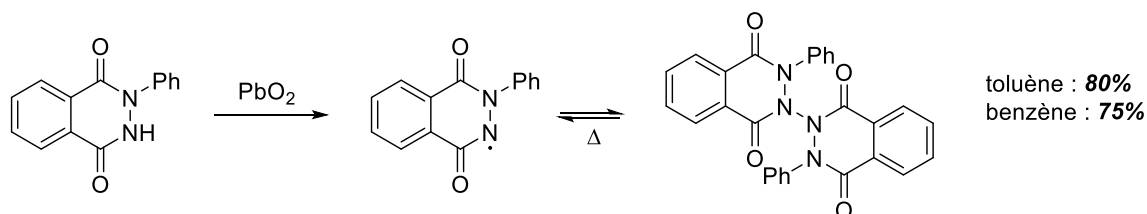


Schéma II. 11 Dimérisation d'urazoles par oxydation chimique

Le dioxyde de plomb a aussi été utilisé par Kluge *et al.* pour dimériser un dérivé de phtalhydrazide dans deux solvants différents (benzène et toluène). Le dimère est isolé avec de bons rendements (Schéma II. 12).^[33]


 Schéma II. 12 Dimérisation d'un dérivé de phtalhydrazide par oxydation au PbO₂

La méthodologie de dimérisation par électrochimie développée par l'équipe de Baran et Waldvogel sera décrite dans le chapitre 3.^[34,35]

I.1.C. Métaux de transition

a. Oxydation

La formation de liaison N-N par oxydation *via* des catalyseurs métaux de transition a été étudiée récemment. La synthèse de l'hydrazine N_2H_4 *via* l'utilisation d'ammoniaque et d'acétone a été décrite par l'équipe de Hayashi (Schéma II. 13). Ces deux réactifs forment une imine (NH) qui peut être oxydée par un dérivé du cuivre II (Cu^{II}). L'azine formée possède la liaison N-N et donne accès à l'hydrazine *via* son hydrolyse.^[36]

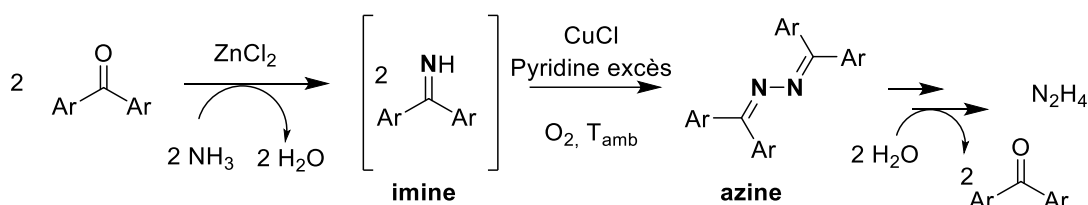


Schéma II. 13 Synthèse d'hydrazine *via* le processus d'Hayashi

L'accès à des composés de type hydrazine a également été décrit par dimérisation d'amines aromatiques en utilisant un complexe de cuivre I (Cu^I) ou de fer III (Fe^{III}) en présence d'une base et d'une quantité stœchiométrique d'oxydant (O_2) (Schéma II. 14).^[37,38]

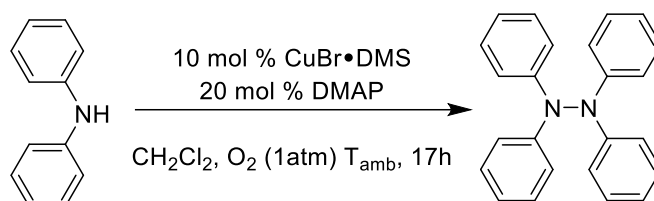


Schéma II. 14 Dimérisation catalytique au Cuivre

Le nickel est un métal qui a été appliqué récemment aux dérivés polyazotés. Ainsi un complexe de Ni^{II} permet la formation de la liaison N-N par élimination réductrice afin de donner des composés de type pyrazole (Schéma II. 15).^[39]

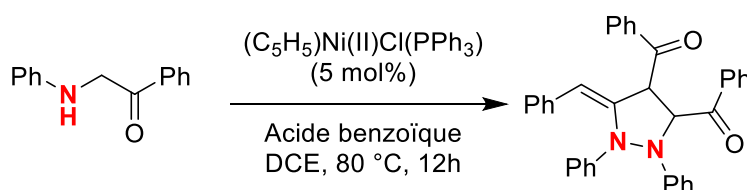


Schéma II. 15 Formation de composés de type pyrazole par usage d'un catalyseur de Nickel II

De récentes études montrent la formation de liaisons N-N par élimination réductrice *via* le Ni^{II} comportant dans le milieu une base et un oxydant (Schéma II. 16).^[40]. L'équipe de Diao *et al.* démontre l'accès à une liaison N-N en passant par un complexe de Nickel II (Ni^{II}) qui réagit avec un Nickel 0 *via* l'utilisation du $Ni(COD)_2$ permettant ainsi la formation de la liaison N-N (Diao, 2016).^[41]

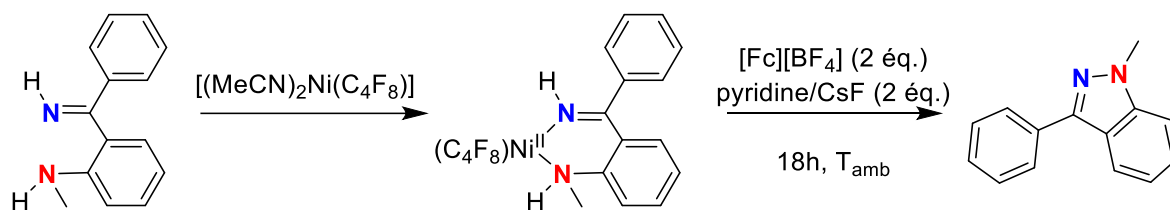


Schéma II. 16 Création de liaison N-N à partir d'un complexe de Nickel

b. Nitrène

Le nitrène possède deux états électroniques (singulet et triplet) dont le triplet est l'état fondamental. Ils sont générés de différentes manières par thermolyse ou photolyse (voie A), par l'utilisation d'une Base (Voie B) ou par oxydation (Voie C) (Schéma II. 17). Dreiding et Wurst mettent en avant l'oxydation des composés N-Amino hétérocycliques par exemple le N-amino phtalimide en présence de $Pb(OAc)_4$ permettant d'accéder à l'azimine correspondante (Voie C).^[42-44] Fahr montre une réactivité des composés hydrazines comme l'UDMH avec l'azo DEAD donnant accès à un intermédiaire nitrène (Voie C).^[45] En 1982 Dreiding démontre l'accès à un nitrène par α -élimination d'un N(4-nitrophenyl)sulfonyl-carbamate (Voie B).^[46] La réactivité d'un azoture en thermolyse ou photolyse donne également accès à un nitrène *via* l'extrusion de diazote (Voie A).^[47,48]

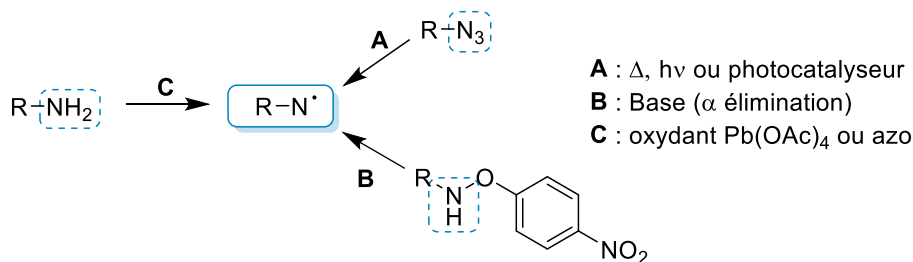


Schéma II. 17 Voies d'accès aux nitrènes

De nouvelles méthodes de synthèse de liaisons N-N impliquant un métal émergent, notamment avec un transfert de nitrène. À partir d'amines allyliques cela permet l'accès à des molécules zwitterioniques aminimides par l'utilisation d'un complexe d'argent. Ce composé permet l'accès à une hydrazone par réarrangement par thermolyse. Une version intramoléculaire a été développée par Kono amenant à une cyclisation qui induit un transfert de groupement acyle sur l'intermédiaire aminimide (Schéma II. 18).^[49,50]

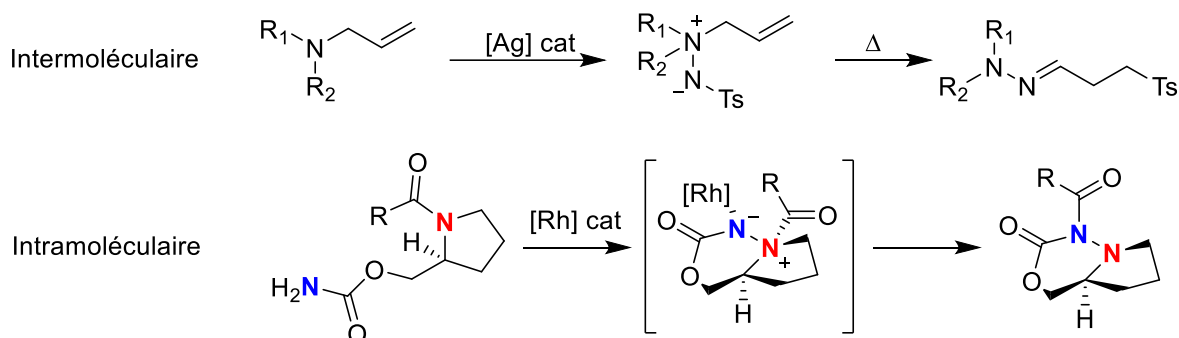


Schéma II. 18 Synthèse d'hydrazone via des composés zwitterioniques aminimides

L'utilisation de complexes d'Iridium III $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, ou de Fer II ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), permet d'accéder aux composés hydrazides alkyles et aryles *via* un transfert de nitrène. Cette réaction intermoléculaire utilise une dioxazolone et une amine afin d'accéder à l'intermédiaire nitrène (Schéma II. 19).^[51]

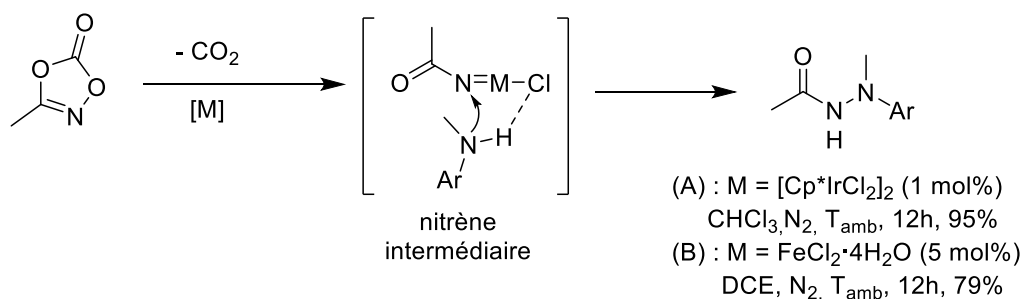


Schéma II. 19 Synthèse hydrazides via l'utilisation d'un complexe d'Iridium

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. Elle possède un isomère linéaire insaturé, le tétrazène qui a été isolé en 1975 par l'équipe de Wiberg *et al* (Schéma II. 20). La synthèse de ce composé strictement hydrogénéoté passe par la dimérisation en thermolyse du bis(triméthylsilyl)diimine puis par une déprotection acide sous conditions cryogéniques (-78°C).^[52,53] Le composé isolé est instable et détonne à 0°C sous forme solide.

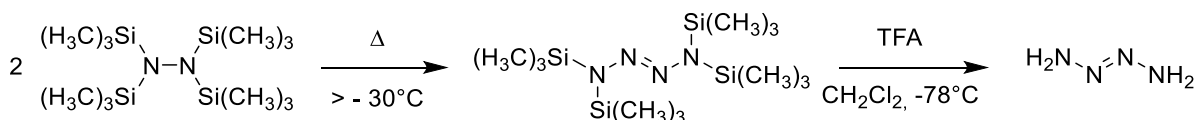


Schéma II. 20 Synthèse du tétrazène par thermolyse

Une hypothèse a été émise concernant son homologue cyclique quant à son instabilité potentielle. De nombreuses études théoriques sur la tétrazétidine ont donc été réalisées afin d'en prévoir le comportement.^[54-56]

Elles apportent des informations sur la stabilité relative des différents isomères, l'affinité protonique, les fréquences vibrationnelles ou encore les chaleurs de formation. La chaleur de formation de l'isomère N_4H_4 le plus stable (Figure II. 2) est estimée à environ $520 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Cette valeur est plus élevée que son analogue linéaire, le tétrazane ayant une enthalpie standard de formation de $293 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.^[54,57] Cette différence s'explique par l'ajout d'une énergie de tension de cycle (estimée à $140 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)^[54,57,58], ainsi que par l'absence de deux atomes d'hydrogène dans la version cyclique mais présents sur l'équivalent linéaire.

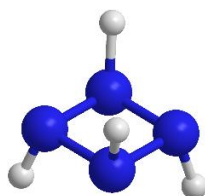


Figure II. 2 Structure de l'isomère N_4H_4 le plus stable

La formation de tels composés strictement azotés et cycliques est basée sur des preuves indirectes. Berning et Hünig utilisent un azo avec un alcène branché sur un squelette carboné rigide pour réaliser une cycloaddition [2+2] photochimique intramoléculaire (Schéma II. 21).^[59]

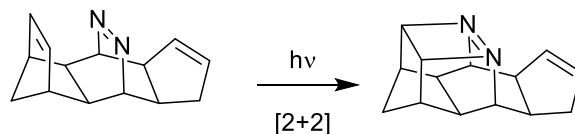


Schéma II. 21 Formation supposée d'une azoène-cycloaddition [2+2] par photolyse

En se basant sur ces travaux le groupe de Prinzbach, entreprend en 1982 une synthèse de la tétrazétidine *via* l'utilisation de deux groupements azos branchés sur un même squelette carboné. Cependant cette stratégie débouche sur l'extrusion facile de N₂. Lors des irradiations, l'observation d'un composé comportant un groupement azoxy renforce néanmoins l'hypothèse d'un intermédiaire tétrazétidine puisqu'on observe la formation de produits issus du rétro [2+2] (Schéma II. 22).^[60] D'autres tentatives de cyclisation avec des substrats rigides ont été réalisées mais aucun composé cyclique n'a pu être directement observé ou isolé.^[61-63]

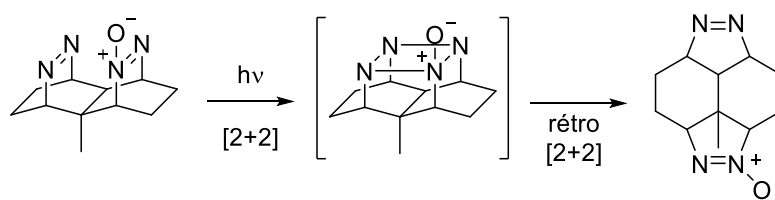


Schéma II. 22 Formation supposée d'une tétrazétidine lors d'une réaction de photocycloaddition

L'équipe de Rau a émis l'hypothèse d'un intermédiaire transitoire de tétrazétidine lors de l'analyse cinétique d'une photo-isomérisation d'un azobenzénophane (Figure II. 3).^[55]

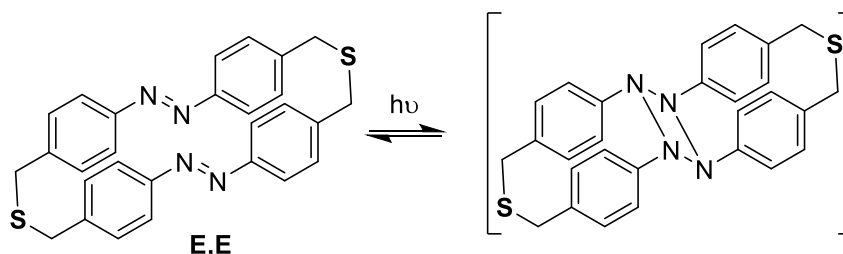


Figure II. 3 Formation d'une tétrazétidine lors de la photo-isomérisation d'un azobenzénophane

D'autres azobenzénophanes ont été synthétisés qui démontrent l'importance de la flexibilité de la chaîne pour atteindre l'intermédiaire transitoire tétrazétidine. L'usage de la chaîne CH₂-S-CH₂ permet d'avoir une plus grande flexibilité que la chaîne carbonée CH₂-C(CO₂Et)₂-CH₂ amenant une plus grande rigidité (Figure II. 4).^[64]

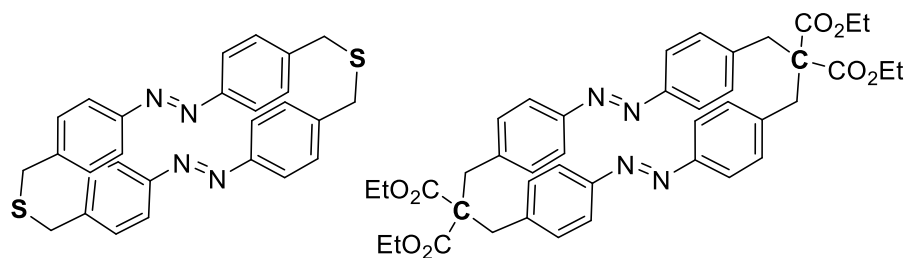


Figure II. 4 Structures d'azobenzénophanes flexible et rigide

En 2012, Camp *et al.* suggèrent qu'il est possible d'obtenir une tétrazétidine sous la forme d'un radical cation (A, Schéma II. 23).^[65] De la triphénylphosphine s'additionne sur l'oxygène du carbonyle d'un azo dicarboxylate, selon une réactivité contraire à la réaction de Mitsunobu mais appuyée par des analyses de Voltammétrie Cyclique montrant une meilleure stabilité du radical sur l'adduit P-O. L'oxydation de la bétaine formée par l'ajout d'un deuxième équivalent d'azo puis l'addition d'un troisième équivalent 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 II. 23). Ce radical est décrit comme stable dans des conditions basiques. Cependant aucune structure DRX n'est reportée, la synthèse a été refaite au laboratoire mais nous n'avons pas réussi à reproduire le résultat décrit.

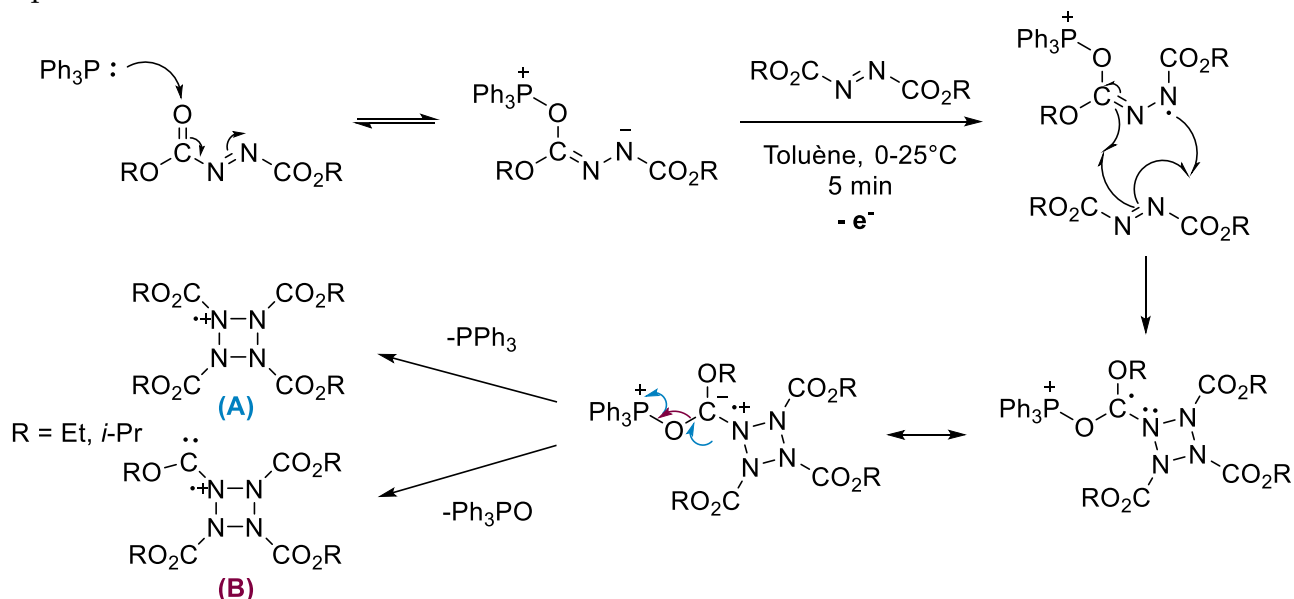


Schéma II. 23 Mécanisme proposé par Camp *et al.* pour la formation d'un radical cation tétrazétidine

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, d'autres composés peuvent être considérés comme de potentiels précurseurs de tétrazétidine, notamment les composés cycliques supérieurs saturés. Ces structures modèles nous communiqueront des informations telles que l'existence ou la stabilité de ce type de composés. Nous nous sommes intéressés aux tétrazolidines, des hétérocycles à 5 chaînons comportant 4

atomes d'azote consécutifs (Figure II. 5). Ces derniers sont relativement peu décrits dans la littérature, en comparaison de leurs analogues saturés du type tétrazoles.

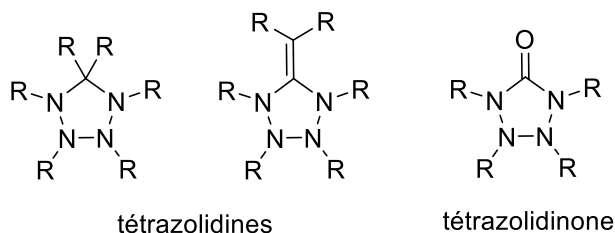


Figure II. 5 Exemples de quelques tétrazolidines

En 1984, Stang a montré qu'il était possible d'obtenir une tétrazolidine par l'usage de deux voies différentes. L'une par réactivité (2+2+1) d'un excès d'azo avec un carbène ou par oxydation d'une bis-hydrazine par l'utilisation d'eau de Javel (Schéma II. 24).^[66] L'obtention de tétrazolidines avec des groupements aromatiques électro déficients dépend de la nature des substituants. La voie d'oxydation amène un rendement global de 1,5% en comparaison de celui obtenu en passant par le carbène de 15%.

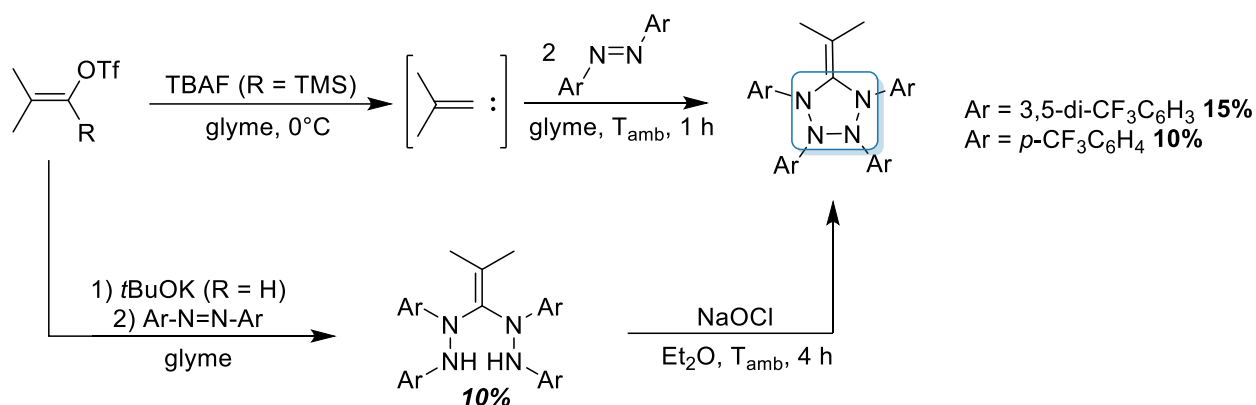


Schéma II. 24 Synthèse de tétrazolidines par le groupe de Stang

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 II. 25).^[67]

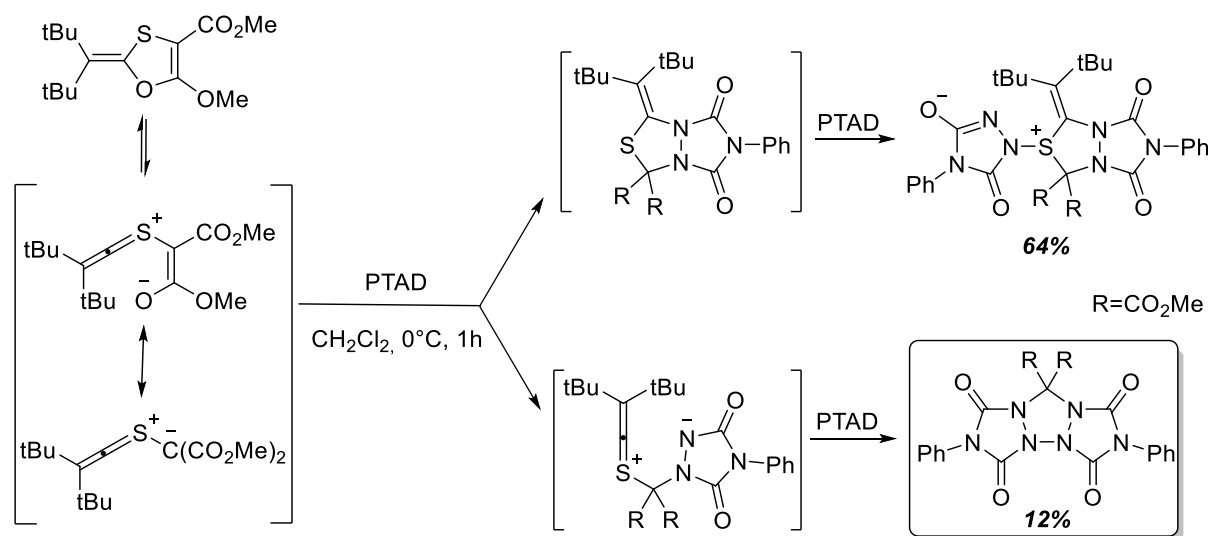


Schéma II. 25 Synthèse de tétrazolidines par l'équipe d'Ando

Chapitre 2 – Les Tétrazolidinones

L'équipe de Natale et al. a montré qu'il était possible d'atteindre des structures polyazotées de 4 azotes par réactivité de carbanions lithiés avec un azo. Ils observent la formation de deux produits lorsque le DEAD est utilisé : un tétrazane et une tétrazolidine. La structure tétrazolidine n'est supposée qu'en s'appuyant sur l'analyse par spectrométrie de masse indiquant la disparition du groupement soufré, supposant une cyclisation intramoléculaire par un départ du groupement partant SO_2Ph . (Schéma II. 26).^[68]

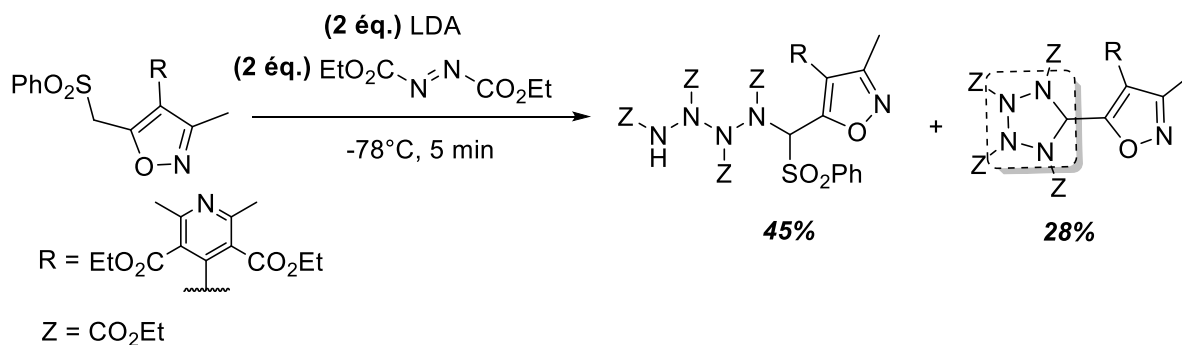


Schéma II. 26 Formation supposée de tétrazolidine lors de la polyaddition d'azos

Une tétrazolidine a été obtenue sur un squelette rigide par voie intramoléculaire par réactivité de deux azos en présence d'un équivalent de triméthylxonium tétrafluoroborate ($(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$). Deux fractions tétrazolidinium sont isolées, dont la fraction majoritaire issue de la protonation de l'intermédiaire tétrazolidine avec un rendement de 50-60%. La tétrazolidine est obtenue en milieu basique avec un très bon rendement de 90% (Schéma II. 27).^[63]

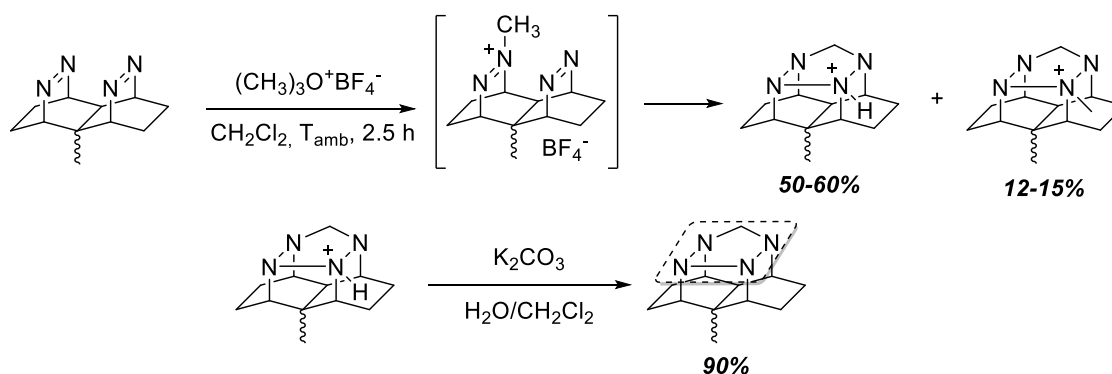


Schéma II. 27 Synthèse d'une tétrazolidine par alkylation intramoléculaire d'azo

La synthèse d'une tétrazolidine *via* la réactivité entre un azo (DTBAD) et une hydrazone est décrite par l'équipe de Togo et al. avec de très bons rendements (Schéma II. 28). Cette tétrazolidine peut être convertie en tétrazole par une oxydation au PIFA en induisant une déprotection des groupements Boc.^[69]

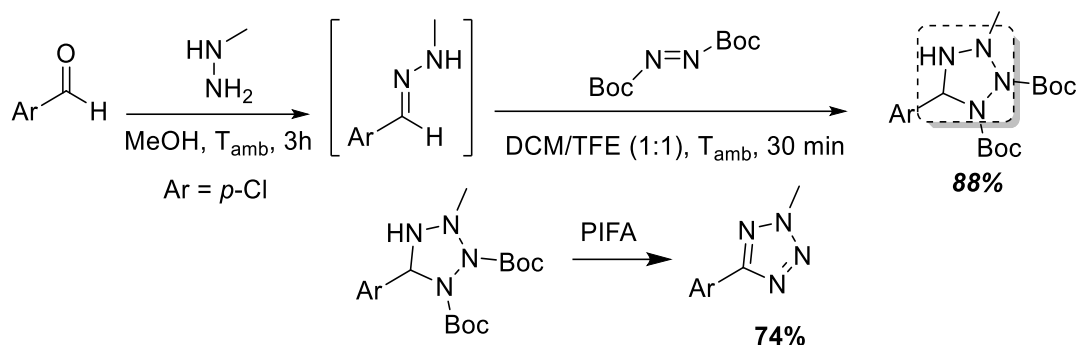


Schéma II. 28 Accès à une tétrazolidine par réactivité d'une hydrazone et du DTBAD

Le groupe de Martin et al. a reproduit en 2019 les travaux de l'équipe de Temme et al. afin d'accéder à une preuve structurale par diffraction des rayons X d'une tétrazolidine (Schéma II. 29). Cette dernière est obtenue par réaction d'un adduit CS₂-isoquinoline avec le DTBAD. L'analyse DRX permet de confirmer la structure tétrazolidine avec des longueurs de liaison expérimentales N-N (1,42 Å et 1,43 Å) et C-N (1,51 Å et 1,47 Å) proches des longueurs théoriques.^[70,71]

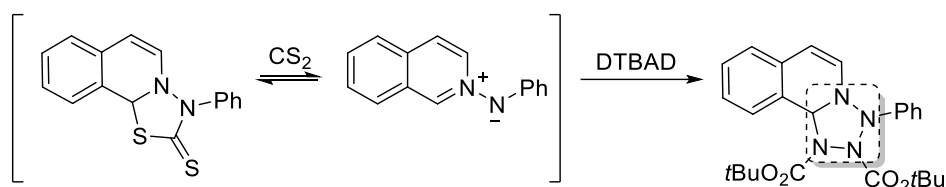


Schéma II. 29 Accès à la tétrazolidine par réactivité avec le DTBAD

Le composé s'est montré instable en solution notamment dans le chloroforme deutéré à température ambiante. Les auteurs suggèrent la formation d'une azimine et d'isoquinoline (Schéma II. 30). Cependant, aucune analyse des produits de dégradation formés n'a été réalisée, et la formation d'un triazène n'est pas à exclure.

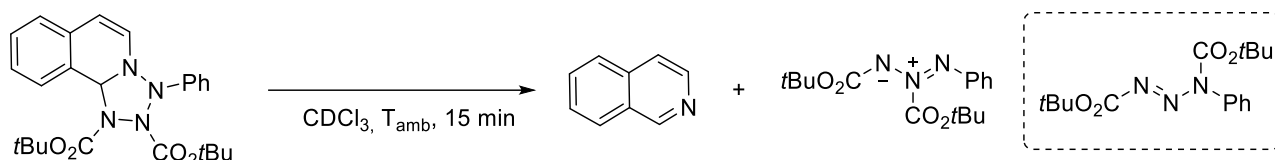


Schéma II. 30 Instabilité d'une tétrazolidine dans le chloroforme deutéré

II. Stratégie de synthèse envisagée au laboratoire

La stratégie de synthèse choisie au laboratoire pour accéder aux tétrazétidines est similaire à celle développée par l'équipe de Stang, en passant par une structure de type tétrazolidine. 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 II. 31). L'objectif pour accéder à ces nouvelles structures inédites est donc de développer une méthode d'oxydation permettant de créer un enchainement cyclique contenant quatre atomes d'azote consécutifs. La déprotection des groupements R₁ et R₂, orthogonaux aux groupements R₃ et R₄, conduirait à un nouveau tétrazane bis-NH dont l'oxydation mènerait à une tétrazétidine. En théorie selon la nature des substituants, l'agrafe ainsi que les groupements R₃ et R₄ pourraient éventuellement être retirés pour accéder au système cible strictement azoté N₄H₄.

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

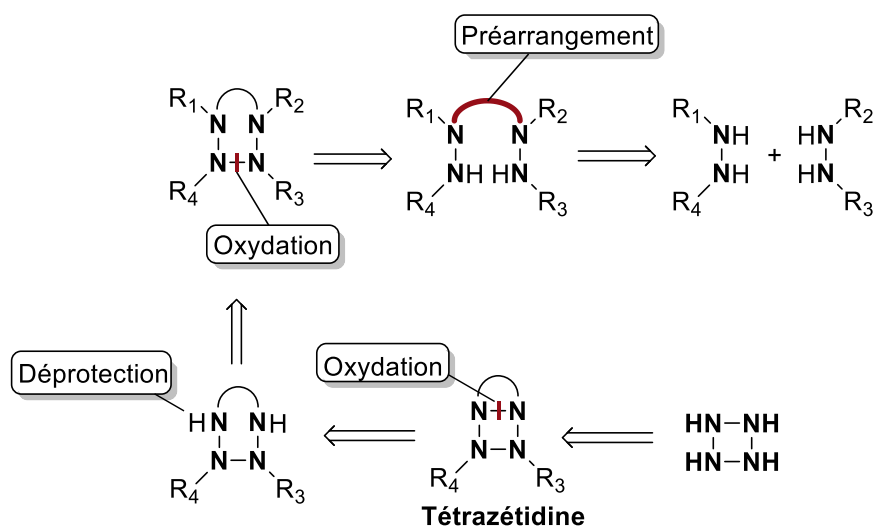


Schéma II. 31 Accès à la tetrazétidine à partir d'une tetrazolidine : rétro-synthèse envisagée

III. Travaux antérieurs réalisés au LHCEP pour la synthèse de tétrazolidinones

III.1. A partir de la Monométhylhydrazine

L'étude d'une agrafe carbonée a été menée au laboratoire. Son choix a été guidé par des travaux démontrant la possibilité d'éliminer une telle agrafe, par hydrolyse (hydroxyde de sodium^[72-75] ou acide chlorhydrique^[76,77]) ou par utilisation d'un complexe de nickel ($\text{Ni}(\text{COD})_2$)^[78-80] permettant la création d'une liaison N-N. Par exemple, l'urée réagit avec du nickel à une température comprise entre 40°C et 60°C pour former l'hydrazine N_2H_4 par décarbonylation (Schéma II. 32).^[79]

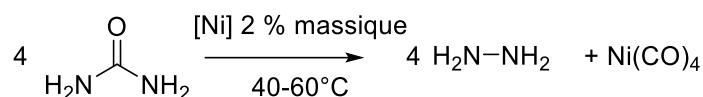


Schéma II. 32 Exemple de décarbonylation par catalyse au Nickel

De plus, les diaziridinones alkyles avec des 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 subissent une hydrolyse en conditions acides afin de donner les hydrazines correspondantes par ouverture de cycle, suivie d'une décarboxylation (Schéma II. 33).^[81,82]

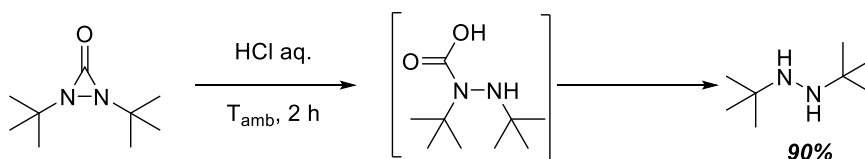


Schéma II. 33 Exemple de décarbonylation d'une diaziridinone

La MMH a été sélectionnée comme modèle de départ en raison du savoir-faire du LHCEP concernant sa manipulation et sa réactivité. Le carbazide **2-2** a été obtenu par condensation de la MMH sur un donneur de carbonyle. Plusieurs réactifs ont été essayés, le Carbonyldiimidazole (CDI) et le triphosgène, avec une protection en présence de Boc_2O . Le triphosgène donne de meilleurs résultats selon des conditions similaires à celles décrites dans la littérature avec un rendement compris entre 23% et 74% (Schéma II. 34).^[83,84]

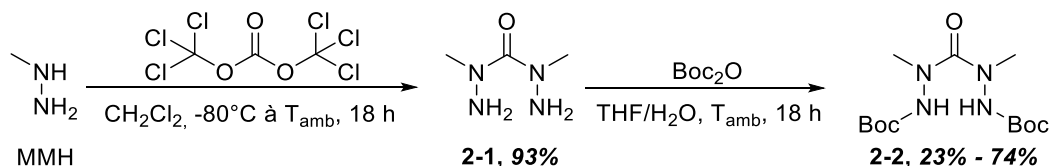


Schéma II. 34 Synthèse du carbazide 2-2

Une tentative d'oxydation a été faite sur le composé **2-2** dans les conditions décrites par Hope *et al.*^[26] en présence de chlorure de sulfuryle mais ne donne pas le produit souhaité. Le produit protégé a été cyclisé en tétrazolidinone **2-3** par deux méthodes d'oxydation avec des rendements compris entre 30% et 74% (Schéma II. 35).

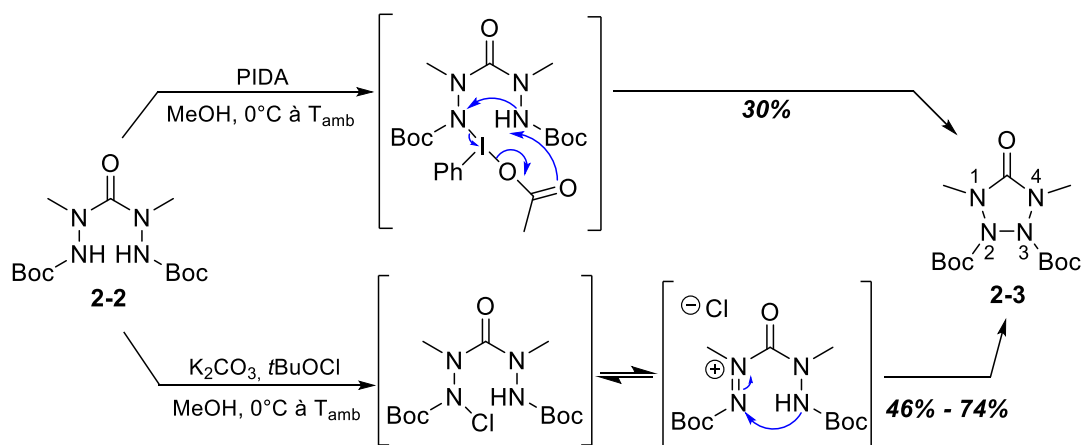


Schéma II. 35 Mécanisme supposé d'accès à la tétrazolidinone 2-3 par oxydation de 2-2

L'oxydation au PIDA permettrait l'addition du carbazide sur l'iode par libération d'acide acétique. L'activation de l'atome d'azote formerait le composé **2-3** après élimination réductrice 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'umpolung de l'azote. Une analyse DRX de la tétrazolidinone obtenue nous permet d'avoir des informations sur sa structure, notamment sur l'enchaînement azoté qui est presque plan en conséquence de la présence des groupements protecteurs.

Des tentatives de déprotection des groupements Boc de la tétrazolidinone **2-3** dans diverses conditions (NaOH, TFA, HCl, Mg(ClO₄)₂) n'a pas permis la formation du produit souhaité bis-NH. Dans les conditions basiques, deux produits sont obtenus : le dérivé mono-protégé (28%) et un produit d'oxydation, la tétrazolone, obtenue à 35% (Schéma II. 36).

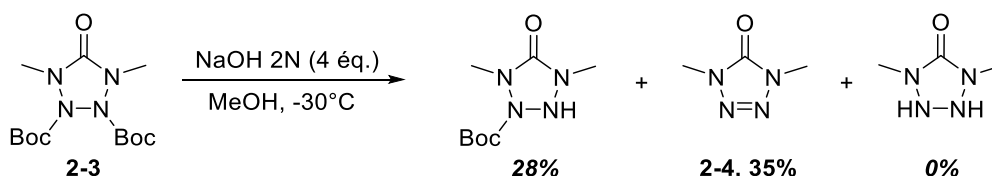


Schéma II. 36 Déprotection des groupements Boc de la tétrazolidinone 2-3

La tétrazolidinone **2-3** est le premier enchaînement cyclique à 4 atomes d'azote synthétisé au laboratoire, et son étude a permis de développer des conditions de cyclisation compatibles avec ce type d'enchaînement. Le modèle étant validé de nouvelles stratégies ont vu le jour avec des groupements clivables et de nouvelles hydrazines, avec pour objectif l'obtention du cycle à 4 azotes.

III.2. A partir de la Boc-Benzylhydrazine

Afin d'accéder à des groupements déprotégeables en α , une voie de synthèse utilisant la benzylhydrazine a été développée.

Une première approche similaire à celle développée pour la tétrazolidinone **2-3** a été tentée, à partir de la benzylhydrazine et du triphosgène. Cependant, la benzylhydrazine étant vendue sous forme de sel, une étape de neutralisation préalable est nécessaire. Elle ne permet malheureusement pas d'obtenir cette hydrazine avec des rendements convenables et répétables. Ainsi une autre voie a été proposée passant par la synthèse de la *tert*-butyl 2-

benzylhydrazine-1-carboxylate *via* l'hydrazone correspondante, en s'inspirant d'un protocole décrit dans la littérature par Santos *et al.* (Schéma II. 37).^[85]

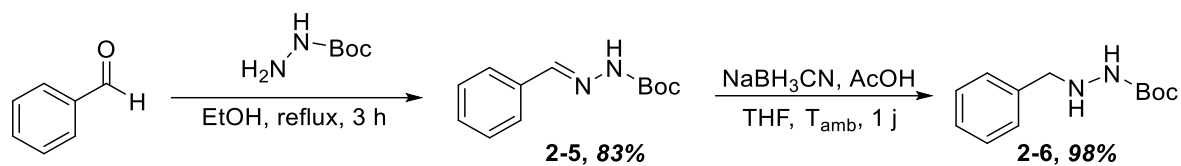


Schéma II. 37 Synthèse de la Boc-benzyle hydrazine

Différents donneurs de carbonyle ont été testés (CDI et carbonate de *N,N'*-Disuccinimidyle) mais ne permettent d'obtenir uniquement la mono addition. C'est le triphosgène qui a permis d'obtenir les meilleurs résultats avec un rendement de 42%. Ce rendement moyen s'explique par une conversion non totale et une purification difficile en raison de la polarité proche entre le carbazide **2-8** et le réactif de départ. L'oxydation de ce substrat dans des conditions expérimentales similaires à celles utilisées pour le substrat **2-2** a permis de générer la tétrazolidinone **2-9** avec un rendement de 36% (Schéma II. 38).

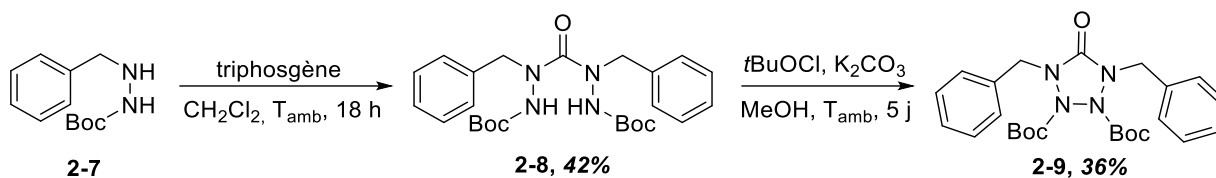


Schéma II. 38 Synthèse de la tétrazolidinone bis-Bn à partir de la Boc-Benzylhydrazine

Lors de l'étape d'oxydation, un sous-produit est obtenu, issu de la déprotection du groupement Boc. Pour comprendre l'origine de cette déprotection, le composé **2-9** a été placé en conditions basiques et a conduit au composé **2-10**, ce qui montre que les conditions basiques de la réaction de cyclisation menant au composé **2-10** sont responsables de sa déprotection. (Schéma II. 39).

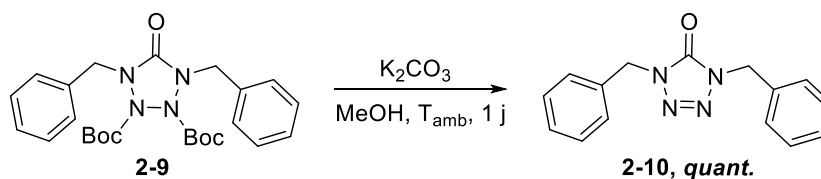


Schéma II. 39 Formation de la tétrazolone 2-10 en milieu basique

IV. Synthèse de tétrazolidinone - travaux de thèse

IV.1. Accès aux précurseur de tétrazolidinones 2-2 et 2-8 par un autre donneur de carbonyle

Nous avons étudié la formation des précurseurs de tétrazolidinone **2-2** et **2-8** par l'utilisation d'un autre donneur de CO, le 4-nitrophénylchloroformate.

L'utilisation de la MMH en excès sur le 4-nitrophénylchloroformate puis une protection par le Boc₂O permet d'accéder au composé **2-2** avec un rendement de 10% (Schéma II. 40). Ce faible rendement est similaire à celui déjà observé lors de la réactivité avec le CDI. Comme vu précédemment le donneur de CO le plus performant pour une double condensation d'une hydrazine mono-alkyle de type MMH est le triphosgène malgré un rendement d'environ 20%.

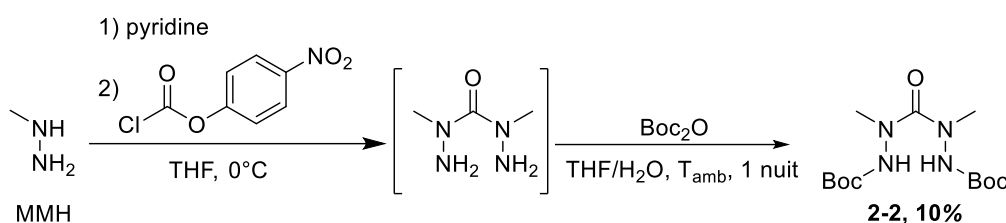


Schéma II. 40 Double condensation de la MMH sur le 4-nitrophénylchloroformate

L'accès au composé **2-8** par di-condensation de l'hydrazine-benzyle-boc sur le 4-nitrophénylchloroformate ne permet pas d'atteindre la structure attendue. La double condensation en milieu concentré ne donnant pas de résultat, une condensation en deux étapes a été faite. Le composé **2-11** résultant de la mono-condensation de la benzyle-boc-hydrazine est obtenu avec un rendement de 50% (Schéma II. 41). La condensation de l'hydrazine-benzyle-boc sur le composé **2-11** est à l'étude.

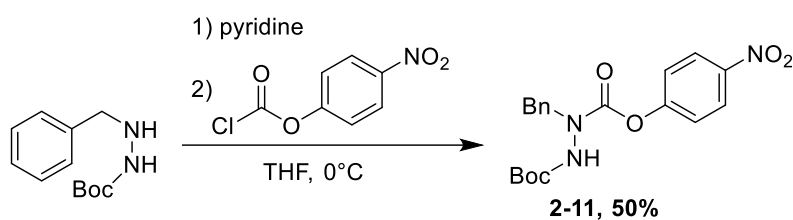


Schéma II. 41 Condensation de la benzyle-Boc-Hydrazine sur le 4-nitrophénylchloroformate

IV.2. Accès à la tétrazolidinone - optimisation des conditions oxydantes

Les travaux de thèse ont dans un premier temps porté sur l'optimisation de la synthèse de la tétrazolidinone comportant des groupements benzyle ou méthyle.

Les précédentes études du laboratoire montrent l'importance de l'utilisation d'un agent chlorant comme l'hypochlorite de *tert*-butyle afin de former une liaison N-N en passant par un intermédiaire N-Cl.^[86] Les réactions de cyclisation des tétrazolidinones méthyle et benzyle précédemment décrites ont été refaites amenant à un rendement de 46%. Ce réactif présente des conditions de stockage et de manipulation contraignantes, ce qui nous a amenés

à la recherche d'un autre oxydant.^[87] Le NCS a été testé dans les mêmes conditions que précédemment. Il permet d'atteindre un rendement d'environ 64% (Schéma II. 42).

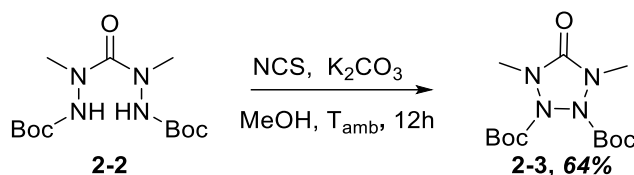


Schéma II. 42 Oxydation de 2-2 en présence de NCS et K_2CO_3

Devant ce résultat intéressant, l'étude a été faite sur le composé ayant des groupements benzyles (composé **2-8**). Nous obtenons un meilleur rendement de 43% et la synthèse est reproductible. Comme vu précédemment lors des tests de cyclisation sur le composé **2-8**, une déprotection du produit formé est observée en milieu basique avec un rendement de 25%. Afin de limiter la formation de la tétrazolone, la durée de réaction a été réduite à 12h. Cependant nous observons un rendement de 50% en présence de la tétrazolone avec une conversion non totale (70%). Les conditions oxydantes ne semblent pas adaptées pour le composé **2-8** (Schéma II. 43).

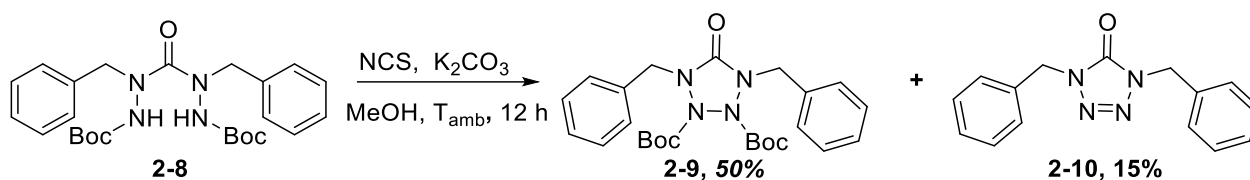


Schéma II. 43 Optimisation de la synthèse de la tétrazolidinone 8 avec NCS / K_2CO_3

D'autres conditions de cyclisation ont été testées, en utilisant notamment les conditions optimisées pour l'agrafe sulfonyle (voir Chapitre 4). La base utilisée est le *tert*-butylate de potassium (*t*BuOK) en présence du N-Bromosuccinimide dans le méthanol à froid ($-40^\circ C$). Elles ont permis de s'affranchir de la formation du produit déprotégé et d'obtenir la tétrazolidinone avec un très bon rendement de 77% (Schéma II. 44).

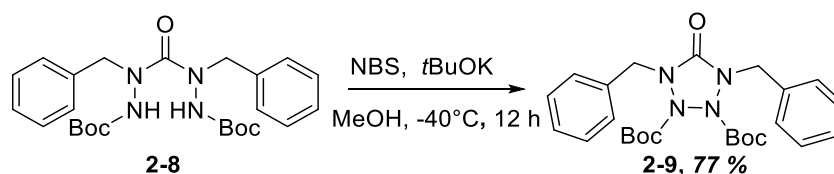


Schéma II. 44 Optimisation de la synthèse de la tétrazolidinone 2-9 avec NBS / *t*BuOK

IV.3. Tentatives de déprotection

Des tentatives de déprotection des groupements benzyles de la tétrazolidinone **2-9** ont été effectuées. La débenzylation a été testée au laboratoire dans des conditions douces en présence de palladium activé sur charbon et de formiate d'ammonium (8 équivalents). Le produit obtenu est un composé mono-protégé **2-12** dont la liaison N2-N3 est rompue (Schéma II. 45). Nous supposons que cette liaison est fragile dans les conditions d'hydrogénation réductrices lors de la première déprotection du groupement benzyle.

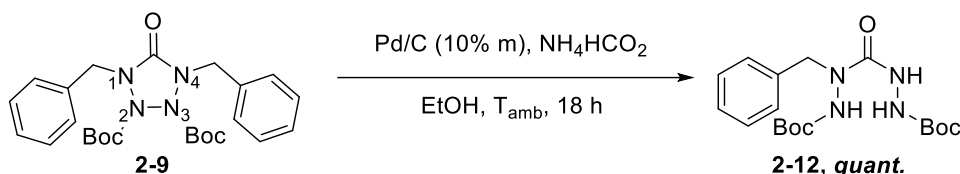


Schéma II. 45 Déprotection de la tétrazolidinone 2-9 en présence palladium activé sur charbon

Des conditions de débenzylation sont décrites à partir de métaux alcalins (lithium, sodium) dans le THF à froid (-40°C ou -78°C).^[88,89] Une tentative de déprotection a été faite en présence de sodium dans le THF pendant 3 jours (Schéma II. 46). L'analyse LC/MS ne montre que la présence du réactif de départ ainsi que de sous-produits ne correspondant pas au produit attendu. Le réactif de départ est récupéré à 43% après purification.

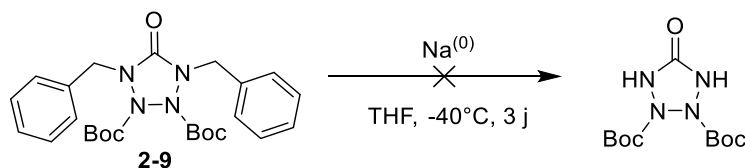


Schéma II. 46 Déprotection de la tétrazolidinone 2-9 en présence de métal alcalin (Na^0)

L'approche envisagée pour l'accès aux tétrazétidines à partir de tétrazolidinones n'a pas permis d'accéder à un cycle strictement azoté en raison des difficultés de déprotection des azotes en α de l'agrafe.

Pour autant, le choix de l'agrafe carbonyle semble judicieux en raison de la stabilité des tétrazolidinones permettant de vastes possibilités de fonctionnalisation sur les positions α et β . De nouvelles tétrazolidinones dont un motif hydrazine est modulé (dissymétriques) ont donc été synthétisées afin d'étudier l'influence de groupements plus riches en électrons ou plus facilement déprotégeables (Voies B, C et D). De plus, une cyclisation de substrats de type oxa-triazolidinones par décarboxylation est envisageable (Voie A) et pourrait mener à la triaziridine. Ces structures sont proches de celle des tétrazolidinones, nous les avons donc incluses dans cette étude.

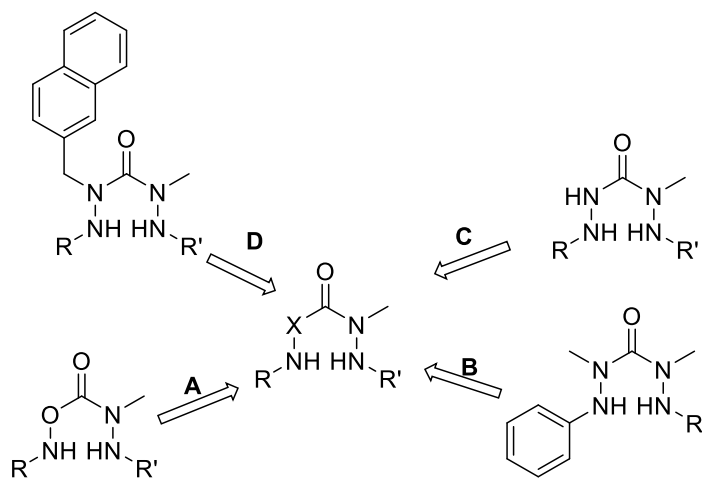


Schéma II. 47 Etude de structures dissymétriques de tétrazolidinone et d'oxa-triazolidinones

IV.4. Etude de la tétrazolidinone avec une hydrazine modulée

IV.4.A. Voie A : Accès à l'oxa-triazolidinone

Nous avons envisagé de moduler les structures de type tétrazolidinone en remplaçant l'azote de la tétrazolidinone **2-3** par un oxygène. En effet, après cyclisation, l'extrusion contrôlée d'une molécule de CO₂ pourrait conduire à une triaziridine (Schéma II. 48).

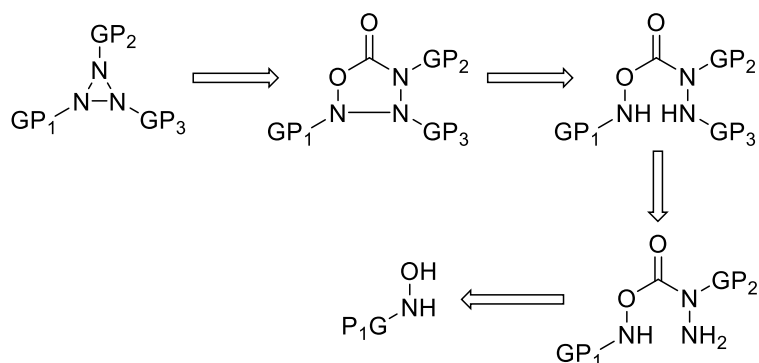


Schéma II. 48 Rétro-synthèse amenant à la triaziridine via l'oxa-triazolidinone

Cette stratégie fait intervenir une première étape de protection de la N-Boc-hydroxylamine avec le 4-nitrophénylchloroformate pour former **2-13** avec un rendement de 60% (Schéma II. 49). Ce dernier est utilisé comme donneur de CO puisque le groupement OAr (Ar = *p*NO₂Ph) est un très bon nucléofuge pour faciliter la substitution par la MMH générant ainsi le précurseur d'oxa-triazolidinone.^[90] L'hydrazine formée est protégée *in situ* au Boc₂O permettant d'obtenir le précurseur de cyclisation **2-14** avec un rendement de 72%.

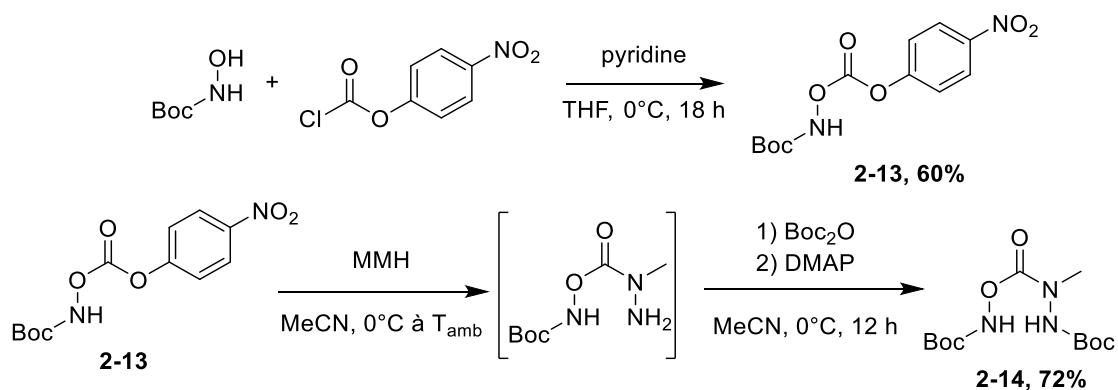


Schéma II. 49 Synthèse de l'oxa-triazolidinone 2-14

Une tentative de cyclisation a été menée dans les conditions oxydantes en présence de THF (voir optimisation, chapitre 4) afin de limiter les réactivités secondaires dues à la présence de méthanolate (Schéma II. 50). Les différentes analyses LC/MS démontrent une forte dégradation en conditions oxydantes ainsi que la présence d'un signal pouvant correspondre au produit recherché. Une optimisation des conditions d'oxydation sera étudiée au laboratoire afin d'essayer d'atteindre la forme oxydée.

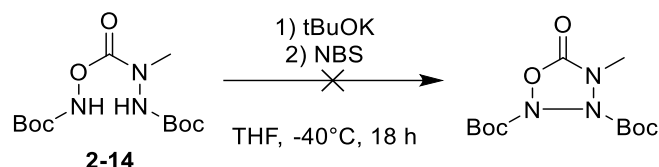


Schéma II. 50 Essai d'oxydation du composé 2-14 en conditions excluant le méthanolate

IV.4.B. Voie B : accès à la tétrazolidinone phényle en bêta

Cette stratégie de synthèse a été étendue afin d'accéder à une tétrazolidinone dans laquelle un des Boc en β est remplacé par un phényle. L'objectif est d'une part, d'étudier l'influence d'un groupement aromatique en position β , sur la réactivité des tétrazolidinones, et d'autre part d'accéder à des tétrazolidinones dissymétriques.

Dans un premier temps, afin d'accéder à l'hydrazine correspondante, une N-arylation de la 1-boc-1-méthylhydrazine a été faite par couplage catalytique au Palladium II (Pd^{II}) permettant d'obtenir un rendement de 77%.^[91] La déprotection du groupement Boc est réalisée par l'utilisation de HCl 2.0M et a permis d'obtenir une hydrazine sous forme d'un dichlorhydrate, avec un rendement de 90% (Schéma II. 51).

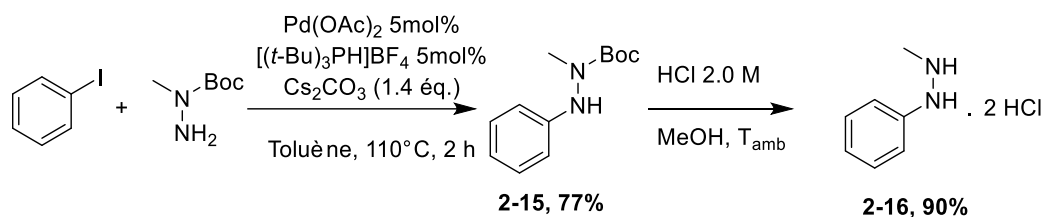


Schéma II. 51 Synthèse du composé 2-16 par N-arylation de la 1-boc-1-méthylhydrazine et déprotection par voie acide (HCl)

L'hydrazine **2-16** formée est alors engagée selon la voie de synthèse du composé **2-14** décrite ci-dessus (Schéma II. 52). Une première condensation de l'hydrazine **2-16** sur le 4-nitrophénylchloroformate permet de former l'hydrazine protégée **2-17**. La MMH est ensuite condensée sur l'hydrazine **2-17** et directement protégée in situ par un groupement CO_2iPr amenant la formation de la tétrazolidinone dissymétrique **2-18** avec un rendement de 75%.

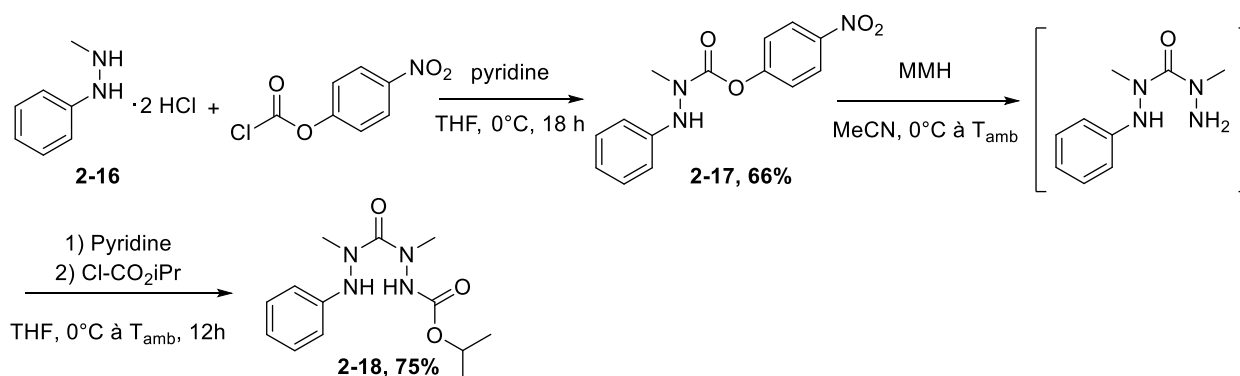


Schéma II. 52 Synthèse de la tétrazolidinone N-Ph

Une tentative de cyclisation du composé **2-18** a été effectuée. Dans les conditions de cyclisation précédemment développées, nous avons seulement observé le produit de cyclisation par LC/MS (Schéma II. 53). Nous pouvons supposer que l'usage d'un groupement aromatique en β , du fait de la délocalisation des électrons de l'azote, ne permet pas la liaison N-N par voie chimique.

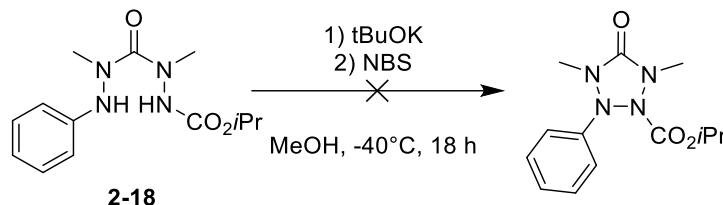


Schéma II. 53 Tentative d'oxydation du composé 2-18 dans les conditions optimisées de cyclisation

IV.4.C. Voie C : accès à la tétrazolidinone NH

Cette nouvelle voie d'accès aux tétrazolidinones dissymétriques a également été étudiée à partir de la Boc-hydrazine et pour tenter d'obtenir une tétrazolidinone tri NH.

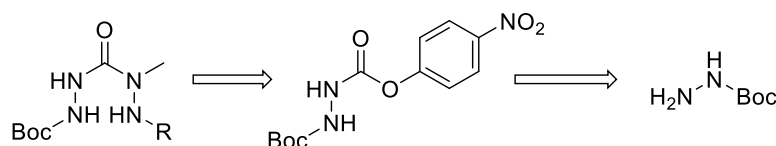


Schéma II. 54 Voie rétro synthétique d'accès à une tétrazolidinone tri NH par l'usage de la Boc-hydrazine

La protection du tert-butyl carbazate est réalisée en présence de pyridine avec le 4-nitrophénylchloroformate. L'intermédiaire ainsi protégé est engagé directement dans l'étape de condensation avec la MMH (Schéma II. 55). De nombreux sous-produits sont observés par suivi CCM. Lors de l'étape de purification nous avons observé la formation de la tétrazolidinone **2-2** avec un rendement de 17%. Nous supposons que le produit **2-19** doit être purifié avant l'étape de condensation en présence de MMH afin de s'affranchir des potentielles réactions secondaires.

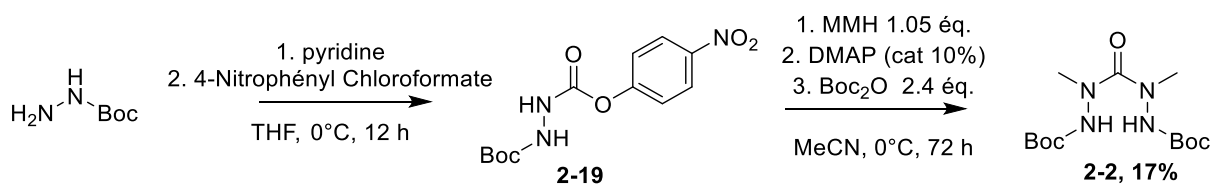


Schéma II. 55 Condensation du 4-nitrophénylchloroformate et de la MMH sur le tert-butyl carbazate sans traitement

La première étape de la réaction a donc été reproduite mais cette fois-ci l'intermédiaire **2-19** a été isolé avec un rendement de 84%. Au cours de la deuxième étape, la protection a été faite avec le groupement isopropyle et a permis cette fois-ci d'obtenir le produit désiré **2-20** avec un rendement acceptable de 51% (Schéma II. 56).

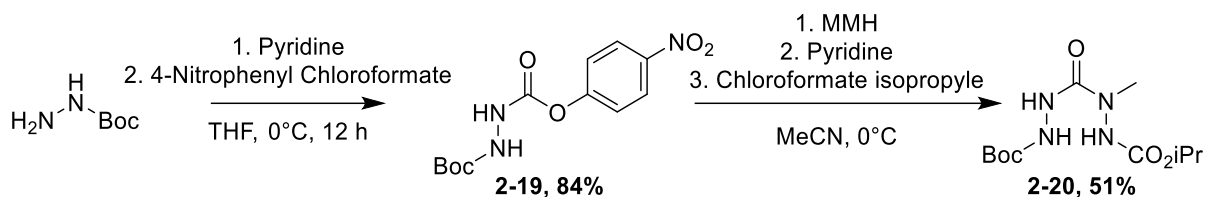


Schéma II. 56 Synthèse de la tétrazolidinone 2-20 via une protection au CO₂iPr

Une tentative de cyclisation de **2-20** a été faite dans les conditions d'oxydation optimisées, mais nous observons de nombreux sous-produits par suivi CCM (Schéma II. 57). L'analyse LC/MS du milieu réactionnel en fin de synthèse a permis d'identifier un signal correspondant au produit attendu. Cependant, devant le nombre important de produits secondaires et la faible quantité de matière engagée, le produit n'a pas pu être isolé. Nous supposons donc que le produit **2-20** n'est pas compatible avec les conditions oxydantes utilisées.

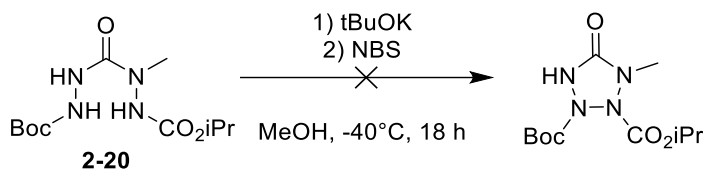


Schéma II. 57 Oxydation de 2-20 dans les conditions de cyclisation optimisées

Ce type de réactivité peut être appliquée à différentes hydrazines avec un groupement protecteur différent du méthyle. L'utilisation d'un groupement partant pourrait amener à une liaison des deux azotes en α par une attaque nucléophile induisant le départ de ce groupement. Mais des études doivent être menées afin de tendre vers une sélectivité en β .

IV.4.D. Voie D : accès à la tétrazolidinone protégée au NAP (2-Naphthylmethyl)

La protection du tert-butyl carbamate est réalisée en présence de 2-Naphthaldehyde au reflux dans l'éthanol, permettant d'obtenir l'hydrazone correspondante **2-21** avec un rendement de 81%. L'hydrazine **2-22** est obtenue avec un rendement de 74% par réduction en présence de cyanoborohydrure de sodium et d'acide acétique dans le THF (Schéma II. 58).^[85]

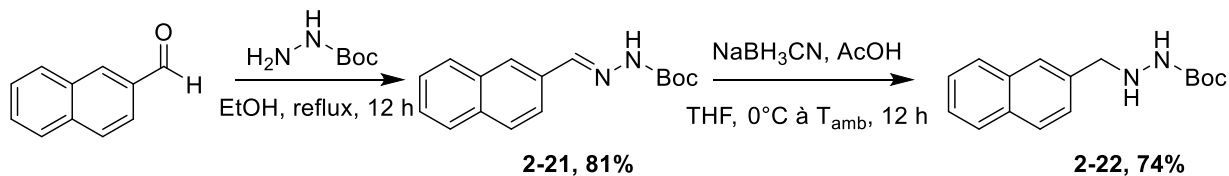


Schéma II. 58 Synthèse de l'hydrazine 2-22 à partir du tert-butyl carbamate

L'hydrazine **2-22** est ensuite condensée sur le 4-nitrophénylchloroformate amenant la formation de l'hydrazine **2-23** avec un rendement de 56%. La protection de l'intermédiaire **2-23** après addition de la MMH a été faite par un groupement CO₂iPr permettant d'obtenir le précurseur de cyclisation **2-24** avec un rendement de 89% (Schéma II. 59).

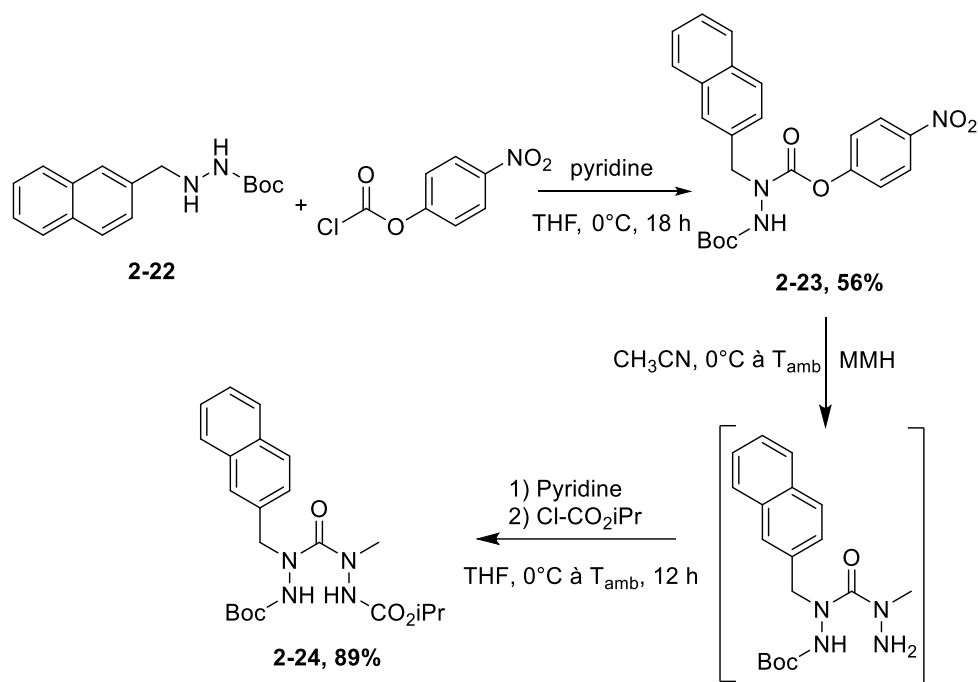


Schéma II. 59 Synthèse de la tétrazolidinone 2-24 à partir de l'hydrazine 2-22

La cyclisation du composé **2-24** a été réalisée dans les conditions optimisées au laboratoire en présence de NBS, permettant d'obtenir le composé **2-25** avec un rendement de 75% (Schéma II. 60). Nous avons toutefois observé la formation du produit secondaire découlant de la déprotection des carbonyles en position 2 et 3 lorsque le temps de réaction est augmenté (22 h *vs* 12 h).

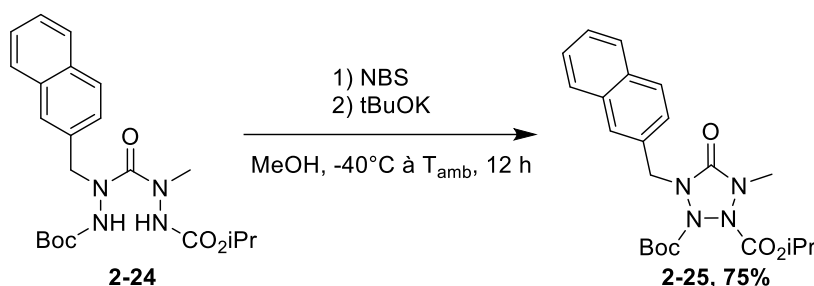


Schéma II. 60 Synthèse de la tétrazolidinone 2-25

Nous avons pu observer que la tétrazolidinone **2-25** est sensible aux conditions basiques, comme le composé **2-9**. En effet en présence de K_2CO_3 dans le méthanol, le composé **2-26** est obtenu avec 72% de rendement (Schéma II. 61).

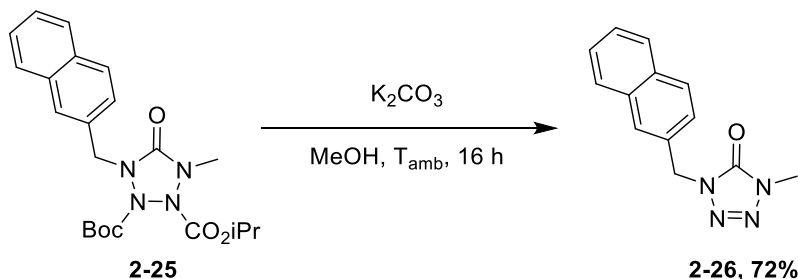


Schéma II. 61 Formation de la tétrazolone 2-26 en conditions basiques

Le groupement NAP est décrit pour la protection d'une fonction alcool mais peu pour une amine ou un amide.^[92-95] Les conditions de déprotection du groupement NAP ont été testées en s'appuyant sur les conditions de déprotection du benzyle nécessitant le naphthalène comme catalyseur. Les différentes analyses LC/MS des composés montrent une faible réactivité avec le réactif de départ. Des sous-produits avec de faibles signaux sont identifiés comme étant l'hydrazine, l'hydrazone et la tétrazolone (Schéma II. 62).

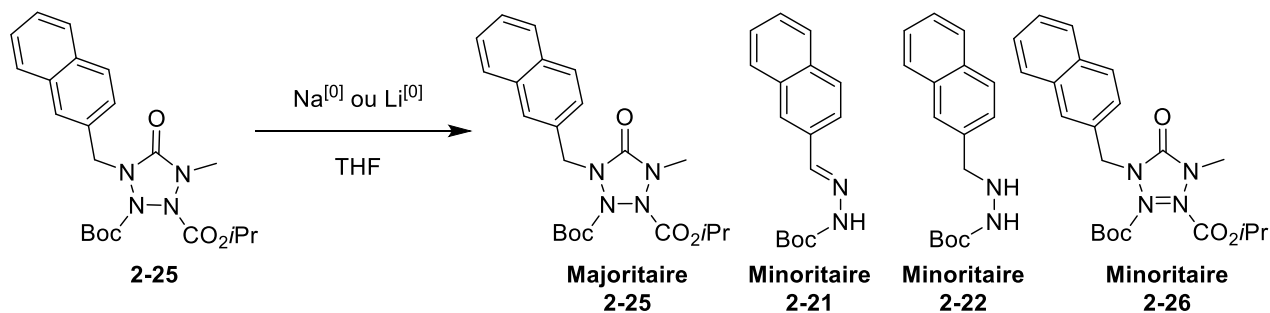
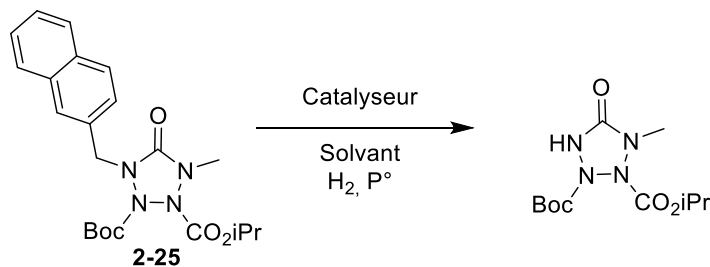


Schéma II. 62 Composés observés en analyse LC/MS lors des tentatives de déprotection du groupement NAP

Cette réactivité est surprenante en comparaison du groupement benzyle donnant une mono-déprotection ainsi qu'une ouverture de la liaison N-N en β . Le groupement N-NAP apparait comme étant difficilement clivable sur le substrat tétrazolone étudié. Ainsi une étude d'optimisation des conditions de déprotections (solvant/temps/catalyseur/source d'hydrogène) a donc été faite (Tableau II. 1) mais n'a pas permis d'obtenir le composé souhaité.

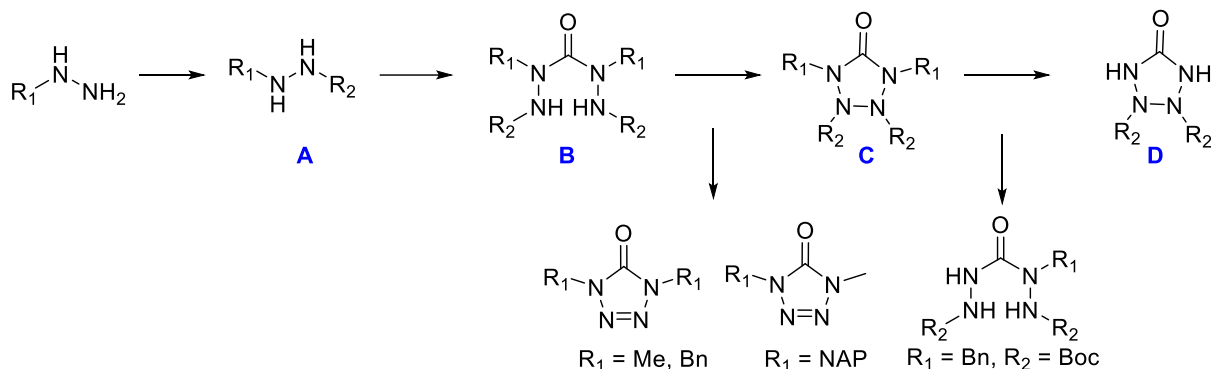
Tableau II. 1 Hydrogénation catalytique du groupement NAP



Entrée	Solvant	Temps	Cat. 10 % wt	Source d'hydrogène	Rendement (%)
1	EtOH	2h	Pd/C	NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻ (10 éq)	0
2	AcOEt	16h	Pd/C	H ₂ (10 bars)	0
3	EtOH	18h	Rh/C	H ₂ (12 bars)	0
4	EtOH	18h	Ru/C	H ₂ (12 bars)	0
5	EtOH	18h	PtO ₂	H ₂ (12 bars)	0
6	EtOH	18h	Pt/C	H ₂ (12 bars)	0
7	EtOH	18h	Pd/Pt/C	H ₂ (12 bars)	0
8	EtOH	18h	Ru/Al ₂ O ₃	H ₂ (12 bars)	0
9	EtOH	18h	Rh/SiO ₂	H ₂ (12 bars)	0

V. Conclusion et perspectives

Nous avons développé une stratégie d'accès au système tétrazétidine par la synthèse de tétrazolidinones. Ces dernières sont obtenues par condensation d'hydrazines sur des donneurs de carbonyles.



Divers donneurs de carbonyle ont été étudiés. Le triphosgène a été sélectionné initialement et a permis, au cours des précédents travaux au laboratoire, d'obtenir une tétrazolidinone protégée par un groupement alkyle (méthyle et benzyle). L'optimisation des conditions d'oxydation (NBS/*t*-BuOK) a permis la formation de la liaison N-N en β avec de bons rendements tout en étant plus sélectif en limitant la formation de produits secondaires. Des essais de déprotection du groupement benzyle en position α n'ont pas permis d'atteindre la structure attendue, une nouvelle approche a été envisagée.

Afin d'accéder au cycle à 4 azotes et d'approfondir nos connaissances sur la réactivité des précurseurs tétra azotés, la synthèse de nouvelles tétrazolidinones avec différents groupements protecteurs, en positions α et β a été réalisée. Cette nouvelle stratégie repose sur l'utilisation du 4-nitrophénylchloroformate comme donneur de carbonyle. Elle a permis l'accès à de nouvelles structures tétra azotées dissymétriques, dont la réactivité en β a pu être étudiée.

Le choix du groupement en β est crucial pour obtenir la tétrazolidinone. En effet, un groupement électrodonneur tel qu'un phényle ne permet pas de former la liaison N-N, *a contrario* un groupement électroattracteur de type carboxylate a conduit à de très bons rendements de cyclisation en β .

Ainsi une voie d'accès inédite à diverses tétrazolidinones a été développée. L'utilisation d'une hydrazine di-protégée avec un groupement électroattracteur en β et électrodonneur en α s'avère nécessaire pour atteindre la structure oxydée C. Ces composés n'ont pas encore permis d'accéder à des systèmes oxydables en α (D), précurseurs de tétrazétidines, en raison de la nature des substituants portés par C. La modulation de ces groupements est actuellement à l'étude afin d'obtenir une tétrazolidinone C qui conduirait après déprotection sélective au composé D désiré.

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

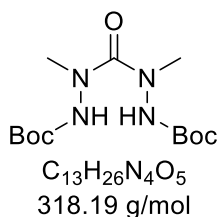
VI. Partie expérimentale

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) (2-2)

Composé synthétisé dans la thèse du Dr Emma GAMBY

À une solution de monométhylhydrazine (MMH, 4,50 g, 98 mmol, 12 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (150 mL) refroidie à -78°C sous atmosphère inerte, est ajoutée une solution de triphosgène (2,40 g, 8 mmol, 1 éq.) dans 40 mL de dichlorométhane anhydre goutte à goutte. Le milieu est agité à -78°C pendant 15 min puis 18 h à température ambiante. Le sel d'hydrazine formé est filtré sur fritté et lavé au dichlorométhane. Le filtrat est ensuite concentré sous vide. Le brut est utilisé sans purification préalable. Il est placé dans un mélange Eau/THF (150 mL ; 1 :1). Le dicarbonate de di-*tert*-butyle (Boc₂O, 16 g, 73 mmol, 1 éq.) est ajouté avec un goutte à goutte rapide. Le milieu est agité 18 h. 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 (SiO₂, cyclohexane/ AcOEt, 80-20 %, élué 60-40%) Un solide blanc est obtenu (1,784 g, 23%).

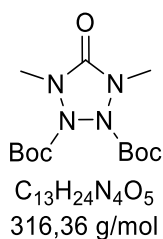


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.89 (s, 2H, NH), 3.05 (s, 6H, N-CH₃), 1.44 (s, 18H, *t*Bu) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.9 (C_q, C=O), 154.7 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 81.1 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 39.1 (2CH₃, N-CH₃), 28.2 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃) **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 341.1795 (calculé), 341.1783 (mesuré)

Di-*tert*-butyl 1,4-dimethyl-5-oxotetrazolidine-2,3-dicarboxylate (2-3)

Composé synthétisé dans la thèse du Dr Emma GAMBY

A une solution de di-*tert*-butyl 2,2'-carbonylbis(2-methylhydrazine-1-carboxylate) (706 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) et de carbonate de potassium (207 mg, 1.5 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (45 mL) refroidie à 0°C, est ajoutée du N-Chlorosuccinimide (0,0668g, 0.5 mmol, 1 éq.) sous protection de la lumière. Le milieu est agité à 0°C pendant 15 min puis 18h 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 (SiO₂, cyclohexane/ AcOEt, 0-20 %, élué 10%). Un solide blanc est obtenu (101,5 mg, 64%).

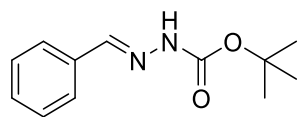


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.18 (s, 6H, 2CH₃), 1.52 (s, 18H, *t*Bu). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.8 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 157.0 (C_q, C=O), 84.7 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 35.4 (2CH₃, N-CH₃), 27.8 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃) **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 339.1747 (calculé), 339.1641 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2978, 2939, 1754, 1724, 1474, 1372, 1275, 1251, 1149, 1088, 844, 776, 751 **Tf** = 90.3 ± 0.1°C

Tert-butyl (E)-2-benzylidenehydrazine-1-carboxylate (2-5)

Composé synthétisé dans la thèse du Dr Emma GAMBY

À une solution de *tert*-butyl carbazate (12,45 g, 94 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (120 mL) est ajouté du benzaldéhyde (10 g, 94 mmol, 1 éq.). Le milieu est chauffé à reflux pendant 3 h puis refroidi à température ambiante. Le solide blanc formé est filtré sur fritté et séché sur rampe. Une poudre blanche est obtenue (14,75 g, 71%). Le produit obtenu est engagé dans la réaction suivante sans purification.

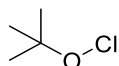


$C_{12}H_{16}N_2O_2$
220.27 g/mol

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.04 (s, 1H, NH), 7.84 (s, 1H, -CH=N), 7.70 - 7.63 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36 - 7.33 (m, 3H, H_{Ar}), 1.54 (s, 9H, *t*Bu)

Hypochlorite de *tert*-butyle

Le *t*BuOCl a été synthétisé selon le protocole suivant^[96] : à une solution d'eau de Javel (NaOCl, 1.45 M, 1.4 éq.) dans de l'eau (100 mL) refroidie à 0°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°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 $CaCl_2$, filtrée sur laine de verre puis stockée sur billes de $CaCl_2$ dans un flacon tinté au frigo. Un liquide jaune est obtenu (6.71 g, 74%).



C_4H_9ClO
108.56 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 1.33 (s, 9H, *t*Bu) **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 84.0 (C_q , *t*Bu), 26.9 (3 CH_3 , *t*Bu)

Di-*tert*-butyl 1,4-dibenzyl-5-oxotetrazolidine-2,3-dicarboxylate (2-9)

Composé synthétisé dans la thèse du Dr Emma GAMBY (*t*BuOCl/ K_2CO_3)

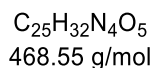
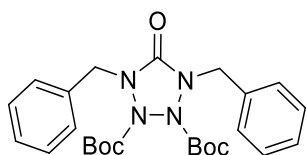
A une solution de di-*tert*-butyl-2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (235 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) et de carbonate de potassium (69 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (8 mL) refroidie à 0°C, est ajoutée une solution de *t*BuOCl (0.057 mL, 0.5 mmol, 1 éq.). Le milieu est agité à 0°C pendant 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_2 , cyclohexane/AcOEt, 0-20 %, élué 10%). Un solide blanc est obtenu (248 mg, 25%).

Voie oxydation par NCS/ K_2CO_3 :

A une solution de di-*tert*-butyl-2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (235 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) et de carbonate de potassium (69 mg, 0.5 mmol, 1 éq.) dans du méthanol (8 mL) refroidie à 0°C, est ajoutée du N-Chlorosuccinimide (0,0668g, 0.5 mmol, 1 éq.) sous protection de la lumière. Le milieu est agité à 0°C pendant 15 min puis 18 h 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_2 , cyclohexane/AcOEt, 0-20 %, élué 10%). Un solide blanc est obtenu (248 mg, 50%).

Voie oxydation par NBS/*t*BuOK :

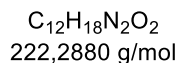
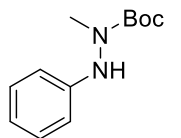
Dans un Schlenk séché sous atmosphère d'argon est ajouté le di-*tert*-butyl-2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (235 mg, 0.5 mmol, 1 éq.), dans 40 ml de méthanol sec. Le mélange est agité et refroidi à -40°C avant d'ajouter du *tert*-butylate de potassium 1M dans du THF (1,1 mL, 1,1 mmol, 2,2 éq.) et du N-Bromosuccinimide (219,6 mg, 1,2 mmol, 2.4 éq.). Le mélange est protégé de la lumière et maintenu à -40°C pendant 1 h. Le milieu est agité et remonte à température ambiante pendant 18 h. 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt, 0-20 %, élué 10%). Un solide blanc est obtenu (181 mg, 77%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31 - 7.26 (m, 10H, H^{Ar}), 4.95 (d, J = 15.0 Hz, 2H, CH₂), 4.33 (d, J = 15.0 Hz, 2H, CH₂), 1.25 (s, 18H, *t*Bu)

***Tert*-butyl 1-méthyl-2-phénylhydrazine-1-carboxylate (2-15) :**

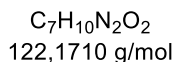
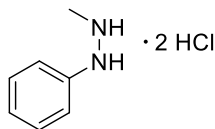
Dans un Schlenk séché sous atmosphère d'argon sont ajoutés du Pd(OAc)₂ (5%mol), du tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium (5%mol), du carbonate de césium (6.397 g, 19.6 mmol, 1.40 éq.) dans 70 mL de toluène sec. Ensuite, 1-Boc-1-méthylhydrazine (2.15 mL, 14.42 mmol, 1.03 éq.) et iodobenzène (1.57 mL, 14.00 mmol, 1 éq.). Le mélange a été agité pendant 1 h et reflué pendant 1h30 et refroidi à température ambiante pendant 18 h. Le milieu a été filtré sur un tampon de célite et lavé avec du DCM. Les solvants ont été évaporés et le brut a été purifié par C-Flash (Cyclohexane/DCM, 5:5) et a permis d'obtenir **2-15** (2.31g, 74%) sous forme de solide blanc.



RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7.29 - 7.15 (m, 2H, H^{Ar}), 6.86 (tt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.75 - 6.65 (m, 2H, H^{Ar}), 6.02 (s, 1H, NH), 3.19 (s, 3H, CH₃-N), 1.32 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ¹³C** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 156.6 (C_q, C=O), 148.7 (C_q, C^{Ar}-N), 129.7 (2CH, C^{Ar}-H), 120.9 (CH, C^{Ar}-H), 113.3 (2CH, C^{Ar}-H), 81.2 (C_q, CO₂C(CH₃)₃), 38.3 (CH₃, H₃C-N), 28.5 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃) **LC/MS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 223,1441 (calculé), 223.1442 (mesuré) **Tf** = 80.5 ± 0.1°C

Chlorure de 1-méthyl-2-phénylhydrazinium (2-16) :

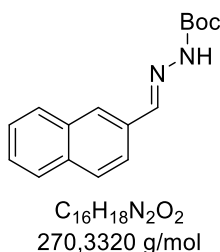
Dans un ballon à fond rond séché est ajouté **2-15** (1,999 g, 8,99 mmol, 1,00 éq.) dans 45 ml de méthanol anhydre. Le mélange est agité et refroidi à 0°C avant d'ajouter HCl 2M dans Et₂O (6.75 mL, 13.49 mmol, 1.5 éq.). Le mélange est laissé à température ambiante et agité pendant 48 h. Le solvant est évaporé et un solide beige est obtenu (1,1665 g, 66%).



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 10.92 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, NH), 7.41 - 7.26 (m, 2H, H^{Ar}), 7.09 - 6.92 (m, 3H, H^{Ar}), 2.79 (s, 3H, CH₃).

Tert-butyl (E)-2-naphtylidenehydrazine-1-carboxylate (2-21) :

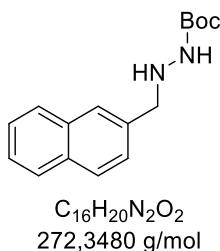
Dans un ballon séché est ajouté du 2-naphtalaldehyde (1,56 g, 10 mmol, 1,00 éq.), du carbazate de tert-butyle (1,99 g, 15,1 mmol, 1,50 éq.) et de l'éthanol absolu (100 ml). Le mélange est agité et porté à reflux pendant une heure, laissant apparaître une couleur orange et un solide blanc. Le milieu est chauffé à reflux pendant 1 heure puis refroidi à température ambiante. Le solide blanc formé est filtré sur fritté. Une poudre blanche est obtenue (2.19 g, 81%).



RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 8.23 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, N=CH), 7.97 - 7.89 (m, 2H, H^{Ar}), 7.88 - 7.79 (m, 3H, H^{Ar}), 7.54 - 7.45 (m, 2H, H^{Ar}), 1.54 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 152.3 (Cq, C=O), 143.4 (CH, N=CH), 134.1 (Cq, C^{Ar}), 133.2 (Cq, C^{Ar}), 132.0 (Cq, C^{Ar}), 128.5 (CH, C^{Ar-H}), 128.2 (CH, C^{Ar-H}), 128.1 (CH, C^{Ar-H}), 127.8 (CH, C^{Ar-H}), 126.9 (CH, C^{Ar-H}), 126.5 (CH, C^{Ar-H}), 123.0 (CH, C^{Ar-H}), 81.1 (Cq, tBu), 28.0 (3 CH_3 , tBu) **LC/MS** (ESI⁺) [M+H]⁺ m/z = 271.1441 (calculé), 271.1450 (mesuré) **Tf** = 187.4 \pm 0.1°C

Tert-butyl 2-(naphthalen-2-ylmethyl)hydrazine-1-carboxylate (2-22):

Dans un ballon séché est ajouté **2-21** (2,7009 g, 10 mmol, 1,00 éq.), sous atmosphère d'argon, dans 50 ml de THF sec. Le mélange est agité et refroidi à 0°C avant d'ajouter $NaBH_3CN$ portion par portion (943,7 mg, 15 mmol, 1,5 éq.). Puis 16 mL d'AcOH sont ajoutés goutte à goutte. Le mélange est agité et laissé s'élever à température ambiante pendant 18 h. Le THF et l'AcOH sont ensuite évaporés, et 40mL de solution aqueuse de NaOH 1M et 60mL de MeOH sont ajoutés. Le mélange est agité pendant 1 h et porté à reflux pendant 2 h. Le méthanol est évaporé, le mélange est extrait avec de l'AcOEt et de l'eau, et la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée avec Na_2SO_4 . Après filtration, le solvant est évaporé et le brut est purifié (SiO_2 Cyclohexane/acétate d'éthyle, 95:5). Un solide blanc est obtenu (2.0642 g, 76%).



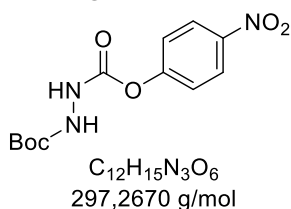
RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 7.94 - 7.71 (m, 4H, H^{Ar}), 7.60 - 7.39 (m, 3H, H^{Ar}), 6.07 (s, 1H, NH), 4.31 (s, 1H, NH), 4.14 (s, 2H, CH_2-N), 1.44 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 157.3 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 136.2 (Cq, C^{Ar}), 134.0 (Cq, C^{Ar}), 133.4 (Cq, C^{Ar}), 128.5 (CH, C^{Ar-H}), 128.3 (CH, C^{Ar-H}), 128.2 (CH, C^{Ar-H}), 128.1 (CH, C^{Ar-H}), 127.7 (CH, C^{Ar-H}), 126.6 (CH, C^{Ar-H}), 126.3 (CH, C^{Ar-H}), 80.7 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 56.3 (CH_2 , C^{Ar-CH_2-NH}), 28.7 (3 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$) **LC/MS** (ESI⁺) [M+H]⁺ m/z = 273.1598 (calculé), 273.1598 (mesuré) **Tf** = 74.1 \pm 0.1°C

Procédure générale condensation du chloroformate de 4-nitrophényle sur l'hydrazine :

Dans un Schlenk séché sous atmosphère d'argon est ajoutée de l'hydrazine (1 éq.) dans du THF sec (10 mL/1 mmol d'hydrazine). Le mélange est agité et refroidi à 0°C avant d'ajouter de la pyridine anhydre (1,2 éq. ou 3,2 éq. pour **2-17**) et du chloroformate de 4-nitrophényle portion par portion (1,10 éq.). Un sel est formé. Le mélange est laissé à température ambiante pendant 18 h. Puis le milieu est filtré, le solvant est évaporé et les produits sont purifiés par chromatographie flash (SiO_2 (cyclohexane/ CH_2Cl_2 ou cyclohexane/ acétate d'éthyle) pour obtenir la molécule cible.

1-(tert-butyl) 2-(4-nitrophenyl) hydrazine-1,2-dicarboxylate (2-19):

Le composé **2-19** est obtenu à partir du tert-butyl carbazate (0,6608 g, 5 mmol, 1,00 éq.), de pyridine anhydre et du chloroformate de 4-nitrophényle selon la procédure générale. La purification (SiO₂ Cyclohexane/acétate d'éthyle, 8:2) permet d'obtenir un solide blanc (1,2653 g, **84%**).

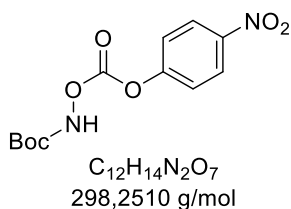


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.31 - 8.20 (m, 2H, H^{Ar}), 7.40 - 7.31 (m, 2H, H^{Ar}), 7.01 (s, 1H, NH), 6.45 (s, 1H, NH), 1.49 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.2 (Cq, C=O), 145.2 (Cq, C^{Ar}-NO₂), 125.2 (CH, CH^{Ar}-C-NO₂), 121.9 (CH, CH^{Ar}-C-O), 82.6 (Cq, CO₂C(CH₃)₃), 28.1 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃).

HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 320.0858 (calculé), 320.0853 (mesuré).

Tert-butyl (((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)carbamate (2-13):

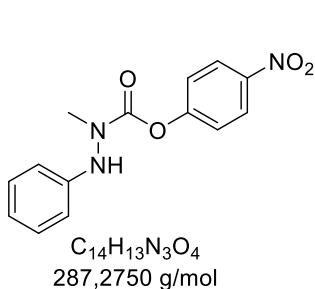
Le composé **2-13** est obtenu à partir d'hydroxycarbamate de tert-butyle (0,6662 g, 5 mmol, 1,00 éq.), de pyridine anhydre et du chloroformate de 4-nitrophényle selon la procédure générale. La purification (SiO₂ Cyclohexane/DCM, 5:5) permet d'obtenir un solide blanc (0,8955 g, **60%**).



RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 8.36 - 8.23 (m, 2H, H^{Ar}), 7.90 (s, 1H, NH), 7.50 - 7.36 (m, 2H, H^{Ar}), 1.51 (s, 9H, *t*Bu).

4-nitrophenyl 1-methyl-2-phenylhydrazine-1-carboxylate (2-17):

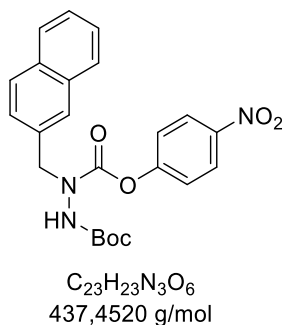
2-17 est obtenu à partir de **2-16** (158,7 mg, 1 mmol, 1,00 éq.), de pyridine anhydre et de 4-nitrophényle selon la procédure générale. Purification : SiO₂ Cyclohexane/AcOEt, 95:5. Un solide blanc est obtenu (189.3 mg, **66%**)



RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 8.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}-NO₂), 7.48 - 7.09 (m, 4H, H^{Ar}), 6.99 - 6.86 (m, 1H, H^{Ar}), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}-O), 6.14 (s, 1H, NH), 3.35 (s, 3H, CH₃) **RMN ¹³C** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 156.6 (Cq), 154.8 (Cq), 147.0 (Cq), 145.7 (Cq), 130.1 (2CH, C^{Ar}-H), 126.6 (CH, C^{Ar}-H), 125.6 (2CH, C^{Ar}-H), 122.8 (2CH, C^{Ar}-H), 121.8 (CH, C^{Ar}-H), 116.2 (CH, C^{Ar}-H), 113.2 (CH₃, H₃C-N). **LC/MS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 288.0979 (calculé), 288.0985 (mesuré) Tf = 80.1 ± 0.1°C

2-(tert-butyl) 1-(4-nitrophenyl) 1-(naphthalen-2-ylmethyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (2-23) :

2-23 est obtenu à partir de **2-22** (1,42 g, 5,2 mmol, 1,00 éq.), de pyridine anhydre et de 4-nitrophényle selon la procédure générale. Purification : SiO₂ Cyclohexane/DCM, 5:5. Un solide blanc est obtenu (1,50 g, **85%**).



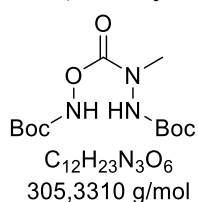
RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 8.31 - 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.98 - 7.74 (m, 4H H^{Ar}), 7.56 - 7.45 (m, 3H, H^{Ar}), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.82 (s, 1H, NH), 4.93 (s, 2H, CH_2), 1.46 (s, 9H, tBu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 156.7 (Cq, C=O), 154.8 (Cq, C=O), 145.8 (2Cq, C^{Ar}), 133.9 (Cq, C^{Ar}), 133.6 (2Cq, C^{Ar}), 129.1 (CH, C^{Ar-H}), 128.3 (2CH, C^{Ar-H}), 128.2 (2CH, C^{Ar-H}), 127.0 (CH, C^{Ar-H}), 126.8 (2CH, C^{Ar-H}), 125.6 (2CH, C^{Ar-H}), 122.9 (CH, C^{Ar-H}), 82.6 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 55.8 (CH_2), 28.4 (3 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$) **LC/MS** (ESI⁺) $[M+H]^+$ m/z = 438.1674. (calculé), 438.166 (mesuré) **Tf** = $134.3 \pm 0.1^\circ C$

Procédure générale 2 pour la condensation MMH et la protection sur carbazate :

Dans un ballon à fond rond séché est ajouté du carbazate (1,00 éq.) dans CH_3CN sec (5 mL/1 mmol de carbazate). Le mélange est agité et refroidi à $0^\circ C$ avant d'ajouter la MMH (3,00 éq. pour **2-24** et 2,00 éq. pour **2-18**). Le mélange est laissé à température ambiante pendant 18 h et le MeCN et le MMH sont évaporés sous vide. Du THF anhydre (10 mL/1 mmol de carbazate) est ajouté et le mélange est refroidi à $0^\circ C$ avant d'ajouter de la pyridine anhydre (3.0 éq.) et du chloroformate d'isopropyle 2M dans Et_2O (2.2 éq.). Un sel se forme et le mélange est laissé à température ambiante pendant 18 h. Le solvant est évaporé et le mélange est extrait et lavé avec DCM et une solution de HCl 1M. La phase organique est séchée avec Na_2SO_4 . Après filtration, le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (gradient cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2)).

Tert-butyl 3,9,9-triméthyl-4,7-dioxo-5,8-dioxa-2,3,6-triazadecanoate (2-14):

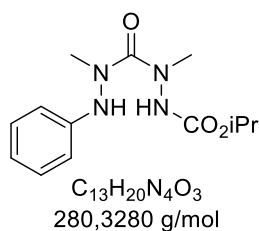
Dans un ballon à fond rond séché, est ajouté **2-13** (0,896 g, 3mmol, 1,00 éq.) dans 20mL de MeCN sec. Le mélange est agité et refroidi à $0^\circ C$ avant d'ajouter de la MMH (166 μL , 3,15 mmol, 1,05 éq.). Après 1h d'agitation, Boc_2O (1,58 g, 7,24 mmol, 2,41 éq.) est ajouté avec une pointe de spatule de DMAP. Après 18h, le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/acétate d'éthyle, 8:2). Un solide blanc est obtenu (0,6614 g, **72%**).



RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 4.25 (s, 2H, 2NH), 3.17 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 18H, tBu) **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 149.6 (Cq, C=O), 84.9 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 39.4 (N- CH_3), 28.1 (3 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$) **Tf** = $112.9 \pm 0.1^\circ C$

Isopropyl 2-méthyl-2-(1-méthyl-2-phénylhydrazine-1-carbonyl)hydrazine-1-carboxylate (2-18) :

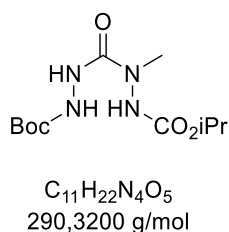
2-18 est obtenu à partir de **2-17** (516,00 mg, 1,8 mmol, 1,00 éq.), de MMH (0,2 mL, 3,59 mmol, 2,00 éq.), de pyridine anhydre (0,44 mL, 5,46 mmol, 3,0 éq.) et chloroformate d'isopropyle 2M dans Et_2O (2 mL, 4 mmol, 2,2 éq.) suivant la **procédure 2**. La purification permet d'obtenir un solide blanc (378 mg, **75%**).



RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 7.28 – 7.18 (m, 2H, H^{Ar}), 6.93 – 6.82 (m, 1H, H^{Ar}), 6.77 (s, 1H, NH), 6.82 – 6.67 (m, 2H, H^{Ar}), 5.70 (s, 1H, NH), 4.82 (hept, 1H, $J = 6.4$ Hz, CH-*iPr*), 3.07 (s, 3H, CH_3), 3.00 (s, 3H, CH_3), 1.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, CH_3 -*iPr*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 163.5 (Cq, C=O), 155.7 (Cq, C=O), 146.7 (Cq, C^{Ar}), 129.8 (2CH, C^{Ar} -H), 121.2 (CH, C^{Ar} -H), 113.8 (2CH, C^{Ar} -H), 70.0 (CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 39.7 (CH_3 , H_3C -N), 37.7 (CH_3 , H_3C -N), 22.3 (2 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **LC/MS** (ESI⁺) $[M+H]^+$ $m/z = 281.1619$ (calculé), 281.1608 (mesuré).

Isopropyl 2-(2-(tert-butoxycarbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-2-methylhydrazine-1-carboxylate (2-20) :

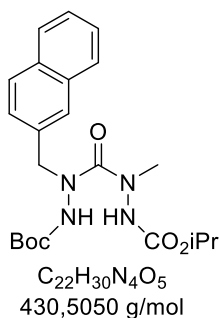
2-20 est obtenu à partir de **2-19** (516,00 mg, 1,8 mmol, 1,00 éq.), de MMH (0,2 mL, 3,59 mmol, 2,00 éq.), de pyridine anhydre (0,44 mL, 5,46 mmol, 3,0 éq.) et chloroformate d'isopropyle 2M dans Et_2O (2 mL, 4 mmol, 2,2 éq.) suivant la **procédure 2**. La purification permet d'obtenir un solide blanc (152 mg, 51%).



RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.05 (s, 1H, NH), 8.51 (s, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, NH), 4.80 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-*iPr*), 2.91 (s, 3H, N- CH_3), 1.38 (s, 9H, *tBu*), 1.20 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2 CH_3 -*iPr*) **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 158.2 (Cq, C=O), 156.3 (Cq, C=O), 155.6 (Cq, C=O), 79.0 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 68.7 (CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 36,1 (N- CH_3), 28.6 (CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$), 22.4 (CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 313.1488$ (calculé), 313,1484 (mesuré)

Tert-butyl 2-(2-(isopropoxycarbonyl)-1-methylhydrazine-1-carbonyl)-2-(naphthalen-2-ylmethyl)hydrazine-1-carboxylate (2-24) :

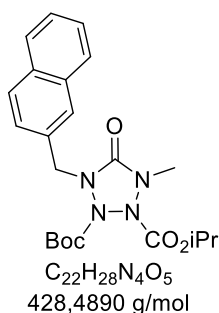
2-24 est obtenu à partir de **2-23** (1,3305 g, 3,04 mmol, 1,00 éq.), de MMH (0,5 mL, 9,55 mmol, 3,14 éq.), de pyridine anhydre (0,83 mL, 10,37 mmol, 3,4 éq.) et de chloroformate d'isopropyle 2M dans Et_2O (3,35 mL, 6,70 mmol, 2,2 éq.) suivant la **procédure générale**. La purification permet d'obtenir un solide blanc (1.1722, 89%).



RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 7.91 – 7.76 (m, 3H, H^{Ar}), 7.71 (s, 1H, H^{Ar}), 7.53 – 7.44 (m, 2H, H^{Ar}), 7.41 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H, H^{Ar}), 6.72 (s, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, NH), 4.93 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-*iPr*), 4.74 (s, 2H, CH_2 -N), 3.10 (s, 3H, CH_3 -N), 1.42 (s, 9H, *tBu*), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, *iPr*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 162.1 (Cq, C=O), 155.5 (Cq, C=O), 154.9 (Cq, C=O), 134.6 (Cq, C^{Ar} -H), 134.0 (Cq, C^{Ar} -H), 133.5 (Cq, C^{Ar} -H), 128.8 (CH, C^{Ar} -H), 128.4 (CH, C^{Ar} -H), 128.3 (CH, C^{Ar} -H), 128.2 (CH, C^{Ar} -H), 127.3 (CH, C^{Ar} -H), 126.7 (CH, C^{Ar} -H), 127.0 (CH, C^{Ar} -H), 82.1 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 70.4 (CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 39.6 (CH_2 , C^{Ar} - CH_2 -NH), 28.5 (3 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$), 27.5 (CH_3 , H_3C -N), 22.3 (2 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **LC/MS** (ESI⁺) $[M+H]^+$ $m/z = 431.2289$ (calculé), 431.2277 (mesuré).
Tf = $151.5 \pm 0.1^\circ C$

2-(tert-butyl) 3-isopropyl 4-methyl-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-5-oxotetrazolidine-2,3-dicarboxylate (2-25):

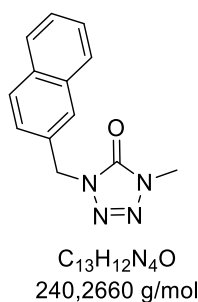
Dans un schlenk séché sous atmosphère d'argon est ajouté **2-24** (861,8 mg, 2 mmol, 1,00 éq.), dans 40 ml de méthanol sec. Le mélange est agité et refroidi à -40°C avant d'ajouter du tert-butoxyde de potassium 1M dans du THF (4.4 mL, 4.4 mmol, 2,2 éq.) et du N-Bromosuccinimide (856.2mg, 4.81mmol, 2.4 éq.). Le mélange est protégé de la lumière et maintenu à -40°C pendant 1 h. Le mélange est laissé à température ambiante et après 2h30 le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/acétate d'éthyle, 95:5). Un liquide visqueux brun est obtenu (585.5 mg, 68%).



RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7.86 - 7.76 (m, 3H, H^{Ar}), 7.73 (s, 1H, H^{Ar}), 7.53 - 7.42 (m, 2H, H^{Ar}), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.00 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.47 (d, J = 15.0 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, CH-*i*Pr), 3.17 (s, 3H, CH₃-N), 1.49 (s, 9H, *t*Bu), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃-*i*Pr), 0.74 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH₃-*i*Pr). **RMN ¹³C** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 158.4 (Cq, C=O), 158.4 (Cq, C=O), 157.3 (Cq, C=O), 134.1 (Cq, C^{Ar}), 133.9 (Cq, C^{Ar}), 133.7 (Cq, C^{Ar}), 128.9 (CH, C^{Ar}-H), 128.4 (2CH, C^{Ar}-H), 128.1 (CH, C^{Ar}-H), 126.9 (CH, C^{Ar}-H), 126.8 (CH, C^{Ar}-H), 126.8 (CH, C^{Ar}-H), 85.3 (Cq, CO₂C(CH₃)₃), 73.1 (CH, CO₂CH(CH₃)₂), 52.9 (CH₂), 35.6 (CH₃, CH₃-N), 28.1 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.6 (CH₃, CO₂CH(CH₃)₂), 21.4 (CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **LC/MS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 429.2119 (calculé), 429.2146 (mesuré).

1-methyl-4-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-one (2-26):

Dans un schlenk séché sous atmosphère d'argon, sont ajoutés **2-25** (28 mg, 65 μmol, 1,00 éq.) et K₂CO₃ (19,9 mg, 144 μmol, 2,2 éq.) dans 1,5 mL de méthanol sec. Le milieu est agité pendant 16h à température ambiante et le solvant est évaporé. Le brut est extrait avec du DCM et de l'eau et purifié par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/acétate d'éthyle, 95:5). Un solide blanc est obtenu (11 mg, 72%).



RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7.89 - 7.81 (m, 4H, H^{Ar}), 7.55 - 7.45 (m, 3H, H^{Ar}), 5.24 (s, 2H, CH₂-N), 3.59 (s, 3H, CH₃-N). **RMN ¹³C** (75 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 151.3 (Cq, C=O), 133.8 (Cq, C^{Ar}-H), 133.6 (Cq, C^{Ar}-H), 132.8 (Cq, C^{Ar}-H), 129.3 (CH, C^{Ar}-H), 128.4 (CH, C^{Ar}-H), 128.2 (CH, C^{Ar}-H), 127.9 (CH, C^{Ar}-H), 127.1 (CH, C^{Ar}-H), 127.0 (CH, C^{Ar}-H), 126.3 (CH, C^{Ar}-H), 49.2 (CH₂, C^{Ar}-CH₂-N), 31.8 (CH₃, H₃C-N).

VII. Références bibliographiques

- [1] L. G. O’Neil, J. F. Bower, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2021**, *60*, 25640–25666.
- [2] J.-P. Schirmann, P. Bourdauducq, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.* (Ed.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2001**, pp. 79–94.
- [3] C. Betton, Nouvelle Stratégie d’extraction et de Purification de l’hydrazine N₂H₄ de Grade Spatial via Le Procédé Raschig: Synthèse, Modélisations Cinétiques, Équilibres Entre Phases et Schémas de Procédé, These de doctorat, Lyon 1, **2014**.
- [4] G. M. Omietanski, A. D. Melmers, R. W. Shellman, H. H. Sisler, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3874–3877.
- [5] G. M. Omietanski, H. H. Sisler, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1211–1213.
- [6] R. A. Rowe, L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 563–564.
- [7] D. M. Le, A.-J. Bougrine, O. Duclos, V. Pasquet, H. Delalu, *Adv. Chem. Eng. Sci.* **2021**, *11*, 228–238.
- [8] A. Renault-Dhenain, Nouveaux Composés Énergétiques Polyazotés Pour La Propulsion Spatiale: Modélisation, Synthèse, Caractérisation et Procédé, These de doctorat, Lyon, **2016**.
- [9] H. H. Sisler, M. A. Mathur, S. R. Jain, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2846–2848.
- [10] H. Delalu, A. Dhenain, A.-J. Bougrine, E. Labarthe, *Synthese D’hydrazines À Partir De L’acide Hydroxylamine-O-Sulfonique*, **2010**, WO2010142810A1.
- [11] É. Labarthe, Nouvelle Stratégie d’élaboration de La N-Aminopipéridine via l’acide Hydroxylamine-O-Sulfonique: Synthèse, Modélisation Cinétique, Équilibres Entre Phases, Extraction et Procédés, These de doctorat, Lyon 1, **2008**.
- [12] Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1977, 1–17.
- [13] Banert, Shinkai, Eds., *Category 5, Compounds with One Saturated Carbon Heteroatom Bond: Nitro, Nitroso, Azo, Azoxy, and Diazonium Compounds, Azides, Triazenes, and Tetrazenes*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2010**.
- [14] J. L. Roux, Mécanisme de formation des nitrosamines et sous-produits halogénés lors de la chloramination de contaminants organiques azotés émergents, phdthesis, Université de Poitiers, **2011**.
- [15] C. Miró Sabaté, H. Delalu, *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2012**, *638*, 336–344.
- [16] S. Andreae, E. Schmitz, *Synthesis* **1991**, 1991, 327–341.
- [17] J. Vidal, S. Damestoy, L. Guy, J.-C. Hannachi, A. Aubry, A. Collet, A. Aubry, *Chem. - Eur. J.* **1997**, *3*, 1691–1709.
- [18] E. Schmitz, S. Schramm, H. Simon, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 587–588.
- [19] A. Glowacki, V. Jeux, G. Gasnier, L. Joucla, G. Jacob, E. Lacôte, *Synlett* **2018**, *29*, 566–570.
- [20] A. Armstrong, L. H. Jones, J. D. Knight, R. D. Kelsey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713–716.
- [21] K.-H. Linke, H. J. Göhausen, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 301–306.
- [22] T. Kanzian, H. Mayr, *Chem. - Eur. J.* **2010**, *16*, 11670–11677.
- [23] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1599–1607.
- [24] N. Egger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1416–1426.
- [25] T. Criton, D. Vilona, G. Jacob, M. Médebielle, E. Dumont, L. Joucla, E. Lacôte, *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 3670–3674.
- [26] P. Hope, L. A. Wiles, *J. Chem. Soc. C Org.* **1967**, 2636–2638.
- [27] B. Krumm, A. Vij, R. J. Kirchmeier, J. M. Shreeve, H. Oberhammer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 586–588.
- [28] B. Krumm, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5049–5054.
- [29] G. Sarwar, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4255–4258.
- [30] B. D. Baigrie, J. I. G. Cadogan, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, *0*, 1065–1068.
- [31] D. H. R. Barton, N. Ozbalik, B. Vacher, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7385–7392.

- [32] W. H. Pirkle, P. L. Gravel, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 808–815.
- [33] R. Kluge, M. Schulz, L. Omelka, M. Reinhardt, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2075–2079.
- [34] T. Gieshoff, A. Kehl, D. Schollmeyer, K. D. Moeller, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12317–12324.
- [35] B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574.
- [36] H. Hayashi, *Catal. Rev.* **1990**, *32*, 229–277.
- [37] M. C. Ryan, J. R. Martinelli, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9074–9077.
- [38] R. F. Fritsche, G. Theumer, O. Kataeva, H.-J. Knölker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 549–553.
- [39] R.-Y. Tang, X.-K. Guo, M. Hu, Z.-Q. Wang, J.-N. Xiang, J.-H. Li, *Synlett* **2014**, *25*, 64–68.
- [40] M. D. Kosobokov, A. Sandleben, N. Vogt, A. Klein, D. A. Vivic, *Organometallics* **2018**, *37*, 521–525.
- [41] J. B. Diccianni, C. Hu, T. Diao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7534–7538.
- [42] L. Hoesch, M. Karpf, E. Dunkelblum, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 816–830.
- [43] C. Leuenberger, M. Karpf, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 831–843.
- [44] M. A. Kuznetsov, L. M. Kuznetsova, J. G. Schantl, K. Wurst, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1309–1314.
- [45] K.-H. Koch, E. Fahr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 634–635.
- [46] C. Leuenberger, L. Hoesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 217–228.
- [47] R. C. Kerber, P. J. Heffron, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1592–1597.
- [48] P. Spagnolo, A. Tundo, P. Zanirato, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 292–296.
- [49] L. Maestre, R. Dorel, Ó. Pablo, I. Escofet, W. M. C. Sameera, E. Álvarez, F. Maseras, M. M. Díaz-Requejo, A. M. Echavarren, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2216–2223.
- [50] M. Kono, S. Harada, T. Nemoto, *Chem. – Eur. J.* **2019**, chem.201805878.
- [51] H. Wang, H. Jung, F. Song, S. Zhu, Z. Bai, D. Chen, G. He, S. Chang, G. Chen, *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 378–385.
- [52] N. Wiberg, H. Bayer, H. Bachhuber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 177–178.
- [53] N. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 374–387.
- [54] D. W. Ball, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2002**, *619*, 37–43.
- [55] G. Ritter, G. Haefelinger, E. Lueddecke, H. Rau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4627–4635.
- [56] L.-C. Li, J. Shang, J.-L. Liu, X. Wang, N.-B. Wong, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2007**, *807*, 207–210.
- [57] M. N. Glukhovtsev, R. D. Bach, S. Laiter, *Int. J. Quantum Chem.* **1997**, *62*, 373–384.
- [58] M. Zhao, B. M. Gimarc, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 7497–7503.
- [59] B. Albert, W. Berning, C. Burschka, S. Hünig, H.-D. Martin, F. Prokschy, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 423–432.
- [60] H. Prinzbach, G. Fischer, G. Rihs, G. Sedelmeier, E. Heilbronner, Z. -z Yang, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1251–1254.
- [61] O. Cullmann, M. Vögtle, F. Stelzer, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2303–2306.
- [62] K. Exner, H. Prinzbach, *Chem. Commun.* **1998**, *0*, 749–750.
- [63] K. Exner, G. Fischer, N. Bahr, E. Beckmann, M. Lugan, F. Yang, G. Rihs, M. Keller, D. Hunkler, L. Knothe, H. Prinzbach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 763–785.
- [64] D. Röttger, H. Rau, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **1996**, *101*, 205–214.
- [65] D. Camp, M. Campitelli, G. R. Hanson, I. D. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16188–16196.
- [66] K. Krageloh, G. H. Anderson, P. J. Stang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6015–6021.
- [67] N. Tokitoh, T. Suzuki, A. Itami, M. Goto, W. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1249–1252.
- [68] T. N. Balasubramaniam, N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1099–1102.
- [69] T. Imai, R. Harigae, K. Moriyama, H. Togo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3975–3980.
- [70] G. W. Breton, L. A. Hahn, K. L. Martin, *Acta Crystallogr. Sect. C* **2019**, *C75*, 1208–1212.

- [71] K. Bast, M. Behrens, T. Durst, R. Grashey, R. Huisgen, R. Schiffer, R. Temme, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 379–385.
- [72] J. Maury, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10757–10768.
- [73] K. Takenaka, N. Itoh, H. Sasai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1483–1486.
- [74] B. S. Jursic, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5325–5328.
- [75] A. N. Komogortsev, B. V. Lichitskii, K. S. Krylov, A. A. Dudinov, M. M. Krayushkin, *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 1577–1579.
- [76] J. Akester, J. Cui, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 431–434.
- [77] T. Krchová, A. Gálisová, D. Jiráček, P. Hermann, J. Kotek, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 3486–3496.
- [78] P. W. Jolly, G. Wilke, in *Org. Chem. Nickel* (Eds.: P.W. Jolly, G. Wilke), Academic Press, **1975**, pp. 294–381.
- [79] H. J. Passino, *Production of Hydrazine*, **1955**, US2717201 (A).
- [80] T. Morioka, S. Nakatani, Y. Sakamoto, T. Kodama, S. Ogoshi, N. Chatani, M. Tobisu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6666–6671.
- [81] F. D. Greene, J. C. Stowell, W. R. Bergmark, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2254–2262.
- [82] P. Rademacher, in *Sci. Synth. 40b Categ. 5 Compd. One Satur. Carbon Heteroat. Bond*, **2009**, pp. 1133–1210.
- [83] F. A. Neugebauer, H. Fischer, R. Siegel, C. Krieger, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3461–3481.
- [84] A. Blond, P. Dockerty, R. Álvarez, S. Turcaud, T. Lecourt, L. Micouin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12236–12242.
- [85] M. S. Santos, A. Nortcliffe, W. Lewis, T. D. Bradshaw, C. J. Moody, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 8325–8330.
- [86] H. Zimmer, L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3856–3857.
- [87] V. Stimson, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 126.
- [88] E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14355–14368.
- [89] T. Srinivasa Rao, P. S. Pandey, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3121–3127.
- [90] S. Mallakpour, Z. Rafiee, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1927–1934.
- [91] H.-M. Kang, Y.-K. Lim, I.-J. Shin, H.-Y. Kim, C.-G. Cho, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2047–2050.
- [92] H. Dahn, P. Zoller, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 1348–1358.
- [93] G. Godin, P. Compain, O. R. Martin, *Synlett* **2003**, 2065–2067.
- [94] N. Hashimoto, T. Funatomi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2214–2223.
- [95] H. Yang, Y. Li, R. Lin, Z. Ouyang, M. Han, L. Zhu, S. Chen, X. Zhou, Z.-X. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 5129–5138.
- [96] F. Kleinbeck, G. J. Fettes, L. D. Fader, E. M. Carreira, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 3598–3610.

Chapitre 2 - Les Tétrazolidinones

Chapitre 3 – Étude des systèmes polyazotés en électrochimie

Chapitre 3 - Étude des systèmes polyazotés en électrochimie

CHAPITRE 3 – ETUDE DES SYSTEMES POLYAZOTES EN ELECTROCHIMIE	77
I. BIBLIOGRAPHIE	82
I.1. Vers le radical azoté	82
I.1.A. Formation de liaisons N-N à partir d'un radical aminyle ou iminyle.....	82
I.1.B. Formation de tétrazanes / tétrazènes	86
I.1.C. Formation de liaisons N-N en passant par un radical amidyle.....	87
I.2. Electro-déprotection	89
II. STRATEGIE DU LABORATOIRE	90
III. ETUDE ELECTROCHIMIQUE -TRAVAUX THESE	91
III.1. Voltampérométrie Cyclique des polyazanes	91
III.1.A. Agrafe carbonée	93
III.1.B. Agrafe soufrée	94
III.2. Electrolyses	95
III.2.A. Méthode de Waldvogel	95
III.2.B. Méthode de Guo	98
III.3. Voltampérométrie Cyclique de polyazane par la voie de Stahl	99
III.3.A. Voltampérométrie Cyclique en présence d'une base	99
III.3.B. Voltampérométrie cyclique par usage d'un sel halogéné.....	104
III.3.C. Voltampérométrie cyclique par usage d'un complexe de cuivre	108
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	111
V. PARTIE EXPERIMENTALE	112
V.1. PROTOCOLE ALKYLATION	112
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'accès aux tétrazolidinone est complexe et dépendant des groupements protecteurs en α et en β , mais aussi des atomes présents dans la structure. La création de liaisons N-N par voie électrochimique permettrait de s'affranchir des réactions secondaires liées aux conditions basiques et d'augmenter la sélectivité. La formation de tétrazolidinones par cyclisation des précurseurs possédant l'agrafe carbonyle ou sulfone est abordée dans ce chapitre.

L'étude de cette réactivité paraît particulièrement intéressante puisqu'il s'agit d'une réaction validée par des méthodes chimiques (voir chapitres 2 et 4). Elle sera donc facilitée par la connaissance des produits de la réaction et de leur caractérisation par diverses méthodes analytiques. L'objectif *in fine* est également d'étendre cette étude à la cyclisation de substrats pour lesquels aucune voie chimique n'a été développée pour le moment.

L'électrochimie est une méthode de synthèse durable dont l'intérêt est en plein essor. En effet c'est une méthode douce de synthèse efficace amenant des réactions sélectives oxydantes ou réductrices en utilisant comme réactif des électrons.

Une cellule électrochimique (Figure III. 1) utilisée lors d'analyses de voltampérométrie cyclique ou d'électrolyses à potentiel contrôlé possède une source d'énergie (potentiostat) connectée à trois électrodes (Travail, Contre électrode et référence). Le potentiel/courant appliqué sur l'électrode de travail permet de changer le comportement de l'électrode en Anode ou en Cathode en fonction de la polarité appliquée. La contre-électrode permet au courant de circuler au sein de la cellule. L'électrode de référence permet de contrôler le potentiel appliqué sur l'électrode de travail. L'électrolyte doit avoir une concentration au minimum 100 fois supérieure à celle du substrat étudié pour véhiculer la charge à travers la cellule électrochimique. Le solvant choisi doit avoir une constante diélectrique suffisamment haute pour permettre l'ionisation de l'électrolyte. Différents mélanges d'électrolytes et solvants sont possibles afin d'avoir des fenêtres de potentiels variées (exemples : $\text{CH}_3\text{CN}/\text{NEt}_4\text{PF}_6$ (-2.5V à 3V) ou $\text{CH}_3\text{CN}/\text{LiClO}_4$ (-3V à 2,5V)). Dans la zone de potentiel du substrat étudié (réduction et/ou oxydation), le système électrolytique ne doit pas être électrochimiquement actif. Un inertage de la surface de l'électrode est nécessaire par barbotage d'argon afin d'éliminer toute trace d'oxygène dans le milieu.

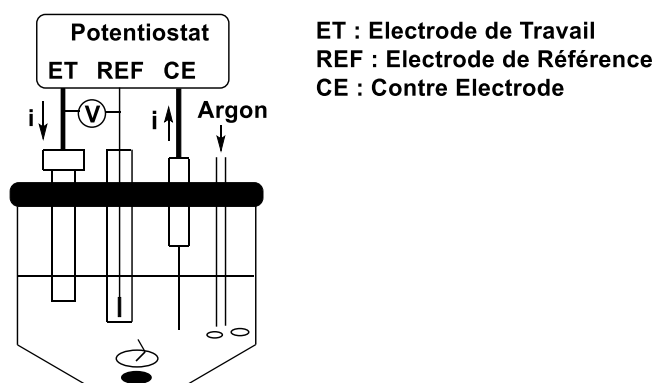


Figure III. 1 Cellule électrochimique utilisée pour les voltampérométries cycliques

I. Bibliographie

La voltampérométrie cyclique est utilisée pour déterminer les potentiels d'oxydation ou de réduction du substrat étudié, voire des produits résultant de l'oxydation ou de la réduction de ce substrat. A partir de ces données, on peut alors envisager des synthèses par voie électrochimique (électrolyses). Lors des électrolyses, la source de courant induit un déplacement des électrons de la cathode vers l'anode. L'anode souvent associée au signe (+) est l'électrode donnant les électrons, elle permet des réactions d'oxydation. La cathode quant à elle est associée au signe (-) et permet d'accepter des électrons devenant une électrode réductrice. Le choix des différents paramètres est suggéré par différents guides qui permettent aux organiciens de comprendre les réactivités de l'électrochimie.^[1-3] Les conditions électrochimiques ont permis de proposer de nouvelles voies de synthèse, par exemple pour la Dixiamycin B (Schéma III. 1).^[4]

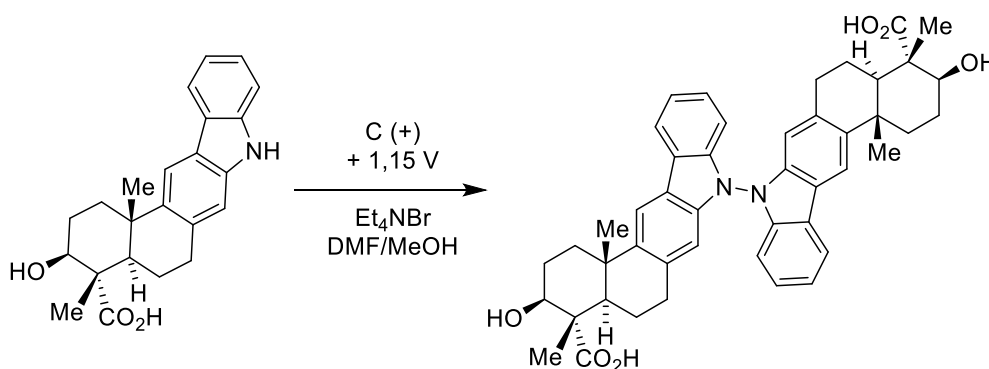


Schéma III. 1 Synthèse de la Dixiamycin B par électrolyse

I.1. Vers le radical azoté

La chimie radicalaire est largement développée et décrite pour la formation de liaisons C-N. Elle est moins répandue pour la formation de liaisons N-N, mais de très récents papiers démontrent la possibilité de former cette liaison par dimérisation radicalaire.^[5] Cette voie d'accès à des structures cycliques ou linéaires de type hydrazine est dépendante des groupements branchés sur l'azote. La présence d'un groupement aromatique proche de l'azote sur lequel on souhaite créer le radical semble primordiale pour qu'une réactivité ait lieu. Ainsi, différentes approches électrochimiques permettant d'atteindre ce type de liaison (N-N)_x sont référencées dans la littérature, et se différencient par l'utilisation de divers radicaux.

I.1.A. Formation de liaisons N-N à partir d'un radical aminyle ou iminyle

L'équipe de Wendt a étudié la formation de liaisons N-N par oxydation d'amines primaires et secondaires par le passage par un radical aminyle (Schéma III. 2). Les auteurs démontrent l'importance des groupements alkyles et du nombre de substituants sur l'amine, qui orientent la réaction, soit vers la formation d'une hydrazine, soit vers celle d'un azo par suroxydation. L'usage d'une amine secondaire conduit à une hydrazine avec un rendement de 38%, tandis qu'une amine primaire conduit à l'azo correspondant avec un rendement de 33%.^[6]

Chapitre 3 - Étude des systèmes polyazotés en électrochimie

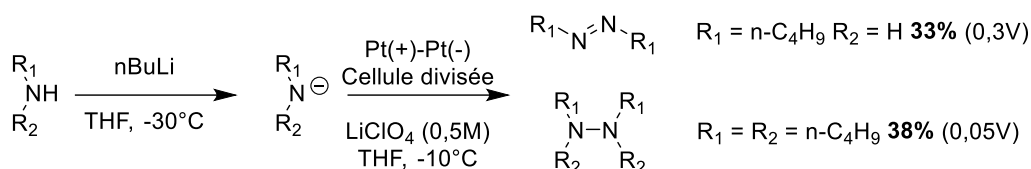


Schéma III. 2 Formation d'azo ou d'hydrazine par oxydation électrochimique d'amines primaires ou secondaires

De plus, il est possible de jouer sur la sélectivité de la réaction d'oxydation d'une amine secondaire aromatique combinant l'effet captodatif et de délocalisation. En modifiant les conditions d'électrolyse (Electrodes/Solvants/Electrolyte), il est possible d'orienter la réaction vers la formation d'une liaison C-N ou d'une liaison N-N (Schéma III. 3).^[7,8]

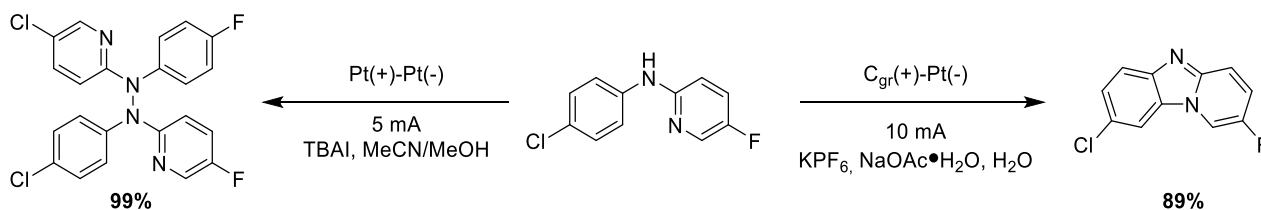
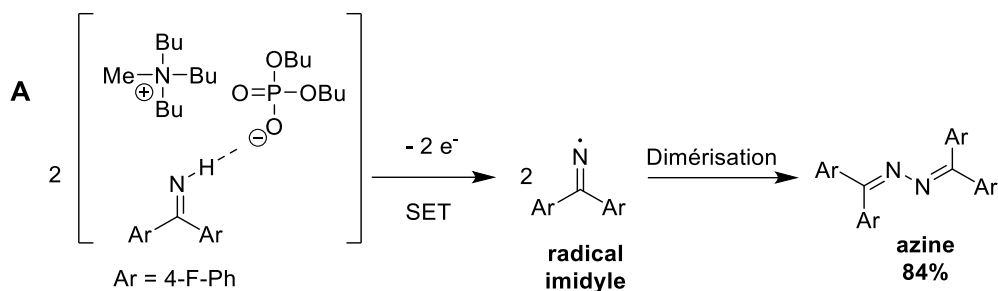


Schéma III. 3 Formation liaison N-N ou C-N par électrolyse

La formation d'une hydrazine par le passage par une azine a été décrite par l'équipe de Stahl par électrochimie selon trois voies, en utilisant une anode de graphite et une cathode de platine.^[9]

La première voie est un transfert couplé d'électrons et de protons (PCET = Proton Coupled Electron Transfert) du substrat étudié. Le composé présente en Voltammétrie Cyclique un potentiel d'oxydation vers 1,6V (*vs* Fc⁺/Fc). La CV de l'imine en présence de la base phosphate (base de Brønsted) donne des vagues d'oxydation à des potentiels plus négatifs que l'imine seule. La liaison hydrogène présente entre le phosphate et l'imine, ainsi que la déprotonation facilitent l'oxydation. La base phosphate permet l'accès à l'azine par dimérisation du radical iminyle avec un rendement de 84% (Schéma III. 4).



B: Cyclic Voltammetry of Imine with and without Phosphate

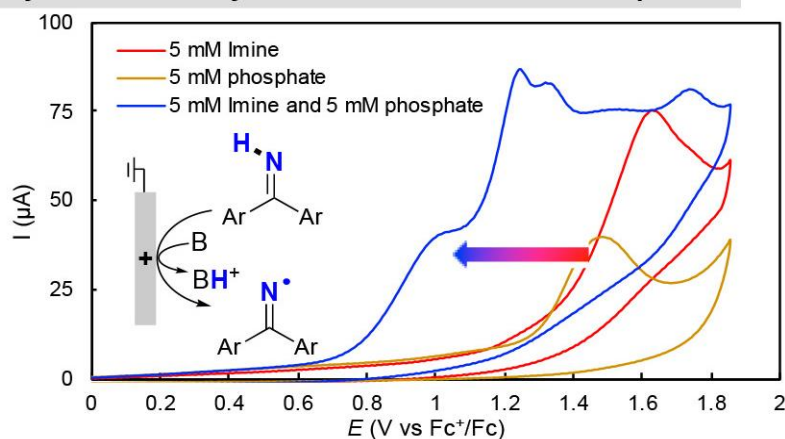


Schéma III. 4 Formation d'azine par PCET

Deux autres voies d'accès à l'azine sont possibles *via* l'utilisation d'un produit intermédiaire d'électrolyse (médiateur rédox). Un médiateur redox est utilisé en oxydation et/ou réduction pour des composés organiques réagissant faiblement sur l'électrode de surface (haut surpotentiel). L'intermédiaire red/ox du médiateur produit à la surface de l'électrode réagit avec le substrat en solution (Figure III. 2). Le médiateur est ensuite régénéré continuellement par électrolyse. Le transfert d'électron direct au substrat est thermodynamiquement possible mais cinétiquement défavorisé à l'électrode de surface. Cette régénération du médiateur implique une augmentation de la concentration du composé régénéré, cela est visible en analyse de Voltammétrie Cyclique par une perte de réversibilité ainsi qu'une augmentation importante du courant.

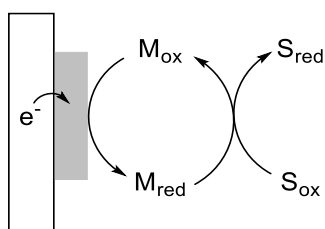
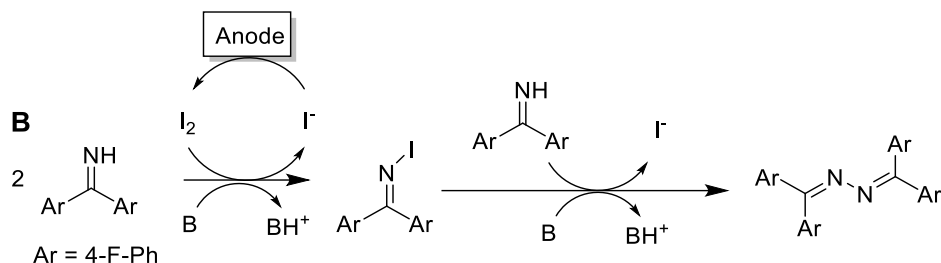


Figure III. 2 Transfert d'électron redox d'un Médiateur (M) sur un Substrat (S)

L'utilisation d'iodure comme médiateur redox de l'oxydation d'imines donne deux espèces par oxydation à l'Anode. La première oxydation est $3I^-/I_3^-$ puis une deuxième oxydation donne $2I_3^-/3I_2$. L'un des deux substrats vient réagir avec le composé (imine) pour former une liaison N-I. Les auteurs démontrent par analyse de voltampérométrie que le réactif réagit avec le médiateur redox I_3^- , ce qui s'accompagne d'une augmentation de l'intensité de la vague redox qui est irréversible. Il permet d'obtenir l'azine avec un rendement de 86% (B, Schéma III. 5).



B: Cyclic Voltammetry of Iodide w/wo Imine

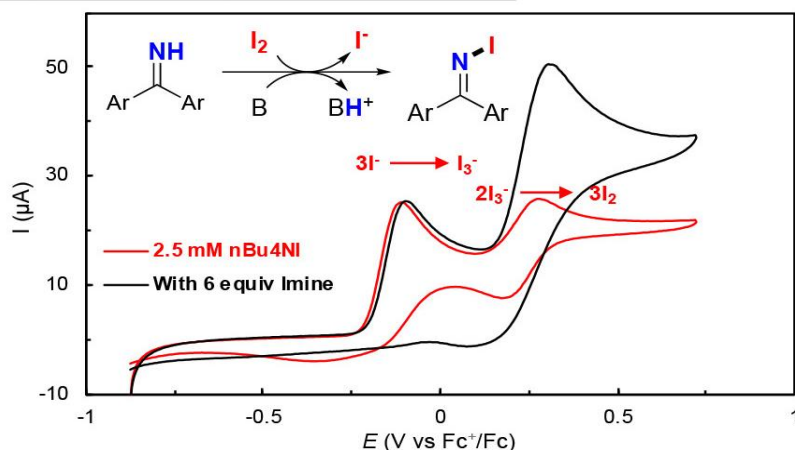
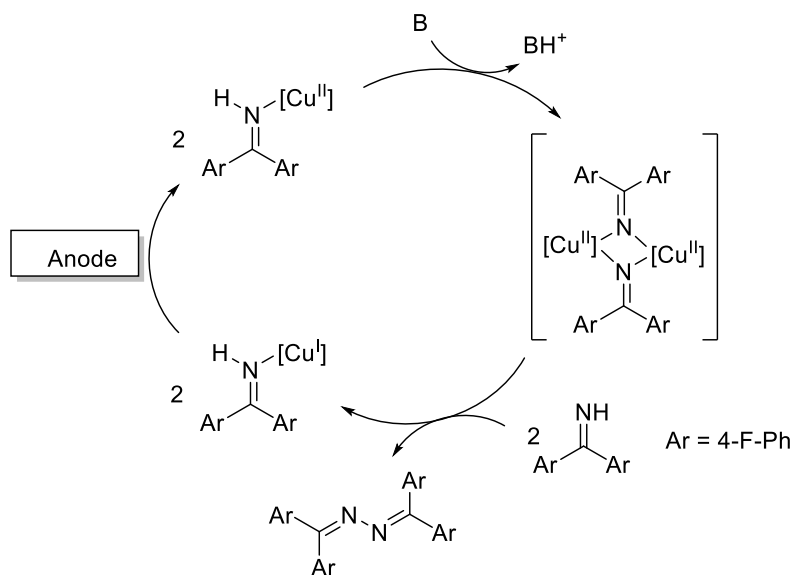


Schéma III. 5 Formation de l'azine par l'usage d'un médiateur d'iode

Le cuivre de degré d'oxydation I peut aussi être utilisé comme médiateur afin d'atteindre le composé souhaité. Il est oxydé en cuivre II par l'anode et donne accès à l'azine *via* une élimination réductrice d'un état intermédiaire de cuivre II (Schéma III. 6).



B: Cyclic Voltammetry of Cu(I) w/wo Imine

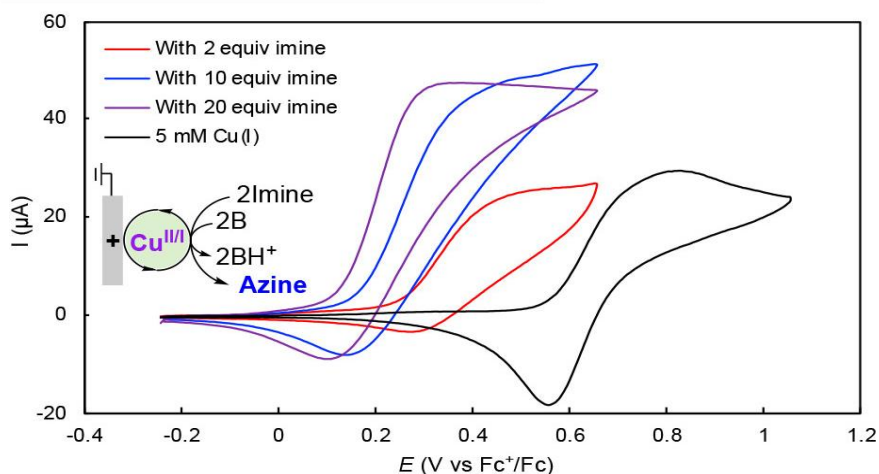


Schéma III. 6 Formation de l'azine par l'usage d'un médiateur rédox de type complexe de Cuivre I

I.1.B. Formation de tétrazanes / tétrazènes

La formation de liaisons N-N de polyazanes possédant jusqu'à 4 atomes d'azote est possible, par exemple par dimérisation d'hydrazines. L'équipe de Cauquis a démontré par voltampérométrie cyclique dans l'acétonitrile la réactivité de différentes hydrazines dans des milieux neutres, acides et basiques (Schéma III. 7). Les hydrazines comportant des groupements aromatiques permettent par voie acide (acide perchlorique) d'obtenir une vague d'oxydation correspondant à la formation du cation diazénium (stable en voie acide).^[10,11] La voie basique (lutidine/pyridine) comporte quant à elle deux vagues d'oxydation dont la première est attribuée à la formation du tétrazène. Le tétrazène n'étant stable qu'en conditions basiques, la présence de proton contribue à sa dégradation. L'hydrazine UDMH ne permet pas, en conditions acides, (acide acétique) la formation du cation diazénium du fait de sa basicité plus élevée que celle de son analogue aromatique. Les conditions basiques amènent à la formation du TMTZ qui a pu être identifié par comparaison de deuxième vague d'oxydation avec celle du TMTZ préparé par voie chimique. Le TMTZ ne peut être formé qu'en conditions basiques. Aucune vague d'oxydation en conditions acides n'est observée dans ce dernier cas.^[12]

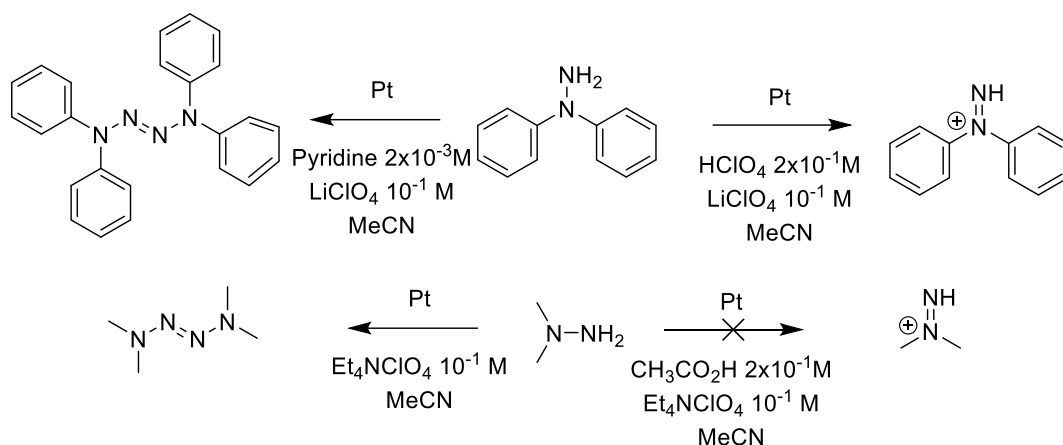


Schéma III. 7 Oxydation sur électrode tournante de platine d'hydrazines en conditions acides ou basiques

L'équipe de Nasier et al. a démontré la dimérisation de N-alkoxyamide par utilisation d'électrodes de platines (Anode/Cathode) dans le mélange MeCN/MeOH (1/1).^[13] L'étude de voltampérométrie de tels substrats comme le N-Ethoxybenzamide montre deux vagues d'oxydation. La première vague de potentiel d'une valeur de 2,59V peut être reliée à la formation d'un radical, et la deuxième vague correspondant à une oxydation en cation à un potentiel d'une valeur de 3,14V. La dimérisation est faite en conditions de potentiel constant. Le mécanisme proposé est le passage par deux substrats en N-radical par oxydation à l'anode puis une dimérisation. Ils obtiennent de très bon rendement comme pour la dimérisation de la N-Ethoxybenzamide avec un rendement de 80% (Schéma III. 8).

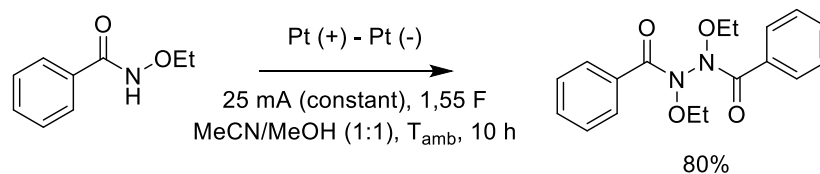


Schéma III. 8 Dimérisation de N-alkoxyamide

I.1.C. Formation de liaisons N-N en passant par un radical amidyle

Le radical amidyle permet d'accéder à des liaisons C-N mais aussi à des liaisons N-N. La réaction d'oxydation d'une hydrazine tri-substituée dérivée de l'UDMH en passant par un radical amidyle a été étudiée en 1990 par l'équipe de Fuchigami. Elle démontre l'importance d'une protection de type carbonyle sur l'UDMH afin de ne pas former le tétrazène. Le groupement branché sur le carbonyle est un paramètre important. Ainsi un groupement aromatique permet une plus grande stabilité du radical amidyle formé donnant lieu à une augmentation de 20% du rendement en comparaison de son homologue méthylé (Schéma III. 9).^[14]

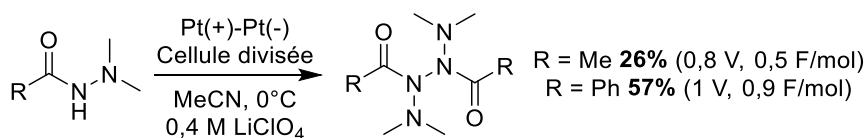


Schéma III. 9 Dimérisation d'hydrazines vers la formation d'un tétrazane

La réactivité de dimérisation de ce radical vers des structures de type hydrazine a été étudiée par l'équipe de Waldvogel. Une série de molécules hétérocycliques de type pyrazolidine a pu être obtenue avec de très bons rendements (Schéma III. 10)^[15]. L'hypothèse d'un mécanisme par deux voies après la formation du premier radical a été suggérée.^[16]

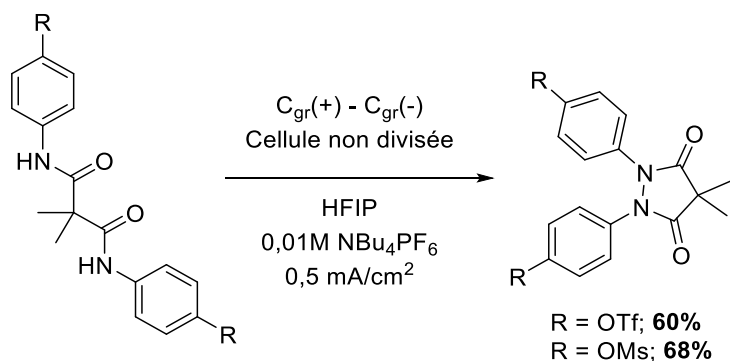


Schéma III. 10 Synthèse de pyrazolidines par électrochimie

L'accès au premier radical amidyle se fait par un transfert d'électron amenant à un radical cation. Cette étape est suivie d'une déprotonation par le solvant réduit à la cathode (alcoolate). Suite à la génération de ce radical, deux voies sont supposées et dépendent du groupement aromatique : soit la formation du même radical amidyle par la méthodologie vue précédemment sur le deuxième azote (voie di amidyle), soit le premier radical amidyle subit une deuxième oxydation sur le même azote, l'amenant vers le cation (voie cationique) pour les groupements aromatiques enrichis (Schéma III. 11).

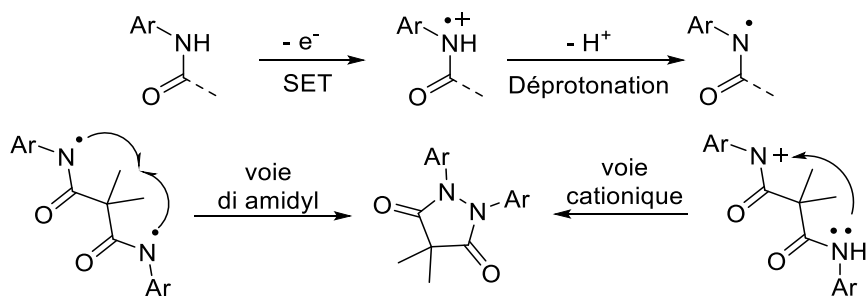


Schéma III. 11 Mécanisme supposé pour la formation de liaisons N-N via un radical amidyle

Le solvant fluoré HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropan-2-ol) a montré une amélioration du rendement en électrochimie. Il permet de stabiliser et de prolonger la durée de vie des radicaux en conséquence de sa capacité à établir des liaisons hydrogène (caractère électroattracteur des groupes trifluorométhyles), à sa faible nucléophilie (oxygène de plus faible densité électronique du fait des groupements électroattracteurs trifluorométhyles) et aux domaines de polarité ambivalente de l'HFIP, pouvant former des phases micro-hétérogènes polaires et non polaires.^[17]

Le même groupe de recherche a mis au point une année plus tard une méthode alternative à la synthèse de phthalazin-1,4-diones par voie intramoléculaire. Cette stratégie permet de moduler les groupements aromatiques de différentes phthalimides et d'obtenir des rendements compris entre 34% et 89% (Schéma III. 12). Il est montré que l'utilisation de groupements halogénés en position para permet d'augmenter le rendement par stabilisation

du radical. Les composés alkyl amide sont décrits comme non réactifs en conséquence d'un manque de stabilisation du radical et du potentiel d'oxydation élevé.^[18]

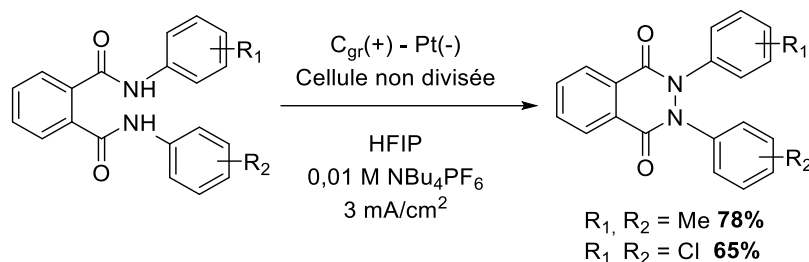


Schéma III. 12 Synthèse de phthalazin-1,4-diones par électrochimie

I.2. Electro-déprotection

La voie électrochimique permet d'accéder à de nouvelles synthèses mais aussi d'avoir de nouvelles conditions de déprotection de certains groupements difficiles à ôter par voie chimique.

Par exemple, des groupements méthyles sont déprotégeables par voie électrochimique notamment sur les amines tertiaires.^[19] Cependant certains groupements protecteurs demandent parfois des potentiels d'oxydation élevés. Afin d'éviter une suroxydation comme montré précédemment, l'usage de médiateurs catalytiques permet de transférer l'électron au composé souhaité par exemple le TEMPO (Schéma III. 13).

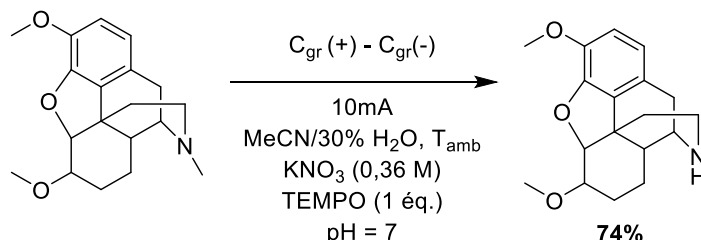


Schéma III. 13 N Déprotection d'un groupement alkyle par électrolyse en présence du médiateur TEMPO

Une étude montre que de nombreux groupements protecteurs comme le benzyle et le tosylo sur des azotes, oxygène ou soufre sont déprotégeables par cette voie en réduction, sans utilisation de médiateur (Schéma III. 14).^[20,21]

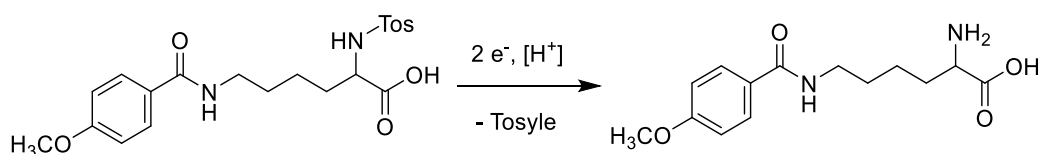


Schéma III. 14 Déprotection d'un groupement tosylo par voie électrochimique

II. Stratégie du laboratoire

La stratégie du laboratoire se base sur les travaux de Waldvogel décrits précédemment permettant de former des liaisons N-N. Elle consiste en la création d'une liaison N-N simple permettant d'accéder aux cycles tetrazolidinones synthétisés au laboratoire en passant par un radical amidyle en présence d'HFIP. L'objectif pour accéder à ces structures est d'étudier les potentiels redox par Voltammétrie Cyclique des composés bis-hydrazine afin de déterminer les meilleures conditions permettant d'atteindre ces composés par électrolyse (Schéma III. 15).

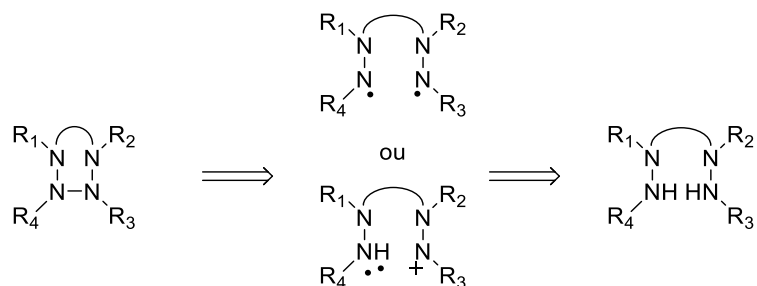


Schéma III. 15 Stratégie pour la création de liaisons N-N par électrochimie : rétro-synthèse envisagée

III. Etude électrochimique -Travaux thèse

III.1. Voltampérométrie Cyclique des polyazanes

De façon à mieux comprendre les propriétés des polyazanes linéaires et cycliques synthétisés au laboratoire, les potentiels d'oxydation (E) de chaque composé ont été déterminés par voltampérométrie cyclique. Pour cela trois électrodes ont été utilisées : une électrode de travail de platine ou de carbone vitreux, une contre électrode en fil de platine et une électrode de référence d'argent (Ag/Ag⁺). La solution d'électrolyte est composée d'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium dans de l'acétonitrile d'une concentration de 0,1M (Figure III. 3 et Figure III. 4).

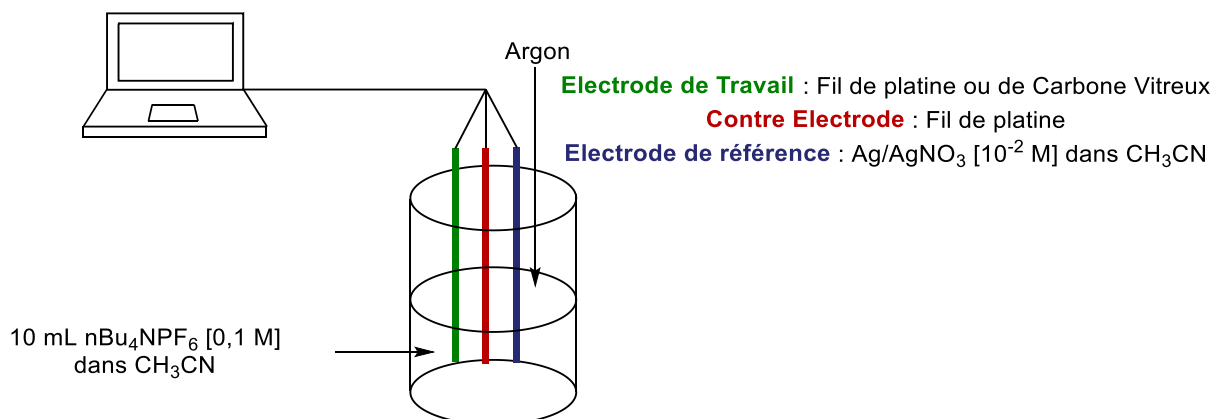


Figure III. 3 Conditions de mesure des potentiels d'oxydation



Figure III. 4 Photographie du montage expérimental

Dans un premier temps, des polyazanes linéaires synthétisés au laboratoire au cours de précédents travaux ont été étudiés afin de connaître leurs potentiels d'oxydation. Nous avons choisi deux précurseurs de triaziridine ou de tétrazétidine connus au laboratoire. Un triazane et un tétrazane comprenant des positions terminales NH (Figure III. 5).^[22] Les analyses de Voltammétrie Cyclique ont été faites dans les conditions de Waldvogel en présence d'acétonitrile et/ou d'HFIP. Les conditions de Waldvogel permettant l'obtention de radical amidyle, nous avons souhaité appliquer cette méthodologie aux composés polyazanes. La voltampérométrie cyclique montre deux augmentations d'intensité de courant pour le triazane vers 1 V et 1,93 V. Le tétrazane ne montre qu'une légère augmentation vers 2 V (Figure III. 6). Nous pouvons émettre l'hypothèse que le tétrazane est plus difficilement oxydable à cause du nombre plus élevé d'enchaînements polyazotés. Cette hypothèse est appuyée par les travaux du laboratoire en démontrant que le potentiel d'oxydation augmente avec l'ajout d'azote sur la chaîne. Les hydrazines sont de bons réducteurs tandis que les polyazanes (triazane, tétrazane, pentazane) sont de moins bon réducteurs au fur et à mesure qu'on y ajoute des azotes. Devant les faibles « bosses » de potentiel observées pour le triazane ainsi que pour le tétrazane, nous supposons que les conditions étudiées ne sont pas adaptées aux polyazanes linéaires. Nous nous sommes donc intéressés aux tétrazanes comportant l'agrafe carbonyle et sulfone dont l'étude de cyclisation par voie chimique est décrite dans les chapitres 2 et 4.

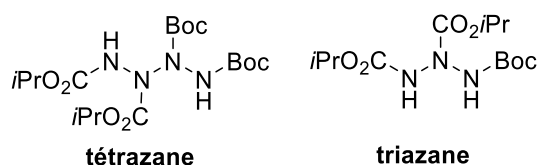


Figure III. 5 Tétrazane et triazane sélectionnés pour les analyses de Voltammétrie Cyclique

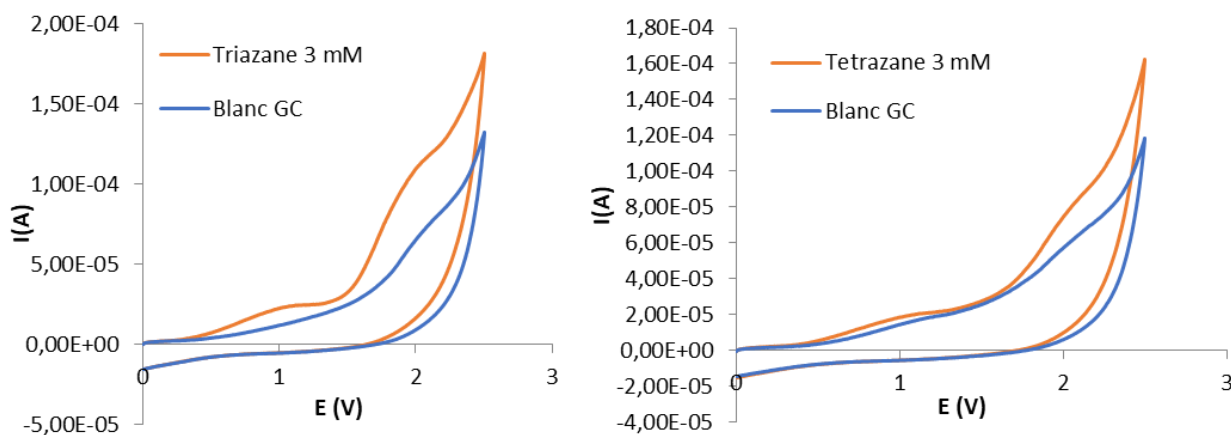


Figure III. 6 Voltammétrie Cyclique du triazane et du tétrazane 3 mM dans MeCN/HFIP (8:2) en présence de NBu_4PF_6 0,1 M à $v = 200 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Ainsi les structures suivantes ont été sélectionnées comme modèles pour cette étude d'électrochimie. La possibilité d'accéder aux composés cyclisés par voie chimique est un atout puisque les produits visés sont également caractérisables par voltampérométrie cyclique en amont de l'étude (Figure III. 7).

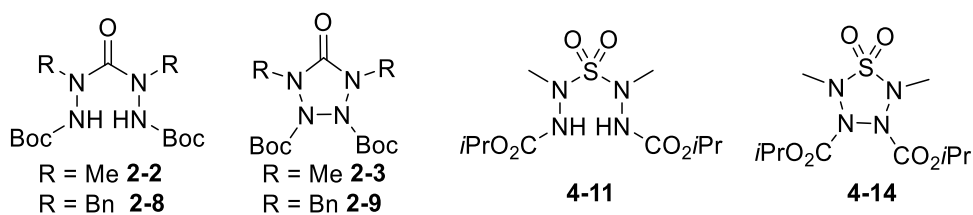
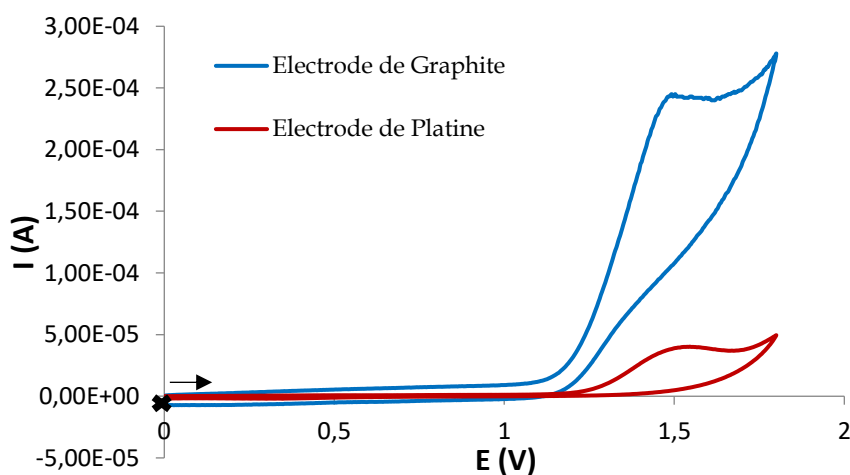


Figure III. 7 Structures polyazane étudiées

III.1.A. Agrafe carbonée

Des premières analyses ont débuté dans les conditions décrites précédemment avec les carbazides **2-2** et **2-8** en utilisant les électrodes de platine et de carbone vitreux. Pour chaque composé, nous observons deux vagues d'oxydation. Cependant, pour le carbazide **2-8**, l'électrode de platine ne nous donne pas des résultats répétables pour le premier potentiel rédox. Nous observons que l'électrode de graphite nous permet d'obtenir une plus grande intensité que l'électrode de platine dans des conditions similaires (Figure III. 8).


 Figure III. 8 Voltampérométrie cyclique du composé **2-8** dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M à $v = 200 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Les potentiels obtenus (Tableau III. 1) nous indiquent que pour l'agrafe carbonée le potentiel rédox des carbazides non cyclique est plus haut que celui de leurs homologues oxydés, les tétrazolidinones. Cette donnée nous informe que lors des tentatives d'oxydation des composés **2-2** et **2-8**, les produits souhaités **2-3** ou **2-9** sont susceptibles de s'oxyder eux aussi dans le milieu réactionnel.

Tableau III. 1 Potentiels d'oxydation mesurés par voltampérométrie cyclique dans l'acétonitrile

Composé	Vague oxydation 1	Vague oxydation 2
Composé 2-2	1,59 V (GC) / 1,87 V (Pt)	1,98 V (GC)
Composé 2-3	1,34 V (GC) / 1,38 V (Pt)	2,39 V (GC) / 2,39 V (Pt)
Composé 2-8	1,56 V (GC) / 1,55 V (Pt)	2,31 V (GC)
Composé 2-9	1,40 V (GC) / 1,38 V (Pt)	2,33 V (GC) / 2,37 V (Pt)

Les conditions décrites par Waldvogel font intervenir l'acétonitrile et l'HFIP comme solvants.^[18,23] Différentes Voltammétries Cycliques ont été faites afin d'étudier l'influence de cet alcool fluoré sur le potentiel d'oxydation. Le mélange acétonitrile/HFIP (8/2) n'apporte pas de changement majeur sur les potentiels d'oxydation avec l'électrode de carbone vitreux pour les composés avec l'agrafe carbonée. Cependant, concernant l'électrode de platine, nous observons un deuxième potentiel d'oxydation pour le composé **2-2**, d'une valeur d'environ 2,10 V.

Cependant lorsque l'HFIP est utilisé comme seul solvant il est observé une augmentation d'intensité dans la gamme de courant comprise entre 1,8V et 2V pour le composé **2-8** mais aucun potentiel n'est précisément exploitable en raison de l'absence de vague d'oxydation bien définie. Le composé **2-9** montre une augmentation du potentiel d'oxydation pour la première oxydation en comparaison de l'acétonitrile seul mais les vagues d'oxydation ne nous semblent pas clairement définies en comparaison de l'acétonitrile seul. Une gamme de potentiel de première oxydation semble se définir entre 1,70 V et 1,90 V. Un deuxième potentiel semble apparaître à un seuil d'une valeur de 2,38 V (Figure III. 9).

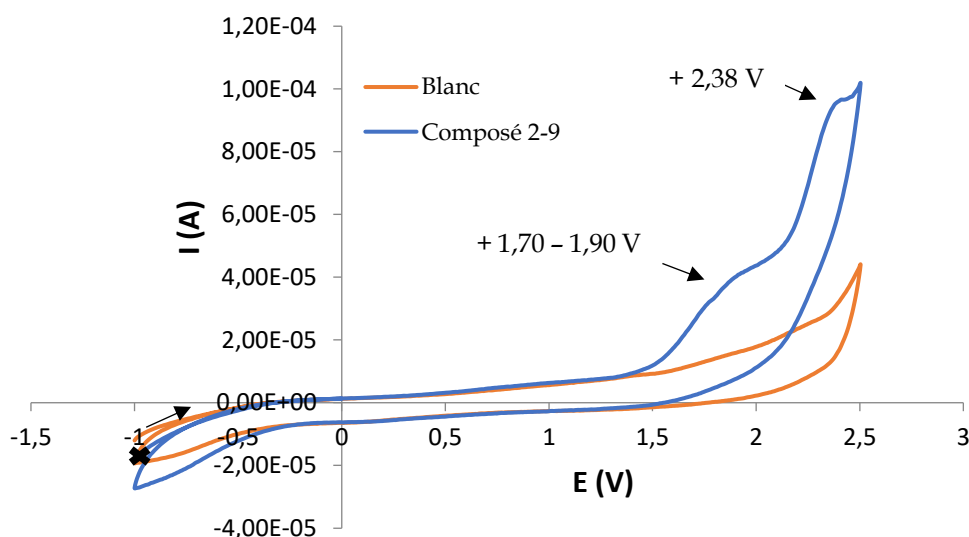


Figure III. 9 Voltammétrie Cyclique du composé 2-9 sur carbone vitreux dans l'HFIP en présence de NBu_4PF_6 0,1M à $v = 200$ mV/s, T_{amb}

Les différentes analyses contenant de l'HFIP conduisent à des courbes de potentiel très aplaties et ne nous semblent pas définir de valeurs suffisamment précises en comparaison de l'acétonitrile. Nous supposons donc que les conditions d'oxydation décrites par Waldvogel utilisant un solvant polaire fluoré ne semblent pas applicables pour des bis-hydrazines.

III.1.B. Agrafe soufrée

L'analyse du composé avec l'agrafe soufrée nous donne pour information que le précurseur est plus facilement oxydable que la thiatétrazolidine. Nous n'observons qu'un seul potentiel d'oxydation élevé pour les composés **4-11** et **4-14** (Figure III. 10). En comparaison avec l'agrafe CO nous supposons que les conditions d'oxydation vont dans le sens de la stratégie souhaitée en oxydant le précurseur avant le composé cyclisé. Les valeurs des potentiels d'oxydation sont cependant élevées et proches l'une de l'autre. L'approche par voie électrochimique semble donc peu adaptée. Il faut abaisser sélectivement le potentiel du précurseur ce qui permettrait d'atteindre le composé **4-14** dans des conditions douces.

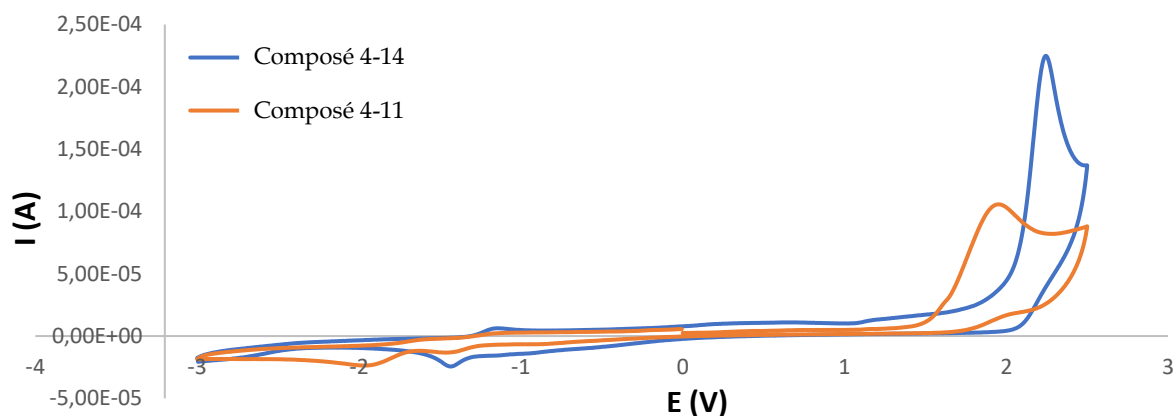


Figure III. 10 Voltampérométrie cyclique des composés 4-11 et 4-14 3 mM dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M à $v = 200$ mV/s, T_{amb}

Les composés sulfonyles aromatiques (sulfonylbenzene ou tosylye, voir I.2) sont déprotégeables par réduction, cependant les substrats étudiés ne possèdent pas de groupement aromatique proche et donc ne devraient pas être réduits. Nous avons tout de même analysé le composé **4-14** dans les conditions de Voltammétrie Cyclique étudiées précédemment en réduction entre 0 et -3 V. Aucune vague de réduction n'est observée. Les groupements protecteurs sur l'azote en α de l'agrafe sont alkyles et ne stabilisent pas assez le radical pour favoriser la déprotection électrochimique d'une agrafe SO_2 .

III.2. Electrolyses

III.2.A. Méthode de Waldvogel

a. Oxydation du composé benzylé

Nous avons basé notre étude des composés tétrazolidinones sur la méthode décrite par Waldvogel pour l'obtention d'hydrazines. Les électrolyses ont été réalisées en utilisant le dispositif Electrasyn de la marque IKA, en mono ou en carrousel (Figure III. 11).



Figure III. 11 Electrolyses avec ElectraSyn 2.0

Différentes électrolyses ont été réalisées au moyen d'une anode de graphite et d'une cathode de platine en cellule non divisée, en faisant passer un courant de 5 mA pour un total de 2 faradays par mole de substrat (Schéma III. 16). La stratégie de formation de liaison $N_\beta-N_\beta$ que nous supposons la plus plausible est le passage par deux radicaux au même moment en intramoléculaire. Cette stratégie implique donc l'usage de 2 faradays afin d'oxyder les deux

hydrazines simultanément. Les essais ont été effectués dans un mélange MeCN/HFIP ou dans le HFIP pur (Tableau III. 2). Dans ces conditions, la base est produite in situ par réduction électrochimique du HFIP vers son alcoolate.

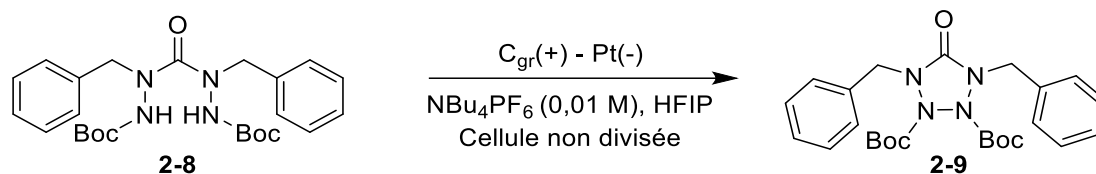
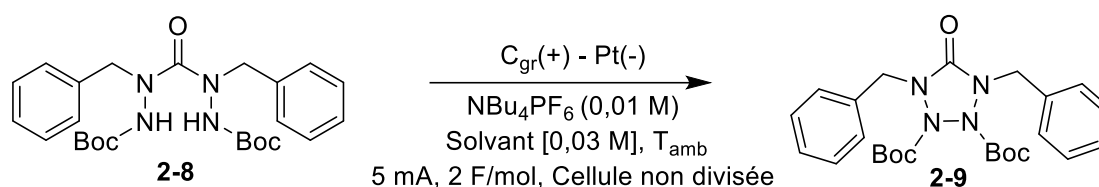


Schéma III. 16 Voie de synthèse par électrolyse selon la méthode de Waldvogel

Une méthode de dosage par HPLC a été mise au point au laboratoire, permettant de doser in situ et simultanément le produit cyclisé et son précurseur non cyclisé à la fin de la réaction et ainsi de déterminer la conversion et le rendement. (Tableau III. 2).

Tableau III. 2 Electrolyse du composé 2-8 dans les conditions de Waldvogel.



Expérience	Solvant	Composé 2-8 [a]	Composé 2-9 [b]
1	MeCN/HFIP (8/2)	58%	2%
2	MeCN/HFIP (5/5)	59%	3%
3	HFIP	32%	8%

[a] pourcentage restant du composé 2-8, [b] rendement en composé 2-9 en présence d'autres espèces

La tétrazolidinone benzyle a pu être détectée dans tous les cas, mais avec un faible rendement. Les nombreux signaux observés en HPLC montrent la présence de nombreux sous-produits qui n'ont pas pu être identifiés. Malgré cette importante dégradation, le réactif de départ reste fortement majoritaire dans le cas de l'utilisation du mélange MeCN/HFIP. En présence d'HFIP pur, sa consommation ainsi que la dégradation sont plus importantes. D'après ces résultats nous supposons que les conditions sélectionnées ne sont pas adaptées pour le composé 2-8.

b. Oxydation du composé méthylé

Le composé 2-2 a été étudié en électrolyse en présence de différents mélanges de solvants MeCN/HFIP (Schéma III. 17). Cela nous permet d'étudier l'influence du groupement en alpha sur la formation du radical amidyle.

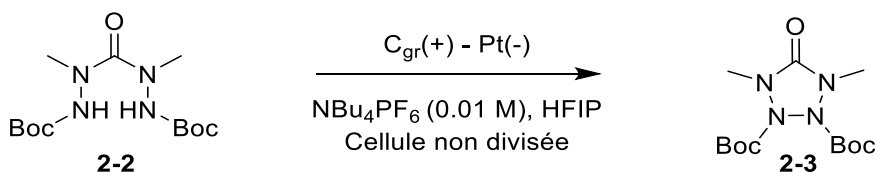
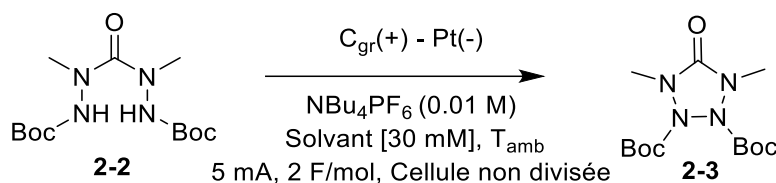


Schéma III. 17 Voie de synthèse par électrolyse, méthode de Waldvogel

Les électrolyses ont été réalisées dans différentes conditions, en faisant varier la proportion de HFIP dans le solvant (Tableau III. 3).

Tableau III. 3 Electrolyse du composé 2-2 dans les conditions de Waldvogel.



Expérience	Solvant	Composé 2-2 [a]	Composé 2-3 [a]
1	MeCN/HFIP (8/2)	40%	-
2	MeCN/HFIP (5/5)	[b]	-
3	MeCN/HFIP (2/8)	[b]	-
4	HFIP	-	-

[a] : Rendement estimé par HPLC-MS, non isolé. [b] signal détecté

Nous observons une consommation partielle du réactif de départ dans le mélange MeCN/HFIP (8/2). Lorsque la quantité d'HFIP est augmentée, le composé **2-2** est détecté uniquement sous forme de traces. La conversion du réactif est donc plus importante que dans le cas du composé benzylé. Cependant, aucun composé cyclique n'a été détecté en HPLC-MS.

De plus, il a été observé que les électrolyses rendent le milieu réactionnel jaunâtre quand l'HFIP est majoritaire. Cette teinte pourrait s'expliquer par la présence plus importante d'alcoolate dans le milieu ou par l'apparition de sous-produits suite à une forte dégradation du milieu réactionnel après oxydation du composé **2-2** (Figure III. 12).

Ces résultats montrent que la présence d'un groupement méthyle en α est encore plus défavorable que celle d'un groupement benzyle. Nous émettons l'hypothèse que la formation de la liaison $N_\beta-N_\beta$ par électrolyse est dépendante du groupement en α et β . Malgré une conversion plus importante du réactif de départ, celui-ci semble majoritairement dégradé et la formation de la tétrazolidinone méthyle n'est pas possible dans les conditions de Waldvogel.



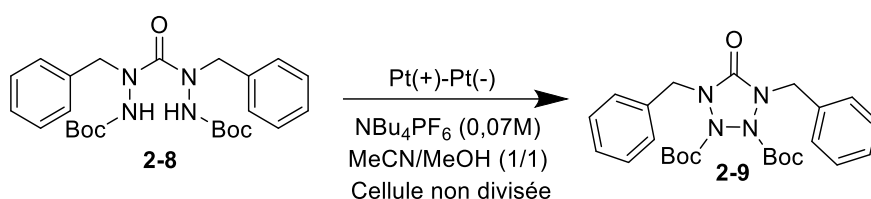
Figure III. 12 Electrolyse du composé 2-2 en présence d'un mélange de solvant à 25°C. Solvant de gauche à droite : MeCN/HFIP (8/2), MeCN/HFIP (5/5), MeCN/HFIP (2/8), HFIP.

En conclusion, les conditions étudiées au laboratoire en s'appuyant sur celles décrites par Waldvogel ne semblent pas propices à une formation de radical amidyle d'hydrazine. Une optimisation des conditions d'électrolyses (concentration de l'électrolyte, changement électrolyte et de courant) sera étudiée au laboratoire. Waldvogel décrit cette réactivité sur des amides aromatiques qui sont des composés plus riches que les composés **2-2** et **2-3** dont l'azote est appauvri par le groupement Boc en β . La présence de groupements aromatiques sur l'azote semble nécessaire pour que le radical formé soit stabilisé. L'utilisation de carbazides comportant un groupement aromatique en β ne semblait pas adaptée à la cyclisation par voie chimique, et n'a pas été envisagée en vue d'atteindre notre cible finale N_4H_4 . Cependant, il serait intéressant d'étudier la réactivité par électrochimie de carbazides comportant un groupement protecteur amide en β .

III.2.B. Méthode de Guo

Les conditions décrites par l'équipe de Guo se rapprochent de celles utilisées par voie chimique. Elles utilisent une plus grande concentration de l'électrolyte et le méthanol comme co-solvant afin de permettre la formation de la base alcoolate in situ. Différentes électrolyses ont été menées en étudiant l'influence de l'intensité, du nombre de faraday et l'usage d'une base (Tableau III. 4).

Tableau III. 4 Electrolyses du carbazide 2-8 via la méthode de Guo et al.



Entrée	Base	Intensité mA	Nombre Faraday/mol	Composé 2-8 [a]	Composé 2-9 [a]
1	-	1	2	74%	1%
2	-	5	2	38%	1%
3	K_2CO_3 (3 éq.)	1	2	14%	-
4	-	1	4	82%	0,3%
5	-	2	4	50%	1,1%

[a] : Rendement estimé par HPLC-MS, non isolé.

Les conditions décrites utilisant 1 mA en présence de 2 F/mol amène à la consommation de seulement 30% du carbazide **2-8**. Des traces du composé **2-9** sont détectées en HPLC avec un signal bien défini et une faible quantité de sous-produits. L'augmentation de l'intensité conduit à une consommation plus importante du réactif de départ mais aucune augmentation de la quantité de **2-9** n'est observée. L'augmentation du nombre de Faradays ne permet pas une meilleure conversion du composé **2-8**. L'augmentation des deux paramètres (intensité et nombre de Faraday) amène à la même conclusion que précédemment.

L'usage d'une base similaire aux conditions de voie chimique amène une plus forte consommation du composé **2-8**. Cependant une dégradation plus importante des espèces réactionnelles est observée, et aucun signal correspondant au composé **2-9** n'est observé.

Pour vérifier notre hypothèse d'une dégradation du composé cyclisé dans le milieu réactionnel, le composé **2-9** a été placé dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les électrolyses. Il a été consommé avec une conversion de l'ordre de 60%. Cela nous conforte dans l'hypothèse que le composé cyclisé est dégradé pendant la réaction.

En raison des importantes dégradations observées dans les conditions de Waldvogel et de Guo, d'autres conditions d'électrolyse ont été étudiées par Voltammétrie Cyclique afin d'étudier l'accès à des potentiels d'oxydations plus faibles du composé **2-8** par l'utilisation de médiateur-rédox ou de base.

III.3. Voltampérométrie Cyclique de polyazane par la voie de Stahl

La suite de l'étude a été basée sur les travaux de Stahl qui utilise des médiateurs rédox pour former les liaisons N-N.^[9] Nous avons entrepris des analyses de voltampérométrie des composés ci-dessous (Figure III. 13).

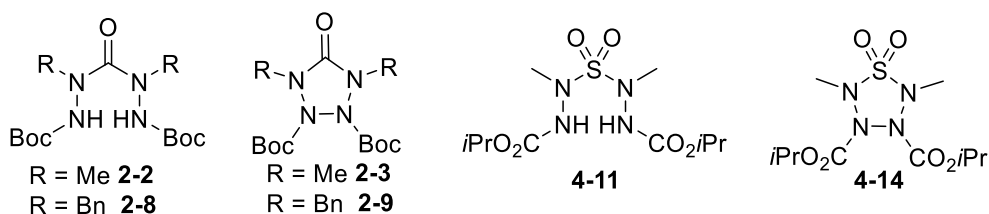


Figure III. 13 Substrats étudiés par Voltammétrie Cyclique

III.3.A. Voltampérométrie Cyclique en présence d'une base

L'usage d'une base de Brønsted a démontré l'accès à une liaison N-N par liaison hydrogène dans le cas de l'utilisation d'une imine comme substrat de départ.^[9] Cette base phosphate ([MeBu₃N][OP(O)(OBu)₂]) a été utilisée en présence des substrats de notre étude, notamment sur le composé **2-8**, mais aucun déplacement de la vague d'oxydation n'a été observé. Cela démontre que l'anion n'est pas formé et que la base utilisée n'est pas adaptée.

L'usage d'autres bases a alors été étudié. En premier lieu, la lutidine, de pKa 6,6 a été utilisée. Le voltamogramme du composé **2-2** (3 mM) a été comparé à ceux obtenus en présence d'un ou deux équivalents de lutidine et à celui de la lutidine seule. Un léger déplacement de potentiel vers 1,26 V a été observé (Figure III. 14). Ce potentiel a été attribué à l'influence de la lutidine et pas à la formation d'un anion du composé. La lutidine ne semble pas permettre la formation de l'anion.

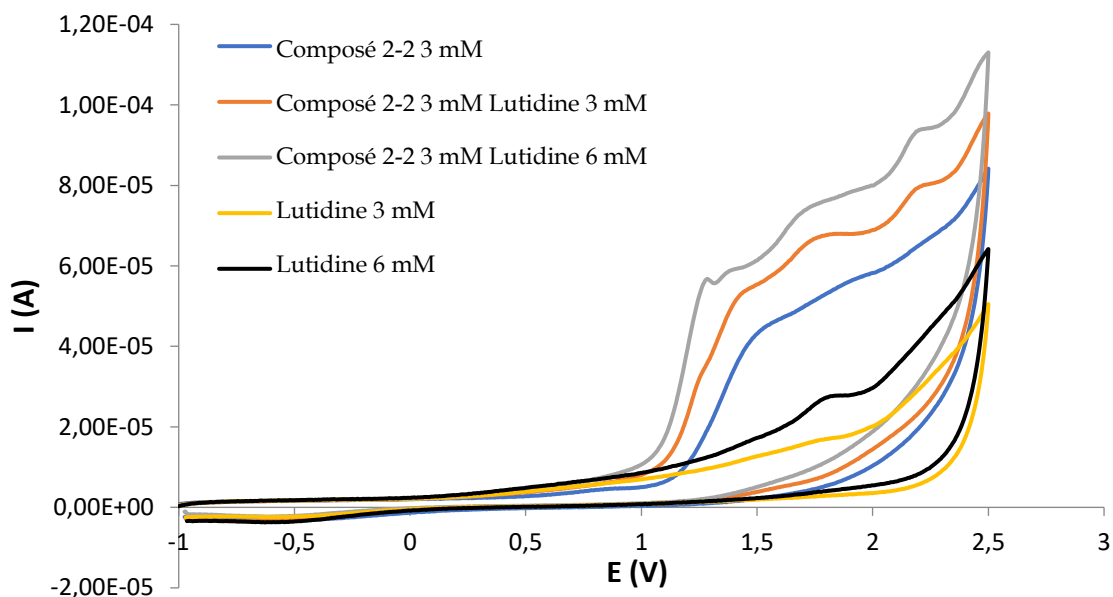


Figure III. 14 Voltammétrie Cyclique composé 2-2 dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de 2,6-lutidine 3, 6 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Les conditions ont été reproduites sur le composé **2-8** (Figure III. 15) et nous observons des signaux de potentiel d'oxydation similaires en comparaison au composé **2-2**. La lutidine ayant un pKa de 6 ne permet pas la déprotonation des composés **2-2** ou **2-8** ayant des pKa théoriques proche de 19.

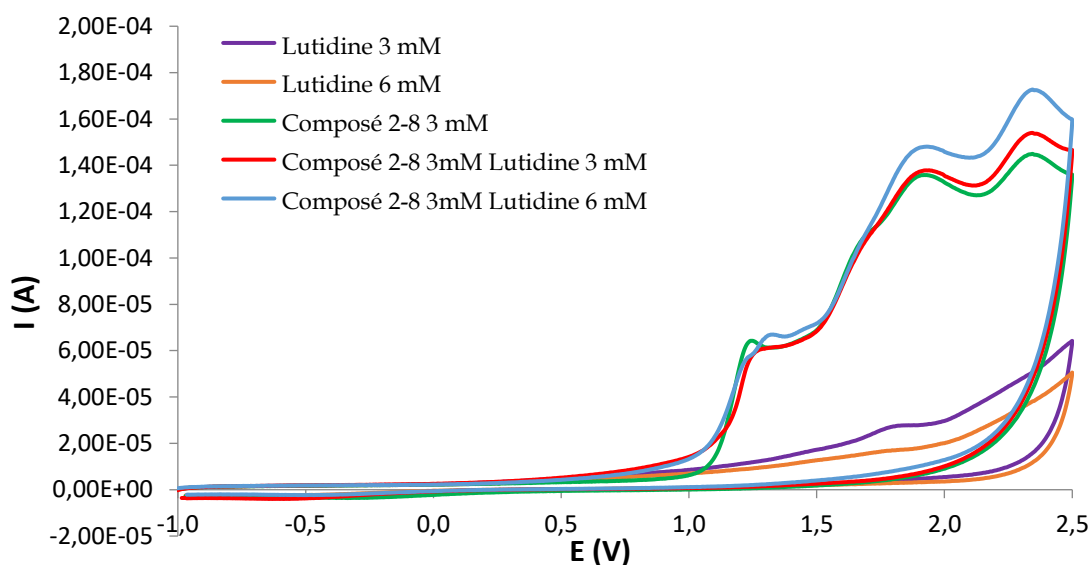


Figure III. 15 Voltampérométrie Cyclique composé 2-8 dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de 2,6-lutidine 3, 6 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Une base inorganique K_2CO_3 , utilisé en voie chimique pour la cyclisation, a été utilisée sur le composé **2-8**. Différentes concentrations de la base ont été utilisées et aucun changement de potentiel n'a été observé.

Devant ces résultats peu satisfaisants, nous nous sommes tournés vers l'utilisation d'une base plus forte, NBu_4OH , de pK_a : 14 (proche de la soude).

La voltampérométrie cyclique des composés **2-2** et **2-8** a été étudiée entre 0 et 1 V à la vitesse de 20 mV/s, à une concentration de 5 mM, avec et sans base NBu_4OH (5 mM) (Figure III. 16). Un potentiel d'oxydation a été observé vers -0,22 V pour les deux composés **2-2** et **2-8** en présence de base. Ce potentiel étant bien séparé de celui de la base seule, il a été attribué à celui de l'anion des deux carbazides, qui s'oxyde à une valeur de -0,22 V.

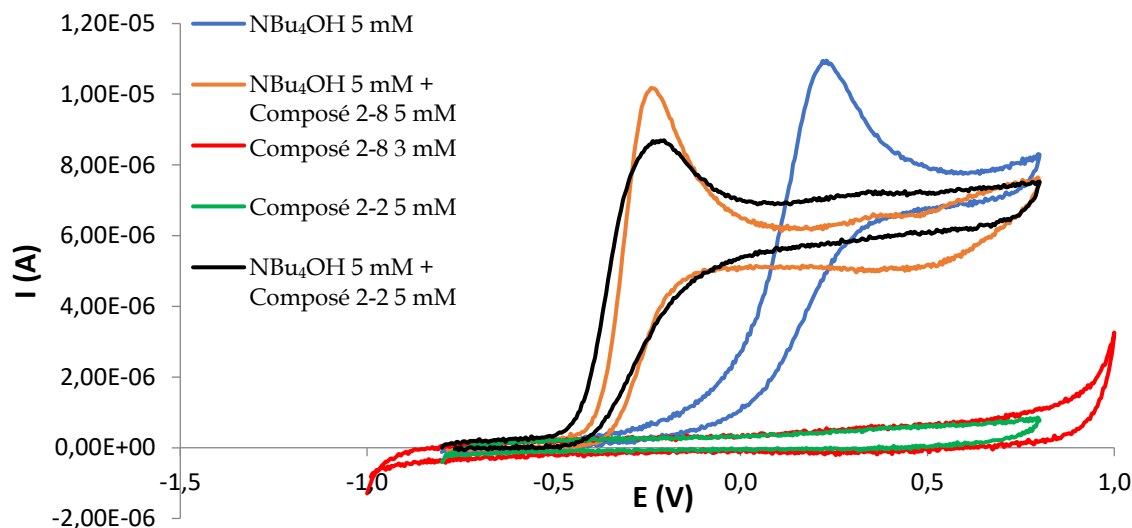


Figure III. 16 Voltampérométrie Cyclique du composé 2-2 et 2-8 dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de NBu_4OH à $v = 20 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Pour confirmer le potentiel d'oxydation de l'anion, l'usage d'une base adaptée aux systèmes polyazotés a été étudiée. En chimie de l'azote, la base la plus communément utilisée pour déprotoner un composé amide hydrazine est la bis(triméthylsilyl)amide avec comme contre ion le potassium ou le lithium. Afin de valider la déprotonation possible, une étude a été faite par suivi RMN dans l'acétonitrile deutéré, cependant la base étant très forte elle déprotonne le solvant deutéré amenant un précipité blanc. L'étude a donc été menée dans le THF deutéré et démontre l'accès à l'anion par l'absence de signaux correspondants aux protons NH.

Une autre étude de déprotonation a été faite en utilisant la base KHMDS dans le THF à très basse température (-80°C) en alkylant avec le iodométhane. Elle a permis de montrer que lorsque nous utilisons 1,2 équivalent de base pour 1,4 équivalent d'agent alkylant, la conversion n'est pas complète car seulement 9% du composé **2-8** sont isolés (Schéma III. 18). Un mélange de 54% du composé mono alkylé **3-1** et de 20% du composé di-alkylé **3-2** est observé. L'usage d'un excès de base semble nécessaire pour arriver à un double anion. Nous avons donc utilisé 4 équivalents de base pour 5 équivalents d'agent alkylant, ce qui mène à l'obtention du composé **3-2** avec un rendement de 86%.

Chapitre 3 - Étude des systèmes polyazotés en électrochimie

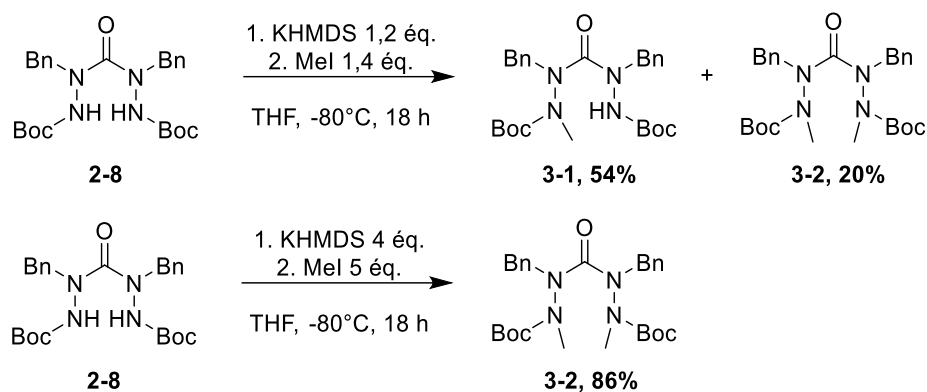


Schéma III. 18 Formation de l'anion du composé 2-8 en présence de KHMDS, puis mono et di alkylation avec MeI

Cette base a été utilisée pour le composé 4-11. Cependant on observe une dégradation importante et la non-formation du produit désiré (Schéma III. 19). Cette dégradation peut s'expliquer par l'usage de conditions fortes ainsi que la fragilité de l'agrafe sulfonyle.

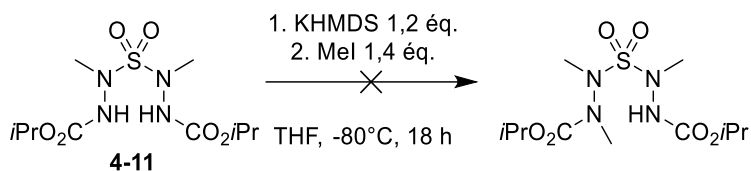


Schéma III. 19 Tentative d'alkylation du composé 4-11 en passant par un anion du N_β

L'usage du KHMDS dans le THF a démontré son efficacité pour le composé 2-8 avec une agrafe carbonée. Cette stratégie n'est malheureusement pas compatible avec une agrafe sulfonyle.

La voie chimique montre la possibilité de passer par un anion stable à froid à -80°C . Une étude de Voltammétrie Cyclique a donc été faite dans les conditions optimisées (Figure III. 17). L'usage du THF comme solvant ne permet pas d'étudier de larges gammes d'oxydation en raison du mur d'oxydation de ce solvant. Nous avons testé une analyse de Voltammétrie Cyclique jusqu'à 2V ce qui est suffisant pour voir l'anion qui devrait en théorie être observé entre -1V et 1V. Nous observons une vague d'oxydation débutant vers -0,025V en utilisant le composé 2-2 dans le THF à -30°C en présence de KHMDS.

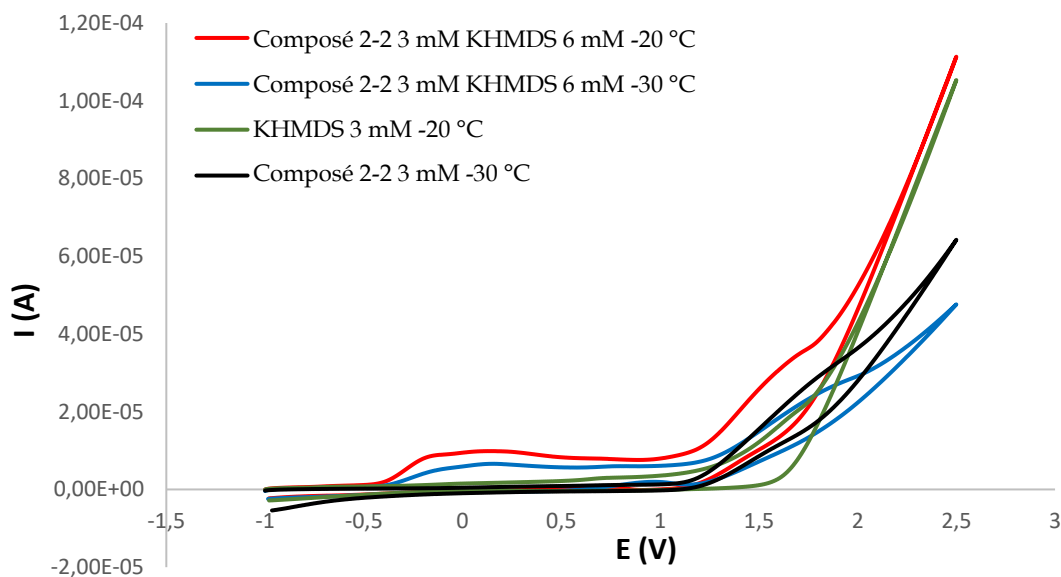


Figure III. 17 Voltammétrie Cyclique du composé 2-2 dans THF en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de KHMDS à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -20$ et -30°C

L'utilisation de concentrations plus élevées du composé **2-2** ainsi que de la base a ensuite permis d'observer plus précisément le potentiel d'oxydation en présence de base (Figure III. 18). Ainsi avec 15 mM du composé **2-2** et du KHMDS nous obtenons un potentiel de -0,02 V. Les signaux observés sont de faible intensité, ce qui est cohérent avec les résultats observés par l'équipe de Poul *et al* qui a démontré la diminution de l'intensité des vagues d'oxydation ou de réduction à basse température.^[24,25]

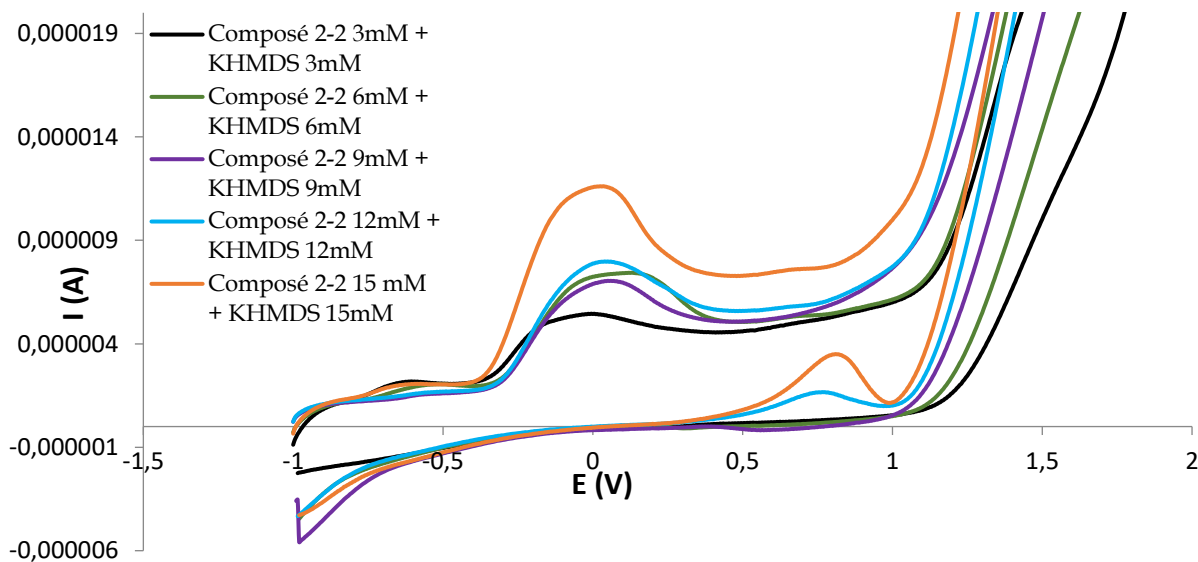


Figure III. 18 Voltammétrie Cyclique Composé 2-2 dans THF en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de KHMDS 3, 6, 9, 12 et 15 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

Le potentiel de l'anion du composé **2-2** est établi vers -0,02 V dans le THF. Cet anion est aussi observé avec le composé **2-8** vers 0,26 V (Figure III. 19).

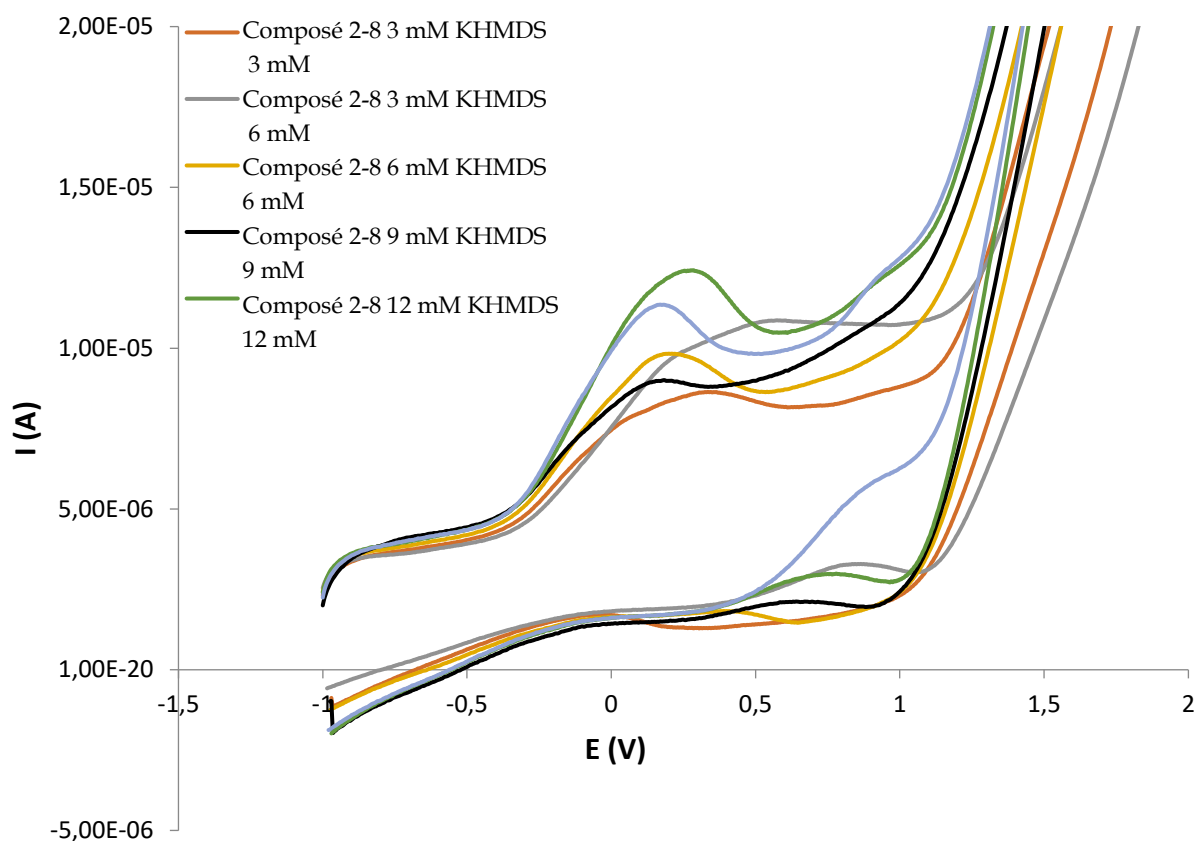


Figure III. 19 Voltammétrie Cyclique Composé 2-8 dans le THF en présence de NBu_4PF_6 0,1M et de KHMDS 3, 6, 9 et 12 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

Nous pouvons conclure des analyses de voltampérométrie que l'utilisation de la base NBu_4OH dans MeCN ou de la base KHMDS dans le THF à -30°C permet la formation de l'anion des composés **2-2** et **2-8**. L'utilisation de KHMDS est plus restrictive, notamment en présence de THF en conséquence de sa faible conductivité. D'autres voltampérométries seront étudiées au laboratoire en présence de DMSO ainsi que l'utilisation de la base *t*-BuOK. De plus, des essais d'électrolyse dans ces conditions basiques permettant la formation de l'anion seront étudiées au laboratoire afin de tendre vers la formation de liaisons $\text{N}_\beta\text{-N}_\beta$ par électrolyse.

III.3.B. Voltampérométrie cyclique par usage d'un sel halogéné

Une des routes explorées par Stahl utilise l'iodure comme médiateur rédox de manière à ce que le substrat soit oxydé par le diiode. Dans ce cas, un intermédiaire possédant une liaison N-X est formé. Deux analyses ont donc été faites afin d'observer la formation de cette liaison en utilisant comme médiateur donneur d'halogène le NBu_4I , le NBu_4Br et le NBu_4Cl .

Concernant l'iodure provenant du sel nBu_4NI deux vagues d'oxydation sont attendues comme expliqué précédemment I^-/I_3^- et I_3^-/I_2 . Nous avons donc étudié cette formation de liaison N-I *via* l'utilisation du NBu_4I (Iodure) sur le composé **2-8** (Figure III. 20). Malgré l'augmentation de la concentration en composé **2-8**, nous n'observons aucune augmentation d'intensité des vagues d'oxydation de l'iode.

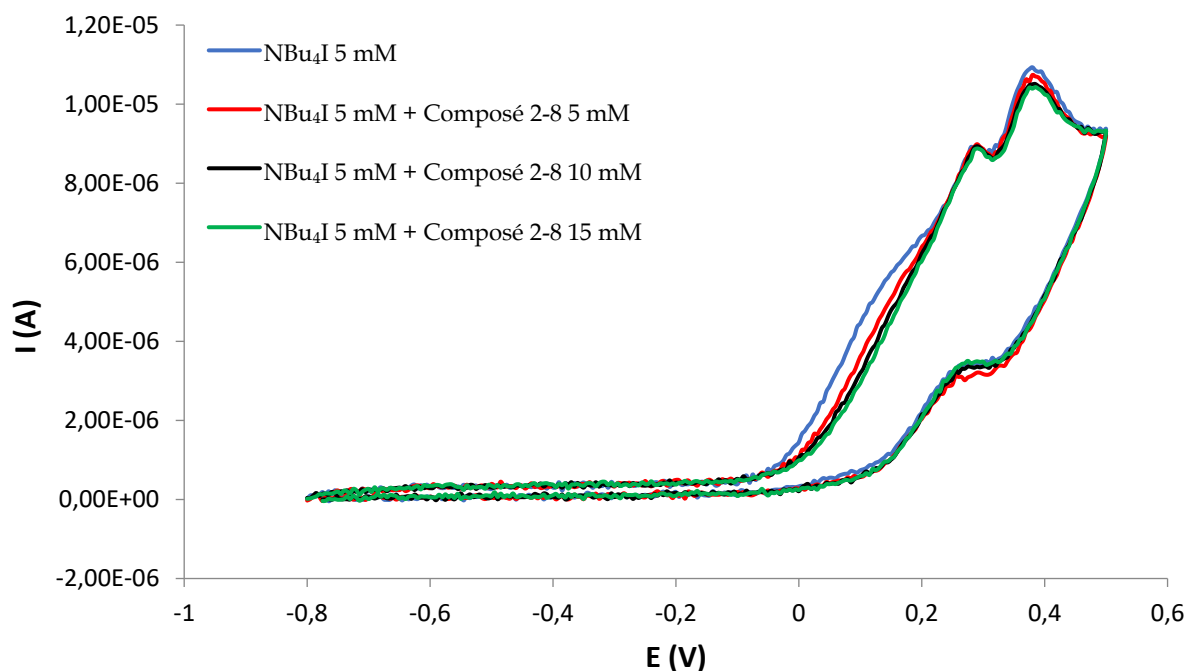


Figure III. 20 Composé 2-8 5, 10 et 15 mM dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M et 5 mM de NBu_4I à $v = 20 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Lors de l'étude de cette réaction par voie purement chimique, nous avons montré que l'usage d'une base est nécessaire afin de cycliser, probablement pour aider la formation de la liaison N-X et/ou la substitution sur l'azote pour la construction de la liaison N-N. L'imide utilisé dans la publication de Stahl est plus nucléophile que notre produit et donc capable *a priori* de réagir avec le médiateur iodure sans l'aide d'une base, ce qui semble ne pas être le cas avec nos carbazides moins nucléophiles. Une étude du composé 2-2 et 2-8 a donc été menée en présence de NBu_4I et de la base NBu_4OH afin d'étudier l'accès à cette liaison N-I en présence d'une base (Figure III. 21).

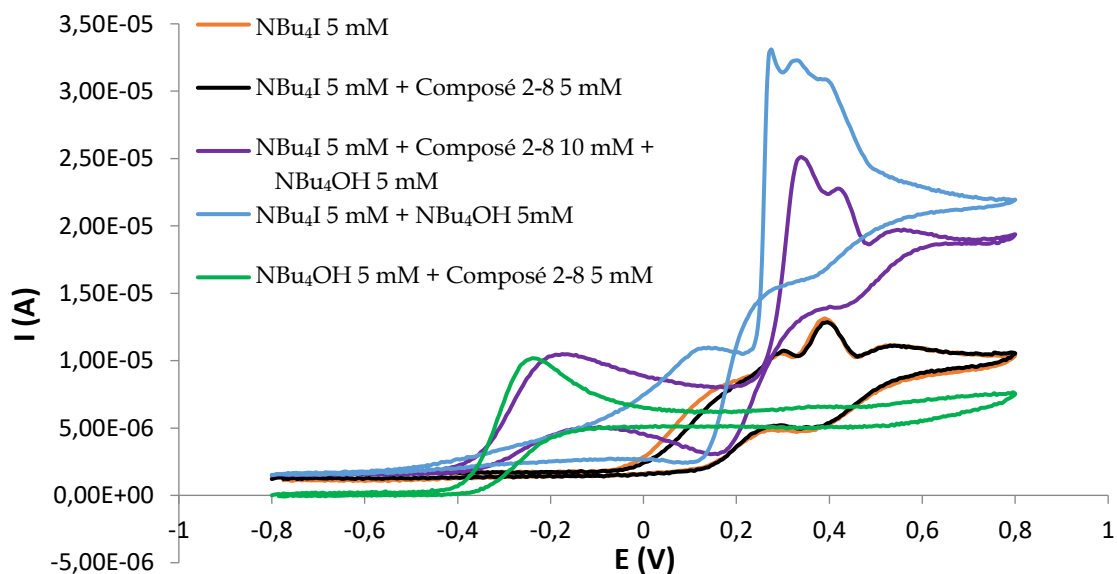


Figure III. 21 Voltammétrie Cyclique du composé 2-8 dans MeCN en présence de NBu_4PF_6 0,1M, NBu_4NI 5 mM et de NBu_4OH 5 mM à $v = 20 \text{ mV/s}$, T_{amb}

La voltampérométrie du composé **2-8** nous montre que l'utilisation de NBu_4OH et du sel iodé permet l'apparition du potentiel de l'anion vers $-0,2\text{ V}$, ainsi qu'une augmentation du premier potentiel d'oxydation de l'iode. Cependant le potentiel de la base NBu_4OH seule est proche du premier potentiel d'iode (Figure III. 18), et l'augmentation du potentiel entre $0,2$ et $0,6\text{ V}$ est au moins en partie une conséquence de la présence de la base. Il est donc difficile de conclure clairement sur une réaction entre l'anion et une espèce iodée.

La voltampérométrie du composé **2-2** a également été étudiée en présence de KHMDs et de NBu_4NI à basse température (Figure III. 22). Dans ces conditions, l'anion est observé à environ 0 V , ainsi qu'une augmentation du potentiel d'oxydation de l'iode. Cette augmentation de potentiel s'accompagne d'un déplacement du potentiel en conséquence d'une valeur proche entre la première oxydation de l'iode et l'oxydation de l'anion.

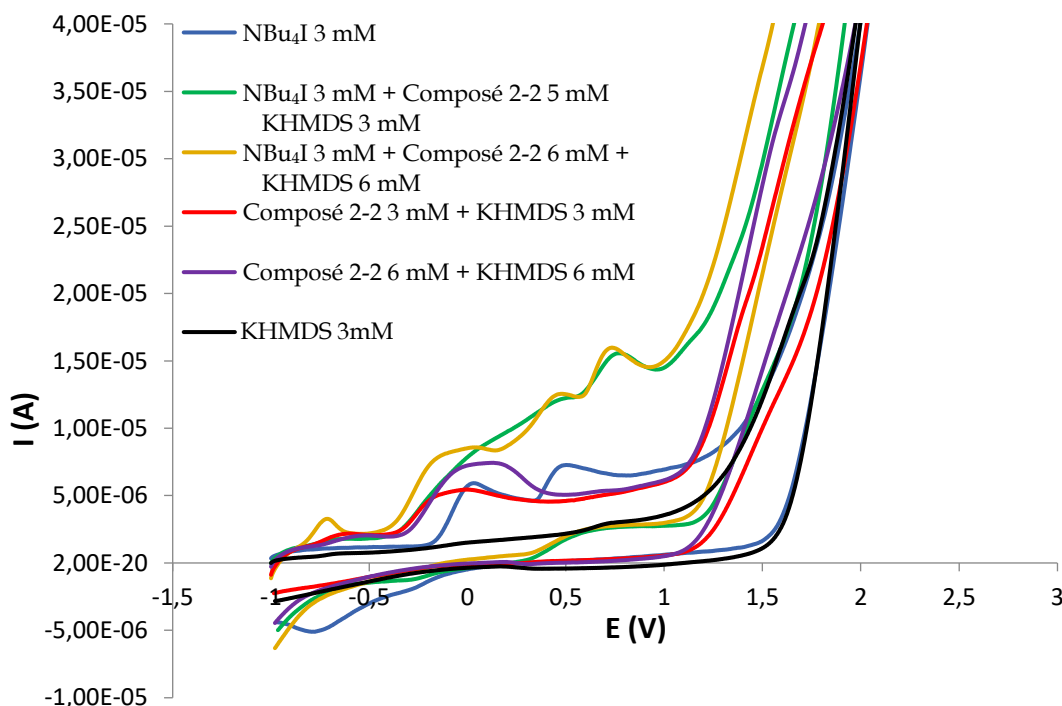


Figure III. 22 Voltammétrie Cyclique du composé **2-2** dans THF en présence de NBu_4PF_6 $0,1\text{M}$, NBu_4I 5 mM et de KHMDs $3, 6\text{ mM}$ à $v = 100\text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

Les conditions étudiées pour le composé **2-2** ont été appliquées au composé **2-8** (Figure III. 23). Nous retrouvons des courbes proches de celles observées pour le composé **2-2**. L'oxydation de l'anion étant proche de l'oxydation de l'iode, l'augmentation de l'intensité ne nous renseigne pas sur l'aspect catalytique. Cependant le deuxième potentiel d'oxydation augmente légèrement en valeur mais l'intensité est plus forte. Nous supposons alors que la formation de l'anion avec les composés **2-2** et **2-8** permet l'activation du médiateur catalytique iodé avec l'augmentation de l'intensité ainsi que la non-réversibilité du spectre.

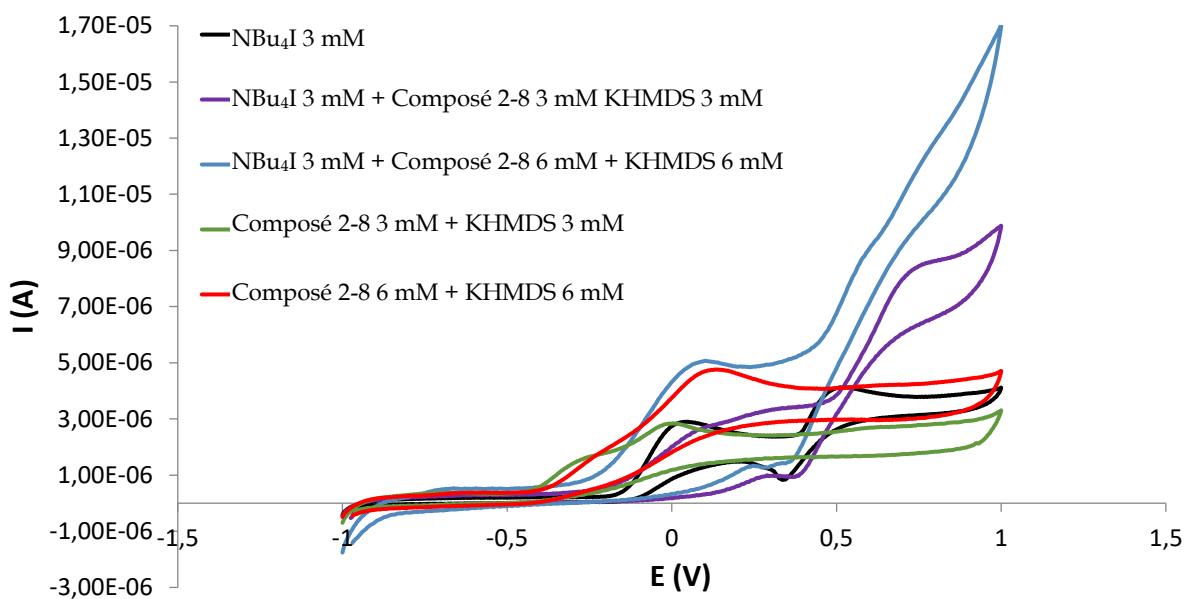


Figure III. 23 Voltammétrie Cyclique du composé 2-8 3, 6 mM dans THF en présence de NBu_4PF_6 0,1M, NBu_4I 3 mM et de KHMDS 3, 6 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

Des conditions de Voltammétrie Cyclique similaires ont été testées avec deux autres sels halogénés. Cette étude s'appuie sur les réactifs chlorés et bromés utilisés en voie chimique pour obtenir la liaison N-N.

Le composé **2-8** a été étudié en présence du réactif chloré NBu_4Cl (Figure III. 24). Aucune augmentation de potentiel n'est observée lorsque 1 ou 3 équivalents de carbazide **2-8** sont ajoutés. Le composé **2-2** a été étudié en présence du sel bromé (NBu_4Br) en conséquence des conditions optimisées de cyclisation décrites dans le chapitre 4. Cette étude a été faite en présence de la base KHMDS afin d'observer l'influence de l'anion formé sur le potentiel d'oxydation. Nous n'observons aucune augmentation de potentiel proche des valeurs du NBu_4Br . Nous avons uniquement la présence de l'anion ainsi que de la première oxydation du brome entre -0,11 V et 0,35 V. Cet étalement de potentiel résulte de la proximité de l'anion ainsi que de l'oxydation du brome.

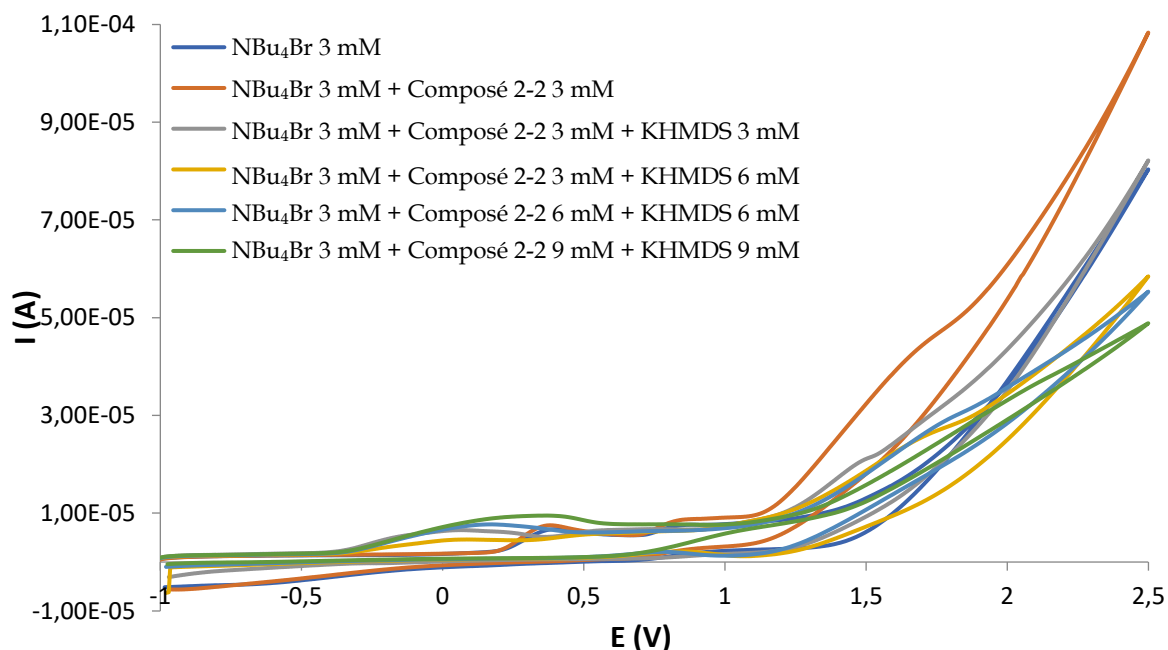


Figure III. 24 Voltammétrie Cyclique du composé 2-2 3, 6, 9 mM dans THF en présence de NBu_4PF_6 0,08M, NBu_4Br 3 mM et de KHMDS 3, 6, 9 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

L'étude des sels halogénés sur les différents carbazides nous montre que les composés étudiés ne sont pas compatibles avec un médiateur électrochimique chloré ou bromé. L'utilisation d'un médiateur iodé pourrait être plus adaptée mais des mesures complémentaires doivent être effectuées pour le confirmer. L'utilisation d'un médiateur à base de cuivre a été étudiée par la suite.

III.3.C. Voltampérométrie cyclique par usage d'un complexe de cuivre

Stahl a montré dans son étude que l'usage du cuivre en présence d'imine entraîne un décalage et une augmentation d'intensité du potentiel redox du Cu(I/II) en Voltammétrie Cyclique.^[9] Ce phénomène permet de démontrer l'accès à un cycle catalytique faisant intervenir le cuivre en tant que médiateur.

L'effet de ce même complexe de cuivre I ($[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$) sur les carbazide **2-2** et **2-8** a été étudié en voltampérométrie cyclique. En cas d'électro-catalyse par le cuivre, une modification des vagues d'oxydation du cuivre avec un déplacement vers la gauche (correspondant à une oxydation plus facile du cuivre) et à une augmentation de la hauteur de vague (irréversible) est attendue. Dans le cas du composé **2-8**, une irréversibilité de la vague d'oxydation du cuivre est bien observée entre 0,5 et 1 V ainsi qu'une diminution de l'intensité de la vague d'oxydation du composé **2-8** entre 1,2 et 1,5 V (Figure III. 25). Cependant, nous n'observons pas d'abaissement du potentiel d'oxydation du composé **2-8**. Notre hypothèse est donc qu'un complexe de cuivre stable est formé avec nos substrats. La très légère augmentation de potentiel à 0,6V pourrait correspondre à la formation de ce complexe.

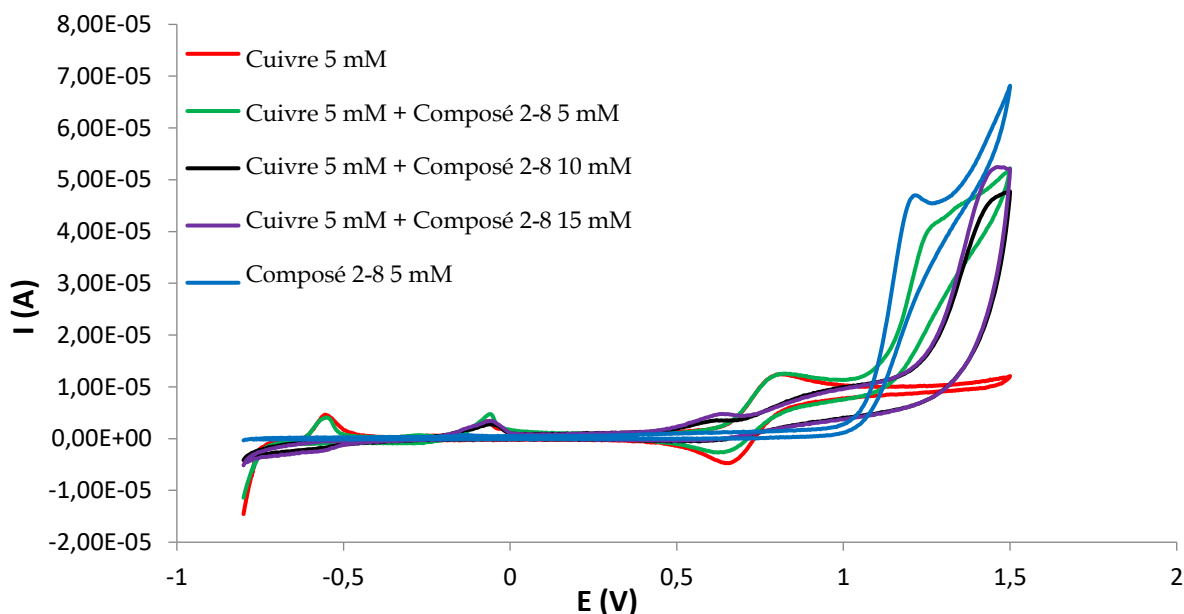


Figure III. 25 Voltampérométrie Cyclique du composé 2-8 (5, 10 et 15 mM) dans MeCN en présence de NBU_4PF_6 0,1 M et du complexe de $[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ 5 mM à $v = 20 \text{ mV/s}$, T_{amb}

Selon le schéma réactionnel décrit dans la littérature, l'utilisation d'une base permet l'accès au complexe. L'imine utilisée dans la littérature cède plus facilement son proton que les carbazides étudiés. Le composé **2-2** a donc été étudié en présence de base afin de vérifier si la présence d'une base favorise la formation d'un complexe de cuivre II. Les conditions choisies afin de stabiliser la base sont celles décrites précédemment à -30°C dans le THF (Figure III. 26).

Cette étude permet de montrer une perte de réversibilité, ainsi qu'une diminution du potentiel d'oxydation du cuivre entre $-0,3$ et $0,5 \text{ V}$, en présence de l'anion ($\text{KHMDs} +$ composé **2-2**). De plus, une légère augmentation de potentiel à $-0,4$ et à $0,6 \text{ V}$ est observée en présence du cuivre et de l'anion, qui pourrait correspondre à des vagues d'oxydation du complexe de cuivre.

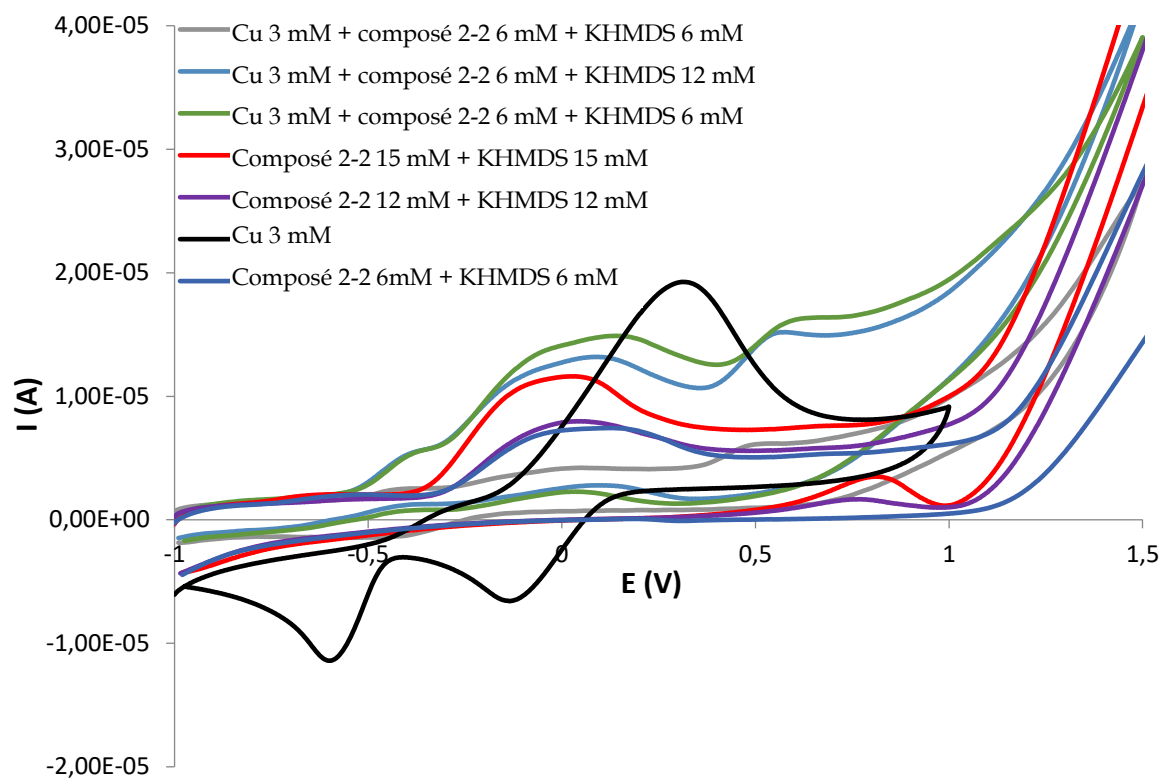
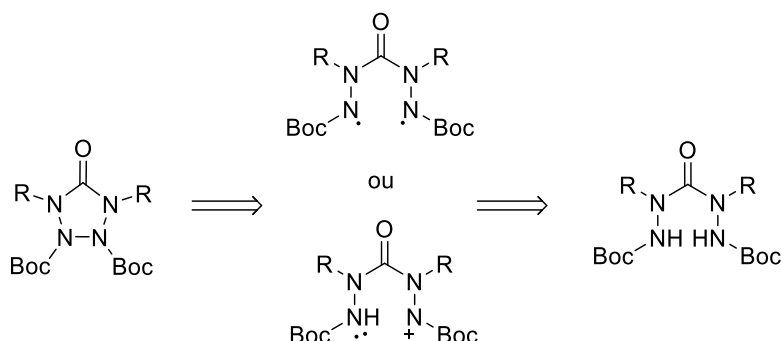


Figure III. 26 Voltammétrie Cyclique du composé 2-2 6, 12, 15 mM dans THF en présence de NBu_4PF_6 0,1M, KHMDS 6, 12, 15 mM et de $[(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{Cu}]\text{PF}_6$ 3 mM à $v = 100 \text{ mV/s}$, $T = -30^\circ\text{C}$

IV. Conclusion et perspectives

L'objectif des travaux décrits dans ce troisième chapitre était de créer une liaison N-N par voie électrochimique précédemment validée par voie chimique.



L'étude s'est basée sur la littérature de Waldvogel sur les électrolyses avec des composés amide en passant par un radical amidyle.

Les Voltammétries Cycliques ont révélé que les carbazides étudiés ainsi que les sulfones sont très difficilement oxydables ou ne donnent pas la liaison souhaitée. À cette complexité vient s'ajouter un potentiel d'oxydation du composé cyclisé souhaité plus faible que son précurseur. Cela est confirmé lors des tests d'électrolyses des différents composés. Il n'a pu être observé que des traces par HPLC-MS.

Une étude des composés carbazides par Voltammétrie Cyclique en se basant sur les conditions de Stahl a permis de mettre en évidence deux voies d'oxydation possibles, par PCET et médiateur rédox.

L'utilisation d'une base permet d'abaisser le potentiel d'oxydation des différents composés carbazides. Deux bases ont été sélectionnées : NBu_4OH ainsi que KHMDS . Les potentiels sont proches de 0 amenant une plus grande facilité d'oxydation. Cette voie est la plus prometteuse pour l'accès à une liaison $\text{N}_\beta\text{-N}_\beta$ par électrolyse.

Les analyses en voltampérométrie cyclique en présence du complexe de cuivre permettent la formation d'un possible complexe, cependant cette voie doit être approfondie afin d'étudier l'électrolyse de ces derniers.

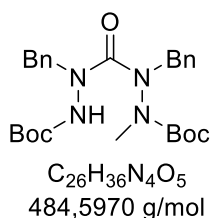
L'électrochimie nous apparait comme une chimie innovante mais utilisant des groupements trop restreint (aromatiques) et usant de composés facilement oxydables. De futures études dans ce domaine d'application avec des composés spécialement décorés pour être facilement oxydables seront faites.

V. Partie expérimentale

V.1. Protocole alkylation

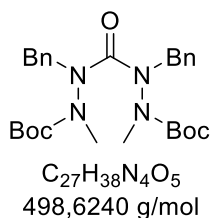
À une solution de di-tert-butyl 2,2'-carbonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (117,6 mg, 0,25 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (6 mL) refroidie à -78°C sous atmosphère inerte, est ajoutée une solution de KHMDS à 1 M dans le THF (0,30 mL, 0,30 mmol, 1,2 éq.) goutte à goutte. Le milieu est agité à -78°C pendant 15 min puis est ajouté le iodométhane (0,022 mL, 1,4 éq.) goutte à goutte. Le milieu est agité à -78°C pendant 15 min puis une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous vide puis le mélange est extrait et lavé avec DCM et de l'eau. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄. Après filtration, le solvant est évaporé et le brut est purifié par chromatographie flash (gradient cyclohexane/acétate d'éthyle (8/2)).

tert-butyl 2-benzyl-2-(1-benzyl-2-(tert-butoxycarbonyl)hydrazine-1-carbonyl)-1-methylhydrazine-1-carboxylate (3-1)



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 - 7.27 (m, 10H, H^{Ar}), 6.21 (s, 1H, NH), 4.91 (d, J = 14.5 Hz, 2H, CH₂), 4.28 (m, 2H, CH₂), 2.89 - 2.64 (m, 3H, N-CH₃), 1.42 (s, 18H, tBu).
LC/MS [M+H]⁺ = 485.2758 (calculé), 485.2749 (mesuré).

di-tert-butyl 2,2'-carbonylbis(2-benzyl-1-methylhydrazine-1-carboxylate) (3-2)



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42 - 7.28 (m, 10H, H^{Ar}), 4.88 (d, J = 14.2 Hz, 2H, CH₂), 4.15 (d, J = 14.2 Hz, 2H, CH₂), 2.77 (s, 3H, N-CH₃), 2.68 (s, 3H, N-CH₃), 1.31 (s, 18H, tBu).
LC/MS [M+H]⁺ = 499.2915 (calculé), 499.2907 (mesuré).

VI. Références bibliographiques

- [1] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72–83.
- [2] S. Möhle, M. Zirbes, E. Rodrigo, T. Gieshoff, A. Wiebe, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6018–6041.
- [3] C. Schotten, T. P. Nicholls, R. A. Bourne, N. Kapur, B. N. Nguyen, C. E. Willans, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3358–3375.
- [4] B. R. Rosen, E. W. Werner, A. G. O'Brien, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571–5574.
- [5] N. Chen, H.-C. Xu, *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 165–178.
- [6] R. Bauer, H. Wendt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 202–203.
- [7] P. Xiong, H.-C. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339–3350.
- [8] S. Lv, X. Han, J.-Y. Wang, M. Zhou, Y. Wu, L. Ma, L. Niu, W. Gao, J. Zhou, W. Hu, Y. Cui, J. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11583–11590.
- [9] F. Wang, J. B. Gerken, D. M. Bates, Y. J. Kim, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12349–12356.
- [10] G. Cauquis, B. Chabaud, Y. Gohee, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2583–2586.
- [11] G. Cauquis, M. Genies, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2903–2905.
- [12] G. Cauquis, B. Chabaud, M. Genies, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1972**, *40*, A6–A10.
- [13] A. Nasier, X. Chang, C. Guo, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16068–16076.
- [14] T. Fuchigami, T. Sato, T. Nonaka, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1990**, *291*, 141–145.
- [15] T. Gieshoff, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 9437–9440.
- [16] T. Gieshoff, A. Kehl, D. Schollmeyer, K. D. Moeller, S. R. Waldvogel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12317–12324.
- [17] J. M. Ramos-Villaseñor, E. Rodríguez-Cárdenas, C. E. B. Díaz, B. A. Frontana-Uribe, *J. Electrochem. Soc.* **2020**, *167*, 155509.
- [18] A. Kehl, T. Gieshoff, D. Schollmeyer, S. R. Waldvogel, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 590–593.
- [19] A. A. Najmi, R. Bischoff, H. P. Permentier, *Molecules* **2022**, *27*, 3293.
- [20] V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 281–292.
- [21] P. Viaud, V. Coeffard, C. Thobie-Gautier, I. Beaudet, N. Galland, J.-P. Quintard, E. Le Grogneq, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 942–945.
- [22] T. Criton, D. Vilona, G. Jacob, M. Médebielle, E. Dumont, L. Joucla, E. Lacôte, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 3670–3674.
- [23] V. M. Breising, J. M. Kayser, A. Kehl, D. Schollmeyer, J. C. Liermann, S. R. Waldvogel, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4348–4351.
- [24] I. López, N. Le Poul, *J. Electroanal. Chem.* **2021**, *887*, 115160.
- [25] I. López, N. Le Poul, *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *436*, 213823.

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

CHAPITRE 4 – SYNTHÈSE DE THIAÉTÉRAZOLIDINES	115
I. BIBLIOGRAPHIE	119
I.1. Les tétrazolidinethiones	119
I.2. Les sulfamides	120
I.3. Les sulfonyl hydrazides	120
II. STRATEGIE DU LABORATOIRE	122
III. SYNTHÈSE DE LA THIAÉTÉRAZOLIDINE - TRAVAUX DE THÈSE	122
III.1. Voie A : Synthèse de thiatétrazolidines avec des groupements alkyles	122
III.1.A. Formation de la sulfone <i>via</i> une hydrazine bis protégée.....	122
III.1.B. Fonctionnalisation en α : Modèle méthyle	125
III.1.C. Protection en α par un groupement alkyle	125
III.1.D. Déprotection sélective des groupements Boc en β	126
III.1.E. Cyclisation de la sulfone méthylée par création de la liaison N β -N β	127
III.1.F. Cyclisation des sulfones portant un groupement alkyle ou électroattracteur	129
a. Groupement benzyle	129
b. Groupement carboxybenzyle	130
III.2. Voie B : Condensation d'hydrazines ou d'hydrazones préfonctionnalisées.....	131
III.2.A. Synthèse et condensation de l'hydrazine benzyle.....	131
III.2.B. Alkylation d'une hydrazine bis-protégée	132
III.2.C. Réactivité de l'hydrazone-Boc	133
III.3. Voie C : Accès à de nouvelles thiatétrazolidines déprotégeables <i>via</i> des sulfones tétra-NH	134
III.3.B. Déprotection des N-Boc en β	135
III.3.C. Protection de la sulfone en α	136
III.4. Voie D : Optimisation de la synthèse des sulfones tétra-NH et accès à de nouvelles thiatétrazolidines.....	138
III.4.A. Stratégie	138
III.4.B. Recherche de nouveaux donneurs de SO ₂	139
III.4.C. Réactivité de nouvelles hydrazines.....	140
III.4.D. Accès à l'isopropyle carbazate	141
III.5. Tentatives de déprotection des thiatétrazolidines	143
III.5.A. Déprotection du composé SEM.....	143
III.5.B. Déprotection du composé EOM	144
III.5.C. BOM	144
IV. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	146
V. PARTIE EXPERIMENTALE	147
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	161

I. Bibliographie

I.1. Les tétrazolidinethiones

Les systèmes tétrazolidines, comme expliqué précédemment dans le chapitre 2, sont peu décrits. On trouve, cependant, quelques références relatives aux tétrazolidines comportant un atome de soufre : les tétrazolidinethione (Figure IV. 1).

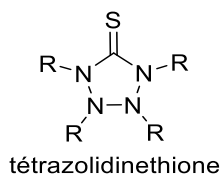


Figure IV. 1 Structure générale des tétrazolidinethiones

La tétrazolidinethione est très peu décrite, une structure protégée en bêta a été atteinte par réactivité d'un dérivé thio-urée possédant une fonction azo et hydrazine reliée par une agrafe C=S (dithione). Deux voies sont possibles pour atteindre la structure cible avec de très bons rendements de 90%. La première voie implique l'utilisation de conditions basiques à reflux dans le méthanol^[1] ou la présence de disulfure de carbone en conditions basiques à reflux dans l'acétonitrile (Schéma IV. 1).^[2] La deuxième voie impose des conditions oxydantes en présence d'eau oxygénée.^[3] Des analyses DRX sont décrites et montrent que les liaisons N-N sont plus courtes qu'une liaison simple et plus longues qu'une liaison double et ont permis d'émettre l'hypothèse d'une résonance sur l'ensemble de la structure, incluant le cycle tétrazole et les groupements phényle, ce qui stabilise la molécule.

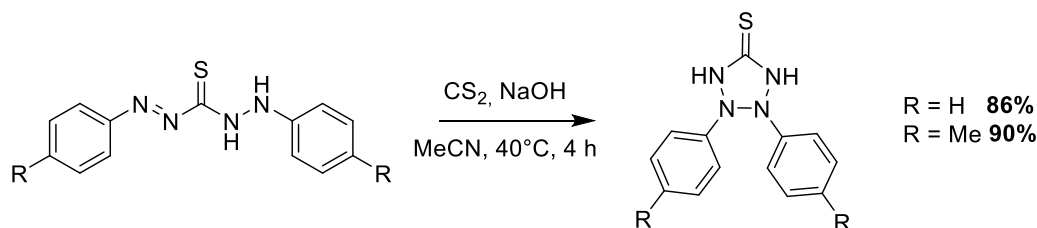


Schéma IV. 1 Synthèse de tétrazolidinethiones en conditions basiques

La structure strictement hydrogénée 5-tétrazolidinethione est décrite par l'équipe de Guha et obtenue en très faible quantité (Figure IV. 2). Cependant les travaux ont été repris par Dahm et al. démontrant que les conditions décrites par Guha ne permettent pas l'obtention de la 5-tétrazolidinethione.^[4,5]

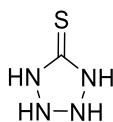


Figure IV. 2 La 5-tétrazolidinethione

I.2. Les sulfamides

Les sulfamides sont des composés dans lesquels deux amines sont reliées par une agrafe soufrée de type SO₂. Ils sont obtenus par bis-condensation d'amines primaires ou secondaires en excès sur le chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂).^[6] Cette agrafe sulfonyle peut être hydrolysée notamment sur des composés cycliques à 5 atomes en conditions réductrices avec le LAH ^[7,8], ou en conditions légèrement basiques avec la pyridine.^[9,10] Des travaux ont montré qu'il était possible d'accéder à des dérivés d'hydrazine à partir de N-alkylsulfamides. La 1^{ère} étape consiste à créer une liaison N-N en conditions oxydantes, l'intermédiaire thiadiaziridine étant alors facilement hydrolysé (Schéma IV. 2) pour donner l'hydrazine.^[11]

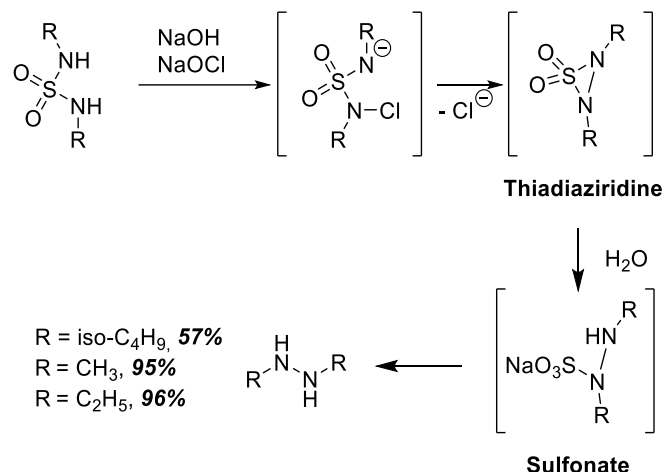


Schéma IV. 2 Synthèse d'hydrazines à partir de N-alkyl sulfamides

Le cycle thiadiaziridine est décrit comme instable mais il peut être isolé. Ce dérivé peut être converti en sel d'hydrazine, sous air, pendant 5 jours ou en présence d'eau dans du THF au reflux pendant 24h. Une conversion en azo est possible lorsque le substrat est dans un compartiment fermé (vial) pendant 24h ou en présence de méthanol (Schéma IV. 3).^[12,13]

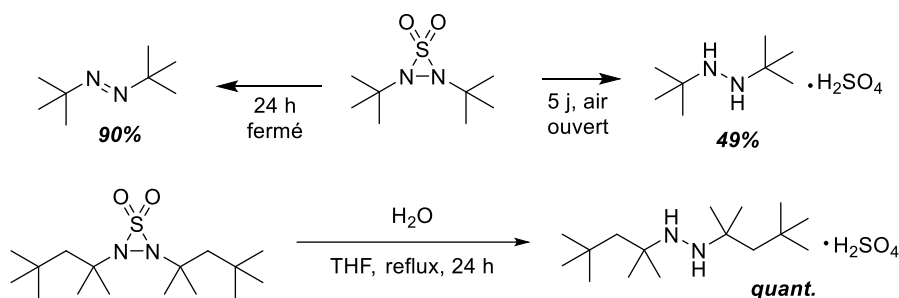


Schéma IV. 3 Réactions de dégradation de la thiadiaziridine-1,1-dioxyde dans différentes conditions

I.3. Les sulfonyl hydrazides

La condensation d'hydrazines protégées sur un groupement sulfonyle est peu décrite mais des exemples montrent qu'un composé sulfonyle aromatique de type tosyloxy permet cet ajout. La présence d'un groupement de type chlorure de sulfonyle sur la molécule permet une condensation d'hydrazine monohydrate ou d'hydrazines mono protégées en présence de groupements aromatiques (Schéma IV. 4).^[14-16]

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

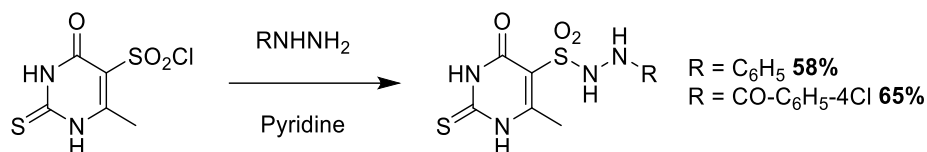


Schéma IV. 4 Synthèse de sulfonyle hydrazides par condensation d'une hydrazine sur un chlorure de sulfonyle

Une di-condensation d'hydrazines sur une fonction sulfonyle a été décrite en 1911. Les auteurs montrent la formation de sulfonyle hydrazides par la réactivité du chlorure de sulfure en présence d'acide hydrazinecarboxylique ou du sel d'hydrazine, mais aucun rendement n'est décrit (Schéma IV. 5).^[17]

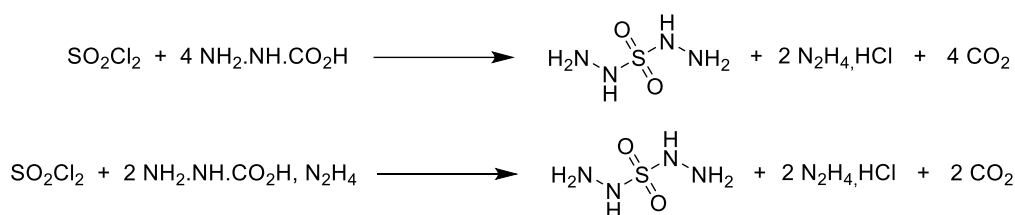


Schéma IV. 5 Synthèse de sulfonyle hydrazides par réaction du chlorure de sulfure et d'acide hydrazinecarboxylique

Un autre exemple de structure bis-hydrazine, comportant une agrafe sulfamide a été décrit par l'équipe de Chang en 1973.^[18] Les auteurs démontrent que l'accès à des composés bishydrazines comportant une agrafe sulfonyle est possible *via* un dithiatétrazinanone obtenu par condensation d'une hydrazine sur du dichlorure de soufre. En présence d'acide trifluoroacétique (TFA), il est observé une dégradation du composé permettant l'obtention du sel d'hydrazine (N₂H₄). La présence de mCPBA permet l'accès à des structures avec une agrafe sulfone ou deux agrafes sulfoxyde avec de faibles rendements de l'ordre de 20 à 40% (Schéma IV. 6).

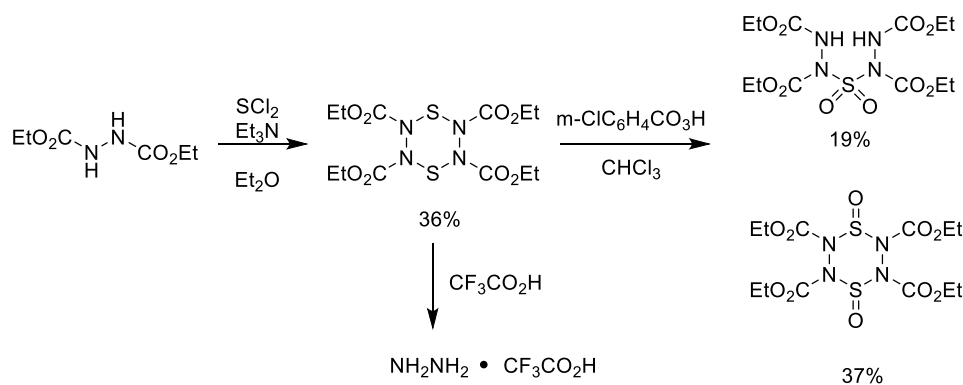


Schéma IV. 6 Synthèse de sulfonyle hydrazide en passant par un dithiatétrazinanone

II. Stratégie du laboratoire

La stratégie de synthèse choisie au laboratoire pour accéder aux tétrazolidines souffrées est similaire à celle développée dans le chapitre 2, en passant par une condensation d'hydrazines sur une agrafe, ici soufrée puis une oxydation amenant la formation d'une liaison N-N simple (Schéma II. 31). L'objectif pour accéder à ces nouvelles structures inédites est donc de développer une méthode d'oxydation permettant de créer un enchainement cyclique contenant quatre atomes d'azote consécutifs.

III. Synthèse de la thiatétrazolidine - travaux de thèse

Au cours de travaux antérieurs au laboratoire, l'accès à des agrafes soufrées sur des hydrazines a été étudié par l'usage du chlorure de sulfuryle (SO_2Cl_2) en présence de deux équivalents de 1-Boc-1-méthylhydrazine. Cependant, cette réaction n'a pas permis la formation d'une sulfone et seul le tétrazène a été obtenu avec un rendement de 60% (Schéma IV. 7). Le caractère donneur de Cl^+ du réactif soufré lui confère un caractère oxydant pouvant expliquer cette réactivité. Ainsi, un réactif soufré donneur de Cl^- (moins oxydant), le chlorure de thionyle (SOCl_2), a été testé mais a conduit au même résultat. Cette réactivité nous montre que la diminution de l'état d'oxydation du soufre ne suffit pas à orienter cette réaction vers la formation du produit de double condensation.

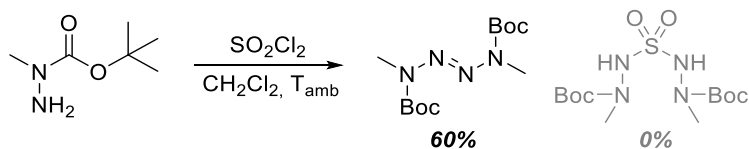


Schéma IV. 7 Réactivité d'un oxydant soufré en présence de Boc-méthylhydrazine

Nous avons vu que l'utilisation de SO_2Cl_2 et de SOCl_2 était incompatible avec des hydrazines telles que la Boc-méthylhydrazine car le processus d'oxydation est favorisé. La synthèse de nouvelles hydrazines protégées par deux groupements électroattracteurs de type CO_2R a donc été étudiée afin d'abaisser le potentiel de réduction et d'accéder à la structure cible. Différentes voies d'accès ont alors été envisagées afin d'atteindre la thiatétrazolidine (Figure IV. 3).

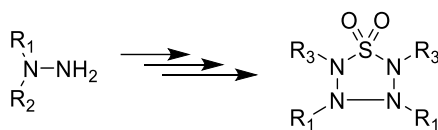


Figure IV. 3 Accès à la thiatétrazolidine à partir d'hydrazines

III.1. Voie A : Synthèse de thiatétrazolidines avec des groupements alkyles

III.1.A. Formation de la sulfone *via* une hydrazine bis protégée

La stratégie de la voie A est d'obtenir une hydrazine portant deux groupements électroattracteurs afin d'accéder à la double condensation sur une agrafe sulfonylée. Des étapes de protection et de déprotection d'une hydrazone nous amèneraient vers la structure souhaitée (Schéma IV. 8).

Chapitre 4 - Synthèse de thiatétrazolidines

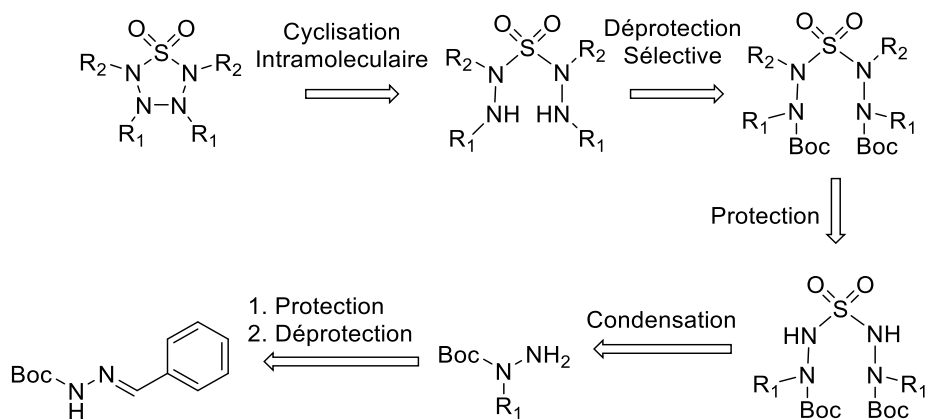


Schéma IV. 8 Voie A : rétrosynthèse envisagée pour l'accès à la thiatétrazolidine

Au cours de travaux précédents au laboratoire, la synthèse de l'hydrazine **4-3** a été réalisée en deux étapes. La première étape consiste en la synthèse du N-(Boc-amino)phthalimide par condensation du tert-butyl carbazate sur l'anhydride phtalique. Lors de la deuxième étape, le phtalimide est protégé par un groupement isopropyle avec un rendement de 80%. La déprotection du groupement phtalimide par la MMH permet d'obtenir l'hydrazine bis protégée avec un rendement moyen de 54% (Schéma IV. 9).^[19]

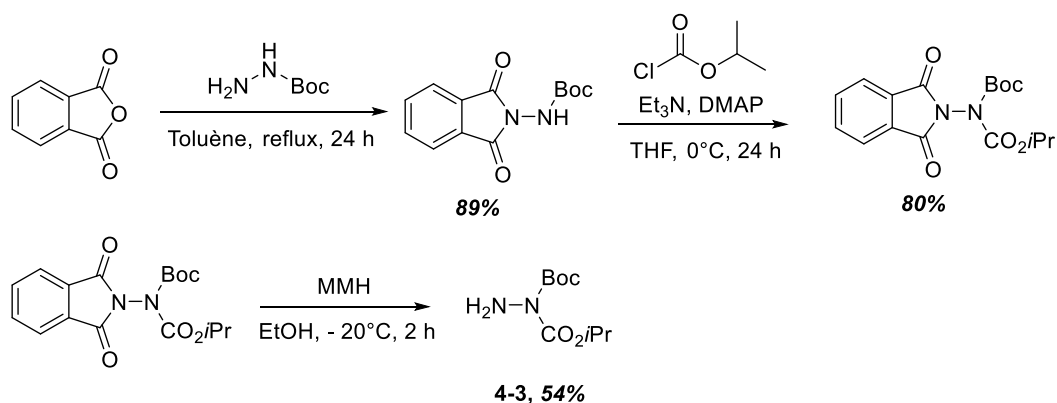


Schéma IV. 9 Voie de synthèse d'une hydrazine bis protégée R_1/R_2 à partir d'anhydride phtalique

Afin d'améliorer le rendement de cette réaction et de s'affranchir de l'utilisation de la MMH, une nouvelle voie d'accès aux hydrazines bis protégées a été recherchée. Une voie de synthèse en deux étapes utilisant une hydrazone bis protégée a été étudiée. L'hydrazone **2-5** (précédemment décrite dans le chapitre 2) est protégée par un groupement électroattracteur (Carboxybenzyle (Cbz) ou le carboxyisopropyle (CO_2iPr)) avec un rendement de 90%.^[20] Les hydrazones ainsi protégées sont ensuite sélectivement déprotégées en présence de carbohydrazide à reflux en milieu acide dans de l'éthanol permettant le transfert du groupement benzylidène sur le carbohydrazide. Ainsi, les hydrazines bis protégées **4-3** et **4-4** ont été obtenues avec un rendement d'environ 85% (Schéma IV. 10).^[21,22]

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

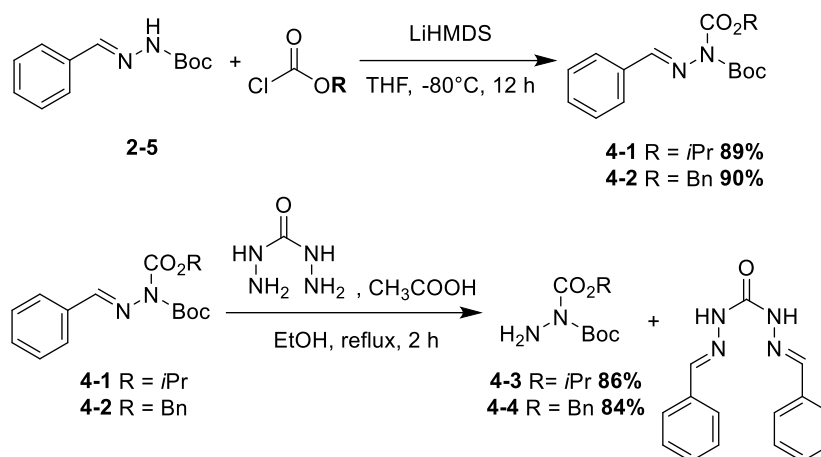


Schéma IV. 10 Synthèse d'hydrazines bis protégées à partir du tert-butyl (E)-2-benzylidenehydrazine-1-carboxylate.

La condensation des différentes hydrazines en présence de chlorure de sulfuryle dans le CH_2Cl_2 à -80°C a ensuite permis de synthétiser des molécules inédites portant une agrafe sulfone avec de très bons rendements (Schéma IV. 11). Une analyse DRX vient appuyer la preuve de l'obtention de la 1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1,1-dicarboxylate) (Figure IV. 4).^[23,24]

La mesure des distances interatomiques montre que la distance $\text{N}_1\text{-N}_2$ est semblable à celle de $\text{N}_3\text{-N}_4$ (1,39 Å). Les distances observées sont courtes, cela s'explique par le caractère électroattracteur des groupements Boc et CO_2iPr . La distance $\text{N}_2\text{-S}$ (1,64 Å) est proche de la liaison $\text{N}_3\text{-S}$ (1,66 Å). L'angle de liaison $\text{N}_2\text{-S-N}_3$ est de 109° et cette valeur est très proche de 108° (pentagone régulier).

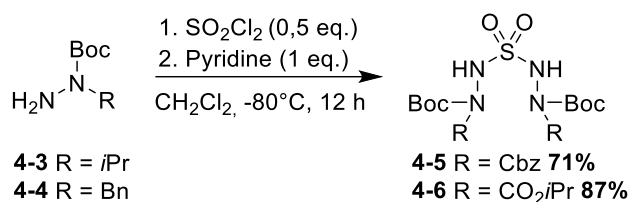


Schéma IV. 11 Synthèse de sulfonylbis(hydrazine) par condensation d'hydrazines bis protégées sur du chlorure de sulfuryle

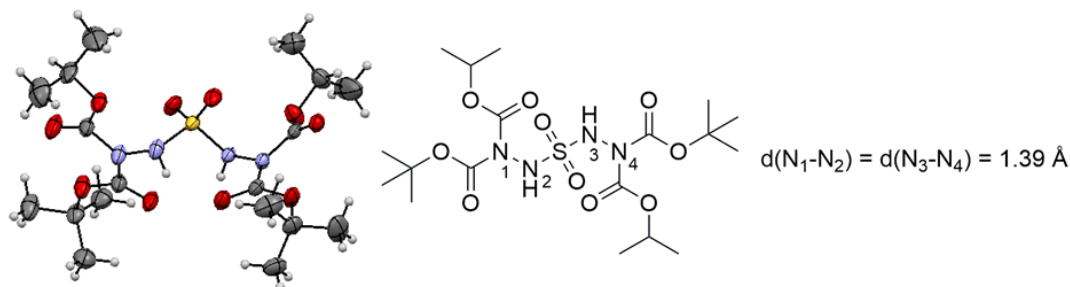
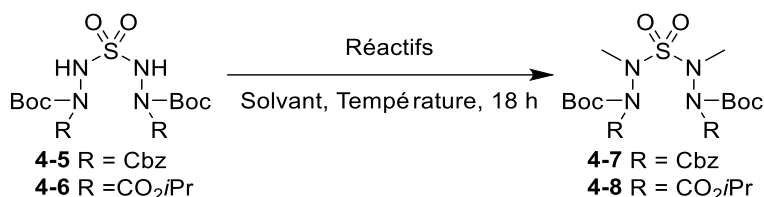


Figure IV. 4 Structure DRX de la sulfone 4-6

III.1.B. Fonctionnalisation en α : Modèle méthyle

Pour pouvoir étudier la réactivité des atomes d'azotes en β de l'agrafe, nous avons dans un premier temps, préparé des agrafes sulfones protégées en α , de manière à rendre cette position non réactive en conditions oxydantes. Un groupement difficilement clivable comme le méthyle a été sélectionné afin de valider la stratégie.

Des sulfones comportant des méthyles en position N_α ont été synthétisées en se basant sur des conditions communes de protection (K_2CO_3 /DMF).^[25] Un premier essai a été réalisé sur une sulfone avec un groupement protecteur $R = Cbz$ en présence de K_2CO_3 (2,2 éq.) avec un léger excès de iodométhane (2,2 équivalents) à froid ($0^\circ C$) dans le DMF. L'ajout de 2 équivalents supplémentaires de MeI et 1 équivalent de base a permis une consommation totale du réactif de départ au bout de 3 jours. Cependant, le produit souhaité n'a pas pu être obtenu en conséquence de la dégradation du réactif. Les conditions ont été optimisées en utilisant une base plus forte non nucléophile (KHMDs) avec un excès de MeI légèrement supérieur (3 équivalents) dans le THF à $-78^\circ C$ pendant 18 heures. Cette réaction a permis d'obtenir le composé de double addition avec un faible rendement de 14% pour $R=Cbz$ et 30% avec $R = CO_2iPr$. La présence du produit de mono-addition nous a amenés (Tableau IV. 1) à utiliser un large excès du réactif méthylé (5 équivalents), permettant d'obtenir uniquement le produit de double addition avec une augmentation du rendement ($R = Cbz$ / rendement 50%, $R = CO_2iPr$ / rendement 90 %).

Tableau IV. 1 Optimisation des conditions de méthylation en N_α 

Entrée	Réactifs	Solvant	Température	R	Rendements
1	K_2CO_3 (3,2 éq.) MeI (4 éq.)	DMF	$0^\circ C$	Cbz	-
2	KHMDs (2,05 éq.) MeI (3 éq.)	THF	$-78^\circ C$	Cbz	14%
3	KHMDs (2,05 éq.) MeI (3 éq.)	THF	$-78^\circ C$	CO_2iPr	26-31%
4	K_2CO_3 (2,2 éq.) MeI (5 éq.)	DMF	$0^\circ C$	CO_2iPr	92%
5	K_2CO_3 (2,2 éq.) MeI (5 éq.)	DMF	$0^\circ C$	Cbz	50%

Nous avons sélectionné la sulfone comportant le groupement $R = CO_2iPr$ pour la suite de l'étude car elle permet d'obtenir de meilleurs rendements.

III.1.C. Protection en α par un groupement alkyle

D'autres groupements protecteurs orthogonaux au Boc, groupement alkyle (benzyle) et électroattracteur (Cbz), ont été ajoutés en alpha de la molécule. Les résultats obtenus sont similaires au méthyle avec l'utilisation de chloroformate comme agent protecteur donnant de très bons rendements (Schéma IV. 12). Une analyse DRX nous permet de confirmer l'ajout des différents groupements en position α (Figure IV. 5).

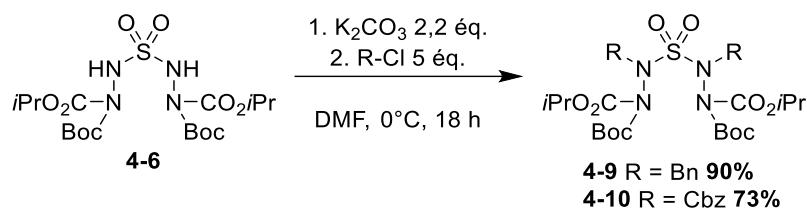


Schéma IV. 12 Protection en α par un groupement benzyle ou carboxybenzyle

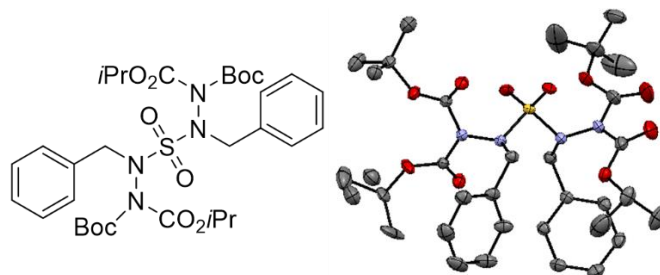


Figure IV. 5 Structure DRX de la sulfone 4-9

III.1.D. Déprotection sélective des groupements Boc en β

Le groupement Boc peut être sélectivement clivé en conditions acides.^[26] Une déprotection du groupement Boc dans les conditions décrites dans la littérature utilisant l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane a été effectuée (Schéma IV. 13).^[27,28] Les sulfones portant un groupement protecteur alkyle ont été déprotégées avec des rendements quantitatifs. Une structure DRX du composé **4-11** a été obtenue (Figure IV. 6). Cependant, la version carbonate de benzyle ne donne qu'un rendement moyen de 50%.

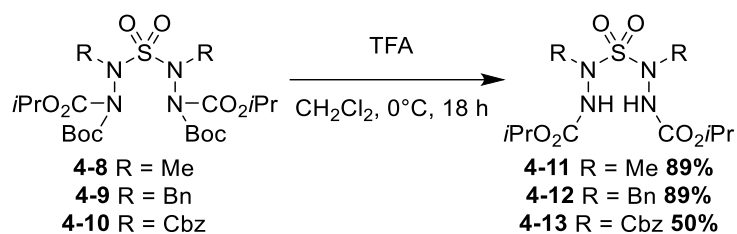


Schéma IV. 13 Déprotection sélective du groupement Boc

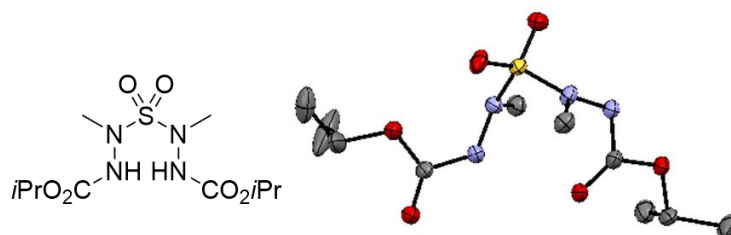


Figure IV. 6 Structure DRX de la sulfone 4-11

III.1.E. Cyclisation de la sulfone méthylée par création de la liaison N_β-N_β

Afin d'obtenir une liaison N-N en bêta, nous nous sommes basés sur les conditions de cyclisation développées au laboratoire pour l'agrafe carbonyle. Nous avons tout d'abord utilisé un réactif à base d'iode hypervalent (PIDA) afin de former cette liaison. Toutefois, le produit souhaité n'a pas été obtenu et nous observons une consommation ainsi qu'une dégradation totale du réactif de départ (Schéma IV. 14).

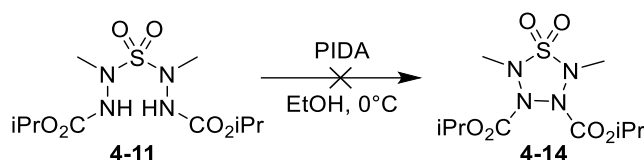
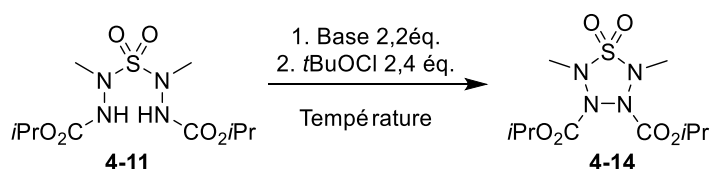


Schéma IV. 14 Essai de création de liaison N_β-N_β par l'utilisation d'iode hypervalent

Nous avons, par la suite, utilisé des conditions oxydantes afin d'atteindre la liaison N-N. Un oxydant chloré a été utilisé dans les conditions similaires à celles utilisées pour le carbazide (voir chapitre 2) en présence de *t*BuOCl et de K₂CO₃ dans le méthanol. Le produit est obtenu avec un faible rendement (13%) dans les conditions stœchiométriques. L'addition d'un deuxième équivalent des réactifs permet d'obtenir le produit avec un rendement de 33%. Une optimisation des conditions réactionnelles (Base/Solvant/Température) a ensuite été effectuée en utilisant un léger excès d'hypochlorite de tert-butyle et de base (Tableau IV. 2). Nous observons une légère augmentation du rendement de l'ordre de 10 % lorsque la température est abaissée à -40°C. L'utilisation d'une base plus forte, le tert-butylate de potassium *t*BuOK, à -40°C permet d'atteindre 55 % de rendement. Ainsi nous avons supposé que la présence de *t*BuOK et de méthanol forme du méthanolate. Ce dernier a donc été utilisé comme base afin de voir son influence, mais nous obtenons uniquement des traces du produit (entrée 10). Nous avons par la suite modulé le solvant en utilisant *i*PrOH et *t*BuOH mais nous n'obtenons que de faibles rendements de l'ordre de 2% à 6%. Le pentane supprime toute réactivité, nous supposons que cette absence de réactivité est la conséquence de la faible solubilité des réactifs à froid. Les solvants éthers quant à eux ne permettent d'avoir que des rendements moyens de l'ordre de 14 à 26%.

La température a été modulée de -40°C à -78°C en présence de *t*-BuOK et de MeOH mais aucun changement n'est observé. La durée de réactivité à basse température entre 1h et 5h n'influe pas sur le rendement. Nous avons donc sélectionné les conditions suivantes : *t*-BuOK comme base dans le MeOH à -40°C pendant 1 h.

Tableau IV. 2 Optimisation des conditions de cyclisation en présence de *t*BuOCl



Entrée	Base	Solvant	Température	Rendement
1	K ₂ CO ₃	MeOH	0°C	23%
2	K ₂ CO ₃	MeOH	-40°C	33%
3	<i>t</i> BuOK	MeOH	-40°C	55%
4	<i>t</i> BuOK	MeOH	-78°C	53%

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

5	<i>t</i> BuOK	Pentane	-40°C	-
6	<i>t</i> BuOK	<i>t</i> BuOH	30°C	6%
7	K ₂ CO ₃	DMF	0°C	0,7%
8	<i>t</i> BuOK	Et ₂ O	-40°C	14%
9	<i>t</i> BuOK	THF	-40°C	26%
10	NaOMe	MeOH	0°C	4%
11	<i>t</i> BuOK	<i>i</i> PrOH	-40°C	2%

Le précurseur de thiatétrazolidine (composé **4-11**) a été analysé par DRX. La mesure des distances interatomiques montre que la distance N₁-N₂ est semblable à N₃-N₄ (1.420 Å). La liaison N₂-N₃ est légèrement plus courte et mesure 1.417 Å. Cette distance réduite s'explique par le caractère électroattracteur des groupements CO₂*i*Pr. La distance N₁-N₄ (liaison à former pour obtenir une tétrazétidine) est de 2.527 Å. Les angles de liaison des azotes au sein du cycle mesurent 109°, valeurs très proches de 108° (pentagone régulier). Les groupements CO₂*i*Pr et méthyle sont en opposition (Figure IV. 7).

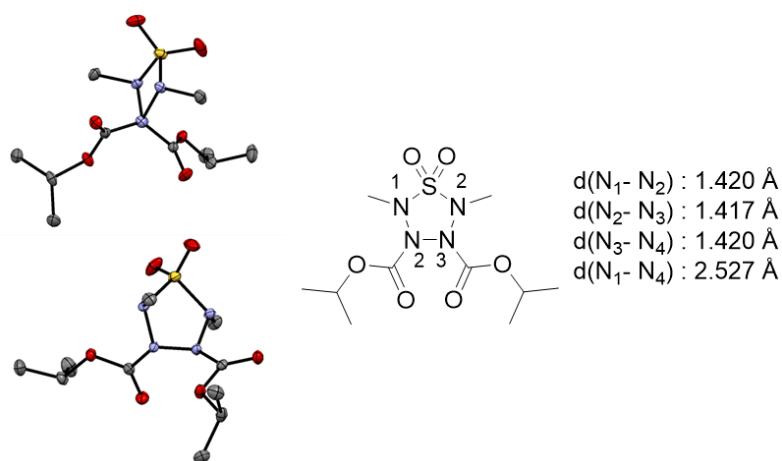
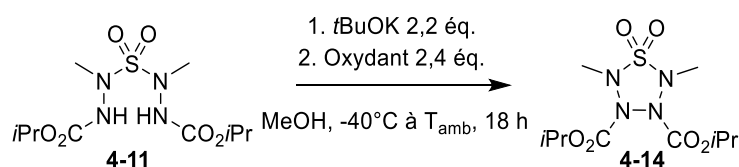


Figure IV. 7 Structure DRX de la thiatétrazolidine 4-14

Nous avons tenté d'utiliser d'autres agents oxydants halogénés de type NXS, nous permettant de nous affranchir des contraintes de manipulation du *t*BuOCl.^[29] Le N-Chlorosuccinimide (NCS) a été d'abord utilisé en présence de *t*BuOK dans le méthanol. Le produit cyclisé a été obtenu avec un rendement de 47%. Deux autres succinimides NIS et NBS ont été testés dans les mêmes conditions. Le NBS a permis d'obtenir un bon rendement de 64%. Les résultats observés nous amènent à supposer que la force de l'oxydant ainsi que la fragilité de la liaison N-X exercent une influence sur la formation de la liaison N-N.

Tableau IV. 3 Cyclisation de la sulfone 4-11 par des succinimides



Entrée	Oxydant	Rendement
1	NCS	47%
2	NIS	3%
3	NBS	64%

Les différentes observations nous permettent de proposer un mécanisme de formation de la liaison N-N. L'usage d'un oxydant halogéné sur le réactif pourrait amener à la formation d'un intermédiaire ionique N-X. L'anion N-succinimide peut jouer le rôle de base afin de former la liaison N-X. Le *t*BuOK jouera le rôle de base afin de déprotoner le deuxième azote en β et générera du *t*BuOH. La liaison N-N se formerait par attaque nucléophile de l'azote sur la liaison N-X en libérant du KBr (Schéma IV. 15).

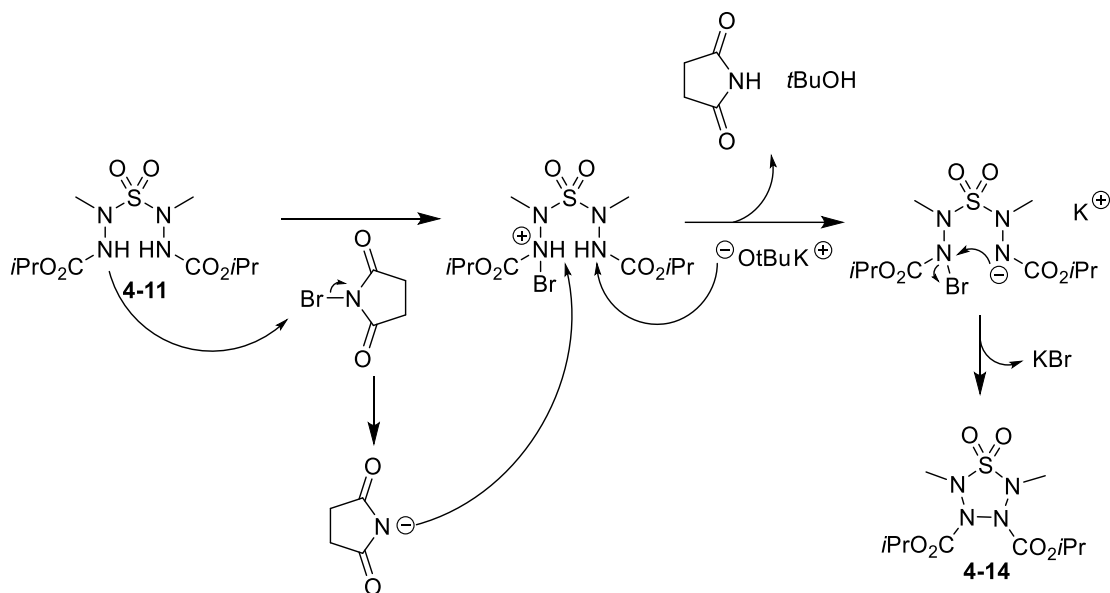


Schéma IV. 15 Proposition de mécanisme pour la formation de la liaison N-N en bêta

Le modèle méthylé nous donnant de très bons résultats, les conditions de cyclisation optimisées ont été reproduites sur le composé benzylé **4-12**.

III.1.F. Cyclisation des sulfones portant un groupement alkyle ou électroattracteur

a. Groupement benzyle

La cyclisation de la sulfone benzylée a été réalisée dans les conditions optimisées en présence de NBS et de tert-butylate de potassium (Schéma IV.16) mais conduit à la formation de **4-15** avec un faible rendement (10%).

Devant ce résultat nous émettons deux hypothèses sur la dégradation du réactif de départ en hydrazone (**4-16**) obtenue avec un rendement de 29%. La première est la sensibilité du groupement benzyle aux conditions oxydantes (iode, brome et chlore) pouvant oxyder l'hydrogène en position α . La deuxième est l'effet de l'agrafe sulfonyle pouvant donner un caractère plus acide aux protons benzyliques que dans le cas de l'agrafe CO.^[30] Il est supposé que ces deux effets amènent à la formation d'une hydrazone par élimination de l'agrafe SO₂ montré dans la proposition de mécanisme (Schéma IV. 17).

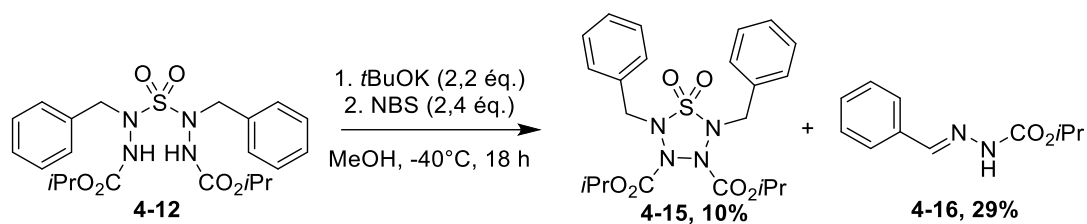


Schéma IV. 16 Cyclisation de la sulfone benzylée avec NBS

Nous avons donc testé la réactivité avec un oxydant plus doux, le $t\text{BuOCl}$, ainsi qu'un changement d'ordre d'addition des réactifs en ajoutant au préalable l'oxydant avant la base, ce qui a permis d'observer une réactivité similaire. Devant ces résultats nous supposons que la sensibilité du proton proche de l'azote en conséquence du sulfonyle est similaire dans les deux conditions oxydantes ou basiques donnant lieu à une élimination de l'agrafe SO_2 .

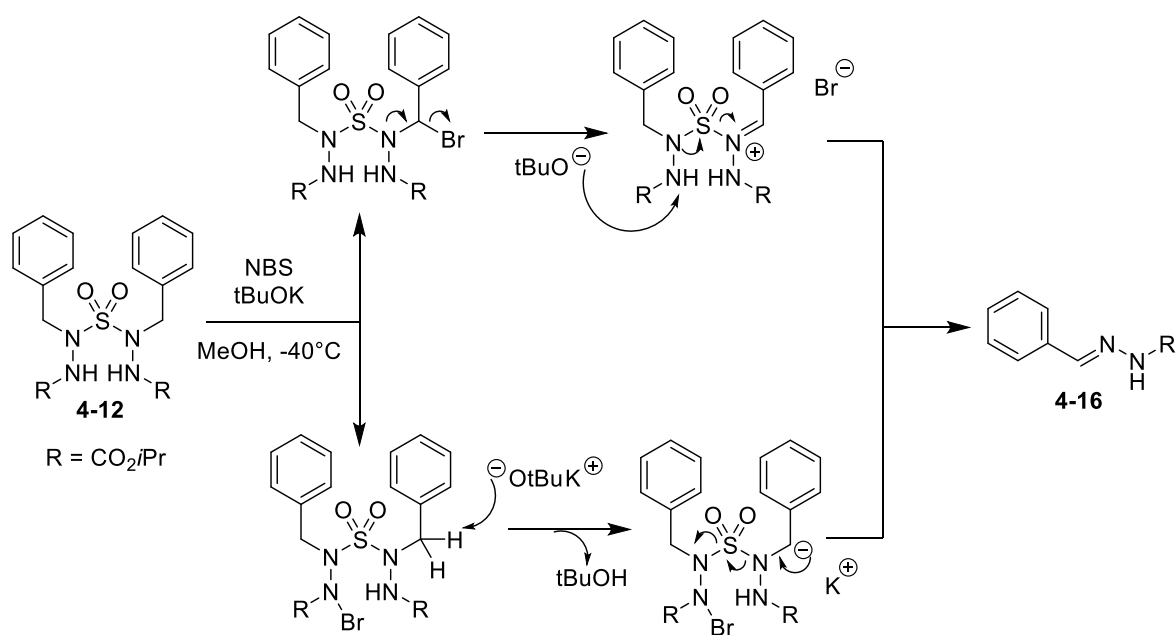
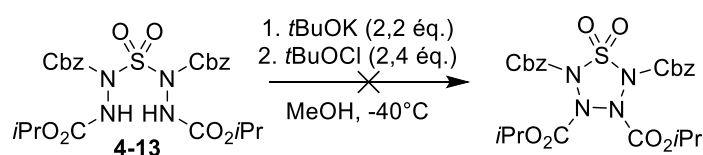


Schéma IV. 17 Proposition de mécanisme de formation de l'hydrazone 4-16

b. Groupement carboxybenzyle

Malgré les rendements plus faibles de formation du composé **4-13**, par rapport au composé benzylé **4-12**, le groupement carboxybenzyle pourrait permettre une meilleure cyclisation en conséquence de la non-présence d'un proton proche de l'azote en α . Il a donc été engagé dans les conditions de cyclisation développées pour son homologue méthylé ou benzylé, cependant cet essai n'a pas permis d'obtenir le produit attendu (Schéma IV. 18). Le milieu réactionnel est uniquement constitué du réactif de départ (46%) ainsi que de produits de dégradation. Le groupement carboxybenzyle ne semble pas adapté. En effet un groupement électroattracteur en position α ne favorise pas la cyclisation.


 Schéma IV. 18 Essai de cyclisation de la sulfone carboxybenzyle avec $t\text{BuOCl}$

En conclusion, ces travaux montrent une nouvelle voie vers la synthèse d'une hydrazine bis-protégée comportant deux groupements électroattracteur. L'hydrazine synthétisée a permis de condenser SO_2Cl_2 afin d'atteindre des structures de type sulfone. L'alkylation de ces dernières par des groupements a été optimisée par un modèle méthyle puis appliqué sur le groupement benzyle et carboxybenzyle. La déprotection du groupement Boc a permis d'accéder au précurseur de thiatétrazolidine avec de bons rendements. L'accès à la thiatétrazolidine par la formation de la liaison $\text{N}_\beta\text{-N}_\beta$ a été optimisée par un modèle comportant un groupement méthyle sur l'azote en α . Cette optimisation a permis d'atteindre de bons rendements de cyclisation, mais ce groupement est difficilement déprotégeable.

Le groupement protecteur présent sur le N_α a été modulé afin d'accéder à des groupements plus facilement déprotégeables (Bn et Cbz). Seul le composé portant le benzyle a permis la formation de la liaison $\text{N}_\beta\text{-N}_\beta$ avec de faibles rendements (10%).

Pour tenter d'améliorer le rendement global de cette réaction, nous nous sommes intéressés à d'autres voies de condensation à partir d'hydrazines ou d'hydrazones préfonctionnalisées, afin de réduire le nombre d'étapes de synthèse.

III.2. Voie B : Condensation d'hydrazines ou d'hydrazones préfonctionnalisées

III.2.A. Synthèse et condensation de l'hydrazine benzyle

Une voie a été étudiée permettant de condenser directement des hydrazines tri-protégées afin d'enlever une étape de synthèse (Schéma IV. 19).

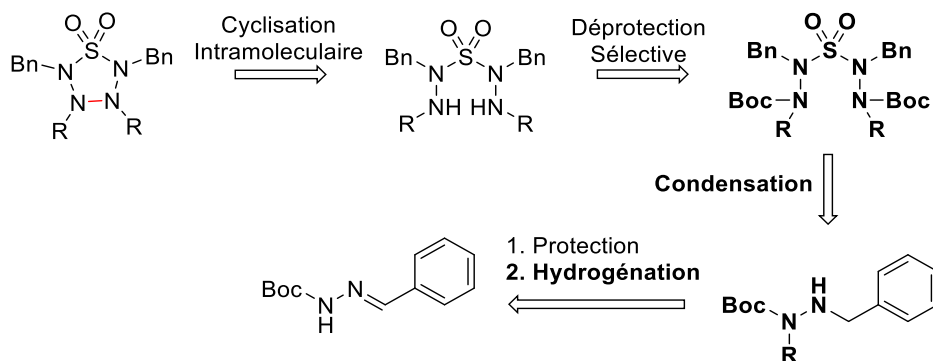


Schéma IV. 19 Schéma rétrosynthétique de la voie B

L'hydrazone **4-1**, utilisée précédemment, a été sélectionnée afin de permettre l'accès à la molécule souhaitée. En effet, il nous a semblé judicieux de tirer profit de la fonction phénylhydrazone, qui est une forme oxydée du groupement aminobenzyle. À la différence de la voie A, au cours de laquelle le groupement benzyle est déprotégé par transfert du benzylidène sur le carbohydrazide, nous avons donc tenté de réduire cette fonction. La réduction de l'hydrazone **4-1** a été réalisée en présence de palladium sur charbon sous pression de dihydrogène. Ces conditions douces sont couramment employées dans la littérature pour la réduction d'hydrazones.^[31] L'hydrazone réduite a été obtenue avec un rendement de 62% (Schéma IV. 20), permettant d'obtenir l'hydrazine triplement protégée **4-17**.

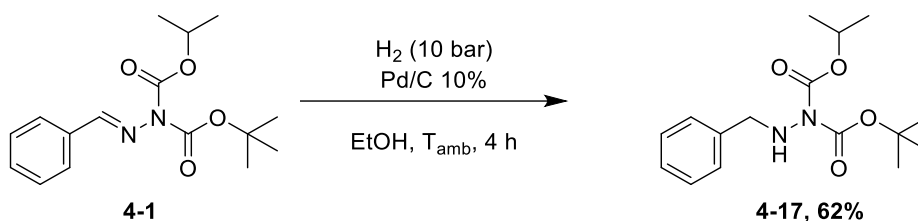


Schéma IV. 20 Réduction de l'hydrazone 4-1 en utilisant le palladium sur charbon en présence de dihydrogène

Des essais de condensation de l'hydrazine **4-17** en présence de chlorure de sulfuryle, et de pyridine dans du CH_2Cl_2 à 0°C ont été réalisés (Schéma IV. 21). Les conditions oxydantes ne permettent pas d'obtenir la condensation mais uniquement la formation d'hydrazones bis (**4-1**, 28%) et mono-protégées (**4-18**, 47%). L'hydrazone **4-18** est vraisemblablement issue de la déprotection du groupement Boc à cause de la présence de HCl (Pyridine.HCl). Cette déprotection a pu être évitée lorsque la température est abaissée à -78°C . Dans ce cas, il est obtenu uniquement de l'hydrazone bis-protégée avec un rendement de 36% et du réactif de départ à 40%.

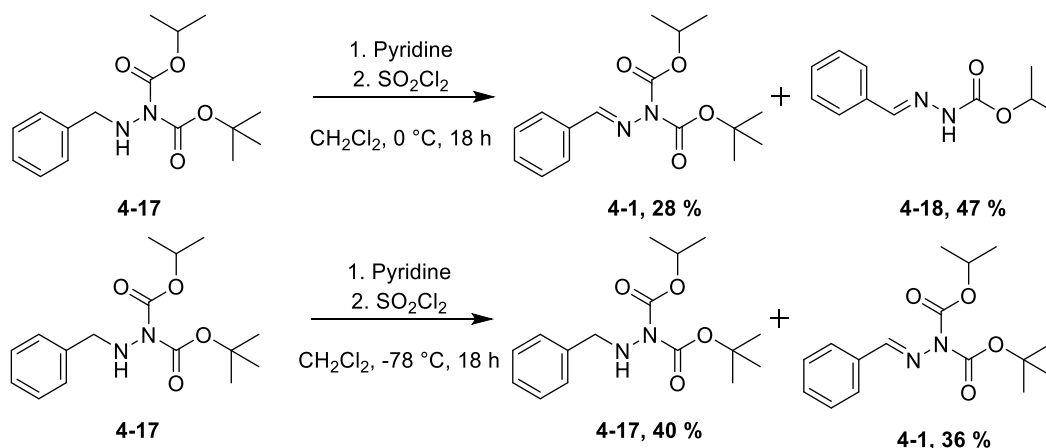


Schéma IV. 21 Réactivité de l'hydrazine 4-17 en présence de SO_2Cl_2

Cette hydrazine tri-protégée avec un groupement benzyle ne permet donc pas de réaliser la condensation avec SO_2Cl_2 qui réagit comme un oxydant. La présence d'un groupement méthyle en remplacement du benzyle permettrait de limiter cette oxydation en hydrazone. Une nouvelle voie d'accès a donc été pensée permettant une alkylation à partir de l'hydrazine **4-3**. Cette voie pourrait également permettre d'accéder à divers groupements protecteurs alkyles en position β (III.2.C).

III.2.B. Alkylation d'une hydrazine bis-protégée

Selon une approche similaire, une tentative de méthylation d'une hydrazine bis-protégée a été effectuée en présence d'une base forte, le $n\text{-BuLi}$, et de MeI , à basse température (-80°C) (Schéma IV. 22). Le produit est détecté en LC/MS mais en présence de nombreux autres produits. Cette méthode ne semble donc pas adaptée afin d'atteindre une hydrazine tri-protégée.

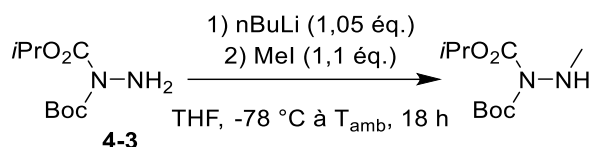


Schéma IV. 22 N-alkylation de l'hydrazine 4-3

III.2.C. Réactivité de l'hydrazone-Boc

Une autre voie de synthèse a été imaginée afin de limiter les étapes de protection et permettrait d'obtenir un groupement hydrazone en β (Schéma IV. 23). La condensation est envisagée directement sur l'hydrazone-Boc afin d'obtenir un groupement protecteur en β et un groupement facilement déprotégeable en α . La réduction de l'hydrazone en benzyle n'impactera pas le Boc en α . La liaison $\text{N}_\beta\text{-N}_\beta$ pourrait donner une thiatétrazolidine dont le groupement en α peut se déprotéger facilement.

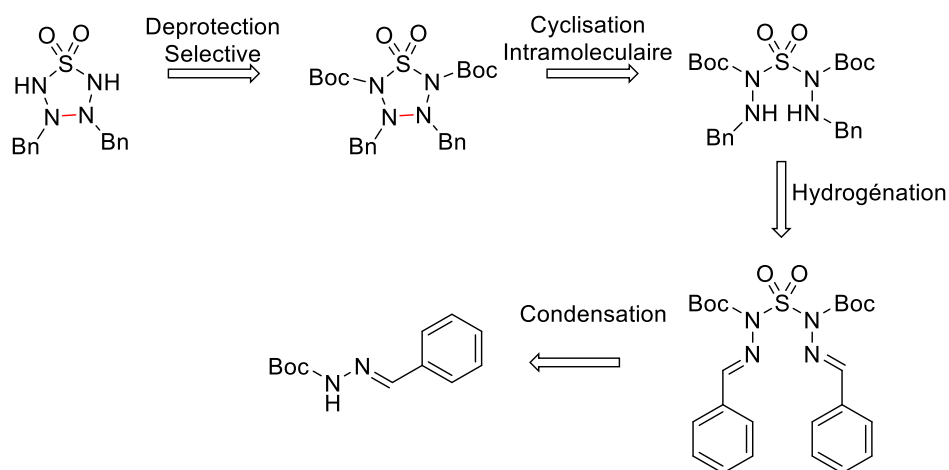


Schéma IV. 23 Rétrosynthèse envisagée pour la voie B en passant par la dihydrazone-sulfone

Nous avons envisagé d'utiliser les conditions expérimentales permettant de protéger **2-5** (par groupements électroattracteur) en présence de SO_2Cl_2 (Schéma IV. 24). Nous avons uniquement observé les produits de dégradation ainsi que 56% du réactif de départ. Cette méthode n'est donc pas adaptée afin d'atteindre la dihydrazone-sulfone.

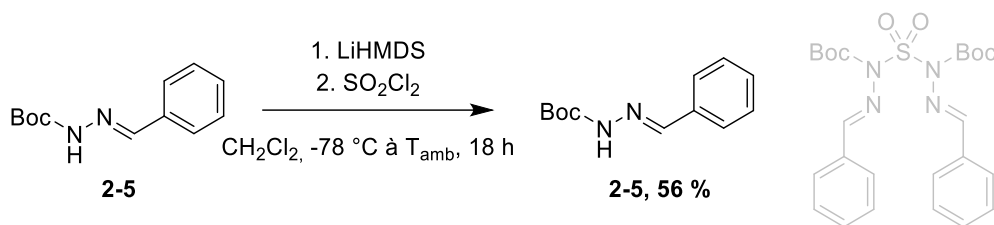


Schéma IV. 24 Réactivité de l'hydrazone 2-5 en présence de SO_2Cl_2 dans CH_2Cl_2 à -78°C

Comme évoqué précédemment, la voie A ne permet pas d'obtenir des thiatétrazolidines déprotégeables avec des rendements satisfaisants. En effet, la déprotection sélective des groupements Boc en β implique l'utilisation en α de groupements stables en

conditions acides. Seuls les groupements alkyles remplissent ces conditions mais conduisent malheureusement à des rendements moyens ou faibles lors de l'étape finale de cyclisation (Schéma IV. 25).

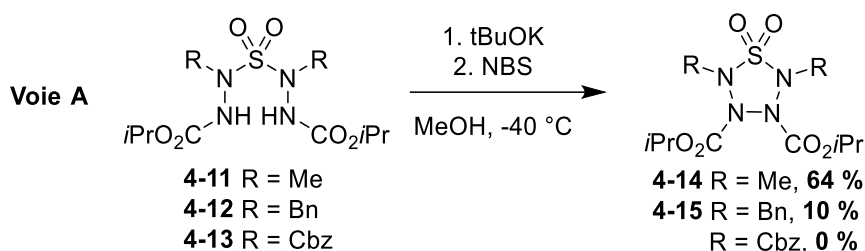


Schéma IV. 25 Oxydation des précurseurs de thiatétrazolidines 4-11, 4-12 et 4-13

Pour s'affranchir de cette limite, une nouvelle voie de synthèse a été envisagée, impliquant une déprotection du groupement Boc en amont, avant la protection en α .

III.3. Voie C : Accès à de nouvelles thiatétrazolidines déprotégeables *via* des sulfones tétra-NH

Une voie de synthèse, inspirée de la voie A, a été imaginée afin de moduler à notre guise le groupement en α (Schéma IV. 26). À partir de la sulfone **4-6**, la déprotection du groupement Boc permettrait d'accéder à une sulfone portant 4 atomes d'azote protonés. La stratégie est donc de pouvoir alkyler la position α sélectivement. Pour cela une étude des différents pKa théoriques des azotes en α et en β a été faite.

III.3.A. Étude de l'acidité des protons α et β des sulfonylhydrazines

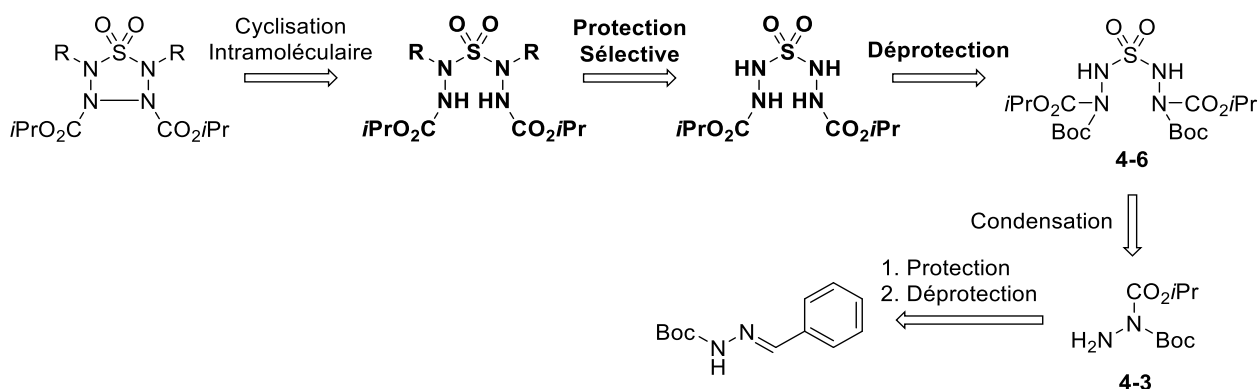


Schéma IV. 26 Schéma rétrosynthétique de la voie C

Afin de valider cette voie, nous nous sommes basés sur des données de la littérature concernant l'acidité de différents protons portés par des hydrazines comportant des substituants variés. (Figure IV. 8).^[32-34]

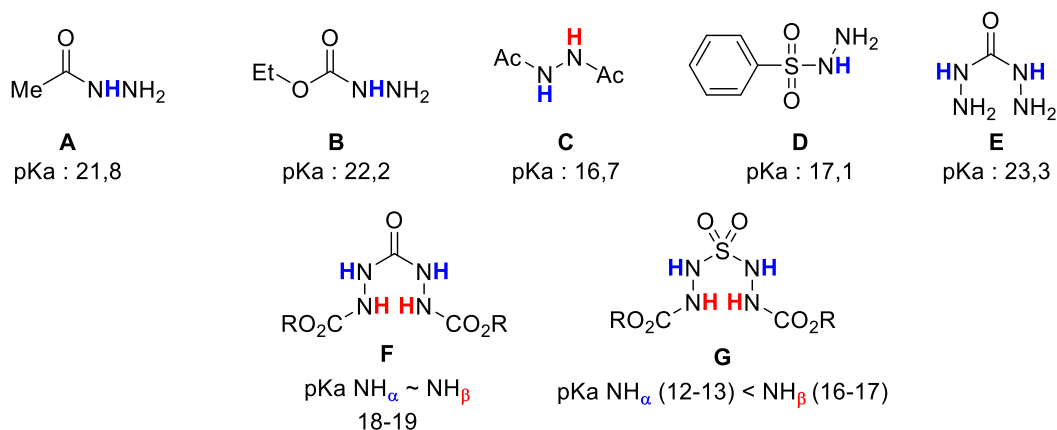


Figure IV. 8 Acidité de protons d'hydrazines reportées dans la littérature

Les différentes valeurs nous indiquent que le changement de groupement protecteur entre un acétyle et un carbonyle n'impacte pas le pKa (valeurs proches pour A et B). Cependant l'ajout d'un deuxième groupement acétyle sur une hydrazine mono-protégée abaisse le pKa de 5-6 unités (A vs C). Un groupement sulfonyle sur une hydrazine en α permet d'avoir un abaissement plus fort de 4-5 unités de pKa en comparaison d'un groupement carbonyle (A/B vs D). Devant cela nous faisons l'hypothèse que l'ajout d'un groupement carbonyle sur l'azote en β de E abaisse le pKa d'environ 5 unités. Les deux azotes portant chacun un groupement carbonyle nous supposons que les deux protons de F ont le même comportement que C avec un pKa similaire. Le changement d'agrafe vers une sulfone apporte un changement dans le pKa de l'azote en α . En effet comme montré avec A/B vs D nous supposons que le pKa en α aura un abaissement plus important en présence d'une sulfone que d'un carbonyle. Nous émettons donc l'hypothèse d'une différence théorique notable entre le pKa N_α (12-13) avec celui du N_β (16-17).

III.3.B. Déprotection des N-Boc en β

Selon cette stratégie de synthèse, des essais de déprotection du groupement Boc ont été menés sur **4-6**. Lors de l'étape de lavage de la phase organique permettant de neutraliser le TFA, nous observons par suivis CCM la présence de **4-19** dans la phase aqueuse. L'utilisation de méthanol permet d'augmenter légèrement le rendement. Le rendement isolé de **4-19** après lavage et séchage est de l'ordre de 20% à 38%. Un protocole impliquant uniquement l'évaporation du solvant en fin de synthèse et un séchage sous vide sans traitements par lavage permet d'obtenir le produit **4-19** avec un rendement de 93% (Schéma IV. 27). La différence d'environ 70% de rendement de **4-19** semble liée au coefficient de partage théorique (le n-Octanol / eau) de ce composé qui est de l'ordre de - 0,18, indiquant que **4-19** à un caractère hydrophile marqué.

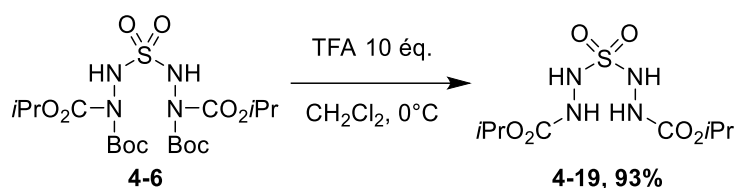


Schéma IV. 27 Déprotection des N-Boc de la sulfone non protégée en α

III.3.C. Protection de la sulfone en α

L'étape de protection a été menée dans les conditions similaires à la voie A avec le groupement alkyle R=Me afin de valider une possible sélectivité de protection en α . La synthèse du composé **4-11** à partir de **4-19** a été faite en utilisant un excès de MeI dans le DMF en présence de K_2CO_3 . Il est observé uniquement la formation de **4-11** permettant de renforcer notre hypothèse de sélectivité de protection sur le NH en α grâce à l'agrafe sulfonyle. Cependant, le produit se dégradant in situ, une optimisation de cette réaction en faisant varier le solvant ainsi que la base a été effectuée (Tableau IV. 4). Ainsi, l'utilisation d'un mélange THF/DMF en présence de K_2CO_3 a permis une augmentation du rendement de 10%, donnant de nouvelles conditions de protection pour cette voie. L'utilisation d'une base forte (KHMDS) ne permet pas d'avoir une conversion totale du réactif de départ. Le rendement du composé **4-11** est seulement de 13% et il est observé de nombreux produits de dégradations.

Tableau IV. 4 Optimisation des conditions d'alkylation de la position NH_α d'une sulfone tétra NH

Entrée	Base	Solvant	Temps	Température	Rendement
1	K_2CO_3	DMF	3h	0°C	48%
2	K_2CO_3	THF/DMF (1/1)	3h	0°C	59%
3	KHMDS	THF/DMF (1/1)	18h	-50°C	13%

Les groupements protecteurs utilisés précédemment, ont été sélectionnés pour leur stabilité en conditions acides en conséquence de l'étape de déprotection du Boc. Cette nouvelle stratégie offre une plus grande polyvalence et devrait ainsi nous permettre de sélectionner divers groupements protecteurs dont la déprotection acide n'est pas exclue. Ainsi les groupements MOM (Méthoxyméthyl) et EOM (Ethoxyméthyl) mais aussi leurs homologues benzylé BOM (Benzyloxyméthyle) et silylés SEM ((2-(Trimethylsilyl)ethoxyméthyl) ont été sélectionnés (Figure IV. 9).

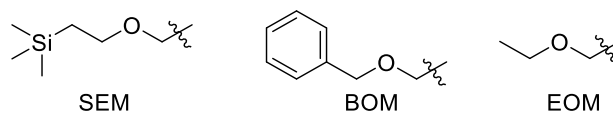


Figure IV. 9 Groupements protecteurs éthers utilisés

La protection de $N\alpha$ par les groupements EOM, SEM et BOM a été réalisée dans les conditions optimisées précédemment dans un solvant mixte THF/DMF, à partir des chlorures correspondants en présence de K_2CO_3 . Comme dans le cas du méthyle, les sulfones protégées **4-20**, **4-21**, **4-22** ont été obtenues avec de bons rendements d'environ 70% (Schéma IV. 28).

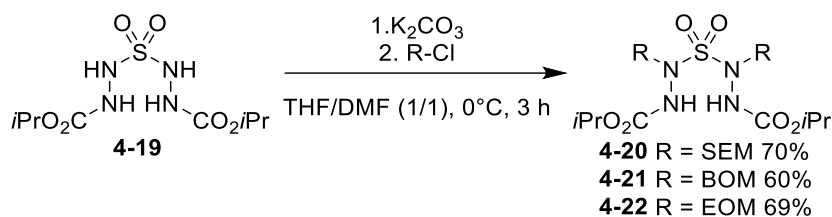


Schéma IV. 28 Alkylation en $N\alpha$ de la sulfone 4-19

Chaque substrat a ensuite été testé en cyclisation selon les conditions optimisées au préalable.

III.3.D. Cyclisation de la sulfone protégée

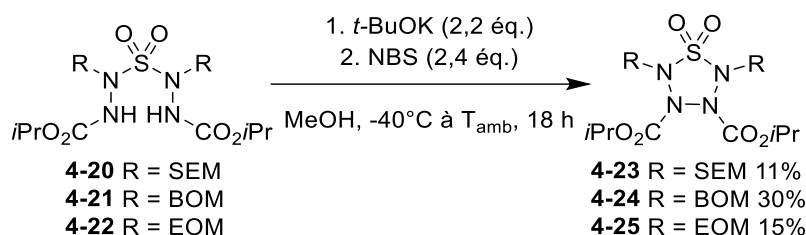


Schéma IV. 29 Cyclisation des sulfones protégées par les groupements EOM, BOM et SEM

L'oxydation des sulfones protégées dans les conditions optimisées précédemment a conduit à de faibles rendements de l'ordre de 11 à 30% (Schéma IV. 29). Seul le composé **4-24** donne une conversion totale.

Les conditions n'étant pas adaptées pour les composés **4-20** et **4-22**, une optimisation a été faite. Un changement de solvant a été étudié dans les conditions oxydantes pour le composé **4-20**, afin de limiter la formation de méthanolate dans les conditions d'oxydation. Notre choix s'est porté sur le THF à la suite de l'étude d'optimisation du composé **4-14**. Cependant le changement de solvant n'a eu d'influence ni sur le rendement en composé **4-23**, ni sur la conversion de **4-20**. Nous avons ensuite changé le temps de réaction afin de limiter les réactions secondaires et d'augmenter le rendement du composé **4-24**. Pour cela, la réaction a été stoppée au bout de 2h, au lieu de 18h, cependant aucun changement de rendement n'a été observé. L'augmentation de temps de réaction a aussi été étudiée en laissant la réaction 48h, mais aucune évolution du rendement n'est observée. Les optimisations nous informent que le groupement choisi influe directement sur la sélectivité de l'oxydation en thiatétrazolidine.

En conclusion, la voie C a permis, avec un nombre d'étapes réduit, d'accéder à trois nouvelles thiatétrazolidines potentiellement déprotégeables, et pour lesquelles le rendement de cyclisation est supérieur à celui obtenu avec le composé **4-15** préparé par la voie A. Cependant, nous avons rencontré de nouvelles limites concernant les groupements protecteurs en α , puisque certains éthers ne sont pas adaptés. De nouvelles améliorations devront donc être recherchées.

III.4. Voie D : Optimisation de la synthèse des sulfones tétra-NH et accès à de nouvelles thiatétrazolidines

III.4.A. Stratégie

La sélectivité de protection en α vue précédemment, nous amène à envisager une voie de synthèse inédite afin de nous affranchir des étapes de protection/déprotection (Figure IV. 10). Nous avons démontré que l'utilisation d'une hydrazine bis-protégée par un groupement électroattracteur permet d'accéder à un nouveau type de sulfonamide. Nous avons supposé qu'une hydrazine mono-protégée par un groupement électroattracteur abaisserait tout autant le potentiel de réduction et permettrait d'accéder directement à une structure sulfone tétra-NH. Cette voie mime la synthèse de l'agrafe carbonée (MMH et Triphosgène) *via* l'utilisation d'une hydrazine mono-protégée par un groupement électroattracteur de type carbamate en présence de chlorure de sulfuryle dans les conditions de condensation en utilisant le dichlorométhane comme solvant.

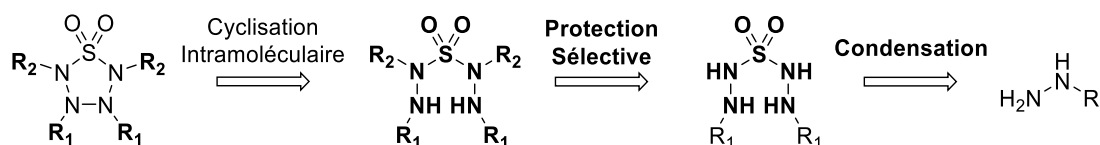


Figure IV. 10 Stratégie D envisagée par condensation d'hydrazines mono-protégées par un groupement électroattracteur

L'utilisation du tert-butyl carbazate a permis d'obtenir le produit souhaité **4-26** avec un rendement de 42% (Schéma IV. 30). En comparaison avec la stratégie C permettant l'accès au composé tétra-NH **4-19** avec un rendement global de 51% en 5 étapes, la stratégie D est proche en termes de rendement et permet l'accès au composé en 1 étape. La contrainte de cette stratégie réside dans l'étape de traitement. L'importance des sels formés implique un surdimensionnement des colonnes de silice et l'usage d'une séparation au dichlorométhane et méthanol.

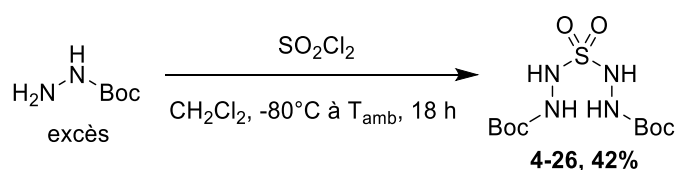


Schéma IV. 30 Condensation du tert-butyl carbazate sur le chlorure de sulfuryle

L'avantage de cette nouvelle stratégie de synthèse est la diminution de nombre d'étapes de réaction (1 vs 5 étapes), mais également une plus grande flexibilité et la possibilité de faire varier la nature de l'hydrazine avec l'introduction d'un groupement électroattracteur choisi. Ainsi, l'accès à de nouvelles thiatétrazolidines à partir de carbazates et d'autres donneurs de SO_2 a été étudié.

III.4.B. Recherche de nouveaux donneurs de SO₂

Différents réactifs permettant l'ajout d'une agrafe de type SO₂ ont été testés afin de nous affranchir de l'usage du chlorure de sulfuryle. En effet ce dernier est un composé instable subissant une dégradation lente libérant du dichlore (oxydant) imposant une distillation mensuelle.

Le 1,1'-Sulfonylediimidazole (SDI) est un donneur de sulfonyle plus stable et permettant des conditions de manipulations moins drastiques. De premières tentatives de condensation ont été faites dans le THF, mais aucune réactivité n'a été observée et le SDI, seul, a été récupéré. D'autres solvants ont été testés, tels que le dichlorométhane et l'acétonitrile, mais aucune réactivité n'a été observée. L'utilisation d'une base comme la triéthylamine n'a aucune incidence sur la réactivité (Schéma IV. 31). Cette absence de réactivité fait écho aux travaux du laboratoire démontrant que l'hydrazine choisie en présence de CDI (MMH vs Benzyle-Boc hydrazine) est importante afin d'observer une addition sur un donneur de carbonyle.^[19]

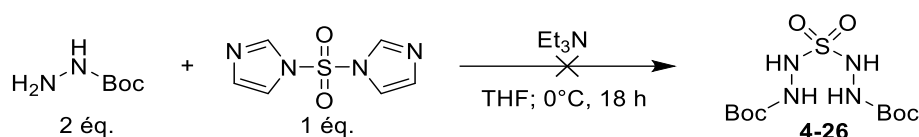


Schéma IV. 31 Réactivité entre le tert-butyl carbazate et le SDI

Le DABSO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide)) est un donneur permettant l'ajout de SO₂ en remplaçant son homologue gazeux.^[35] Les réactivités démontrées dans la littérature utilisent des amines aromatiques (aniline) en présence de I₂ dans l'acétonitrile. Cette méthode permet d'obtenir de bons rendements de double condensation de l'ordre de 51% à 73%. L'utilisation du tert-butyl carbazate en remplacement de l'amine aromatique a été testé dans les conditions décrites (Schéma IV. 32). Cependant nous n'avons pas observé le produit souhaité. Il semble que l'utilisation du DABSO soit limitée aux substrats possédant un groupement aromatique, ce qui n'est pas adapté aux hydrazines étudiées.

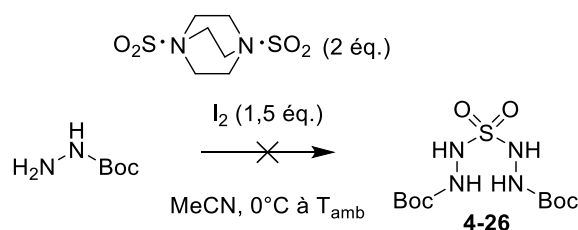


Schéma IV. 32 Réactivité entre le tert-butyl carbazate et le DABSO

Un dernier candidat donneur de SO₂ est le fluorure de sulfuryle (SO₂F₂).^[36] Ce réactif est gazeux dans les conditions normales de température et de pression (CNTP) et peut être formé à partir du fluorure de potassium (KF), de SDI et de TFA (Schéma IV. 33). Dans un réacteur approprié, le gaz formé sature l'atmosphère et permet de maximiser la solubilité en phase liquide afin de potentiellement réagir avec le carbazate donnant soit la mono-addition soit la di-addition (produit souhaité). Ce type de réaction avec le fluorure de sulfonyle pourrait nous amener à avoir un composé avec différentes hydrazines ou amines. Cependant nous n'avons pas pu essayer ce type de réactivité au laboratoire.

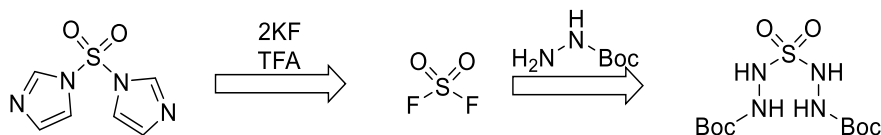


Schéma IV. 33 Rétro synthèse de la condensation avec SO_2F_2

III.4.C. Réactivité de nouvelles hydrazines

Différents carbazates commerciaux possédant des groupements méthyle, éthyle et benzyle, ont été testés dans les conditions décrites précédemment (Schéma IV. 34). Nous observons une tendance, plus la longueur de chaîne alkyle est longue et plus le rendement observé est important. En effet le groupement benzyle permet d'obtenir 42% de rendement cependant il est en présence de sous-produits difficilement séparables. Le groupement méthyle et benzyle ne donnant pas de résultats concluants (rendement ou difficulté lors du traitement), ils n'ont pas été sélectionnés pour la suite des synthèses.

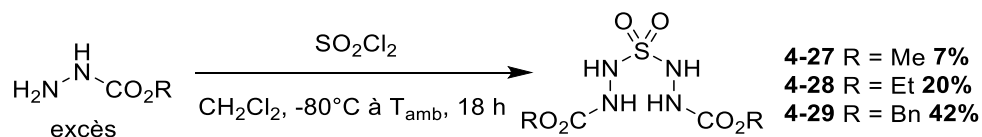


Schéma IV. 34 Condensation du méthyle, éthyle et benzyle carbazate

Nous avons également testé le N-aminophthalimide car il permettrait l'accès à un groupement électroattracteur en β , après une ouverture sous condition acide, basique ou nucléophile (NH_2NH_2) (Schéma IV. 35).^[37,38]

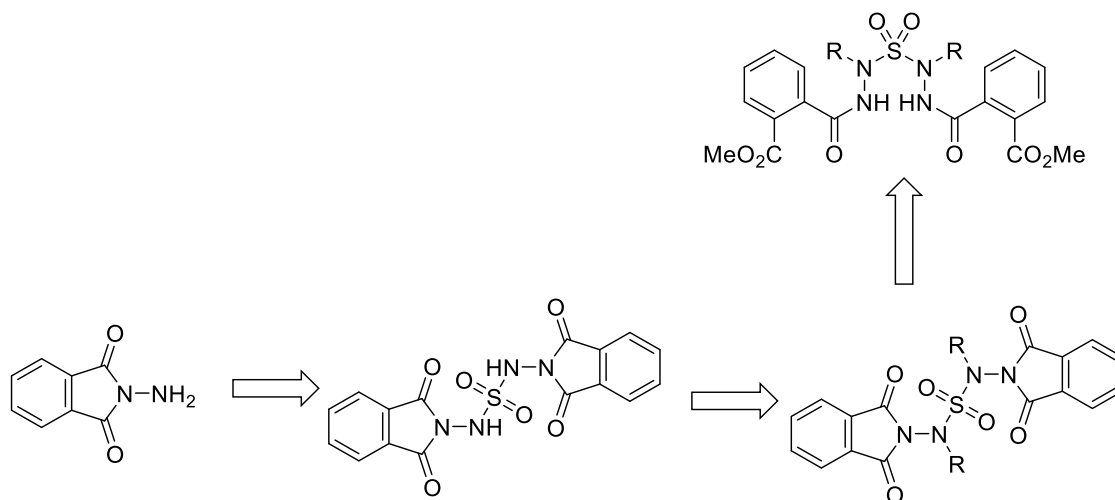


Schéma IV. 35 Stratégie de condensation du N-aminophthalimide et de déprotection envisagée

Un premier test a été fait selon les conditions classiques de condensation mais aucune réactivité n'a été observée. Le mélange a ensuite été chauffé à reflux mais aucune évolution n'a été notée. L'usage de pyridine comme solvant a ensuite été mis en œuvre mais n'a conduit à aucune réactivité, dans toutes les conditions de température (Schéma IV. 36). Cette hydrazine n'est donc pas compatible avec notre stratégie.

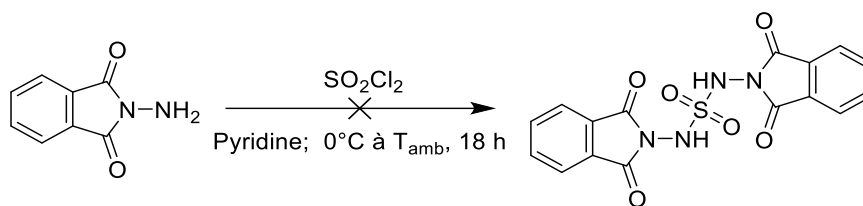


Schéma IV. 36 Essais de condensation du N-Aminophthalimide

III.4.D. Accès à l'isopropyle carbazate

L'isopropyle carbazate nous permettant d'obtenir le composé condensé de la voie A n'est pas commercial. Deux stratégies ont été pensées afin d'obtenir ce composé.

La première se base sur de récentes études permettant d'accéder à l'isopropyle carbazate par double addition sur le Carbonyle Diimidazole (CDI). Dans un premier temps l'isopropanol se condense une fois sur le CDI puis l'hydrate d'hydrazine se condense une deuxième fois.^[39,40] Cette réaction a été testée et une première condensation de l'isopropanol a été obtenue avec un rendement moyen de 54%. Cependant nous n'avons pas observé la deuxième condensation par addition d'hydrazine monohydrate (Schéma IV. 37). Nous obtenons un mélange dont le produit majoritaire est l'addition d'un isopropyle sur l'isopropyle carbazate suivi d'une oxydation. Cette stratégie n'aboutissant pas au composé souhaité, elle a été mise de côté.

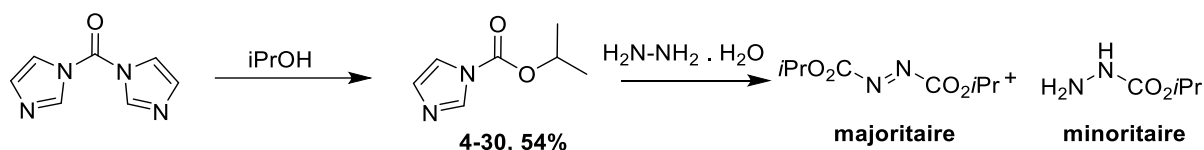


Schéma IV. 37 Stratégie de synthèse de l'isopropyle carbazate à partir du CDI, de l'isopropanol et de l'hydrate d'hydrazine

Une deuxième voie d'accès en deux étapes est décrite dans la littérature afin d'atteindre la cible par addition du chloroformate d'isopropyle sur un carbazate de tert-butyle ou de benzyle.^[41] Cette addition a été effectuée avec un rendement de l'ordre de 83% à 86% (Schéma IV. 38). La deuxième étape est la déprotection orthogonale des groupements Boc ou Cbz.

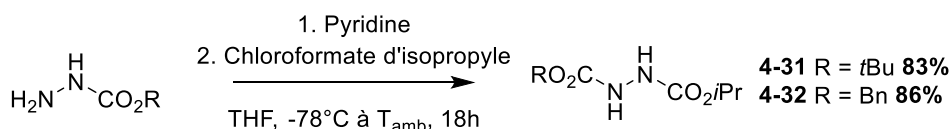


Schéma IV. 38 Synthèse des hydrazines 4-31 et 4-32 à partir de carbazates

Elle est décrite en conditions acides pour le groupement Boc et en conditions catalytiques pour le composé Cbz.^[42,43] La déprotection en conditions acides a permis d'obtenir le composé **4-31** en présence de sels. Afin d'éliminer plus facilement les sels formés, des traitements basiques ont été testés mais ont échoué. Cette voie d'accès à partir du composé protégé par le groupement Boc a donc été mise de côté. La déprotection catalytique du composé Cbz en présence de palladium sur charbon a permis d'accéder au produit avec un rendement in situ de 63%. Par ailleurs, des analyses RMN nous montrent que nous formons le même mélange que vu précédemment (Schéma IV. 37). La condensation d'un isopropyle sur

le carbazate sous l'effet de la chaleur (30-40 °C) puis d'une oxydation à l'air. L'évaporation à température ambiante du produit formé ne délivre que des traces de produits de condensation. Pour cette raison l'isopropyle carbazate est directement engagé après évaporation à température ambiante dans la réaction de condensation avec SO₂Cl₂, afin d'obtenir la sulfone **4-19** tétra-NH.

La condensation avec le chlorure de sulfonyle a été testée et nous a permis d'obtenir le composé souhaité avec 14% de rendement (Schéma IV. 39). Malgré la formation du composé **4-19** en une étape, la stratégie A sera privilégiée en conséquence de l'instabilité de l'isopropyle carbazate à température ambiante.

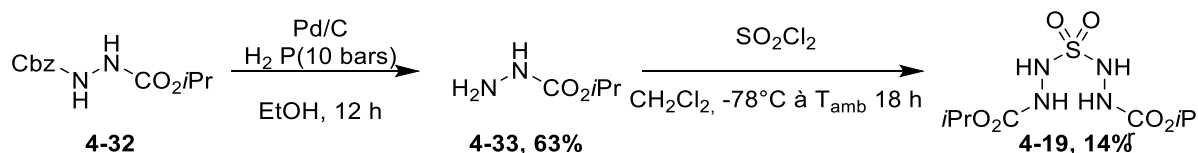


Schéma IV. 39 Synthèse de la sulfone 4-19 à partir du tert-butyl carbazate par protection avec
R = Cbz

III.4.E. Protection en α et cyclisation

Les composés possédant des groupements tert-butyle et éthyle en β ont été sélectionnés pour poursuivre vers l'étape de protection en α (Figure IV. 11).

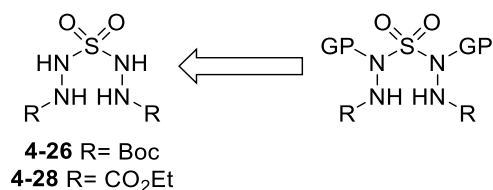


Figure IV. 11 Rétro synthèse de la protection des sulfones 4-27 et 4-29

Premièrement, la protection de l'azote en α a été étudiée. Les sulfones **4-26**, **4-28** et **4-29** ont été méthylées dans les conditions optimisées au cours de l'étude de la voie C (Schéma IV. 40). Comme vu précédemment au cours de la réaction de condensation, le groupement Boc nous offre de meilleurs rendements (56%) en comparaison de l'éthyle (30%) et du benzyle (20%). Mais lors de l'étape de cyclisation en présence de NBS, nous inversons légèrement la tendance avec une augmentation de 14% du rendement entre l'éthyle et le Boc.

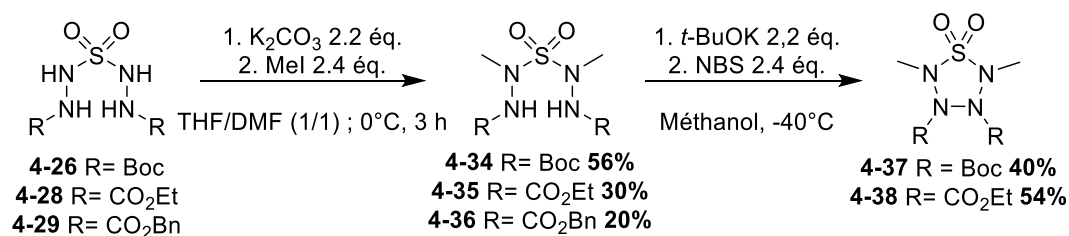


Schéma IV. 40 Protection et cyclisation des carbazates sélectionnés

L'addition en α de groupements clivables a ensuite été étudiée. Un groupement orthogonal au Boc a été sélectionné, le groupement SEM permettant une déprotection par l'ion fluorure. La protection avec ce groupement donne des résultats similaires à la version méthyle,

avec un rendement de 40% (Schéma IV. 41). Cependant, la cyclisation n'a pas permis de bons résultats avec un rendement de 10%, étant du même ordre de grandeur que son homologue isopropyle obtenu par la voie C. Ces conditions de cyclisation ne permettent pas une conversion totale du réactif de départ et donnent des rendements similaires au groupement isopropyle.

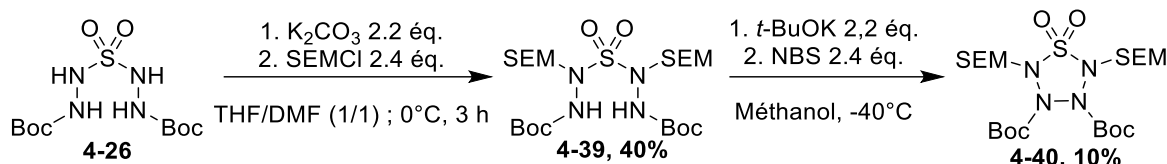


Schéma IV. 41 Protection de la sulfone 4-26 par le groupement SEM et cyclisation de la sulfone 4-39

En conclusion, la voie D permet, directement à partir des carbazates, d'accéder à deux nouvelles thiatétrazolidines possédant des groupements Boc et CO₂Et en position β (Schéma IV. 42). Les thiatétrazolidines méthylées en alpha sont obtenues avec des rendements satisfaisants, cependant l'addition d'un groupement permettant la déprotection (SEM) a conduit à nouveau à de faibles rendements, comme dans le cas des voies A et C.

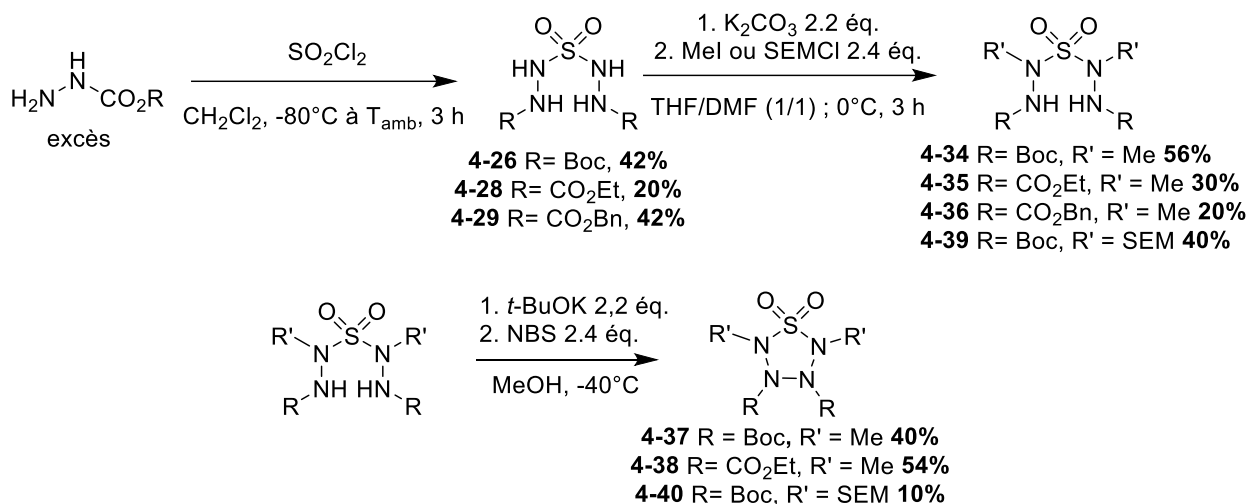


Schéma IV. 42 Accès aux thiatétrazolidines par la voie D

III.5. Tentatives de déprotection des thiatétrazolidines

Les différentes structures de type thiatétrazolidines ont été engagées dans des tentatives de déprotection qui sont décrites ci-dessous.

III.5.A. Déprotection du composé SEM

La déprotection d'un groupement éther silylé est relativement bien décrite dans la littérature dans des conditions acides fortes ainsi qu'en présence de sources de fluor sous forme de sel ou d'acide (HCl, TFA ou TBAF).^[44-47] Une tentative de déprotection en se basant sur les conditions de la littérature utilisant le TFA dans du CH₂Cl₂ a été faite sur la structure **4-23** comportant le groupement isopropyle (Schéma IV. 43).^[46,47] Dans ces conditions, nous avons pu observer que le réactif de départ est totalement consommé, et la présence de nombreux sous-produits. Une analyse LC/MS nous indique une forte dégradation mais le produit souhaité n'est pas détecté.

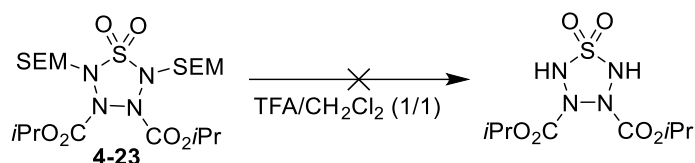


Schéma IV. 43 Tentative de déprotection de la thiatétrazolidine 4-23

Nous avons alors tenté de réaliser la déprotection du composé **4-40** en présence de TBAF dans le THF à reflux afin d'avoir une sélectivité sur la déprotection, permettant de déprotéger le SEM en conservant le groupement Boc (Schéma IV. 44). Dans ces conditions, le réactif a totalement été consommé et nous obtenons par analyse LC/MS un signal de rapport m/z égal à 326,126 proche du composé **4-26** tétra-NH. Ceci est compatible avec une ouverture de la liaison fragile N_β - N_β . Nous supposons que les conditions de déprotection induisent une ouverture de la liaison en β lors de la déprotection d'un ou plusieurs groupements SEM. Cette fragilité de liaison en β est observée lors des tentatives de déprotections du groupement benzyle sur la tétrazolidinone (chapitre 2).

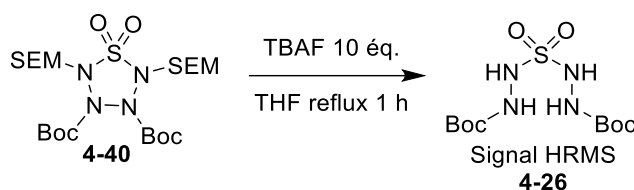


Schéma IV. 44 Tentative de déprotection de la thiatétrazolidine 4-40

III.5.B. Déprotection du composé EOM

Une tentative de déprotection en présence de HCl dans le dioxane à reflux a été faite.^[48] Une conversion totale du réactif de départ est observée mais il est détecté par LC/MS uniquement des sous-produits de dégradation. L'équipe de Fujioka décrit l'utilisation de triflate de triméthylsilyle (TMSOTf) et de bipyridine afin de déprotéger un groupement MOM par hydrolyse.^[49] Nous avons appliqué ces conditions de déprotection au composé **4-25**. Cependant nous n'observons aucune conversion du réactif **4-25** dans le temps. Suite à l'absence de réactivité du groupement EOM, cette stratégie de déprotection a été appliquée au composé **4-24** (Schéma IV. 45).

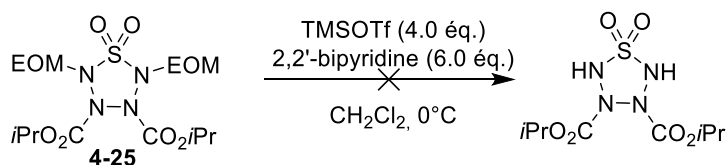


Schéma IV. 45 Tentative de déprotection de la thiatétrazolidine 4-25

III.5.C. BOM

Le groupement BOM permet d'envisager une déprotection catalytique par activation de H_2 sur palladium comme décrit dans la littérature.^[50] Ce groupement protecteur a été utilisé au laboratoire sur des composés polyazanes et permet une déprotection catalytique en passant par un hémiaminal. Les conditions de déprotection ont été utilisées sur le composé **4-24**, afin de tendre vers une double déprotection (Schéma IV. 46).

Chapitre 4 – Synthèse de thiatétrazolidines

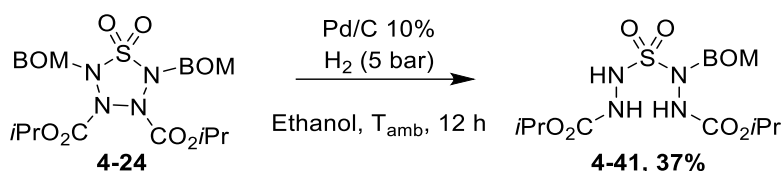


Schéma IV. 46 Tentative de déprotection du groupement BOM par voie catalytique

Lors des tests de déprotection, nous avons observé une conversion de 63% du réactif de départ ainsi qu'une mono-déprotection induisant une ouverture de la liaison en β . Cette coupure avait déjà été observée sur l'agrafe de type carbonyle avec des groupements benzyles en α . Nous supposons que, lors de la mono-déprotection, le dihydrogène sur palladium réagit avec la liaison N-N en bêta permettant l'hydrogénation de cette position.

D'autres conditions similaires à celles évoquées précédemment ont été testées pour le groupement BOM impliquant des conditions acides. Deux acides ont été sélectionnés : l'acide trifluoroacétique (TFA) et l'acide chlorhydrique (HCl).^[51] Nous n'observons aucune réactivité, le réactif de départ est récupéré quantitativement (Schéma IV. 47). La thiatétrazolidine **4-24** est très stable en conditions acides fortes.

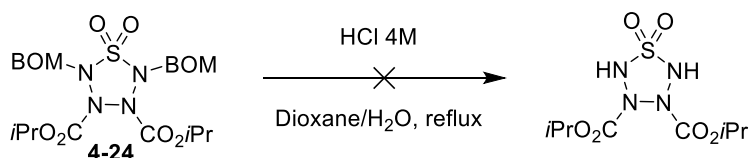


Schéma IV. 47 Tentative de déprotection du groupement BOM par un acide fort

L'utilisation des conditions de déprotection par TMSOTf et la bipyridine ont été testées sur le composé **4-24** (Schéma IV. 48). La réaction est laissée pendant plusieurs jours mais aucune consommation du réactif de départ n'est observée par analyse LC/MS.^[49] Les conditions de déprotection par voie acide ne semblent pas adaptées à ce type de groupement protecteur mais diverses conditions comme par exemple des conditions réductrices permettraient l'accès à une telle thiatétrazolidine.^[30]

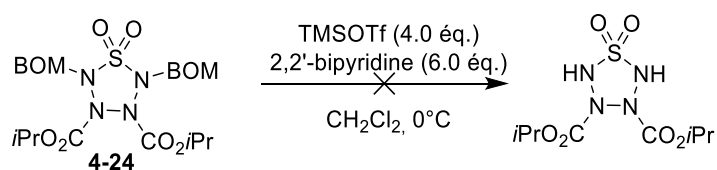
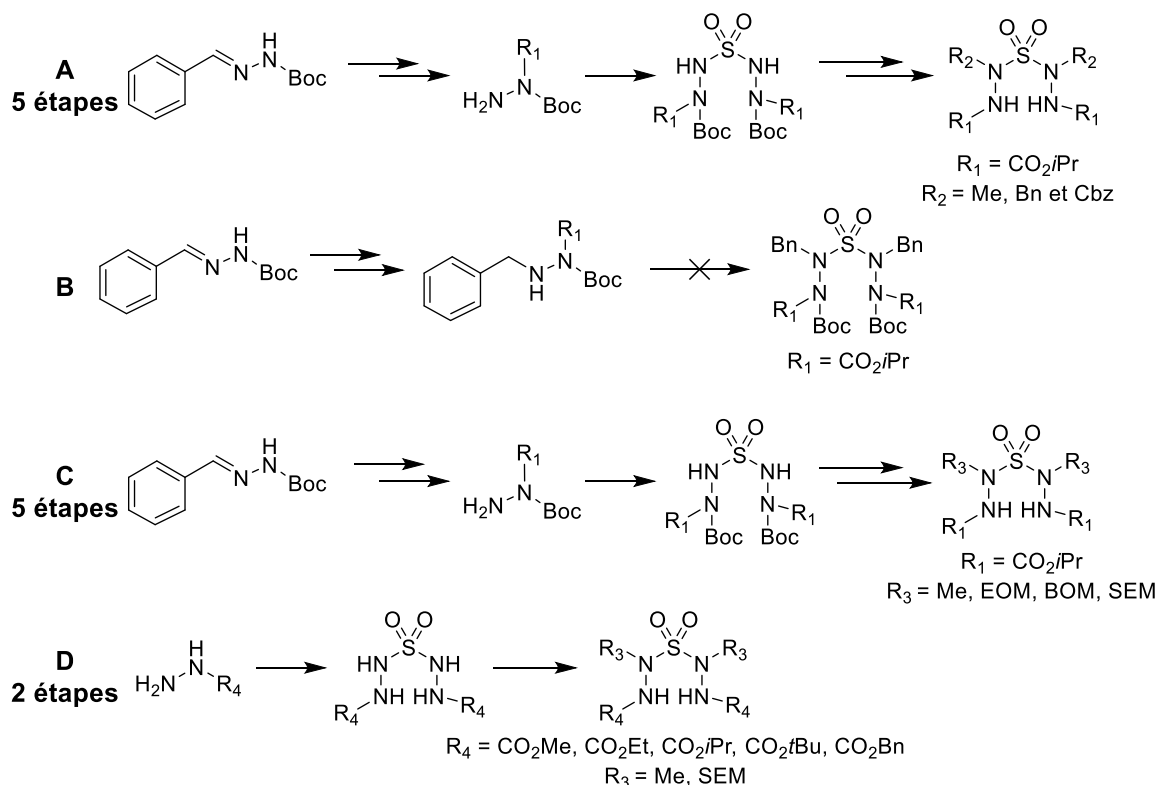


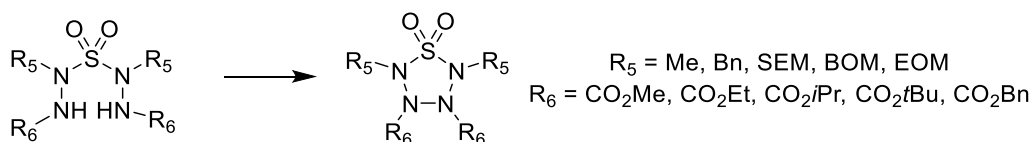
Schéma IV. 48 Tentative de déprotection du groupement BOM en milieu acide

IV. Conclusion et perspectives

L'objectif des travaux décrits dans ce quatrième chapitre était de synthétiser des squelettes cycliques à 5 atomes, contenant un enchainement saturé de 4 atomes d'azote et une agrafe de type sulfonyle. L'accès aux précurseurs thiatétrazolidines a été étudié selon 4 stratégies différentes. La voie **A** nous permet d'atteindre ces précurseurs en 5 étapes avec des groupements R alkyles (Me et Bn) ou électroattracteurs (Cbz). La voie **C** reprend la voie **A** mais se différencie par le passage par une sulfone tétra-NH permettant d'obtenir les précurseurs avec des groupements R sensibles en conditions acides ou fluorées (Me, EOM, BOM et SEM). La voie **D** permet de réduire le nombre d'étapes à 2 étapes (**5 vs 2**) et de moduler le groupement R en α (Me et SEM) et en β (CO₂Me, CO₂Et, CO₂*t*Bu, CO₂*i*Pr, CO₂Bn). Les voies **C** et **D** sont celles permettant d'obtenir la plus grande variété de cibles.



Le choix des groupements protecteurs en position α et β influe directement sur la formation de la liaison N $_{\beta}$ -N $_{\beta}$ avec des rendements variant entre 10% et 64%. Les conditions de cyclisation optimisées avec la version méthyle ne permettent pas d'avoir une bonne sélectivité pour les R = EOM et SEM. Cela nous indique que pour chaque composé des conditions spécifiques d'oxydation sont à trouver.



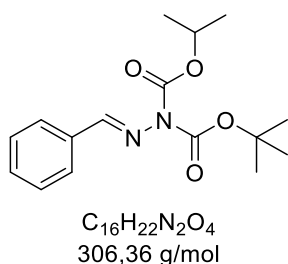
Différentes tentatives de déprotection en position α et/ou β du soufre ont été testées qui tendent à montrer que la liaison N $_{\beta}$ -N $_{\beta}$ est assez fragile, notamment vis-à-vis des conditions d'hydrogénation (H₂, Pd/C). D'autres groupements R seront à tester afin de trouver des conditions de déprotection n'induisant pas une rupture de la liaison en β .

V. 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).

1-(tert-butyl) 1-isopropyl -2-benzylidenehydrazine-1,1-dicarboxylate (4-1)

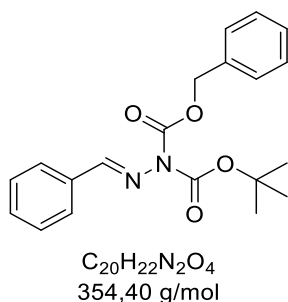
À une solution d'hydrazone **1** (4.40 g, 20 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (50 mL) refroidie à -80°C est ajoutée lentement une solution de LiHMDS (1.0 M dans THF, 22 mL, 22 mmol, 1.1 éq.) au pousse-seringue sous atmosphère inerte. Le chloroformate d'isopropyle (1.0 M dans le Toluène, 22 mL, 22 mmol, 1.1 éq.) est ensuite ajouté au pousse-seringue tout en maintenant la température à -80°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 18 heures, le milieu est concentré, puis repris dans de l'éther diéthylique avant d'être lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (3*50 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis filtrée sur coton avant d'être concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/AcOEt) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (5.47g, 89%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, N=CH), 7.80 – 7.69 (m, 2H, *H*^{Ar}), 7.47 – 7.35 (m, 3H, *H*^{Ar}), 5.10 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, *i*Pr), 1.54 (s, 9H, *t*Bu), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H, *i*Pr). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.3 (CH, N=CH), 151.9 (C_q, C=O), 150.7 (C_q, C=O), 133.4 (C_q, C^{Ar}), 131.2 (C_q, C^{Ar}), 128.7 (C_q, C^{Ar}), 128.2 (C_q, C^{Ar}), 84.0 (C_q, CO₂C(CH₃)₃), 71.6 (C_q, CO₂CH(CH₃)₂), 28.0 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.8 (2CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 329.1477 (calculé), 329.1467 (mesuré).

1-benzyl 1-(tert-butyl) (E)-2-benzylidenehydrazine-1,1-dicarboxylate (4-2)

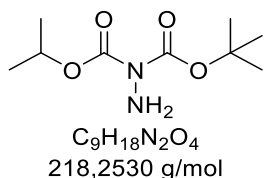
À une solution d'hydrazone **1** (2.20 g, 10 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (50 mL) refroidie à -80°C est ajoutée lentement une solution de LiHMDS (1.0 M dans THF, 11 mL, 11 mmol, 1.1 éq.) au pousse-seringue sous atmosphère inerte. Le chloroformate de benzyle (1.57 mL, 11 mmol, 1.1 éq.) est ensuite ajouté au pousse-seringue tout en maintenant la température à -80°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 18 heures, le milieu est concentré, puis repris dans de l'éther diéthylique avant d'être lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (3*50 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis filtrée sur coton avant d'être concentrée. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/AcOEt) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (2.87g, 81%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.30 (s, 1H, N=CH), 7.89 – 7.76 (m, 5H, *H*^{Ar}), 7.58 – 7.40 (m, 5H, *H*^{Ar}), 5.31 (s, 2H, CH₂), 1.46 (s, 9H, *t*Bu). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.6 (CH, N=CH), 152.1 (C_q, C=O), 150.3 (C_q, C=O), 135.2 (C_q, C^{Ar}), 133.2 (C_q, C^{Ar}), 131.4 (2CH, C^{Ar}-H), 128.7 (2CH, C^{Ar}-H), 128.5 (2CH, C^{Ar}-H), 128.4 (2CH, C^{Ar}-H), 128.2 (2CH, C^{Ar}-H), 84.2 (C_q, CO₂C(CH₃)₃), 68.7 (CH₂-C^{Ar}), 27.8 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 355.1652 (calculé), 355.1654 (mesuré)

1-(tert-butyl) 1-isopropyl hydrazine-1,1-dicarboxylate (4-3)

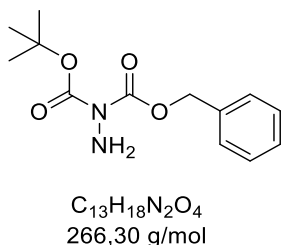
À une solution de l'hydrazone **4-1** (5.47 g, 17.87 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (45 mL) sont ajoutés de l'acide acétique (1.02 mL, 17.87 mmol, 1 éq.) et le carbohydrazide (805 mg, 8.94 mmol, 0.5 éq.) sous atmosphère inerte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 heures puis laissé refroidir à 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (3.34 g, 86%).



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.04 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, CH, *i*Pr), 4.15 (s, 2H, NH₂), 1.52 (s, 9H, 3CH₃, *t*Bu), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃, *i*Pr). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.6 (Cq, CO₂C(CH₃)₃), 152.6 (Cq, CO₂CH(CH₃)₂), 83.7 (Cq, CO₂C(CH₃)₃), 71.5 (CH, CO₂CH(CH₃)₂), 28.0 (CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.9 (CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 219.1345 (calculé), 219.1339 (mesuré).

1-benzyl 1-(tert-butyl) hydrazine-1,1-dicarboxylate (4-4)

À une solution de l'hydrazone **4-2** (2.87 g, 8.09 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol (23 mL) sont ajoutés de l'acide acétique (460 µL, 8.09 mmol, 1 éq.) et le carbohydrazide (364 mg, 4.04 mmol, 0.5 éq.) sous atmosphère inerte. Le mélange est chauffé à reflux pendant 2 h 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (1.89 g, 88%).

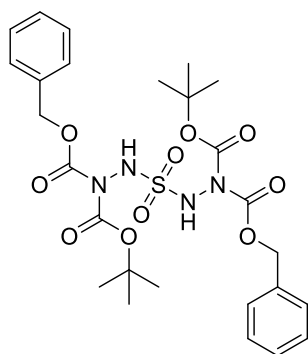


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.46 – 7.27 (m, 5H, H^{Ar}), 5.26 (s, 2H, CH₂), 4.36 (s, 2H, NH₂), 1.48 (s, 9H, *t*Bu) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.9 (Cq, C=O), 152.4 (Cq, C=O), 135.3 (Cq, C^{Ar}), 128.7 (2CH, C^{Ar}-H), 128.6 (CH, C^{Ar}-H), 128.5 (2CH, C^{Ar}-H), 84.1 (Cq, CO₂C(CH₃)₃), 69.0 (CH₂), 28.0 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃) **HRMS** (ESI⁺) [M+H]⁺ *m/z* = 267.1339 (calculé), 267.1348 (mesuré)

Protocole de condensation des hydrazines di-protégées :

Dans un schlenk ballon préalablement séché et inerté est ajoutée l'hydrazine (1éq.) dans du dichlorométhane anhydre (3 ml / 1 mmol d'hydrazine). Le mélange est agité et refroidi à -80°C. La pyridine (1 éq.) est ajoutée goutte à goutte puis le chlorure de sulfuryle (0,5 éq.). Un sel est formé. Le mélange est laissé remonter à température ambiante pendant 18 h. Du dichlorométhane est ajouté pour les extractions et une solution de HCl (1M) 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt, 8:2).

1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1,1-dicarboxylate) (4-5)



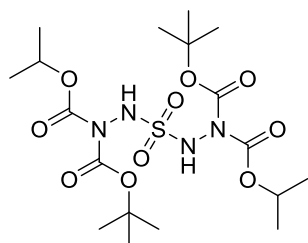
$C_{26}H_{34}N_4O_{10}S$
594,64 g/mol

Solide blanc (1.4397 g, 71%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.83 (s, 2H, 2 NH), 7.41 – 7.31 (m, 10H, 10 H^{Ar}), 5.27 (s, 4H, 2CH₂), 1.48 (s, 18H, 6CH₃, *t*Bu).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153.1 (2Cq, CO₂C_{Ar}), 151.4 (2Cq, CO₂C(CH₃)₃), 134.6 (4CH, C^{Ar}-H), 128.6 (4CH, C^{Ar}-H), 128.3 (2CH, C^{Ar}-H), 85.9 (2Cq, CO₂C(CH₃)₃), 69.9 (2CH₂), 27.8 (3CH₃, CO₂C(CH₃)₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 617.1893 (calculé), 617.1882 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2931, 1763, 1371, 1270, 1191, 1101, 630, 536.

1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1,1-dicarboxylate) (4-6)



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

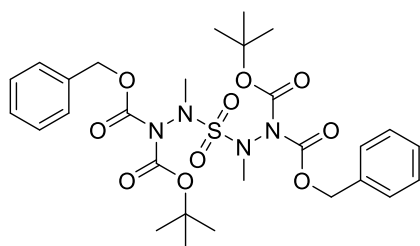
Solide blanc (3.25 g, 87%).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.79 (s, 2H, NH), 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 2H, *i*Pr), 1.54 (s, 18H, *t*Bu), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 12H, *i*Pr).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153.0 (Cq, C=O), 151.7 (Cq, C=O), 85.5 (2Cq, CO₂C(CH₃)₃), 73.2 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 27.9 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.7 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 521,1893 (calculé), 521.1888 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3255, 2984, 2939, 1746, 1758, 1718, 1369, 1243, 1152, 1097, 842, 586. **Tf** = 89.5 ± 0.1°C

1-dibenzyl 1-di-tert-butyl 2,2'-sulfonylbis(2-methylhydrazine-1,1-dicarboxylate) (4-7)

À une solution de 4-5 (148,6 mg, 0,25 mmol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (6 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K₂CO₃ (76 mg, 0,55 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le Iodométhane (78 μ l, 1,25 mmol, 5 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 18 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 25 mL d'une solution de chlorure de sodium et 25 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/AcOEt, 8:2). 4-7 est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (83,5 mg, 47%).

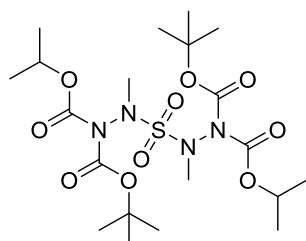


$C_{28}H_{38}N_4O_{10}S$
622,6900 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.44 – 7.28 (m, 10H, H^{Ar}), 5.37 – 5.15 (m, 4H, CH₂), 3.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H, 2CH₃), 1.50 (s, 18H, *t*Bu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.2 (Cq, C=O), 149.8 (Cq, C=O), 134.9 (2Cq, C^{Ar}), 128.6 (4CH, C^{Ar}-H), 128.5 (2CH, C^{Ar}-H), 128.4 (4CH, C^{Ar}-H), 85.3 (2Cq, CO₂C(CH₃)₃), 69.5 (2CH₂, CO₂CH₂(C₆H₅)), 37.2 (2CH₃, N-CH₃), 27.8 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 645.2206 (calculé), 645.2201 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2982, 2938, 1803, 1764, 1370, 1242, 1150, 1110, 854, 760, 698, 605.

1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-methylhydrazine-1,1-dicarboxylate) (4-8)

À une solution de **4-6** (3.24 g, 6,49 mmol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (65 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K_2CO_3 (1,97 g, 14,27 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le iodométhane (2,02 mL, 1,25 mmol, 5 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 18 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 100 mL d'une solution de chlorure de sodium et 100 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt, 8:2). **4-8** est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (3,0162 g, 88%).

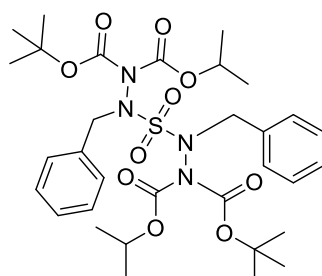


$C_{20}H_{38}N_4O_{10}S$
526,6020 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 2H, 2CH-*i*Pr), 3.17 (s, 6H, 2 CH₃), 1.54 (s, 18H, *t*Bu), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 12H, *i*Pr). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.7 (C_q, C=O), 150.0 (C_q, C=O), 84.8 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 72.4 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 36.8 (2CH₃, N-CH₃), 27.9 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.7 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ m/z = 549,2206 (calculé), 549.2201 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2983, 2940, 1763, 1736, 1368, 1243, 1150, 1095, 887, 763, 588.

1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-benzylhydrazine-1,1-dicarboxylate) (4-9)

À une solution de **4-6** (1,49 g, 3 mmol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (35 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K_2CO_3 (912 mg, 6,60 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le bromure de benzyle (1,78 mL, 15 mmol, 5 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 18 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 100 mL d'une solution de chlorure de sodium et 100 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt, 8:2). **4-9** est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (1,75 g, 85%).



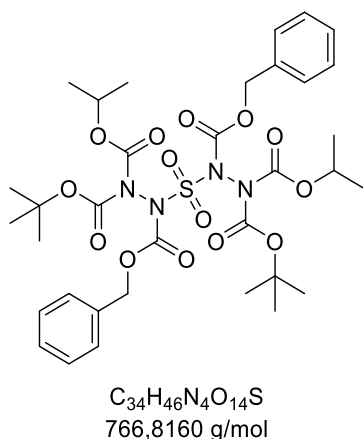
$C_{32}H_{46}N_4O_{10}S$
678,7980 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.50 - 7.39 (m, 4H, H^{Ar}), 7.39 - 7.27 (m, 6H, H^{Ar}), 5.04 - 4.68 (m, 6H, CH^{Ar} , CO₂CH(CH₃)₂), 1.43 (d, J = 15.4 Hz, 18H, *t*Bu), 1.22 - 1.10 (m, 12H, CO₂CH(CH₃)₂). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.3 (C_q, C=O), 150.6 (C_q, C=O), 133.8 (2C_q, C^{Ar}), 130.8 (4CH, C^{Ar-H}), 128.3 (4CH, C^{Ar-H}), 128.2 (2CH, C^{Ar-H}), 84.8 (2C_q, CO₂C(CH₃)₃), 72.3 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 52.8 (2CH₂), 27.8 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃), 21.6 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ m/z = 701.2832 (calculé), 701.2827 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2982, 1763, 1746, 1364, 1241, 1159, 1097, 919, 763, 701, 636.

Tf = 146.1 ± 0.1°C

2-dibenzyl 1-di-tert-butyl 1-diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1,1,2-tricarboxylate) (4-10)

À une solution de **4-6** (1,5 g, 3 mmol, 1 éq.) dans le DMF anhydre (35 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K_2CO_3 (912 mg, 6,6 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, le Chloroformiate de benzyle (2,14 mL, 15 mmol, 5 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 2 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 100 mL d'une solution de chlorure de sodium et 100 mL d'éther diéthylique. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt, 8:2). **4-10** est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (1,159 g, 50%).

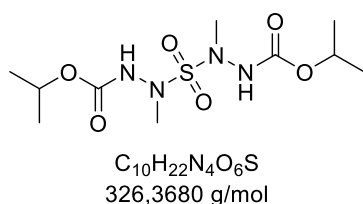


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.38 – 7.28 (m, 10H, H^{Ar}), 5.29 – 5.12 (m, 4H, CH_2), 5.05 – 4.90 (m, 2H, $CH-iPr$), 1.43 (s, 18H, tBu), 1.26 – 1.19 (m, 12H, CH_3-iPr). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.3 (Cq , $C=O$), 149.5 (Cq , $C=O$), 148.7 ($C=O$, Cbz), 134.4 ($2Cq$, Cbz), 128.5 (4CH, C^{Ar-H}), 128.2 (4CH, C^{Ar-H}), 127.0 (2CH, C^{Ar-H}), 85.2 ($2Cq$, $CO_2C(CH_3)_3$), 72.9 (2CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 69.9 (2 CH_2), 27.7 (6 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$), 21.5 (4 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ m/z = 789,2615 (mesuré), 789,2623 (calculé)

IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2984, 2938, 1767, 1248, 1147, 1095, 843, 744, 590.

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-methylhydrazine-1-carboxylate) (4-11)

À une solution de **4-8** (3 g, 5,68 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (20 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le TFA (4,3 mL, 56,78 mmol, 10 éq.). Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 100 mL d'une solution de bicarbonate de soude et 100 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/ $AcOEt$, 8:2). **4-11** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,6863 g, 91%).

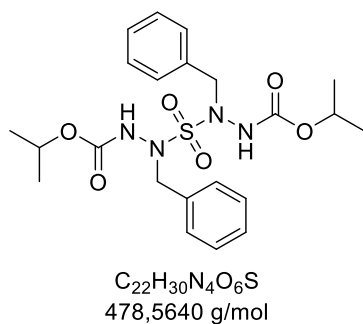


RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.28 (s, 2H, NH), 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 2H, iPr), 3,18 (s, 6H, 2 CH_3), 1.27 (d, J =6,3 Hz, 12H, CH_3-iPr). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.3 (Cq , $C=O$), 70.5 (2CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 40.7 (2 CH_3 , $N-CH_3$), 21.9 (4 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ m/z = 349,1158 (calculé), 349,1152 **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3062, 2987, 1709, 1520, 1366, 1260, 1155, 1105, 1050, 768, 549, 534.

Tf = $118.8 \pm 0.1^\circ C$

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-benzylhydrazine-1-carboxylate) (4-12)

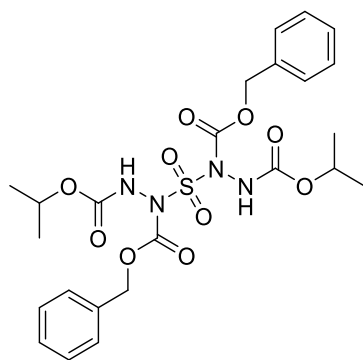
À une solution de **4-9** (1.65 g, 2.44 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (34 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le TFA (2 mL, 24,36 mmol, 10 éq.). Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 50 mL d'une solution de bicarbonate de soude et 50 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/ $AcOEt$, 9:1). **4-12** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1 g, 88%).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.35 - 7.30 (m, 10H, H^{Ar}), 7.11 (s, 2H, 2 NH), 4.83 (s, 4H, CH_2), 4.68 (s, 2H, 2 $CH-iPr$), 1.19 (s, 12H, 4 CH_3-iPr). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.2 (Cq , $C=O$), 134.7 ($2Cq$, C^{Ar}), 129.3 (4CH, C^{Ar-H}), 128.6 (4CH, C^{Ar-H}), 128.3 (2CH, C^{Ar-H}), 70.2 (2CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 55.9 (2 CH_2), 21.8 (4 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ m/z = 501.1784 (calculé), 501.1778 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2963, 1765, 1373, 1263, 1100, 1028, 800, 550. **Tf** = $102.4 \pm 0.1^\circ C$

1-dibenzyl 2-diisopropyl 1,1'-sulfonylbis(hydrazine-1,2-dicarboxylate) (4-13)

À une solution de **4-10** (1,06 g, 1,39 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (25 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le TFA (1,1 mL, 14 mmol, 10 éq.). Lorsque l'ajout est terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 12 heures. Le mélange est ensuite concentré puis lavé avec 50 mL d'une solution de bicarbonate de soude et 50 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse est extraite et la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée, évaporée puis purifiée par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/AcOEt, 9:1). **4-13** est obtenu sous la forme d'un solide blanc (578 mg, 73%).

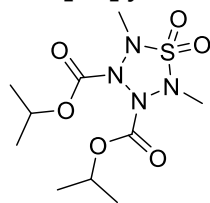


C₂₄H₃₀N₄O₁₀S
566,5820 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38 – 7.27 (m, 10H, H^{Ar}), 7.02 (s, 2H, 2NH), 5.19 (s, 4H, 2CH₂), 4.98 (hept, J = 6.4 Hz, 2H, 2CH-iPr), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 12H, 2CH₃-iPr). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.5 (Cq, C=O, CO₂CH(CH₃)₂), 151.7 (Cq, C=O, Cbz), 133.9 (2Cq, C^{Ar}), 129.1 (4CH, C^{Ar}-H), 128.9 (4CH, C^{Ar}-H), 128.2 (2CH, C^{Ar}-H), 71.3 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 70.2 (2CH₂), 21.8 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 589.1580 (calculé), 589.1575 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3322, 2983, 1733, 1213, 1181, 1106, 749, 697, 587, 567. **Tf** = 58.0 ± 0.1°C

Procédure générale de formation de thiatétrazolidine :

Dans un schlenk sec sous atmosphère inerte est ajouté le précurseur de thiatétrazolidine (0.25 mmol, 1 éq.) dans le méthanol anhydre (8 mL). La solution est refroidie à -40°C puis protégée de la lumière. Après 10 minutes à -40°C, il est ajouté une solution de tBuOK (1.0 M dans THF, 0,55 mL, 0,55 mmol, 2,2 éq.) goutte à goutte. Le N-Bromosuccinimide (106,8 mg, 0,6 mmol, 2,4 éq.) est ensuite ajouté à -40°C. Le milieu est agité à -40°C pendant 1 heure puis pendant 12 heures 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt 9:1).

Diisopropyl 2,5-dimethyl-1,2,3,4,5-thiatetrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-14)


C₁₀H₂₀N₄O₆S
324,3520 g/mol

Solide blanc (54,5 mg, 65%).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.07 (hept, J = 6.3 Hz, 2H, 2CH-iPr), 3.06 (s, 6H, 2CH₃), 1.34 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 12H, CH-iPr).

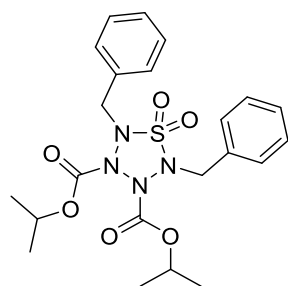
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.4 (2Cq, C=O), 73.6 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 40.2 (2CH₃), 21.6 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂).

HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 347,1001 (calculé), 347,0996 (mesuré)

IR (neat) ν (cm⁻¹) = 2987, 1751, 1371, 1277, 1100, 1060, 826, 758, 509.

Tf = 68.4 ± 0.1°C

Diisopropyl 2,5-dibenzyl-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-15)

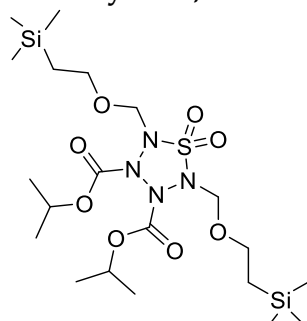


$C_{22}H_{28}N_4O_6S$
476,5480 g/mol

Liquide incolore (12,7 mg, 10%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.54 - 7.42 (m, 4H, H^{Ar}), 7.42 - 7.29 (m, 6H, H^{Ar}), 4.90 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH-*iPr*), 4.56 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, CH_2), 4.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2CH_3$ -*iPr*), 1.08 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $2CH_3$ -*iPr*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.5 (Cq, C=O, *iPr*), 134.0 (Cq, C^{Ar}), 130.0 (CH, C^{Ar} -H), 128.4 (CH, C^{Ar} -H), 128.3 (CH, C^{Ar} -H), 73.5 ($2CH_2$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 57.3 (CH_2), 21.6 ($2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 21.2 ($2CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 499,1622$ (calculé), 499,1627 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2984, 2933, 1753, 1373, 1277, 1179, 1099, 1051, 846, 741, 696, 610, 524.

Diisopropyl 2,5-bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-23)

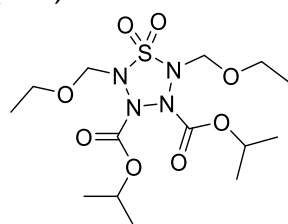


$C_{20}H_{44}N_4O_8SSi_2$
556,8220 g/mol

Liquide incolore (16 mg, 11%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.04 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH-*iPr*), 4.94 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, N- CH_2 -O), 4.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H, N- CH_2 -O), 3.81 (h, $J = 7,1$ Hz, 4H, $2CH_2$ - CH_3), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H, $4CH_3$ -*iPr*), 0.97 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H Si- CH_2), 0.02 (s, 18H, Si- CH_3) **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.8 (Cq, C=O), 84.8 ($2CH_2$, N- CH_2 -O), 74.9 ($2CH_2$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 68.9 ($2CH_2$, O- CH_2), 23.1 ($4CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 19.3 ($2CH_2$, Si- CH_2), 2.4 ($6CH_3$, Si- CH_3). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 579,2316$ (calculé), 579,2311 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2954, 1762, 1373, 1249, 1270, 1182, 1102, 858, 833, 763, 610.

Diisopropyl 2,5-bis(ethoxymethyl)-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-25)

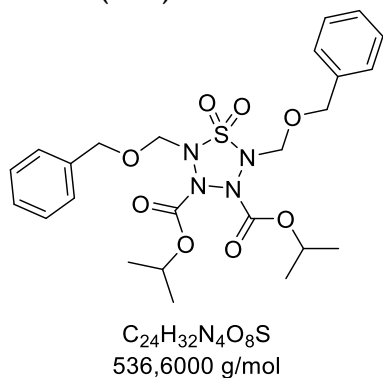


$C_{14}H_{28}N_4O_8S$
412,4580 g/mol

Liquide incolore (31 mg, 15%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.05 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH-*iPr*), 4.95 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, N- CH_2 -O), 4.72 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, N- CH_2 -O), 3.79 (h, $J = 7.2$ Hz, 4H, O- CH_2), 1.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H, CH_3 -*iPr*), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH_3 - CH_2). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153,9 (Cq, C=O, $CO_2CH(CH_3)_2$), 83.6 ($2CH_2$, N- CH_2 -O), 73.6 ($2CH_2$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 65.7 ($2CH_2$, O- CH_2), 21.7 ($4CH_3$, $CO_2CH(CH_3)_2$), 14.8 ($2CH_3$, CH_3 - CH_2). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 435,1526$ (calculé), 435,1520 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2931, 1763, 1371, 1270, 1191, 1101, 630, 536.

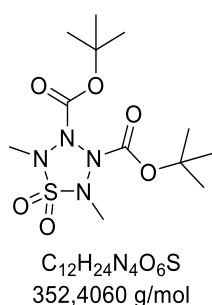
Diisopropyl 2,5-bis((benzyloxy)methyl)-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-24)



Liquide incolore (304 mg, 30%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.42 - 7.27 (m, 10H, H^{Ar}), 5.06 - 4.91 (m, 4H, CH_2-C^{Ar}), 4.90 - 4.74 (m, 6H, CH_2-O et $CH-iPr$), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H, $CO_2CH(CH_3)_2$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.4 (C_q , $C=O$), 136.7 (2 C_q , C^{Ar}), 128.5 (4CH, C^{Ar-H}), 128.2 (4CH, C^{Ar-H}), 128.1 (2CH, C^{Ar-H}), 82.8 (2CH, $N-CH-O$), 73.8 (2CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 71.3 (2 CH_2 , $O-CH_2-C^{Ar}$), 21.7 (4 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 559.1839$ (calculé), 559.1833 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2963, 1765, 1373, 1263, 1189, 1100, 1028, 800, 550.

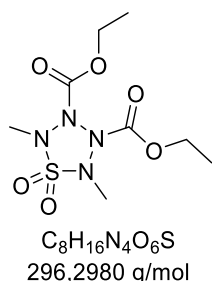
Di-tert-butyl 2,5-dimethyl-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-37)



Solide (37 mg, 41%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.06 (s, 6H, 2 CH_3), 1.53 (s, 18H, tBu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 154.7 (C_q , $C=O$), 85.3 (C_q , $CO_2C(CH_3)_3$), 40.3 (2 CH_3), 27.9 (2 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 375.1309$ (calculé), 375.1308 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2984, 2939, 1750, 1364, 1290, 1141, 841, 610. **Tf** = $72.0 \pm 0.1^\circ C$

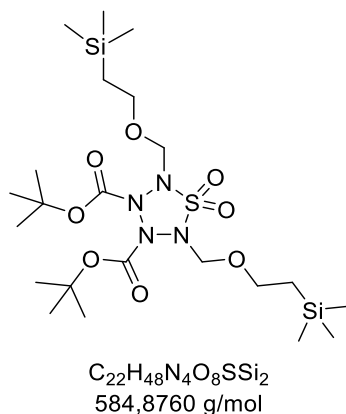
Diethyl 2,5-dimethyl-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-38)



Liquide incolore (41 mg, 54%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.09 (s, 6H, CH_3), 1.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, $CO_2CH_2CH_3$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.8 (C_q , $C=O$, $CO_2CH_2CH_3$), 65.2 (2 CH_2 , $CO_2CH_2CH_3$), 40.3 (2 CH_3), 14.2 (2 CH_3 , $CO_2CH_2CH_3$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 319.0688$ (calculé), 319.0687 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2993, 2945, 1755, 1358, 1256, 1124, 1038, 1010, 791, 755, 701, 613, 505.

Di-tert-butyl 2,5-bis((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1,2,3,4,5-thiatétrazolidine-3,4-dicarboxylate 1,1-dioxide (4-40)

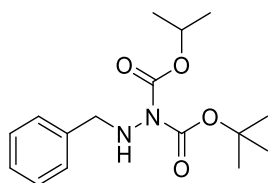


Liquide incolore (12 mg, 8%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.98 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, $N-CH_2-O$), 4.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H, $N-CH_2-O$), 3.96 - 3.83 (m, 2H, $O-CH_2$), 3.83 - 3.69 (m, 2H, $O-CH_2$), 1.52 (s, 18H, tBu), 1.06 - 0.85 (m, 4H, CH_2-Si), 0.02 (s, 18H, CH_3-Si). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.8 (C_q , $C=O$), 86.6 (C_q , tBu), 85.2 (2 CH_2 , $N-CH_2-O$), 68.7 (2 CH_2 , $O-CH_2$), 29.2 (6 CH_3 , tBu), 19.2 (2 CH_2 , CH_2-Si), 0.0 (6 CH_3 , $Si-CH_3$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 607.2624$ (calculé), 607.2618 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2954, 1760, 1370, 1287, 1250, 1147, 1026, 835, 656, 613, 500, 462.

1-(tert-butyl) 1-isopropyl 2-benzylhydrazine-1,1-dicarboxylate (4-17)

À une solution d'hydrazone **4-2** (800 mg, 2,61 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (100 mL) est ajouté le palladium sur charbon (80 mg). Le milieu réactionnel est agité pendant 4 h dans un réacteur en acier sous pression d'hydrogène (10 bars). Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO₂, cyclohexane/AcOEt 9:1) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (498,6 mg, 62%).

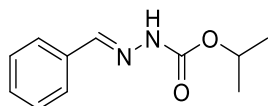


C₁₆H₂₄N₂O₄
308,3780 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44 – 7.26 (m, 5H, H^{Ar}), 5.03 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, CH-*i*Pr), 4.65 (s, 1H, NH), 4.03 (s, 2H, CH₂), 1.52 (s, 9H, *t*Bu), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 6H, CH₃-*i*Pr). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 331.1634 (calculé), 331,1628 (mesuré).

1-(tert-butyl) 1-isopropyl 2-benzylhydrazine-1,1-dicarboxylate (4-18)

À une solution d'hydrazine **4-17** (180 mg, 0,58 mmol, 1 éq.) et de pyridine (47 µL, 0,58 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane anhydre (2 mL), est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte à 0°C le chlorure de sulfuryle (SO₂Cl₂, 47 µL, 0,58 mmol, 1 éq.). Le milieu est laissé remonter à T_{amb} 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 (SiO₂, cyclohexane/AcOEt, 8:2). **17** est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (56 mg, 47%).

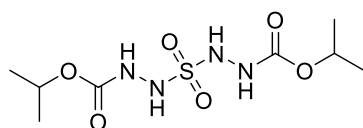


C₁₁H₁₄N₂O₂
206,2450 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.90 (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, N=CH), 7.74 – 7.61 (m, 2H, H^{Ar}), 7.41 – 7.34 (m, 3H, H^{Ar}), 5.09 (hept, J = 6.3 Hz, 1H, CH-*i*Pr), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2CH₃-*i*Pr).

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) (4-19)

À une solution de **4-6** (1,59g, 3,20 mmol, 1 éq.) dans le dichlorométhane anhydre (50 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le TFA (2,45 mL, 32 mmol, 10 éq.). Une fois l'ajout terminé, le bain de glace est retiré et la solution est agitée pendant 3 heures. Le mélange est ensuite concentré puis le solide blanc est séché sur rampe. Une poudre blanche est obtenue (840 mg, 88%). Le produit est engagé dans la réaction suivante sans purification.

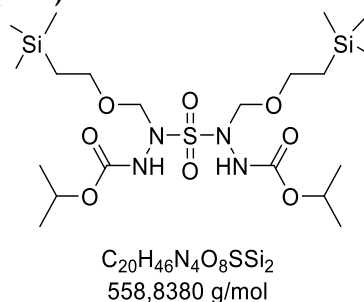


C₈H₁₈N₄O₆S
298,3140 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.41 (s, 2H, 2NH), 8.81 (s, 2H, 2NH), 4.80 (hept, J = 6.3 Hz, 2H, CH-*i*Pr), 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 12H, 2CH₃-*i*Pr). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 156.3 (C_q, C=O), 69.2 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 22.3 (2CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 321.0845 (calculé), 321.0840 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3345, 3117, 2974, 1700, 1526, 1359, 1268, 1152, 1117, 927, 777, 643, 545, 479, 459. **T_f** = 180.0 ± 0.1°C

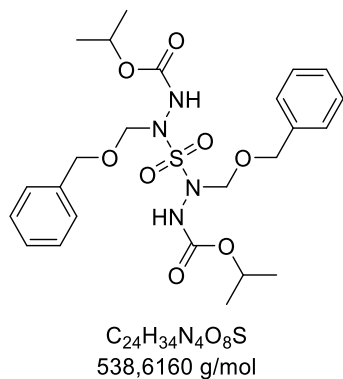
Procédure générale protection sulfone tétra NH

À une solution du composé sulfonylbishydrazine (0.25 mmol, 1 éq.) dans le DMF/THF (1/1) anhydre (4 : 4 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K_2CO_3 (0.55 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, l'organohalogéné (0,6 mmol, 2,4 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, la solution est agitée pendant 3-4 heures. Après un suivi par chromatographie sur couche mince permettant de vérifier la totale conversion, le bain de glace est retiré et le mélange lavé avec 20 mL d'une solution de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique. 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_2 , cyclohexane/AcOEt, 8:2) pour obtenir le produit désiré.

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)hydrazine-1-carboxylate) (4-20)


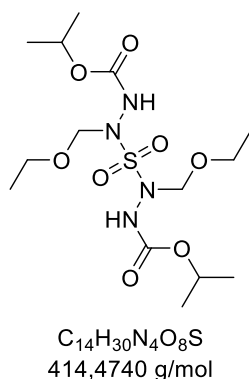
Liquide incolore (407 mg, 72%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70 (s, 2H, NH), 4.97 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H, *iPr*), 4.81 (s, 4H, 2CH₂), 3.78 - 3.62 (m, 4H, 2CH₂), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H, *iPr*), 1.04 - 0.87 (m, 4H, Si-CH₃). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.7 (Cq, C=O), 82.7 (O-CH₂-N), 71.7 (CH, CO₂CH(CH₃)₂), 68.1 (CH₂-O), 23.4 (Si-CH₂), 19.5 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂), 0.0 (CH₃-Si). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 581,2473 (calculé), 581.2468 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3259, 2982, 2954, 4761, 1720, 1375, 1249, 1179, 1108, 1031, 971, 857, 833, 761, 582.

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-((benzyloxy)methyl)hydrazine-1-carboxylate) (4-21)


Liquide incolore (1,2384 g, 77%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.52 (s, 2H, 2NH), 7.38 - 7.27 (m, 10H, H^{Ar}), 4.94 (dq, $J = 11.8, 6.1$ Hz, 4H, 2CH₂-C^{Ar}), 4.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, 2CH-CH₃, 2CH₂-N), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 12H, *iPr*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.3 (2Cq, C=O), 136.9 (2Cq, C^{Ar}), 128.5 (4CH, C^{Ar}-H), 128.1 (4CH, C^{Ar}-H), 127.0 (2CH, C^{Ar}-H), 81.7 (2CH₂, CH₂-O), 71.1 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 70.6 (2CH₂, O-CH₂-Ar), 21.9 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 561,1995 (calculé), 561,1989 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3281, 2983, 1719, 1373, 1219, 1180, 1105, 1028, 974, 736, 698, 567.

Diisopropyl 2,2'-sulfonylbis(2-(ethoxymethyl)hydrazine-1-carboxylate) (4-22)


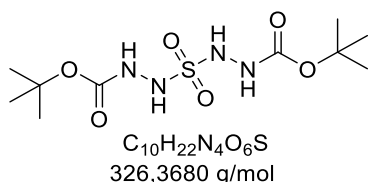
Liquide incolore (714 mg, 69%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.58 (s, 2H, 2NH), 4.97 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H, *iPr*), 4.83 (s, 4H, N-CH₂-O), 3.77 - 3.56 (m, 4H, O-CH₂-CH₃), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 12H, *iPr*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.0 (Cq, C=O), 82.0 (2CH₂, N-CH₂-O), 70.5 (2CH, CO₂CH(CH₃)₂), 64.8 (2CH₂, O-CH₂), 21.9 (4CH₃, CO₂CH(CH₃)₂), 14.9 (2CH₃, CH₃-CH₂-O). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ m/z = 437,1684 (calculé), 437,1675 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3272, 2981, 2938, 1718, 1485, 1374, 1224, 1180, 1107, 1033, 966, 785, 595.

Protocole général de formation des sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) tétra-NH :

À une solution de carbazate (10 mmol, 1 éq.) dans du dichlorométhane (34 mL) refroidie à -80°C est ajouté du chlorure de sulfonyle (2,5, 0,25 éq.). La solution est agitée pendant 1 heure à -80°C puis remontée à température ambiante 18 h. Le milieu réactionnel est filtré puis le filtrat est évaporé sous vide. Le produit brut est purifié par chromatographie flash (SiO₂, dichlorométhane/Méthanol 98:2).

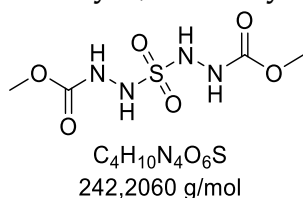
Di-tert-butyle 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) (4-26)



Solide blanc (332,5 mg, 41%) après précipitation de la fraction dans du Cyclohexane.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.28 (s, 2H, NH), 8.58 (s, 2H, NH), 1.41 (s, 18H, *t*Bu). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 155.7 (2Cq, C=O), 80.6 (2Cq, CO₂C(CH₃)₃), 28.5 (6CH₃, CO₂C(CH₃)₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 349,1158 (calculé), 349,1148 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3300, 3247, 2991, 1723, 1684, 1487, 1365, 1150, 860, 594. **Tf** = 180.0 ± 0.1°C

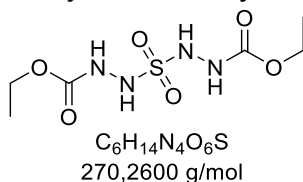
Dimethyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) (4-27)



Solide blanc (16 mg, 7%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.47 (s, 2H, NH), 8.95 (s, 2H, NH), 3.63 (s, 6H, CH₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 265.0219 (calculé), 265.0213 (mesuré)

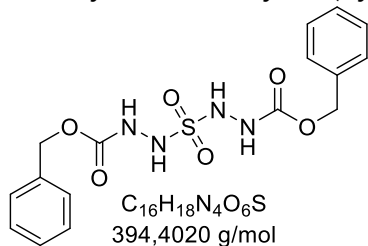
Diethyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) (4-28)



Solide blanc (143,5 mg, 21%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.45 (s, 2H, 2NH), 8.90 (s, 2H, 2NH), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2CH₂), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 156.7 (Cq, C=O), 61.6 (CH₂, CO₂CH₂CH₃), 14.9 (2CH₃, CO₂CH₂CH₃). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 293.0532 (calculé), 293.0526 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3293, 3241, 3196, 2981, 1726, 1693, 1517, 1363, 1166, 1036, 762, 674, 623, 562. **Tf** = 174.3 ± 0.1°C

Dibenzyl 2,2'-sulfonylbis(hydrazine-1-carboxylate) (4-29)

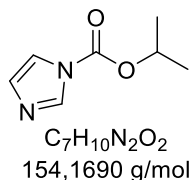


Solide blanc (419 mg, 42%)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) = 9.76 (s, 2H, NH), 9.58 (s, 2H, NH), 7.41 - 7.29 (m, 10H, H^{Ar}), 5.13 (s, 4H, 2CH₂). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ (ppm) = 154.6 (Cq, C=O), 137.3 - 136.6 (Cq, C^{Ar}), 128.9 (CH, C^{Ar}-H), 128.9 (CH, C^{Ar}-H), 128.5 (CH, C^{Ar}-H), 128.4 (CH, C^{Ar}-H), 67.0 - 66.1 (OCH₂). **HRMS** (ESI⁺) [M+Na]⁺ *m/z* = 417.0839 (calculé), 417.0827 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3340, 3236, 3097, 2854, 1689, 1532, 1422, 1349, 1257, 1036, 1026, 747, 696, 483. **Tf** = 94.0 ± 0.1°C

Isopropyl 1H-imidazole-1-carboxylate (4-30)

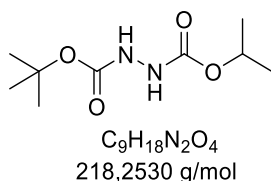
À une solution de Carbonyldiimidazole (1 g, 6 mmol, 1 éq.) dans de l'isopropanol (5 mL, 10 éq.) est agité 48 h. Le milieu est évaporé au rotavap puis de l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés pour les extractions. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre puis filtrée sur coton et concentrée sous vide. Un liquide incolore est obtenu (510 mg, 54%).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.14 - 8.07 (m, 1H, N-CH-N), 7.44 - 7.37 (m, 1H, N-CH), 7.07 - 7.01 (m, 1H, N-CH), 5.21 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-*i*Pr), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, *i*Pr).

1-(tert-butyl) 2-isopropyl hydrazine-1,2-dicarboxylate (4-31)

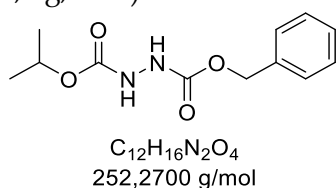
À une solution de tert-butyl carbazate (661 mg, 5 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (25 mL) refroidie à 0°C est ajoutée de la pyridine (0,45 mL, 5,5 mmol, 1.1 éq.) puis le chloroformate d'isopropyle (1.0 M dans le Toluène, 5,5 mL, 5,5 mmol, 1.1 éq.) est ensuite ajouté en maintenant la température à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 18 heures, le milieu est concentré, puis le brut est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt, 8 :2) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un solide blanc (911 mg, 83%).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.24 (s, 2H, NH), 4.98 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H, CH-*i*Pr), 1.47 (s, 9H, CH_3 -*t*Bu), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H, CH_3 -*i*Pr). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 241.1164$ (calculé), 241.1160 (mesuré)

1-benzyl 2-isopropyl hydrazine-1,2-dicarboxylate (4-32)

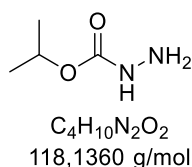
À une solution de benzyle carbazate (831 mg, 5 mmol, 1 éq.) dans du THF anhydre (25 mL) refroidie à 0°C est ajoutée de la pyridine (0,45 mL, 5,5 mmol, 1.1 éq.) puis le chloroformate d'isopropyle (1.0 M dans le Toluène, 5,5 mL, 6,1 mmol, 1.2 éq.) est ensuite ajouté en maintenant la température à 0°C. Le milieu réactionnel est ensuite laissé remonter à température ambiante. Après 18 heures, le milieu est concentré, puis le brut est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt, 8 :2) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un solide blanc (1,1 g, 86%).



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40 - 7.32 (m, 5H, H^{Ar}), 6.49 (s, 1H, NH), 6.35 (s, 1H, NH), 5.18 (s, 2H, CH_2), 4.98 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-*i*Pr), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3 -*i*Pr). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 275.1008$ (calculé), 275.1002 (mesuré)

Isopropyl hydrazinecarboxylate (4-33)

À une solution 1-benzyl 2-isopropyl hydrazine-1,2-dicarboxylate **4-32** (4,14 g, 16,4 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (130 mL) est ajouté le palladium sur charbon (414 mg). Le milieu réactionnel est agité pendant 6 h dans un réacteur en acier sous pression d'hydrogène (10 bars). Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/AcOEt 9:1) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (32,4 mg, 37%).

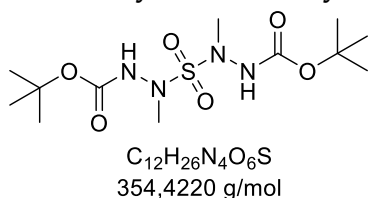


RMN 1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 5.95 (s, 1H, NH), 4.92 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, CH-*i*Pr), 3.72 (s, 2H, NH_2), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3 -*i*Pr). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 141.0640$ (calculé), 141.0631 (mesuré)

Procédure générale protection sulfone tétra NH

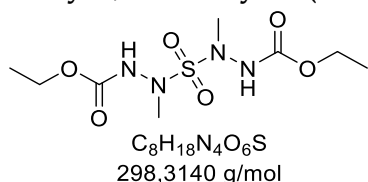
À une solution du composé sulfonylbishydrazine (0.25 mmol, 1 éq.) dans le DMF/THF (1/1) anhydre (4 : 4 mL) refroidie à l'aide d'un bain de glace, est ajouté le K_2CO_3 (0,55 mmol, 2,2 éq.). Après 10 minutes d'agitation, l'organohalogéné (0,6 mmol, 2,4 éq.) est additionné goutte à goutte. Une fois l'ajout terminé, la solution est agitée pendant 3-4 heures. Après un suivi par chromatographie sur couche mince permettant de vérifier la totale conversion, le bain de glace est retiré et le mélange lavé avec 20 mL d'une solution de chlorure de sodium et 20 mL d'éther diéthylique. 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_2 , cyclohexane/AcOEt, 8:2) pour obtenir le produit désiré.

Di-tert-butyle 2,2'-sulfonylbis(2-méthylhydrazine-1-carboxylate) (4-34)



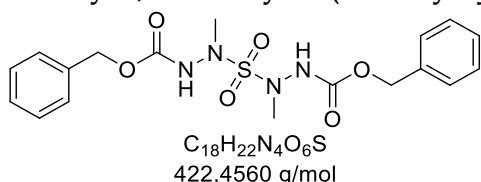
Solide Blanc (419 mg, 58%)
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.14 (s, 2H, 2NH), 3.19 (s, 6H, 2 CH_3), 1.49 (s, 18H, *t*Bu). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 154.6 (Cq, C=O), 82.2 (Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 40.6 (2 CH_3 , N- CH_3), 28.2 (6 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 377.1465$ (calculé), 377.1466 (mesuré)
IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3344, 3347, 2977, 1708, 1483, 1356, 1251, 1141, 1053, 1030, 857, 699, 520. **Tf** = $196.9 \pm 0.1^\circ C$

Diethyl 2,2'-sulfonylbis(2-méthylhydrazine-1-carboxylate) (4-35)



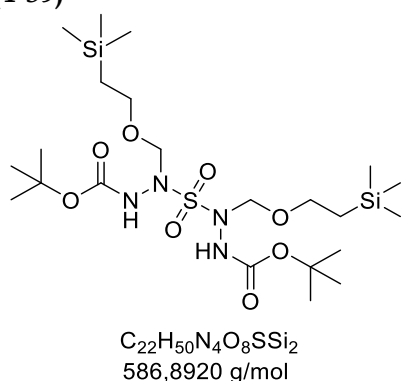
Liquide incolore (44 mg, 31%)
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.22 (s, 2H, NH), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2 - CH_3), 3.20 (s, 6H, CH_3), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3 - CH_2). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 62.6 (2 CH_2), 40.6 (2 CH_3 , N- CH_3), 14.4 (2 CH_3 , CH_3 - CH_2). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 321.0839$ (calculé), 321.0841 (mesuré)
IR (neat) ν (cm^{-1}) = 2993, 2945, 1755, 1460, 1358, 1124, 1010, 791, 701, 613, 505.

Dibenzyl 2,2'-sulfonylbis(2-méthylhydrazine-1-carboxylate) (4-36)



Liquide incolore (43 mg, 20%)
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.38 - 7.32 (m, 10H, H^{Ar}), 5.18 (s, 4H, CH_2), 3.12 (s, 6H, CH_3). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.4 (2Cq, C=O), 130.9 (2Cq, C^{Ar}), 128.8 (4CH, C^{Ar} -H), 128.7 (4CH, C^{Ar} -H), 128.4 (2 C^{Ar} -H), 68.1 (2 CH_2), 40.6 (2 CH_3). **HRMS** (ESI⁺) $[M+Na]^+$ $m/z = 445.1152$ (calculé), 445.1156 (mesuré)
IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3405, 3204, 2927, 1719, 1522, 1454, 1382, 1269, 1238, 1225, 1152, 1062, 753, 696, 522.

Di-tert-butyl 2,2'-sulfonylbis(2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)hydrazine-1-carboxylate) (4-39)



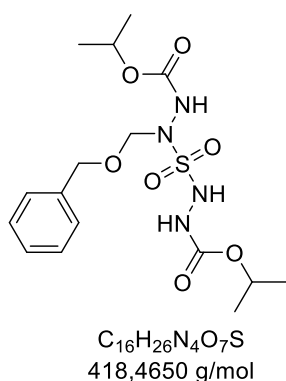
Liquide incolore (940 mg, 80%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.49 (s, 2H, NH), 4.79 (s, 4H, N- CH_2 -O), 3.77 - 3.69 (m, 4H, O- CH_2), 1.48 (s, 18H, *t*Bu), 1.02-0.93 (m, 4H, CH_2 -Si), 0.03 (s, 18H, CH_3 -Si).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.0 (Cq, C=O), 83.3 (2Cq, $CO_2C(CH_3)_3$), 82.8 (2 CH_2 , N- CH_2 -O), 67.9 (2 CH_2 , CH_2 -O), 29.6 (6 CH_3 , $CO_2C(CH_3)_3$), 19.4 (2 CH_2 , Si- CH_2), 0.0 (6 CH_3 , Si- CH_3). **HRMS** (ESI⁺) $[M+H]^+$ m/z = 609,2780 (calculé), 609,2781 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3266, 2954, 1717, 1368, 1248, 1157, 858, 833, 582.

Isopropyl-2-((benzyloxy)methyl)-2-((2-isopropoxycarbonyl)hydrazinyl)sulfonyl)hydrazine-1-carboxylate (4-41)

À une solution thiatétrazolidine **25** (800 mg, 2,61 mmol, 1 éq.) dans de l'éthanol absolu (100 mL) est ajouté le palladium sur charbon (80 mg). Le milieu réactionnel est agité pendant 6 h dans un réacteur en acier sous pression d'hydrogène (10 bars). Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , cyclohexane/ $AcOEt$ 9 :1) et le produit pur est obtenu sous la forme d'un liquide visqueux incolore (32,4 mg, 37%).



Liquide incolore (33 mg, 37%)

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.37 - 7.27 (m, 5H, H^{Ar}), 6.60 (s, 1H, NH), 5.09 - 4.57 (m, 6H, CH_2 -O- CH_2 , CH-*i*Pr), 1.26 (m, 12H, CH_3 -*i*Pr). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.5 (Cq, C=O), 128.5 (C^{Ar} -H), 128.0 (C^{Ar} -H), 77.2 (CH_2 , N- CH_2 -O), 70.9 (2CH, $CO_2CH(CH_3)_2$), 60.4 (CH_2 , O- CH_2), 21.9 (4 CH_3 , $CO_2CH(CH_3)_2$). **HRMS** (ESI⁺) $[M+H]^+$ m/z = 419,1595 (calculé), 419,1597 (mesuré) **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3284, 2984, 2938, 1717, 1372, 1175, 1105, 1040, 741, 698, 559, 532.

VI. Références bibliographiques

- [1] Y. Zhao, L. Li, R. Yan, F. Wu, J. Zhang, Z. Guo, Y. Wu, *J. Mol. Struct.* **2018**, 1156, 30–33.
- [2] S. Z. Pu, F. J. Fang, L. X. Hai, X. H. Yu, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 1935–1936.
- [3] F. Jian, P. Zhao, L. Zhang, Y. Hou, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8322–8326.
- [4] K.-H. Linke, J. Dahm, *Z. Für Naturforschung B* **1969**, 24, 260–260.
- [5] PRAPHULLACHANDRA GUHA, SATISHCHANDRA DE., *J. Indian Chem. Soc.* **1925**, 1, 141–150.
- [6] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. E. Bruno-Blanch, G. L. Estiú, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1556–1567.
- [7] L. Li, D. Qiu, J. Shi, Y. Li, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3726–3729.
- [8] T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11250–11251.
- [9] T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2815–2817.
- [10] D. E. Olson, J. Y. Su, D. A. Roberts, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 13506–13509.
- [11] R. Ohme, H. Preuschhof, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 713, 74–86.
- [12] H.-H. Chang, B. Weinstein, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1977**, 0, 1601–1605.
- [13] 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.
- [14] A. M. K. El-Dean, A. A. Atalla, T. A. Mohamed, A. A. Geies, *Z. Für Naturforschung B* **1991**, 46, 541–546.
- [15] S. S. Fatahala, A. I. Sayed, S. Mahgoub, H. Taha, M.-I. kotb El-Sayed, M. F. El-Shehry, S. M. Awad, R. H. Abd El-Hameed, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 11957.
- [16] G. L. Backes, D. M. Neumann, B. S. Jursic, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4629–4636.
- [17] F. Ephraim, E. Lasocki, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 395–403.
- [18] B. Weinstein, H.-H. Chang, *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 99–99.
- [19] E. Gamby, Composés Énergétiques Polyazotés : Stratégies de Synthèse et Réactivité Par Photochimie, These de doctorat, Lyon, **2021**.
- [20] G. M. Sammis, E. M. Flamme, H. Xie, D. M. Ho, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8612–8613.
- [21] R. Milcent, M. Guevrekian-Soghomoniantz, G. Barbier, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1845–1848.
- [22] M. S. Santos, A. Nortcliffe, W. Lewis, T. D. Bradshaw, C. J. Moody, *Chem. - Eur. J.* **2018**, 24, 8325–8330.
- [23] D. Jaspers, W. Saak, S. Doye, *Synlett* **2012**, 23, 2098–2102.
- [24] G. D. Maynard, in *Encycl. Reag. Org. Synth.* (Ed.: John Wiley & Sons, Ltd), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [25] M. Mori, E. Gilardonni, L. Regazzoni, A. Pedretti, D. Colombo, G. Parkinson, A. Asai, F. Meneghetti, S. Villa, A. Gelain, *Molecules* **2020**, 25, 3509.
- [26] F. S. Gibson, S. C. Bergmeier, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3216–3218.
- [27] C. Abbas, G. Pickaert, C. Didierjean, B. J. Grégoire, R. Vanderesse, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4158–4160.
- [28] S. Routier, L. Saugé, N. Ayerbe, G. Coudert, J.-Y. Mérour, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 589–591.
- [29] H. Zimmer, L. F. Audrieth, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3856–3857.
- [30] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [31] G. Lawton, C. J. Moody, C. J. Pearson, D. J. Williams, *J Chem Soc Perkin Trans 1* **1987**, 885–897.
- [32] Y. Zhao, F. G. Bordwell, J.-P. Cheng, D. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9125–9129.
- [33] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456–463.
- [34] F. G. Bordwell, J. A. Jr. Harrelson, T. Y. Lynch, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3337–3341.

- [35] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878.
- [36] M. Chrominski, K. Ziemkiewicz, J. Kowalska, J. Jemielity, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4977–4981.
- [37] M. J. Hearn, J. Rosenberg, M. L. Campbell, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1405–1407.
- [38] M. J. Hearn, S. B. Prisch, *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, *13*, 421–424.
- [39] Q. Cai, Z. Zhang, K. Wu, R. He, G. Xiao, J. Huang, K. Qiu, *Compound Containing Urea Structure and Application Thereof*, **2023**, CN115772167A.
- [40] G. R. Yogesh Kumar, N. S. Begum, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4698–4704.
- [41] S. Cao, T. Tang, J. Li, Z. He, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3342–3347.
- [42] J. J. Jablonski, D. Basu, D. A. Engel, H. M. Geysen, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 487–497.
- [43] M. Szymański, M. Wierzbiński, M. Gilski, H. Jędrzejewska, M. Sztylko, P. Cmoch, A. Shkurenko, M. Jaskólski, A. Szumna, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 3148–3155.
- [44] C. Figliola, S. M. Greening, C. Lamont, B. R. Groves, A. Thompson, *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 534–542.
- [45] J. P. Whitten, D. P. Matthews, J. R. McCarthy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1891–1894.
- [46] B. L. Chenard, R. J. Gallaschun, *THIENO- AND FURO[2,3-d]PYRIMIDINE-2,4[1H,3H]-DIONE DERIVATIVES*, **2016**, US2016039841A1.
- [47] K. E. Frank, A. Burchat, P. Cox, D. C. Ihle, K. D. Mullen, G. Somal, A. Vasudevan, L. Wang, N. S. Wilson, *Nouveaux Composés Tricycliques*, **2012**.
- [48] L. Xia, M. Narasimhulu, X. Li, J.-J. Shim, Y. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 664–669.
- [49] M. Yanagihara, R. Ohta, K. Murai, M. Arisawa, H. Fujioka, *ACS Omega* **2019**, *4*, 8465–8471.
- [50] B. A. Aleiwi, M. Kurosu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3758–3762.
- [51] S. A. Defrees, K. S. Reddy, J. M. Cassady, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 213–220.

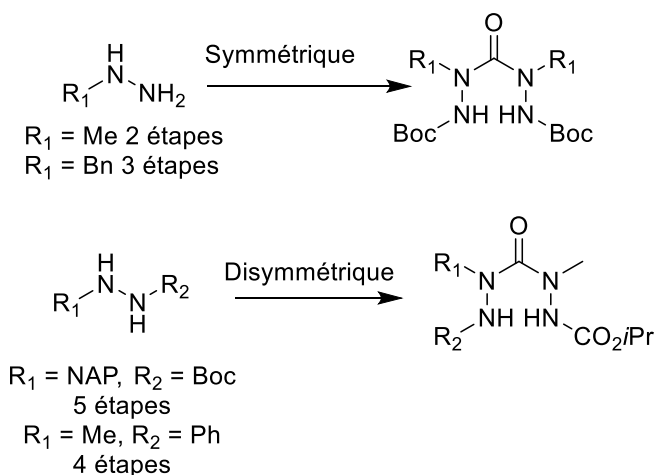
Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent dans de nouveaux axes des recherches dans la thématique d'accès aux HEDM polyazotés. Ces composés permettraient de s'affranchir de la complexité des lanceurs puisqu'ils pourraient être utilisés comme seul ergol et ainsi réduire les coûts d'utilisation des lanceurs par une simplification de l'architecture moteur et étage. Deux cibles identifiées par le CNES et ArianeGroup ont des performances théoriques (I_{sp} , ΔH_f et densité) très intéressantes : la triaziridine (N_3H_3) et la tétrazétidine (N_4H_4). L'objectif de cette thèse est de développer de nouvelles stratégies de synthèse de précurseurs polyazotés permettant l'accès à la structure HEDM tétrazétidine.

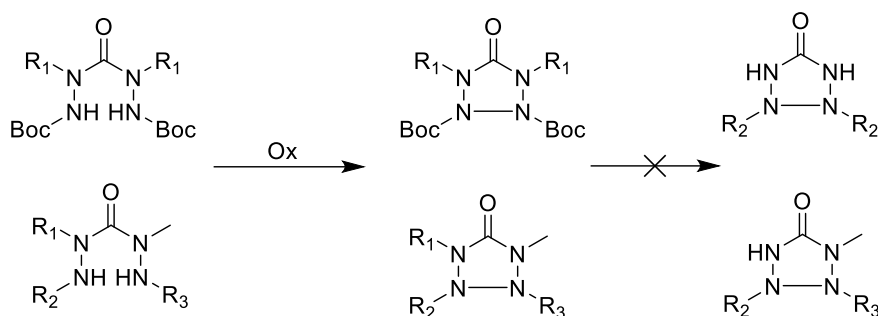
Nous avons dans un premier temps axé notre étude sur la synthèse des tétrazolidines, substrats cycliques à 5 atomes, contenant un enchainement saturé de 4 atomes d'azotes avec une agrafe carbonyle. La stratégie que nous avons employée utilise une hydrazine mono ou bis-protégée afin de condenser cette dernière sur un donneur de carbonyle. Divers précurseurs de tétrazolidines symétriques ou dissymétriques ont pu être synthétisés en sélectionnant deux donneurs de CO (Triphosgène et p-Nitrochloroformate). Ils ont été obtenus en 2 à 5 étapes, avec un rendement global compris entre 21 et 34%, dépendant des substituants R1, R2 et R3.



L'oxydation de ces précurseurs en tétrazolidinones a été optimisée afin d'accéder au cycle tétrazolidine. L'utilisation de NBS en présence de *t*BuOK permet de limiter la déprotection des groupements électroattracteurs en β qui sont nécessaires pour que l'oxydation ait lieu mais qui conduisent à une suroxydation du cycle dans le cas d'une déprotection en milieu trop basique.

La déprotection des tétrazolidinones comportant un groupement alkyle ou aromatique en α a été étudiée, mais le composé cyclisé déprotégé en cette position n'a pas pu être obtenu puisqu'une rupture de la liaison en β et donc une réouverture du cycle a lieu dans les conditions étudiées. La modulation des groupements présents sur le $N\alpha$ est à l'étude au laboratoire afin d'identifier des groupements déprotégeables dans des conditions compatibles avec la liaison en β et de tendre vers la tétrazolidinone possédant deux NH en α .

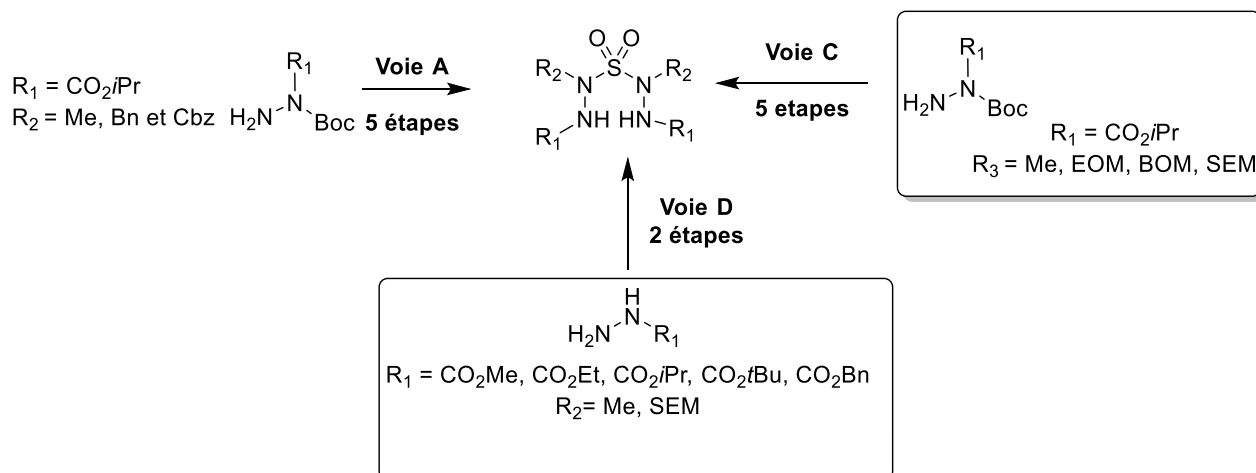
Conclusion générale et perspectives



L'accès à un précurseur de tétrazétidine par une agrafe sulfonyle a été étudié dans un deuxième temps selon 4 stratégies différentes. La voie **A** a permis d'atteindre la cible en 5 étapes avec des groupements R alkyle (Me, Bn) ou électroattracteur (Cbz). Seuls les groupements alkyles donnent accès à la thiatétrazolidine avec de bons rendements. Une réactivité secondaire sur le composé benzylé est observée dans les conditions d'oxydation, menant à un faible rendement de cyclisation. La cyclisation du composé comportant les groupements Cbz n'a pas été possible dans les conditions étudiées.

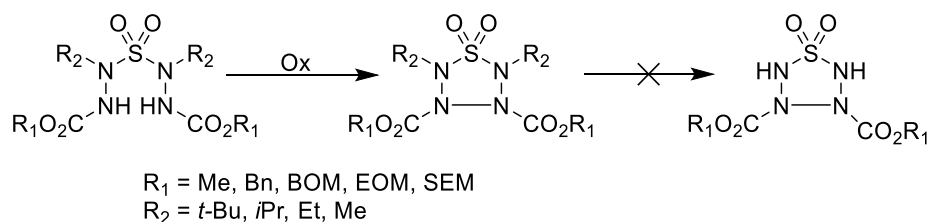
La voie **C** a permis, en passant par une sulfone tétra-NH et en évitant l'étape de déprotection en β en présence des groupements en α , l'introduction de divers groupements protecteurs sur le $N\alpha$ (Me, EOM, BOM et SEM).

L'accès au précurseur thiatétrazolidine est possible par l'usage d'une hydrazine mono-protégée par un groupement électroattracteur (carbazate) réduisant drastiquement le nombre d'étapes (**2 vs 5, voie D**). Cette voie a permis d'atteindre la thiatétrazolidine en modulant les groupements en $N\alpha$ (Me et SEM) et en $N\beta$ (CO₂Me, CO₂Et, CO₂tBu, CO₂iPr, CO₂Bn).

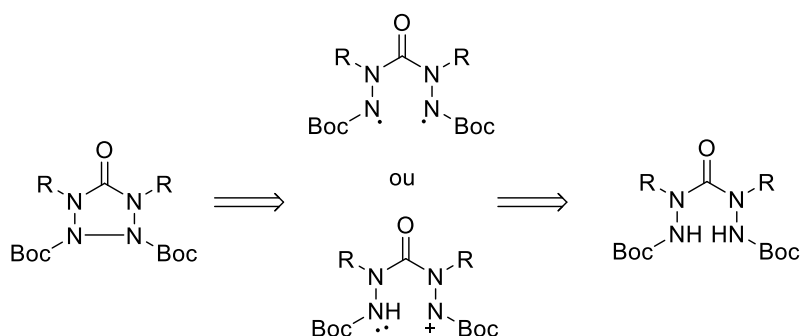


Le choix des groupements protecteurs en position α et β influe directement sur la formation de la liaison $N\beta$ - $N\beta$ avec des rendements variant entre 10% et 64%. Des conditions de déprotections du groupement présent sur le $N\alpha$ (BOM, Bn) ont été testées mais la liaison $N\beta$ - $N\beta$ est rompue en conditions d'hydrogénation (H₂, Pd/C). D'autres groupements seront à tester afin de sélectionner des conditions de déprotection n'induisant pas une rupture de la liaison en β .

Conclusion générale et perspectives



La troisième partie de la thèse a porté sur une étude d'accès aux molécules polyazotées cycliques par voie électrochimique. L'objectif de cette approche est de rechercher des conditions de formation de liaisons N-N novatrices et plus sélectives que celles observées précédemment par voie chimique. Nos travaux se sont basés sur ceux de Waldvogel démontrant la cyclisation en passant par un radical amidyle.



Les différentes voltampérométries cycliques obtenues sur les composés non cyclisés nous indiquent que les précurseurs de tétrazolidinones sont plus difficilement oxydables que leurs homologues oxydés. Pour cette raison, elles ont été également effectuées en présence de base (NBu₄OH et KHMDS) et de médiateurs rédox (NBu₄NI et Cuivre), dans le but d'identifier des conditions électrochimiques favorables à la cyclisation.

La voie la plus prometteuse est l'utilisation d'une base. Les études nous montrent que le potentiel d'oxydation de l'anion du précurseur de tétrazolidinone est plus facilement oxydable et pourrait conduire à la formation de la liaison N-N. Cependant, seules des traces de tétrazolidinone ont pu être obtenues au cours des essais d'électrolyse en présence d'une base. Des électrolyses supplémentaires seront étudiées au laboratoire afin de tendre vers la formation de la liaison N-N par électrochimie.

L'électrochimie nous apparaît comme une voie innovante mais elle est décrite sur des substrats bien spécifiques, facilement oxydables et possédant une variété de groupements trop restreinte (aromatiques). De futures études dans ce domaine d'application avec des composés spécialement fonctionnalisés pour être facilement oxydables sont prévues.

Conclusion générale et perspectives

Méthodes expérimentales

Méthodes expérimentales

Méthodes expérimentales

METHODES EXPERIMENTALES	169
I. PRODUITS CHIMIQUES.....	173
II. INSTRUMENTATION ET CARACTERISATION.....	173
II.1. Purification par chromatographie flash automatique	173
II.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)	173
II.3. Spectrométrie de masse.....	174
II.4. Spectroscopie infrarouge.....	174
II.5. Mesure point de fusion (Büchi)	174
II.6. Diffraction des rayons X.....	174

Méthodes expérimentales

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 sont fournis par la société Air Liquide et sont de pureté scientifique.

Tous les autres produits chimiques ainsi que les solvants deutérés proviennent des fournisseurs Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka, TCI Europe, Carl Roth, Deutero, Fluorochem ou Carlo Erba. Ils 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 réalisées avec un appareillage Teledyne IscoCombi flash Rf 200 utilisant des colonnes de silice de la marque RediSep®Rf d'une granulométrie de 40 - 60 μm . Ce système dispose d'une vanne d'injection automatique (autonettoyante), d'un détecteur UV à spectre complet (200 - 360 nm) et d'un détecteur à diffusion de lumière par évaporation (ELSD). Deux pompes produisent un débit de solvant binaire se situant entre 5 et 200 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). Le système est configuré pour une pression nominale de 7 bar avec un maximum de 14 bar.

II.2. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

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 ^1H) équipé d'une sonde Bruker BBFO $^1\text{H}/^{109}\text{Ag}-^{19}\text{F}$ 5mm gradient Z (2012), d'une console Avance Nanobay Bruker 2 canaux (2012) et d'un passeur continu de 60 échantillons. Les échantillons ont été placés dans des tubes de diamètre 5 mm dans le solvant indiqué et à la température indiquée si celle-ci est différente de la température ambiante (Bruker Cooling Unit (BCU), de 0 à 80°C). Les déplacements chimiques du ^1H et du ^{13}C 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 UHPLC ThermoFisher UltiMate 3000, un analyseur Q-TOF d'une résolution de 50.000 avec une gamme de m/z allant de 50 à 20.000. Les composés ont été ionisés par électrospray (ESI). La précision des mesures se situe à ± 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 à transformée de Fourier (FT-IR). Les échantillons ont été analysés directement (pas de préparation nécessaire) grâce au module ATR dans une plage d'étude de 400 à 4000 cm^{-1} avec 8 scans à la vitesse de 0,20 $\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}$ (résolution par défaut : 4 cm^{-1}). 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. Mesure point de fusion (Büchi)

L'appareil permettant de réaliser les mesures des points de fusion de divers solides est un Büchi Melting-Point M-565. La mesure des points de fusion est automatique sur une plage de température allant de + 10°C à 400°C. L'incertitude de la mesure est de $\pm 0.1^\circ\text{C}$ et la rampe de température utilisée est de 5°C min^{-1} .

II.6. Diffraction des rayons X

Les analyses DRX ont été effectuées au Centre de diffractométrie de l'Institut des Sciences Analytiques (ISA) à Villeurbanne. Un diffractomètre Gemini à géométrie kappa (Agilent Technologie) a été utilisé pour les analyses. Il est équipé d'un détecteur CCD Atlas et utilise la radiation du molybdène ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) ou celle du cuivre ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Le logiciel CrysAlisPro a été utilisé pour collecter les intensités, indexer les réflexions, affiner les paramètres de maille, appliquer la correction de Lorentz-Polarisation, intégrer les pics et déterminer le fond continu (background). L'acquisition est réalisée à une température de 150 K. 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.