

**ÉCOLE DOCTORALE SANTE, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT**

Institut de Chimie Organique et Analytique — Université d'Orléans  
Laboratoire Synthèse, Formulation et Détection — CEA Le Ripault

**THÈSE** présentée par :  
**Matthieu DANIEL**

soutenue le : **17 décembre 2019**

pour obtenir le grade de **Docteur de l'université d'Orléans**  
Discipline / Spécialité : Chimie Organique

**Nouvelles stratégies de synthèse d'hétérocycles  
polyazotés pour la conception de molécules  
énergétiques dérivées d'(aza)indazoles et de  
1,3a,6a-triazapentalènes**

**THÈSE dirigée par :**

**Pr. Franck SUZENET**  
**Dr. Éric PASQUINET**

Professeur, Université d'Orléans  
Docteur, CEA Le Ripault

**RAPPORTEURS :**

**Dr. Philippe DAUBAN**  
**Dr. Sandrine PY**

Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Sud  
Directrice de recherche CNRS, Université de Grenoble

---

**JURY**

**Dr. Philippe DAUBAN**  
**Dr. Marie-Aude HIEBEL**  
**Pr. Benoît JOSEPH**  
**Dr. Éric LAFONTAINE**  
**Dr. Vincent LEVACHER**

Directeur de Recherche CNRS, Université Paris-Sud  
Maître de conférence, Université d'Orléans  
Professeur, Université de Lyon 1  
Docteur, Direction Générale de L'Armement  
**Président du jury**, Directeur de Recherche CNRS,  
Université de Rouen Normandie  
Docteur, CEA Le Ripault  
Directrice de Recherche CNRS, Université de Grenoble  
Professeur, Université d'Orléans

**Dr. Éric PASQUINET**  
**Dr. Sandrine PY**  
**Pr. Franck SUZENET**



## Remerciements

Le présent travail a été réalisé en étroite collaboration entre le centre d'études du Ripault appartenant au Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA Le Ripault) et l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) dont je remercie les actuels directeurs M. Yvan MARTIN et le Pr. Pascal BONNET.

Je souhaite remercier le Commissariat à l'Energie Atomique (CEA) et la Direction Générale de l'Armement (DGA) pour leur soutien financier.

Je tiens à remercier le Dr. Sandrine PY, directrice de recherche au CNRS, et le Dr. Philippe DAUBAN, directeur de recherche au CNRS, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ces travaux en acceptant d'être rapporteurs. Je remercie également le Pr. Benoît JOSEPH, professeur à l'Université de Lyon 1, le Dr. Vincent LEVACHER, directeur de recherche au CNRS, et le Dr. Éric LAFONTAINE, responsable scientifique à la DGA, d'avoir accepté d'être examinateurs de ce manuscrit.

Je souhaite tout particulièrement remercier le Pr. Benoît JOSEPH qui a su entretenir mon intérêt pour la chimie organique lors de mes deux années de Master et qui m'a soutenu pour débiter cette thèse.

Je remercie vivement le Pr. Gérald GUILLAUMET pour son expertise, ses conseils avisés et sa bonne humeur, qui ont toujours été d'une aide précieuse lors des nombreux suivis de thèse.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude au Pr. Franck SUZENET, au Dr. Éric PASQUINET et au Dr. Marie-Aude HIEBEL qui ont su rendre ces trois années aussi agréables qu'enrichissantes.

Franck, merci pour ta confiance et plus particulièrement pour cette liberté dont j'ai pu bénéficier au laboratoire. Ta curiosité sans faille, ton imagination et tes suggestions ont toujours été à l'origine de discussions stimulantes. Si j'ai pu apprendre autant durant cette thèse, c'est en partie grâce à toi. Merci pour tout !

Éric, je ne saurais trop te remercier pour ta disponibilité et toute l'aide que tu m'as apportée durant ma thèse, notamment lors de ma venue au Ripault. Je n'oublierai évidemment pas ces nombreuses discussions qui, en voyageant de la chimie à la pâtisserie, nous ont permis d'échanger à travers des passions communes. Merci beaucoup !

Marie-Aude, un grand merci pour ta gentillesse et l'attention dont tu as fait preuve au quotidien. Ta bonne humeur et tes encouragements ont toujours su égayer les journées au labo' 2. Merci pour tous tes petits conseils pratiques à la paillasse, sans oublier ton talent rédactionnel qui m'est venu en aide plus d'une fois ! Merci :) !

Mes remerciements vont à tous ceux que j'ai eu le plaisir de côtoyer à l'ICOA, en particulier le Dr. Loïc HABERT, Agnieszka ZAK (Aga), Justyna JASZCZYK, le Dr. Sylvain BERTHO, le Dr. Grégory JESTIN, le Dr. Iryna

DIACHENKO, le Dr. Pierre DALIGAUX, le Dr. Mohsine DRIOWYA, Nicolas BITEAU, Mazarine LAURENT, Clémentine PESCHETAU et à toutes les personnes avec lesquelles j'ai eu l'occasion de discuter.

Je tiens également à remercier mes collègues du laboratoire LSFD avec qui j'ai partagé de bons moments durant ces quelques mois. Merci à Alice, Cinta, Matthieu, Juliette, Benoît, Stéphanie, Céline, Anne, Nicolas, Jérémy, Didier, Eric, Gilles et Frank de m'avoir aussi bien accueilli.

Je ne saurais oublier mes actuels et anciens collègues de l'équipe ChemBioLite le Dr. Floris BUTTARD, le Dr. Cosmin OSTACHE, Vincent GUTTIEREZ, le Dr. Doina SIRBU, Khadija GAMBOUZ, Moussa NDIAYE et le Dr. Omar CASTILLO, en compagnie desquels j'ai pu passer trois années formidables.

J'adresse ma plus profonde gratitude à Joana qui, de par sa patience, son altruisme et sa franchise, a toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments. Cette complicité, ce simple regard qui en disait long, et les innombrables heures passées au labo'4 pour parler de tout et de rien vont beaucoup me manquer. Joana... merci infiniment.

Je souhaiterais adresser une mention spéciale à Floris, Cosmin et Vincent, mes collègues et amis, qui m'ont accompagné tout au long de ce périple. Floris, mon partenaire du labo'2, merci pour toutes ces discussions parfois totalement insensées, pour ces fous rires et pour ton humour (quelque peu discutable) qui faisaient du labo'2, un endroit où il faisait bon vivre, quoi qu'en pensent les autres. Merci à Cosmin et Vincent qui, malgré mon caractère bien trempé, ont réussi à me supporter et avec qui j'ai passé d'excellents moments.

**Merci !**



# SOMMAIRE

<b>Sigles, symboles &amp; abréviations</b>	<b>9</b>
<b>Introduction générale</b>	<b>11</b>
<b>Préambule sur les matériaux énergétiques</b>	<b>13</b>
1. Les matériaux énergétiques	13
2. Nouvelles molécules recherchées	20
<b>Partie I – Réaction tandem Staudinger/aza-Wittig : Présentation et investigation mécanistique</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 1 – Présentation de la nouvelle stratégie Staudinger/Aza-Wittig</b>	<b>23</b>
1. Développement de la méthode	23
2. Exemplification de la méthode	27
<b>Chapitre 2 – Etude mécanistique</b>	<b>33</b>
1. Réactions historiques	33
2. Etude mécanistique	37
3. Conclusion	44
<b>Résumé des chapitres 1 et 2</b>	<b>46</b>
<b>Partie II – Synthèse de systèmes tricycliques [6,5,5] dérivés de triazapentalènes à partir d'amines hétéroaromatiques</b>	<b>47</b>
<b>Chapitre 1 – Structures envisagées et stratégies actuelles</b>	<b>51</b>
1. Structures envisagées	51
2. Analogues polycycliques <i>via</i> les nitrènes	54
3. Analogues tricycliques <i>via</i> le réarrangement de Pummerer	60
4. Vers une méthode alternative	61

<b>Chapitre 2 – Autres voies d'accès aux azotes électrophiles</b>	<b>63</b>
1. Les iminoiodanes	63
2. Alternative aux sulfonamides pour la génération d'azotes électrophiles	68
3. Les iodes hypervalents dans la création de liaisons N-N	72
4. Vers l'emploi des amines hétéroaromatiques	73
 <b>Chapitre 3 – Emploi d'amines hétéroaromatiques pour la synthèse de systèmes tricycliques [6,5,5] contenant un noyau triazapentalène</b>	 <b>75</b>
1. Preuve de concept	75
2. Optimisation des conditions réactionnelles	77
3. Généralisation de la méthode	78
4. Mécanisme de cyclisation	101
5. Conclusion	103
 <b>Chapitre 4 – Propriétés photophysiques</b>	 <b>105</b>
1. Brève introduction à la fluorescence	105
2. Mesures photophysiques	109
 <b>Résumé des chapitres 1 à 4</b>	 <b>114</b>
 <b>Partie III – Application pour l'obtention de nouvelles molécules énergétiques</b>	 <b>117</b>
 <b>Chapitre 1 – Application de la stratégie Staudinger/Aza-Wittig</b>	 <b>121</b>
1. Extension de la méthode	121
2. Alternatives	124
3. Conclusion	130
 <b>Chapitre 2 – Pour l'obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série furazane</b>	 <b>131</b>
1. Choix du noyau furazane	131
2. Synthèse des précurseurs NH <sub>2</sub> et réactivité	132
3. Tentative de cyclisation par la voie azoture	143

<b>Chapitre 3 – Pour l’obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série pyrazole</b>	<b>145</b>
1. Choix du noyau pyrazole	145
2. Synthèse des précurseurs et réactivité	146
3. Alternatives	152
 <b>Chapitre 4 – Pour l’obtention de structures tricycliques [6,5,5] en série pyridazine nitrée</b>	 <b>155</b>
1. Structures visées et stratégie de synthèse	155
2. Synthèse du précurseur	156
3. Conclusion	159
 <b>Résumé des chapitres 1 à 4</b>	 <b>160</b>
 <b>Conclusion générale</b>	 <b>161</b>
 <b>Perspectives</b>	 <b>167</b>
 <b>Annexe I</b>	 <b>169</b>
 <b>Partie expérimentale</b>	 <b>171</b>
<hr/>	
Partie I	175
Partie II	199
Partie III	269
 <b>Références</b>	 <b>295</b>



## Sigles, symboles & abréviations

A, B, C	
<b>A</b> = absorbance	<b>B</b> = brillance
<b>Ac</b> = acétyle	<b>BO</b> = balance en oxygène
<b>Acac</b> = acétyle acétonate	<b>C</b> = concentration
<b>AcOH</b> = acide acétique	<b>c</b> = vitesse de la lumière dans le vide
<b>AcOEt</b> = acétate d'éthyle	<b>CCM</b> = Chromatographie sur Couche Mince
<b>ANT</b> = 3-amino-5-nitrotriazole	
D	
<b>D</b> = vitesse de détonation	<b>DMF</b> = <i>N,N</i> -diméthylformamide
<b>d</b> = densité	<b>DMF-DMA</b> = <i>N,N</i> -diméthylformamide diméthyl acétal
<b>DAST</b> = trifluorure de diéthylaminosulfure	<b>DMSO</b> = diméthylsulfoxyde
<b>DCM</b> = dichlorométhane	
<b>DMAP</b> = <i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine	
E, G, H	
<b>E</b> = énergie d'un état d'excitation	<b>HCPT</b> = 1-(3,5-dinitro-1H-pyrazol-4-yl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazol-5-amine
<b>GEA</b> = Groupement ElectroAttracteur	<b>HMX</b> = High Melting point Explosive (cyclotétraméthylène-tétranitramine)
<b>GED</b> = Groupement ElectroDonneur	<b>HRMS</b> = High Resolution Mass Spectrometry
<b>h</b> = constante de Planck	
<b>hν</b> = irradiation lumineuse	
I, K, L M, N	
<b>I</b> = aire sous le spectre d'émission	<b>MeCN</b> = acétonitrile
<b>IR</b> = infrarouge	<b>MO</b> = Micro-ondes
<b>KHMDS</b> = bis(triméthylsilyl)amidure de potassium	<b>n</b> = indice de réfraction à 25 °C
<b>l</b> = longueur de la cuve d'absorbance	<b>NCS</b> = <i>N</i> -chlorosuccinimide
	<b>NIS</b> = <i>N</i> -iodosuccinimide
P, R	
<b>P</b> = pression de détonation	<b>RDX</b> = Research Department eXplosive (cyclotriméthylènetrinitramine)
<b>Piv</b> = pivalate	<b>RMN</b> = Résonnance Magnétique Nucléaire
<b>ppm</b> = partie par million	
T	
<b>t.a.</b> = température ambiante	<b>THF</b> = tétrahydrofurane
<b>TATB</b> = 1,3,5-triamino-2,4,6-trinitrobenzène	<b>TNT</b> = trinitrotoluène
<b>TATP</b> = triacétone triperoxyde	<b>TNP</b> = 3,4,5-trinitropyrazole
<b>TBAB</b> = bromure de tétrabutylammonium	<b>TNNMP</b> = 3,4,5-trinitro-1-(nitrométhyl)-1H-pyrazole
<b>T<sub>déc</sub></b> = température de décomposition	<b>Ts</b> = tosyle
<b>T<sub>f</sub></b> = triflate	
Autres	
<b>α</b> = position alpha	<b>ΔStokes</b> = déplacement de Stokes
<b>β</b> = position bêta	<b>ε</b> = coefficient d'extinction molaire
<b>ΔH<sub>c</sub></b> = enthalpie de combustion	<b>λ<sub>em</sub><sup>max</sup></b> = longueur d'onde d'excitation maximale
<b>ΔH<sub>f</sub></b> = enthalpie de formation	<b>λ<sub>exc</sub><sup>max</sup></b> = longueur d'onde d'émission maximale
<b>ΔH<sub>fprod</sub></b> = enthalpie de formation des produits de combustion	<b>φ</b> = rendement quantique
	<b>ρ</b> = masse volumique

**NB** : Les composés issus de la littérature (**X'**) et les composés synthétisés (**X**) sont numérotés indépendamment les uns des autres.



## Introduction générale

Depuis plusieurs années, le centre du Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives du Ripault, appartenant à la Direction des Applications Militaires (CEA-DAM), est chargé de la conception et de l'élaboration de composés énergétiques originaux, à des fins tant civiles que militaires. Outre les performances énergétiques, les sensibilités thermiques et mécaniques sont également des paramètres très importants à prendre en compte pour le développement de nouveaux composés énergétiques. Ainsi, il est nécessaire de réaliser un compromis entre ces différents aspects pour espérer obtenir un matériau qui présente à la fois de hautes performances énergétiques et une grande insensibilité face aux agressions extérieures.

Dans cette optique, les composés organiques, et plus particulièrement les hétérocycles polyazotés, présentent des structures dont la composition bien définie permet de remplir ces différents critères. Grâce à une fonctionnalisation adéquate, ces composés sont capables, sous l'effet d'une sollicitation extérieure, d'amorcer une réaction d'oxydo-réduction interne. Par ce processus fortement exothermique, de nombreux gaz sont générés en un temps extrêmement court, provoquant ainsi un front d'onde dont la vitesse permet de définir plusieurs régimes de décomposition.

L'enjeu principal de ces travaux de thèse est de proposer de nouvelles stratégies de synthèse d'hétérocycles polyazotés transférable sur des précurseurs fortement azotés et fonctionnalisés par des groupements explosophores, dans le but d'accéder à des cibles énergétiques intéressantes.

Les différentes parties qui constituent ce manuscrit de thèse sont introduites par un préambule qui est consacré à la présentation des différentes notions et définitions relatives au domaine des matériaux énergétiques.

La première partie de cette thèse s'intéresse à une nouvelle voie de synthèse d'(aza)indazoles fonctionnalisés, précédemment développée dans le cadre du laboratoire de recherche correspondant ICOA/CEA (LRC M09) au cours de la thèse de Thibaud Alaïme. Une séquence originale Staudinger/aza-Wittig a pu être rapportée et a ainsi fait l'objet d'une étude mécanistique approfondie.

La seconde partie de cette thèse traitera de la famille des triazapentalènes, et plus particulièrement de ses dérivés tricycliques. L'étude sera tout d'abord introduite au travers des voies d'obtention actuelles, suivie d'une présentation de la démarche adoptée pour la mise au point d'une nouvelle stratégie de synthèse. La préparation des précurseurs et les généralités de la méthode seront également présentées pour compléter cette étude.

La dernière partie sera entièrement consacrée à la valorisation des méthodes présentées et développées au cours de ces travaux pour la préparation de cibles énergétiques originales.





## Préambule sur les matériaux énergétiques

Ce préambule a pour but d'introduire plus en détails les notions relatives aux matériaux énergétiques et de définir les termes spécifiques à ce domaine afin de présenter le contexte dans lequel s'est inscrite cette thèse.

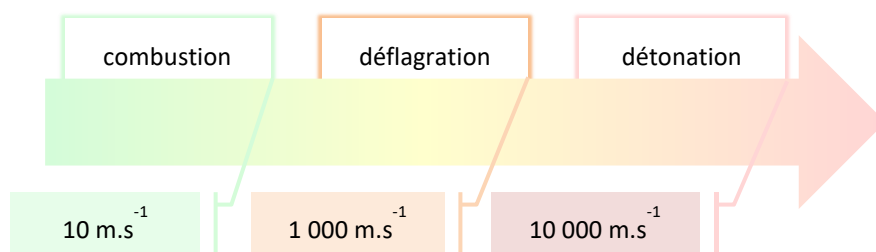
### 1. Les matériaux énergétiques

#### 1.1. Définition

On définit par le terme matériau énergétique, les composés capables d'initier des réactions d'oxydo-réduction internes sous l'effet d'agressions extérieures. Lors de ce processus, de grandes quantités de gaz sont générées dans un court laps de temps, provoquant ainsi la création d'un front d'onde dont la vitesse permet de définir plusieurs régimes de décomposition.

#### 1.2. Régimes de décomposition

Le front d'onde résultant d'une telle réaction peut atteindre des vitesses plus ou moins importantes qui caractérisent le régime de décomposition du composé. Il est possible de définir trois régimes bien distincts, que sont la combustion, la déflagration et la détonation (Figure 1).



Régimes et vitesses de décomposition associés

Figure 1

La combustion est une réaction relativement lente nécessitant un apport en oxygène (principalement celui contenu dans l'air). Le processus n'est pas accompagné de phénomènes mécaniques et la propagation se fait essentiellement par conduction ou rayonnement thermique. Les vitesses associées à ce régime sont de l'ordre de quelques m.s<sup>-1</sup>.

La déflagration se traduit par une décomposition très rapide de la substance explosive. Elle provoque ainsi la création d'un front d'onde avec des vitesses pouvant aller de plusieurs dizaines à quelques centaines de m.s<sup>-1</sup>.

La détonation, qui est une décomposition extrêmement rapide de la matière, se distingue par la création d'une onde de choc au sein-même de la matière pouvant se propager à des vitesses supersoniques allant de  $1000 \text{ m.s}^{-1}$  à plus de  $9000 \text{ m.s}^{-1}$  pour certains composés. Ce régime de décomposition peut provoquer des dégâts particulièrement importants à son environnement.

### 1.3. Classification des matériaux énergétiques

Il est possible de classer les matériaux énergétiques en fonction de leur composition chimique ou des applications dans lesquelles ils sont employés.

#### 1.3.1. Classement chimique

Les propriétés énergétiques des matériaux sont intimement liées à leur composition et plus particulièrement aux liaisons chimiques qu'ils comportent. Les groupements dits « explosophores » sont généralement constitués de liaisons chimiques connues pour leur sensibilité qui est causée par la proximité d'atomes fortement électronégatifs et par la présence de charges (Tableau 1).

Groupements explosophores	azoture, diazonium	nitro	peroxyde	(per)chlorate	ester nitrique	nitramine
Liaisons sensibles présentes	N-N	N-O	O-O	O-Cl	O-N-O	N-N-O
Structures	$\begin{array}{c} \oplus \quad \ominus \\ \text{R}-\text{N}=\text{N}=\text{N} \\ \oplus \\ \text{R}-\text{N}\equiv\text{N} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{N}^{\oplus} \\   \\ \text{O}^{\ominus} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \\   \\ \text{O}-\text{O} \\   \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{Cl}(\text{O}) \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{O}-\text{N}^{\oplus} \\   \\ \text{O}^{\ominus} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}-\text{N}-\text{N}^{\oplus} \\   \quad   \\ \text{R} \quad \text{O}^{\ominus} \end{array}$

Tableau 1

La présence de ces groupements explosophores est ainsi extrêmement importante pour garantir de bonnes performances énergétiques.

#### 1.3.2. Domaines d'application des matériaux énergétiques

##### 1.3.2.1. Les poudres

Les poudres ont pour fonction principale de fournir une impulsion, par conversion de l'énergie de déflagration en énergie cinétique, à un projectile. Les matériaux utilisés à cet effet sont des explosifs déflagrants. Les poudres sont employées pour des applications militaires (munitions, propulsion d'obus), mais également pour des applications civiles telles que la pyrotechnie.

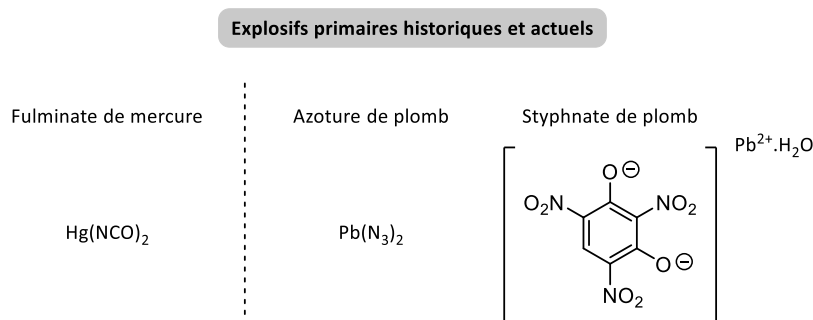
### 1.3.2.2. Les propergols

Les propergols sont des compositions chimiques énergétiques dont la combustion assure la propulsion d'un projectile (missile, fusée). L'impulsion spécifique est un paramètre important des propergols qui permet de caractériser leurs performances.

### 1.3.2.3. Les explosifs primaires et secondaires

Les explosifs primaires sont définis comme des matériaux énergétiques possédant une très grande sensibilité aux sollicitations extérieures telles que l'impact, la friction, la chaleur et les chocs. Ils possèdent généralement des hautes densités du fait de la présence de métaux lourds dans leur composition.

Un des premiers explosifs primaires à avoir été utilisé est le fulminate de mercure qui, à cause de sa haute toxicité, a aujourd'hui été remplacé par l'azoture de plomb et d'autres dérivés organiques pouvant également contenir du plomb (Figure 2). Etant donné la toxicité avérée du plomb, de nouveaux explosifs primaires sont actuellement recherchés pour le substituer.<sup>1,2</sup>



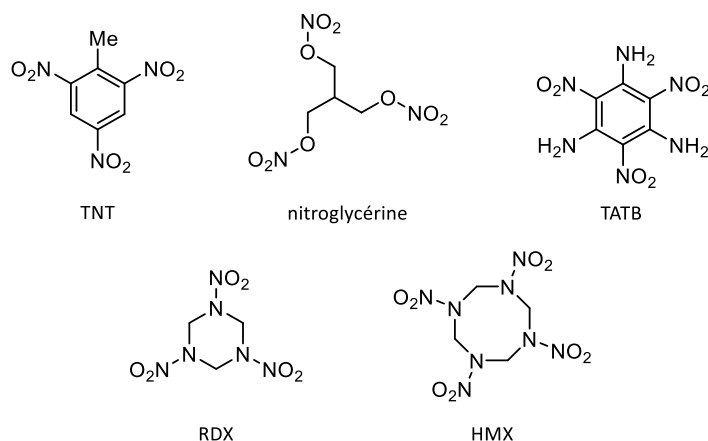
**Figure 2**

Leur unique mode de décomposition est la détonation et ils sont, de ce fait, très souvent employés comme amorceurs des explosifs secondaires.

Les explosifs secondaires sont caractérisés par une plus grande insensibilité vis-à-vis des sollicitations externes et présentent généralement de bien meilleures propriétés énergétiques que les explosifs primaires. Les représentants les plus connus de cette catégorie sont le 2,4,6-trinitrotoluène (TNT), la nitroglycérine, le 2,4,6-trinitrotriaminobenzène (TATB), le RDX et le HMX dont les structures et quelques propriétés sont représentées ci-après (Tableau 2).

<sup>1</sup> J. J. Sabatini, K. D. Oyler, *Crystals* **2016**, 5 (6)

<sup>2</sup> S. Zeman, M. Jungová, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2016**, 41, 426–451.



Explosif	Vitesse de détonation D (m.s <sup>-1</sup> )	d	T <sub>déc</sub> (°C)
TNT	6900	1,65	300
nitroglycérine	7600	1,59	—
TATB	7350	1,93	350
RDX	8750	1,82	204
HMX	9320	1,91	275

Tableau 2

La nitroglycérine et le TNT sont des explosifs historiques particulièrement connus du grand public. Ils ont cependant été progressivement substitués pour certaines applications par des matériaux présentant de meilleures performances énergétiques et une plus grande stabilité.

Le TATB jouit d'une insensibilité exceptionnelle vis-à-vis de nombreuses agressions extérieures. Sa structure, propice à de nombreuses liaisons hydrogènes intra et intermoléculaires ainsi que des interactions  $\pi$ - $\pi$ , lui confère cette stabilité qui fait du TATB la référence dans le domaine.

En ce qui concerne le RDX et le HMX, tous deux possèdent des performances énergétiques importantes, mais souffrant toutefois d'une sensibilité aux chocs. En outre, le HMX, qui a été découvert lors de la synthèse du RDX, est un des composés les plus performants connu à ce jour et sert de référence dans le domaine des matériaux énergétiques.

#### 1.4. Propriétés physico-chimiques

Il existe plusieurs paramètres fondamentaux déterminant les performances et la sensibilité d'un matériau énergétique, la plupart étant intrinsèques à la structure de ce dernier.

#### 1.4.1. La balance en oxygène

La balance en oxygène (**BO**) représente le taux d'oxygène restant après combustion des éléments composant un explosif. Durant la décomposition, les différents atomes constituant la molécule vont s'oxyder, générant essentiellement de l'eau (H<sub>2</sub>O), du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et du diazote (N<sub>2</sub>) dans le cas d'une molécule organique non métallique. Lorsqu'une quantité suffisante d'oxygène permet l'oxydation totale des éléments, la balance en oxygène est nulle, ce qui est défini comme un cas idéal. A noter que pour des raisons cinétiques, seuls les atomes d'oxygène effectivement présents dans la molécule peuvent participer à cette oxydation.

La balance en oxygène est exprimée en pourcentage massique par la relation suivante pour une molécule de formule C<sub>a</sub>H<sub>b</sub>N<sub>c</sub>O<sub>d</sub> possédant une masse molaire M :

$$BO (\%) = \frac{1600.(d-2a-\frac{b}{2})}{M}$$

Ainsi, une molécule constituée d'une trop faible quantité d'oxygène présente une BO négative. Ceci va entraîner une combustion incomplète de ses constituants, ce qui se traduit généralement par des performances énergétiques plus faibles.

#### 1.4.2. La densité et la compacité

La densité (**d**) est une propriété intrinsèque à la structure d'une molécule qui intervient dans les performances d'un matériau énergétique. Elle est fortement dépendante des interactions intra et intermoléculaires que la molécule est capable de créer de par les groupements qu'elle comporte. La présence de groupements nitro et de cycles aromatiques (carbonés et azotés) tendent à augmenter la densité. A l'inverse, une trop grande proportion d'hydrogène peut grandement nuire à la densité d'une molécule. A titre d'exemple, le TATB possède une densité de 1,93 du fait de nombreuses interactions qui assurent la cohésion et la compacité du matériau, alors que le TNT affiche une densité modeste de 1,65, mettant en évidence l'importance des groupements présents sur un même noyau.

La compacité au sein d'un matériau cristallin représente la fraction du volume d'une maille élémentaire qui est effectivement occupée par des particules. De ce fait, la densité d'un matériau est directement liée à sa compacité et au système cristallin qu'il adopte.

Les densités recherchées pour un explosif sont généralement comprises entre 1,8 et 2. La densité peut être expérimentalement déterminée par l'utilisation d'un pycnomètre (à liquide ou à gaz), mais peut également être prédite par des calculs théoriques basés sur l'addition des contributions atomiques.<sup>3</sup>

---

<sup>3</sup> S. Beaucamp, D. Mathieu, V. Agafonov, *Acta Crystallogr. B* **2007**, 63, 277–284

### 1.4.3. L'enthalpie de formation

La décomposition d'un matériau énergétique produit un dégagement d'énergie sous forme de chaleur qui correspond à l'enthalpie de combustion ( $\Delta H_c$ ) de celui-ci. L'enthalpie de combustion représente la somme de l'enthalpie de formation du matériau énergétique ( $\Delta H_f$ ) et des différentes enthalpies de formation ( $\Delta H_{fprod}$ ) des produits de combustion ( $CO_2$ ,  $H_2O$ ,  $N_2$ , ...) (Figure 3).

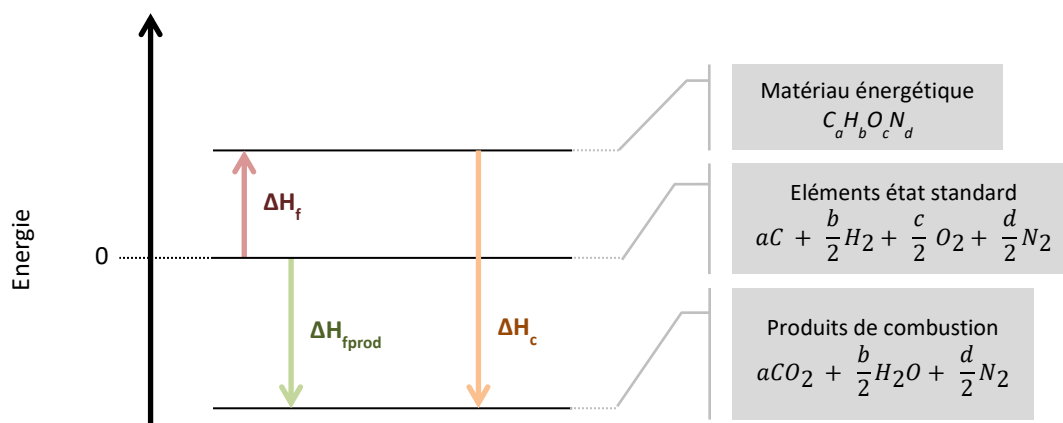


Figure 3

Les performances d'un matériau énergétique sont ainsi directement liées à son enthalpie de formation et aux produits formés lors de sa combustion.

L'enthalpie de formation ( $\Delta H_f$ ) peut être mesurée expérimentalement par calorimétrie ou prédite par des calculs théoriques.

### 1.4.4. La température de décomposition

La température de décomposition ( $T_{déc}$ ) correspond à la température externe nécessaire pour initier la décomposition (combustion, déflagration, détonation) d'un matériau énergétique. Ce paramètre est mesurable par une analyse de DSC (Differential Scanning Calorimetry) représentant le flux thermique en fonction de la température. Ainsi, un pic endothermique sera observé si un changement d'état du matériau a lieu avant sa décomposition, qui elle est caractérisée par un pic exothermique très intense. Ce paramètre est très important pour déterminer la sensibilité thermique d'un matériau.

### 1.4.5. Sensibilité mécanique

En plus de la sensibilité thermique, les matériaux énergétiques présentent également des sensibilités aux sollicitations mécaniques telles que l'impact, la friction et l'étincelle électrique. La mesure de ces sensibilités est cruciale pour déterminer les précautions à prendre lors de la manipulation d'un matériau.

Les groupements explosophores, et plus particulièrement les nitros ( $\text{NO}_2$ ), connus pour leur fort caractère électroattracteur, seraient responsables de l'apparition d'un potentiel électrostatique à la surface du matériau. Récemment, un lien entre la sensibilité à l'impact d'un matériau énergétique et la présence de ce potentiel électrostatique a été mis en évidence. En effet, ce potentiel électrostatique serait responsable de la plus grande fragilité des liaisons de type  $\text{C-NO}_2$  et  $\text{N-NO}_2$ , très souvent présentes au sein des molécules énergétiques, et pourrait expliquer la facilité de détonation à l'impact de celles-ci.<sup>4</sup>

## 1.5. Propriétés détoniques

### 1.5.1. La vitesse de décomposition

La vitesse de décomposition (**D**) correspond à la vitesse du front d'onde généré au sein du matériau énergétique lors de sa décomposition. Elle est essentiellement dépendante de la densité du matériau. Ainsi, plus un matériau sera dense, plus la vitesse de détonation sera importante. La vitesse de détonation permet de déterminer la faculté d'un matériau énergétique à fragmenter les structures environnantes (effet de brisance). Cette vitesse est généralement estimée sur la base de calculs théoriques.

### 1.5.2. La pression de détonation

La pression de détonation (**P**) représente la force exercée par le front d'onde sur l'environnement. Elle est généralement calculée à partir de la vitesse de détonation (**D**) selon la relation suivante :

$$P = \frac{\rho D^2}{4}$$

**$\rho$**  : masse volumique du matériau (exprimée en  $\text{g.cm}^{-3}$ ) et **D** : vitesse de détonation (exprimée en  $\text{m.s}^{-1}$ )

En effet, les pressions mises en jeu lors de ce processus sont trop importantes pour pouvoir être directement mesurées expérimentalement.

### 1.5.3. L'énergie de détonation

L'énergie de détonation (**E**), correspond à l'énergie libérée lors de la décomposition d'un matériau énergétique. Elle peut être déterminée par des calculs théoriques ou mesurée expérimentalement par mesure d'expansion de cylindre.

---

<sup>4</sup> J. S. Murray, M. C. Concha, P. Politzer, *Mol. Phys.* **2009**, 107, 89–97

En outre, cette énergie est usuellement rapportée à celle du HMX, référence actuelle en termes de performances, afin de facilement comparer les matériaux énergétiques entre eux. Ce rapport est noté  $E/E_{\text{HMX}}$ .

## 2. Nouvelles molécules recherchées

Les explosifs actuellement développés présentent un certain compromis entre performances et sensibilité, fortement dépendant de leur domaine d'application. Les nouveaux matériaux énergétiques, qui sont systématiquement comparés aux références en termes de performance (HMX) et de stabilité (TATB), se doivent d'allier à la fois insensibilité et hautes performances énergétiques.

A cette fin, les hétérocycles polyazotés, dont la structure permet généralement d'assurer un tel compromis, ont toujours suscité un grand intérêt dans le développement de nouveaux matériaux énergétiques. En effet, les densités et les enthalpies de formation des hétérocycles azotés sont généralement supérieures à celles de leurs analogues carbonés. En outre, la substitution des carbones par des azotes impacte directement la balance oxygène qui s'en retrouve naturellement plus élevée.

C'est dans ce contexte de conception et d'élaboration de nouvelles molécules énergétiques, basées sur des structures hétérocycliques aromatiques, que s'est inscrit le sujet de thèse qui m'a été confié.



## **Partie I – Réaction tandem Staudinger/aza-Wittig : Présentation et investigation mécanistique**

---

**Chapitre 1 – Présentation de la nouvelle stratégie Staudinger/Aza-Wittig** **23**

<b>1. Développement de la méthode</b>	<b>23</b>
1.1. Structures envisagées	23
1.2. Difficulté de synthèse des précurseurs	24
1.3. Alternative <i>via</i> les iminophosphoranes	25
1.3.1. Cyclisation en 2 étapes	25
1.3.2. Cyclisation depuis l'iminophosphorane	26
<b>2. Exemplification de la méthode</b>	<b>27</b>
2.1. Travaux précédents	27
2.2. Fin d'exemplification	28
2.2.1. Préparation des précurseurs	28
2.2.1.1. Introduction de nouveaux GEA	28
2.2.1.2. En série naphthalène	29
2.2.1.3. Introduction de GED	30
2.2.2. Essais de cyclisation	30
2.2.3. Essais en version intramoléculaire saturée	31

---

**Chapitre 2 – Etude mécanistique** **33**

<b>1. Réactions historiques</b>	<b>33</b>
1.1. Réaction de Staudinger	33
1.2. Réaction de Wittig	33
1.3. Réaction d'aza-Wittig	35
1.4. Réactivité des iminophosphoranes avec les nitroso	35
<b>2. Etude mécanistique</b>	<b>37</b>
2.1. Les voies envisagées	37
2.2. Essais de C-nitrosation	39
2.3. Tentatives de mise à profit de l'équilibre nitroso-oxime	40
2.4. Essais en version intermoléculaire	43
<b>3. Conclusion</b>	<b>44</b>

---

**Résumé des chapitres 1 et 2** **46**

---

*Les précédents travaux réalisés au sein de notre laboratoire par Thibaud Alaïme ont permis de développer une nouvelle méthode de synthèse d'(aza)indazoles fonctionnalisés. Étant donné le fort potentiel de cette nouvelle stratégie pour accéder à des cibles énergétiques originales, nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse à l'étendre à de nouveaux substrats afin d'en déterminer les limites. En outre, la majeure partie du travail présenté dans cette première partie a été consacrée à l'étude mécanistique de cette réaction.*

## Chapitre 1 – Présentation de la nouvelle stratégie Staudinger/aza-Wittig

*Ce premier chapitre a pour objectif de présenter cette nouvelle stratégie, depuis sa conception, jusqu'à son utilisation pour la préparation de divers (aza)indazoles fonctionnalisés.*

### 1. Développement de la méthode

Le développement de cette méthode a été réalisé par Thibaud Alaïme lors de sa thèse.<sup>5</sup>

#### 1.1. Structures envisagées

Un des objectifs principaux, qui a été le moteur du développement de cette nouvelle méthode, était de pouvoir accéder à des structures de types (aza)indazoles fortement fonctionnalisées. En effet, ces dernières peuvent représenter de bons candidats en tant que cibles énergétiques.

Lors de sa thèse, Thibaud Alaïme a pu réaliser une étude poussée des méthodes existantes pour l'obtention de telles structures. Il s'est avéré qu'une des méthodes les plus simples consiste à réaliser la diazotation d'o-toluidine désactivée par des groupements électroattracteurs (GEA) en présence de nitrite de sodium en milieu acide. La synthèse du 5-nitroindazole a ainsi été rapportée par cette voie avec un rendement de 75% (Schéma 1, a). La présence d'un GEA sur la position benzylique rend également possible cette cyclisation *via* diazotation (Schéma 1, b).<sup>6-8</sup>

<sup>5</sup> T. Alaïme, Nouvelles Méthodologies de Synthèse d'hétérocycles Fortement Azotés et Application à La Synthèse de Molécules Hétérocycliques Énergétiques, Thèse, Université d'Orléans, **2016**

<sup>6</sup> H. D. Porter, W. D. Peterson, *Org. Synth.* **1940**, 20, 73

<sup>7</sup> P. J. Cox, T. N. Majid, J. Y. Q. Lai, A. D. Morley, S. Amendola, S. Deprets, C. Edlin, *Azaindoles*, **2001**, WO2001047922A2, *Chem. Abstr.* 135, 92651

<sup>8</sup> S. Boyd, J. L. Brookfield, S. E. Critchlow, I. A. Cumming, N. J. Curtis, J. Debreczeni, S. L. Degorce, C. Donald, N. J. Evans, S. Groombridge, P. Hopcroft, N. P. Jones, J. G. Kettle, S. Lamont, H. J. Lewis, P. MacFaull, S.B. McLoughlin, L. J. M. Rigoreau, J. M. Smith, S. St-Gallay, J. K. Stock, A. P. Turnbull, E. R. Wheatley, J. Winter, J. Wingfield, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3611–3625.

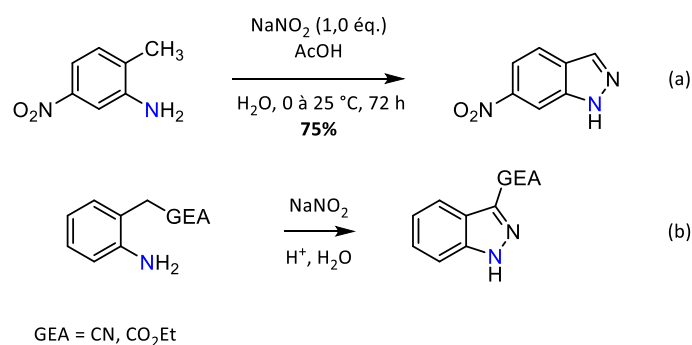


Schéma 1

Une stratégie de synthèse pour accéder à des (aza)indazoles fortement nitrés a été envisagée pour mettre à profit les précédents de la littérature à partir de substrats possédant idéalement un groupement nitro en position 3 pour jouer le rôle de GEA (Schéma 2).

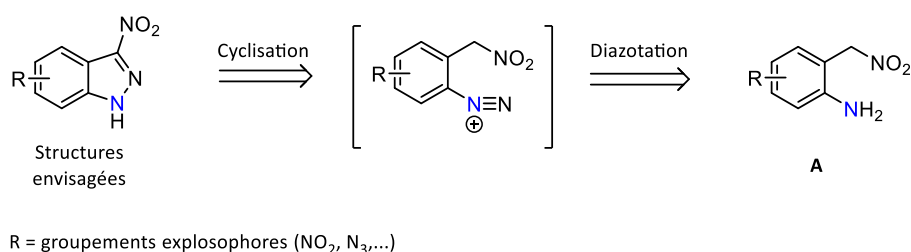


Schéma 2

Afin de tester cette séquence, il a tout d'abord fallu élaborer des précurseurs analogues de **A**, dont la synthèse nécessite plusieurs étapes.

## 1.2. Difficulté de synthèse des précurseurs

L'élaboration d'un précurseur modèle **2'**, analogue de **A**, s'est cependant avérée plus délicate que prévue. En effet, la stratégie initialement envisagée pour accéder à ce type de structure, consistait à réduire sélectivement le composé dinitré **1'** afin d'obtenir l'aniline correspondante, sans toucher au motif nitro en position benzylique (Schéma 3).

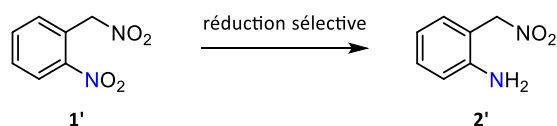


Schéma 3

La préparation de **1'** a facilement été réalisée en 2 étapes, par réactions successives de Finkelstein et de Meyer<sup>9</sup> avec des rendements respectifs de 92 et 68%. Cependant, la dernière étape de réduction sélective a nécessité une optimisation importante des conditions pour conduire à **2'**. C'est finalement l'utilisation de

<sup>9</sup> T. Alaïme, A. Delots, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1337–1341

dithionite de sodium dans un mélange méthanol/eau qui a permis l'obtention de **2'** avec un rendement estimé à 15% par analyse RMN<sup>1</sup>H (Schéma 4).

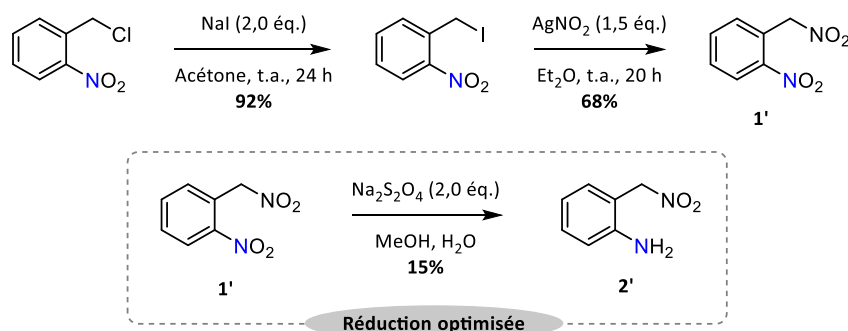


Schéma 4

Malgré un faible rendement lors de la dernière étape, la préparation de **2'** a permis de tester les conditions de cyclisation *via* diazotation. Le 3-nitro-1*H*-indazole **3'** a pu être obtenu avec un bon rendement de 72%, en présence de nitrite d'isoamyle dans l'acide sulfurique. Cet essai permettait de valider l'utilisation de la fonction NO<sub>2</sub> comme GEA pour favoriser la cyclisation. A noter que l'obtention de **3'** n'avait jamais été rapportée par cette stratégie de synthèse dans la littérature (Schéma 5).

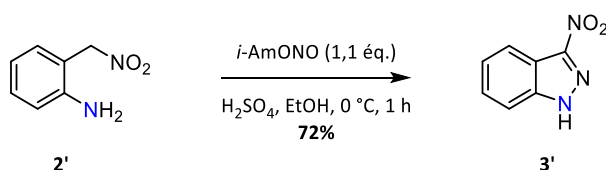


Schéma 5

L'obtention délicate des précurseurs possédants à la fois un motif nitro et amino apparaissait cependant limitante. En effet, dans une optique de synthèse de cibles énergétiques, la présence de plusieurs fonctions NO<sub>2</sub> s'avère indispensable, rendant ainsi la réduction sélective d'autant plus compliquée. De ce fait, l'emploi d'une méthode chimiosélective pour accéder facilement à des amines aromatiques a été nécessaire pour la poursuite de ces travaux.

### 1.3. Alternative *via* les iminophosphoranes

#### 1.3.1. Cyclisation en 2 étapes

La réaction de Staudinger, permettant de réduire sélectivement des azotures aromatiques en anilines s'est imposée comme une méthode de choix pour accéder aux précurseurs convoités à partir des alcools 2-aminobenzyles correspondants. Le motif azoture servant ainsi à masquer temporairement l'amine qui pourrait être libérée en temps voulu pour l'étape finale de cyclisation (Schéma 6).

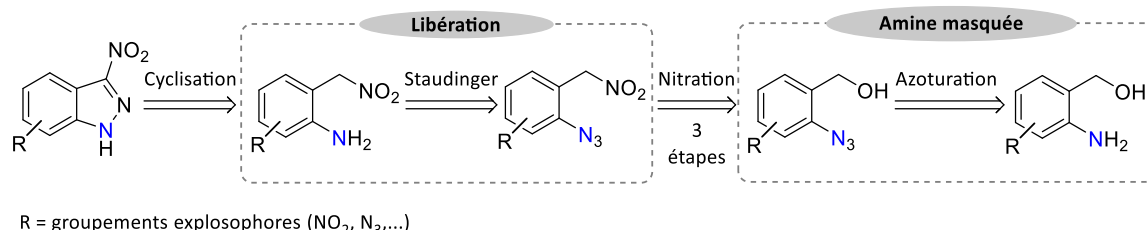


Schéma 6

Cette nouvelle stratégie d'obtention de l'amine *via* un groupement azoture a pu être mise à profit pour la synthèse de **3'**, précédemment obtenu. L'introduction du motif azoture sur l'alcool 2-aminobenzyle a été réalisée dans des conditions classiques de diazotation en présence de nitrite de sodium et d'azoture de sodium en milieu acide avec un excellent rendement de 98%. La compatibilité de l'azoture avec les différentes conditions permettant l'introduction du groupement nitro en position benzylique a finalement permis d'obtenir **4'** avec un rendement global satisfaisant de 28% sur 3 étapes (Schéma 7).

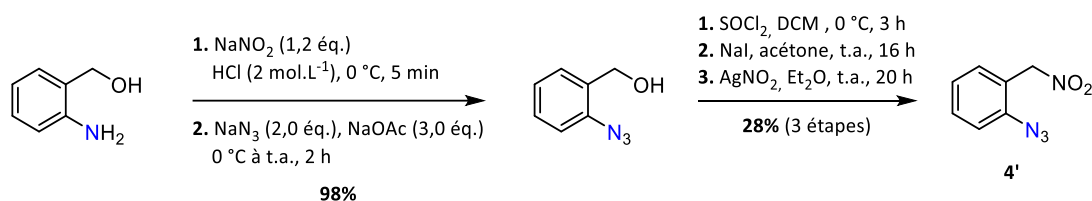


Schéma 7

Le composé **4'** a ensuite été soumis aux conditions de réduction en présence de triphénylphosphine pour former, dans un premier temps, l'iminophosphorane intermédiaire. Celui-ci était alors immédiatement hydrolysé avec un mélange eau/acide acétique permettant ainsi l'obtention du composé réduit **2'**, directement engagé dans la dernière étape de cyclisation *via* diazotation. Le 3-nitro-1*H*-indazole **3'** a été récupéré à hauteur de 40% sur ces 2 étapes, contre 11% lors de la stratégie précédente (Schéma 8).

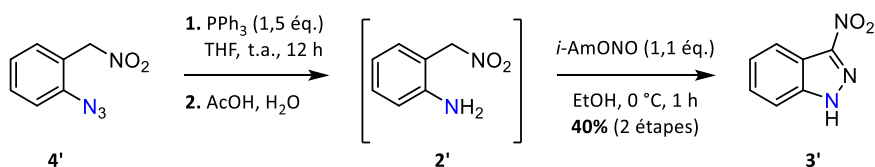


Schéma 8

L'obtention de l'amine par un groupement azoture s'est ainsi avérée relativement efficace. En effet, de par sa compatibilité avec la séquence réactionnelle, il a été possible d'obtenir le produit de cyclisation avec un bien meilleur rendement et ce, dans des conditions relativement douces.

### 1.3.2. Cyclisation depuis l'iminophosphorane

Les iminophosphoranes sont des entités possédant une réactivité très particulière. Ils sont connus pour réagir avec des électrophiles carbonyles lors des réactions dites d'aza-Wittig. En étudiant leur réactivité dans les conditions de diazotation, utilisées pour réaliser la cyclisation finale, il s'est avéré que le

3-nitroindazole **3'** pouvait être directement obtenu à partir de l'iminophosphorane sans devoir passer par l'amine **2'** (Schéma 9).

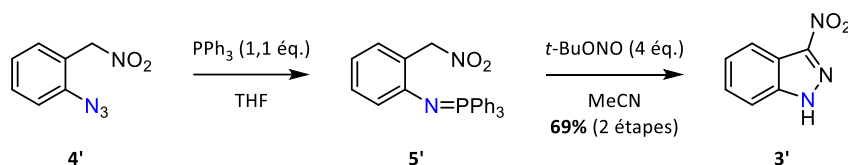


Schéma 9

Cette cyclisation depuis l'iminophosphorane a permis de s'affranchir de l'hydrolyse de **5'** et a conduit à **3'** avec un rendement global de 69%, ce qui constitue une nette amélioration en comparaison avec la stratégie précédente qui affichait un rendement global de 40%.

Afin de ne pas isoler l'iminophosphorane intermédiaire, susceptible de s'hydrolyser et dont la purification peut s'avérer fastidieuse, des conditions monotopes ont été développées avec l'acétonitrile comme solvant unique de la réaction (Schéma 10).

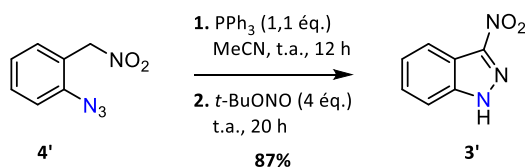


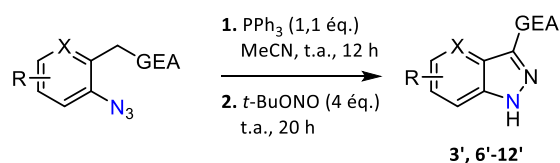
Schéma 10

Ces nouvelles conditions ont finalement conduit au produit de cyclisation **3'** avec un excellent rendement de 87% à partir de **4'**, sans devoir isoler un quelconque intermédiaire.

## 2. Exemplification de la méthode

### 2.1. Travaux précédents

Le développement de cette méthodologie par Thibaud Alaïme lors de sa thèse a pu être mis à profit pour la synthèse de divers (aza)indazoles, dont les différents exemples sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 3).



entrée	R	X	GEA	composé	Rdt (%)
1	H	CH	NO <sub>2</sub>	<b>3'</b>	87
2	5-Br	CH	NO <sub>2</sub>	<b>6'</b>	87
3	5-Me	CH	NO <sub>2</sub>	<b>7'</b>	84
4	6-NO <sub>2</sub>	CH	NO <sub>2</sub>	<b>8'</b>	57
5	H	CH	CO <sub>2</sub> Me	<b>9'</b>	77
6	H	CH	CN	<b>10'</b>	92
7	5-MeO	N	CN	<b>11'</b>	80
8	H	CH	CO <sub>2</sub> H	<b>12'</b>	51 <sup>a</sup>

**Tableau 3**(a) Une décarboxylation *in situ* a été observée conduisant au 1*H*-indazole

Cette nouvelle séquence tandem Staudinger/aza-Wittig jouit d'une excellente compatibilité avec différents GEA, notamment avec les motifs nitros, qui nous intéressent tout particulièrement pour la conception de cibles énergétiques (entrées 1 à 4). La méthode est également applicable à des noyaux azotés tels que la pyridine, puisque l'azaindazole **11'** a été obtenu avec un excellent rendement de 80% (entrée 7). Finalement, seule la fonction acide carboxylique n'a pas résisté à ces conditions de cyclisation car le 1*H*-indazole **12'**, issu d'une décarboxylation *in situ*, a été obtenu avec un rendement de 51% (entrée 8).

## 2.2. Fin d'exemplification

Pour compléter cette étude, nous nous sommes intéressés à l'introduction de nouveaux groupements en position benzylique.

### 2.2.1. Préparation des précurseurs

#### 2.2.1.1. Introduction de nouveaux GEA

Nous avons poursuivi notre investigation en testant la méthode sur des précurseurs substitués par de nouveaux GEA. Ainsi, nous avons préparé deux substrats **3** et **5**, possédant respectivement un motif sulfone et un motif amide (Schéma 11).



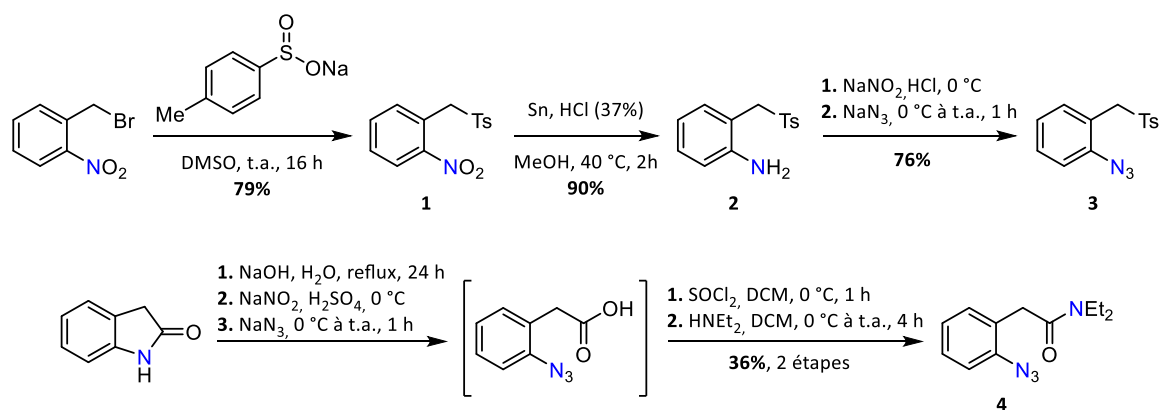


Schéma 11

Le motif sulfone est facilement introduit par action du *p*-toluènesulfonate de sodium sur le 1-(bromométhyl)-2-nitrobenzène dans le DMSO pendant 16 heures, ce qui permet d'accéder à **1** avec un rendement de 79%. La réduction du motif nitro **1** en amine **2**, puis sa conversion en azoture, conduit à **3** avec un bon rendement de 68% sur 2 étapes.<sup>10</sup>

L'introduction de l'amide commence quant à elle par l'ouverture de l'oxindole et azoturation *in situ* de l'amine ainsi libérée. L'acide carboxylique intermédiaire est finalement converti en amide **4** en utilisant des conditions décrites dans la littérature.<sup>11,12</sup>

Aussi, nous avons essayé d'introduire un fluor en position benzylique à partir de l'alcool correspondant (Schéma 12).

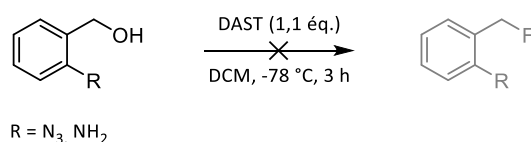


Schéma 12

Cependant, malgré l'utilisation de conditions douces avec le trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) nous n'avons pas pu obtenir le composé fluoré correspondant.

#### 2.2.1.2. En série naphtalène

Afin d'étendre la méthode à d'autres noyaux aromatiques, nous avons réalisé la synthèse d'un précurseur **7** nitré en série naphtalène, en employant la même séquence réactionnelle que précédemment pour l'introduction du motif azoture et nitrométhane (Schéma 13).

<sup>10</sup> M. Takahashi, D. Suga, *Synthesis* **1998**, 986–990

<sup>11</sup> D. D. Schwarzer, P. J. Gritsch, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11514–11516

<sup>12</sup> V. Rathore, Moh. Sattar, R. Kumar, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9206–9218

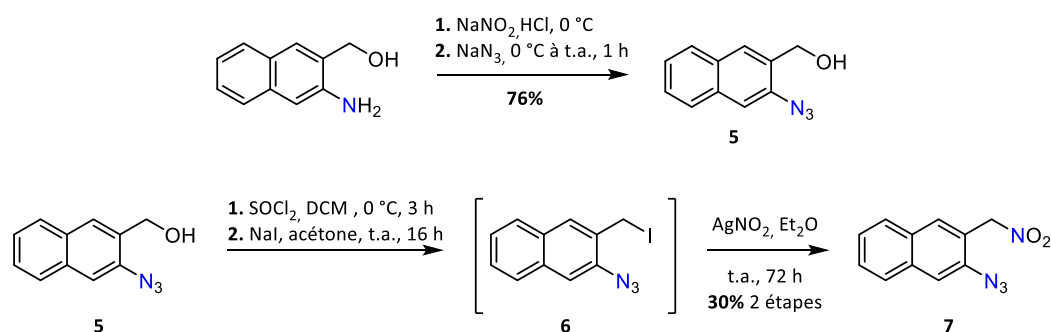


Schéma 13

Ainsi, l'azotation du (3-amino-2-naphtyl)méthanol dans les conditions classiques, permet d'obtenir **5** avec un rendement de 76%. La chloration de **5** par action du chlorure de thionyle, suivie d'une réaction de Finkelstein conduit au dérivé iodé **6**. Ce dernier n'est pas isolé et est directement engagé dans la réaction de Meyer permettant d'accéder au produit nitré **7** avec un rendement de 30% sur 2 étapes.

### 2.2.1.3. Introduction de GED

Pour clore cette exemplification, nous nous sommes intéressés à l'ajout d'un groupement électrodonneur en position benzylique afin de voir son influence sur le cours de la réaction. Nous avons opté pour un précurseur **9** portant un motif méthoxy, facilement accessible depuis l'alcool 2-aminobenzyle commercial en 2 étapes (Schéma 14).

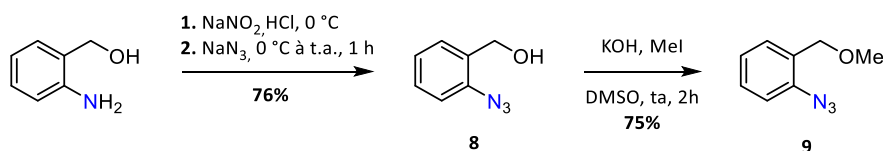


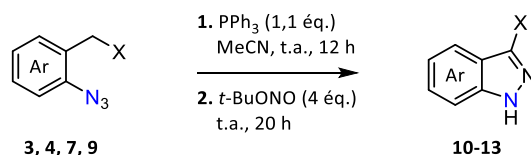
Schéma 14

Le produit **9** est obtenu par réactions successives d'azotation et de méthylation de l'alcool 2-aminobenzyle avec des rendements respectifs de 76 et 75%.<sup>13</sup>

### 2.2.2. Essais de cyclisation

Nous avons soumis ces nouveaux précurseurs aux conditions de cyclisation (Tableau 4). Les groupements sulfone et amide sont bien tolérés et les produits de cyclisation **10** et **11** sont obtenus respectivement avec des rendements de 69 et 71% (entrée 1 et 2). Le noyau naphthalène semble en revanche moins compatible avec la méthode puisque le produit **12** est obtenu avec un rendement de seulement 40% contre 87% en série benzénique (entrée 3). Finalement, la présence du méthoxy sur le composé **9** inhibe totalement sa réactivité vis-à-vis de ces conditions et aucun produit de cyclisation **13** n'a pu être observé (entrée 4).

<sup>13</sup> M. Alajarín, B. Bonillo, R.-A. Orenes, M.-M. Ortín, A. Vidal, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9523–9537



entrée	Ar	X	composé	Rdt (%)
1	phényl	Ts	<b>10</b>	69
2	phényl	CONEt <sub>2</sub>	<b>11</b>	71
3	naphtyl	NO <sub>2</sub>	<b>12</b>	40
4	phényl	MeO	<b>13</b>	0

Tableau 4

Ces essais complémentaires ont permis de mettre en évidence la vaste gamme de GEA compatibles pour accéder aux produits de cyclisation correspondants. A noter que la présence de GED en position benzylique nuit totalement à la réaction.

### 2.2.3. Essais en version intramoléculaire saturée

Pour terminer cette étude nous avons souhaité voir s'il était possible d'appliquer la stratégie Staudinger/aza-Wittig en version intramoléculaire saturée.

Pour ce faire, nous avons préparé deux composés modèles **15** et **16** *via* la même voie de synthèse. L'azoturation par substitution nucléophile des précurseurs bromés correspondants permet d'obtenir **15** et **16** avec des rendements respectifs de 31 et 61% (Schéma 15).

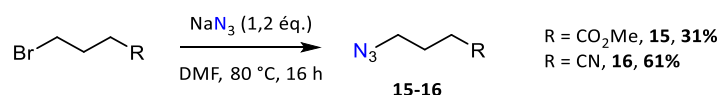


Schéma 15

Enfin, nous avons soumis ces deux précurseurs aux conditions de cyclisation. Dans les deux cas, nous observons une conversion totale de l'azoture en iminophosphorane. Cependant, l'ajout de *t*-BuONO dans le milieu ne conduit à aucune évolution du milieu réactionnel et aucun produit de cyclisation n'a pu être obtenu (Schéma 16).

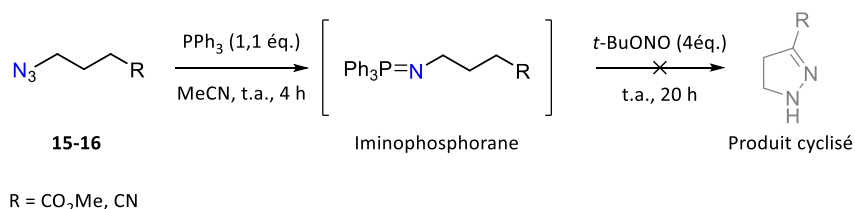


Schéma 16

La non-réactivité des substrats en version intramoléculaire saturée nous laisse penser que la configuration imposée par les substrats aromatiques favorise grandement la cyclisation.

### 3. Conclusion

Initiée par les travaux de Thibaud Alaïme, cette nouvelle séquence réactionnelle a pu être employée avec succès pour la synthèse d'(aza)indazoles originaux. Malgré des voies de synthèse parfois laborieuses pour accéder à certains précurseurs, cette méthode présente un fort potentiel pour l'élaboration de cibles énergétiques. A cette fin, nous nous sommes intéressés au mécanisme mis en jeu lors de cette transformation à travers des études bibliographiques et mécanistiques présentées dans le chapitre suivant.

## Chapitre 2 – Etude mécanistique

La première partie de ce chapitre a pour objectif de présenter le cheminement qui nous a conduits à envisager différents mécanismes pour la réaction tandem Staudinger/aza-Wittig. La seconde partie propose quant à elle une étude mécanistique, supportée par plusieurs expérimentations, afin de mettre en avant un de ces mécanismes.

### 1. Réactions historiques

#### 1.1. Réaction de Staudinger

La première transformation, apparentée à notre méthode, est la réaction de Staudinger, décrite en 1919.<sup>14</sup> Elle permet la conversion d'azoture en iminophosphorane par réaction avec une trialkyle ou triarylposphine selon le mécanisme suivant.<sup>15,16</sup> L'attaque de la phosphine sur l'azoture électrophile permettrait de générer l'ylure intermédiaire **A**. S'ensuivrait un réarrangement intramoléculaire *via* l'intermédiaire **B**, permettant l'extrusion d'une molécule de diazote et la formation de l'iminophosphorane **13'** (Schéma 17, a). Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les iminophosphoranes peuvent être facilement hydrolysés pour libérer l'amine ainsi que l'oxyde de phosphine correspondant (Schéma 17, b).

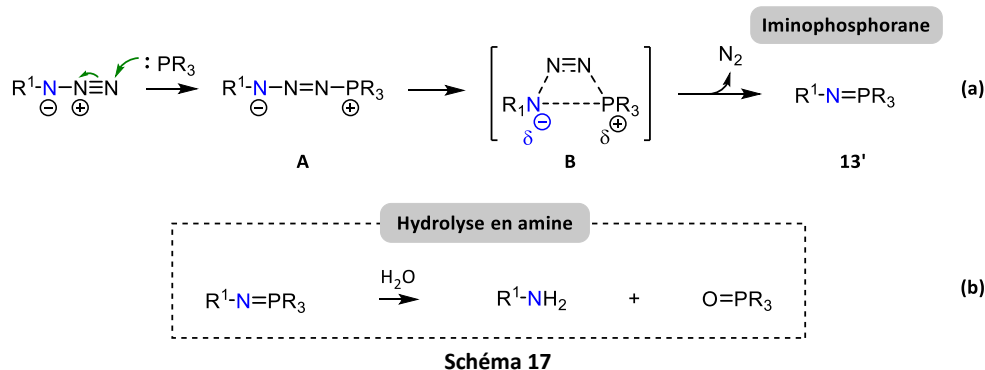


Schéma 17

Etant donné que la stratégie Staudinger/aza-Wittig permet de s'affranchir de cette hydrolyse finale, nous nous sommes uniquement intéressés à la réactivité des iminophosphoranes intermédiaires.

#### 1.2. Réaction de Wittig

La réaction de Wittig, décrite pour la première fois en 1953, a largement été étudiée pour la formation de double liaison C=C par réaction entre un ylure de phosphore et divers électrophiles carbonyles.<sup>17</sup>

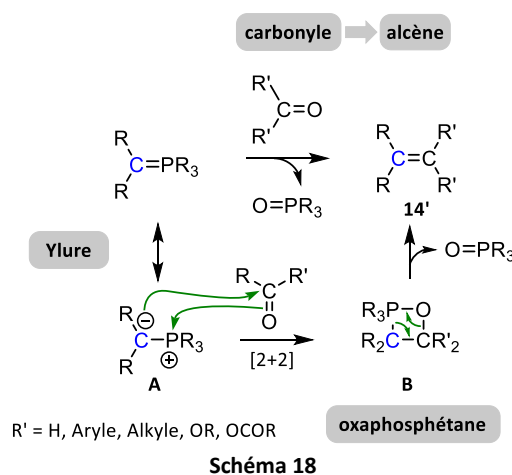
<sup>14</sup> H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635–646

<sup>15</sup> F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2686–2695

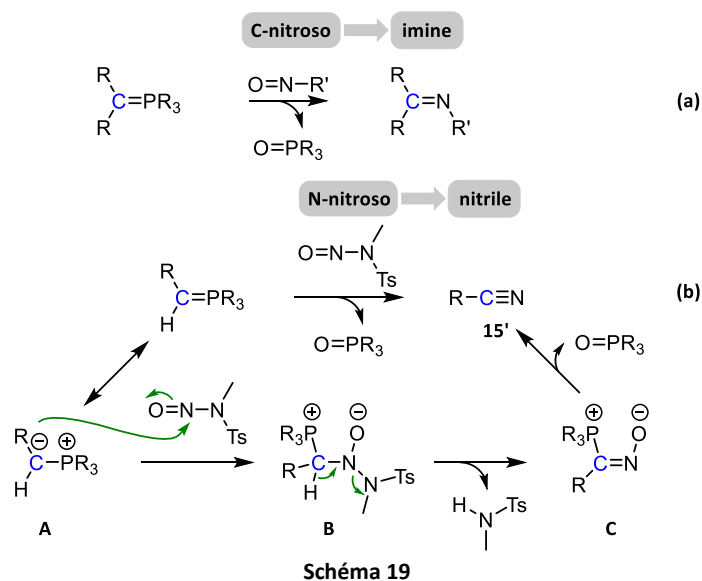
<sup>16</sup> Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353–1406

<sup>17</sup> G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44–57

De par son importance en synthèse organique, elle fait toujours l'objet d'études mécanistiques.<sup>18</sup> Un des mécanismes les plus acceptés pour cette transformation passerait tout d'abord par une cycloaddition [2+2] entre l'ylure de phosphore **A** et un composé carbonylé 1,2 pour mener à l'espèce oxaphosphétane **B**. Finalement, une retrocycloaddition [2+2] permettrait l'élimination d'oxyde de phosphine, et conduirait à l'oléfine **14'** (Schéma 18).



Il a également été rapporté que les ylures de phosphore peuvent réagir avec des motifs nitroso pour conduire aux imines ou aux nitriles correspondants. Ainsi, l'utilisation d'un composé C-nitroso permettrait d'accéder aux imines *via* le même mécanisme (Schéma 19, a), alors que l'utilisation d'un composé N-nitroso permettrait l'accès à un motif nitrile *via* un mécanisme sensiblement différent (Schéma 19, b).<sup>19</sup> L'addition 1,2 de l'ylure **A** sur la tosylamine N-nitrosée mènerait à l'intermédiaire **B**, qui après élimination de N-méthyltosylamine conduirait à **C**. Ce dernier, *via* le même mécanisme, mènerait à la formation du nitrile **15'** et à la libération d'oxyde de phosphine.



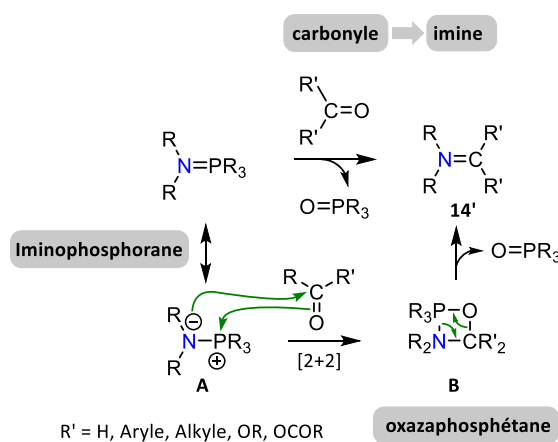
<sup>18</sup> P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670

<sup>19</sup> A. Nürrenbach, H. Pommer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 721, 34–42

Cependant, l'accessibilité à de tels motifs nitroso, généralement instables, a été un frein pour l'étude de cette réactivité.<sup>20</sup>

### 1.3. Réaction d'aza-Wittig

La substitution du phosphorane par un iminophosphorane permet d'accéder plus facilement aux imines par une réaction analogue appelée aza-Wittig. En effet, à l'instar des ylures de phosphore, les iminophosphoranes sont également connus pour réagir avec divers électrophiles carbonylés. Cette transformation permet la formation de doubles liaisons C=N *via* un mécanisme analogue, passant cette fois-ci par un intermédiaire oxazaphosphétane (Schéma 20).<sup>21,22</sup>



A notre connaissance, il n'existe que que très peu d'exemples rapportant la réaction entre un iminophosphorane et un motif nitroso. Il semblerait toutefois qu'une telle réactivité soit à l'origine de la formation des (aza)indazoles obtenus auparavant avec la stratégie Staudinger/aza-Wittig.

### 1.4. Réactivité des iminophosphoranes avec les nitroso

La réaction d'un iminophosphorane avec un composé nitrosé conduit, de manière analogue à la réaction de Wittig et d'aza-Wittig, à la formation d'une double liaison N=N. Cette réactivité a été mise à profit par l'équipe de Feigelson en 1998 pour la synthèse de composés diazo **16'** et **17'** à partir des iminophosphoranes correspondants.<sup>23</sup> Le mécanisme décrit par les auteurs reste sensiblement le même, à l'exception que la nitrosation et l'addition de l'oxygène sur le phosphore ne semblent pas se faire de manière concertée (Schéma 21).

<sup>20</sup> U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 260–273

<sup>21</sup> F. Palacios, D. Aparicio, G. Rubiales, C. Alonso, J. de los Santos, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 810–828

<sup>22</sup> F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, 63, 523–575

<sup>23</sup> G. B. Feigelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1129–1130

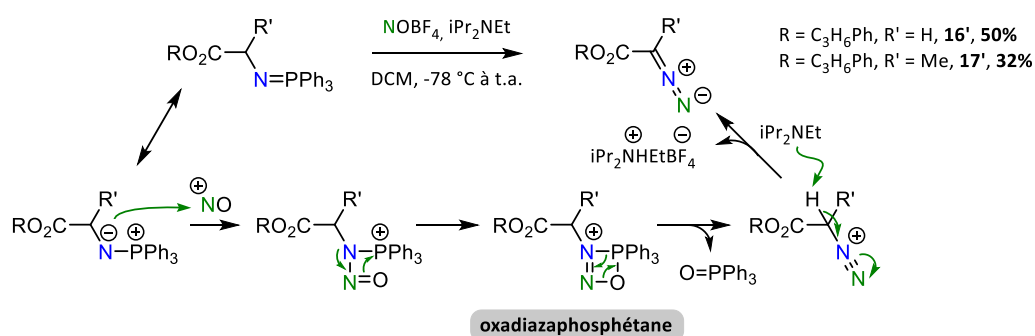


Schéma 21

Ainsi, il a été montré que la N-nitrosation des iminophosphoranes est possible, mettant en évidence le caractère nucléophile de l'azote lié au phosphore. En effet, de façon analogue aux phosphoranes, il est possible d'écrire une forme limite de résonnance pour les iminophosphoranes. Cette forme limite se traduit par l'apparition d'une charge négative sur l'azote et d'une charge positive sur le phosphore et permet d'expliquer la réactivité observée vis-à-vis de composés électrophiles (Schéma 22).

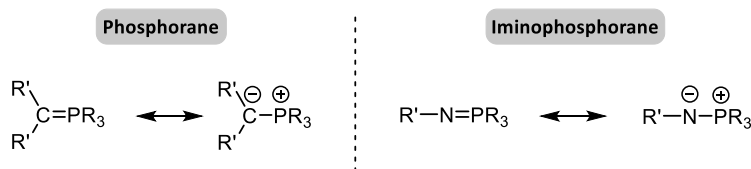


Schéma 22

Plus récemment, l'équipe de Wrobel a décrit la synthèse de benzotriazoles à partir d'amines aromatiques substituées en ortho par un iminophosphorane en présence de nitrite de sodium et d'acide acétique (Schéma 23).<sup>24</sup>

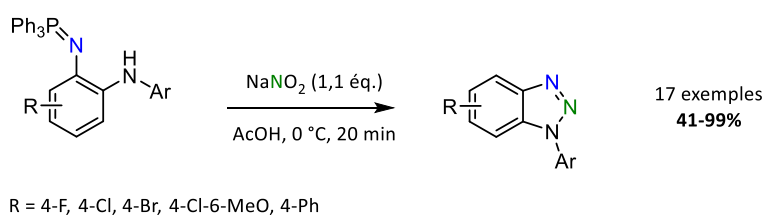


Schéma 23

Ici, trois mécanismes différents sont proposés par les auteurs pour expliquer la formation des benzotriazoles. Le premier mécanisme (Schéma 24, **voie 1**) passerait par l'hydrolyse de l'imino-phosphorane, qui générerait ainsi l'amine **A**, susceptible de conduire à un sel de diazonium **C** dans les conditions réactionnelles. Ce dernier serait alors piégé par l'amine en ortho pour mener au benzotriazole correspondant. Toutefois, cette voie a été écartée par les auteurs qui ont constaté la grande stabilité de l'imino-phosphorane en milieu acide.

<sup>24</sup> E. Łukasik, Z. Wróbel, *Synlett* **2014**, 25, 1987–1990



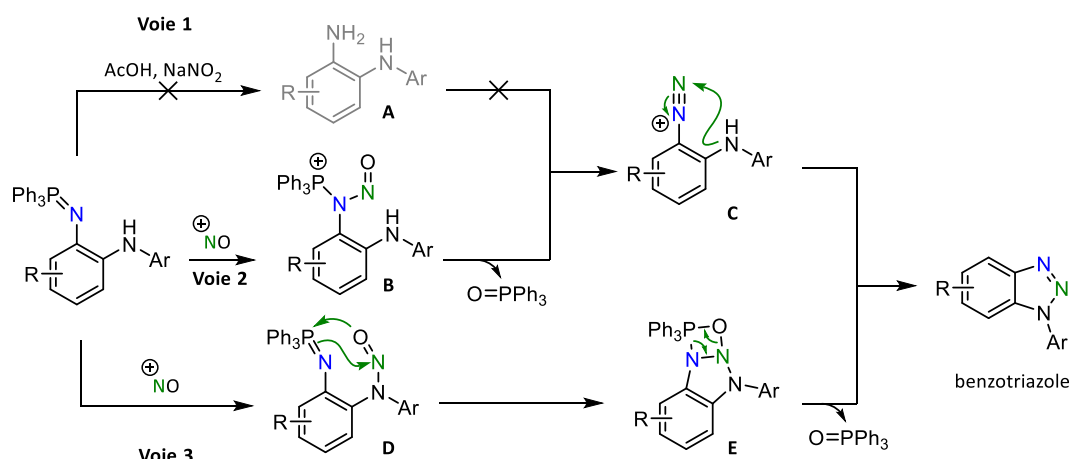


Schéma 24

Un deuxième mécanisme (Schéma 24, **voie 2**), consisterait en la formation de l'intermédiaire **B** par une N-nitrosation de l'imino-phosphorane. A l'instar de la réactivité décrite précédemment par l'équipe de Feigelson, **B** permettrait la formation du sel de diazonium **C**, ainsi piégé par addition de l'amine en ortho et menant au benzotriazole.

Finalement, c'est la troisième voie, *via* la N-nitrosation de l'amine, que les auteurs semblent favoriser. L'intermédiaire **D** issu de la N-nitrosation de l'amine (Schéma 24, **voie 3**), conduirait à l'oxadiazaphosphétane **E** qui, après réaction d'aza-Wittig intramoléculaire, mènerait à la formation du noyau benzotriazole.

Ces divers exemples de la littérature et les réactivités observées nous ont menés à proposer plusieurs mécanismes permettant d'expliquer la formation des (aza)indazoles lors de la réaction tandem Staudinger/aza-Wittig.

## 2. Etude mécanistique

### 2.1. Les voies envisagées

Comme nous l'avons vu, les iminophosphoranes sont susceptibles de réagir avec un motif nitroso pour conduire à la formation de double liaison N=N. Toutefois, ces exemples décrivent essentiellement une réaction entre un iminophosphorane et un composé N-nitrosé. Pour nos produits, il est également possible d'envisager une autre cyclisation résultant de la C-nitrosation du méthylène en position benzylique.

Ainsi, deux voies ont été proposées selon que la nitrosation se fasse sur l'imino-phosphorane (Schéma 25, **voie 1**) ou sur le méthylène activé (Schéma 25, **voie 2**).

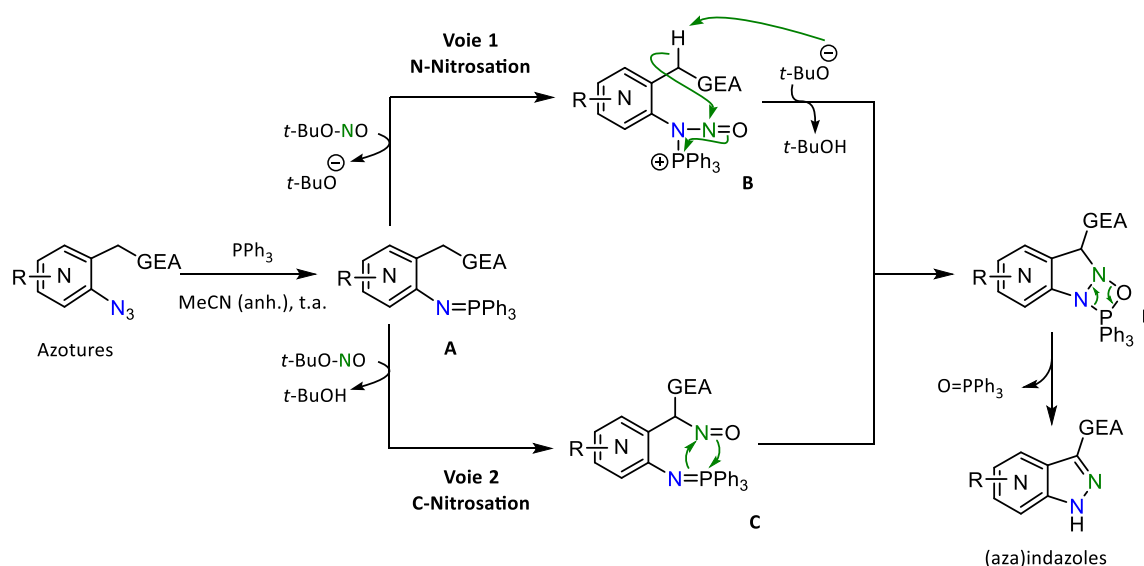


Schéma 25

Tout comme la littérature rapportée précédemment, la **voie 1** propose une N-nitrosation de l'iminophosphorane **A** en présence de nitrite de tert-butyle ( $t\text{-BuONO}$ ) conduisant à l'intermédiaire **B**. La libération de tert-butoate permettrait la déprotonation du méthylène qui s'ajouterait sur le nitroso et mènerait à l'intermédiaire tricyclique **D**. L'ouverture de ce dernier libérerait l'oxyde de triphénylphosphine et un intermédiaire rapidement isomérisé en (aza)indazole.

La **voie 2** propose quant à elle la C-nitrosation de **A** sur le méthylène activé en position benzylique. L'intermédiaire **C** ainsi obtenu réaliserait une cycloaddition suivie d'une rétrocycloaddition [2+2], analogue à la réaction d'aza-Wittig, permettant la création du noyau (aza)indazole.

Enfin, la voie passant par la conversion de l'iminophosphorane en sel de diazonium par réaction avec le nitrite de tert-butyle a été écartée en faisant réagir l'iminophosphorane **18** dans les mêmes conditions en présence d'un agent de couplage diazoïque.<sup>25</sup> En effet, le produit qui devrait résulter du couplage diazoïque entre la N,N-diméthylaniline et le diazonium intermédiaire n'a pas été observé, ce qui nous laisse penser que les iminophosphoranes aromatiques sont stables et ne se convertissent pas en diazonium dans ces conditions (Schéma 26).

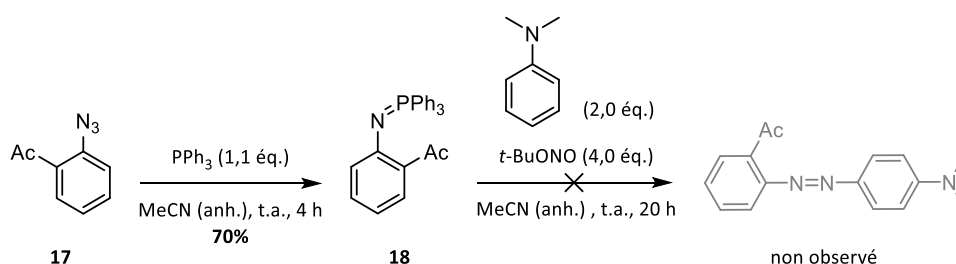


Schéma 26

<sup>25</sup> S. Chng, E. M. Parker, J.-P. Griffiths, M. G. Moloney, L. Y. L. Wu, *Appl. Surf. Sci.* **2017**, 401, 181–189

Il nous a alors paru judicieux de réaliser des tests mécanistiques afin de statuer quant à la voie la plus probable pour expliquer cette transformation.

## 2.2. Essais de C-nitrosation

Lors de sa thèse, Thibaud Alaïme avait pu mettre en évidence la C-nitrosation de la pyrazine **18'** en présence de *t*-BuONO en récupérant les isomères **19'** et **20'** correspondants avec un rendement de 35% (Schéma 27).

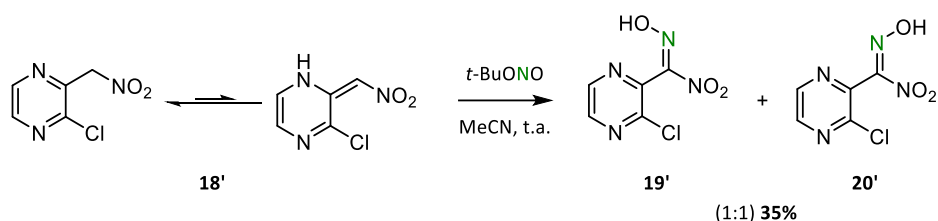


Schéma 27

Cette réactivité du méthylène de **18'** viendrait ici de sa plus grande acidité, causée par la présence d'une forme tautomère et du groupement nitro. Cet essai permet de constater que la C-nitrosation de méthylène activé est possible avec *t*-BuONO dans l'acétonitrile.

La récupération de **19'** et **20'** met également en évidence la faible stabilité des nitroso intermédiaires qui se sont intégralement isomérisés en oxime. En effet, à l'instar de l'équilibre céto-énolique, il existe un équilibre de tautométrie entre la forme nitroso et la forme oxime, largement déplacé en faveur de l'oxime (Schéma 28).<sup>26,27</sup>

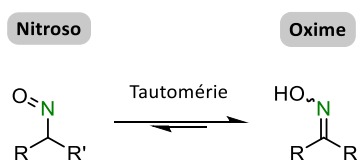


Schéma 28

Afin de voir s'il était possible d'isoler une entité nitroso en position benzylique, qui constitue un intermédiaire clé de la **voie 2**, nous avons placé le 2-phénylpropanoate de méthyle en présence d'une base et d'un agent de nitrosation. L'utilisation d'une base est ici nécessaire pour activer la position benzylique. Etant donné l'absence de proton en alpha du nitroso intermédiaire, nous espérions que la forme oxime, issue du nitroso, ne pourrait pas apparaître. Cependant, nous avons tout de même observé la formation de l'oxime **19**, rendue possible par la décarboxylation de l'ester à température ambiante.

<sup>26</sup> H. E. Toma, P. S. Santos, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3218–3221

<sup>27</sup> B. G. Gowenlock, G. B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3315–3340

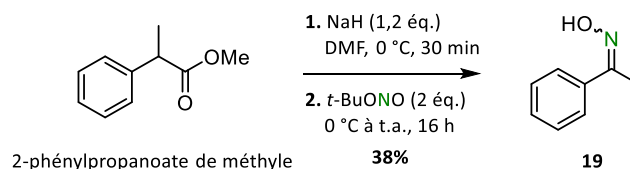


Schéma 29

La facilité avec laquelle la décarboxylation opère à température ambiante pour permettre la formation de la forme oxime, montre une fois de plus la grande réactivité des motifs nitroso et leur instabilité.

Pour poursuivre cette étude, nous avons réalisé la nitrosation d'un analogue tosylé **21** permettant la formation d'un groupement iminophosphorane en ortho qui pourrait piéger le nitroso intermédiaire et mener au produit de cyclisation **22** (Schéma 30).

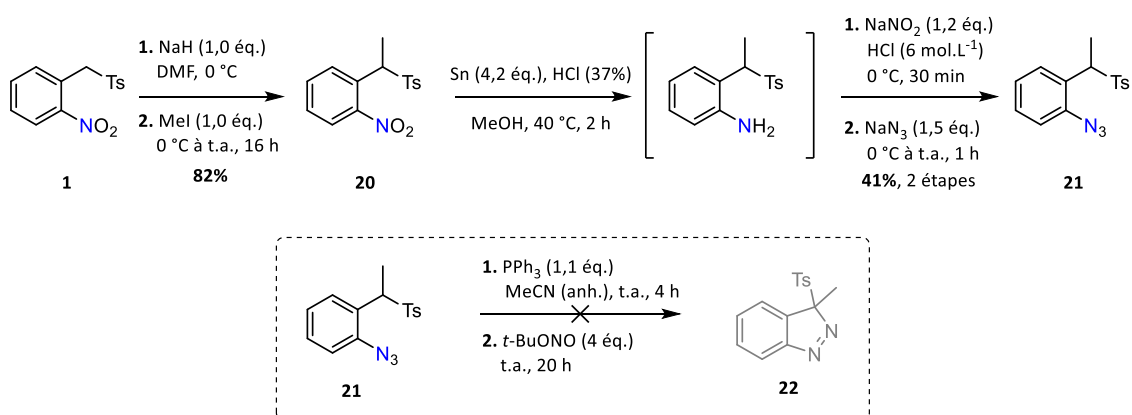
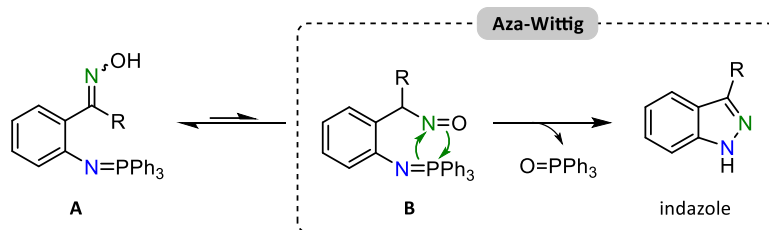


Schéma 30

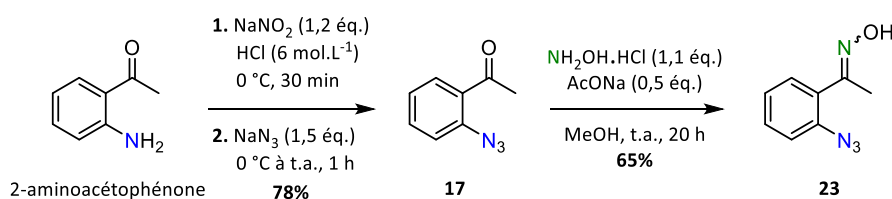
La méthylation de **1** avec un rendement de 82% permet d'accéder à **20**, qui après réduction de la fonction nitro suivie d'une conversion en azoture dans les conditions classiques, conduit au composé souhaité **21** avec un rendement de 41%. Bien que l'obtention de l'iminophosphorane issu de **21** ait été confirmée par analyse RMN<sup>1</sup>H, l'ajout de *t*-BuONO ne mène qu'à la dégradation de ce dernier et aucun produit nitrosé ou cyclisé n'a pu être obtenu.

### 2.3. Tentatives de mise à profit de l'équilibre nitroso-oxime

Etant donné la difficulté rencontrée pour obtenir un produit issu d'une C-nitrosation en position benzylique nous avons souhaité tirer profit de l'équilibre de tautomérisation existant entre la forme nitroso et la forme oxime. Notre idée était de synthétiser un substrat de type **A** possédant une oxime en position benzylique et un iminophosphorane en ortho. Ainsi, si cet équilibre est possible dans les conditions réactionnelles employées lors de la séquence Staudinger/Aza-Wittig, l'oxime **A** pourrait se tautomériser en une infime quantité du nitroso **B** qui réagirait directement avec l'iminophosphorane pour conduire à l'indazole correspondant.



Cette étude a commencé par la préparation d'un composé modèle **23** qui permettrait l'accès à un substrat de type **A**. Ainsi, l'azoturation de la 2-aminoacétophénone commerciale dans les conditions classiques conduit à **17** avec un bon rendement de 78%. Enfin, nous avons employé des conditions décrites dans la littérature pour l'obtention de **23** avec un rendement de 65% (Schéma 32).<sup>28</sup>



Finalement, nous avons soumis **23** à plusieurs conditions réactionnelles regroupées dans le tableau suivant (Tableau 5).

entrée	additif (éq.)	T (°C)	<b>23</b> (%)	<b>24</b> (%)	<b>25</b> (%)	iminophosphorane
1	—	t.a.	0	0	0	aucune conversion
2	—	reflux	0	0	71	totale- ment converti
3	<i>t</i> -BuOK (2)	t.a.	0	0	0	dégradation

Tableau 5

Dans tous les cas, la formation de l'iminophosphorane intermédiaire, issu de **23**, a bien lieu et a pu être confirmé par analyse RMN<sup>1</sup>H et de masse du brut réactionnel. Nous observons cependant une grande différence de réactivité dépendante de la température et des additifs utilisés. En effet, aucune conversion de l'iminophosphorane n'est observée lorsque le milieu est laissé à température ambiante (entrée 1). Nous constatons toutefois la formation d'un produit unique lorsque le milieu est chauffé à reflux, se traduisant par une conversion totale de l'iminophosphorane (entrée 2). Ce produit, qui s'avère être le

<sup>28</sup> K. Takada, T. Kan-Woon, A. J. Boulton, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4319–4323

2-méthyl-1*H*-benzimidazole **25** a pu être identifié par comparaison avec la littérature.<sup>29</sup> Enfin, l'utilisation de *t*-BuOK, qui viendrait ici simuler la présence de tert-butoate libéré par réaction de *t*-BuONO dans les conditions classiques, ne conduit qu'à la dégradation de l'iminophosphorane (entrée 3).

Bien que le produit de cyclisation **24** n'ait pas pu être observé à partir de l'oxime, la formation de **25** dans les conditions de l'entrée 2 est très intrigante. Nous pensons qu'il provient d'une réaction tandem Beckmann/aza-Wittig favorisée par la présence de l'iminophosphorane (Schéma 33).

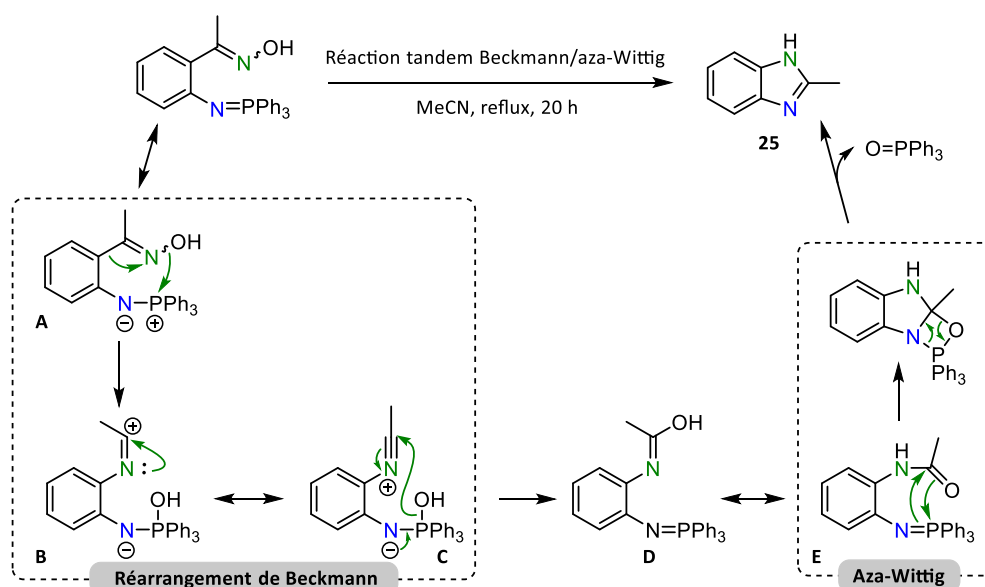


Schéma 33

En effet, le réarrangement de Beckmann est généralement rendu possible par addition d'un réactif permettant l'activation de l'oxime. Dans notre cas, le milieu est exempt de tout autre réactif et nous pensons que c'est la nature oxophile du phosphore qui joue ce rôle d'activant. Ainsi, l'ylure **A** serait plus facilement disposé à réaliser un réarrangement de Beckmann de par la présence du phosphore électrophile. Cette transformation conduirait au carbocation **B**, stabilisé par l'azote adjacent par formation d'un ammonium **C**. L'hydroxyle pourrait ensuite être transféré sur le carbone acétylénique par régénération de l'iminophosphorane et formation de l'intermédiaire **D**. Ce dernier, rapidement isomérisé en amide **E**, conduirait au benzimidazole **25** par réaction d'aza-Wittig, déjà rapportée dans la littérature sur des substrats analogues à **E**.<sup>30</sup>

Pour s'assurer que le produit **25** provenait bien de l'intermédiaire iminophosphorane nous avons réalisé la thermolyse de l'azoture **23** sans ajout de triphénylphosphine. Comme rapporté dans la littérature,<sup>28</sup> nous obtenons bien le produit **26** issu de l'addition de l'oxime sur le nitrène, ce qui confirme l'implication de l'iminophosphorane dans le réarrangement observé auparavant (Schéma 34).

<sup>29</sup> R. N. Butler, K. J. Fitzgerald, *J. Chem. Soc.* **1989**, 155–157

<sup>30</sup> J. Duchek, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 977–986

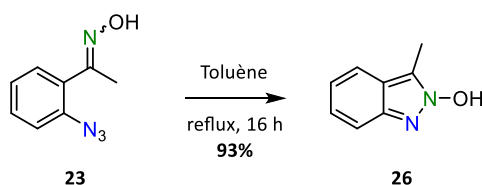


Schéma 34

Etant donné la réactivité particulière de l'iminophosphorane issu de **23**, nous avons souhaité réaliser la préparation d'un analogue possédant un GEA en position benzylique afin de faciliter la tautomérie oxime/nitroso. Ainsi, nous avons préparé le composé **29** en 3 étapes à partir de l'isatine. L'ouverture de cette dernière par action de la diéthylamine permet d'obtenir le composé **28** avec un rendement de 30%. L'azoturation de **27** dans les conditions classiques, suivie de l'introduction de l'oxime par action de l'hydroxylamine sur **28**, conduit à **29** avec un rendement de 52%. Si la séquence Staudinger/aza-Wittig est possible avec le composé **29**, cela nous permettrait d'obtenir **11**, préparé auparavant par cette même séquence, et validerait le passage par une C-nitrosation. Cependant, lorsque **29** est placé dans l'acétonitrile en présence de triphénylphosphines, nous observons une dégradation rapide de celui-ci après 2 heures empêchant ainsi toute cyclisation ultérieure (Schéma 35).

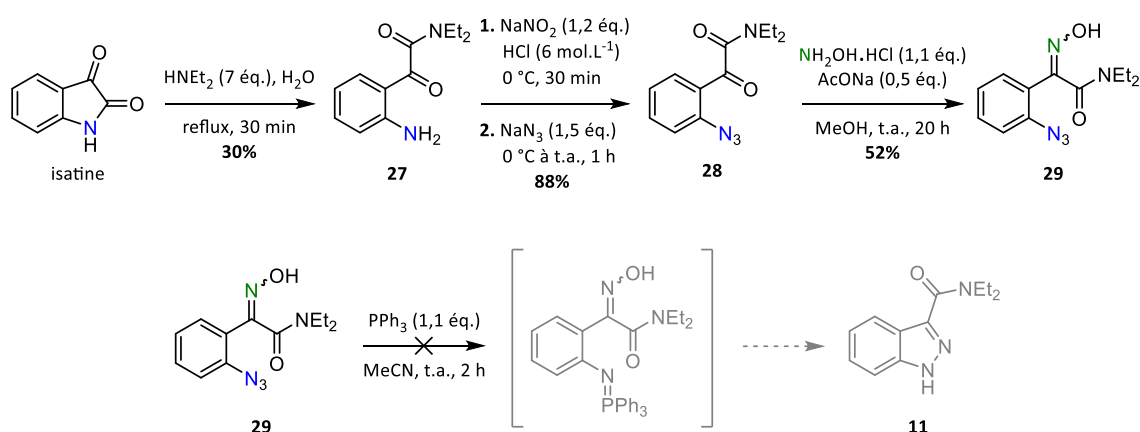


Schéma 35

Malgré ces différents essais, nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence d'un équilibre nitroso-oxime qui aurait pu conduire aux produits de cyclisations convoités. Bien que la C-nitrosation en position benzylique soit possible, nous ne pouvons toujours pas conclure quant à la voie mécanistique préférentiellement empruntée lors de la séquence Staudinger/aza-Wittig.

## 2.4. Essais en version intermoléculaire

Pour conclure cette étude, nous avons tenté de réaliser cette transformation de façon intermoléculaire. Pour ce faire, nous avons réalisé deux tentatives. De façon analogue à la séquence Staudinger/aza-Wittig, nous avons tout d'abord réalisé la préparation de l'iminophosphorane. Ce dernier a ensuite été placé en présence du nitrosobenzène (Schéma 36, a) ou dans une solution contenant du *t*-BuONO et le

phénylacétonitrile (Schéma 36, b). Ainsi, nous espérons obtenir les produits issus de la création d'une double liaison N=N.

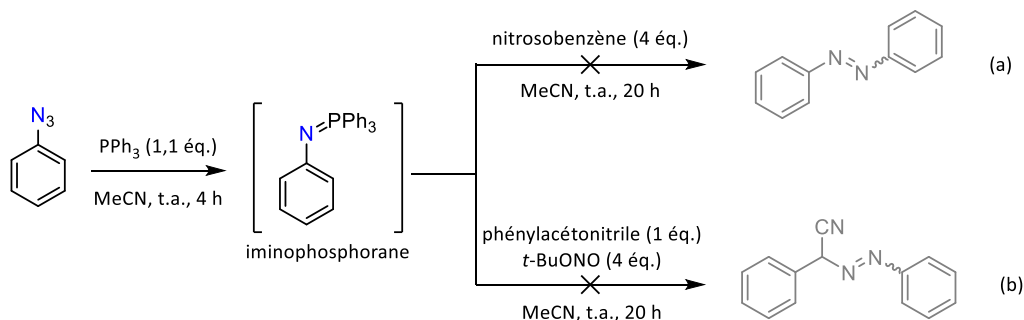


Schéma 36

Cependant, aucune conversion de l'imino-phosphorane n'a pu être observée dans ces conditions. En outre, l'ajout d'une base ou l'augmentation de la température mène à une hydrolyse partielle de l'imino-phosphorane en amine. A noter que l'équipe de Froyen a mis en évidence la formation d'azobenzène par réaction entre la triphenylarsine phenylimine et le nitrosobenzène (Schéma 37, a). Cette différence de réactivité serait expliquée par la prédominance de la forme limite de résonance faisant apparaître une charge négative sur l'atome d'azote, exacerbant ainsi sa nucléophilie (Schéma 37, b).<sup>31</sup>

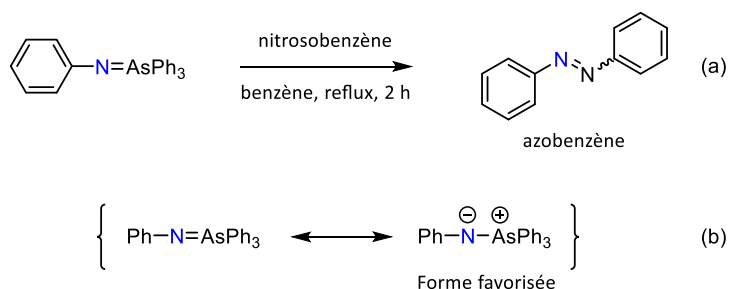


Schéma 37

La plus faible nucléophilie de l'azote sur l'analogue phosphoré semble ainsi être à l'origine de cette absence de réactivité en version intermoléculaire.

### 3. Conclusion

Une étude bibliographique nous a permis de proposer 2 mécanismes potentiels pouvant expliquer la formation des (aza)indazoles via la séquence Staudinger/aza-Wittig. Bien qu'aucune preuve n'ait pu confirmer l'implication d'une N-nitrosation ou d'une C-nitrosation, la stabilité des iminophosphoranes aromatiques vis-à-vis d'agent de nitrosation nous laisse penser que la N-nitrosation est moins favorable.

En outre, nous avons pu mettre en évidence la C-nitrosation de composés structuralement proches des substrats compatibles avec cette nouvelle séquence, par isolation de l'oxime correspondante. La très

<sup>31</sup> P. Froyen, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2781–2782



grande réactivité des nitroso benzyliques, rapidement convertis en oxime, implique que la cyclisation passant par une C-nitrosation doit se faire plus rapidement que la conversion du nitroso. En effet, malgré l'équilibre existant entre ces deux formes nous n'avons jamais pu observer de réaction d'aza-Wittig à partir de l'oxime. Finalement, des essais en version intermoléculaire n'ont pas permis d'observer les produits issus d'une telle transformation.

## Résumé des chapitres 1 et 2

La nouvelle séquence réactionnelle Staudinger/aza-Wittig, développée par Thibaud Alaïme, a fait l'objet d'une attention toute particulière lors de la première partie de cette thèse. Aussi, nous nous sommes intéressés à l'élaboration de nouveaux substrats fonctionnalisés afin de déterminer les limites de cette méthode. L'introduction d'un motif sulfone et d'un motif amide en position benzylique permet d'accéder aux indazoles correspondants avec des rendements proches de 70%. L'extension de la méthode en série naphthalénique a permis d'observer une baisse de réactivité par rapport à la série benzénique. En outre, la dégradation observée avec un motif méthoxy a montré l'importance du caractère électroattracteur des substituants en position benzylique.

Pour poursuivre cette étude, nous avons souhaité étendre cette stratégie en version saturée intramoléculaire. Cependant, la réactivité bien particulière de la position benzylique et le gain énergétique apporté par la création d'aromaticité, semblent indispensables pour que la cyclisation ait lieu. Ainsi, malgré la présence de groupements nitrile et ester, aucun produit de cyclisation n'a pu être observé dans cette version.

Deux voies mécanistiques, basées sur les précédents de la littérature, ont pu être proposées pour expliquer la formation des (aza)indazoles *via* la séquence Staudinger/aza-Wittig. La différence majeure entre ces deux voies réside dans la régiosélectivité de la nitrosation. Nous avons alors envisagé une première voie impliquant une N-nitrosation de l'iminophosphorane et une seconde voie favorisant une C-nitrosation de la position benzylique. Les différents essais mécanistiques présentés dans le chapitre 2 ne permettent cependant pas de mettre en défaut une de ces voies. En revanche, il nous a été possible de mettre en évidence la C-nitrosation de la position benzylique de certains substrats alors qu'aucun produit qui serait issu d'une N-nitrosation n'a pu être observé. Nous avons également pu isoler un produit qui proviendrait d'un réarrangement de Beckmann suivi d'une réaction d'aza-Wittig rendu possible par la réaction entre un iminophosphorane et une oxime.

Les travaux présentés dans cette partie ont fait l'objet d'une publication dans *Chemical Communications* en 2018.<sup>32</sup>

Enfin, les essais de valorisation de cette méthode pour accéder à des cibles énergétiques intéressantes sont présentés dans la dernière partie de cette thèse (Partie III, Chap. 1, p. 121).

---

<sup>32</sup> T. Alaïme, M. Daniel, M.-A. Hiebel, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8411–8414

**Partie II – Synthèse de systèmes  
tricycliques [6,5,5] dérivés de  
triazapentalènes à partir d'amines  
hétéroaromatiques**

---

**Chapitre 1 – Structures envisagées et stratégies actuelles** **51**

<b>1. Structures envisagées</b>	<b>51</b>
1.1. Prérequis	51
1.2. Noyau ciblé	52
1.3. Méthodes de synthèse	53
<b>2. Analogues polycycliques <i>via</i> les nitrènes</b>	<b>54</b>
2.1. Introduction sur les nitrènes	54
2.2. La voie nitro	56
2.3. La voie azoture	58
<b>3. Analogues tricycliques <i>via</i> le réarrangement de Pummerer</b>	<b>60</b>
<b>4. Vers une méthode alternative</b>	<b>61</b>

---

**Chapitre 2 – Autres voies d'accès aux azotes électrophiles** **63**

<b>1. Les iminoiodanes</b>	<b>63</b>
1.1. Découverte et réactivité	63
1.2. Transfert de nitrène par catalyse métallique pour la formation de liaison C-N	65
1.2.1. Travaux pionniers	65
1.2.2. Avancée majeure grâce à la catalyse par le cuivre	66
<b>2. Alternative aux sulfonamides pour la génération d'azotes électrophiles</b>	<b>68</b>
2.1. Les carbamates et guanidines	68
2.2. De nouveaux candidats prometteurs : les amides et amines (hétéro)aromatiques	69
<b>3. Les iodes hypervalents dans la création de liaisons N-N</b>	<b>72</b>
<b>4. Vers l'emploi des amines hétéroaromatiques</b>	<b>73</b>

---

**Chapitre 3 – Emploi d'amines hétéroaromatiques pour la synthèse de systèmes tricycliques [6,5,5] contenant un noyau triazapentalène** **75**

<b>1. Preuve de concept</b>	<b>75</b>
1.1. Synthèse du précurseur modèle	75
1.2. Essai préliminaire	76
<b>2. Optimisation des conditions réactionnelles</b>	<b>77</b>
<b>3. Généralisation de la méthode</b>	<b>78</b>
3.1. Série pyridine	79
3.1.1. Pyridine non substitué	79

3.1.2.	Pyridine substituée	80
3.1.3.	Conclusions en série pyridine	83
3.2.	Série pyrazine	83
3.2.1.	Modulation du noyau à 5 chaînons	84
3.2.2.	Pyrazine substituée	85
3.2.3.	Conclusions en série pyrazine	88
3.3.	Série pyrimidine	89
3.3.1.	Pyrimidine non substituée	90
3.3.2.	Pyrimidine substituée	92
3.3.3.	Modulation du noyau à 5 chaînons	95
3.3.4.	Conclusions en série pyrimidine	96
3.4.	Série uracile et pyridazine	97
3.4.1.	Série uracile	97
3.4.2.	Série pyridazine	98
3.4.3.	Conclusion en série uracile et pyridazine	100
4.	<b>Mécanisme de cyclisation</b>	<b>101</b>
5.	<b>Conclusion</b>	<b>103</b>

---

<b>Chapitre 4 – Propriétés photophysiques</b>	<b>105</b>
---	------------

---

1.	<b>Brève introduction à la fluorescence</b>	<b>105</b>
1.1.	Diagramme de Jablonski	105
1.2.	Déplacement de Stokes	106
1.3.	Absorption	107
1.4.	Le rendement quantique	108
1.5.	La brillance	108
1.6.	Méthode et référence utilisées	108
2.	<b>Mesures photophysiques</b>	<b>109</b>
2.1.	En série pyridine	109
2.2.	En série pyrazine	109
2.3.	En série pyrimidine	110
2.4.	En série pyridazine	111

---

<b>Résumé des chapitres 1 à 4</b>	<b>114</b>
-----------------------------------	------------

---



## Chapitre 1 – Structures envisagées et stratégies actuelles

Dans ce premier chapitre, nous discuterons des différentes structures envisagées à la lumière des précédents travaux réalisés au sein du laboratoire. Ce chapitre permettra également de définir les stratégies de synthèse existantes afin de mettre en évidence les forces et les faiblesses de chacune d'entre elles.

### 1. Structures envisagées

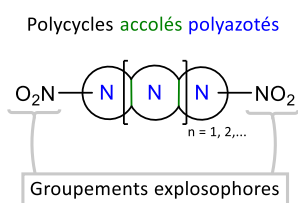
#### 1.1. Prérequis

Comme nous l'avons défini dans l'introduction générale, une molécule se doit de remplir certaines conditions afin de prétendre à être un bon candidat pour des applications énergétiques.

On peut notamment citer :

- Une balance en oxygène (**BO**) qui doit être proche de 0
- Une haute densité (**d**), idéalement supérieure à 1,8
- Une enthalpie de formation ( **$\Delta H_f$** ) positive
- Une faible sensibilité aux agressions extérieures (mécaniques et thermiques)

A la lumière des travaux réalisés auparavant au sein du laboratoire, il s'est avéré que les molécules polycycliques aromatiques, riches en azotes et fonctionnalisées par des groupements explosophores, remplissaient généralement les critères recherchés.<sup>33</sup> En effet, la tension de cycle induite par l'enchaînement des cycles aromatiques et la présence d'un nombre important d'azotes au sein du squelette permet d'accéder à des enthalpies de formation élevées. La compacité d'une telle structure et la présence de groupements explosophores ( $\text{NO}_2$ ) contribuent, quant à eux, à l'obtention de densités élevées et d'une bonne stabilité globale (Schéma 38).



- **$\Delta H_f$**  : Structure polycyclique et polyazotée
- ***d*** : Cycles accolés polyazotés, groupements explosophores
- **Stabilité** : Compacité et aromaticité

Schéma 38

<sup>33</sup> C. Nyffenegger, Synthèse de Tricycles Énergétiques : Nouvelles Structures Azahétérocycliques Condensées, Thèse, Université d'Orléans, 2008.

## 1.2. Noyau ciblé

Dans cette seconde partie nous nous intéressons à poursuivre les travaux réalisés au sein du laboratoire sur la synthèse de structures tricycliques polyazotées possédant un noyau 1,3a,6a-triazapentalène. En effet, les résultats obtenus par Coralie Nyffenegger lors de sa thèse ont mis en évidence le fort potentiel de telles structures pour la conception de molécules énergétiques (Schéma 39).

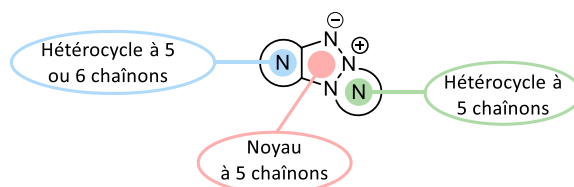


Schéma 39

Le noyau 1,3a,6a-triazapentalène, qui sera abrégé triazapentalène par la suite, est composé d'un bicyclic [5,5] contenant un enchainement de trois azotes dichargés. Il fait partie de la famille des composés mésoioniques du fait de son caractère ionique et mésomérique (Schéma 40).<sup>34</sup>

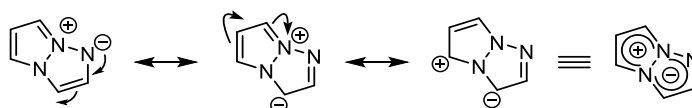


Schéma 40

Sa structure électronique confère au noyau triazapentalène des propriétés de fluorescence<sup>35-37</sup> et son fort taux en azote, ainsi que sa compacité, font de lui un bon candidat pouvant être inséré dans des enchainements polycycliques insaturées pour le développement de molécules énergétiques.

Pour commencer cette étude, nous nous sommes intéressés aux méthodes de synthèse du noyau triazapentalène et de ses dérivés tricycliques. Pour plus de clarté, la nomenclature utilisée sera celle définie dans la littérature (Schéma 41).<sup>38</sup>

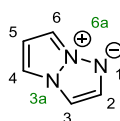


Schéma 41

<sup>34</sup> C. G. Newton, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2965–3011

<sup>35</sup> K. Namba, A. Osawa, S. Ishizaka, N. Kitamura, K. Tanino, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11466–11469

<sup>36</sup> K. Namba, A. Osawa, A. Nakayama, A. Mera, F. Tano, Y. Chuman, E. Sakuda, T. Taketsugu, K. Sakaguchi, N. Kitamura, K. Tanino., *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1083–1093

<sup>37</sup> A. Mera, M. Ito, A. Nakayama, K. Namba, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 539–542

<sup>38</sup> H. Koga, M. Hirobe, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1291–1294



### 1.3. Méthodes de synthèse

La toute première approche rapportée dans la littérature est celle du groupe de Okamoto en 1978.<sup>38</sup> Elle repose sur une première étape de condensation du 1-aminopyrazole sur la 3-chloropentane-2,4-dione, conduisant à l'imine **A**. S'ensuivrait une substitution nucléophile intramoléculaire menant à **B** qui, après réaromatisation, permettrait d'accéder au triazapentalène **21'** (Schéma 42).

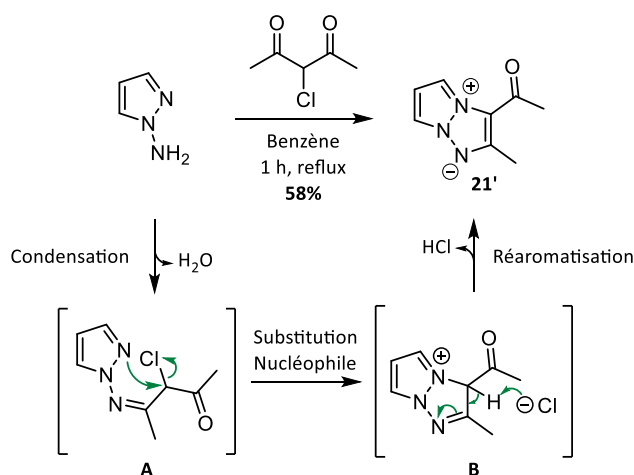


Schéma 42

Une approche beaucoup plus récente, décrite par l'équipe de Namba en 2011, permet par réaction de « click chemistry » et élimination en cascade, d'obtenir des triazapentalènes, certes substitués en position 2 (Schéma 43, a), mais également en positions 2 et 4 (Schéma 43, b).<sup>35</sup>

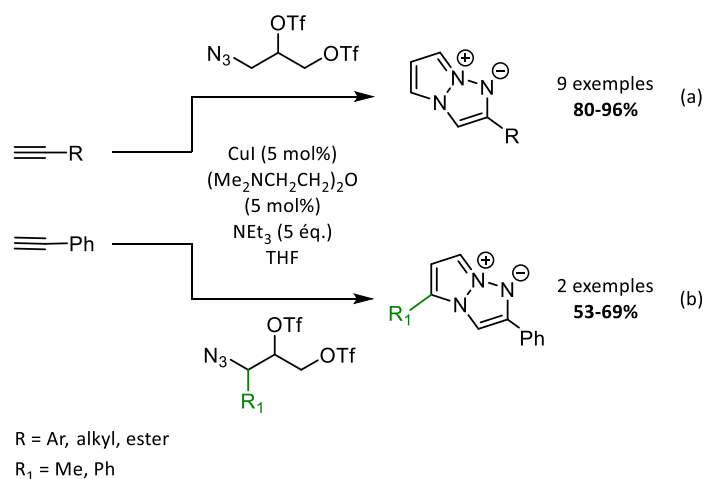


Schéma 43

De manière analogue, la synthèse de triazapentalènes substitués en position 2 et 6 a été réalisée *via* l'ouverture d'un époxyde intermédiaire suivie d'une réaromatisation (Schéma 44).<sup>36</sup>

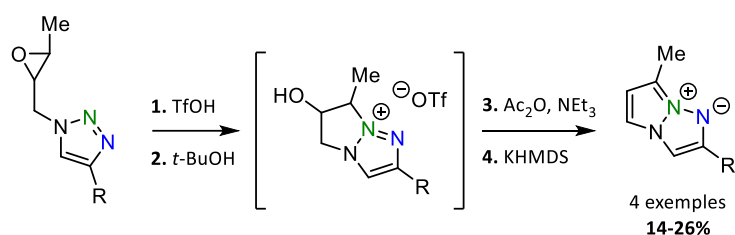


Schéma 44

Il est toutefois important de noter que la fonctionnalisation en position 6 est très restreinte et que les rendements de cette transformation sont plutôt faibles. De façon générale, ces bicycles souffrent d'une faible stabilité chimique et leur obtention repose sur des stratégies analogues qui ne permettent pas de réaliser une fonctionnalisation plus poussée. C'est pourquoi notre intérêt s'est porté sur des analogues polycycliques de ce noyau qui permettent une fonctionnalisation plus aisée dans l'optique d'accéder à des cibles énergétiques. La synthèse des analogues polycycliques de triazapentalène repose essentiellement sur la génération d'une entité nitrène intermédiaire dont les méthodes d'obtention et la réactivité sont présentées dans la suite de ce chapitre.

## 2. Analogues polycycliques *via* les nitrènes

### 2.1. Introduction sur les nitrènes

Les nitrènes ont été découverts depuis plus d'un siècle<sup>39</sup>, cependant leur utilisation en chimie organique n'a commencé que dans les années 1960, probablement à cause de leur très grande réactivité qui les rend difficile à étudier. En effet, les nitrènes sont des espèces électrodéficientes azotées, analogues des carbènes, dont la réactivité est expliquée par le fait qu'ils ne possèdent que 6 électrons sur leur couche électronique externe. Selon la répartition des électrons, deux états peuvent être distingués (Schéma 45). Le terme de nitrène singulet est utilisé dans le cas où tous les électrons de l'azote sont appariés deux par deux, laissant ainsi une lacune électronique qui rend l'espèce très électrophile. Dans l'autre cas, il est fait mention de nitrène triplet lorsque l'azote possède 2 électrons dépareillés, rendant cette fois-ci l'espèce réactive vis-à-vis de réaction radicalaire.

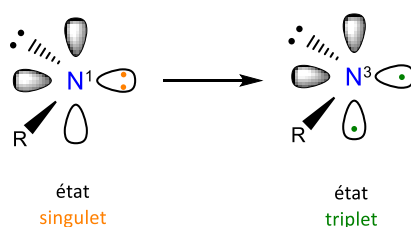


Schéma 45

<sup>39</sup> F. Tiemann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 4162–4167

Bien que très réactifs, les nitrènes, et plus particulièrement les arylnitrènes, ont pu être étudiés à l'aide d'analyses LFP (Light Flash photolysis)<sup>40,41</sup>, TR-Raman (Time-resolved Raman spectroscopy)<sup>42</sup> et TR-IR (Time-resolved Infrared spectroscopy).<sup>43</sup> Il a été observé que l'état singulet peut évoluer vers l'état triplet *via* une conversion intersystème (ISC) pour donner le produit azobenzène issu d'une dimérisation. En conditions aqueuses l'état singulet peut conduire à la formation de cation nitrénium qui, à l'instar de son précurseur, est très électrophile. Plus communément, les arylnitrènes à l'état singulet interviennent dans une réaction d'extension de cycle, en passant par un intermédiaire azirine et mènent à la formation de 1,2-didéhydroazépines. Ces dernières sont généralement piégées par réaction avec un nucléophile (Schéma 46).<sup>42,44,45</sup>

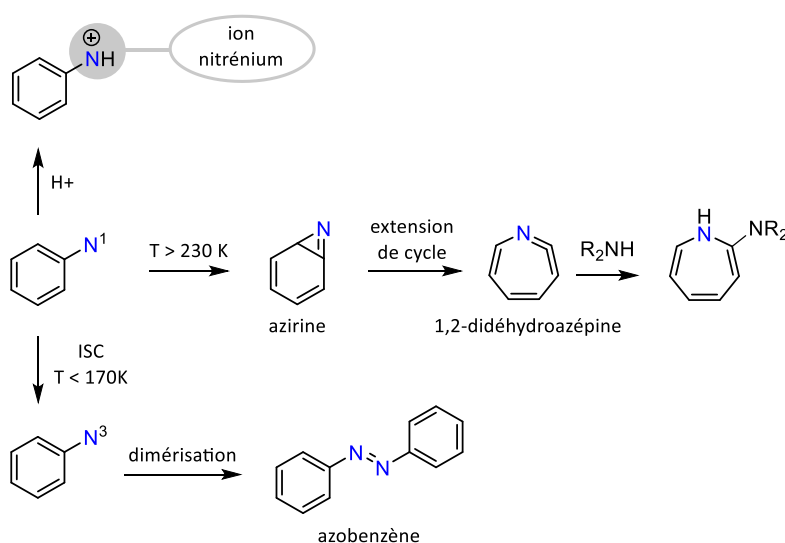


Schéma 46

Les analogues polycycliques qui nous intéressent sont issus de réactions intramoléculaires entre un nitrène singulet et un second azote, d'hybridation  $sp^2$ , placé de façon à pouvoir piéger le nitrène et menant ainsi à la formation d'une liaison N-N. Le nitrène provient quant à lui quasi-exclusivement de la déoxygenation de motifs nitros aromatiques ou de la thermolyse (aussi appelée pyrolyse) d'azotures aromatiques (Schéma 47).

<sup>40</sup> N. P. Gritsan, A. D. Gudmundsdóttir, D. Tigelaar, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 3458–3461

<sup>41</sup> N. P. Gritsan, Z. Zhu, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1202–1207

<sup>42</sup> J. Xue, Y. Du, Y. P. Chuang, D. L. Phillips, J. Wang, C. Luk, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1502–1510

<sup>43</sup> C. B. Martin, M.-L. Tsao, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7226–7234

<sup>44</sup> A. Albin, G. Bettinetti, G. Minoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7308–7315

<sup>45</sup> J. Xue, H. L. Luk, S. V. Eswaran, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 5325–5336

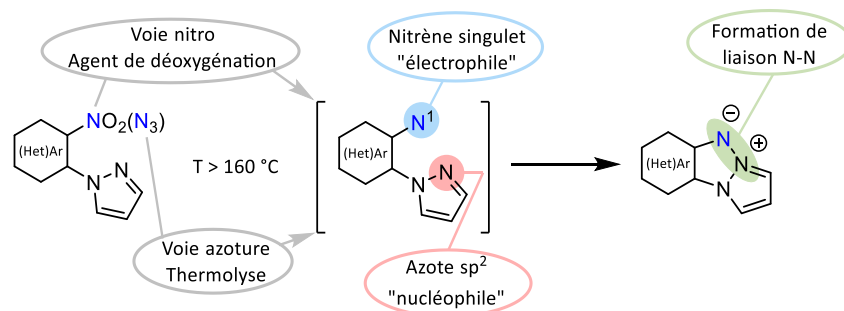


Schéma 47

## 2.2. La voie nitro

La synthèse d'une structure tricyclique [6,5,5] comportant un noyau triazapentalène a été réalisée pour la première fois en 1965 par Lynch et Hung<sup>46</sup> en obtenant le benzotriazapentalène. La génération du nitrène se fait par déoxygénation d'un groupement nitro aromatique en présence d'agents réducteurs tel que le triéthylphosphite dans des conditions de thermolyse ( $T > 160\text{ °C}$ ). L'azote « nucléophile » du pyrazole en ortho peut ainsi réagir avec le nitrène, permettant la cyclisation par formation d'une liaison N-N (Schéma 48).

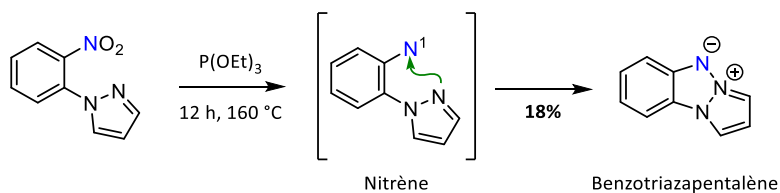


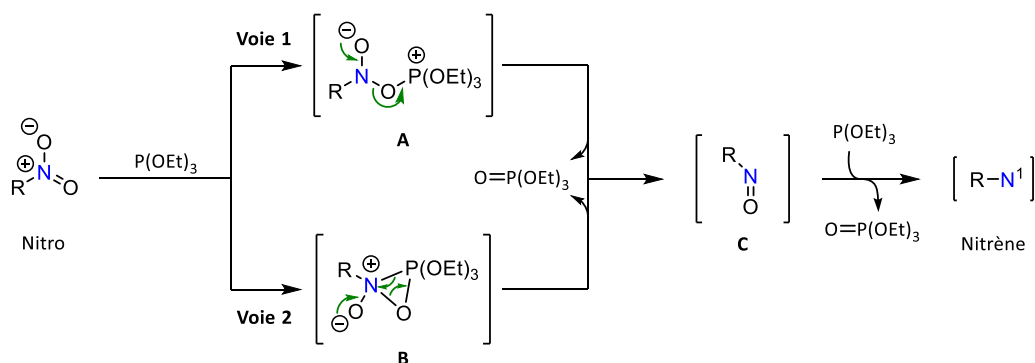
Schéma 48

Bien qu'un mécanisme en 2 étapes, passant par une espèce nitroso, semble faire l'unanimité, deux voies d'obtention du nitrène sont décrites dans la littérature. La **voie 1**<sup>47</sup> propose la formation de la bétaine **A**, suivie d'une élimination directe de phosphate de triéthyle pour mener au nitroso **C**. En revanche, la **voie 2**<sup>48</sup> propose plutôt le passage par un intermédiaire oxazaphosphiridium **B** qui, après réouverture et libération de phosphate de triéthyle, permet d'accéder au nitroso **C**. Le même mécanisme est alors répété une seconde fois pour conduire à l'espèce nitrène électrophile (Schéma 49). La libération de 2 moles d'oxyde de triéthylphosphite semble être la force motrice de cette réaction.

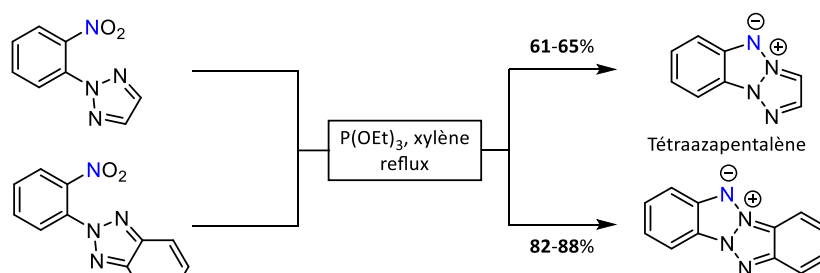
<sup>46</sup> B. M. Lynch, Y.-Y. Hung, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 218–219

<sup>47</sup> J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831–4837

<sup>48</sup> R. E. Boyle, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3880–3882



De la même manière, la synthèse de composés tricycliques et tétracycliques possédant un noyau tétraazapentalène a été réalisée par l'équipe de Carboni en 1966 (Schéma 50).<sup>49</sup> L'utilisation de solvants à haut point d'ébullition et neutres vis-à-vis des espèces intermédiaires est primordiale pour que la réaction ait lieu sans engendrer de sous-produits. Les solvants principalement utilisés sont l'*o*-xylène, la décaline ou bien le 1,2-dichlorobenzène. A noter qu'il est également possible d'utiliser l'agent réducteur en tant que solvant.



En 2008, la première synthèse de triazapentalènes accolés à un noyau pyridine a pu être réalisée au sein du laboratoire par Coralie Nyffenegger.<sup>33,50</sup> Le passage par la voie nitro permet d'obtenir de bons rendements (Schéma 51, a), mais la fonctionnalisation du noyau pyridine reste très limitée et la présence de certains substituants semble empêcher la cyclisation (Schéma 51, b).

<sup>49</sup> J. C. Kauer, R. A. Carboni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 2633–2637

<sup>50</sup> C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, C. Jarry, J.-M. Léger, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9567–9573

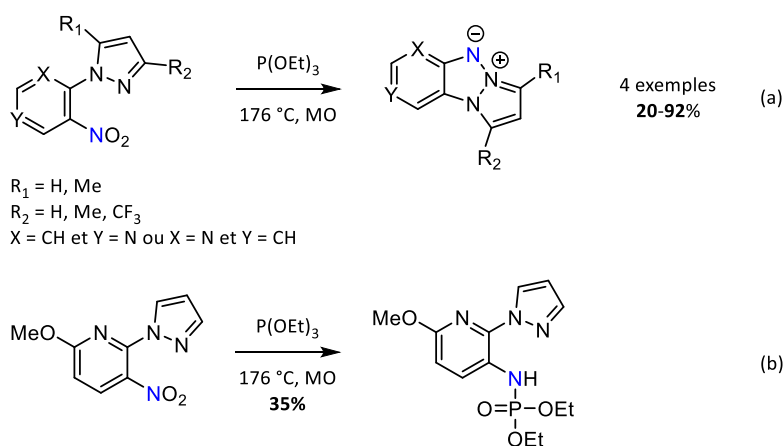


Schéma 51

Finalement, cette voie a aussi permis d'accéder à des cibles énergétiques tricycliques<sup>51</sup> et tétracycliques<sup>52</sup> possédant un noyau tétraazapentalène (Schéma 52).

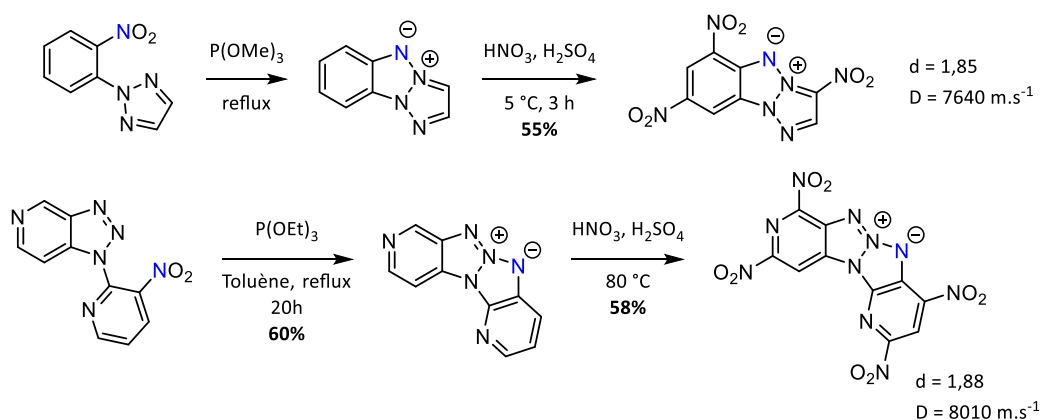


Schéma 52

Bien qu'efficace, la génération de nitrène à partir de dérivés nitros aromatiques est difficilement applicable avec des structures hautement fonctionnalisées. De surcroît, les conditions de formation du nitrène, s'avèrent être, de par leurs natures, incompatibles avec des précurseurs poly-fonctionnalisés par des groupements nitros.

### 2.3. La voie azoture

Comme nous l'avons vu précédemment, les azotures aromatiques sont également connus pour être une bonne source de nitrène lorsqu'ils sont placés dans des conditions extrêmes de température ( $T > 160\text{ °C}$ ). De manière plus douce, une excitation par onde lumineuse de haute énergie ( $\lambda = 250\text{-}350\text{ nm}$ ) permet également de générer une espèce nitrène, il est alors fait mention de photolyse. Bien que la génération de nitrène singulet par photolyse d'azoture soit possible, seuls quelques exemples de synthèse

<sup>51</sup> K. L. Altmann, A. P. Chafin, L. H. Merwin, W. S. Wilson, R. Gilardi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3352–3356

<sup>52</sup> D. Balachari, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8607–8610

d'azapentalènes ont, à notre connaissance, été rapportés *via* cette approche. Ainsi, à partir de l'azoture **22'** il est possible d'accéder au triazapentalène **23'** par photolyse dans le 2-méthylpentane à température ambiante avec un rendement de 56%. A noter qu'il est également possible d'observer la formation des produits **24'** et **25'** par création d'une liaison C-N *via* la conversion intersystème d'un nitrène singulet en nitrène triplet à basse température (Schéma 53, a).<sup>44,53</sup> De la même façon, le pentacycle **27'** est obtenu par photolyse de **26'** dans le cyclohexane à température ambiante avec un bon rendement de 73% (Schéma 53, b).

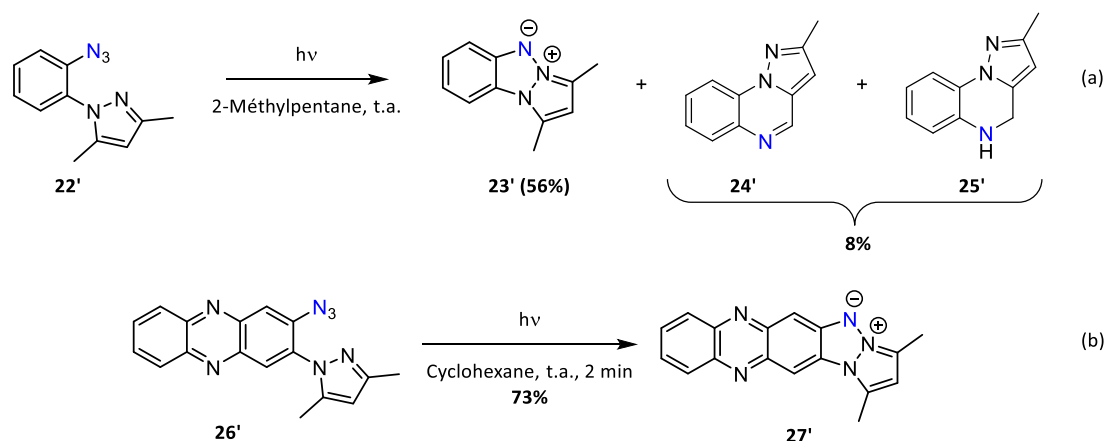


Schéma 53

En 1967, l'équipe de Carboni décrit la première synthèse du noyau tétraazapentalène par thermolyse d'un azoture (Schéma 54).<sup>48</sup>

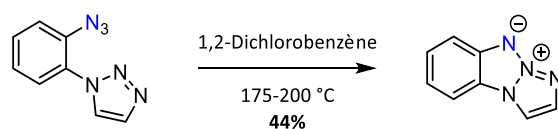


Schéma 54

Cette stratégie permet de s'affranchir de l'utilisation d'agent de déoxygenation, ce qui en fait une méthode de choix pour l'élaboration de molécules énergétiques fonctionnalisées. Cette voie alternative a été mise à profit afin de synthétiser des molécules énergétiques polyazotées possédant un noyau triazapentalène.<sup>54</sup> Il s'avère que la présence d'un hétérocycle accolé au noyau triazapentalène, ainsi qu'une fonctionnalisation appropriée, permet d'accéder à des composés possédant des propriétés énergétiques très intéressantes (Schéma 55).

<sup>53</sup> A. Albini, G. F. Bettinetti, G. Minoli, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1981**, 4–7

<sup>54</sup> C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, 1318–1320

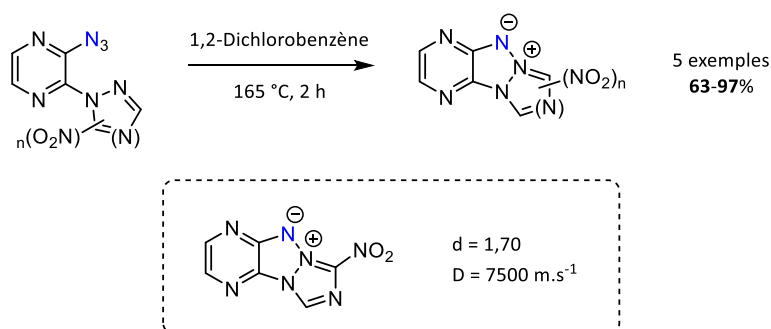


Schéma 55

En 2017, un grand nombre de dérivés de triazapentalène accolé à un noyau pyrazine a été préparé, par le biais de cette méthode, au sein de l'équipe.<sup>55</sup> Les propriétés de ces nouveaux composés ont été analysés afin d'évaluer leur potentiel en tant que chromophores pour l'imagerie cellulaire. Bien que non énergétiques, ces dérivés tricycliques polyazotés de triazapentalène s'avèrent être des fluorophores particulièrement intéressants.

Une des limitations de cette méthode pour la synthèse de molécules énergétiques provient de l'utilisation indispensable d'un azoture pour générer le nitrène intermédiaire. En effet, à l'instar des entités nitros, les azotures sont connus pour être instables et potentiellement énergétiques, exacerbant ainsi la sensibilité des précurseurs et pouvant condamner l'accès à la molécule d'intérêt. Cette considération, couplée au fait que la thermolyse a lieu dans des conditions drastiques de température, fait que cette méthode devient vite un frein dans l'obtention de molécules hautement fonctionnalisées par des groupements explosophores.

### 3. Analogues tricycliques *via* le réarrangement de Pummerer

Plus récemment, la synthèse de dérivés de benzotriazapentalène a pu être réalisée *via* un réarrangement de Pummerer.<sup>56</sup> Contrairement aux stratégies précédentes, qui passent par la formation d'une liaison N-N, cette méthode repose sur la formation d'une liaison C-N entre un noyau benzotriazole et un carbone activé.

Premièrement, la réaction du sulfoxyde de départ avec l'anhydride trifluoroacétique permettrait d'obtenir le sulfonium **A**. La déprotonation de ce dernier mènerait à l'intermédiaire clé **B** possédant un carbone hautement électrophile. S'ensuivrait alors l'attaque de l'azote central du noyau benzotriazole sur le carbone activé donnant l'intermédiaire **C**, qui après isomérisation, conduirait au benzotriazapentalène trisubstitué (Schéma 56).

<sup>55</sup> F. Suzenet, D. Sirbu, G. Guillaumet, P. Bonnet, **2017**, WO2017013135A1

<sup>56</sup> T. Kim, K. Kim, Y. J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 493–502



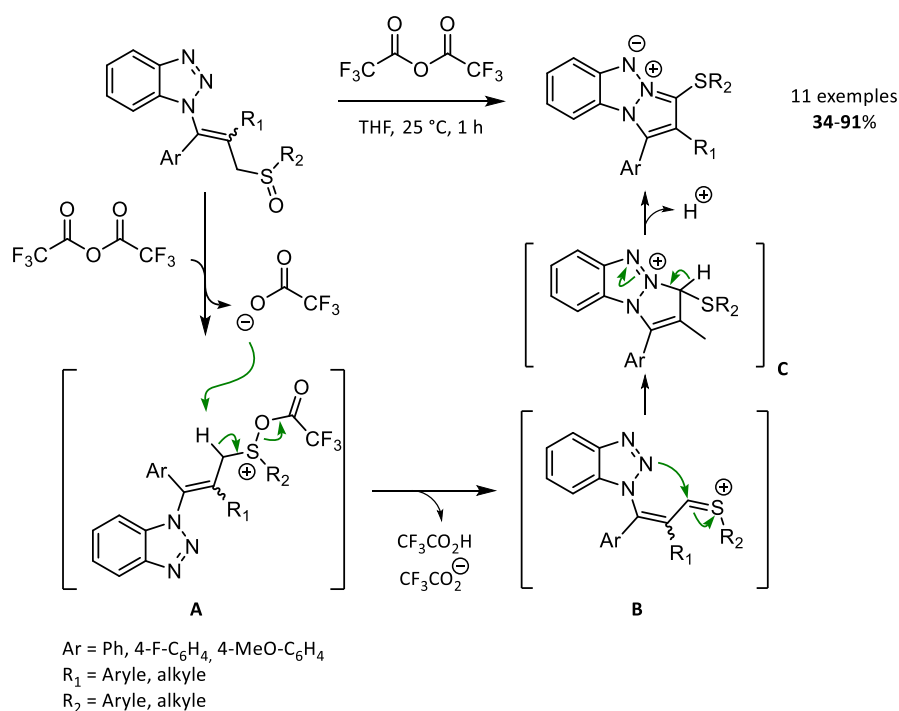


Schéma 56

Cette méthode permet l'obtention de composés diversement substitués sur la partie pyrazolique avec des rendements pouvant être très bons puisqu'allant de 34 à 91%. Cependant, les précurseurs sulfoxydes nécessitent auparavant cinq étapes de synthèse et la présence de groupements aryles/alkylsulfonyls et d'un noyau benzène nuisent fortement aux propriétés énergétiques.

#### 4. Vers une méthode alternative

L'étude des différentes stratégies de synthèse du noyau triazapentalène nous a permis de mettre en évidence les inconvénients relatifs à la génération de nitrène. Bien qu'efficaces, la plupart de ces stratégies requièrent des conditions drastiques de température et la présence d'agent réducteur pour la voie nitro réduit fortement la possibilité de pré-fonctionnalisation. En outre, l'obtention des précurseurs nitrés et azoturés peut s'avérer problématique, voire impossible avec certains substrats de départ.

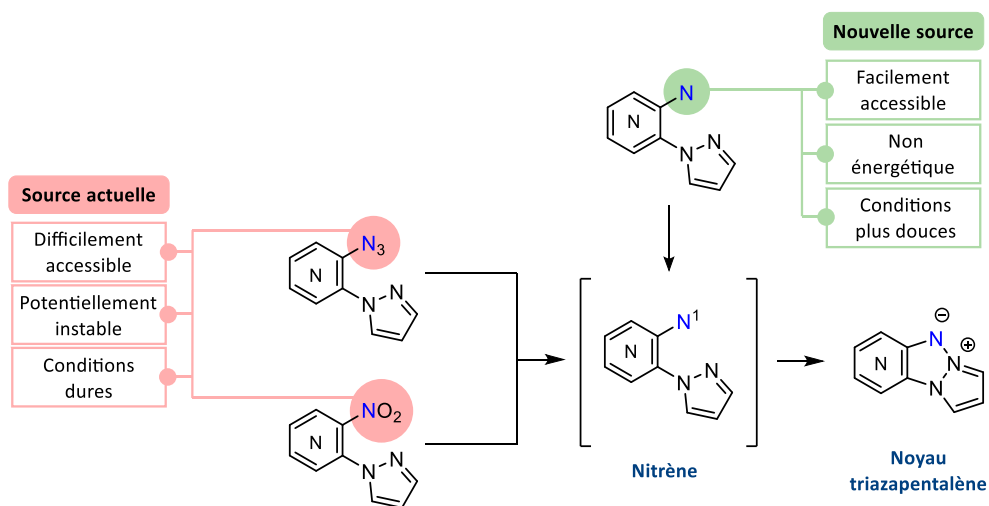


Schéma 57

Afin de ne pas se retrouver dans une impasse synthétique, il est donc devenu nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'accès aux dérivés de triazapentalène et ce, dans des conditions idéalement plus douces, à partir de précurseurs facilement accessibles, insensibles et compatibles avec une grande variété de substrats (Schéma 57).

## Chapitre 2 – Autres voies d'accès aux azotes électrophiles

Le premier chapitre de cette deuxième partie a mis en évidence les incompatibilités existantes entre les méthodes de préparation classiques de nitrènes et la synthèse de cibles énergétiques possédant un noyau triazapentalène. Au fil de ce second chapitre, nous nous proposons de réaliser un état de l'art concernant les méthodes alternatives de génération d'azote électrophile afin de mettre en exergue un candidat qui permettrait l'utilisation de précurseurs stables et de conditions favorables à la synthèse de composés énergétiques.

### 1. Les iminoiodanes

Depuis la moitié des années 1970 une nouvelle source d'azote électrophile s'est développée par le biais des iminoiodanes. De par leur facilité d'obtention et leur capacité à générer des nitrènes dans des conditions relativement douces, les iminoiodanes ont rapidement attiré notre attention.

#### 1.1. Découverte et réactivité

En 1974, l'équipe d'Abramovitch décrit pour la première fois la synthèse de l'iminoiodane **29'** par réaction entre le méthanesulfonamide **28'** et le diacétoxyiodobenzène en présence de pyridine dans l'éther diéthylique. En cherchant à faire réagir **29'** avec le benzène, les auteurs espéraient obtenir la N-mésylazépine **30'**, issue d'une insertion du nitrène obtenu par thermolyse de l'iminoiodane dans le cycle benzénique. Bien que cette réactivité des arylnitrènes soit connue, elle n'a pas pu être transposée aux iminoiodanes et a uniquement conduit à la récupération du produit de départ **28'** (50%), d'une faible quantité du produit d'insertion C-H **31'** et d'iodobenzène (Schéma 58).<sup>57</sup>

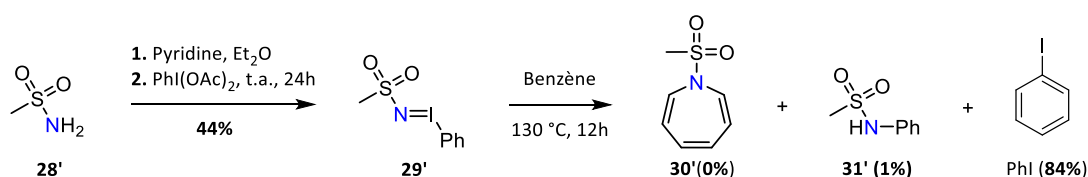


Schéma 58

Les iminoiodanes (également appelés iminoiodanes) sont des espèces qui peuvent être apparentées aux iminophosphoranes d'un point de vue structural. En effet, dans les deux cas l'azote est doublement lié à un atome se trouvant dans un état d'hypervalence et permet l'apparition de formes limites de résonance. En 1975, l'équipe de Yamada propose la synthèse du tosyliminoiodobenzène (PhINTs) à partir de *p*-toluènesulfonamide **32'** dans le méthanol en présence d'hydroxyde de potassium et de

<sup>57</sup> R. A. Abramovitch, T. D. Bailey, T. Takaya, V. Uma, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 340–345

diacétoxyiodobenzène. Cette nouvelle méthodologie permet d'obtenir le PhINTs avec un bon rendement de 70%. Les auteurs supposent la présence d'une forme mésomère **33'** qui met en évidence la répartition des charges entre l'azote et l'iode hypervalent (Schéma 59).<sup>58</sup>

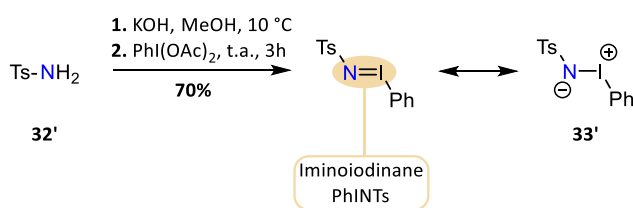


Schéma 59

Cependant, contrairement aux iminophosphoranes, l'azote possède ici un caractère électrophile. En effet, l'équipe de Yamada a montré que l'action de thioanisole ou de triphénylphosphine sur PhINTs à 100 °C permet d'obtenir le sulfimide et l'imino phosphorane correspondant avec des rendements respectifs de 49 et 69% (Schéma 60).

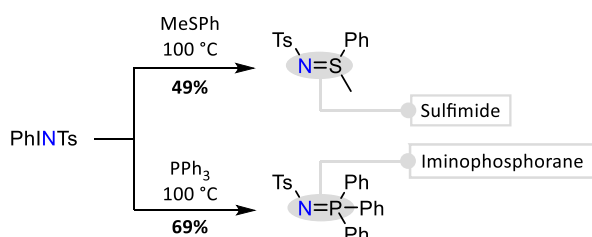


Schéma 60

Il est important de noter qu'à température ambiante la réaction n'a pas lieu et que l'iminoiodane ne se décompose pas. La nécessité d'une activation thermique met en évidence qu'une thermolyse de la liaison N-I est indispensable pour conférer le caractère électrophile à l'azote. La température de thermolyse (100 °C vs. 160 °C) rend également compte de la plus faible énergie de cette liaison par rapport au motif azoture qui nécessite des conditions plus dures pour conduire à la rupture de la liaison N-N. Une étude cristallographique<sup>59</sup> a permis d'évaluer la longueur de la liaison N-I qui est estimée à 203 pm, contre 162 pm pour la liaison N-S. Cette valeur de 203 pm peut difficilement correspondre à une double liaison et semble indiquer que la forme mésomère **33'** prédomine. En outre, l'élucidation de la structure par rayons X a permis d'observer que PhINTs se trouve sous forme polymérique où chaque iode est chélaté par un azote d'une molécule voisine, renforçant l'idée d'une forme zwitterionique prédominante.

De plus, la quasi-totalité des iminoiodanes pouvant être isolés et caractérisés sont des analogues de PhINTs, possédant à la fois un groupement sulfone fortement électroattracteur, permettant de stabiliser la charge négative de l'azote, ainsi qu'un groupement phényle capable de délocaliser la charge positive présente sur l'iode (Schéma 61).

<sup>58</sup> Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361–362

<sup>59</sup> J. D. Protasiewicz, *Acta Crystallogr. C* **1996**, 52, 1570–1572

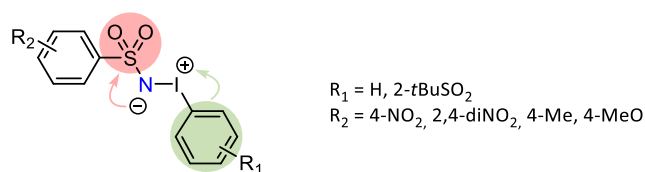


Schéma 61

Finalement, le caractère électrophile de l'azote suite à la thermolyse de l'iminoiodane implique que l'iode récupère la totalité des électrons ayant contribué à la liaison N-I, permettant ainsi de générer le nitrène (Schéma 62).

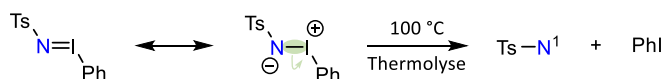


Schéma 62

Malgré leur potentiel, les iminoiodanes ne furent que rarement utilisés en synthèse organique. En effet, il fallut attendre le milieu des années 1980 avant qu'ils ne soient employés en présence de catalyseurs métalliques, permettant ainsi de s'affranchir de la thermolyse pour la génération de nitrène.

## 1.2. Transfert de nitrène par catalyse métallique pour la formation de liaison C-N

### 1.2.1. Travaux pionniers

En 1984, l'équipe de Mansuy décrit la première réaction d'aziridination d'alcènes à température ambiante à l'aide d'iminoiodanes. Cette transformation est rendue possible par transfert de nitrène avec PhINTs et des catalyseurs porphyriniques à base de fer et de manganèse, Fe(TPP)(Cl) et Mn(TPP)(Cl) (Schéma 63).<sup>60</sup> Une méthode similaire avait auparavant été développée par l'équipe de Takahashi en générant le nitrène par photolyse d'azoture.<sup>61</sup>

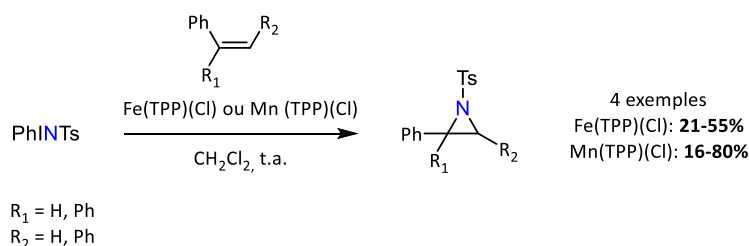


Schéma 63

Un mécanisme pour cette réaction a été proposé en se basant sur des travaux analogues de transfert de carbènes, utilisant ces mêmes catalyseurs.<sup>62</sup> Ce mécanisme impliquerait tout d'abord l'insertion oxydante de PhINTs sur le centre métallique **A**, permettant la formation du complexe metallonitrène **B**. Les auteurs

<sup>60</sup> D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163

<sup>61</sup> J. T. Groves, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2073–2074

<sup>62</sup> J. P. Mahy, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1079–1080

ont mis en évidence la formation du complexe **34'** résultant de l'insertion du nitrène entre le centre métallique et un des azotes du noyau porphyrine. De par sa stabilité, l'espèce **34'** a pu être isolée et entièrement caractérisée. Des essais ont montré que **34'** n'était pas capable de réaliser le transfert de son noyau NTs, mais que cette entité était toujours active comme catalyseur pour la réaction de transfert de nitrène. Finalement, l'action de **B** ou d'un dérivé de **34'** sur un alcène permet d'accéder à l'aziridine **35'**, régénérant ainsi le complexe actif (Schéma 64).

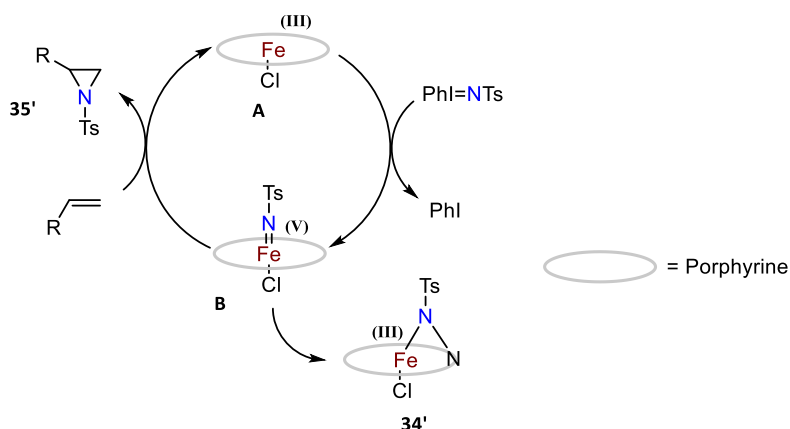


Schéma 64

L'équipe de Breslow avait également rapporté, en 1982, l'utilisation de telles conditions pour la CH-amination du cyclohexane (Schéma 65).<sup>63</sup>

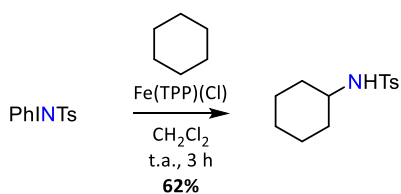


Schéma 65

Ces travaux pionniers ont mis en évidence le réel potentiel des iminoiodanes comme sources de nitrène en présence de catalyseur. Capables de réaliser des réactions d'aziridinations et de CH-aminations dans des conditions particulièrement douces, ces espèces s'avèrent être de puissants agents d'amination. Cependant, la faible gamme de substrats compatibles avec ces conditions et des soucis de reproductibilité furent un nouveau frein dans le développement de la chimie des iminoiodanes.

### 1.2.2. Avancée majeure grâce à la catalyse par le cuivre

En 1991, presque 10 ans sans réelles améliorations de la méthode, l'équipe d'Evans rapporte de nouvelles conditions permettant l'aziridination de nombreux substrats *via* PhINTs (Schéma 66).<sup>64</sup> La différence

<sup>63</sup> R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401

<sup>64</sup> D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6144–6746

majeure réside dans l'utilisation de catalyseurs à base de cuivre, déjà bien connus pour leur efficacité dans les réactions de cyclopropanation, au départ de diverses oléfines.<sup>65</sup> Tout aussi efficaces, voire plus performants pour l'aziridination des oléfines décrites auparavant (Schéma 66, a), ces catalyseurs sont également capables de réagir avec des substrats substitués. En effet, cette méthodologie tolère la présence de groupements électroattracteurs (Schéma 66, b) ou stériquement encombrés (Schéma 66, c) qui ont tendance à rendre la double liaison bien moins réactive.

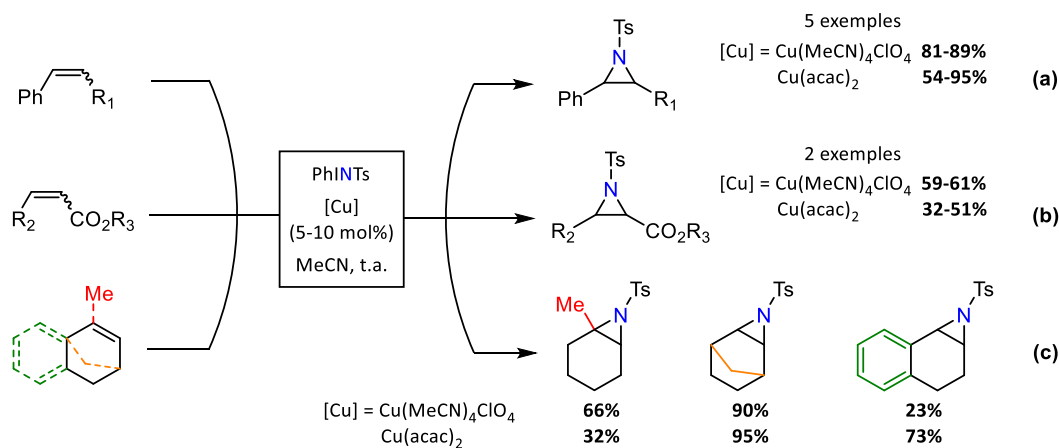


Schéma 66

L'utilisation de solvants polaires tels que MeCN ou MeNO<sub>2</sub> semble favoriser la cinétique de la réaction et permet d'obtenir de meilleurs rendements. En effet, le temps nécessaire à la réaction dans des solvants moins polaires tels que le dichlorométhane (DCM) ou le toluène mène à une compétition entre la réaction d'aziridination et la réduction de PhINTs en *p*-toluènesulfonamide. Un essai en absence d'alcène a mis en évidence que PhINTs se décompose totalement en *p*-toluènesulfonamide en moins de 5 minutes dans les conditions réactionnelles, reflétant ainsi la grande réactivité de l'iminoiodane avec le catalyseur.

Cette avancée majeure, *via* l'utilisation de catalyseur à base de cuivre, a permis d'accroître le champ d'application et l'intérêt de ces espèces en synthèse organique notamment employé pour la synthèse énantiosélective d'aziridine<sup>66-68</sup> et le développement de ligands chiraux à cet effet.<sup>69-71</sup>

Ils permettent également l'obtention de cétones alpha-aminées par réaction avec des énolesilanes<sup>72,73</sup>, sans oublier leur utilité en synthèse totale de produits naturels.<sup>74,75</sup> Finalement, cet engouement a permis de

<sup>65</sup> D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726–728

<sup>66</sup> J. G. Knight, M. P. Muldowney, *Synlett* **1995**, 949–951

<sup>67</sup> H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9245–9248

<sup>68</sup> M. J. Södergren, D. A. Alonso, P. G. Andersson, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3563–3565

<sup>69</sup> Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327

<sup>70</sup> D.-J. Cho, S.-J. Jeon, H.-S. Kim, T.-J. Kim, *Synlett* **1998**, 1998, 617–618

<sup>71</sup> T.-S. Lai, C.-M. Che, H.-L. Kwong, S.-M. Peng, *Chem. Commun.* **1997**, 0, 2373–2374

<sup>72</sup> B.-W. Lim, K.-H. Ahn, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3407–3412

<sup>73</sup> W. Adam, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 557–561

<sup>74</sup> T. Ibuka, A. [grave]ele Schoenfelder, P. Bildstein, A. Mann, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1777–1782

<sup>75</sup> L. E. Overman, A. L. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4039–4040

développer de nouveaux analogues de PhINTs pour accéder à des intermédiaires possédant une plus grande stabilité.<sup>76</sup>

C'est sur ce dernier point fondamental que notre attention s'est portée. En effet, bien qu'étant une source intéressante de nitrène, les iminoiodanes sont, comme nous l'avons vu précédemment (§1.1.), majoritairement issus de sulfonamides qui ne conviennent pas à la préparation de molécules énergétiques. Il nous a alors paru indispensable de nous assurer que les iminoiodanes pouvaient être générés à partir d'autres précurseurs, proches des structures que nous souhaitons synthétiser.

## 2. Alternative aux sulfonamides pour la génération d'azotes électrophiles

### 2.1. Les carbamates et guanidines

Récemment, d'importantes revues ont fait état de l'utilisation de précurseurs autres que les sulfonamides pour l'obtention de nitrènes.<sup>77-80</sup> En effet, l'équipe de Du Bois rapporte en 2001 la toute première utilisation de carbamates pour la synthèse d'oxazolidinone *via* une réaction de CH-amination intramoléculaire en présence de diacétoxyiodobenzène et d'un catalyseur à base de rhodium (Schéma 67).<sup>81</sup>

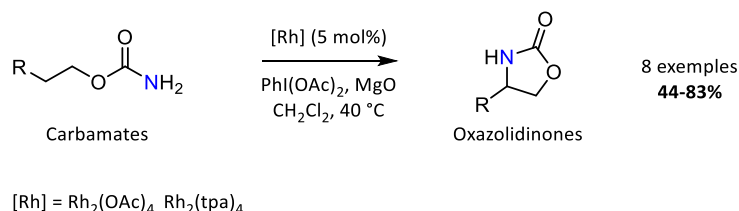


Schéma 67

Un mécanisme pour expliquer cette transformation passe tout d'abord par la formation d'un iminoiodane **A**, qui constitue l'étape imitante de cette réaction. C'est la présence du catalyseur qui va alors permettre de piéger cet intermédiaire éphémère menant à la formation d'une espèce metallonitrène **B** dont l'existence est maintenant bien connue.<sup>82,83</sup> Finalement, l'insertion dans la liaison C-H suivie d'un couplage C-N permettent d'accéder au produit de CH-amination **36'** et de régénérer le catalyseur (Schéma 68). L'oxyde de magnésium (MgO) joue ici le rôle de base faible ; il permet de piéger l'acide acétique (AcOH) issu de la formation de l'iminoiodane, qui semble nuire à l'efficacité du catalyseur.

<sup>76</sup> M. J. Södergren, D. A. Alonso, A. V. Bedekar, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897–6900

<sup>77</sup> G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7384–7395

<sup>78</sup> P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586

<sup>79</sup> B. Darses, R. Rodrigues, L. Neuville, M. Mazurais, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 493–508

<sup>80</sup> J. Du Bois, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 758–762

<sup>81</sup> C. G. Espino, J. D. Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598–600

<sup>82</sup> P. Li, Z. Cao, *Organometallics* **2018**, 38, 343–350

<sup>83</sup> S. H. Park, J. Kwak, K. Shin, J. Ryu, Y. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2492–2502



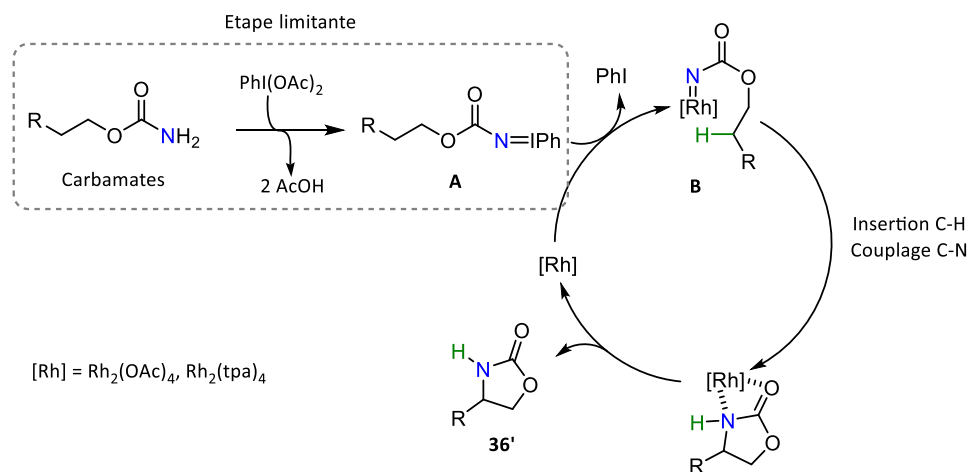


Schéma 68

En 2008, c'est une guanidine qui est employée avec succès dans une réaction d'amination d'un noyau pyrrole.<sup>84</sup> La compatibilité de substrats azotés vis-à-vis de ces conditions est encourageante pour notre projet de synthèse de cibles énergétique. En outre, la présence d'un groupement fortement électroattracteur semble indispensable pour que l'espèce iminoiodane se forme dans le milieu.

## 2.2. De nouveaux candidats prometteurs : les amides et amines (hétéro)aromatiques

L'équipe de Chang rapporte en 2011 l'utilisation d'amides aromatiques avec le diacétoxyiodobenzène et un catalyseur à base de cuivre pour la synthèse de carbazoles *via* une CH-amination intramoléculaire. En parallèle, les auteurs décrivent pour la première fois des conditions permettant de s'affranchir de l'utilisation d'un catalyseur pour une telle transformation (Schéma 69).<sup>85</sup>

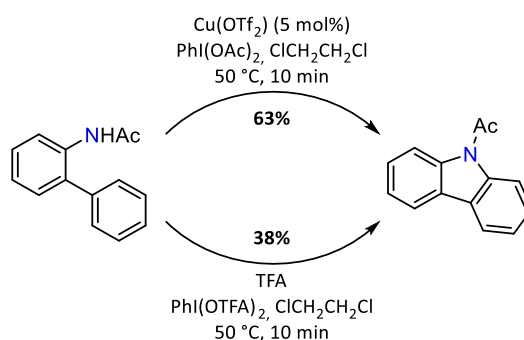


Schéma 69

Cette approche permet également de réaliser une CH-amination d'un cycle aromatique sans fonctionnalisation ou activation préalable de la liaison C-H. Les auteurs insistent sur l'importance de la nature du solvant utilisé et celle des substituants présents sur le cycle portant l'amide. En effet, la présence de groupements électroattracteurs (GEA) sur l'aniline subissant l'attaque mène à une très bonne réactivité

<sup>84</sup> J. V. Mulcahy, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12630–12631

<sup>85</sup> S. H. Cho, J. Yoon, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996–6005

du substrat, alors que la présence de groupements électrodonneurs (GED) engendre une chute du rendement. Cette tendance semble se confirmer lorsque l'équipe d'Antonchick décrit en 2011 la synthèse de carbazoles selon une approche similaire ne nécessitant pas de catalyseur (Schéma 70).<sup>86</sup>

Une fois de plus, le choix du solvant s'est avéré d'une très grande importance pour que la réaction ait lieu et l'utilisation de solvants polaires tels que MeCN et MeNO<sub>2</sub> ne mène qu'à des rendements avoisinants les 10% (Schéma 70, a). A noter que l'utilisation de MeOH ne permet pas d'obtenir le produit de cyclisation, alors que le trifluoroéthanol (TFE) rend possible cette transformation à hauteur de 41%. Ce n'est qu'avec l'utilisation de l'hexafluoroisopropanol (HFIP) que la cyclisation se déroule avec un très bon rendement de 81%.

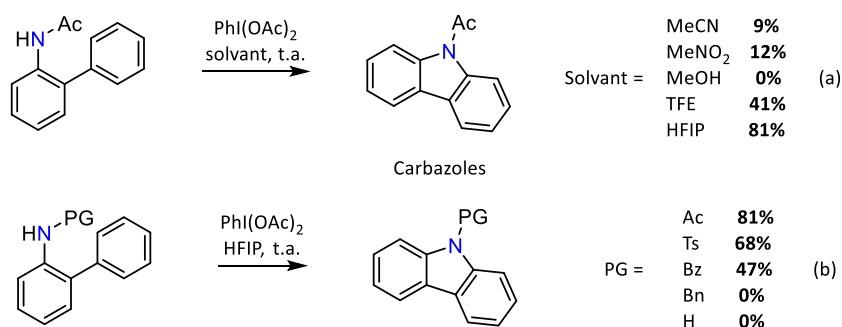


Schéma 70

La modulation du groupement protecteur met en évidence, une nouvelle fois, la nécessité d'avoir à proximité de l'azote un groupement fortement électroattracteur (Schéma 70, b). L'application des conditions optimales à des substrats sulfonamides, carbamates et amides permet d'obtenir le produit de CH-amination avec des rendements allant de 47 à 81%. En revanche, lorsque le substrat de départ est une amine primaire ou substituée par un groupement alkyle, la réaction n'a pas lieu, confortant l'importance de la stabilisation de l'intermédiaire par des GEA.

Un mécanisme expliquant cette transformation a alors été proposé par les auteurs (Schéma 71). En premier lieu, le substrat azoté réagirait avec le diacétoxyiodobenzène pour donner un intermédiaire aminoiodane **A**. Contrairement aux substrats rencontrés auparavant, l'azote est ici di-substitué et ne peut donc pas doublement se lier à l'iode. Cette nuance, probablement responsable du départ facilité de l'iode à température ambiante, mènerait à l'ion nitrénium **B** très électrophile. Le noyau phényle en alpha, riche en électrons, viendrait alors attaquer le nitrénium et la réaromatisation de **C** permettrait d'accéder au noyau carbazole. Le rôle du solvant n'apparaît pas clairement dans ce mécanisme, mais il semblerait qu'il intervienne dans la stabilisation du cation nitrénium **B**.<sup>87,88</sup>

<sup>86</sup> A. P. Antonchick, R. Samanta, K. Kulikov, J. Lategahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8605–8608

<sup>87</sup> A. Bal, S. Maiti, P. Mal, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11278–11287

<sup>88</sup> S. Maiti, A. Bose, P. Mal, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8127–8138

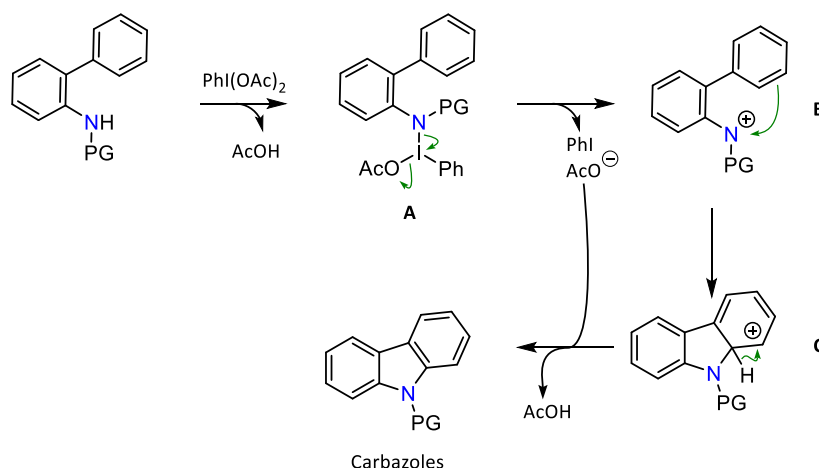


Schéma 71

C'est en 2015, avec les travaux de l'équipe d'Antonchick, que les amines hétéroaromatiques sont finalement employées avec succès pour des réactions de CH-amination en présence d'iode hypervalent.<sup>89</sup> Le caractère électroattracteur des hétérocycles azotés semble être à l'origine de cette nouvelle réactivité. En effet, dans les essais précédents, l'utilisation de dérivés d'aniline est toujours restée sans succès, faute de groupement pouvant stabiliser l'intermédiaire. Comme précédemment, la réaction semble très dépendante du solvant et le HFIP s'avère de nouveau être le solvant de prédilection. L'emploi de diverses aminopyridines, avec des partenaires aryles, en présence de diacétoxyiodobenzène permet d'accéder aux produits de CH-amination dans des conditions douces avec des rendements compris entre 28 et 97% (Schéma 72, a). Il est très intéressant de voir que l'emploi d'aminopyrimidine mène également au produit attendu avec un excellent rendement de 93% (Schéma 72, b).

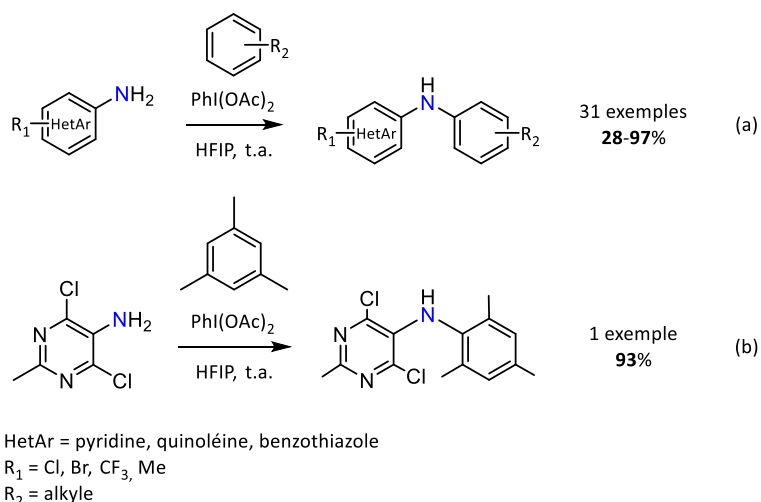


Schéma 72

Ces travaux récents ont mis en évidence la compatibilité des amines hétéroaromatiques pour l'obtention d'azote électrophile par l'action d'iode hypervalent. Structuralement proche des substrats que nous souhaiterions utiliser et facilement accessibles, les amines hétéroaromatiques semblent être les candidats

<sup>89</sup> S. Manna, P. O. Serebrennikova, I. A. Utepova, A. P. Antonchick, O. N. Chupakhin, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4588–4591

les plus prometteurs pour l'obtention de noyau triazapentalène. Cependant, les intermédiaires résultants de la réaction des amines avec un réactif iode hypervalent ne semblent pas pouvoir être isolés du fait de leur grande réactivité et leur application se résume majoritairement à la formation de liaison C-N.

### 3. Les iodes hypervalents dans la création de liaisons N-N

Il n'existe, à notre connaissance, que très peu d'exemples traitant de la formation de liaison N-N *via* l'utilisation d'iode hypervalent. En 2000, l'emploi d'hydrazones permet l'obtention de 1,2,3-triazolo[1,5-a]pyridine par réaction intramoléculaire avec un noyau pyridine (Schéma 73, a).<sup>90</sup> En 2017, l'équipe de Maestre rapporte la première formation de liaison N-N zwitterionique par réaction de PhINTs avec des amines tertiaires aliphatiques en présence d'un catalyseur à base d'argent (Schéma 73, b).<sup>91</sup>

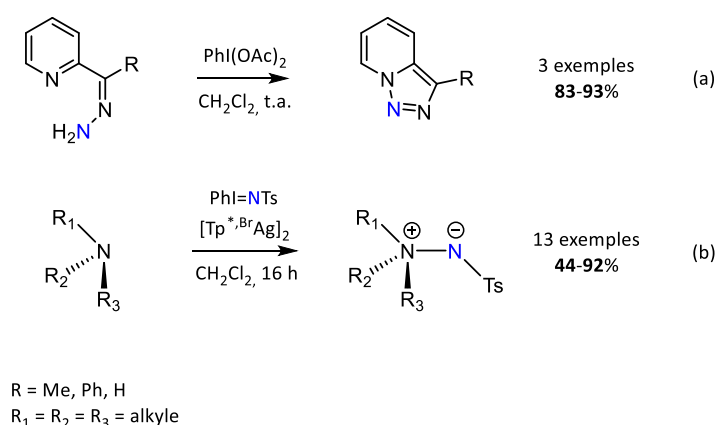


Schéma 73

En ce qui concerne les amines hétéroaromatiques, l'équipe de Boyer décrit la synthèse du triazapentalène **37'** à partir du diaminofurazane en présence de diacétoxyiodobenzène à température ambiante dans l'acétone (Schéma 74, a).<sup>92</sup> Bien qu'intéressante et encourageante pour la synthèse de noyau triazapentalène *via* des amines hétéroaromatiques, cette dimérisation affiche un faible rendement de 25% et semble être un cas unique non généralisé et non exploité. Finalement, l'équipe de Sajiki rapporte l'utilisation d'amino-uraciles pour réaliser une liaison N-N intramoléculaire avec une imine en présence de diacétoxyiodobenzène. Cette méthode permet d'accéder facilement à 80 °C à des noyaux pyrazolo[3,4-d]uracile avec des rendements compris entre 40 et 92% (Schéma 74, b).<sup>93</sup>

<sup>90</sup> O. Prakash, H. K. Gujral, N. Rani, S. P. Singh, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 417–425

<sup>91</sup> 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

<sup>92</sup> A. Gunasekaran, M. L. Trudell, J. H. Boyer, *Heteroat. Chem.* **1994**, 5, 441–446

<sup>93</sup> H. Sajiki, Y. Monguchi, K. Hattori, T. Maegawa, K. Hirota, *Heterocycles* **2009**, 79, 669

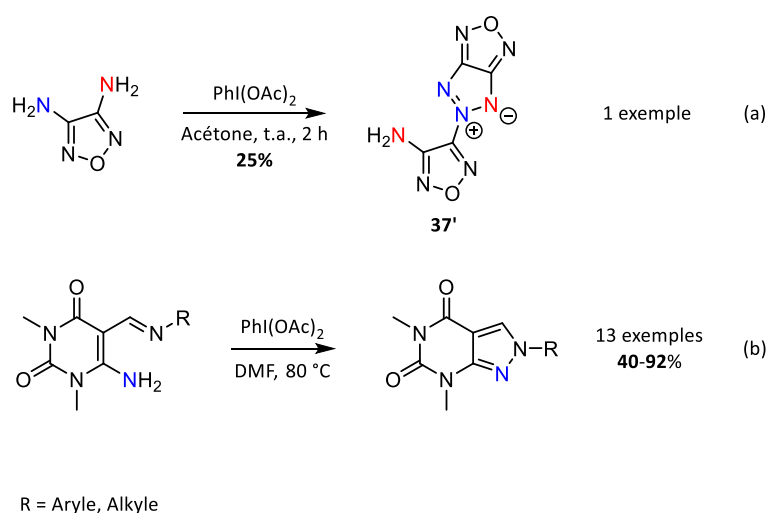


Schéma 74

Ce sont à ce jour les seuls exemples décrivant la formation de liaison N-N par le biais d'iode hypervalent, ces séquences se rapprochant des transformations que nous souhaitons réaliser.

#### 4. Vers l'emploi des amines hétéroaromatiques

L'utilisation des iodes hypervalents pour la création de liaison N-N reste encore peu exploitée et les substrats utilisés sont souvent limités. La présence d'un noyau fortement électroattracteur reste toujours indispensable et représente, pour nous, une opportunité pour la synthèse de cibles énergétiques. En effet, les cibles qui nous intéressent sont essentiellement composées de noyaux hétérocycliques polyazotés connus pour leur fort caractère électroattracteur. De plus, les quelques exemples décrits auparavant montrent que les iodes hypervalents sont capables de réaliser des transformations proches de celles que nous souhaitons faire dans des conditions douces, à savoir la formation d'une liaison N-N zwitterionique par réaction entre un azote électrophile et un azote d'hybridation  $sp^2$ .

Les amines hétéroaromatiques se positionnent alors comme des substrats de choix pour réaliser la synthèse de noyaux triazapentalènes. Les amines satisfont également un bon nombre de prérequis que nous nous étions fixés pour la recherche de nouveaux précurseurs d'azotes électrophiles puisqu'elles sont facilement accessibles et ne présentent pas de caractère instable (Schéma 75).

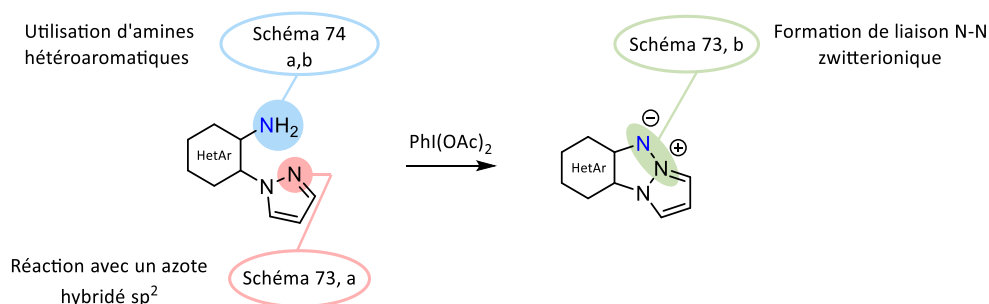


Schéma 75

Le succès de cette nouvelle approche permettrait de généraliser l'utilisation d'iode hypervalent à une vaste gamme d'amines hétéroaromatiques pour la formation de noyau triazapentalène. La grande diversité de substrats employables ainsi que l'accès à des molécules originales pourrait ouvrir la voie à de nouvelles cibles énergétiques intéressantes.

## Chapitre 3 – Emploi d'amines hétéroaromatiques pour la synthèse de systèmes tricycliques [6,5,5] contenant un noyau triazapentalène

Le chapitre précédent nous a permis d'envisager une nouvelle stratégie pour la synthèse de triazapentalènes polycycliques susceptible de conduire à des cibles énergétiques originales. Ce troisième chapitre est dédié aux premiers tests et au développement de cette nouvelle méthode qui vise à remplacer les substrats azotés et nitrés par des substrats aminés comme précurseurs d'azotes électrophiles pour la formation d'une liaison N-N.

### 1. Preuve de concept

#### 1.1. Synthèse du précurseur modèle

Afin de tester cette nouvelle approche nous avons décidé de préparer un premier précurseur modèle en série pyrazinique. Le choix du noyau pyrazine a été fait pour deux raisons majeures. D'une part, une voie rétrosynthétique permet de montrer que ce précurseur pourrait être facilement accessible en 2 étapes (Schéma 76, a), ce qui n'est pas le cas pour d'autres hétérocycles azotés tels que la pyrimidine ou la pyridazine (Schéma 76, b). D'autre part, cette méthodologie permettrait de valider rapidement la méthode sur un substrat polyazoté.

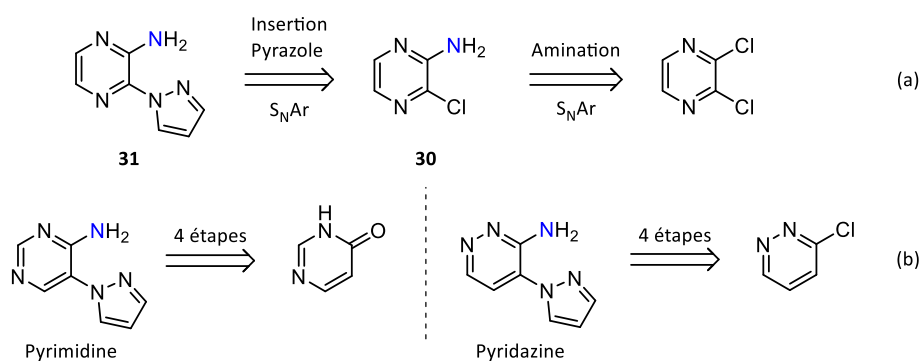


Schéma 76

La première étape d'introduction de la fonction amine sur la 2,3-dichloropyrazine est facilement réalisée dans l'ammoniaque à 100 °C pendant 24 heures pour mener à **30** avec un très bon rendement de 86%.<sup>94</sup> L'utilisation d'une verrerie adaptée est nécessaire étant donné les très hautes pressions mises en jeu lors de ce processus. Le produit **31** n'étant pas décrit dans la littérature, nous nous sommes inspirés des travaux réalisés par Coralie Nyffenegger pour l'insertion de différents pyrazoles sur la 2-azido-3-chloropyrazine et la 2-chloro-3-nitropyridine.<sup>33,50</sup> Un premier essai dans l'acétonitrile à reflux en milieu basique ne permet pas d'avoir une conversion totale et le produit souhaité n'est récupéré qu'avec un faible rendement de 30% (Tableau 6, entrée 1). L'utilisation d'un solvant polaire à haut point

<sup>94</sup> P. Marchand, M.-A. Bazin, F. Pagniez, G. Rivière, L. Boderio, S. Marhadour, M.-R. Nourrisson, C. Picot, S. Ruchaud, S. Bach, B. Baratte, M. Sauvain, D. C. Pareja, A. J. Vaisberg, P. Le Pape, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 381–395

d'ébullition, tel que le DMSO, permet d'avoir une conversion totale et d'obtenir **31** avec un rendement correct de 67% après 16 heures à 120 °C (entrée 2). Cette différence de réactivité avec la 2-azido-3-chloropyrazine est expliquée par le caractère électrodonneur de l'amine en ortho qui rend bien moins réactive cette position vis-à-vis de substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ).

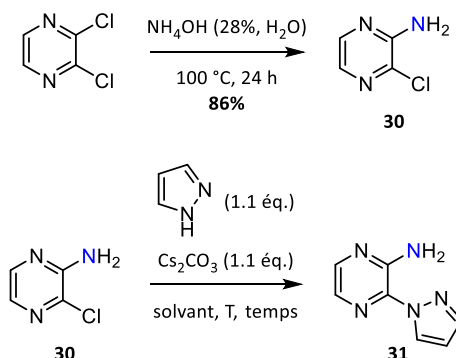


Schéma 77

entrée	solvant	T (°C)	temps	<b>30</b> (%)	<b>31</b> (%)
1	MeCN	reflux	24 h	50	30
2	DMSO	120	16 h	0	67

Tableau 6

Après avoir pu accéder au composé **31**, il nous a fallu déterminer les premières conditions à tester afin de réaliser la transformation menant au tricycle d'intérêt.

## 1.2. Essai préliminaire

Nous avons souhaité réaliser ce premier essai en testant les conditions originelles de synthèse d'iminoiodanes décrites par Yamada en 1975.<sup>58</sup> Ces conditions douces se déroulent dans le méthanol en milieu basique avec un équivalent de diacétoxyiodobenzène. Bien que **31** soit quasiment insoluble dans le méthanol, nous avons été agréablement surpris de constater l'apparition du produit de cyclisation dans ces conditions. Malgré une conversion toujours incomplète après 24 heures, nous avons pu récupérer **32** avec un rendement encourageant de 7% et aucun intermédiaire n'a été isolé (Schéma 78). Le produit de départ **31** n'ayant pas réagi est récupéré à hauteur de 50%, laissant possible l'amélioration des conditions pour espérer obtenir une conversion totale.

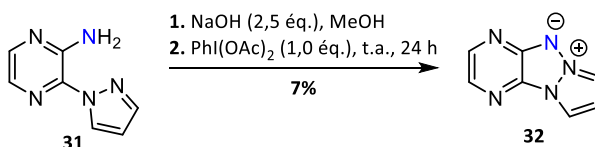


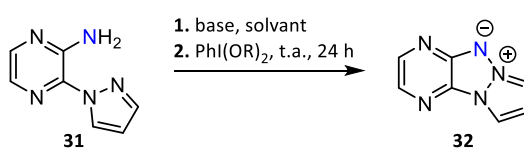
Schéma 78



Ce premier essai constitue ainsi la toute première synthèse de dérivés tricycliques [6,5,5] de triazapentalène à température ambiante à partir d'une amine hétéroaromatique par action d'iode hypervalent.

## 2. Optimisation des conditions réactionnelles

La récupération d'une grande quantité du produit de départ lors du premier essai suggère qu'une amélioration des conditions est envisageable. Fort des enseignements du chapitre 2 concernant l'importance des solvants utilisés pour ces transformations, il nous a alors paru indispensable de débiter cette optimisation en réalisant un criblage de différents solvants (Tableau 7, entrées 1-8).



entrée	base (éq.)	PhI(OR) <sub>2</sub> (éq.)	solvant	32 (%)	31 (%)
<b>Solvants</b>					
1	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	MeOH	7	50
2	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	MeCN	0	40
3	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	DCM	Traces	44
4	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	HFIP	0	0
5	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	TFE	0	0
6	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	DMSO	25	30
7	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	DMF	18	29
8	NaOH (2,5)	R = OAc (1,0)	THF	10	52
<b>Equivalents et réactifs</b>					
9	NaOH (2,5)	R = OAc (2,0)	DMSO	45 (47) <sup>a</sup>	0
10	NaOH (2,5)	R = OAc (2,0)	DMF	45	0
11	NaOH (5,0)	R = OAc (4,0)	DMF	22	0
12	<i>t</i> -BuOK (2,5)	R = OAc (2,0)	DMF	40	0
13	NaH (2,5)	R = OAc (2,0)	DMF	47 <sup>b</sup>	0
14	NaH (2,5)	R = OCOCF <sub>3</sub> (2,0)	DMF	0	0
15	NaH (2,5)	R = OPiv (2,0)	DMF	43	0
16	—	R = OAc (2,0)	DMF	9	40

**Tableau 7**

(a) Réaction réalisée à 80 °C, conversion totale après 5 h; (b) Conversion totale après 6 h

La très faible solubilité de **31** dans l'acétonitrile et sa polarité modérée mènent uniquement à une dégradation partielle du produit de départ récupéré à hauteur de 40% (entrée 2); la même tendance est

observée dans le DCM (entrée 3). De manière surprenante, les solvants fluorés tels que TFE et HFIP, qui avaient déjà fait leur preuve dans des réactions de CH-amination avec des aminopyridines en présence d'iode hypervalent<sup>86,89</sup>, conduisent à une dégradation quasi-instantanée du produit de départ (entrées 4 et 5). Ce sont finalement des solvants hautement polaires et aprotiques tels que le DMSO et le DMF qui permettent d'observer une amélioration du rendement avec respectivement 25 et 18% (entrées 6 et 7). Dans les cas où la réaction ne mène pas à une dégradation totale, la persistance du produit de départ indique un manque de réactivité ou un manque de solubilité.

Le passage à 2 équivalents de diacétoxyiodobenzène conduit à une nette augmentation du rendement et à une conversion totale, que ce soit dans le DMF ou le DMSO (entrées 9 et 10). Un test à 80 °C dans le DMSO permet de convertir totalement le produit de départ en seulement 5 heures, sans observer une quelconque amélioration du rendement (entrée 9). Après nous être assuré que la base jouait un rôle crucial dans cette réaction (entrée 16), nous avons également testé des bases plus fortes. Comme pour la température, la force de la base a un impact sur la cinétique de la réaction, puisque l'utilisation de NaH permet d'avoir une conversion totale après 6 heures, mais ne mène pas à de meilleurs rendements (entrée 13). Finalement, l'utilisation de dérivés trifluoroacétate et pivalate du réactif periodane mène dans le premier cas à une dégradation totale et dans le second cas à des rendements similaires (entrées 14 et 15). Nous avons finalement choisi de conserver les conditions de l'entrée 13 avec l'utilisation de NaH dans le DMF avec 2 équivalents de diacétoxyiodobenzène afin de minimiser les réactions secondaires. En effet, l'anion hydroxyde peut facilement conduire en série hétéroaromatique à des sous-produits de  $S_NAr$  selon les substituants présents sur l'hétérocycle.

Avec ces conditions « optimales » en main, nous avons décidé d'entreprendre une généralisation de la méthode à diverses azines et diazines.

### 3. Généralisation de la méthode

Afin de généraliser cette nouvelle méthode de synthèse de triazapentalène, nous nous sommes tournés vers 5 noyaux hétérocycliques azotés pouvant s'inscrire dans l'obtention de cibles énergétiques, à savoir la pyridine, la pyrazine, la pyrimidine, la pyridazine et l'uracile. Au vu des différences de réactivité de chaque hétérocycle et de la disponibilité des produits de départ, nous avons dû mettre au point une voie de synthèse spécifique pour chaque hétérocycle afin d'avoir accès aux précurseurs aminés, analogues de **31**.

### 3.1. Série pyridine

L'emploi de la méthode en série pyridine va nous permettre d'évaluer l'efficacité de la méthode vis-à-vis de noyaux déficients en électron et de confronter nos résultats avec ceux déjà décrits pour des réactions de CH-amination en présence d'iode hypervalent.

#### 3.1.1. Pyridine non substitué

Nous avons commencé notre investigation en nous intéressant tout d'abord à des substrats pyridiniques non substitués. Afin de tester la réaction de cyclisation, quatre isomères sont envisageables (Figure 4).

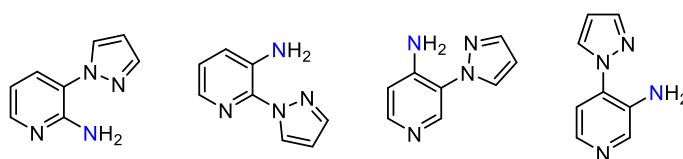


Figure 4

Pour des raisons de disponibilité des produits de départ et d'accessibilité des substrats, nous avons choisi de réaliser la synthèse de **33** et **35**, respectivement obtenus en une et deux étapes (Schéma 79).

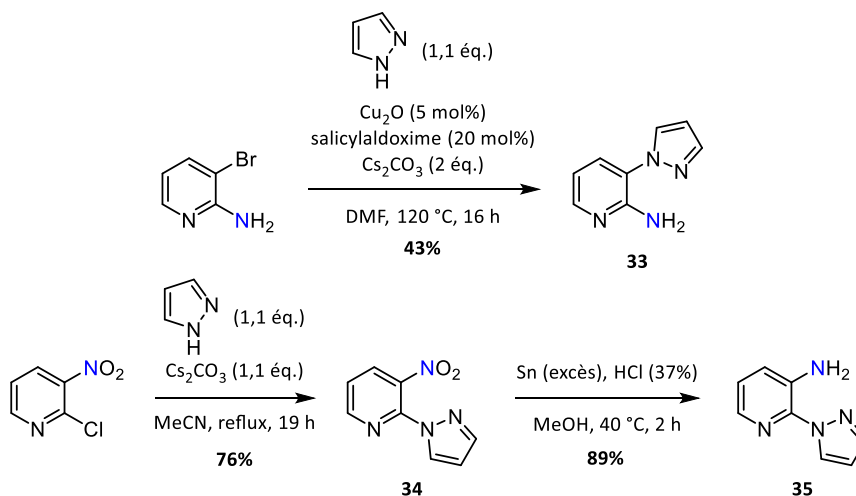


Schéma 79

Un couplage d'Ullmann, dans les conditions décrites par l'équipe de Taillefer<sup>95</sup> à partir de la 2-amino-3-bromopyridine commerciale, permet d'obtenir **33** avec un rendement de 43%. La présence de l'amine en ortho semble responsable de ce rendement moyen puisque la même transformation sur la 3-bromopyridine mène au produit désiré avec un rendement de 93%. De plus, nous n'observons aucune conversion dans les conditions originelles qui se font à reflux de l'acétonitrile. C'est pour cette raison que nous avons opté pour le DMF, afin de pouvoir chauffer à des températures plus élevées permettant d'atteindre une conversion totale du produit de départ.

<sup>95</sup> H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695–709

Pour l'autre isomère, une réaction de  $S_NAr$ , analogue à celle employée en série pyrazine, permet d'obtenir le bicycle nitré **34** avec un rendement de 76%. La réduction du nitro en présence d'étain en milieu acide conduit au précurseur aminé **35** avec un excellent rendement de 89%.

Contrairement au précurseur **31**, les bicycles **33** et **35** ne permettent pas d'obtenir le produit de cyclisation attendu. C'est en effet une dégradation totale et quasi-instantanée qui est observée lors de ces deux tentatives (Schéma 80). Conscients que les 3-aminopyridines ont déjà été employées dans des réactions de CH-amination en présence d'iode hypervalent, nous avons souhaité réaliser deux essais supplémentaires avec **35** dans le HFIP, qui est le solvant de prédilection pour ce type de transformation, avec et sans base. De la même manière, l'ajout du diacétoxyiodobenzène dans le milieu réactionnel entraîne la dégradation du produit de départ sans pouvoir observer le tricycle convoité (Tableau 8, entrées 2 et 3).

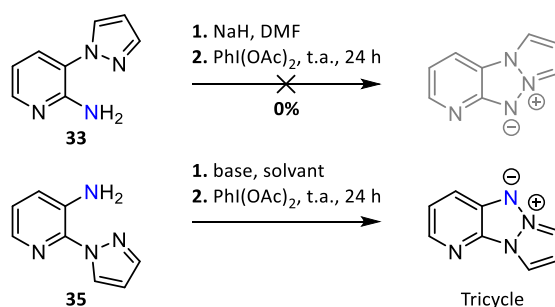


Schéma 80

entrée	base	solvant	<b>35</b> (%)	Tricycle (%)
1	NaH	DMF	0	0
2	—	HFIP	0	0
3	NaOH	HFIP	0	0

Tableau 8

Cette différence de réactivité suggère une très grande instabilité des intermédiaires réactionnels qui engendre une dégradation plus rapide que l'attaque du pyrazole. De plus, l'incompatibilité avec le HFIP nous laisse penser qu'un mécanisme, différent de celui décrit dans la littérature pour la formation de la liaison C-N, est en jeu pour la génération de la liaison N-N. La stabilisation des intermédiaires semble aller de pair avec l'électrodéficiency des noyaux sur laquelle se trouve l'amine et il serait intéressant de voir s'il est possible de renverser cette réactivité en série pyridine.

### 3.1.2. Pyridine substituée

Afin de rendre les pyridines compatibles avec nos conditions de cyclisation, nous nous sommes intéressés à la synthèse de précurseurs de 2-aminopyridine possédant des groupements capables d'augmenter le caractère électroattracteur du noyau. Le choix des groupements trifluorométhyle ( $CF_3$ ), nitrile (CN) et nitro ( $NO_2$ ) a été fait pour réaliser ce test.

La synthèse de ces 3 précurseurs commence par une étape d'iodation réalisée grâce à une réaction d'oxydoréduction entre  $\text{KIO}_3$  et  $\text{KI}$  dans une solution aqueuse d'acide sulfurique à partir des 2-aminopyridines correspondantes. Cette méthode permet de générer du diiode *in situ*, au fur et à mesure de l'ajout de  $\text{KI}$  dans la solution. Elle présente également l'avantage d'être réalisée en milieu aqueux, permettant ainsi la précipitation des produits iodés après neutralisation et retour à température ambiante du milieu réactionnel. Les produits **36**, **37** et **38** sont ainsi facilement obtenus avec des rendements compris entre 64 et 85% (Tableau 9). Le pyrazole est ensuite introduit dans les mêmes conditions de couplage que précédemment, pour obtenir les bicycles attendus avec un rendement plus faible de 30% pour le précurseur nitré **41** (entrée 3) et des rendements voisins de 67 et 69% pour **39** et **40** (entrées 1 et 2).

entrée	R	iodation	couplage
1	$\text{CF}_3$	<b>36</b> (64%)	<b>39</b> (69%)
2	CN	<b>37</b> (85%)	<b>40</b> (67%)
3	$\text{NO}_2$	<b>38</b> (76%)	<b>41</b> (30%)

Tableau 9

Les bicycles aminés ont finalement été soumis aux conditions de cyclisation, ce qui a permis, cette fois-ci, d'obtenir les tricycles **42** et **43** avec des rendements respectifs de 54 et 37%. Le composé nitré semble, quant à lui afficher une réactivité bien différente, puisque nous n'obtenons pas le produit de cyclisation issu de **41** (Schéma 81).

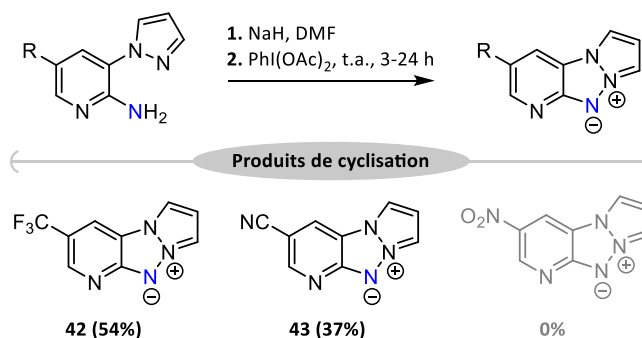


Schéma 81

En revanche, nous observons l'apparition d'un produit **44**, facilement identifiable par analyse  $\text{RMN}^1\text{H}$  et HRMS, à hauteur de 16%. Un mécanisme permettant d'expliquer cette transformation passerait tout d'abord par l'addition du DMF sur le diacétoxyiodobenzène afin de donner un réactif anaogue à celui rencontré dans la réaction de Vilsmeier-Haack. L'amine **41** viendrait ainsi s'additionner sur ce dernier afin de

mener à l'intermédiaire **A**, rapidement transformé en amidine **44**, par perte d'acide acétique et d'iodosobenzène (Schéma 82).

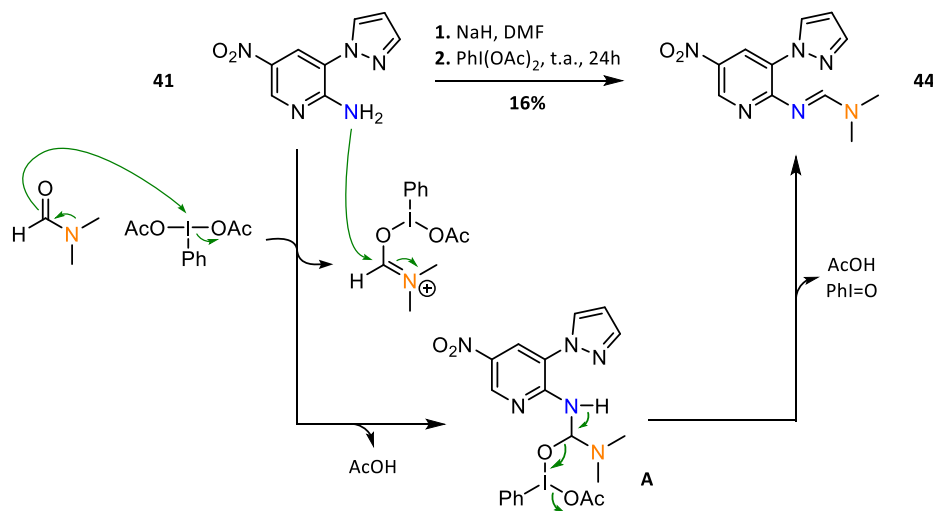


Schéma 82

Finalement, la synthèse d'un triazapentalène nitré au sein du laboratoire a pu être réalisée *via* cette nouvelle méthode, excluant une incompatibilité entre le diacétoxyiodobenzène et la fonction nitro. Afin d'éviter cette réaction de condensation entre le réactif et le DMF, nous avons décidé d'utiliser le THF et le DMSO comme solvants de substitution. Une dégradation rapide de **41** est observée dans ces conditions et l'utilisation de bases plus douces, telle que  $\text{NaOH}$ , ne change pas l'issue de la réaction.

Suite à ces échecs nous avons décidé de nous attarder sur la synthèse d'un précurseur 3-aminopyridinique possédant un groupement électroattracteur, afin de comparer la réactivité de cet isomère avec celles des 2-aminopyridines.

Nous avons choisi de conserver le groupement trifluorométhyle qui permettait d'avoir le meilleur rendement de cyclisation. Afin de garder les mêmes paramètres, nous avons envisagé un précurseur pour lequel l'amine est en para du groupement électroattracteur, permettant de comparer uniquement la réactivité par rapport à la position de l'amine sur la pyridine. Le précurseur **45** a ainsi été synthétisée à partir de la 2-chloro-3-amino-6-trifluorométhylpyridine commerciale avec un faible rendement de 8% (Schéma 83).

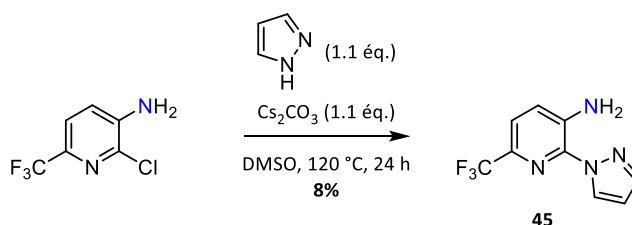


Schéma 83

Malgré des essais de  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  à plus haute température et des tentatives de couplage d'Ullmann pour additionner le pyrazole, il n'a malheureusement pas été possible d'obtenir le bicycle **45** avec un meilleur

rendement. Finalement, les conditions de cyclisation permettent tout de même d'obtenir le tricycle **46** avec un rendement 25% (Schéma 84).

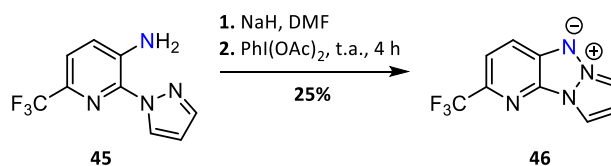


Schéma 84

Cette différence notable de rendement avec l'isomère **39**, qui avait été obtenu avec un rendement de 54%, met en évidence que la position de l'amine sur la pyridine joue également un rôle important dans le cours de la réaction.

### 3.1.3. Conclusions en série pyridine

La réactivité des aminopyridines nous a permis de dégager quelques indices permettant d'étayer notre compréhension sur le mécanisme de ces nouvelles conditions de cyclisation. Dans un premier temps, le noyau pyridine non substitué ne semble pas disposer d'un caractère électroattracteur assez important pour conduire à la cyclisation, étant donné la dégradation des précurseurs **33** et **35** dans ces conditions. L'ajout de groupements électroattracteurs (GEA) rend possible l'obtention des produits de cyclisation **42** et **43**, confortant cette dernière hypothèse.

Finalement, la position de l'amine par rapport à l'azote de la pyridine semble également importante, puisqu'une différence significative du rendement est observée entre **42** (54%) et **46** (25%) provenant respectivement d'amine en alpha ( $\alpha$ ) et d'amine en beta ( $\beta$ ) de l'azote intracyclique (Schéma 85).

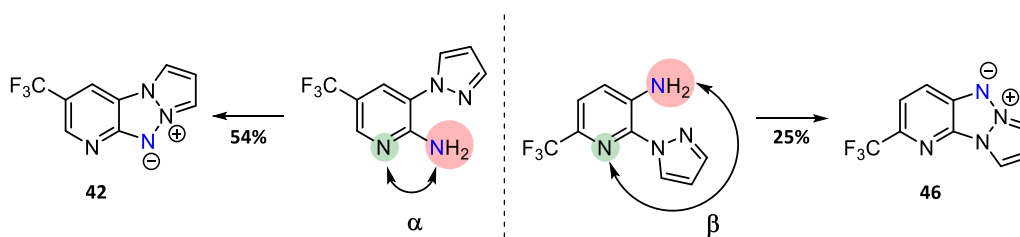


Schéma 85

Forts de ces observations, nous avons décidé de continuer notre investigation en explorant plus en détail la série pyrazine qui avait été employée pour l'optimisation des conditions de cyclisation.

## 3.2. Série pyrazine

La pyrazine est la seule diazine présentant une unique configuration où l'amine est en alpha de l'azote hétérocyclique du fait de la position de ses azotes en position 1 et 4. Nous nous sommes donc intéressés à

la modulation du noyau à 5 chaînons pour déterminer l'influence de ce paramètre vis-à-vis de la cyclisation.

### 3.2.1. Modulation du noyau à 5 chaînons

Une stratégie identique à celle employée pour la synthèse de **31** a été reproduite pour l'insertion de pyrazoles diversement substitués et de 1,2,4-triazole. La  $S_NAr$  est bien adaptée pour l'introduction des pyrazoles, à l'exception du 4-nitro-1*H*-pyrazole, trop peu nucléophile pour pouvoir s'additionner sur **30**. La présence de l'amine en ortho couplée à la faible nucléophilie du pyrazole nitré, rend impossible son addition même à des températures supérieures à 120 °C. En ce qui concerne le 3,5-diméthyl-1*H*-pyrazole, il ne mène au produit de substitution **48** qu'avec un faible rendement de 20%. Ce pyrazole encombré est connu pour sa nucléofugacité<sup>96</sup> qui pourrait expliquer cette baisse de réactivité. En effet, ses analogues monométhylé, trifluorométhylé et méthoxylé conduisent, quant à eux, à l'obtention des produits de substitution avec de bons rendements compris entre 60 et 70%. Finalement, l'addition d'un partenaire 1,2,4-triazole a également été réalisée et permet d'accéder à **50** avec un bon rendement de 66% (Schéma 86).

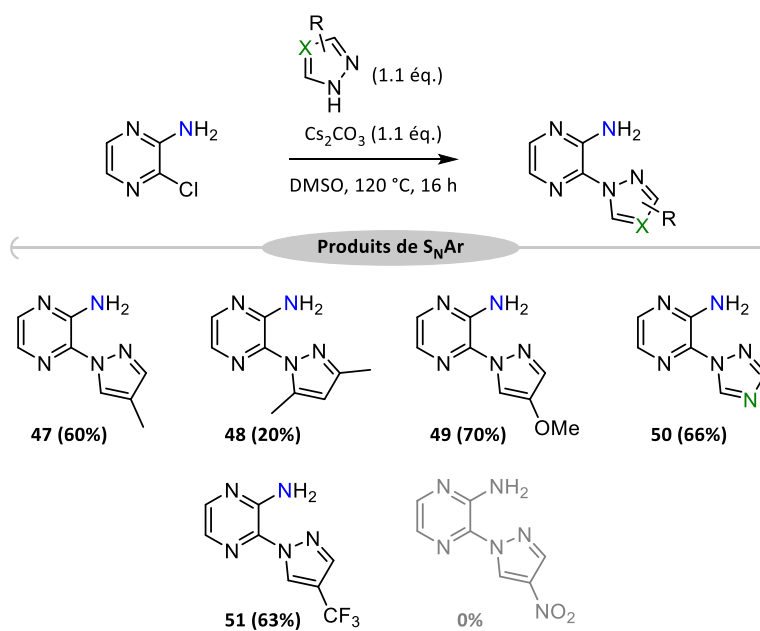


Schéma 86

Ces bicycles aminés ont été soumis aux conditions de cyclisation et de nettes différences de réactivité ont été observées (Schéma 87). Dans un premier temps, la présence d'un groupement électroattracteur CF<sub>3</sub> sur le bicyclic **51** ne mène qu'à de la dégradation. L'augmentation de la  $\pi$ -déficiency du partenaire à 5 chaînons semble totalement nuire à la cyclisation et nous pensons que l'espèce électrophile intermédiaire conduirait à une dégradation du substrat plus rapidement que la formation de la liaison N-N. La même tendance est observée avec le bicyclic **50** qui possède un partenaire 1,2,4-triazole, dont la  $\pi$ -déficiency est également accrue par l'ajout d'un nouvel azote d'hybridation  $sp^2$ . En revanche, la présence de substituants

<sup>96</sup> G. F. Rudakov, T. V. Ustinova, I. B. Kozlov, V. F. Zhilin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014** (Avril), 50, 53–64



électrodonneurs ne semble pas changer la réactivité des bicycles aminés, puisque les produits de cyclisation **52**, **53** et **54** sont obtenus avec des rendements compris entre 38 et 47%, similaires à celui obtenu avec **32** (47%).

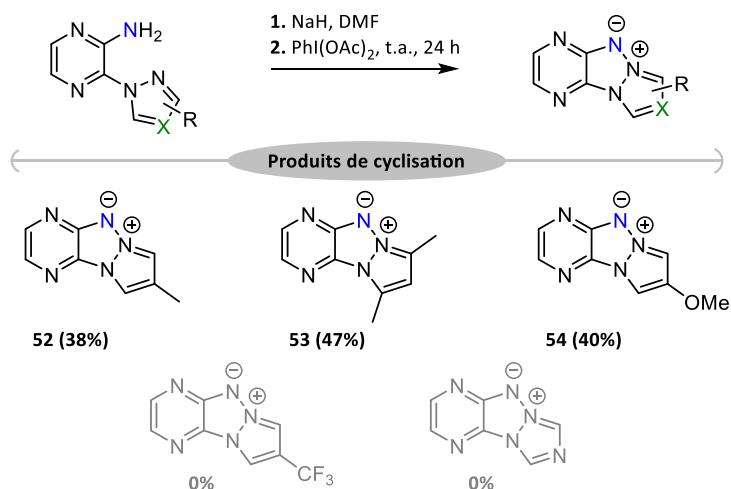


Schéma 87

Les premières limites de la méthode commencent à se dévoiler puisque l'utilisation de partenaires trop désactivés comme **50** et **51** ne mène pas à l'obtention du tricycle attendu. Tout comme en série pyridine, nous nous sommes demandés si l'ajout d'un groupement électroattracteur sur le noyau pyrazine permettrait de stabiliser suffisamment l'aminiodane intermédiaire pour rendre compatible l'utilisation de pyrazoles ou de triazoles désactivés.

### 3.2.2. Pyrazine substituée

Un des autres avantages des substrats aminés en série pyrazine, vis-à-vis des substrats azoturés et nitrés, est son fort caractère mésomère donneur. Il rend possibles des réactions de substitution électrophile aromatique (S<sub>E</sub>Ar) en ortho et en para du noyau pyrazine. Nous avons ainsi pu introduire des halogènes sur le noyau pyrazine, très utiles pour permettre d'autres fonctionnalisations ultérieures (Schéma 88).

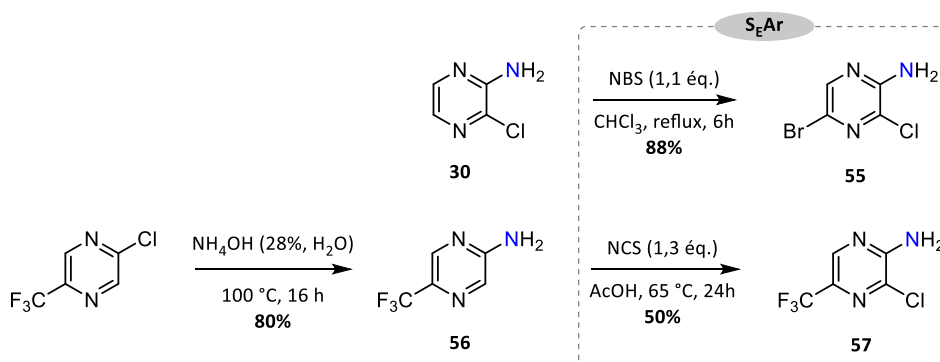


Schéma 88

La bromation de **30** se fait dans des conditions relativement douces, *via* l'utilisation de NBS dans le chloroforme à reflux, ce qui permet de générer le produit **55** avec un très bon rendement de 88%.<sup>97</sup> Nous avons également pu obtenir un précurseur pyrazinique **57** substitué par un groupement CF<sub>3</sub> par amination de la 2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine suivie d'une chloration par S<sub>E</sub>Ar. La première étape d'amination a lieu, avec un excellent rendement de 80%, dans les mêmes conditions que celles mises en œuvres pour préparer **30**. La chloration de **56** se fait quant à elle dans des conditions légèrement différentes de la bromation, puisque l'utilisation d'acide acétique comme solvant est nécessaire pour obtenir une conversion totale du produit de départ après 24 heures à 65 °C.<sup>98</sup> La réaction dans le chloroforme ou l'acétonitrile ne mène à aucune conversion de **56** et nous n'avons pas pu obtenir **57** avec un rendement supérieur à 50% malgré un chauffage plus important ou l'utilisation d'un large excès de *N*-chlorosuccinimide (NCS). Le composé **57** nous intéresse plus particulièrement puisqu'il va nous permettre l'accès à des précurseurs substitués par un groupement électroattracteur en série pyrazine. Avec les pyrazines **55** et **57** en main, il a alors été possible d'introduire divers hétérocycles par une réaction de S<sub>N</sub>Ar dans les conditions habituelles (Schéma 89).

La présence du brome et du CF<sub>3</sub> sur les précurseurs **55** et **57** facilite grandement cette étape de substitution, puisque le bicyclic bromé **58** est obtenu en seulement 5 heures avec un excellent rendement de 81%. Les analogues trifluorométhylés sont quant à eux obtenus en une quinzaine de minutes avec des rendements compris entre 67 et 85%, à l'exception du bicyclic nitré **63** qui n'est obtenu qu'avec un faible rendement de 14%. Il s'agit tout de même d'une amélioration en comparaison avec la pyrazine non-substituée dont l'addition du 4-nitro-1*H*-pyrazole n'avait pas été possible.

L'utilisation du 1*H*-indazole comme partenaire de couplage permet également d'obtenir les isomères **65** et **66** respectivement substitués en N<sub>1</sub> et N<sub>2</sub> avec un ratio (1 : 0,6), facilement séparables et dont les structures ont été déterminées par analogie avec des structures similaires (cf. [Annexe I](#), p. 169).

<sup>97</sup> J. J. Caldwell, N. Veillard, I. Collins, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9713–9728

<sup>98</sup> A. W. Buesking, R. B. Sparks, A. P. Combs, B. Douty, N. Falahatpisheh, L. Shao, S. Shepard, E. W. Yue, **2017**, WO2017223414, *Chem. Abstr.* 168, 105607

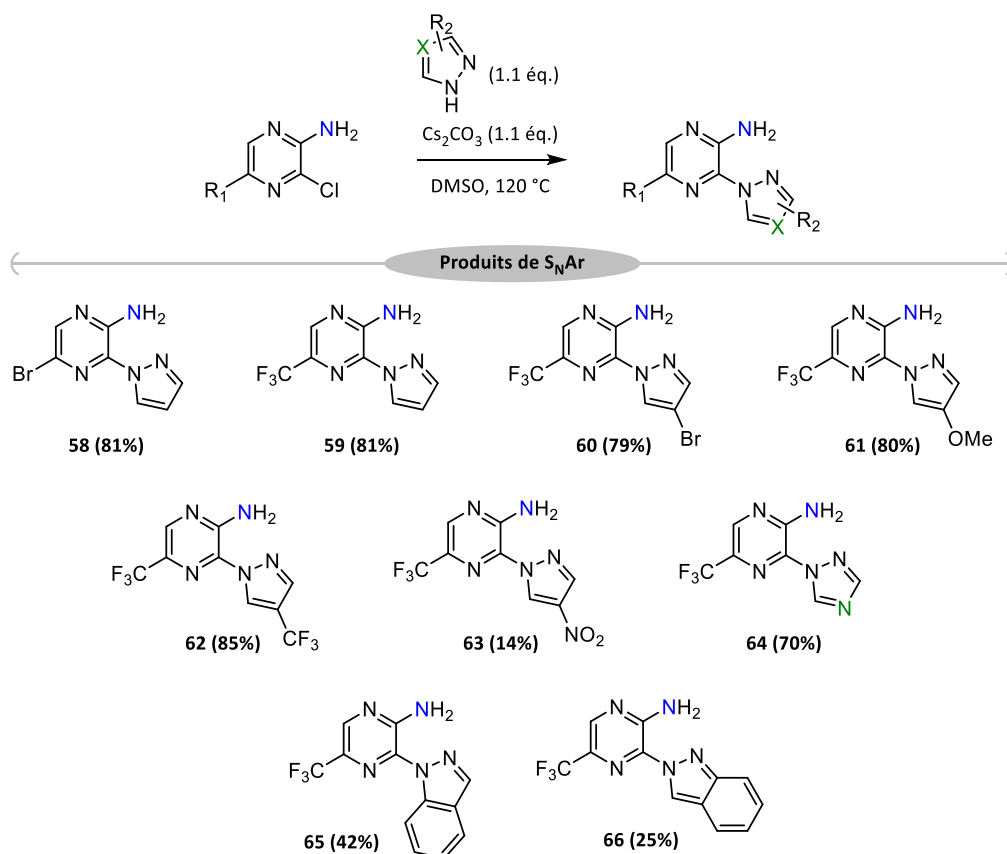


Schéma 89

Ces différents précurseurs ont été soumis aux conditions de cyclisation et une disparité dans la réactivité a encore été observée (Schéma 90).

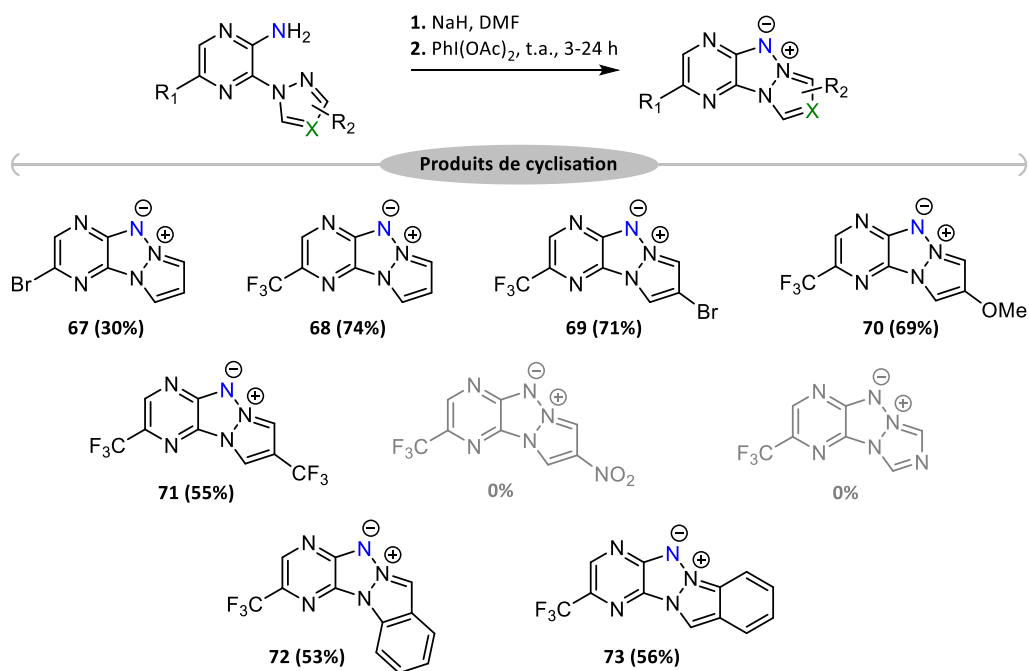


Schéma 90

La présence du brome est moins favorable pour la cyclisation puisque le tricycle **67** n'est obtenu qu'avec un rendement modeste de 30%. Le faible caractère mésomère donneur du brome, qui conduirait à un enrichissement électronique modéré du noyau pyrazine, pourrait expliquer cette baisse de réactivité. L'ajout d'un groupement électroattracteur sur le noyau pyrazine engendre une nette augmentation des rendements, compris entre 55 et 74%, dont le maximum était auparavant de 47%. L'appauvrissement électronique de la pyrazine permet également de rendre compatible la cyclisation avec le pyrazole trifluorométhylé, puisque la cyclisation de **62** se fait avec un bon rendement de 55%, contrairement à son analogue non substitué **52** qui ne menait qu'à de la dégradation. En revanche, cet appauvrissement électronique ne semble pas être suffisant pour contrebalancer la faible réactivité du pyrazole nitré **63** et du 1,2,4-triazole **64**, puisque les tricycles correspondants ne sont pas observés.

L'obtention des composés **72** et **73**, avec des rendements respectifs de 53% et 56%, constitue également la première synthèse de tétracycles polyazotés comportant un noyau triazapentalène au départ d'amines.

### 3.2.3. Conclusions en série pyrazine

L'exemplification en série pyrazine a permis de conforter nos hypothèses pressenties en série pyridine. En effet, l'appauvrissement électronique de l'azine permet d'obtenir le produit de cyclisation correspondant avec un bien meilleur rendement. Nous observons une nette différence d'environ 30% de rendement entre les tricycles comportant une pyrazine simple et ceux comportant une pyrazine appauvrie. De plus, le pyrazole trifluorométhylé, qui souffrait d'une nucléophilie trop faible pour conduire au produit de cyclisation avec une pyrazine simple, a pu être employé avec succès grâce à une pyrazine appauvrie (Schéma 91).

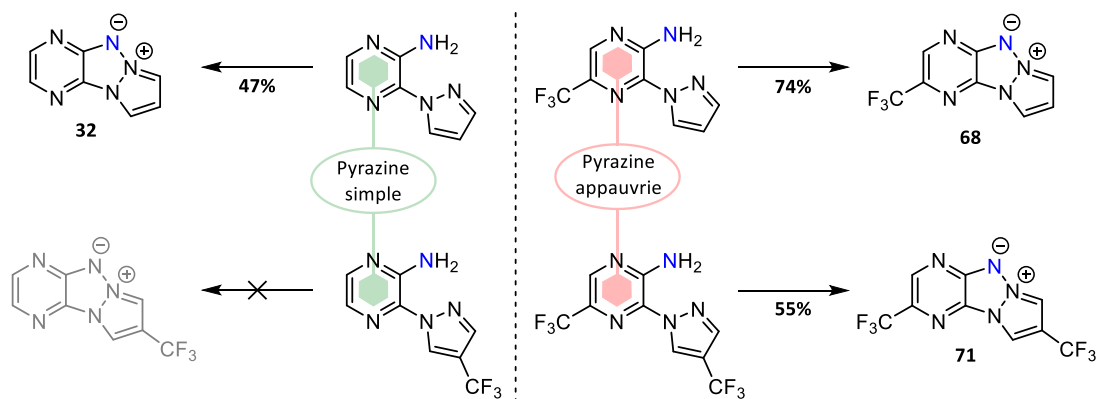


Schéma 91

Cette tendance est d'autant plus visible lorsque nous représentons le déplacement chimique de l'amine, en RMN<sup>1</sup>H, dans le DMSO-*d*<sub>6</sub> en fonction du rendement de cyclisation obtenu à partir de celle-ci (Figure 5). Sur le diagramme de la figure 1, il apparaît clairement deux groupes correspondant à la pyrazine simple et à la pyrazine trifluorométhylée. La pyrazine bromée, semble être une exception probablement à cause du

caractère à la fois attracteur inductif et mésomère donneur du brome. Ces observations mettent ainsi en évidence l'effet bénéfique de l'appauvrissement électronique de l'azine.

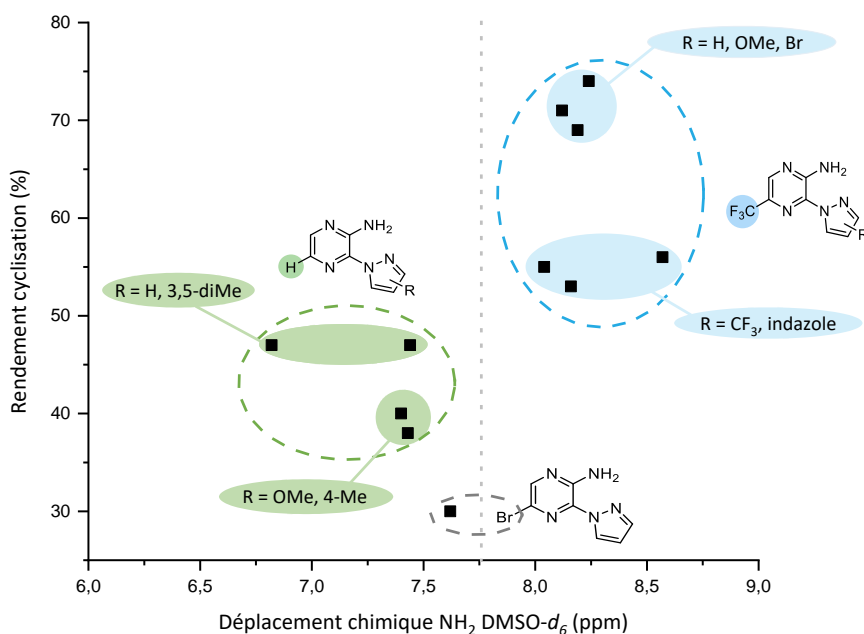


Figure 5

Ces constats nous mènent à penser que cet appauvrissement électronique du noyau central joue un rôle sur la stabilité des intermédiaires réactionnels, ce qui pourrait conduire à une compétition entre la formation de la liaison N-N et la dégradation de l'intermédiaire instable et expliquer les échecs avec le 4-nitropyrazole et le 1,2,4-triazole dont la  $\pi$ -défiance est plus importante.

Pour continuer l'exploration de ces nouvelles conditions nous nous sommes tournés vers le noyau pyrimidine qui n'a été incorporé qu'une seule fois dans un système tricyclique comportant un motif triazapentalène.<sup>55</sup>

### 3.3. Série pyrimidine

La pyrimidine est un noyau très intéressant puisqu'il permettra d'avoir, pour la première fois, des précurseurs possédant une amine en alpha ou beta d'un azote intracyclique sur une diazine. De plus, ce noyau est connu pour son fort caractère électroattracteur, ce qui en fait un candidat prometteur pour l'obtention de triazapentalènes tricycliques à partir des amines correspondantes.

### 3.3.1. Pyrimidine non substituée

La principale difficulté avec ce noyau réside dans l'obtention des précurseurs bicycliques aminés. En effet, aucune synthèse des composés **77** et **79** n'est proposée dans la littérature et seul l'analogue azoture **38'** a été synthétisé au sein de notre équipe et ce, en quatre étapes à partir de la 4-(3*H*)-pyrimidinone (Schéma 92).

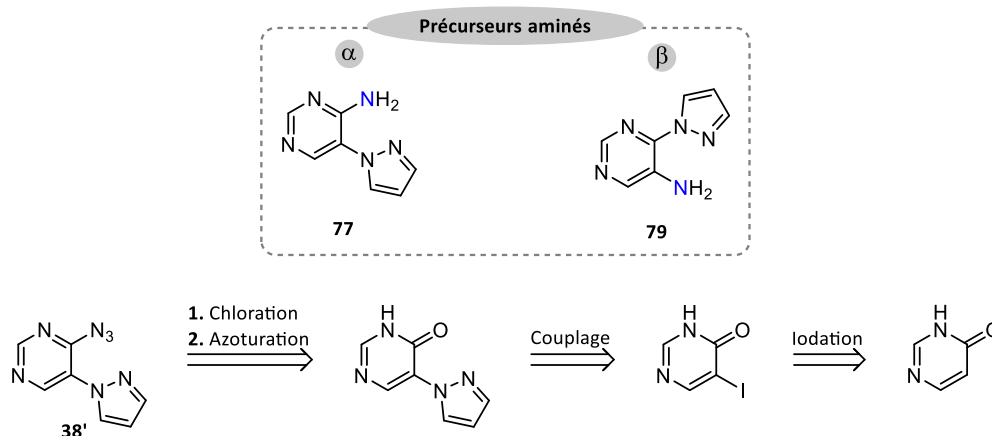


Schéma 92

Nous nous sommes fortement inspirés de cette voie de synthèse dont les deux premières étapes sont communes tant à l'obtention de **77** que de **79**. La séquence initiale passe par l'iodation de la 4-(3*H*)-pyrimidinone, dans des conditions<sup>99</sup> similaires à celles utilisées pour la chloration de **56**, à savoir NIS dans l'acide acétique à 50 °C pendant 16 heures. Le produit iodé **74**, isolé avec un excellent rendement de 84%, est ensuite chauffé au reflux du POCl<sub>3</sub> pendant 3 heures afin d'obtenir le produit dihalogéné **75**, directement engagé dans la synthèse de **77** et de **79**. Bien qu'une caractérisation totale de **75** ait été possible, le produit commence à se dégrader après quelques heures en solution, il est donc préférable de ne pas le conserver et de l'utiliser immédiatement (Schéma 93).

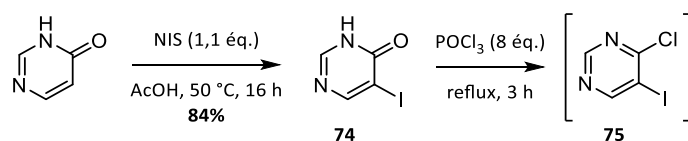


Schéma 93

L'obtention de l'isomère **α** commence par l'amination de **75** conduisant à **76** avec un rendement de 56% sur deux étapes (chloration et amination). Un couplage, dans les mêmes conditions que celles utilisées en série pyridine, permet d'introduire le pyrazole afin d'obtenir le bicyclic **77** à hauteur de 47%. En ce qui concerne le produit aminé en **β**, c'est tout d'abord l'insertion du pyrazole par une réaction de S<sub>N</sub>Ar sur **75** qui mène au bicyclic iodé **78** avec un rendement de 40% sur 2 étapes (chloration et insertion du pyrazole). L'introduction de l'amine s'est quant à elle avérée plus délicate, puisque les conditions de couplage

<sup>99</sup> T. Wang, B. Hanzelka, U. Muh, G. Bemis, H. Zuccola, **2011**, WO2011019405, *Chem. Abstr.* 154, 284310

utilisées, développées par l'équipe de Xu,<sup>100</sup> ne conduisent à **79** qu'avec un rendement de 25% (Schéma 94).

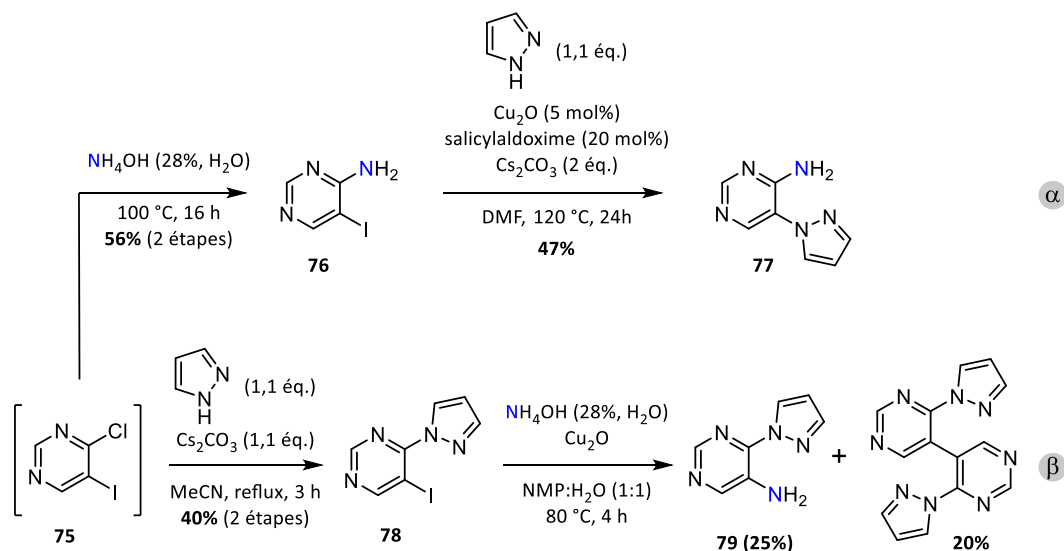


Schéma 94

Lors de la dernière étape conduisant à **79**, nous observons la formation d'un produit d'homocouplage, dans les mêmes proportions que le produit souhaité, et qui a pu être identifié, en particulier par spectrométrie de masse. Nous nous sommes finalement contentés de ces conditions qui permettent d'obtenir **79** avec un rendement acceptable.

Les conditions de cyclisation ont ainsi été testées sur les deux bicycles obtenus précédemment. Nous notons, cette fois encore, un très grand écart de réactivité entre les isomères **α** et **β**. La différence constatée suit la même tendance que celle observée auparavant en série pyridinique. Alors que le bicyclic **77** est converti en tricyclic **80** avec un très bon rendement de 68%, le bicyclic **79** subit une dégradation totale et le produit de cyclisation attendu n'est pas observé (Schéma 95).

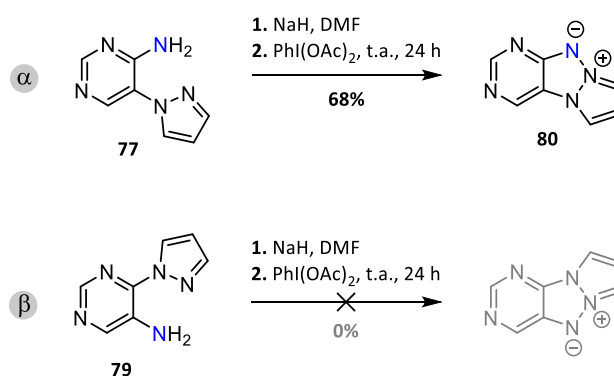


Schéma 95

La pyrimidine non substituée semble être le noyau le plus prometteur vis-à-vis des nouvelles conditions de cyclisation, puisque, au départ de l'isomère **77** (**α**) nous obtenons le produit **80** à hauteur de 68%, sans

<sup>100</sup> H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2009**, 3035

avoir à recourir à l'ajout de groupement électroattracteur. Cependant, l'impossibilité d'accéder au produit cyclisé à partir de de l'isomère **79** ( $\beta$ ) nous a incité à nous intéresser à la synthèse de nouveaux précurseurs substitués pour permettre la cyclisation avec de tels substrats.

### 3.3.2. Pyrimidine substituée

Etant donné l'effet bénéfique apporté par le groupement trifluorométhyle en série pyrazinique et pyridinique sur le rendement de cyclisation, nous avons choisi de conserver ce dernier pour la synthèse de trois nouveaux précurseurs appauvris en électron (Schéma 96).

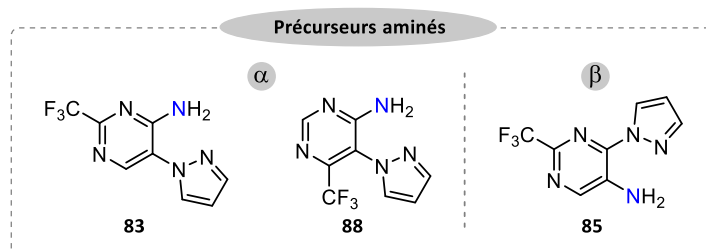


Schéma 96

Pour ce faire, nous avons opté pour une voie de synthèse similaire à celle employée pour accéder à **77** et **79**. La synthèse des deux isomères **83** et **85** commence à nouveau par 2 étapes communes d'iodation et de chloration à partir de la 2-(trifluorométhyl)-4-(3H)-pyrimidinone. Le produit iodé **81** est obtenu avec un rendement de 87% dans des conditions développées par l'équipe de Schlosser<sup>101</sup>, en utilisant ICl comme agent d'iodation dans l'acide acétique à 80 °C pendant 4 heures. La chloration de **81** permet d'obtenir l'intermédiaire dihalogéné qui n'est pas isolé et qui est engagé immédiatement dans les étapes suivantes (Schéma 97).

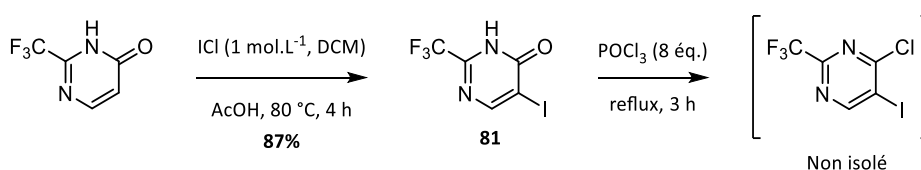


Schéma 97

Cet intermédiaire chloré permet d'accéder aux isomères **83** ( $\alpha$ ) et **85** ( $\beta$ ) en deux étapes. A noter que les rendements sont similaires à ceux observés pour **77** et **79** (Schéma 98).

<sup>101</sup> L. Ondi, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714–3718



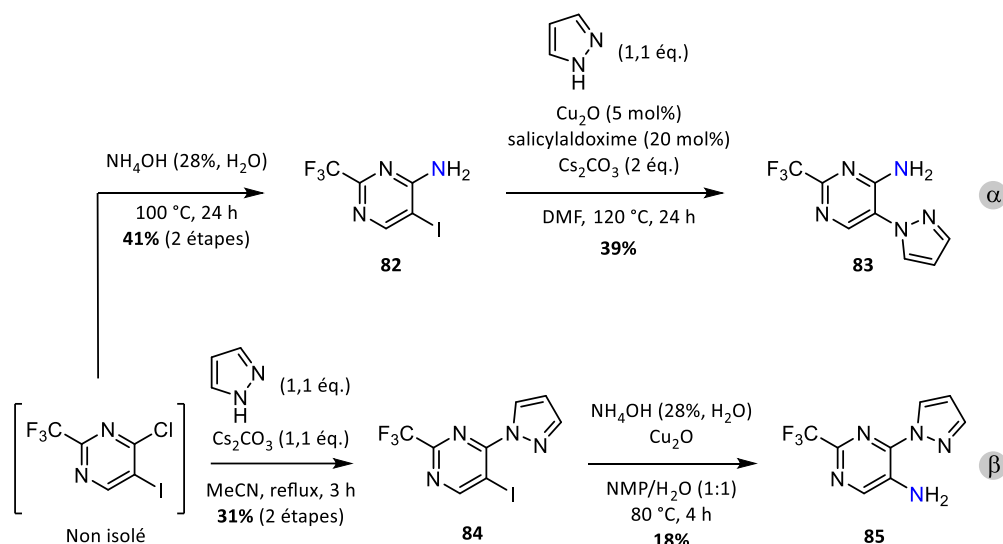


Schéma 98

L'obtention de **88** s'est avérée bien plus difficile puisque nous n'avons pas réussi à introduire l'iode en position 5 de la 6-(trifluorométhyl)-4-(3*H*)-pyrimidinone malgré l'utilisation de NIS, ICl ou du couple KIO<sub>3</sub>/KI en condition acide. Outre l'effet électronique défavorable, la proximité du groupement CF<sub>3</sub> engendre probablement une gêne stérique qui ne permet pas l'introduction d'un atome aussi volumineux que l'iode. Il est en revanche possible d'accéder au produit bromé **87** avec un rendement de 77%, dans les conditions développées par l'équipe de Schlosser<sup>101</sup>, en utilisant du dibrome en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique à 80 °C pendant 2 heures. Finalement, une modification des conditions de couplage a été nécessaire, puisque les conditions habituelles d'introduction du pyrazole ne permettaient pas d'obtenir **88**. Ainsi, une autre méthode développée par l'équipe de Taillefer<sup>102</sup> a été mise à profit pour accéder à **88** avec un faible rendement de 9% (Schéma 99).

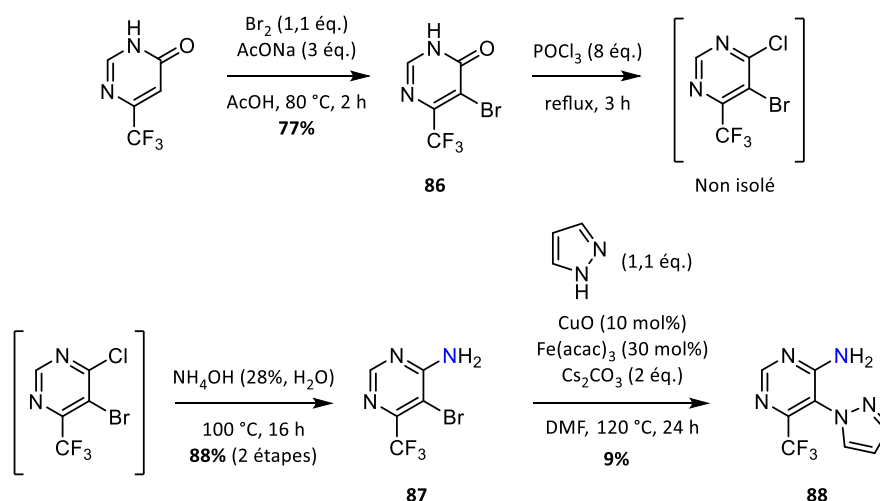


Schéma 99

Il nous a également paru intéressant d'accéder à des précurseurs possédant un groupement électrodonneur pour conforter nos hypothèses. En effet, un tel groupement devrait avoir un effet négatif

<sup>102</sup> M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 934–936

sur la cyclisation puisqu'il enrichirait le noyau. Nous avons donc entrepris la synthèse d'un précurseur possédant un groupement méthoxy sur la position 2 du noyau pyrimidine. Pour ce faire, une première étape d'iodation de la 2-méthoxy-4-aminopyrimidine permet d'accéder à **89**. Finalement, un couplage dans les conditions utilisées pour la synthèse de **88** conduit au bicyclic aminé **90** avec un rendement de 11% (Schéma 100).

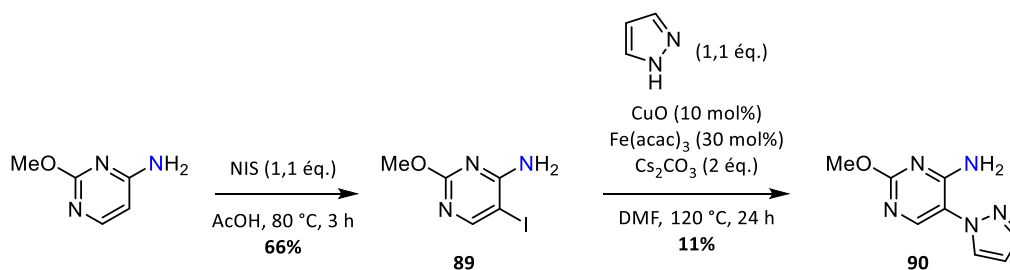


Schéma 100

Malgré les faibles rendements obtenus, nous avons préféré nous concentrer sur l'étape de cyclisation plutôt que sur une optimisation des conditions de couplage. Les quatre précurseurs ainsi obtenus ont été engagés avec le NaH et  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  à température ambiante. Les isomères **83** et **88** ( $\alpha$ ), conduisent aux tricycles **91** et **92** avec des rendements respectifs de 65 et 60%, sans constater d'amélioration malgré l'ajout d'un groupement électroattracteur. En revanche, la présence du groupement trifluorométhyle permet d'obtenir le produit de cyclisation **93**, issu de l'isomère **85** ( $\beta$ ), avec un rendement de 24%, proche de ce qui avait été observé en série pyridine. Finalement, le bicyclic **90** affiche un rendement de cyclisation plus modeste de 29%, très affecté par la présence du motif méthoxy, comme nous l'avions pressenti (Schéma 101).

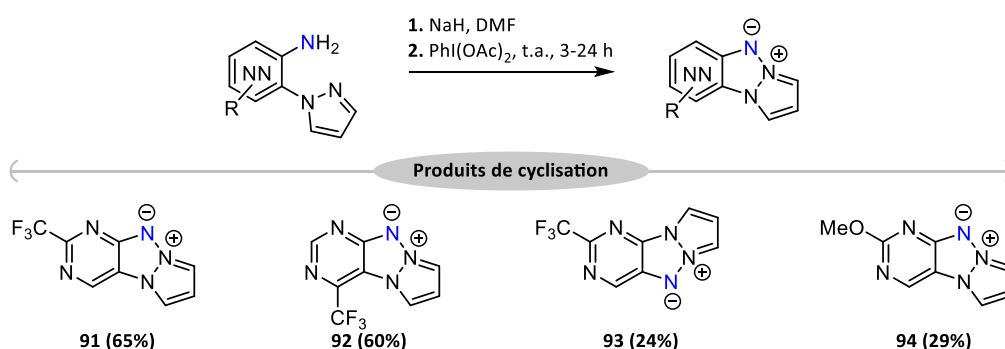


Schéma 101

Ces exemples mettent une fois de plus en évidence la différence de réactivité entre les isomères  $\alpha$  et  $\beta$  et montrent qu'il est encore possible de rendre compatible des substrats en configuration  $\beta$  grâce à l'ajout de groupement électroattracteur. De plus, l'ajout d'un groupement méthoxy permet d'observer l'effet négatif sur la réaction de cyclisation lié à l'enrichissement électronique du noyau central.

Afin de clôturer cette série pyrimidine, nous avons choisi de moduler la partie pyrazolique par l'ajout de divers substituants électrodonneurs et électroattracteurs.

### 3.3.3. Modulation du noyau à 5 chaînons

Tout comme en série pyrazine, nous avons souhaité étudier l'effet des substituants présents sur le pyrazole. Nous avons ainsi réalisé l'insertion des pyrazoles substitués en position 4 par un couplage d'Ullmann. Cette étape s'est avérée délicate puisque nous obtenons les produits méthylés **95** et trifluorométhylés **97** avec des rendements très modestes aux alentours de 30%. De façon surprenante le produit **96** méthoxylé n'est obtenu qu'avec un très faible rendement de 9%, alors que l'on pouvait s'attendre à une réaction facilitée par la présence du groupement mésomère donneur (Schéma 102).

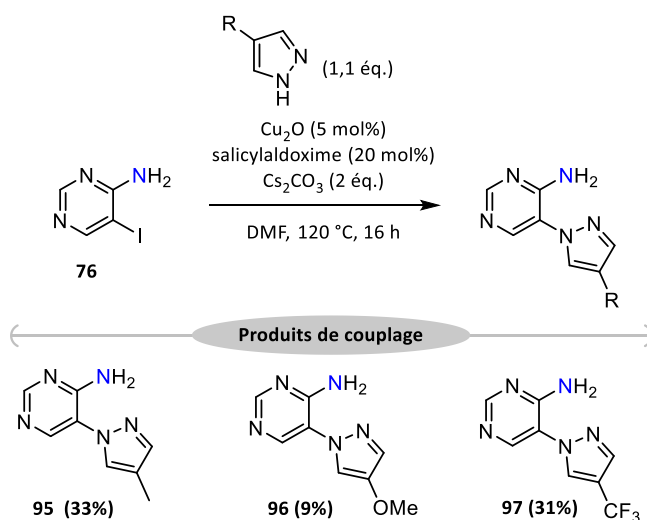


Schéma 102

Ces précurseurs ont ainsi été soumis aux conditions de cyclisation. Une fois de plus, l'addition de groupements inductifs ou mésomères donneurs n'impacte pas le rendement de cyclisation et les tricycles **98** et **99** sont obtenus avec des rendements respectifs de 66 et 59%, similaires à ceux obtenus avec **80** (68%). De même, tel que déjà rencontré, l'addition d'un motif trifluorométhyle engendre une baisse significative de rendement puisque **100** est obtenu avec un rendement de seulement 25% (Schéma 103).

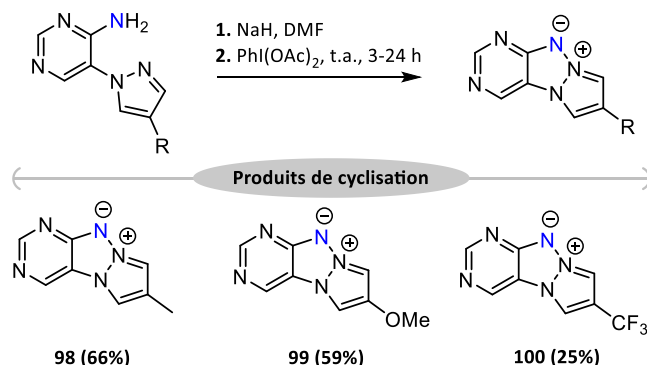


Schéma 103

Il est toutefois important de noter qu'en série pyrimidine il n'est pas nécessaire d'ajouter un groupement électroattracteur pour que le pyrazole trifluorométhylé conduise au produit de cyclisation. Ce résultat nous

conforte dans l'idée que la pyrimidine est un noyau possédant un caractère électrodéficient plus important que la pyrazine.

### 3.3.4. Conclusions en série pyrimidine

Les résultats obtenus en série pyrimidine nous confortent une fois de plus dans les hypothèses que nous avons émises en série pyridine et pyrazine. Il est maintenant clair que la position de l'amine par rapport à l'azote intracyclique est primordiale au vu de la différence significative de réactivité entre les isomères **77**, **83** ( $\alpha$ ) et **79**, **85** ( $\beta$ ). La série pyrimidine permet de mettre une nouvelle fois en évidence un élément pouvant expliquer la réactivité des différents précurseurs. Selon notre hypothèse, plus un noyau sera électrodéficient et plus les intermédiaires seront stabilisés, menant ainsi à de meilleurs rendements. Afin d'évaluer cette électrodéficiency nous avons mesuré le déplacement chimique en RMN<sup>1</sup>H des différentes amines dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>, comme nous l'avons fait en série pyrazine (Schéma 104).

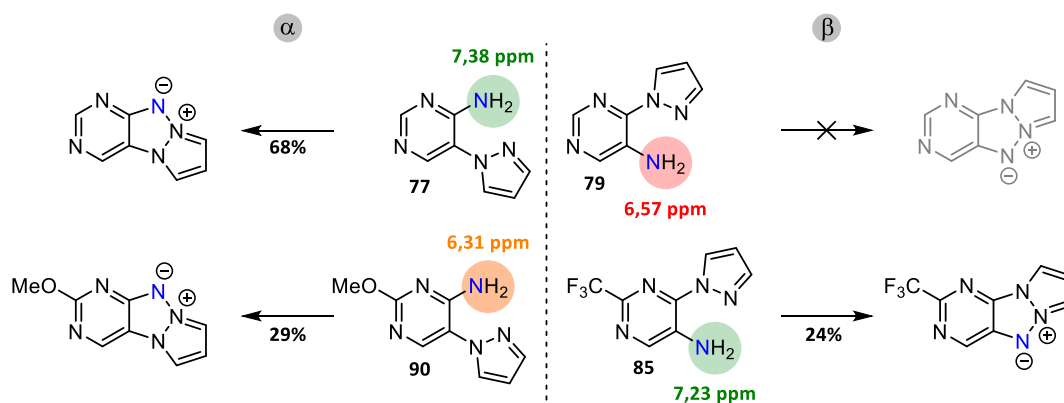


Schéma 104

La comparaison des déplacements chimiques montre une différence notable entre les isomères. Sur les isomères  $\alpha$ , l'ajout d'un groupement méthoxy entraîne une chute du déplacement chimique de l'amine **90** de plus d'1 ppm par rapport à **77**, ce qui se traduit par une baisse du rendement. Concernant les isomères  $\beta$ , l'ajout d'un groupement trifluorométhyle permet d'observer une nette augmentation du déplacement chimique de l'amine, passant de 6,57 pour **79** à 7,23 ppm pour **85**, rendant ainsi possible la cyclisation.

De plus, le fait que **90** présente un déplacement chimique plus faible que **79**, mais conduise tout de même au produit de cyclisation, semble montrer une fois de plus, l'importance de la proximité de l'azote intracyclique.

### 3.4. Série uracile et pyridazine

Afin de généraliser cette nouvelle méthode, nous avons également réalisé la synthèse de 2 précurseurs en série uracile et pyridazine, qui n'ont à ce jour jamais été incorporés dans des systèmes tricycliques contenant un noyau triazapentalène.

#### 3.4.1. Série uracile

La synthèse des précurseurs azoturé **38'** et nitré **39'** avait déjà été réalisée par Coralie Nyffenegger lors de sa thèse. Cependant les essais de cyclisation par thermolyse du motif azoture n'avaient conduit qu'à de la dégradation tandis que la réduction des groupements nitrés s'était soldée par la génération de sous-produits résultant de la réaction d'intermédiaires réactionnels avec l'agent réducteur (Schéma 105).

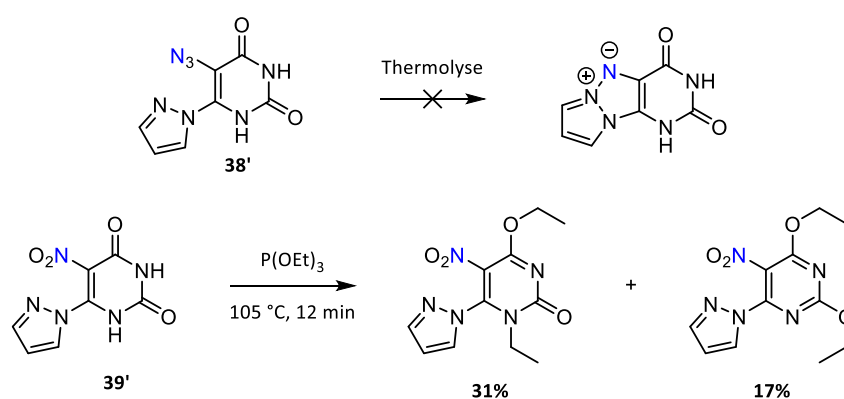


Schéma 105

Pour éviter ces inconvénients, sachant, de surcroît, que la présence de NH libre pourrait interférer avec notre méthodologie, nous avons entrepris la synthèse d'analogues méthylés à partir de l'acide 1,3-diméthylbarbiturique. La première étape consiste à réaliser une chloration avec  $\text{POCl}_3$  à reflux qui se traduit par l'obtention de **101**, après une heure, avec un bon rendement de 74% (Schéma 106).

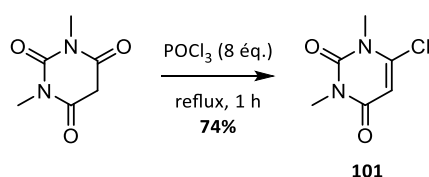


Schéma 106

Avec cet intermédiaire chloré en main, il a été possible de suivre la même voie de synthèse qui avait été employée pour la synthèse de **39'**. Une nitration de la position 5 avec un mélange  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HNO}_3$  à basse température permet d'accéder à l'intermédiaire nitré qui s'avère être relativement instable. Le produit nitré a donc été directement engagé dans l'étape d'introduction du pyrazole dans les conditions classiques à reflux de l'acétonitrile pendant 1 heure pour conduire à **102** avec un rendement de 26% sur 2 étapes (Schéma 107).

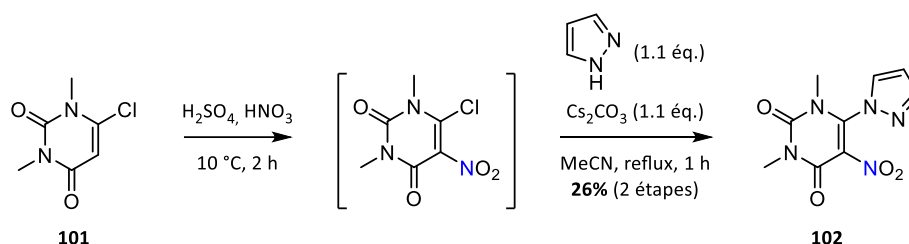


Schéma 107

Finalement, la réduction du groupement nitro en présence de poudre de fer dans l'acide acétique permet d'obtenir le bicyclic aminé **103** avec un rendement de 34%. Cependant, même l'utilisation de conditions douces n'a pas permis l'accès au tricycle d'intérêt, seule la dégradation du produit de départ ayant été observée. Nous pensons que la position en  $\beta$  de l'amine et l'électrodéficiency moins importante du cycle uracile sont probablement responsables de cet échec (Schéma 108).

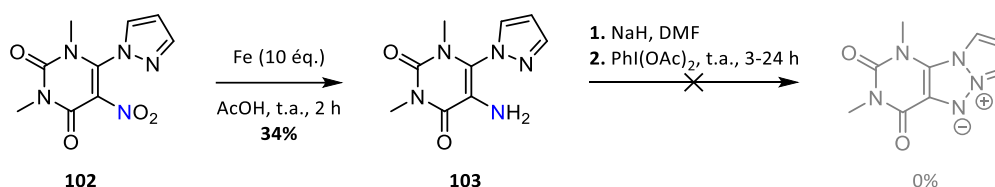


Schéma 108

Au vu des résultats obtenus *via* ces 3 méthodes, nous ne nous sommes pas plus attardés sur cet hétérocycle qui semble peu compatible pour la synthèse de triazapentalène.

### 3.4.2. Série pyridazine

Pour finaliser la portée et les limites de notre nouvelle méthode aux diazines, nous nous sommes tournés vers la pyridazine qui n'a, à ce jour, jamais été incorporée dans des systèmes tricycliques possédant un noyau triazapentalène.

Afin de faciliter la synthèse du précurseur dans cette série nous avons décidé d'utiliser un produit commercial, proche de celui qui avait été utilisé en série pyrazine pour la synthèse de **59**. La 3-chloro-6-(trifluorométhyle)pyridazine commerciale permettrait ainsi une synthèse rapide du bicyclic en 3 étapes (Schéma 109).

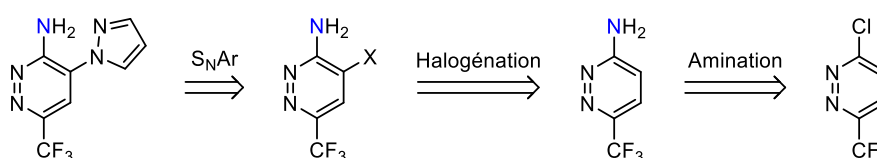


Schéma 109

La première étape d'amination se fait dans les conditions classiques avec une solution d'ammoniaque à 28% en masse, permettant ainsi l'accès à **104** avec un très bon rendement de 83%. Nous avons essayé de

réaliser la chloration selon des conditions décrites dans la littérature avec NCS à 70 °C dans l'acétonitrile pendant 24 heures.<sup>103</sup> Cependant nous n'obtenons le produit souhaité qu'avec un très faible rendement de 9% et beaucoup d'autres sous-produits non identifiés. Une bromation<sup>104</sup> en présence de Br<sub>2</sub> et de NaHCO<sub>3</sub> dans le méthanol permet toutefois d'obtenir le produit bromé **105** avec un rendement correct de 51%. Finalement, le brome semble être une bonne alternative au chlore pour l'introduction du pyrazole puisque nous obtenons le bicyclic aminé **106** avec un bon rendement de 65%, similaire à ce qui avait été obtenu en série pyrazine avec un chlore (Schéma 110).

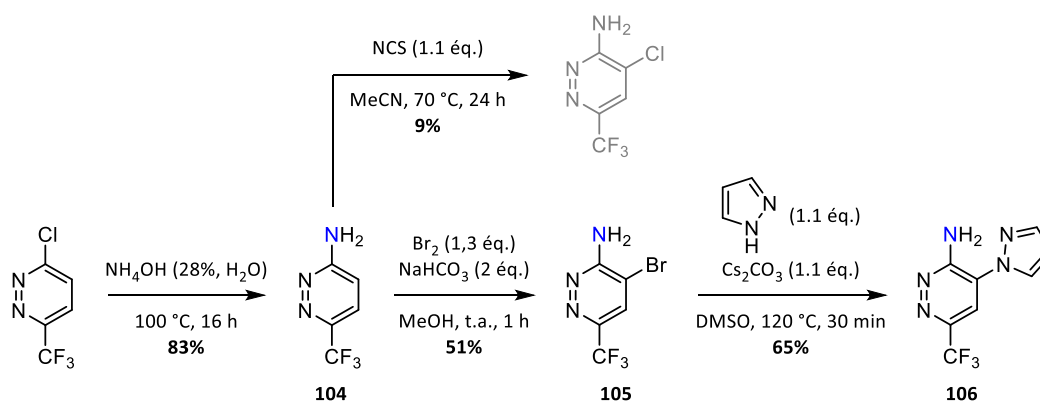


Schéma 110

Finalement le traitement du bicyclic **106**, dans les conditions usuelles de cyclisation, a permis d'accéder au tricyclic **107** avec un bon rendement de 56%. Nous observons également la formation d'un sous-produit, qui n'apparaît que lors de la concentration du milieu réactionnel à l'évaporateur rotatif après extraction dans le DCM. Les analyses MS et RMN<sup>1</sup>H de ce sous-produit correspondent à une chloration de **107** en position 3 ou 5 de la partie pyrazole à hauteur de 9%. Etant donné qu'aucune source de chlore, à l'exception du solvant d'extraction, n'a été introduite dans le milieu, nous pensons que c'est le DCM qui serait à l'origine de cette transformation. En effet, en utilisant l'AcOEt comme solvant d'extraction, nous n'observons plus l'apparition du sous-produit, ce qui permet d'obtenir **107** avec un meilleur rendement de 65% (Schéma 111).

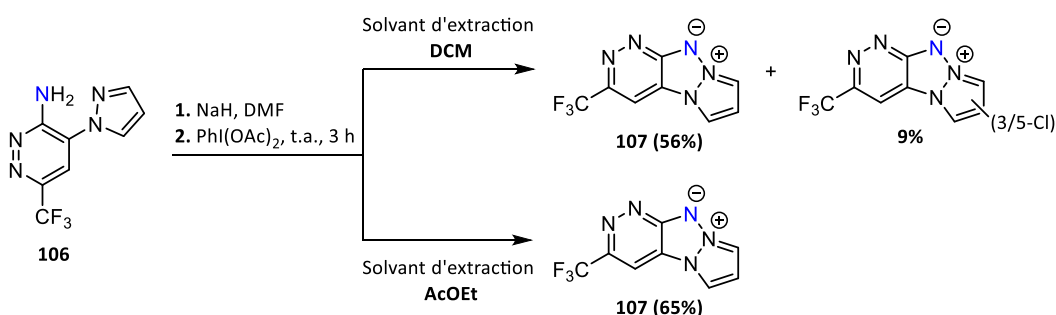


Schéma 111

<sup>103</sup> M. F. L. De Bruyn, G. J. MacDonald, L. E. J. Kennis, X. J. M. Langlois, F. A. M. Van Den Keybus, Y. E. M. Van Roosbroeck, **2015**, US8940743

<sup>104</sup> I. Fritzson, D. Liberg, S. East, C. Mackinnon, N. Prevost, **2014**, WO2014184234A1, *Chem. Abstr.* 161,769672

Bien que nous ayons toujours utilisé le DCM comme solvant d'extraction pour tous les autres triazapentalènes, nous n'avons jamais observé l'apparition d'un tel sous-produit. Il est possible que l'iode hypervalent encore présent dans le milieu puisse réagir avec le DCM afin de conduire à un dérivé iodé et chloré potentiellement électrophile. Ce dernier pourrait ainsi réagir avec le pyrazole dont les positions 3 et 5 sont relativement nucléophiles. En outre, l'équipe de Du<sup>105</sup> a récemment rapporté l'utilisation de  $\text{PhICl}_2$  pour une réaction d'halolactonisation intramoléculaire. Les auteurs proposent tout d'abord une attaque sur l'iode qui mènerait à la formation de l'intermédiaire oxonium **A** et la libération d'un ion chlorure. La déméthylation de **A** permettrait d'accéder à la lactone **B**, qui après élimination réductrice, conduirait à l'entité chlorée correspondante (Schéma 112).

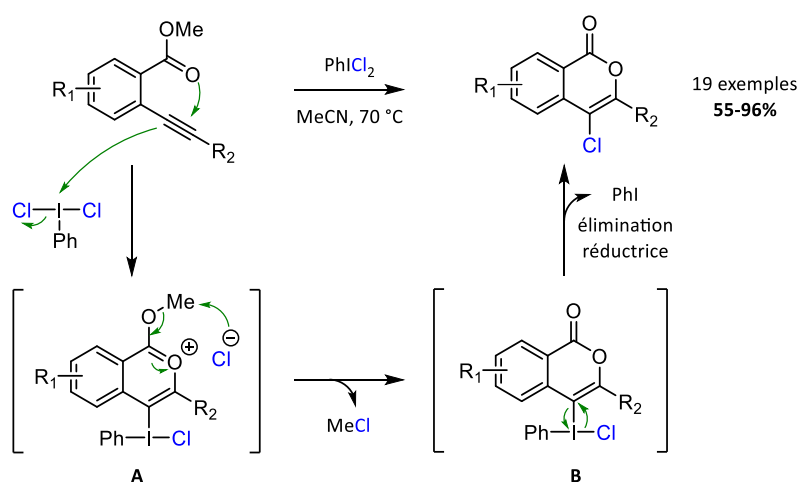


Schéma 112

Nous supposons alors qu'une espèce analogue à  $\text{PhICl}_2$  se forme dans le milieu par ajout de DCM, ce qui expliquerait la formation du sous-produit *via* un mécanisme similaire.

### 3.4.3. Conclusion en série uracile et pyridazine

Les précédents échecs d'obtention de triazapentalène accolé au noyau uracile *via* les méthodes nitro et azoture nous ont mené à tester la cyclisation par la nouvelle voie amine. Malgré l'obtention relativement aisée du bicyclic **103**, nous n'avons pas observé la formation du tricycle désiré. Ce nouvel échec peut s'expliquer par la position  $\beta$  de l'amine et également par l'appauvrissement électronique moins important du noyau uracile, suggéré par le très faible déplacement chimique de l'amine à 4,08 ppm dans le  $\text{DMSO-}d_6$ . Il aurait alors été intéressant de synthétiser un isomère  $\alpha$  pour observer l'effet sur la réactivité de l'amine l'amine. Nous avons cependant préféré nous concentrer sur la réactivité des pyridazines qui était inexplorée à ce jour et qui a permis d'obtenir le premier triazapentalène fusionné à ce noyau avec un très bon rendement de 65%. Ce rendement est en accord avec le déplacement chimique du précurseur aminé **106** mesuré à 8,02 ppm dans le  $\text{DMSO-}d_6$  (Schéma 113).

<sup>105</sup> L. Xing, Y. Zhang, B. Li, Y. Du, *Org. Lett.* **2019**, 1989-1993



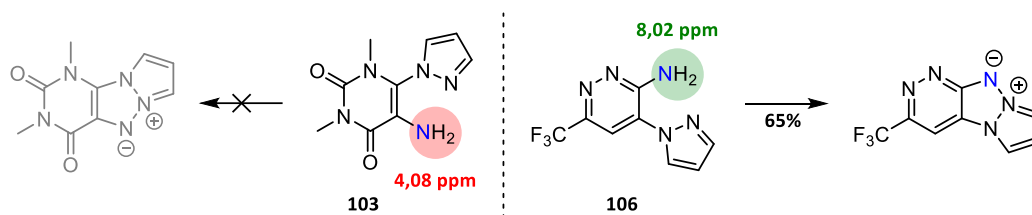


Schéma 113

#### 4. Mécanisme de cyclisation

Tous les éléments de réponse, obtenus au fil de ces expériences, nous ont menés à proposer plusieurs mécanismes pour cette cyclisation (Schéma 114).

Nous avons tout d'abord exclu la possibilité d'un mécanisme radicalaire en réalisant la réaction en présence de 2 équivalents de TEMPO, ce qui n'a pas altéré le rendement de la réaction.

Il est également important de noter que la quasi-totalité des travaux faisant intervenir des amines hétéroaromatiques en présence d'iode hypervalent pour la réalisation de CH-amination se fait en l'absence totale de base.<sup>86,87,88</sup> Les rares publications<sup>90,93</sup> traitant de formation de liaisons N-N par cette approche montrent la nécessité d'utiliser une base forte (LiH) pour quelques substrats, ce qui nous laisse à penser que cette première étape de déprotonation permettant la formation de l'amidure **A** est cruciale dans notre cas.

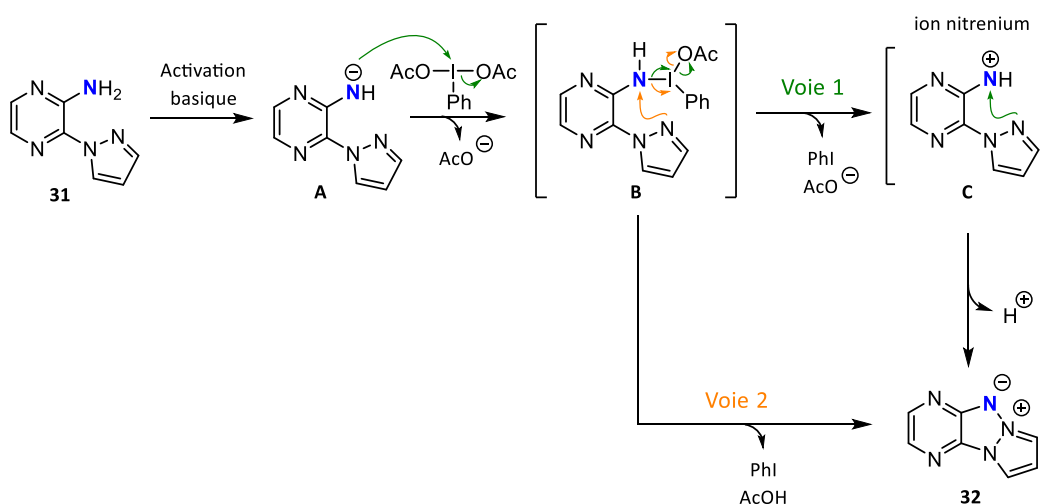


Schéma 114

En effet, les amines présentes sur des hétérocycles appauvris en électron sont connues pour être beaucoup moins nucléophiles que leurs analogues arylés et le déplacement chimique de celles-ci a permis d'évaluer leur appauvrissement électronique. De ce fait, la formation de l'intermédiaire **B** directement depuis **31** ne semble pas favorisée, ce qui pourrait expliquer le faible rendement obtenu durant l'optimisation en l'absence de base. De plus, ces mêmes amines semblent présenter un fort caractère acide qui facilite la formation de **A**, indiquée par un fort changement de couleur du milieu réactionnel après

l'ajout de base. La cinétique de la réaction semble également très dépendante de la force de la base puisque 24 heures sont nécessaires avec l'hydroxyde de sodium pour observer une conversion totale, contre 6 heures en présence d'hydrure de sodium.

Le reste du mécanisme est quant à lui similaire à ceux proposés dans la littérature. Tout d'abord, l'amidure **A** réagirait avec le diacétoxyiodobenzène pour former l'aminiodane **B**. Deux voies sont alors possibles pour la suite. La **voie 1** propose un mécanisme en 2 étapes impliquant la formation d'un cation nitrénium **C**, décrit dans la littérature, par départ spontané de l'iode ainsi réduit en iodobenzène.<sup>79,90</sup> Cependant, dans notre cas, nous pensons que la formation et la stabilité d'une telle espèce est fortement défavorisée par l'azine pauvre en électron. En effet, l'équipe de Mal<sup>106</sup> a récemment décrit la création de liaison C-C à partir d'arylsulfonamides, par conversion d'un nitrénium en carbocation, grâce à un phényle substitué par des groupements électrodonneurs pouvant stabiliser le cation intermédiaire. Les auteurs insistent également sur le fait que la présence de substituants électroattracteurs (NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>), non favorables à la formation de cation sur le cycle, inhibe toute réaction. Par analogie, nous pouvons alors supposer qu'un tel nitrénium sur une pyrazine est fortement défavorable (Schéma 115). En outre, dans notre cas, l'ajout de groupements électroattracteurs sur l'azine permet d'accéder à de meilleurs rendements, ce qui est contradictoire avec l'analogie précédente, il est donc nécessaire d'envisager un autre mécanisme permettant de rationaliser ces observations.

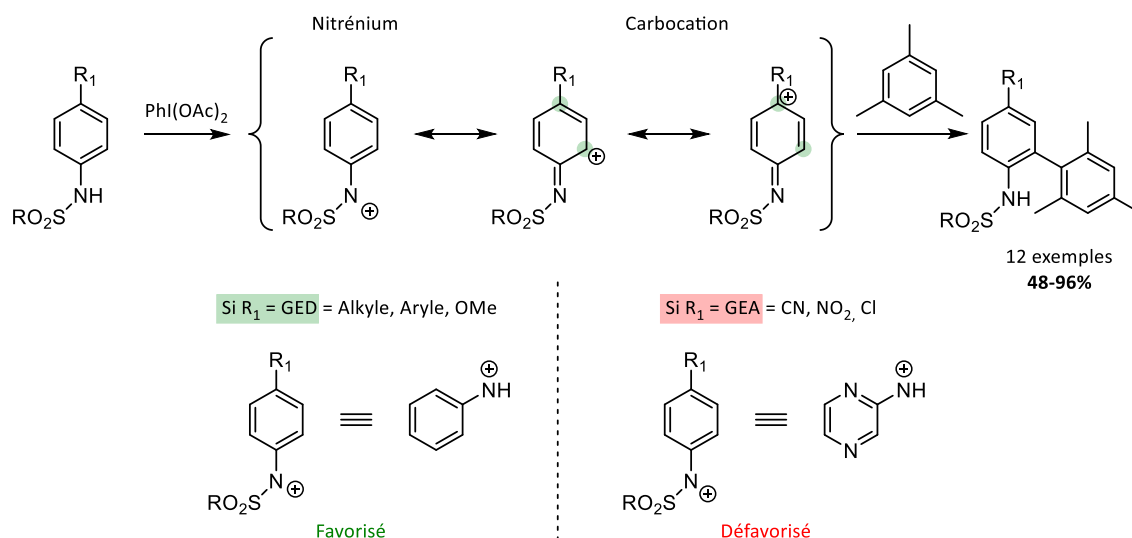


Schéma 115

Ainsi, la **voie 2** propose un mécanisme concerté, par attaque directe du pyrazole sur l'aminiodane intermédiaire **B**. Nous pensons que cette attaque est favorisée par la présence de l'azine qui rendrait l'azote lié à l'iode encore plus électrophile.

Bien qu'il soit difficile de conclure quant au mécanisme effectivement mis en jeu lors de cette cyclisation, nous pensons que la **voie 2** reste la plus favorable compte tenu des hypothèses précédentes.

<sup>106</sup> A. Bal, S. Maiti, P. Mal, *ChemistrySelect* **2019**, 4, 7010–7014

## 5. Conclusion

Nous avons, au cours de ce travail, développé une nouvelle méthode d'accès aux triazapentalènes tricycliques polyazotés à température ambiante *via* l'utilisation d'amines comme source d'azote électrophile en présence d'iode hypervalent (Schéma 116).

Cette nouvelle voie, conduisant à la création d'une liaison N-N à température ambiante, permet de s'affranchir des conditions drastiques de thermolyse indispensables à partir de précurseurs nitrés ou d'azotures. La présence de l'amine rend également possible la fonctionnalisation de l'hétérocycle et permet l'obtention de composés originaux et inaccessibles avec les méthodes actuelles. Cette méthode a été appliquée à une vaste gamme d'hétérocycles polyazotés et substitués avec des rendements compris entre 24 et 74%. Cette nouvelle stratégie nécessite l'emploi d'hétérocycles fortement appauvris en électrons et l'utilisation de partenaires relativement nucléophiles.

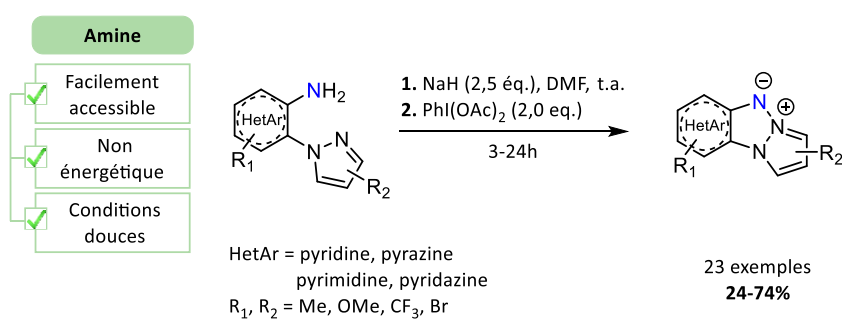


Schéma 116

Tous ces résultats nous mènent à penser que la réactivité de chaque hétérocycle est fonction de son électrodéficiency propre. Cette tendance semble en accord avec divers classements<sup>107,108</sup> qui ont été réalisés sur la réactivité des haloazines lors de la réaction de substitution nucléophile aromatique, reflétant ainsi leur appauvrissement électronique respectif. Ainsi, comme nous l'avons observé, ce sont les hétérocycles les plus naturellement appauvris en électrons qui ont conduit aux meilleurs rendements de cyclisation (Schéma 117).

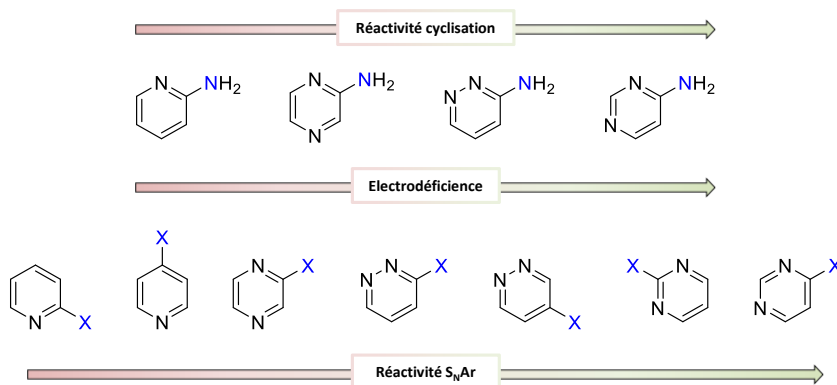


Schéma 117

<sup>107</sup> H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1523–1541

<sup>108</sup> J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**

Finalement, cette méthode remplit tous les objectifs que nous nous étions fixés précédemment, à savoir l'utilisation de conditions douces à partir de précurseurs stables et facilement accessibles pour pouvoir être appliquée à la synthèse de molécules énergétiques.

## Chapitre 4 – Propriétés photophysiques

Comme nous l'avons précisé dans le premier chapitre (§ 2.3, p. 60), les triazapentalènes ainsi que les dérivés tricycliques polyazotés présentent des propriétés de fluorescence intéressantes. De ce fait, les caractéristiques photophysiques des nouveaux composés obtenus ont pu être mesurées et sont présentées dans ce chapitre.

### 1. Brève introduction à la fluorescence

Cette introduction se veut intentionnellement concise et ne traitera que des propriétés fondamentales liées à la fluorescence qui ont fait l'objet d'une attention particulière au cours de ces travaux.

#### 1.1. Diagramme de Jablonski

Afin de comprendre les processus mis en jeu pour expliquer les différents phénomènes photophysiques, dont fait partie la fluorescence, un diagramme éponyme a été proposé par Alexander Jabłoński en 1935.<sup>109</sup> Une version volontairement simplifiée de ce diagramme est proposée ci-après (Figure 6). Ce diagramme permet de mettre clairement en évidence les différentes configurations électroniques d'une molécule, les états d'excitation que celle-ci peut adopter et les processus possibles pour son retour à l'état fondamental (ici seuls les états  $S_0$ ,  $S_1$  et  $S_2$  sont représentés).

Une excitation extérieure, d'énergie suffisante, permet de faire passer un électron d'une molécule d'un état fondamental ( $S_0$ ) à un état excité. Une première transition est alors possible par reversion énergétique interne, ce qui permet à un électron de haute énergie ( $S_2$ ) de passer à un état de plus basse énergie ( $S_1$ ). Plusieurs voies sont alors possibles pour le retour de l'électron à l'état fondamental. Une première voie consiste en une simple dissipation d'énergie par un mécanisme de relaxation non radiative permettant le retour à l'état fondamental  $S_0$ . Dans le deuxième cas, l'excès d'énergie est libéré sous forme de photons dont la longueur d'onde est directement proportionnelle à l'énergie séparant le niveau excité du niveau fondamental. C'est le phénomène de fluorescence. D'autres processus, tels que la phosphorescence, sont également possibles pour le retour à l'état fondamental de certaines molécules, mais nous ne nous attarderons pas plus sur ce point étant donné que les molécules qui nous intéressent font appel à un processus de fluorescence.

<sup>109</sup> A. Jabłoński, *Z. Für Phys.* **1935**, 94, 38–46

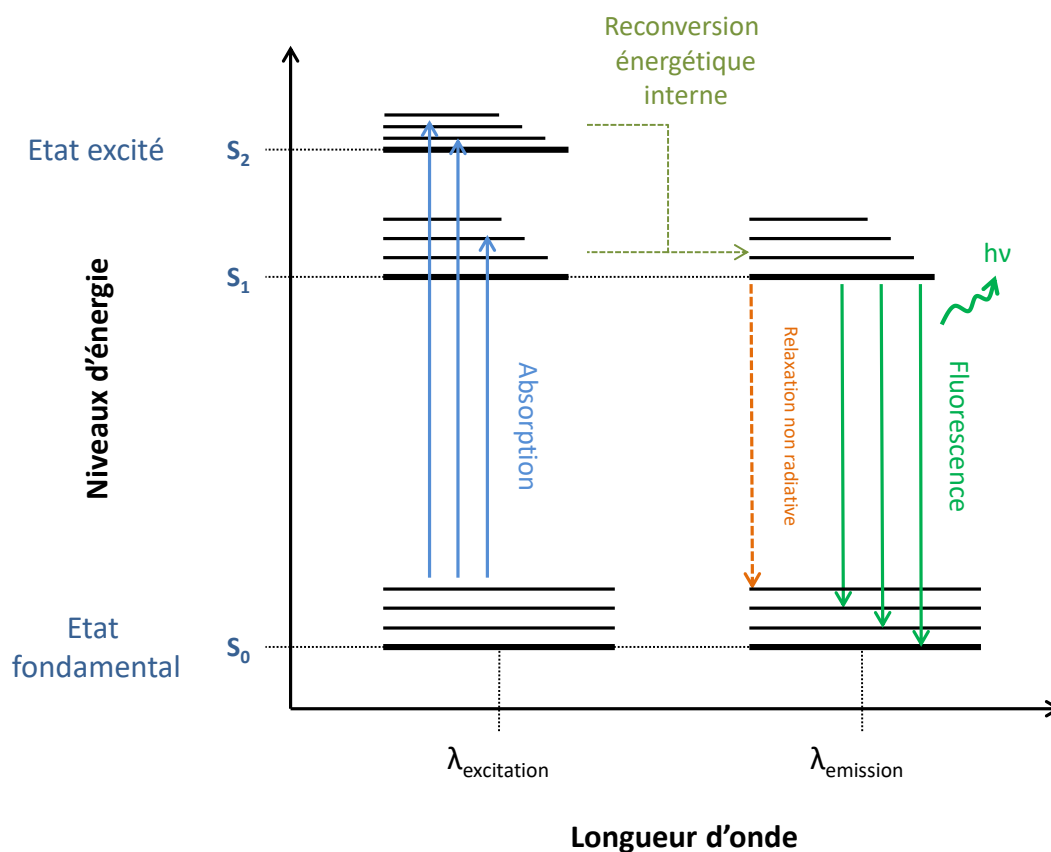


Figure 6

Comme précisé précédemment, les longueurs d'onde d'excitation ( $\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ ) et d'émission ( $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ ) maximales sont directement liées à l'écart d'énergie entre l'état fondamental et les états excités par la relation :

$$\lambda = \frac{hc}{E}$$

$c$  : vitesse de la lumière dans le vide,  $h$  : constante de Planck

Etant donné les pertes d'énergie qu'il existe par les processus non radiatifs, l'énergie des photons émis sera toujours plus faible que l'énergie des photons ayant causé l'excitation, ce qui impliquera donc que  $\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$  sera supérieure à  $\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ , quelle que soit la molécule.

## 1.2. Déplacement de Stokes

Le déplacement de Stokes ( $\Delta$  Stokes) correspond à la différence entre les maximums des longueurs d'onde d'excitation et d'émission. Tout comme la longueur d'onde, il est exprimé en nanomètre (nm). La superposition des spectres d'émission et d'excitation permet de mettre en évidence ce déplacement (Figure 7).

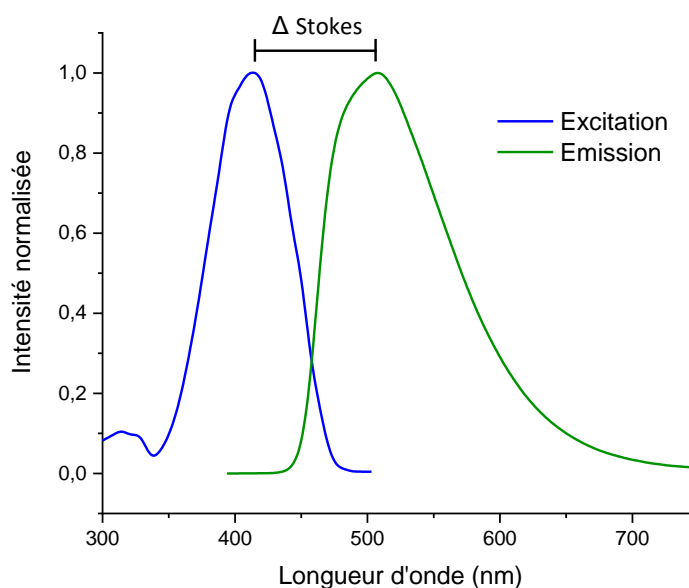


Figure 7

Le déplacement de Stokes, propre à chaque molécule fluorescente, constitue un paramètre important à prendre en compte pour le développement de fluorophores.

### 1.3. Absorption

L'absorption correspond à la capacité d'une molécule à absorber de l'énergie avant de la réémettre par le biais de processus radiatifs ou non-radiatifs. Expérimentalement, cette absorption est caractérisée par l'absorbance  $A(\lambda)$ , à une longueur d'onde bien établie, et peut-être mesurée *via* la relation de Beer-Lambert :

$$A(\lambda) = \varepsilon \cdot l \cdot C$$

$\varepsilon$  : coefficient d'extinction molaire (exprimé en  $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ );  $l$  : trajet optique (exprimé en cm) et  $C$  : concentration (exprimée en  $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ).

L'absorbance, dépendante de la concentration dans un solvant donné, trouve son maximum pour une longueur d'onde notée  $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$  généralement égale ou très proche de  $\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ . Par conséquent, le maximum d'absorbance, qui se trouve pour la longueur d'onde où la molécule est capable d'absorber le plus d'énergie ( $\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ ), correspond bien à la longueur d'onde où l'excitation de la molécule est maximale ( $\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ ).

### 1.4. Le rendement quantique

Le rendement quantique d'une molécule, généralement noté  $\phi_F$ , correspond au rapport entre le nombre de photons émis et le nombre de photons absorbés par unité de temps. La valeur maximale de ce paramètre est égale à 1 et reflète l'efficacité avec laquelle une molécule est capable de retransmettre les photons absorbés.

Il existe deux méthodes permettant d'évaluer le rendement quantique : la méthode absolue et la méthode relative. Pour l'évaluation des rendements quantiques de nos molécules, nous avons employé la méthode relative comparative. Cette dernière, qui a été proposée par l'équipe de Williams en 1983, nécessite l'utilisation d'une référence dont le rendement quantique est déjà connu.<sup>110</sup> Le rendement quantique est alors calculé grâce à la relation suivante :

$$\phi_{\text{échant}} = \phi_{\text{réf}} \times (I_{\text{échant}} / I_{\text{réf}}) \times (A_{\text{réf}} / A_{\text{échant}}) \times (n_{\text{réf}} / n_{\text{standard}})^2$$

**I** : aire sous le spectre d'émission, **A** : absorbance (dans la gamme 0.01 – 0.1 AU) et **n** : l'indice de réfraction du solvant utilisé (à 25 °C)

La comparaison des pentes obtenues en traçant l'aire sous la courbe du spectre émission en fonction de l'absorbance de l'espèce à la longueur d'onde utilisée pour réaliser le spectre d'émission permet d'obtenir une valeur très précise du rendement quantique de la molécule analysée. Elle nécessite cependant un temps plus important de mise en œuvre étant donné que plusieurs dilutions doivent être effectuées afin d'avoir une valeur précise du rendement quantique.

### 1.5. La brillance

La brillance, notée **B**, est un paramètre qui permet d'évaluer l'intensité de la fluorescence d'un composé. Elle est définie par le produit du coefficient d'extinction molaire et du rendement quantique :

$$B = \epsilon \cdot \phi$$

### 1.6. Méthode et référence utilisées

Les appareils et méthodes utilisés pour réaliser les mesures des différents paramètres présentés précédemment sont décrits dans la partie « informations générales », en introduction de la partie expérimentale. Les spectres (absorbance, excitation et émission), ainsi que les valeurs de tous les paramètres photophysiques mesurés sont également disponibles dans la partie expérimentale à la suite des données spectrales et physico-chimiques des molécules correspondantes.

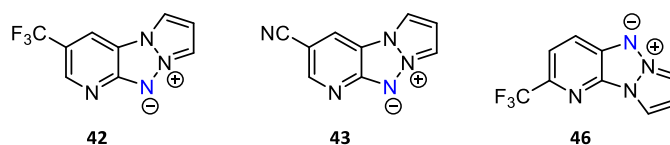
<sup>110</sup> A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, *108*, 1067–1071



## 2. Mesures photophysiques

### 2.1. En série pyridine

Les triazapentalènes en série pyridine sont caractérisés par des longueurs d'onde d'absorption et d'émission similaires, respectivement aux alentours de 400 et 440 nm, sans être influencées par la nature du substituant ou par l'isomérie que présentent **42** et **46** (Tableau 10, entrées 1 et 3). En conséquence les déplacements de Stokes restent modérés avec une valeur proche de 40 nm. Les rendements quantiques sont quant à eux plutôt faibles et la présence du nitrile permet d'accéder à un maximum de 9,3% pour **43** (entrée 2). Malgré tout, la série pyridine offre de bons coefficients d'extinctions molaires aux alentours de 20000 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup> ce qui se traduit par des brillances qui restent toutefois modestes.

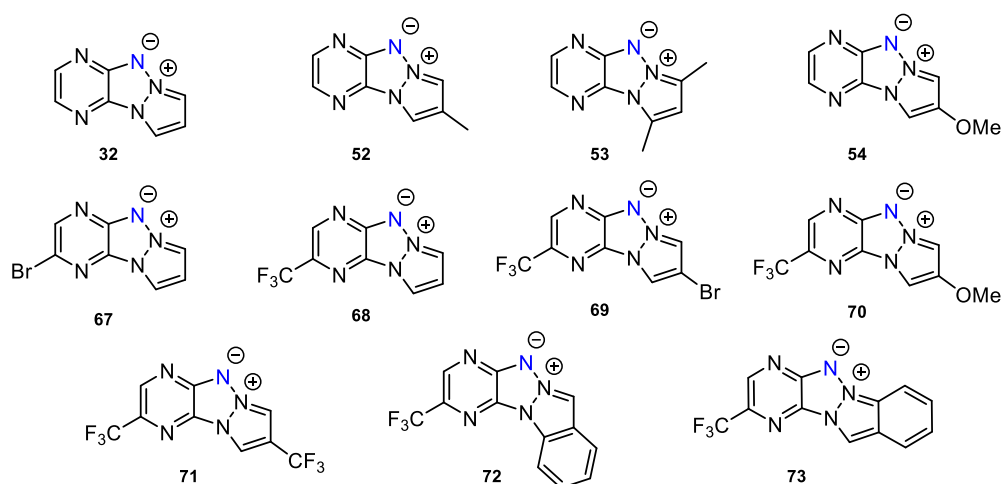


Entrée	Pdt.	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\phi_F$ (%)	$\Delta$ Stokes (nm)	B
1	<b>42</b>	395	395	436	22400	3,7	41	830
2	<b>43</b>	396	396	438	18300	9,3	42	1700
3	<b>46</b>	394	395	444	15800	2,8	49	440

Tableau 10

### 2.2. En série pyrazine

Les triazapentalènes en série pyrazine se démarquent par un déplacement de Stokes très élevé aux alentours de 80 nm et pouvant atteindre 127 nm avec le composé **70** (Tableau 11, entrée 8). Le noyau pyrazine présente un faible effet bathochrome, avec des longueurs d'onde d'absorption aux alentours de 420 nm, contre 400 nm en série pyridine. Ces particularités permettent d'accéder à des fluorophores dont la longueur d'émission est comprise entre 500 et 530 nm, bien supérieure à celles obtenues en série pyridine. Les rendements quantiques sont, quant à eux, très dépendants des substituants portés sur le pyrazole et la pyrazine, puisque le meilleur rendement quantique de 47% obtenus pour **71** (entrée 9) est totalement inhibé par le remplacement du motif trifluorométhyle par un groupement méthoxy (entrée 8). Dans l'ensemble, les coefficients d'extinction molaires restent corrects, mais toujours en deçà de ceux obtenus en série pyridine, à l'exception du tétracycle coudé **72** (entrée 10) qui affiche un  $\epsilon$  bien supérieur de 21000 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.



Entrée	Pdt.	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\phi_F$ (%)	$\Delta$ Stokes (nm)	B
1	<b>32</b>	415	415	495	12000	41,0	80	4900
2	<b>52</b>	416	415	507	12100	29,1	92	3500
3	<b>53</b>	424	422	529	8900	9,6	107	850
4	<b>54</b>	410	410	512	7100	8,4	102	600
5	<b>67</b>	434	434	518	13200	22,8	84	3000
6	<b>68</b>	415	415	516	6700	12,5	101	830
7	<b>69</b>	413	412	507	13800	21,0	95	3000
8	<b>70</b>	411	411	536	13600	1,3	127	1800
9	<b>71</b>	412	412	489	9100	47,0	77	4300
10	<b>72</b>	422	420	499	21300	10,7	79	2100
11	<b>73</b>	493	493	621	13400	0,8	128	100

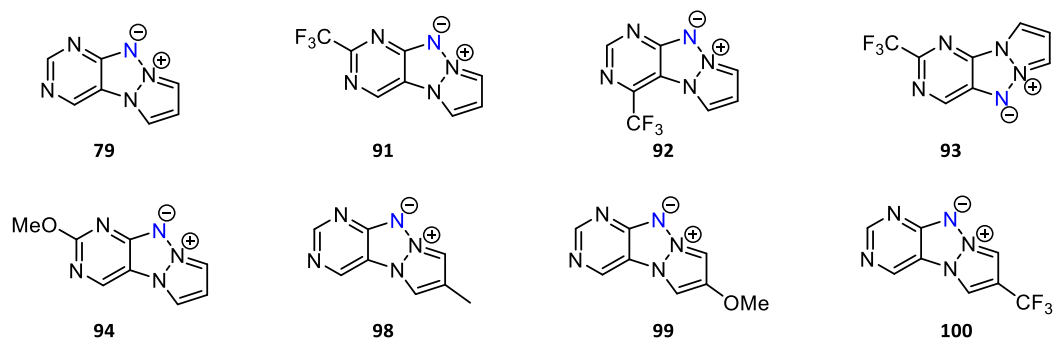
Tableau 11

Le tétracycle linéaire **73** (entrée 11) se distingue des autres composés puisqu'il possède une longueur d'onde d'émission de 621 nm et affiche un très grand déplacement de Stokes de 128 nm. Malgré ces propriétés exceptionnelles, le composé ne présente pas de propriétés de fluorescence intéressantes puisque le rendement quantique s'avère quasiment inexistant (0,8%).

### 2.3. En série pyrimidine

Les tricycles de cette série affichent des propriétés de fluorescence assez disparates. Il est possible de distinguer deux catégories. Une première, constituée de la pyrimidine simple **79** (Tableau 12, entrée 1) et des analogues substitués sur la partie pyrazole **98-100** (entrées 6-8) qui sont caractérisés par de faibles longueurs d'ondes d'absorption et d'émission, respectivement aux alentours de 360 et 430 nm, et des

déplacements de Stokes modérés proches de 70 nm. Les rendements quantiques sont quant à eux très faibles, voire inexistants, étant donné que le maximum est atteint pour **79** avec 2,1%.



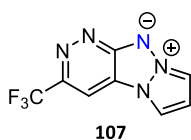
Entrée	Pdt.	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_F$ (%)	$\Delta$ Stokes (nm)	B
1	<b>79</b>	364	365	428	8600	2,1	63	180
2	<b>91</b>	371	371	452	3900	28,3	81	1100
3	<b>92</b>	382	383	476	11800	13,2	93	1500
4	<b>93</b>	396	396	470	7900	23,4	74	1850
5	<b>94</b>	353	353	421	12900	0,75	68	1000
6	<b>98</b>	364	366	434	7900	1,14	68	90
7	<b>99</b>	360	363	439	10300	0,42	76	40
8	<b>100</b>	360	361	410	13300	0,23	49	30

Tableau 12

En revanche, la deuxième catégorie qui est constituée des analogues **91-93** (entrées 2-4), met en évidence l'importance de la position du groupement trifluorométhyle sur les propriétés de fluorescence (entrée 2-4 vs entrée 8). Un léger effet bathochrome est constaté pour ces 3 composés ainsi qu'une très nette augmentation des rendements quantiques passant d'un maximum de 2% (entrée 1) pour la première catégorie à plus de 28% (entrée 2) pour la deuxième catégorie. Cette tendance, apportée par l'ajout du groupement trifluorométhyle directement sur la diazine et qui avait été observée en série pyrazine, semble se confirmer en série pyrimidine.

## 2.4. En série pyridazine

Seul exemple de sa série, ce composé se caractérise par des longueurs d'ondes d'absorbance et d'émission similaires à celles obtenues en série pyrazine. Il jouit d'un excellent déplacement de Stokes proche de 100 nm et d'un rendement quantique modéré aux alentours de 19%. Il serait intéressant de voir si l'ajout d'un groupement trifluorométhyle sur la partie pyrazole aurait le même impact sur les propriétés de fluorescence qu'en série pyrazine.



Entrée	Pdt.	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ (nm)	$\epsilon$ (L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_F$ (%)	$\Delta$ Stokes (nm)	B
1	<b>107</b>	410	410	507	4300	18,7	97	817

Tableau 13

### 3. Conclusion

Etant donné le peu d'exemples disponibles en série pyridazine, il est pour l'instant impossible d'observer une tendance pour cet hétérocycle. En ce qui concerne les autres séries, la représentation graphique des longueurs d'onde d'absorption et d'émission en fonction du rendement quantique de chaque composé permet de voir clairement que l'hétérocycle à 6 chaînons est directement responsable des propriétés de fluorescence, notamment pour l'absorbance et l'émission (Figure 8 et Figure 9).

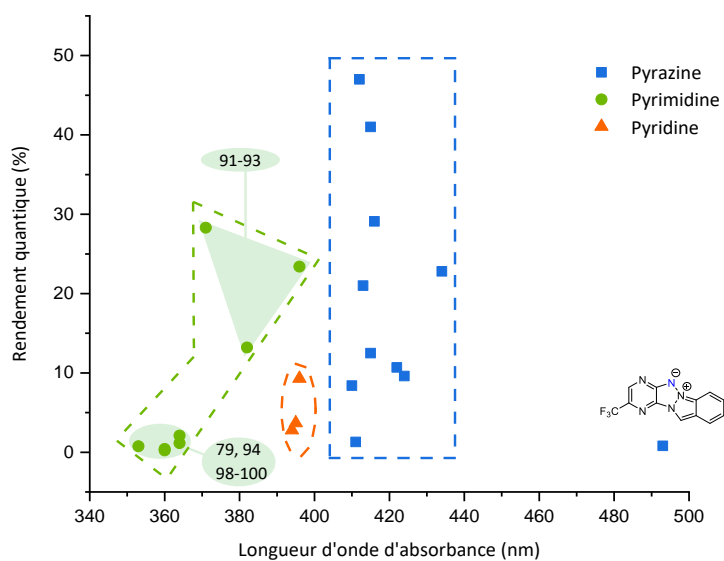


Figure 8

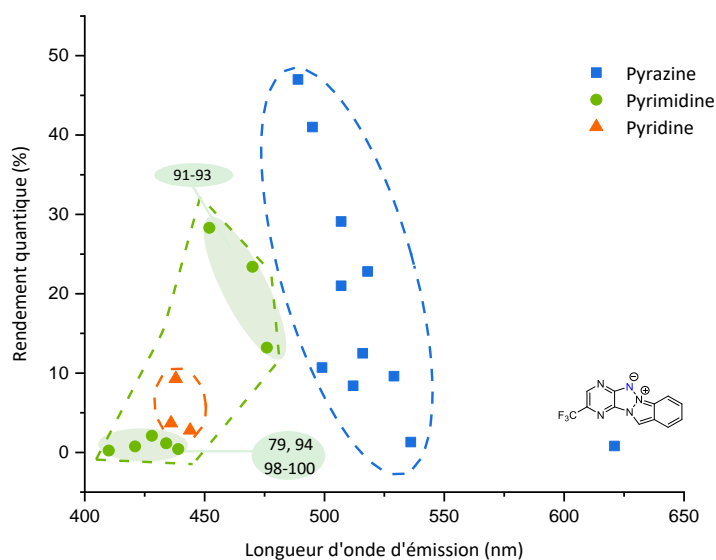


Figure 9

Ce sont finalement les substituants qui ont une influence majeure sur la valeur du rendement quantique et c'est en série pyrimidine que le plus grand écart de rendement quantique est observé grâce à l'ajout d'un groupement trifluorométhyle.

Il est également intéressant de noter que certains de ces composés possèdent des propriétés de fluorescence à l'état solide, notamment en série pyrazine. Faute de temps nous n'avons pas pu réaliser leurs mesures.

En somme, cette nouvelle méthode de synthèse de dérivés de triazapentalènes donne accès à des fluorophores disposant d'une vaste gamme de longueurs d'onde et de rendements quantiques. Leur étude spectroscopique a permis de mettre en évidence certaines tendances qui permettront la conception de fluorophores possédant des propriétés bien ciblées.

## Résumé des chapitres 1 à 4

Cette deuxième partie avait pour objectif de développer une nouvelle méthodologie de synthèse d'une charpente hétérocyclique polyazotée dérivée de triazapentalènes pour accéder à des cibles énergétiques originales. Une étude bibliographique a permis de mettre en évidence que les méthodes de synthèses actuelles de ce type de structures nécessitent le passage par un intermédiaire nitrène, quasi-exclusivement généré à partir de précurseurs nitrés ou d'azotures dans des conditions drastiques de température (Schéma 118).

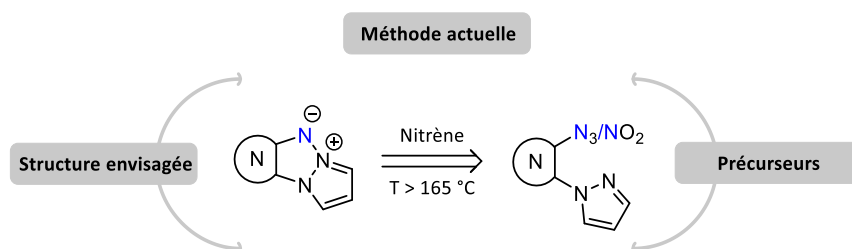


Schéma 118

Pour s'affranchir de ces conditions et des précurseurs qui semblent incompatibles pour la synthèse de nouvelles molécules énergétiques, nous avons dû nous tourner vers de nouvelles sources de nitrènes générés dans des conditions idéalement moins agressives. C'est ainsi que notre regard s'est porté sur les iminoiodanes qui sont devenus, depuis quelques décennies, un outil incontournable pour la génération d'azotes électrophiles à partir de nombreux substrats tels que les sulfonamides, les carbamates et les urées. Les amines hétéroaromatiques ont attiré notre attention puisqu'il est facile d'imaginer, par analogie, le remplacement des précédents groupements azoture et nitro par un motif aminé, permettant ainsi l'utilisation de précurseurs stables, facilement accessibles et réactifs dans des conditions douces lors de l'étape finale (Schéma 119).

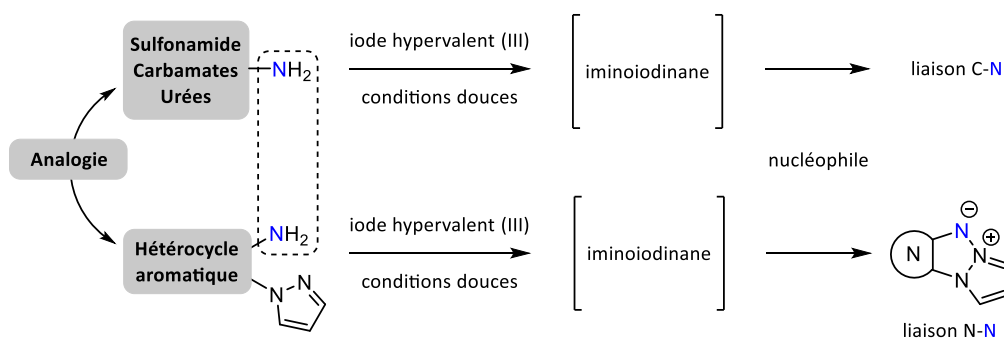


Schéma 119

L'application de ces conditions sur une amine modèle en série pyrazine a effectivement conduit, après optimisation, au tricycle convoité avec un rendement maximal de 47%. L'utilisation des conditions optimales a permis d'obtenir 23 dérivés tricycliques de triazapentalènes, dont 18 originaux et 5 déjà décrits

au sein de notre laboratoire, dans 4 séries hétéroaromatiques polyazotées et ce, à partir des amines correspondantes (Schéma 120).

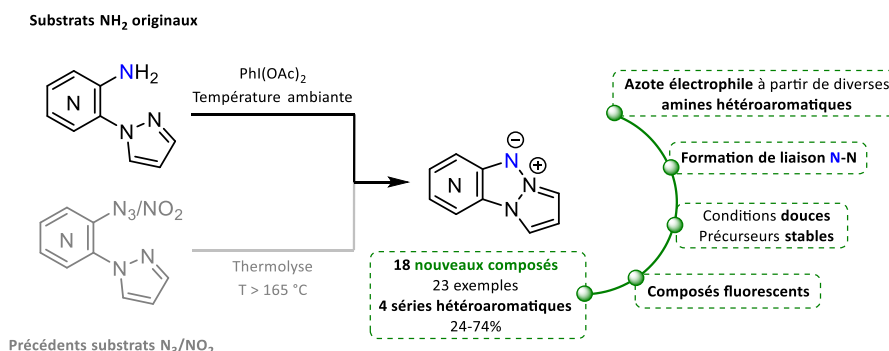


Schéma 120

Ces nouveaux composés présentent également des propriétés de fluorescence qui ont pu être étudiées lors de cette thèse. Les analyses ont montré une grande influence de l'azine et les fluorophores les plus prometteurs ont été obtenus en série pyrazine.

Les échecs de cyclisation avec certains substrats, notamment les pyridines non-substituées et les isomères beta ( $\beta$ ), ont montré les limites de la méthode qui nécessite un noyau fortement électrodéficient et donc une amine très appauvrie en électron. Il en va de même pour les partenaires triazoles et nitropyrazoles dont la nucléophilie ne semble pas suffisante pour permettre la cyclisation.

Finalement, ces conditions qui allient l'utilisation de précurseurs stables et des conditions douces vont pouvoir être employées pour tenter d'accéder à des cibles énergétiques originales, ce qui fait l'objet de la troisième partie de cette thèse.

L'ensemble des travaux de cette seconde partie ont fait l'objet d'une publication dans *Chemistry A European Journal* en 2020.<sup>111</sup>

<sup>111</sup> M. Daniel, M.-A. Hiebel, G. Guillaumet, E. Pasquinet, F. Suzenet, *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26*, 1525–1529





## **Partie III – Application pour l’obtention de nouvelles molécules énergétiques**

---

**Chapitre 1 – Application de la stratégie Staudinger/aza-Wittig** **121**

---

<b>1. Extension de la méthode</b>	<b>121</b>
1.1. Cibles envisagées	121
1.2. Synthèse du précurseur modèle et réactivité	122
<b>2. Alternatives</b>	<b>124</b>
2.1. Autres stratégies de cyclisation	124
2.2. Réactivité du bromonitrométhane	124
2.3. L'approche électrophile: Voie 1	125
2.3.1. Sur le 1,2,4-triazole	125
2.3.2. Sur le 3-nitro-1,2,4-triazole	126
2.3.3. Sur le 5-aminotétrazole	127
2.4. L'approche nucléophile : Voie 2	127
2.4.1. Addition de bromonitrométhane sur un diazonium	127
2.4.2. Tests sur substrats modèles	128
<b>3. Conclusion</b>	<b>130</b>

---

**Chapitre 2 – Pour l'obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série furazane** **131**

---

<b>1. Choix du noyau furazane</b>	<b>131</b>
<b>2. Synthèse des précurseurs NH<sub>2</sub> et réactivité</b>	<b>132</b>
2.1. Partenaire pyrazole lié-N	133
2.2. Partenaire tétrazole lié-N	134
2.3. Partenaire triazole lié-N	136
2.3.1. Triazole substitué par GEA	136
2.3.2. Triazole substitué par GED	140
2.4. Partenaire tétrazole lié-C	141
<b>3. Tentative de cyclisation par la voie azoture</b>	<b>143</b>

---

**Chapitre 3 – Pour l'obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série pyrazole** **145**

---

<b>1. Choix du noyau pyrazole</b>	<b>145</b>
<b>2. Synthèse des précurseurs et réactivité</b>	<b>146</b>
2.1. Pyrazole non substitué	146
2.2. Pyrazole substitué voie NH <sub>2</sub>	147
2.3. Pyrazole substitué voie N <sub>3</sub>	151

<b>3. Alternatives</b>	<b>152</b>
3.1. Par la voie azoture avec ajout de GEA sur un isomère N <sub>2</sub>	153
3.2. Par la voie azoture avec un isomère N <sub>1</sub>	154
 <b>Chapitre 4 – Pour l’obtention de structures tricycliques [6,5,5] en série pyridazine nitrée</b>	<b>155</b>
 <b>1. Structures visées et stratégie de synthèse</b>	<b>155</b>
<b>2. Synthèse du précurseur</b>	<b>156</b>
2.1. Conditions de la littérature	156
2.2. Alternatives à la chloration	157
2.2.1. Sulfonation de la pyridazinone	157
2.2.2. Phosphorylation de la pyridazinone	159
<b>3. Conclusion</b>	<b>159</b>
 <b>Résumé des chapitres 1 à 4</b>	<b>160</b>

---



## Chapitre 1 – Application de la stratégie Staudinger/aza-Wittig

La première partie de la thèse a permis d'étudier plus en détails la nouvelle méthodologie de synthèse Staudinger/aza-Wittig qui conduit à divers (aza)indazoles nitrés. Dans ce chapitre nous avons souhaité adapter cette dernière sur divers azoles qui permettraient l'obtention de cibles polycycliques nitrées et originales.

### 1. Extension de la méthode

#### 1.1. Cibles envisagées

Afin d'étendre la méthodologie Staudinger/aza-wittig à d'autres structures, nous avons choisi de nous orienter vers divers azoles, dont les propriétés énergétiques semblent prometteuses. A la différence des noyaux à 6 chaînons, les azoles possèdent un NH libre facilement fonctionnalisable par réaction de substitution nucléophile. De ce fait, l'introduction du groupement méthylénique portant un GEA se ferait cette fois-ci directement sur l'azote NH de l'azole **A**. L'intermédiaire **B** possédant un azoture judicieusement positionné permettrait d'employer la séquence Staudinger/aza-Wittig pour accéder à des bicycles fusionnés nitrés et fortement azotés. (Schéma 121).

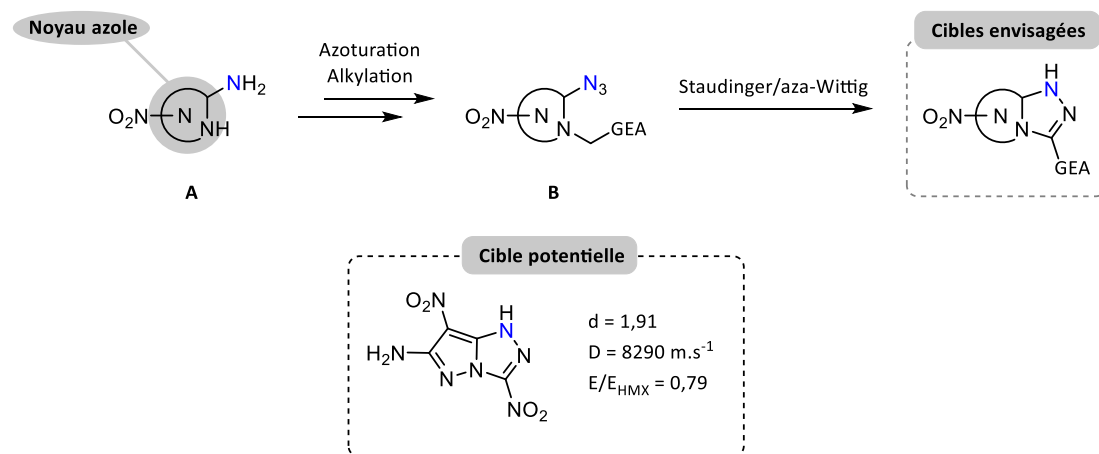


Schéma 121

A titre d'exemple, des calculs théoriques ont montré que la cible provenant du 3,5-diamino-4-nitropyrazole peut être un bon candidat pour des applications énergétiques, avec une énergie de l'ordre de 80% de celle du HMX.

## 1.2. Synthèse du précurseur modèle et réactivité

Afin de tester la séquence Staudinger/aza-Wittig en série azole, nous avons tout d'abord réalisé la synthèse d'un précurseur modèle facilement accessible. Nous avons choisi comme produit de départ le 2-aminoimidazole qui présente l'avantage d'être symétrique et dont les réactions d'azoturation<sup>112</sup> et d'alkylation<sup>113</sup> sont bien décrites dans la littérature.

Afin d'éviter toute réaction avec la fonction amine lors de l'étape d'alkylation, nous avons tout d'abord procédé à l'azoturation du 2-aminoimidazole dans les conditions classiques utilisées dans la première partie de la thèse. Par précaution, l'intermédiaire 2-azidoimidazole n'a pas été isolé et a directement été engagé dans la réaction d'alkylation. Etant donné la réactivité particulière du bromonitrométhane vis-à-vis des réactions d'alkylation, dont nous parlerons dans la suite de ce chapitre, nous avons choisi d'introduire un groupement cyanométhyle via l'utilisation de bromoacétonitrile dans le DMF en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . La réaction est rapidement complète et le précurseur modèle **108** est obtenu avec un excellent rendement de 81% sur 2 étapes (Schéma 122).

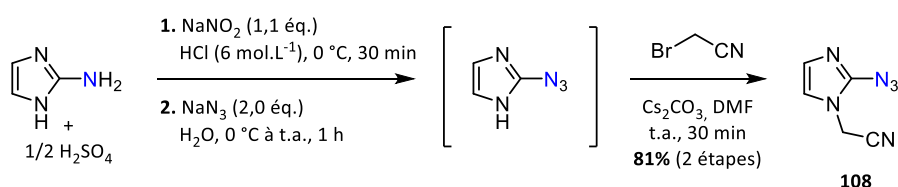


Schéma 122

Dans un premier temps, l'azoture **109** a été mis en présence de triphénylphosphine dans l'acétonitrile où un fort dégagement gazeux a pu être observé quasi immédiatement. Une analyse RMN<sup>1</sup>H du brut réactionnel a mis en évidence la disparition de **109** et la formation d'un produit qui pourrait correspondre à l'iminophosphorane intermédiaire. Cependant, l'ajout de *t*-BuONO ne conduit à aucune conversion de l'intermédiaire après 16 heures à température ambiante et l'augmentation de la température à 50 °C ne mène qu'à la dégradation de l'iminophosphorane (Schéma 123).

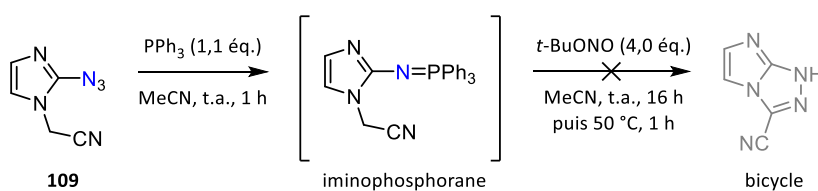


Schéma 123

L'échec de la cyclisation semble survenir lors du passage de l'iminophosphorane au bicyclic. Afin d'expliquer cette réactivité, il est nécessaire de revenir sur le mécanisme qui a été proposé dans la première partie pour cette transformation. En effet, les exemples réalisés dans la première partie présentaient l'avantage de posséder un méthylène benzylique, accroissant d'autant plus la stabilité de

<sup>112</sup> X. Chen, Q. Jin, L. Wu, C. Tung, X. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 12542–12547

<sup>113</sup> S. Jeanmart, J. Gagnepain, P. Maity, C. Lamberth, F. Cederbaum, R. Rajan, O. Jacob, M. Blum, S. Bieri, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2009–2016

l'anion intermédiaire (Schéma 124, a). En série azole, le méthylène est directement lié à un azote dont le doublet non-liant pourrait causer une répulsion électronique avec l'anion intermédiaire (Schéma 124, b).

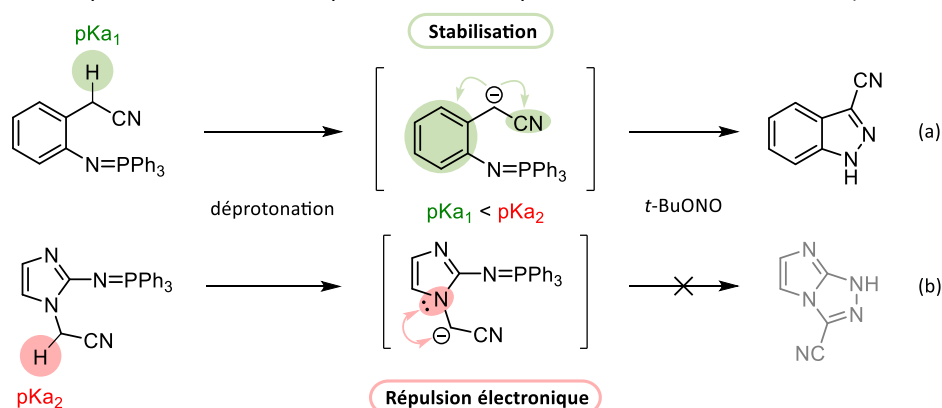


Schéma 124

La comparaison des pKa des intermédiaires, qui reflètent l'acidité d'un proton et donc la stabilisation de l'anion formé, permettraient également d'expliquer la non-réactivité en série azole. Ainsi, l'acidité du proton méthylénique en série azole ne serait pas assez grande pour permettre sa déprotonation dans les conditions utilisées et ne conduirait pas au produit de cyclisation.

La stratégie Staudinger/aza-Wittig semble incompatible avec les azoles, comme nous venons de l'observer avec le substrat modèle **109**. Nous nous sommes alors tournés vers des alternatives synthétiques plus classiques, permettant une cyclisation par l'intermédiaire d'un diazonium en milieu acide. La présence du motif nitro sur le méthylène, qui nous intéresse tout particulièrement pour la synthèse de cibles énergétiques, serait ici plus adaptée et avantageuse, puisque l'équilibre tautomérique qui existe entre la forme nitro et aci-nitro dans ces conditions pourrait favoriser l'étape de cyclisation (Schéma 125).

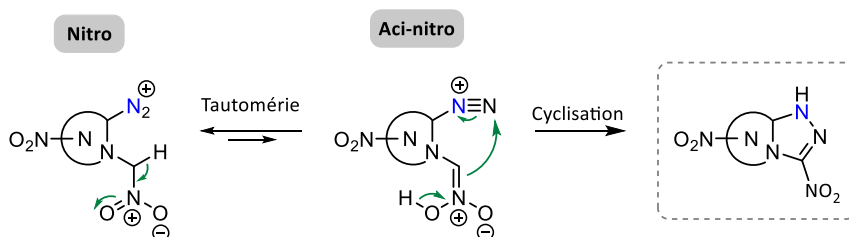


Schéma 125

En effet, cette tautomérie, beaucoup plus favorable qu'avec un motif cyano, pourrait ainsi renverser l'incompatibilité observée avec **109**.

## 2. Alternatives

### 2.1. Autres stratégies de cyclisation

L'introduction du motif nitrométhyle se ferait par l'utilisation du bromonitrométhane. Nous avons ainsi envisagé deux nouvelles stratégies, issues de la réactivité du bromonitrométhane, qui permettraient l'accès aux mêmes cibles présentées auparavant (Schéma 126).

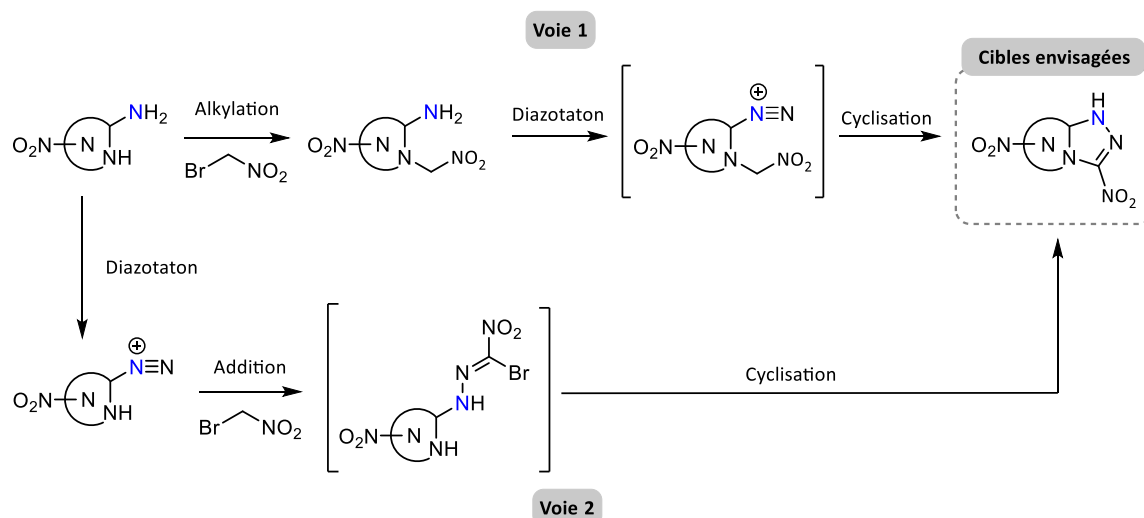


Schéma 126

Ces deux voies mettent à profit le caractère à la fois électrophile (**voie 1**) et nucléophile (**voie 2**) du bromonitrométhane, dont nous parlerons plus en détails ci-dessous.

### 2.2. Réactivité du bromonitrométhane

Il existe quelques exemples d'utilisation du bromonitrométhane comme agent d'alkylation électrophile. En 2017, l'équipe de Shreeve a décrit la nitrométhylation d'un pyrazole nitré **40'** pour accéder à une molécule énergétique **41'**.<sup>114</sup> Cette alkylation se déroule dans des conditions particulières en présence d'agent de transfert de phase (TEAB) et à partir du sel d'ammonium du pyrazole correspondant dans le DMF (Schéma 127).

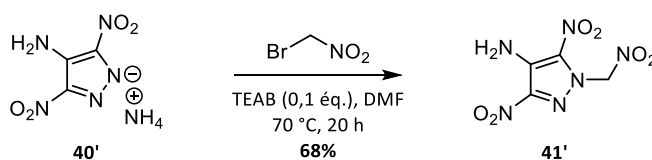


Schéma 127

<sup>114</sup> D. Kumar, G. H. Imler, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *J. Mater. Chem. A* **2017**, 5, 10437–10441



L'obtention du produit **41'** avec un bon rendement de 68% et la présence d'un NH<sub>2</sub>, ne semblant pas perturber l'introduction du groupement nitrométhyle sur l'azole, est encourageant pour la synthèse des précurseurs de nos cibles envisagées.

Le bromonitrométhane possède également un caractère nucléophile particulièrement important en milieu basique de par l'équilibre de tautomérie qu'il existe entre sa forme nitro et aci-nitro. De ce fait, il a été employé pour effectuer des additions 1,2 sur des carbonyles (Schéma 128, a) et des nitriles (Schéma 128, b) et constitue ainsi un très bon synthon pour l'introduction de carbone.

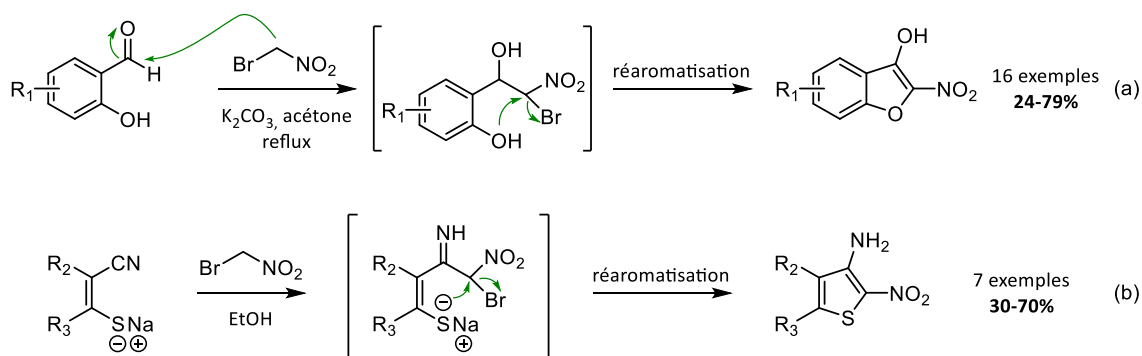


Schéma 128

Quelques exemples d'additions 1,4 sur des accepteurs de Michael ont également été rapportés plus récemment mettant en évidence une réactivité proche du nitrométhane en conditions basiques.<sup>115-118</sup>

### 2.3. L'approche électrophile: Voie 1

Comme nous l'avons vu, la réactivité particulière du bromonitrométhane en tant qu'électrophile nous a conduits à réaliser plusieurs tests d'introduction de ce dernier sur des azoles diversement substitués sous forme neutre ou de sel.

#### 2.3.1. Sur le 1,2,4-triazole

Nous nous sommes tout d'abord intéressés au 1,2,4-triazole comme azole de départ. Sa disponibilité et l'acidité de son NH rendent possible l'obtention du sel de potassium correspondant. Alors que la réaction avec le 1,2,4-triazole neutre ne conduit à aucune réaction après 20 heures dans le DMF à 70 °C (Tableau 14, entrée 1), l'utilisation du sel de potassium mène à une dégradation totale (entrée 2).

<sup>115</sup> B. R. Fishwick, D. K. Rowles, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 834–835

<sup>116</sup> J. Zhang, *Synlett* **2009**, 2009, 1692–1693

<sup>117</sup> T. Inokuma, Y. Takemoto, S. V. Tsukanov, J. N. Johnston, *Encycl. Reag. Org. Synth.* **2001**, 1–6

<sup>118</sup> Y. Ohishi, Y. Doi, T. Nakanishi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1984**, 32, 4260–4270

triazole 109

entrée	M	109 (%)	triazole (%)
1	H	0	>99
2	K	0	0

Tableau 14

Etant donné la faible réactivité du 1,2,4-triazole vis-à-vis du bromonitrométhane dans ces conditions, nous nous sommes intéressés à un substrat qui permettrait l'obtention du sel d'ammonium correspondant pour se rapprocher de la littérature.

### 2.3.2. Sur le 3-nitro-1,2,4-triazole

La présence du groupement nitro en position 3 permet de considérablement accroître l'acidité du NH dont le pKa est désormais inférieur à celui de l'ammoniac, rendant ainsi possible la formation du sel d'ammonium correspondant. Ce dernier est alors facilement obtenu par ajout d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7 mol.L<sup>-1</sup>), suivie d'une évaporation du solvant.

Cette fois, le sel d'ammonium du 3-nitro-1,2,4-triazole permet d'obtenir le produit d'alkylation **109** avec un rendement modeste de 20% après 16 heures à température ambiante dans le DMF (Tableau 15, entrée 1). Nous constatons également la reprotonation du sel n'ayant pas réagi avec le bromonitrométhane par la présence du triazole non salifié sur CCM. L'augmentation de la température ne permet pas d'obtenir **109** avec un meilleur rendement, puisqu'une légère baisse à 15% est observée (entrée 2). Un test en absence d'agent de transfert de phase a montré qu'il n'était pas nécessaire pour que la réaction ait lieu (entrée 3). Finalement l'utilisation du sel de potassium ne conduit qu'à des traces de **109** (entrée 4).

triazole 109

entrée	M	additif (éq.)	T (°C)	109 (%)	triazole (%)
1	NH <sub>4</sub>	TBAB (0,1)	t.a.	20	0
2	NH <sub>4</sub>	TBAB (0,1)	70	15	0
3	NH <sub>4</sub>	—	t.a.	20	0
4	K	—	t.a.	traces	0

Tableau 15

Ces essais ont mis en évidence l'importance du substrat et de la nature du contre-ion utilisé pour réaliser une alkylation avec le bromonitrométhane. Bien que le composé **109** ait déjà été décrit dans la littérature<sup>119</sup>, sa synthèse n'a jamais été rapportée *via* cette méthode.

L'analyse par DSC montre une décomposition à 133 °C, ce qui confirme la sensibilité thermique des composés nitrés dans cette série, mise en évidence par un incident qui avait eu lieu au sein du laboratoire lors d'un essai d'alkylation du 5-amino-3-nitrotriazole (ANT) avec le bromonitrométhane. Nous nous sommes alors tournés vers un azole aminé non nitré et facilement accessible.

### 2.3.3. Sur le 5-aminotétrazole

Le 5-aminotétrazole possède une acidité assez importante pour permettre l'obtention du sel d'ammonium correspondant. Ce dernier a donc été synthétisé de la même manière que le sel d'ammonium de son analogue 3-nitro-1,2,4-triazole. Cependant, aucun produit d'alkylation n'a pu être observé à partir du sel d'ammonium dans les conditions utilisées précédemment pour obtenir **109** et seule la reprotonation du tétrazole a été constatée (Schéma 129).

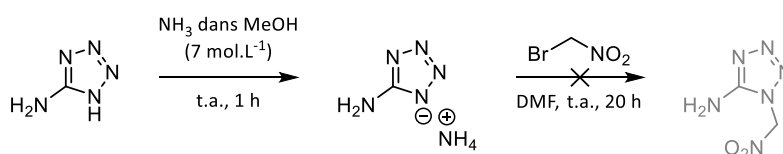


Schéma 129

Finalement, les faibles rendements obtenus en utilisant le bromonitrométhane en tant qu'électrophile et le faible nombre de substrats disponibles ne nous ont pas permis de continuer sur cette voie. Il nous est en revanche paru intéressant de nous pencher sur l'approche inverse qui envisagerait l'utilisation du bromonitrométhane en tant que nucléophile.

## 2.4. L'approche nucléophile : Voie 2

### 2.4.1. Addition de bromonitrométhane sur un diazonium

L'approche inverse consiste à réaliser une diazotation avant l'introduction du groupement nitrométhane. En effet, il existe dans la littérature quelques exemples d'additions du bromonitrométhane sur des intermédiaires diazoniums, menant aux hydrazones correspondantes (Schéma 130).<sup>120</sup>

<sup>119</sup> A. D. Vasiliev, A. M. Astachov, O. A. Golubtsova, L. A. Kruglyakova, R. S. Stepanov, *Acta Crystallogr. C* **2000**, 56, 999–1000

<sup>120</sup> S. A. Shevelev, I. L. Dalinger, V. I. Gulevskaya, T. I. Cherkasova, V. M. Vinogradov, B. I. Ugrak, A. M. Starosotnikov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 363–373

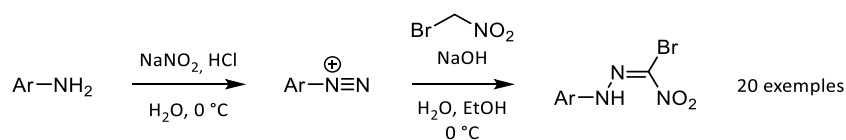


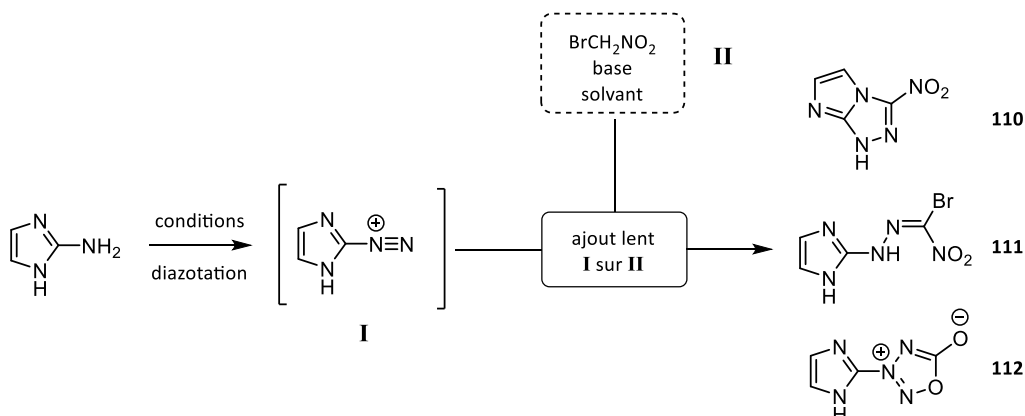
Schéma 130

Dans notre cas, l'utilisation d'azoles aminés permettrait une cyclisation intramoléculaire entre le NH libre et l'hydrazone intermédiaire, menant aux polycycles nitrés convoités.

#### 2.4.2. Tests sur substrats modèles

Nous avons envisagé l'utilisation du 2-aminoimidazole comme substrat modèle puisqu'il présente l'avantage d'être symétrique et ne souffrira donc pas d'une mauvaise régiosélectivité pouvant empêcher toute cyclisation.

Forts des essais déjà réalisés au laboratoire et des exemples de la littérature pour l'addition de tels substrats sur des diazoniums aromatiques, nous avons réalisé quelques tentatives qui sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 16).



entrée	imidazole (éq.)	conditions diazotation (éq.)	BrCH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (éq.)	Base (éq.)	solvant (v/v)	rdt <b>110</b> (%)	rdt <b>111</b> (%)	rdt <b>112</b> (%)
1	1.0	HCl (4.3) NaNO <sub>2</sub> (1,2)	1.0	1.1	EtOH/H <sub>2</sub> O 1/3	—	traces	Traces
2	1.0	HCl (4.3) NaNO <sub>2</sub> (1,2)	1.0	5.0	EtOH/H <sub>2</sub> O 1/3	—	—	14
3	1.0	HCl (4.3) NaNO <sub>2</sub> (1,2)	5.0	5.0	EtOH/H <sub>2</sub> O 1/3	—	—	20
4	1.0	<i>t</i> -BuONO (4)	1.0	—	MeCN	—	—	—

Tableau 16

La réaction se déroule en 2 étapes bien distinctes. Dans un premier temps, il est nécessaire de générer le sel de diazonium du 2-aminoimidazole dans une solution aqueuse d'HCl (6 mol.L<sup>-1</sup>) en présence de NaNO<sub>2</sub> (appelée solution **I**). En parallèle, le sel de sodium du bromonitrométhane est préparé en faisant réagir ce dernier avec de la soude dans un mélange H<sub>2</sub>O/EtOH (appelée solution **II**). Finalement, la solution **I** est coulée délicatement sur la solution **II** précédemment préparée, en s'assurant que la température ne dépasse jamais 5 °C.

Lors du premier essai nous avons réalisé la réaction avec un excès d'acide et nous n'avons observé que des traces de l'hydrazone **111** et d'un autre composé. Ce composé, dont la masse pourrait correspondre à **110**, a été identifié comme étant le produit mésoionique **112**. Des analogues de **112** avaient déjà été synthétisés par une méthode similaire dans la littérature (entrée 1).<sup>9</sup> Lors d'une deuxième tentative en présence d'un excès de base, nous avons pu obtenir le composé **112** en quantité suffisante pour permettre une analyse RMN<sup>1</sup>H (entrée 2). Cette dernière a montré la présence d'un singulet à 7,05 ppm intégrant pour 2 protons ainsi qu'un singulet large à 12,54 ppm intégrant pour 1 proton qui ne peut pas correspondre à **110**, mais qui est en accord avec la structure de **112**.

Enfin, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de base et d'acide n'empêche pas la formation de **112** obtenu avec un rendement de 20% (entrée 3). Une diazotation en conditions organiques avec le nitrite de tert-butyle dans l'acétonitrile mène cette fois-ci à une dégradation totale du milieu (entrée 4).

La formation de **112** peut être expliquée par le mécanisme suivant rapporté dans la littérature (Schéma 131).

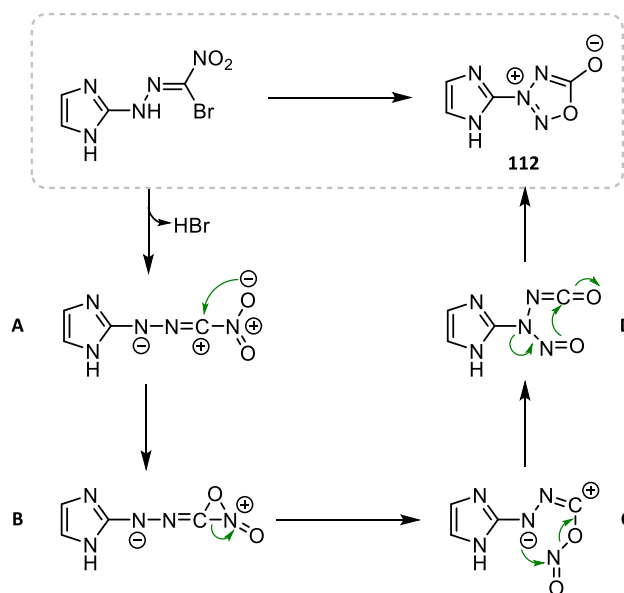


Schéma 131

Après formation de l'hydrazone par addition du bromonitrométhane sur le sel de diazonium, un départ spontané de HBr permettrait d'accéder à l'intermédiaire dichargé **A** dont le groupement nitro s'isomériserait en nitrite **C** par le passage de l'intermédiaire oxaziridinium **B**. Finalement l'attaque de

l'amidure sur l'azote électrophile du nitrite conduirait à l'isocyanate **D** qui se cycliserait rapidement en azasydnone **112**. Malgré l'utilisation de diverses conditions en contrôlant la quantité d'acide ou de base utilisée, la formation de l'azasydnone **112** semble fortement favorisée et le produit de cyclisation que nous souhaitions obtenir n'est jamais observé.

### 3. Conclusion

L'application de la stratégie Staudinger/aza-Wittig en série azole aurait pu permettre l'accès à des polycycles azotés et nitrés originaux. Cependant, la présence d'un azote directement placé sur le méthylène portant un GEA a totalement changé la réactivité du système et aucun produit de cyclisation n'a pu être observé.

L'emploi de stratégies plus classiques pour contourner cette absence de réactivité n'a malheureusement pas permis d'améliorer ces tentatives de cyclisation. En effet, dans la deuxième stratégie envisagée la réactivité du bromonitrométhane a vite réduit les possibilités de substrats utilisables et aucun précurseur des cibles envisagées n'a pu être obtenu. La troisième stratégie, plus facilement réalisable, a quant à elle conduit à un unique sous-produit azasydnone.

Ces différents échecs nous ont finalement menés à concentrer nos efforts sur l'application de la deuxième stratégie développée au cours de cette thèse pour accéder à des cibles énergétiques originales possédant un noyau triazapentalène.

La deuxième partie de la thèse a permis de développer une nouvelle méthodologie de synthèse de dérivés tricycliques [6,5,5] de triazapentalènes à partir des amines correspondantes dans des conditions douces et compatibles pour l'obtention de molécules énergétiques. Les chapitres 2 et 3 permettront ainsi de valoriser cette nouvelle méthode pour l'obtention de molécules tricycliques [5,5,5] dont les performances énergétiques semblent prometteuses.

## Chapitre 2 – Pour l'obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série furazane

### 1. Choix du noyau furazane

La valorisation de cette nouvelle méthode a tout d'abord commencé pour l'obtention de triazapentalènes tricycliques [5,5,5] basés sur un noyau 1,2,5-oxadiazole (furazane). En effet, comme il avait été constaté lors de la thèse de Coralie Nyffenegger, les structures comportant un cycle furazane présentent des propriétés énergétiques très intéressantes. Ainsi, des calculs de modélisation moléculaire ont mis en évidence le gain considérable apporté par le furazane par rapport à un noyau pyrazine sur des cibles nitrées polyazotées. Ces nouvelles structures permettraient alors d'accéder à des cibles dont les caractéristiques sont proches du HMX, qui est la référence actuelle (Tableau 17, entrées 3-6).

entrée	composé	densité	vitesse de détonation (m.s <sup>-1</sup> )
1	HMX	1,91	9320
2		1,70	7438
3		1,92	9095
4		1,90	8797
5		1,90	8792
6		1,87	8684

Tableau 17

En outre, une récente étude<sup>121</sup> des enthalpies de formation ( $\Delta H_f$ ) de divers azoles et oxadiazoles en phase gazeuse a permis de conforter le potentiel du noyau furazane pour l'obtention de cibles énergétiques (Schéma 132).

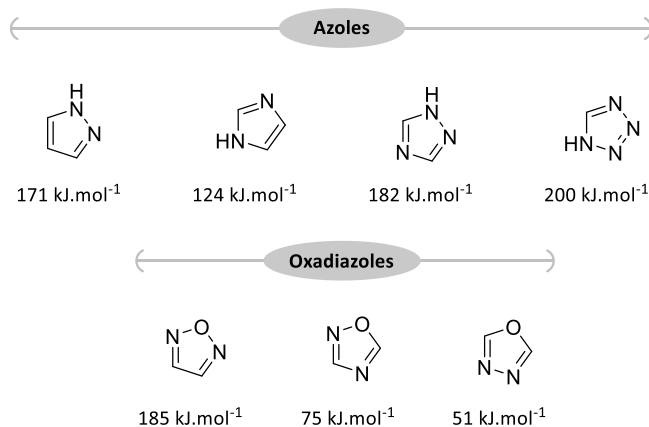


Schéma 132

Alors que ses analogues 1,3,4 et 1,2,4-oxadiazole affichent respectivement une enthalpie de formation de 51 et 75  $\text{kJ.mol}^{-1}$ , le furazane est presque 4 fois au-dessus de ces valeurs avec une enthalpie de formation de 185  $\text{kJ.mol}^{-1}$ . Cette particularité semble provenir de l'enchaînement de deux liaisons N-O, connues pour être plus fragiles que les liaisons C-N et C-O. Cet hétérocycle a ainsi largement été employé dans la synthèse de cibles énergétiques.<sup>122,123</sup>

Sur cette base et pour éviter la présence d'un NH libre propre aux azoles, notre premier choix s'est porté sur ce noyau qui s'avère être un des plus prometteurs et dont la synthèse des précurseurs reste accessible.

## 2. Synthèse des précurseurs $\text{NH}_2$ et réactivité

La synthèse des précurseurs a été divisée en 2 grandes parties selon que le partenaire azole est lié au cycle furazane par un azote ou par un carbone. La distinction se fera donc via les notations : partenaire « azole lié-N » ou partenaire « azole lié-C » (Schéma 133).

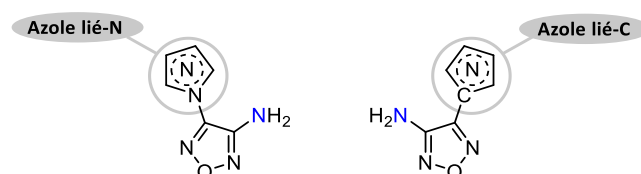


Schéma 133

<sup>121</sup> J. Zhang, J. M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4437–4445

<sup>122</sup> A. I. Stepanov, V. S. Sannikov, D. V. Dashko, A. G. Roslyakov, A. A. Astrat'ev, E. V. Stepanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 746–759

<sup>123</sup> J. Zhang, J. M. Shreeve, *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119, 12887–12895



Il nous a paru judicieux de débiter les essais avec un partenaire pyrazole non-substitué, qui permettait, lors de la mise au point de la méthodologie, d'accéder aux produits de cyclisation avec de bons rendements sur les différentes diazines.

### 2.1. Partenaire pyrazole lié-N

La synthèse d'une cible en série pyrazolotriazolofurazane avait déjà été entreprise via la voie azoture par Coralie Nyffenegger au cours de sa thèse. Cependant, la synthèse du précurseur s'était avérée fastidieuse et l'azoture **43'** n'a jamais pu être obtenu, malgré de nombreux essais de couplage ou d'insertion du pyrazole par  $S_NAr$  (Schéma 134).

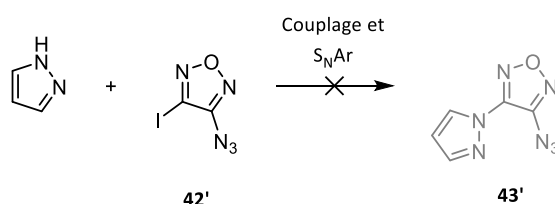
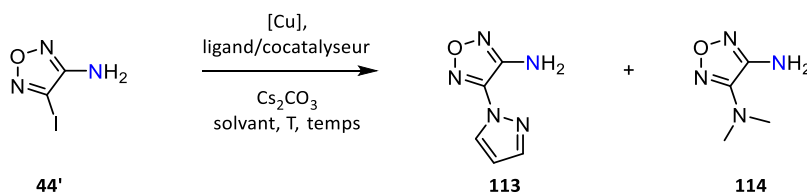


Schéma 134

L'avantage de la nouvelle voie amine permettrait d'éviter cette déconvenue due à la fragilité de l'analogue azoture. Nous avons donc essayé l'insertion du pyrazole à partir du 3-iodo-4-aminofurazane **44'**, intermédiaire déjà utilisé pour la synthèse de **42'** et disponible en grande quantité au laboratoire.<sup>124</sup>

Forts des couplages réalisés auparavant pour l'insertion de pyrazole sur diverses aminopyrimidines iodées, nous avons tenté de transposer ces conditions en série furazane (Tableau 18).



entrée	[Cu] (mol%)	ligand/cocatalyseur (mol%)	solvant	T (°C)	temps	<b>113</b> (%)	<b>44'</b> (%)	<b>114</b> (%)
1	Cu <sub>2</sub> O (5)	Salicylaldoxime (20)	DMF	120	24 h	0	0	0
2	CuO (10)	Fe(acac) <sub>3</sub> (30)	DMF	120	24 h	0	0	traces
3	CuO (10)	Fe(acac) <sub>3</sub> (30)	DMF	60	24 h	0	0	traces
4	CuO (10)	Fe(acac) <sub>3</sub> (30)	MeCN	reflux	24 h	0	0	0
5	CuO (10)	Fe(acac) <sub>3</sub> (30)	toluène	reflux	24 h	0	0	0
6	CuO (10)	Fe(acac) <sub>3</sub> (30)	toluène	t.a.	1 h	0	10	0
7	—	—	DMF	120	1 h	0	0	0

Tableau 18

<sup>124</sup> A. B. Sheremetev, J. L. Shamshina, D. E. Dmitriev, D. V. Lyubetskii, M. Yu. Antipin, *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 199–207

Les conditions classiques utilisées en série pyrimidine ne semblent cependant pas être compatibles avec le noyau furazane (Tableau 18, entrée 1 et 2) et le seul produit **114** que nous arrivons à observer sous forme de traces est issu d'une substitution de l'iode par la diméthylamine provenant du DMF. Malgré l'utilisation d'une température plus basse (entrée 3) ou de solvants moins polaires (entrées 4-5), le composé **44'** souffre d'une très grande instabilité en milieu basique et ce, même à température ambiante. En effet, **44'** n'est récupéré qu'à hauteur de 10% après seulement 1 heure à température ambiante dans le toluène (entrée 6). Un essai dans les mêmes conditions que l'entrée 1 sans catalyseur permet de montrer que la base est bien responsable de cette dégradation (entrée 7).

Suite à ces échecs pour l'insertion du pyrazole sur l'azido et l'aminofurazane, nous avons décidé de nous concentrer sur l'insertion d'autres partenaires azoles, à partir de précurseurs plus stables et commerciaux tel que le 3,4-diaminofurazane (DAF).

## 2.2. Partenaire tétrazole lié-N

L'étude citée au paragraphe 1 a révélé que le tétrazole faisait partie des meilleurs hétérocycles pour la conception de molécules énergétiques grâce à son fort taux en azote qui se traduit par une excellente enthalpie de formation de  $200 \text{ kJ.mol}^{-1}$  en phase gazeuse.

De récentes publications ont montré la possibilité de construire un tel noyau directement à partir d'amines aromatiques, d'orthoformiate et d'azoture de sodium. Par exemple, l'équipe de Parveen rapporte en 2015 la synthèse de tétrazolyloxazoles et tétrazolyypyridines en présence d'un acide de Lewis (Schéma 135, a).<sup>125</sup> En 2016, c'est sur un noyau pyrazole que l'équipe de Dalinger applique une stratégie similaire pour l'obtention de tétrazole à partir de 3-amino-4-nitropyrazole en milieu acide (Schéma 135, b).<sup>126</sup>

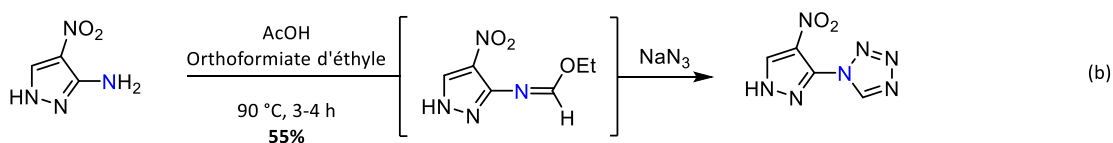
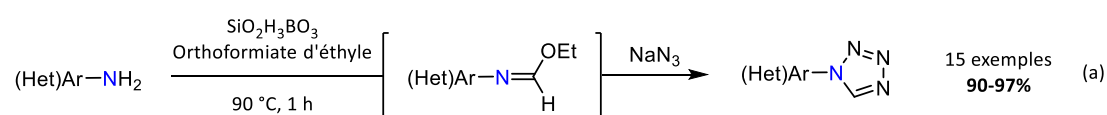


Schéma 135

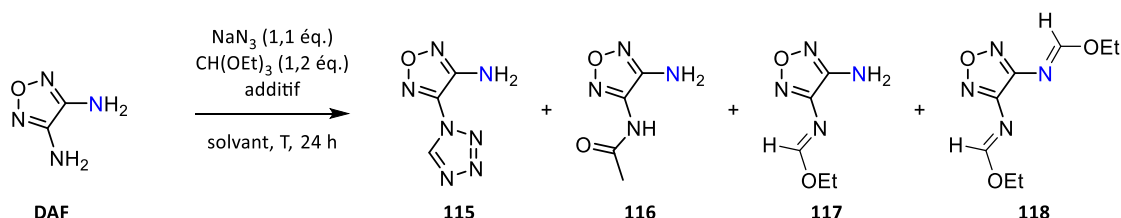
Cette stratégie semble compatible avec un bon nombre d'amines hétéroaromatiques, notamment les aminoisoxazoles qui sont structuralement proches des aminofurazanes qui nous intéressent.

<sup>125</sup> M. Parveen, F. Ahmad, A. M. Malla, S. Azaz, *New J. Chem.* **2015**, 39, 2028–2041

<sup>126</sup> I. L. Dalinger, A. V. Kormanov, I. A. Vatsadze, O. V. Serushkina, T. K. Shkineva, K. Yu. Suponitsky, A. N. Pivkina, A. B. Sheremetev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 1025–1034

Nous avons tout d'abord réalisé un premier essai sur le DAF qui permettrait d'obtenir directement le 3-amino-4-(1*H*-tétrazol-1-yl)furazane **115** avec les conditions décrites par l'équipe de Dalinger (Tableau 19, entrée 1). De façon surprenante nous observons l'apparition d'un produit **116** dont la RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C correspondent à un produit d'addition de l'amine sur l'acide acétique à hauteur de 38% et nous récupérons 26% de produit de départ après 24 heures. En utilisant les conditions de Parveen et en veillant à substituer l'acide acétique par le THF, qui est également un solvant compatible pour l'obtention de tétrazole, nous observons cette fois-ci l'intermédiaire formimide **117** identifié par RMN et HRMS. Ce dernier a tendance à se dégrader après plusieurs jours en solution, sans mener au tétrazole **115** (entrée 2).

Un durcissement des conditions sous pression (entrée 3) ou l'utilisation d'un solvant plus polaire comme le DMF (entrée 4) mènent à une dégradation totale ou partielle du produit de départ. L'emploi de l'orthoformiate d'éthyle en large excès conduit encore au formimide **117**, mais également au diformimide **118** respectivement à hauteur de 25 et 7%. Finalement l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'acide acétique ne permet pas non plus d'accéder au tétrazole convoité (entrée 6).



entrée	solvant	additif (éq.)	T (°C)	<b>115</b> (%)	DAF (%)	<b>116</b> (%)	<b>117</b> (%)	<b>118</b> (%)
1	AcOH	—	90	0	26	38	0	0
2	THF	SiO <sub>2</sub> .B(OH) <sub>3</sub> (0,1)	reflux	0	38	—	23	0
3	THF	SiO <sub>2</sub> .B(OH) <sub>3</sub> (0,1)	90 (1,5 bar)	0	0	—	0	0
4	DMF	SiO <sub>2</sub> .B(OH) <sub>3</sub> (0,1)	90	0	28	—	0	0
5	CH(OEt) <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub> .B(OH) <sub>3</sub> (0,1)	90	0	0	—	25	7
6	THF	AcOH (1)	reflux	0	traces	0	traces	0

Tableau 19

La non-réactivité du composé **117** vis-à-vis de l'azoture de sodium est assez surprenante étant donné le fort caractère électrophile des formimides. En effet, l'équipe de Cotton a montré qu'il était possible de faire réagir diverses anilines sur des pyridylformimides pour obtenir les formamides correspondantes en seulement 5 minutes sans l'emploi d'acide ou de base supplémentaire (Schéma 136, a).<sup>127</sup> Plus

<sup>127</sup> F. A. Cotton, P. Lei, C. A. Murillo, L.-S. Wang, *Inorg Chem Acta* **2002**, 349, 165–172

récemment, l'équipe de Makhova a réalisé une transformation similaire sur des furoxanylformimidates (Schéma 136, b), structuralement proche de l'intermédiaire **117**.<sup>128</sup>

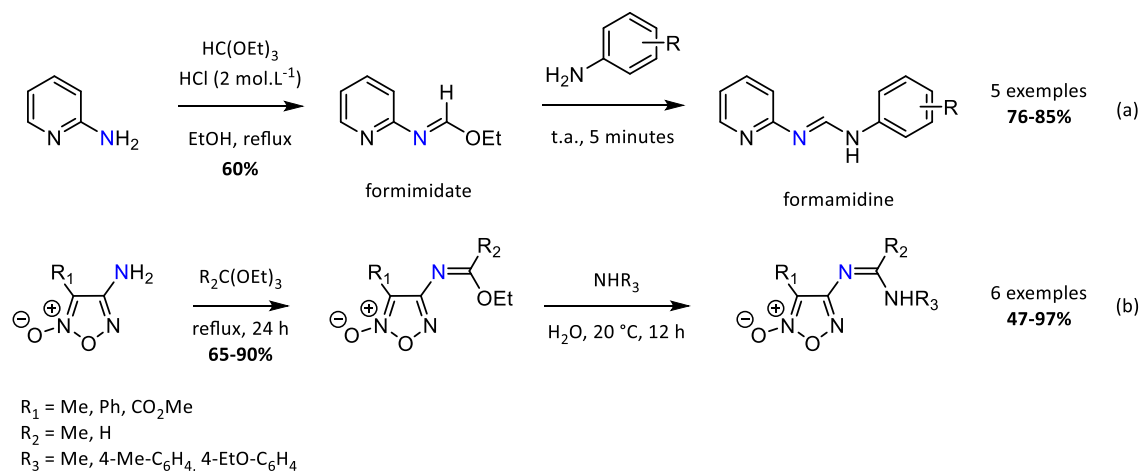


Schéma 136

Cette stabilité de l'intermédiaire formimide **117**, probablement causée par la présence de l'amine en ortho, ne nous a malheureusement pas permis d'accéder au tétrazole d'intérêt.

## 2.3. Partenaire triazole lié-N

### 2.3.1. Triazole substitué par GEA

Suite aux échecs pour l'obtention de furazanes portant un pyrazole ou un tétrazole, nous nous sommes tournés vers les triazoles dont la synthèse est bien plus décrite dans la littérature. Etant donné l'accessibilité des produits de départ nous avons commencé l'étude avec 2 précurseurs aminés ambitieux **45'** et **118** (Schéma 137).

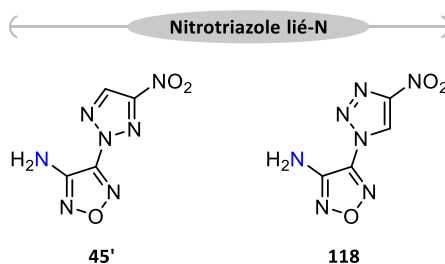


Schéma 137

La synthèse du composé **45'** n'est pas décrite dans la littérature, mais nous avons pu nous le procurer auprès d'une source commerciale (Princeton BioMolecular Research Building Blocks). En ce qui concerne le composé **118**, sa synthèse a été décrite par l'équipe de Batog en 2000 par réaction du morpholinonitroéthène avec l'azoture **46'** dans le toluène à reflux pendant 3 jours avec un rendement de

<sup>128</sup> S. I. Molotov, A. S. Kulikov, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1238–1243

87%.<sup>129</sup> La reproduction de ces conditions nous a ainsi permis d'obtenir **118** avec un rendement de seulement 25% (Schéma 138).

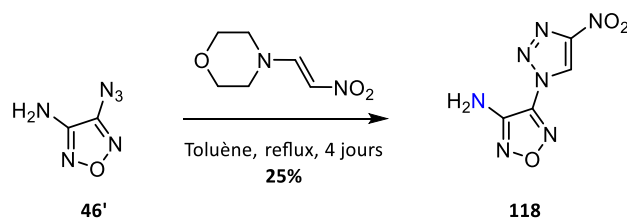


Schéma 138

Avec les précurseurs **45'** et **118** en main, il a alors été possible de les soumettre aux conditions de cyclisation développées dans la partie précédente (Schéma 139).

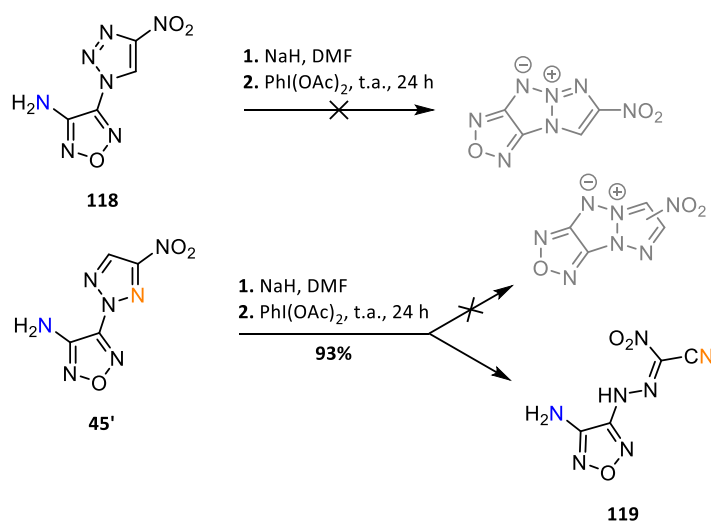


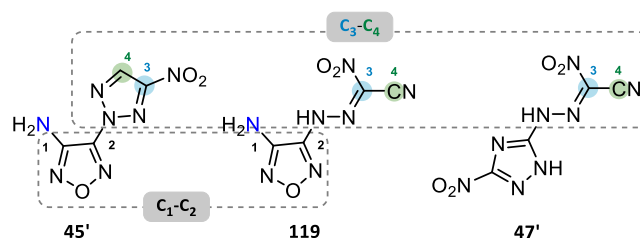
Schéma 139

Dans un premier temps, le bicyclic **118** ne conduit qu'à de la dégradation et l'utilisation de base plus faible comme Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou d'un autre solvant comme le DMSO ne permettent pas d'observer d'amélioration. Cette absence de réactivité n'est cependant pas une surprise étant donné les résultats que nous avons obtenus pour les essais de cyclisation avec des triazoles ou des nitropyrazoles. Cet essai permet tout de même de confirmer cette tendance en série furazane qui, malgré son électrodéficiences importante, ne permet pas d'accéder au produit de cyclisation.

La réactivité du bicyclic **45'** est quant à elle bien différente, puisque nous observons l'apparition d'un produit unique dont une structure a pu être proposée grâce aux analyses RMN et IR et en comparant les données spectrales avec un analogue triazole **47'** décrit dans la littérature (Tableau 20).<sup>130</sup>

<sup>129</sup> L. V. Batog, V. Y. Rozhkov, Y. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 343–345

<sup>130</sup> D. Kumar, G. H. Imler, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 1743–1747



entrée	composé	$\delta C_1$ (ppm) <sup>a</sup>	$\delta C_2$ (ppm) <sup>a</sup>	$\delta C_3$ (ppm) <sup>a</sup>	$\delta C_4$ (ppm) <sup>a</sup>
1	<b>45'</b>	155,2 ou 150,8	155,2 ou 150,8	144,3	134,2
2	<b>119</b>	155,2 ou 150,7	155,2 ou 150,7	120,7	111,0
3	<b>47'</b>	—	—	123,1	111,0

Tableau 20

(a) Déplacement chimique dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>

Nous pensons que le cycle furazane est toujours présent grâce aux déplacements des carbones  $C_1$  et  $C_2$  de **45'** (dont l'attribution précise n'a pas été réalisée) qui se retrouvent quasiment inchangés dans le composé **119** (entrées 1 et 2). En revanche l'ouverture du triazole semble nécessaire pour expliquer la chute de déplacement chimique de plus de 20 ppm des carbones  $C_3$  et  $C_4$  de **119** (entrées 1 et 2). Finalement une comparaison des déplacements chimiques avec l'analogue triazole **47'** (entrée 3) conforte l'idée de l'ouverture du triazole avec la formation d'une hydrazone analogue. La fonction cyano est quant à elle confirmée par la présence en analyse IR d'une bande vibrationnelle à 2219  $\text{cm}^{-1}$  et un déplacement chimique en RMN<sup>13</sup>C vers 110 ppm qui correspond à un carbone quaternaire.

Il s'avère que cette ouverture a lieu dès l'introduction de la base dans le milieu, excluant toute implication du diacétoxyiodobenzène dans le mécanisme de cette transformation. Nous avons pu constater que la réaction était immédiate et complète avec une base forte comme NaH, alors que l'utilisation de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  nécessitait entre 16 et 24 heures pour mener à une conversion totale. Un mécanisme a ainsi été proposé pour expliquer l'ouverture de **45'** (Schéma 140).

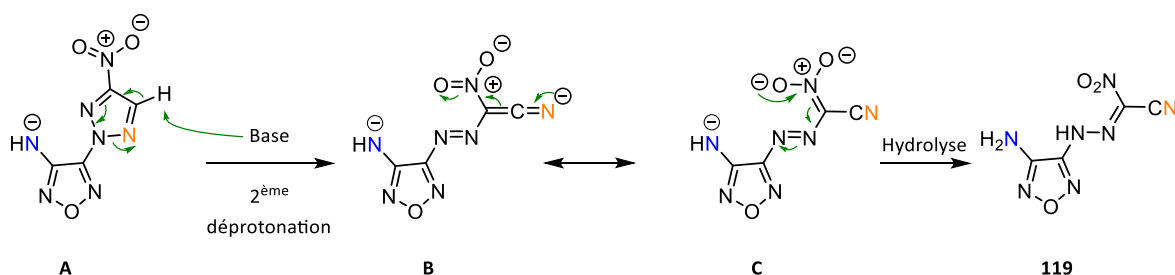


Schéma 140

Dans un premier temps une déprotonation de l'amine conduirait à l'amidure **A**. La base étant ici en excès (2,5 équivalents), une déprotonation du CH présent sur le nitrotriazole est alors possible et mènerait à l'ouverture du cycle par rupture d'une liaison N-N et création de la céténimine **B**. La présence du groupement nitro permettrait ainsi une délocalisation favorable de la charge issue de l'ouverture sur le

dianion **B** et pourrait être la force motrice de cette réaction. L'accès à l'hydrazone **119** se ferait par une hydrolyse finale du milieu, permettant ainsi de neutraliser le dianion intermédiaire **C**.

L'équipe de Shreeve a montré en 2017 que le composé **47'** pouvait intervenir dans une réaction de cyclisation intramoléculaire afin d'accéder au bicyclic triazolotriazine dinitré **48'** qui possède des propriétés énergétiques très intéressantes (Schéma 141).<sup>127</sup>

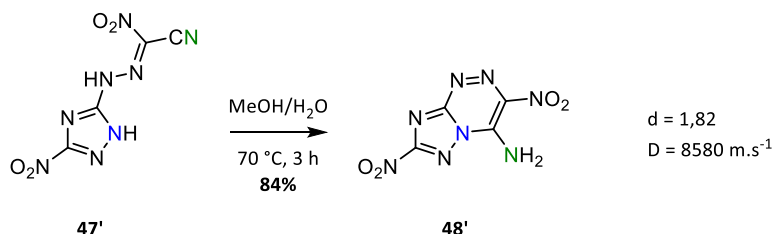
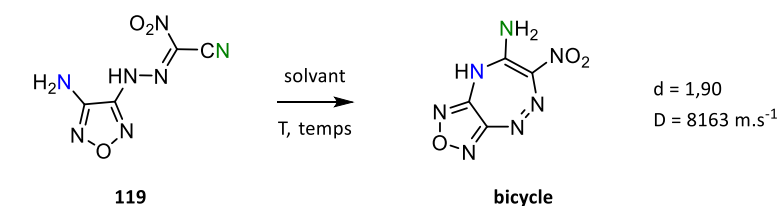


Schéma 141

Afin de valoriser le produit d'ouverture **119** précédemment obtenu, nous avons souhaité réaliser une réaction analogue qui permettrait d'accéder au bicyclic [5,7] présentant des propriétés énergétiques calculées intéressantes (Tableau 21).



entrée	solvant	T (°C)	temps	bicyclic (%)	<b>119</b> (%)
1	MeOH/H <sub>2</sub> O (1 :1)	70	3 h	0	0
2	HCl 1,5 mol.L <sup>-1</sup> dans MeOH	50	24 h	0	0
3	HCl 1,5 mol.L <sup>-1</sup> dans MeOH	t.a.	24 h	0	>99

Tableau 21

L'emploi des conditions de la littérature ne mène qu'à la dégradation du produit de départ après 3 heures (Tableau 21, entrée 1), et l'utilisation d'acide chlorhydrique dans le méthanol (1,5 mol.L<sup>-1</sup>) conduit également à de la dégradation si le milieu est chauffé à 50 °C ou à une conversion nulle si le milieu est laissé à température ambiante (entrées 2 et 3).

Au vu de l'incompatibilité des substrats triazoles nitrés vis-à-vis des conditions de cyclisation, nous nous sommes tournés vers la synthèse de triazoles substitués par des GED inductifs ou mésomères à priori plus favorables pour la cyclisation.

### 2.3.2 Triazole substitué par GED

Le précurseur **46'** s'avère être une excellente plateforme pour la synthèse de furazanes aminés possédant des triazoles diversement substitués. En effet, l'équipe de Batog a réalisé la synthèse d'une multitude de ces analogues avec d'excellents rendements par simple réaction d'un alcyne avec l'azoture correspondant (Schéma 142).<sup>131</sup>

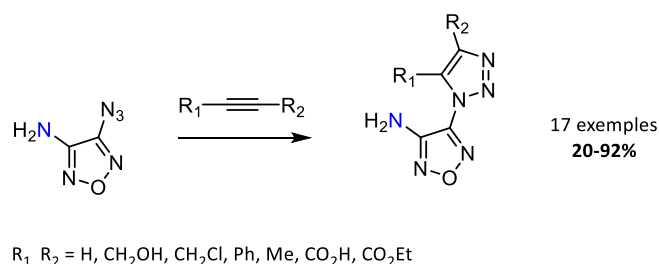


Schéma 142

Nous avons ainsi employé cette méthode pour la synthèse de 3 nouveaux bicycles aminés possédant des méthyles ou des phényles sur la partie triazole (Schéma 143). Nous obtenons ainsi **120** et **121** avec un rendement global de 60% contre 91% dans la littérature.<sup>131</sup>

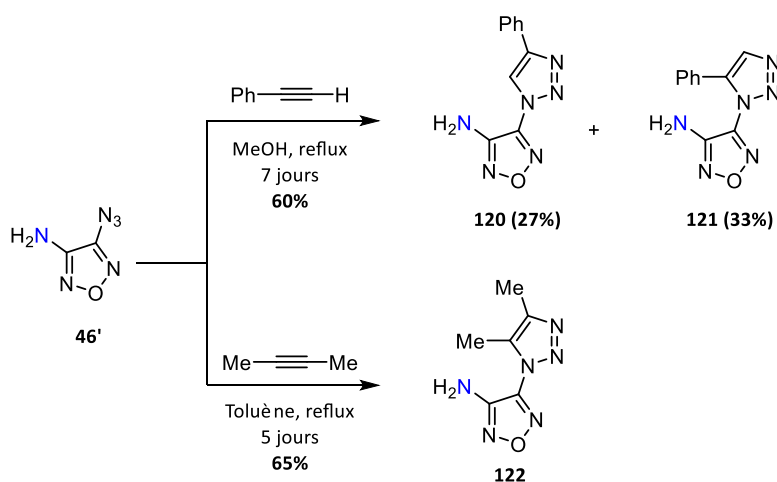


Schéma 143

L'attribution des structures entre les 2 isomères **120** et **121** a été réalisée en comparant les déplacements chimiques en RMN<sup>13</sup>C du CH présent sur le triazole, bien plus déblindé lorsque ce dernier est substitué en position 5, ce qui est en accord avec les formes mésomères qu'il est possible d'écrire (Schéma 144).<sup>132</sup>

<sup>131</sup> L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Y. Rozhkov, Y. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 91–100

<sup>132</sup> X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756–8761



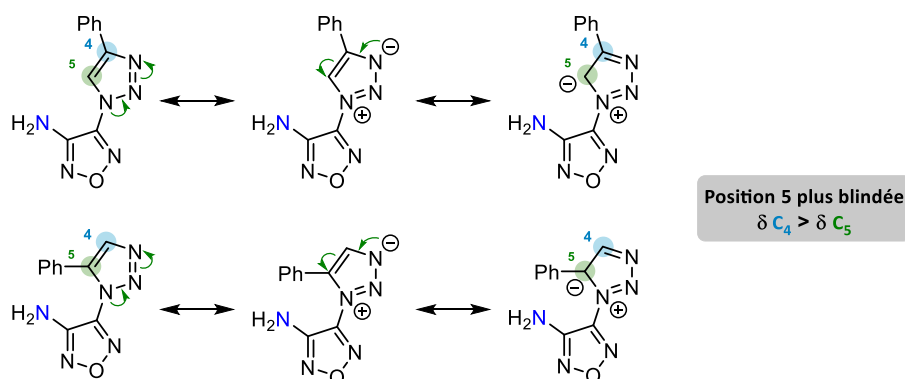
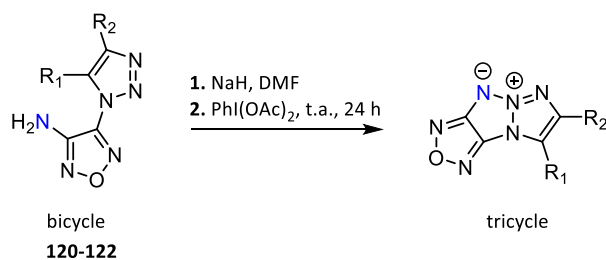


Schéma 144

Le composé **122**, dont la synthèse n'a jamais été rapportée dans la littérature, est synthétisé à partir du 2-butyne symétrique avec un bon rendement de 65%.

Les 3 bicycles précédemment obtenus ont ainsi été soumis aux conditions de cyclisation sans toutefois pouvoir observer l'apparition des tricycles [5,5,5] correspondants. Cependant, contrairement aux composés **118** et **45'**, les produits de départ sont toujours présents même après 24 heures de réaction et il est possible de les récupérer à hauteur de 38 à 51%, ce qui montre une meilleure stabilité des précurseurs vis-à-vis des conditions réactionnelles (Tableau 22).



entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	tricycle (%)	bicycle (%)
1	H	Ph	0	<b>120</b> (40)
2	Ph	H	0	<b>121</b> (51)
3	Me	Me	0	<b>122</b> (38)

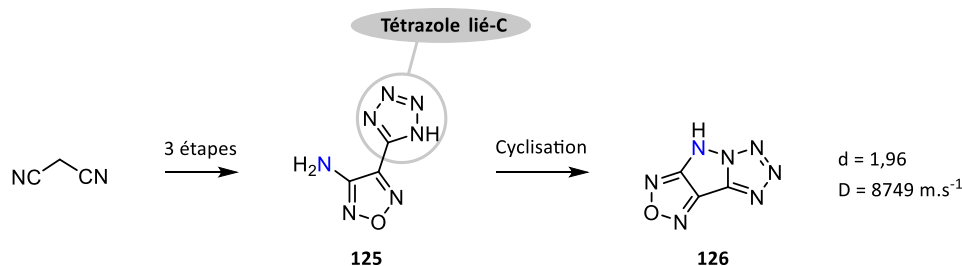
Tableau 22

Etant donné les difficultés d'obtention des bicycles aminés lié-N et l'impossibilité d'accéder aux tricycles souhaités, nous avons décidé de nous intéresser à un précurseur furazane possédant un noyau tétrazole lié-C et dont la synthèse est bien connue.

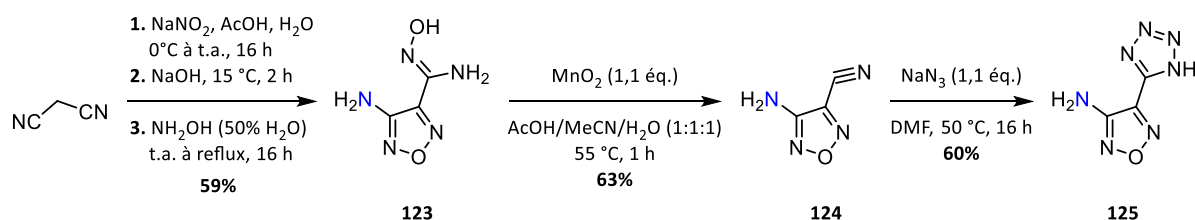
#### 2.4. Partenaire tétrazole lié-C

Les performances calculées montrent que malgré l'absence du caractère zwitterionique, le tricycle **126** reste énergétiquement très intéressant. Ce dernier, dont la synthèse est décrite dans la littérature en 3

étapes, possède un NH libre qui pourrait accroître la nucléophilie de l'azole, en comparaison avec ses analogues liés-N (Schéma 145).<sup>133-135</sup>

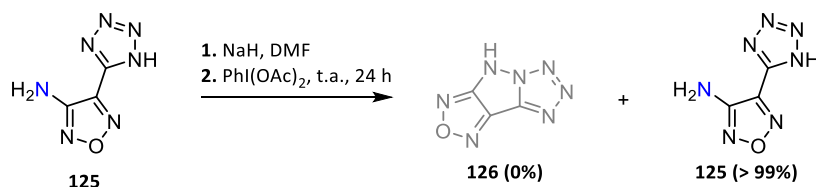


La synthèse se déroule en 3 étapes en partant du malononitrile commercial selon le schéma synthétique suivant (Schéma 146).



La première étape utilisant successivement un agent de nitrosation, une neutralisation et une addition d'hydroxylamine aqueuse à 50% permet la formation du furazane aminé **123** avec un bon rendement de 59%. Une oxydation de l'amidoxime grâce à  $\text{MnO}_2$  conduit au nitrile **124** avec un rendement de 63%. Ce dernier a finalement été mis en présence de l'azoture de sodium dans le DMF pour mener au tétrazole **125** avec un rendement satisfaisant de 60% après 16 heures. L'obtention des différents intermédiaires a pu être confirmée par comparaison avec les données de la littérature.

Nous avons finalement soumis le bicyclic **125** aux conditions de cyclisation en constatant une nouvelle fois l'absence de réactivité de l'amine vis-à-vis de la cyclisation puisque **125** est récupéré en intégralité (Schéma 147).



<sup>133</sup> P. F. Pagoria, M.-X. Zhang, N. B. Zuckerman, A. J. DeHope, D. A. Parrish, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 760–778

<sup>134</sup> P. W. Leonard, D. E. Chavez, P. F. Pagoria, D. L. Parrish, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2011**, 36, 233–239

<sup>135</sup> B. Wang, G. Zhang, H. Huo, Y. Fan, X. Fan, *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 919–924

Ces échecs successifs, que ce soit en azoles lié-N ou lié-C, nous ont poussés à nous demander si l'existence de tels tricycles [5,5,5] possédant un noyau triazapentalène était possible ou si la voie  $\text{NH}_2$  était l'unique cause de ces difficultés.

### 3. Tentative de cyclisation par la voie azoture

Afin de répondre à cette question, nous avons envisagé la synthèse d'un précurseur en voie azoture qui constitue une autre voie d'accès aux triazapentalènes tricycliques et ce, même avec des partenaires triazoles désactivés.<sup>136</sup> Nous avons choisi comme substrat modèle le composé **122** dont l'azoture correspondant **127** présentera un caractère énergétique moins important que ses analogues nitrés. L'utilisation de conditions spécifiques pour la diazotation d'amine sur un noyau furazane, avec un mélange  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_3\text{PO}_4$ ,<sup>137</sup> permet d'observer une conversion totale de **122** et conduit ainsi à l'azoture **127** avec un bon rendement de 55% (Schéma 148).

Plus récemment, l'équipe de Makhova a développé une nouvelle méthode de diazotation des aminofurazanes et aminofuroxanes *via* l'utilisation de nitrosyl tétrafluoroborate dans l'acide trifluoroacétique, permettant ainsi une meilleure stabilité du sel de diazonium intermédiaire.<sup>138</sup>

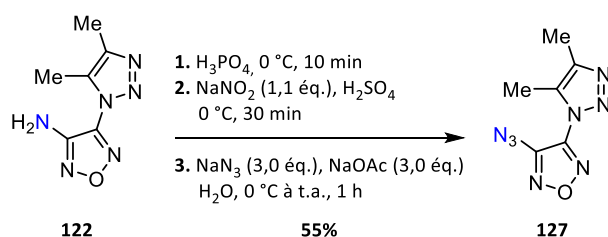


Schéma 148

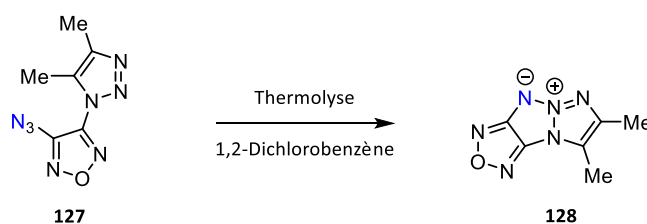
L'azoture **127** est alors facilement identifiable par analyse RMN<sup>1</sup>H qui montre la disparition du signal correspondant à l'amine et par analyse IR mettant en évidence l'apparition d'une bande vibrationnelle à 2136  $\text{cm}^{-1}$  caractéristique des azotures.

Avec ce composé en main nous avons réalisé une thermolyse dans le 1,2-dichlorobenzène en procédant de 2 manières différentes. Pour la première tentative, une augmentation progressive de la température a été faite par tranche de 10 degrés toutes les 30 minutes à partir de 80 °C et sous contrôle CCM fréquent (Tableau 23, entrée 1). Lors de la deuxième tentative un chauffage rapide directement à 165 °C pendant 30 minutes a été réalisé (entrée 2). Nous avons effectué ces deux essais puisque les différentes expériences menées au laboratoire, pour ce type de transformation, ont montré qu'un chauffage rapide à haute température permettait d'accéder au produit de cyclisation avec un meilleur rendement que lorsque le milieu est chauffé par paliers successifs de température.

<sup>136</sup> A. D. Sirbu, J. Diharce, I. Martinic, N. Chopin, S. V. Eliseeva, G. Guillaumet, S. Petoud, P. Bonnet, F. Suzenet, *Chem. Commun.* **2019**

<sup>137</sup> L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Y. Rozhkov, **2005**, 54, 8

<sup>138</sup> E. S. Zhilin, L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, A. S. Kulikov, A. O. Dmitrienko, I. V. Ananyev, N. N. Makhova, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 4248–4259



entrée	Thermolyse	Tricycle	<b>128</b>
1	10 °C/30 min 80 à 140 °C	0	0
2	165 °C, 30 min	0	0

Tableau 23

Cependant, quelle que soit la façon de procéder à la thermolyse, le produit **127** se dégrade entièrement sans pouvoir observer l'apparition d'un quelconque produit de cyclisation même à plus basse température.

Par ce dernier essai nous avons ainsi pu montrer que le furazane n'était pas un noyau compatible pour l'obtention de tricycles comportant un motif triazapentalène. Il nous est cependant encore difficile de dire si cette incompatibilité provient des conditions réactionnelles ou si la présence d'une entité nitrène souffre d'une trop grande instabilité sur un noyau furazane.

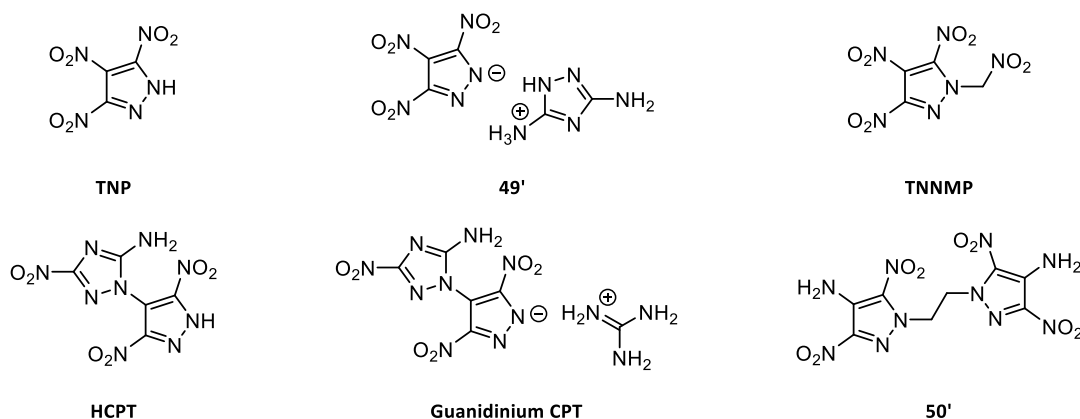
De ce fait, et malgré les propriétés énergétiques théoriques exceptionnelles de telles cibles, aucune étude supplémentaire n'a été réalisée dans cette série. Notre choix s'est alors tourné vers d'autres cycles à 5 chaînons et plus particulièrement vers le noyau pyrazole dont l'enthalpie de formation en phase gazeuse ( $171 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ) reste très élevée et permettrait l'obtention de cibles énergétiques originales tout aussi intéressantes.

## Chapitre 3 – Pour l'obtention de structures tricycliques [5,5,5] en série pyrazole

Les déconvenues du chapitre précédent sur l'obtention de tricycliques [5,5,5] en série furazane nous ont poussé à nous orienter vers d'autres noyaux qui permettraient également l'accès à des cibles énergétiques intéressantes. C'est ainsi que nous nous sommes tournés vers le pyrazole dont la réactivité et les propriétés énergétiques semblent compatibles avec cet objectif.

### 1. Choix du noyau pyrazole

Comme nous l'avons vu précédemment, le pyrazole jouit également d'une excellente enthalpie de formation, calculée à  $171 \text{ kJ.mol}^{-1}$  en phase gazeuse et proche de celle du furazane ( $185 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ). De ce fait, c'est un motif que l'on retrouve souvent dans la synthèse de composés énergétiques et qui est toujours d'actualité. Quelques exemples récents permettent de mettre en évidence l'intérêt porté à ce squelette de par les propriétés énergétiques auxquelles il est possible d'accéder avec une fonctionnalisation appropriée (Tableau 24).<sup>136-139</sup>



Entrée	Composé	T <sub>dec</sub> (°C)	densité	Vitesse de détonation (m.s <sup>-1</sup> )
1	TNP	> 258	1,87	9253
2	49'	196	1,76	8216
3	TNNMP	202	1,84	8858
4	HCPT	270	1,84	9167
5	Guanidinium CPT	340	1,78	8860
6	50'	311	1,77	8660
7	HMx	287	1,91	9320

Tableau 24

<sup>139</sup> Y. Zhang, Y. Guo, Y.-H. Joo, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 10778–10784

<sup>140</sup> D. Kumar, C. He, L. A. Mitchell, D. A. Parrish, M. S. Jean'Ne, *J. Mater. Chem. A* **2016**, *4*, 9220–9228

<sup>141</sup> C. Li, M. Zhang, Q. Chen, Y. Li, H. Gao, W. Fu, Z. Zhou, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 17956–17965

<sup>142</sup> G. Herve, **2015**, EP2155688B1, *Chem. Abstr.* 150, 59418

La polynitration du pyrazole semble être une première méthode de choix pour accéder à des cibles intéressantes dans cette série. En effet, le trinitropyrazole (TNP) (entrée 1) possède des propriétés proches du HMX (entrée 7). Cependant, la formation des sels correspondants avec un contre-ion polyazoté (entrée 2) ou l'alkylation du NH par un groupement nitré (entrée 3) nuisent à la stabilité de la nouvelle cible. D'autre part, la substitution d'un nitro par un hétérocycle azoté, tel que le 3-amino-5-nitrotriazole (ANT) (entrée 4), confère un gain de stabilité tout en gardant des propriétés énergétiques intéressantes et la formation du sel de guanidium de ce dernier permet cette fois-ci d'accroître la stabilité thermique (entrée 5). Finalement, la synthèse de bipyrazoles nitrés reliés par un pont alkyle (entrée 6) conduit à des molécules avec de bonnes performances et une grande insensibilité.

Dans notre optique d'obtention de tricycles possédant un noyau triazapentalène accolé à un noyau pyrazole, la synthèse des précurseurs aminés s'avère plus aisée. En effet, un analogue bromé des bicycles aminés qui nous intéressent est décrit dans la littérature (Schéma 149).<sup>143</sup>

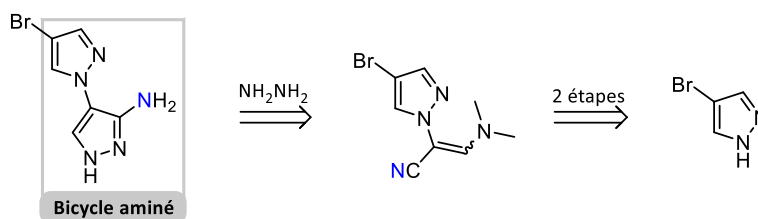


Schéma 149

Il est alors possible d'envisager la synthèse d'un substrat modèle en partant du 1*H*-pyrazole en suivant les mêmes étapes. Cette voie présente également l'avantage de présenter deux étapes de modulation chimique de par le choix de l'azole de départ ou de l'hydrazine intermédiaire.

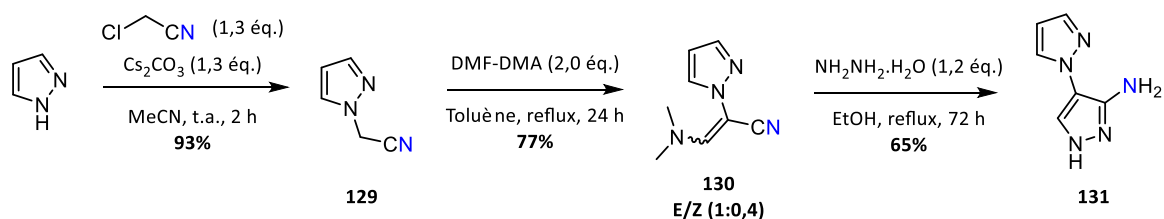
## 2. Synthèse des précurseurs et réactivité

### 2.1. Pyrazole non substitué

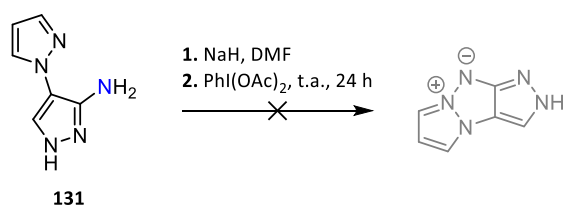
La synthèse du bicycle aminé commence par une *N*-alkylation du 1*H*-pyrazole avec le chloroacétonitrile à température ambiante dans l'acétonitrile pendant 2 heures. Cette étape, bien décrite dans la littérature<sup>144</sup>, permet d'accéder à l'intermédiaire **129** avec un excellent rendement de 93%. Ce dernier est mis en présence de DMF-DMA dans le toluène à reflux pendant 24 heures afin d'obtenir l'acrylonitrile correspondant **130** avec un rendement de 77%. Celui-ci est isolé sous forme de mélange de stéréoisomères, avec un ratio (1:0,4) déterminé par RMN<sup>1</sup>H. Etant donné que les 2 isomères mèneront au même produit dans l'étape suivante, nous n'avons pas cherché à les séparer. Finalement, l'addition d'hydrazine dans l'éthanol à reflux pendant 72 heures conduit au bicycle aminé **131** avec un bon rendement de 65% (Schéma 150).

<sup>143</sup> A. de la Hoz, A. Díaz, J. Elguero, A. Jiménez, A. Moreno, A. Ruiz, A. Sánchez-Migallón, *Tetrahedron* **2007**, 63, 748–753

<sup>144</sup> Z. Pei, R. Mendonca, L. Gazzard, R. Pastor, L. Goon, A. Gustafson, E. VanderPorten, G. Hatzivassiliou, K. Dement, R. Cass, P.-w. Yuen, Y. Zhang, G. Wu, X. Lin, Y. Liu, B. D. Sellers, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 417–421



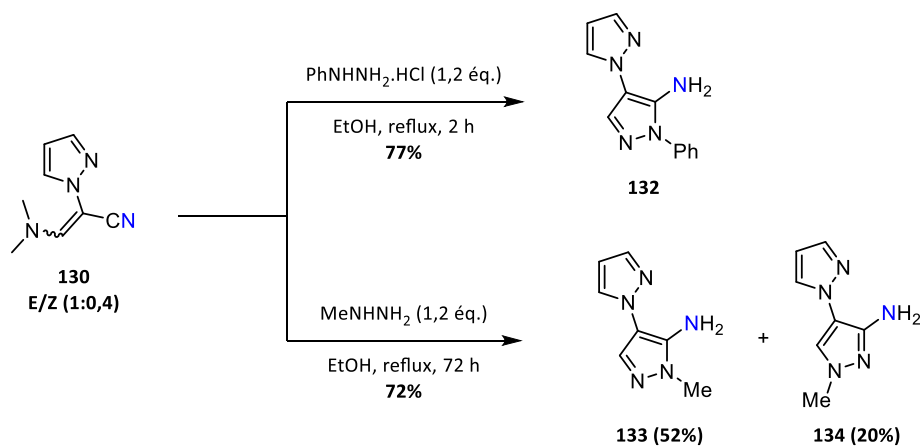
Après avoir validé la synthèse du bicyclic **131** avec un bon rendement global de 46% sur 3 étapes, nous l'avons placé dans les conditions de cyclisation développées au cours de ces travaux. Une fois de plus, le produit de départ se dégrade totalement et aucun autre produit n'a pu être observé (Schéma 151).



Etant donné la plus grande acidité du NH du pyrazole comparé à celle de l'amine, il est très probable que dans ces conditions fortement basiques ce soit d'abord le pyrazole qui réagisse avec l'iode hypervalent, ne pouvant de ce fait pas conduire au produit de cyclisation désiré. Afin d'éviter la présence d'un NH libre sur le pyrazole, nous avons alors continué les essais sur des pyrazoles substitués.

## 2.2. Pyrazole substitué voie NH<sub>2</sub>

Notre choix s'est porté sur la synthèse de pyrazoles substitués par un groupement phényle et par un groupement méthyle afin de voir l'impact de ces deux substituants, de nature bien différente, sur la cyclisation. L'utilisation des hydrazines phénylée et méthylée sur l'intermédiaire **130** permet d'accéder aux bicycles correspondants avec des rendements respectifs de 77 et 72% (Schéma 152).



Alors que la phénylhydrazine conduit au produit **132** sous forme d'un seul isomère substitué en  $N_2$ , la méthylhydrazine conduit aux 2 isomères **133** et **134** substitués respectivement en  $N_2$  et  $N_1$ . Cette différence de réactivité peut-être expliquée par l'encombrement stérique plus important du phényle par rapport au méthyle et qui rentre en jeu dans le mécanisme de formation du pyrazole. C'est la première étape d'addition 1,4 de l'hydrazine qui semble être l'étape cinétiquement limitante, puisque la présence d'un substituant sur l'hydrazine va empêcher l'approche de l'azote le plus encombré. De plus, l'intermédiaire **B**, issu de la précédente addition, serait également très défavorisé du fait de la proximité du substituant avec le groupement diméthylamine, contrairement à **A** où ce même substituant se trouverait à l'écart (Schéma 153).

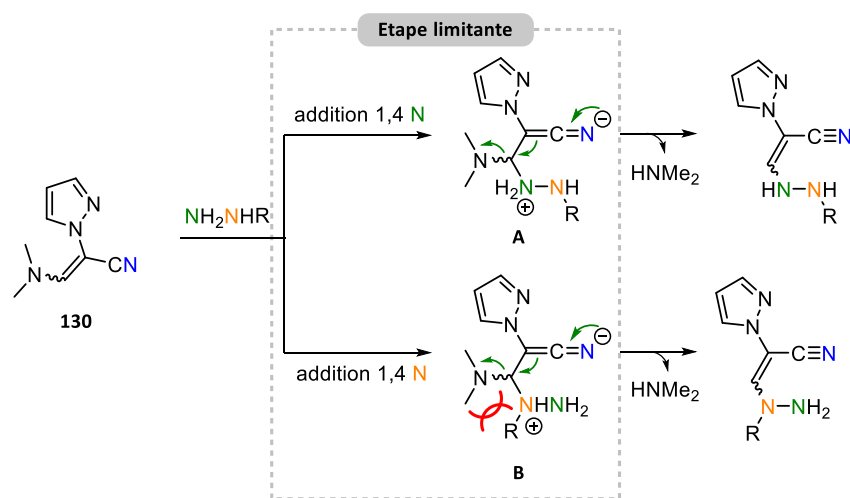


Schéma 153

Finalement, l'addition de l'amine sur le nitrile, favorisée par l'emploi d'un solvant protique tel que l'éthanol, puis une isomérisation, permettent d'accéder aux bicycles aminés substitués en  $N_1$  (**134**) et  $N_2$  (**132** et **133**) (Schéma 154).

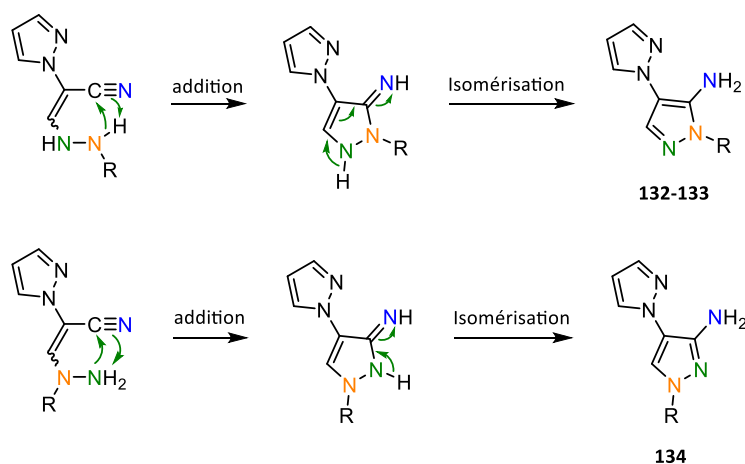

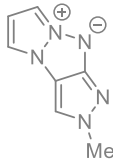
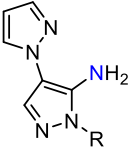
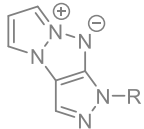


Schéma 154



L'isomère **134** est obtenu en minorité par rapport à l'isomère **133**, ce qui met en évidence que le méthyle engendre également une gêne stérique lors de l'addition, qui reste cependant insuffisante pour l'empêcher totalement.

Ces 3 nouveaux composés ont pu être soumis aux conditions de cyclisation et une différence notable de réactivité a été observée (Tableau 25). Alors que l'isomère  $N_1$  **134** ne mène qu'à de la dégradation (entrée 1), nous observons, pour la première fois dans ces conditions, l'apparition de nouveaux produits à partir des isomères  $N_2$  **132** et **133**. Il s'agit de deux nouveaux composés **135** et **136**, dont les analyses RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et HRMS sont compatibles avec l'obtention d'une structure tricyclique [5,5,5]. Il est possible de constater la disparition du signal correspondant au NH<sub>2</sub> en RMN<sup>1</sup>H et la persistance du signal correspondant au CH isolé du pyrazole qui se présente sous forme de singulet respectivement à 8,55 et 8,19 ppm pour **135** et **136** dans le CDCl<sub>3</sub>. Finalement, l'analyse de HRMS montre la perte de deux hydrogènes et correspond à la masse des produits souhaités (entrées 2 et 3). Les spectres IR de **135** et **136** montrent cependant la présence d'une bande vibrationnelle, respectivement à 2231 et 2238 cm<sup>-1</sup>, qui n'avait jamais été observée pour les tricycles [6,5,5] qui ont été synthétisés auparavant par la même méthode.

Isomère $N_1$			
	1. NaH, DMF 2. PhI(OAc) <sub>2</sub> , t.a., 24 h		tricycle
<b>134</b>			
Isomères $N_2$			
	1. NaH, DMF 2. PhI(OAc) <sub>2</sub> , t.a., 24 h		
<b>132-133</b>		<b>135-136</b>	

entrée	composé	R	tricycle (%)
<b>Isomère <math>N_1</math></b>			
1	<b>134</b>	Me	0
<b>Isomères <math>N_2</math></b>			
2	<b>132</b>	Ph	0
3	<b>133</b>	Me	0

Tableau 25

Afin d'élucider la structure de ces 2 composés, le produit **136** a pu être cristallisé sous la forme de monocristaux pour être analysé par diffraction des rayons X (Figure 10) (réalisée par Régis Guillot de l'ICCMO, Université Paris-Sud 11).

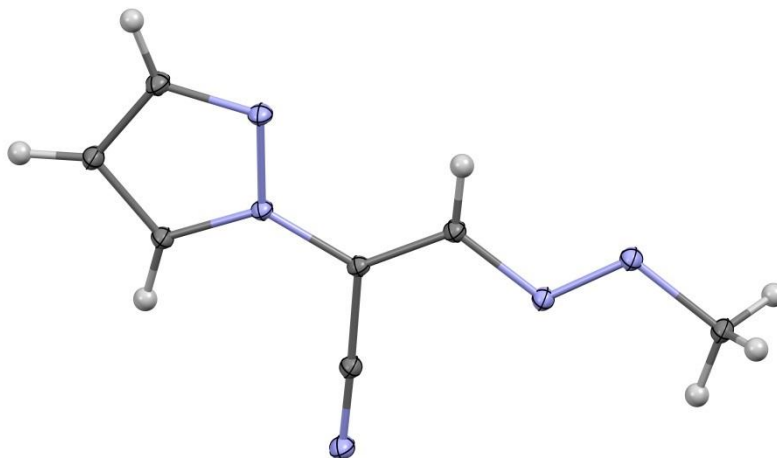


Figure 10

La structure ainsi obtenue par diffraction des rayons X correspondrait à l'ouverture du pyrazole aminé par formation d'une fonction acrylonitrile et d'un pont azo et permet de confirmer la structure du produit de départ **133** substitué en N<sub>2</sub>. Elle permet également d'expliquer la présence de la bande vibrationnelle vers 2200 cm<sup>-1</sup>, caractéristique des triples liaisons et plus particulièrement des nitriles dans notre cas, ainsi que du fort déplacement chimique du proton positionné sur l'acrylonitrile dans le CDCl<sub>3</sub> (Schéma 155).

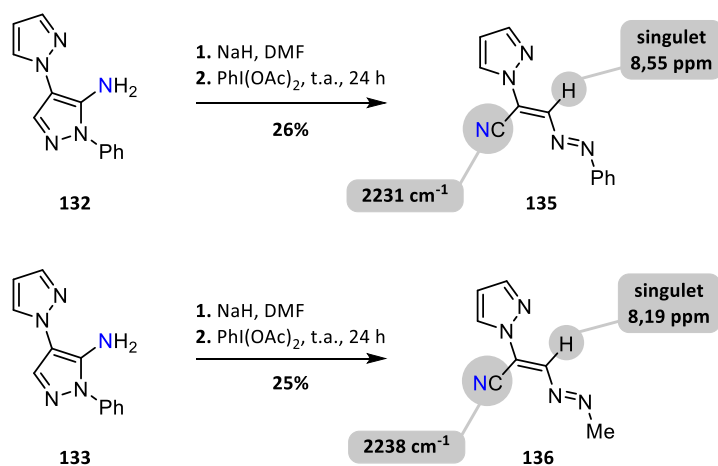


Schéma 155

Il s'avère qu'une telle transformation avait déjà été rapportée par l'équipe d'Awang en 1970 sur un substrat similaire.<sup>145</sup> L'ouverture se faisait alors par l'intermédiaire d'un nitrène provenant d'un azoture **51'** ou d'une amine **52'** en présence de diacétoxyiodobenzène (Schéma 156).

<sup>145</sup> P. A. S. Smith, G. J. W. Breen, M. K. Hajek, D. V. C. Awang, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2215–2221

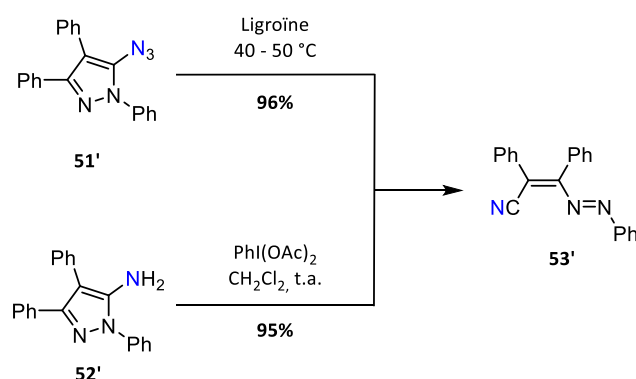


Schéma 156

Dans notre cas, l'azote électrophile provient de l'action du diacétoxyiodobenzène sur l'amine et un mécanisme analogue permet d'expliquer la formation de **135** et **136** (Schéma 157). Dans un premier temps l'attaque de l'amine sur l'iode hypervalent permettrait de générer l'aminiodane **A**. La présence de l'azote  $\text{N}_2$  pouvant délocaliser son doublet viendrait ainsi enrichir l'azote  $\text{N}_3$  portant l'iode, permettant ainsi son départ pour former le zwitterion **B**. **B** conduirait alors, après l'ouverture du pyrazole et formation du groupement nitrile, aux composés **135** et **136**.

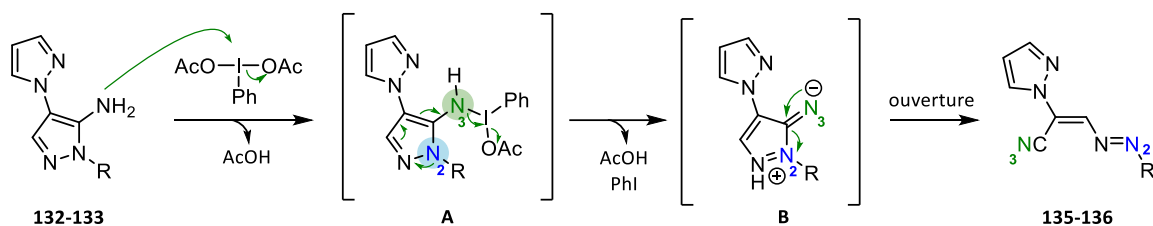
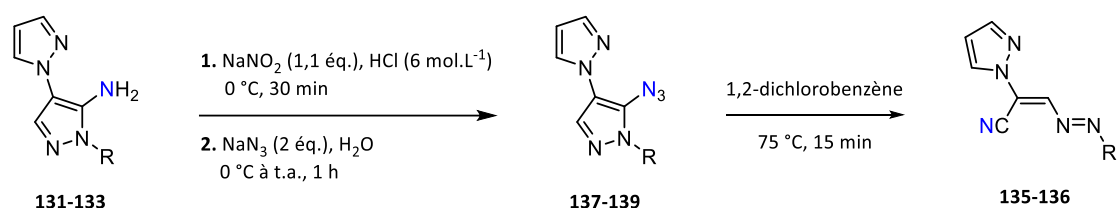


Schéma 157

L'attaque du pyrazole sur l'azote électrophile semble ainsi moins rapide que l'ouverture du cycle et ne permet donc pas de conduire au tricycle convoité.

### 2.3. Pyrazole substitué voie $\text{N}_3$

Afin de voir si la réactivité est identique lorsque le nitrène est obtenu par une voie différente, nous avons réalisé la synthèse des analogues azotures. Les composés **137**, **138** et **139** sont obtenus avec de très bons rendements compris entre 87 et 94% *via* les conditions classiques d'azoturation. La présence de l'azoture a été confirmée par analyse IR avec l'apparition d'une bande vibrationnelle à  $2131\text{ cm}^{-1}$ . Finalement, la thermolyse des azotures intermédiaires dans le 1,2-dichlorobenzène mène une fois de plus aux produits d'ouvertures **135** et **136** avec de bien meilleurs rendements de 84 et 83% (Tableau 26, entrées 2 et 3) pour les pyrazoles substitués et uniquement à de la dégradation à partir du pyrazole libre **137** (entrée 1).



entrée	Composé	R	Azoture (%)	Thermolyse (%)
1	<b>131</b>	H	<b>137</b> (94)	dégradation
2	<b>132</b>	Ph	<b>138</b> (94)	<b>135</b> (84)
3	<b>133</b>	Me	<b>139</b> (87)	<b>136</b> (83)

Tableau 26

Lors de la thermolyse, un fort dégagement gazeux est observé à partir de  $75^\circ\text{C}$ , mettant ainsi en évidence la facilité avec laquelle l'azoture peut se rompre pour mener au produit d'ouverture. Etant donné la très grande facilité de réarrangement que présente le noyau pyrazole lorsqu'il possède un azote substitué en  $\text{N}_2$  et un azote électrophile en position 3, il est possible d'envisager plusieurs alternatives pouvant défavoriser ce réarrangement pour espérer favoriser l'attaque du pyrazole au détriment de l'ouverture de cycle.

### 3. Alternatives

Selon le mécanisme proposé dans le Schéma 157, l'ouverture du pyrazole est grandement favorisée par la présence du doublet non liant de l'azote  $\text{N}_2$  pouvant stabiliser électroniquement l'azote électrophile  $\text{N}_3$  formé intermédiairement. Une première alternative serait de rendre moins disponible ce doublet de  $\text{N}_2$  par ajout de GEA sur le substituant qu'il porte (Schéma 158, a).

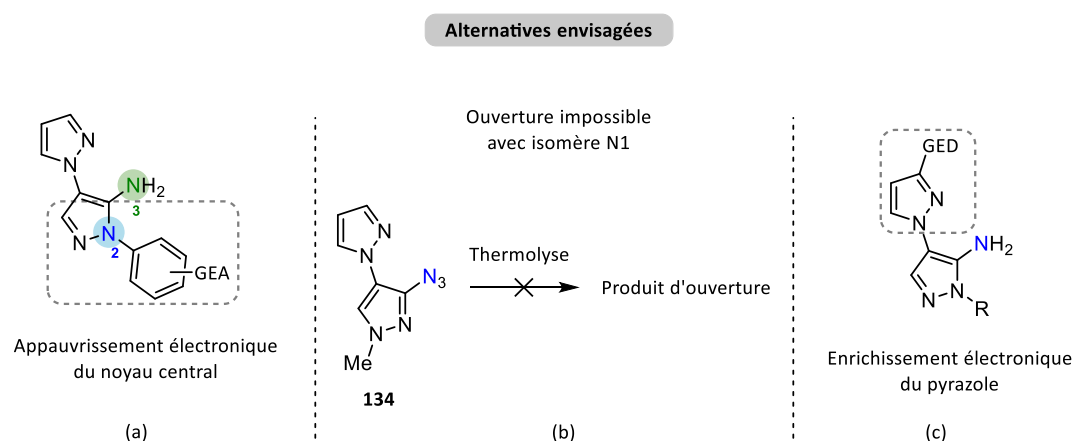


Schéma 158

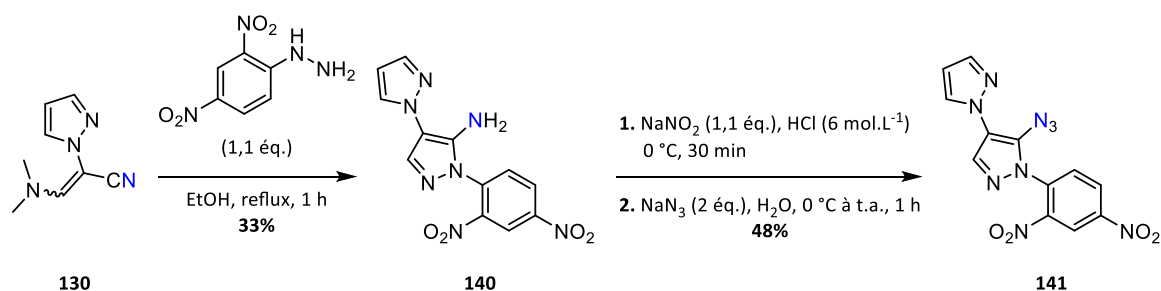
L'isomère **134** substitué en  $\text{N}_1$  représente également une excellente alternative puisque cette fois-ci le produit d'ouverture observé avec les isomères  $\text{N}_2$  ne peut pas être obtenu. Nous avons cependant observé une dégradation totale de **134** dans nos conditions de cyclisation, c'est pourquoi une thermolyse de

l'azoture correspondant a été envisagée pour voir si une différence de réactivité pouvait être observée (Schéma 158, b).

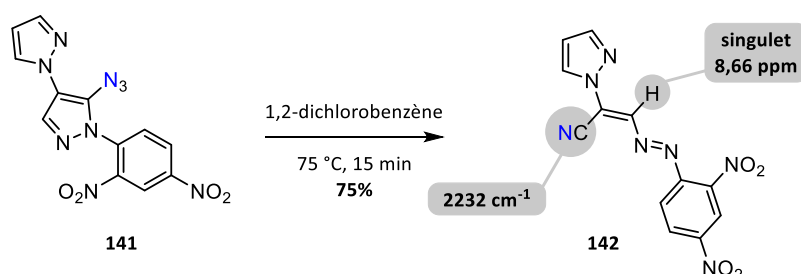
Finalement, il serait intéressant de jouer sur la nucléophilie du pyrazole par ajout de GED comme le méthoxy. Cependant, la synthèse d'un tel pyrazole et son absence de symétrie rendent l'obtention du bicycle aminé délicate (cf. Schéma 150). De ce fait, nous n'avons donc pas choisi de nous attarder sur cette voie (Schéma 158, c).

### 3.1. Par la voie azoture avec ajout de GEA sur un isomère N<sub>2</sub>

La méthode la plus simple pour ajouter des GEA sur le substituant porté par l'azote N<sub>2</sub> a été d'utiliser la 2,4-dinitrophenylhydrazine commerciale lors de l'étape de cyclisation à partir du composé **130**. Malgré un rendement plus faible de 33%, la cyclisation n'engendre qu'un seul isomère **140**. Etant donné les faibles rendements que nous avons obtenus par la voie NH<sub>2</sub> avec les composés **132** et **133** nous nous sommes concentrés directement sur la voie azoture afin de tester notre concept. Les conditions classiques permettent d'obtenir l'azoture **141** avec un rendement modeste de 48%. (Schéma 159).



Finalement, le composé **141** a été placé dans les mêmes conditions de thermolyse que précédemment. Un fort dégagement gazeux a une fois de plus été observé aux alentours de 75 °C, se traduisant par la disparition du produit de départ après seulement 15 minutes et l'apparition d'un unique produit **142** (Schéma 160).



La présence d'un singulet à 8,66 ppm en RMN<sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub>, dans la même gamme de déplacements chimiques que ceux obtenus avec les produits **135** et **136**, ainsi qu'une bande vibrationnelle à 2232 cm<sup>-1</sup> nous indiquent que malgré l'ajout de GEA l'ouverture a tout de même eu lieu.

Etant donné que nous n'observons aucune trace d'un quelconque produit de cyclisation, cette alternative via des isomères  $N_2$  appauvris en électron semble compromise. Il paraît alors impossible d'empêcher de cette manière l'ouverture, dont la force motrice réside dans la grande stabilité du produit formé.

### 3.2. Par la voie azoture avec un isomère $N_1$

Cette dernière tentative avec l'isomère  $N_1$  **134** permettra de s'affranchir de la réaction d'ouverture propre aux isomères  $N_2$ . Etant donné que **134** ne conduit qu'à de la dégradation dans les conditions de cyclisation utilisant le diacétoxyiodobenzène, nous nous sommes intéressés à son analogue azoturé **143**. Ce dernier est facilement synthétisé avec un excellent rendement de 92% en utilisant les conditions habituelles (Schéma 161).

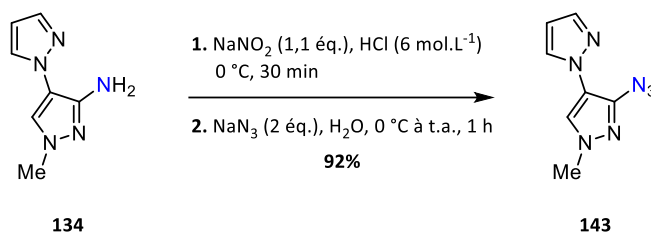


Schéma 161

Finalement, le composé **143** a été soumis à une thermolyse dans le 1,2-dichlorobenzène. Cette fois-ci aucun dégagement gazeux n'est observé aux alentours de 75 °C et une augmentation de la température ne mène qu'à une dégradation totale de l'azoture de départ sans pouvoir mettre en évidence le tricycle convoité (Schéma 162).

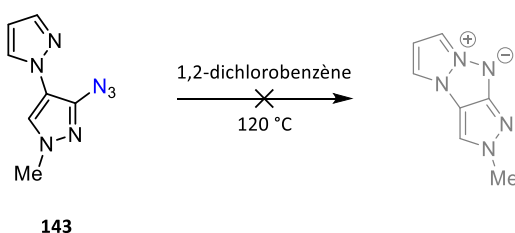


Schéma 162

Avec ce dernier essai infructueux, la synthèse de tricycles [5,5,5] comportant un noyau triazapentalène semble définitivement compromise. Malgré de nombreuses tentatives et des alternatives qui auraient pu permettre d'apporter une solution à ces difficultés, il n'a jamais été possible d'observer la moindre trace de tels tricycles, que ce soit en série furazane ou pyrazole.

Bien qu'il soit impossible de conclure quant à l'infaisabilité de ces structures, nous avons décidé de ne pas plus nous attarder sur les tricycles [5,5,5] pour la fin de cette thèse. Aussi, nous avons souhaité revenir sur la synthèse de tricycles [6,5,5] en série diazinique, qui malgré des propriétés énergétiques théoriques en-deça de leurs analogues pyrazole et furazane, présentent l'avantage d'être compatibles avec nos conditions de cyclisation.

## Chapitre 4 – Pour l'obtention de structures tricycliques [6,5,5] en série pyridazine nitrée

Suite aux échecs pour l'obtention de tricycles [5,5,5] en série furazane et pyrazole, ce dernier chapitre traitera des essais de synthèses d'une cible énergétique originale en série pyridazine nitrée.

### 1. Structures visées et stratégie de synthèse

Afin d'accéder à des cibles énergétiques intéressantes avec une structure tricyclique [6,5,5], il a été nécessaire d'envisager une voie de synthèse comportant la fonctionnalisation de la partie diazinique. Etant donné les précurseurs disponibles et les précédents de la littérature, le noyau pyridazine nous est apparu comme étant le meilleur substrat d'étude.<sup>146</sup> Il nous a paru judicieux de commencer cette étude par la synthèse d'un composé modèle **148**, nitré uniquement sur le noyau pyridazine pour évaluer la réactivité d'un tel substrat avec nos conditions de cyclisation. Il sera ensuite possible d'envisager une fonctionnalisation adéquate permettant d'accéder à des cibles telles que **149**, présentant des propriétés calculées intéressantes (Schéma 163).

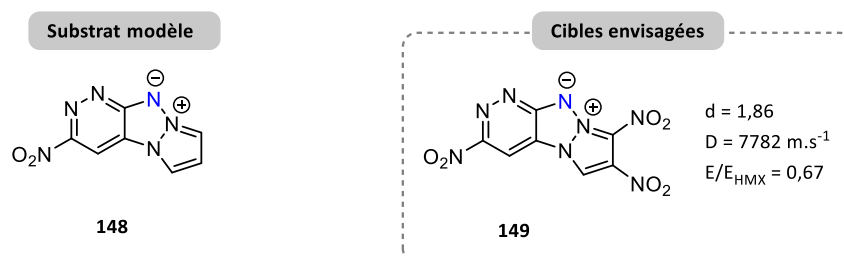


Schéma 163

La nitration de la 4,5-dichloro-3(2H)-pyridazinone a été décrite en 2013 par l'équipe de Yoon, permettant d'accéder au composé **54'** avec un excellent rendement de 80%. Les auteurs ont également montré que la chloration de **54'** était possible pour conduire au composé trichloré **55'** (Schéma 164). La fonctionnalisation d'une telle structure semble ainsi réalisable et reste proche des voies de synthèses que nous avons employés en série pyrimidine pour l'accès aux précurseurs bicycliques aminés

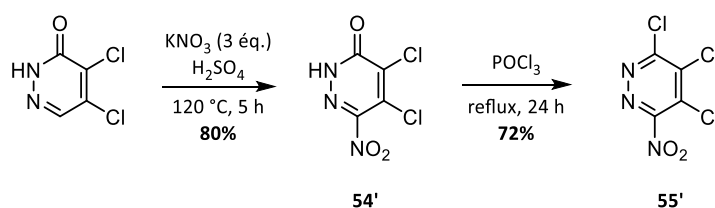


Schéma 164

<sup>146</sup> G. H. Sung, B. R. Kim, K. E. Ryu, Y.-J. Yoon, *J. Korean Chem. Soc.* **2014**, 58, 140–144

Cependant la réactivité de **55'**, quant aux réactions de  $S_NAr$ , semble difficile à déterminer et plusieurs régioisomères sont envisageables. Les exemples de la littérature tendent à montrer que la position 4 de la pyridazine est la plus réactive pour ce type de réaction. En 2014, l'équipe de Conde-Ceide a réalisé une double  $S_NAr$  sur la 3,4-dichloropyridazine, montrant que la première substitution se faisait en position 4 et qu'il était ainsi possible de réaliser une deuxième substitution en position 3 (Schéma 165).<sup>147</sup>

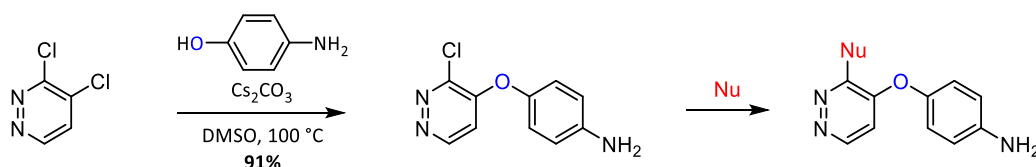


Schéma 165

Afin d'éviter toute ambiguïté sur la structure et pour obtenir un isomère aminé en alpha, dont les rendements de cyclisation sont bien meilleurs que leurs analogues bêta, nous avons envisagé la stratégie de synthèse suivante (Schéma 166).

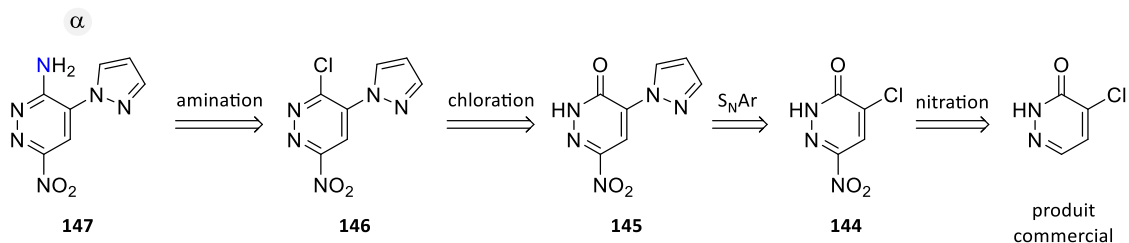


Schéma 166

Par analogie avec les synthèses réalisées auparavant dans la Partie 2, nous avons envisagé une première voie rétrosynthétique permettant d'accéder à X4. Ainsi, l'accès au bicyclic X4 se ferait par amination du bicyclic chloré X3. Ce dernier serait obtenu *via* deux étapes successives de  $S_NAr$  et de chloration à partir de X1. La nitration de la 4-chloro-3(2H)-pyridazinone, première étape clé de cette synthèse, permettrait ainsi d'accéder à X1.

## 2. Synthèse du précurseur

### 2.1. Conditions de la littérature

La nitration de la 4-chloro-3(2H)-pyridazinone se fait facilement en 24 heures à 120 °C dans l'acide sulfurique en présence de nitrate de potassium et permet d'obtenir **144** avec un rendement de 51%. L'introduction du pyrazole se fait quant à elle dans les conditions de  $S_NAr$ , développées précédemment dans la deuxième partie de la thèse, et permet ainsi d'accéder à **145** avec un excellent rendement de 88% (Schéma 167).

<sup>147</sup> J. M. Bartolomé-Nebreda, F. Delgado, M. L. Martín-Martín, C. M. Martínez-Vituro, J. Pastor, H. M. Tong, L. Iturrino, G. J. Macdonald, W. Sanderson, A. Megens, X. Langlois, M. Somers, G. Vanhoof, S. Conce-Ceide, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4196–4212.



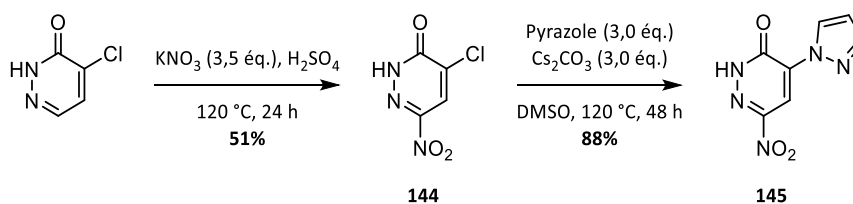
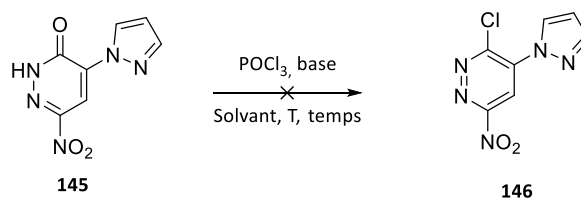


Schéma 167

Nous avons dans un premier temps tenté la chloration de **145** dans les conditions rapportées dans la littérature au reflux du  $\text{POCl}_3$  pendant 24 heures. Malheureusement ces conditions n'ont conduit qu'à une dégradation totale du produit de départ et l'analyse du brut réactionnel n'a pas permis de mettre en évidence la présence du produit chloré correspondant (Tableau 27, entrée 1). Un essai à température ambiante avec la même quantité de  $\text{POCl}_3$  ne conduit en revanche à aucune conversion du produit de départ même après 48 heures de réaction (entrée 2). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique de  $\text{POCl}_3$  dans le DCM ne permet pas d'améliorer la conversion après 48 heures à température ambiante (entrée 3) et l'ajout de triéthylamine conduit à une dégradation partielle après 24 heures (entrée 4).



entrée	$\text{POCl}_3$ (éq.)	base (éq.)	solvant	T	temps	Observations
1	11	—	—	reflux	24 h	Dégradation
2	11	—	—	t.a.	48 h	Aucune conversion
3	1,1	—	DCM	t.a.	24 h	Dégradation partielle
4	1,1	$\text{Et}_3\text{N}$ (3)	DCM	t.a.	48 h	Aucune conversion

Tableau 27

Etant donné l'incompatibilité de **145** vis-à-vis de ces conditions de chloration nous avons envisagé une autre voie permettant d'accéder à un groupement partant en position 3 pour l'introduction d'un motif amine.

## 2.2. Alternatives à la chloration

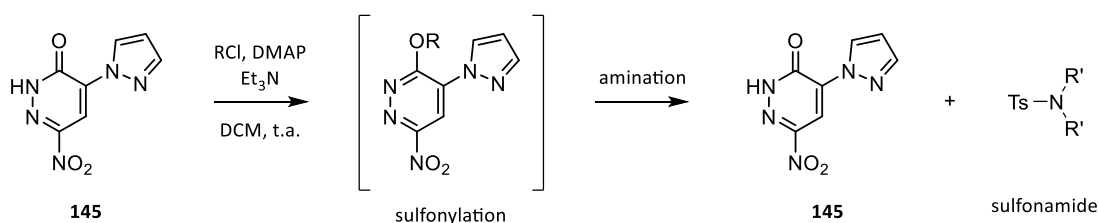
### 2.2.1. Sulfonation de la pyridazinone

Une alternative à la chloration consiste à réaliser une sulfonylation de la pyridazinone afin d'obtenir un sulfonate intermédiaire qui constitue un très bon groupement partant pour des réactions de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ .

En effet, l'équipe de Wang a montré qu'il était possible de réaliser la tosylation de la pyrimidinone qui pouvait ensuite réagir avec une solution d'ammoniaque pour conduire à l'amine correspondante.<sup>148</sup>

Afin de tester cette stratégie, nous avons tout d'abord réalisé la tosylation de **145** dans les mêmes conditions que la littérature. Après seulement quelques minutes nous observons une conversion totale de **145** et l'apparition d'un produit dont la RMN correspondrait au produit tosylé intermédiaire. Cependant, lors de l'ajout d'ammoniaque, nous observons la réapparition de **145** à hauteur de 45% et la formation d'un produit secondaire correspondant au *p*-toluènesulfonamide récupéré quantitativement (Tableau 28, entrée 1). L'utilisation d'une solution d'ammoniac dans le méthanol conduit au même constat (entrée 2), alors que l'emploi de morpholine permet d'observer le retour de **145** à hauteur de 84% et la formation de la *N*-tosylmorpholine en quantité stœchiométrique (entrée 3).

Enfin, l'utilisation d'autres agents de sulfonation tels que le chlorure de mésyle (entrée 4) ou l'anhydride triflique (entrée 5) ne mène qu'à la dégradation de **145**.

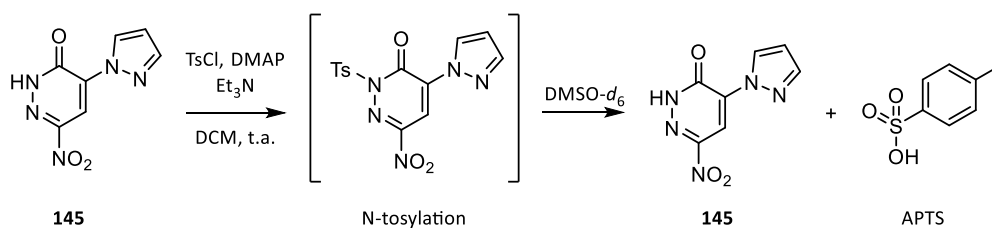


entrée	sulfonation R (%)	amination	Rdt. <b>145</b> (%)	sulfonamide (%)
1	R = Ts, (72)	NH <sub>4</sub> OH (28%)	45	R' = H (>99)
2	R = Ts, (72)	NH <sub>3</sub> (6M) MeOH	50	R' = H (>99)
3	R = Ts, (72)	morpholine	84	R' = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O (>99).
4	R = Ms, dégradation	—	—	—
5	R = Tf, dégradation	—	—	—

Tableau 28

L'obtention de l'amine tosylée correspondante indique que l'addition de l'amine se fait préférentiellement sur le soufre plutôt que sur le carbone qui porterait le groupement partant. De ce fait, il est fort probable que la tosylation se fasse sur le NH libre de **145** et non pas sur le carbonyle. Ceci pourrait expliquer la fragilité de l'intermédiaire sulfonyle, qui s'hydrolyse rapidement en **145** et en acide *p*-toluènesulfonique (APTS) dans le solvant ayant servi aux analyses RMN (Schéma 168).

<sup>148</sup> H.-P. Gong, Y. Zhang, Y.-X. Da, Z. Zhang, Z.-J. Quan, X.-C. Wang, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 667–671

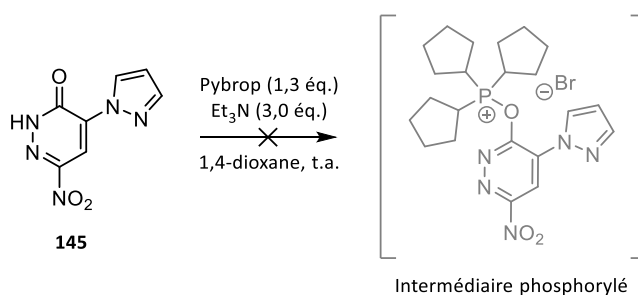


Finalement, la réactivité particulière de **145** vis-à-vis des conditions de sulfonylation ne nous a pas permis d'obtenir l'intermédiaire nécessaire pour accéder au précurseur aminé **147**.

### 2.2.2. Phosphorylation de la pyridazinone

Une seconde alternative, analogue à la précédente, consisterait à réaliser une phosphorylation de **145** à l'aide d'hexafluorophosphate de bromotripyrrolidinophosphonium (Pybrop), afin d'obtenir un intermédiaire possédant un excellent groupement partant par formation de l'oxyde de phosphine correspondant.

Malgré l'utilisation de conditions récemment décrites dans la littérature<sup>149</sup> sur des substrats de type pyrazolopyrimidinone pour l'obtention de tels intermédiaires, seule la dégradation du produit de départ **145** a été observée dans notre cas (Schéma 169).



## 3. Conclusion

La synthèse d'une cible en série pyridazine, fonctionnalisée sur la partie diazinique, s'est avérée plus délicate que prévu. Malgré l'obtention du composé **145**, il n'a pas été possible d'accéder au bicyclic aminé **147**. En effet, la réactivité particulière de **145** vis-à-vis des conditions de chloration, de sulfonylation ou même de phosphorylation n'ont pas permis d'obtenir l'intermédiaire clé qui aurait pu conduire à **147**.

<sup>149</sup> B. Jismy, G. Guillaumet, H. Allouchi, M. Aksira, M. Abarbri, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6168–6178

## Résumé des chapitres 1 à 4

Cette dernière partie a permis d'employer des méthodologies récemment décrites, mais également des méthodologies mises au point au cours de cette thèse, afin d'accéder à des cibles énergétiques originales.

L'emploi de la stratégie Staudinger/Aza-Wittig en série azole, qui aurait permis l'accès à des bicycles polyazotés et fonctionnalisés, n'a pas présenté la même réactivité qu'avec les analogues arylés. Afin de remédier à ces difficultés, deux autres voies de synthèses plus classiques ont été envisagées. Dans un premier temps, la réactivité bien particulière du bromonitrométhane comme électrophile, qui ne semble être compatible qu'avec une faible gamme de substrat, n'a pas permis d'accéder aux précurseurs d'intérêts. Finalement, l'utilisation du bromonitrométhane en tant que nucléophile n'a cette fois-ci conduit qu'à des sous-produits, de type azasydnones, issus du réarrangement de l'hydrazone intermédiaire.

Ces différents échecs nous ont alors menés à nous concentrer sur la nouvelle stratégie de synthèse de dérivés de triazapentalène pour accéder à des cibles énergétiques.

Tout d'abord, cette stratégie a été employée en série furazane, qui présente les meilleures performances énergétiques théoriques. Malheureusement, l'impossibilité d'accéder aux précurseurs aminés et la fragilité d'un tel noyau, n'ont pas permis d'accéder aux tricycles [5,5,5] convoités.

Le passage en série pyrazole, présentant également des propriétés énergétiques très intéressantes, a permis de mettre en évidence un réarrangement causant l'ouverture de ce dernier. Cette ouverture, provoquée par la présence du nitrène sur le noyau pyrazole, semble plus rapide qu'une potentielle cyclisation entre le pyrazole et le nitrène intermédiaire.

La réactivité des hétérocycles aromatiques à 5 chaînons nous a ainsi empêché d'accéder aux cibles d'intérêts et nous a poussé à nous concentrer sur la synthèse de précurseurs en série diazinique.

Enfin, la préparation d'un précurseur avancé en série pyridazine pourrait en effet permettre l'accès à une cible tricyclique [6,5,5] hautement fonctionnalisée. Cependant, en raison de l'incompatibilité du substrat avec les conditions classiques et par faute de temps, nous n'avons pu terminer cette synthèse.

## Conclusion générale

Les hétérocycles polyazotés se positionnent comme d'excellents candidats pour le développement de nouvelles cibles énergétiques. En effet, leur compacité et leur fort taux en azote, leur confèrent une bonne stabilité et une importante enthalpie de formation. Ces caractéristiques, intrinsèques à leurs structures, se traduisent par d'intéressantes propriétés énergétiques et une grande insensibilité vis-à-vis des agressions extérieures. C'est dans ce contexte de recherche de nouvelles molécules énergétiques, à des fins tant civiles que militaires, que s'est inscrit cette thèse. Ainsi, nous avons souhaité apporter de nouvelles stratégies de synthèses d'hétérocycles polyazotés qui permettraient l'accès à des cibles originales dans des conditions douces et à partir de substrats facilement accessibles.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à une nouvelle séquence Staudinger/aza-Wittig récemment développée au sein de notre laboratoire. Cette dernière permet l'obtention de noyaux (aza)indazoles substitués dans des conditions douces par réaction entre un iminophosphorane et un motif nitroso (Schéma 170). En outre, cette méthode est compatible avec la présence de motifs nitro, essentiels pour garantir un potentiel énergétique satisfaisant.

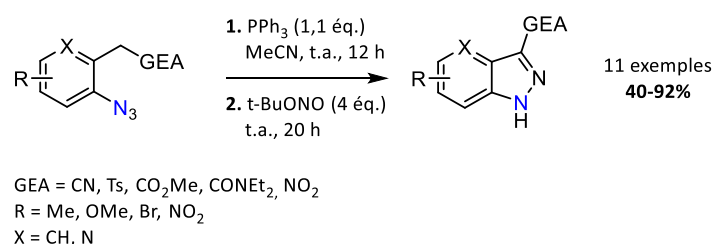


Schéma 170

L'exemplification de la méthode à d'autres substrats a permis de mettre en évidence l'importance du caractère électroattracteur des substituants en position benzylique pour que la cyclisation ait lieu. Des essais en version intermoléculaire ou en version intramoléculaire saturée se sont finalement soldés par une absence de réactivité de l'imino-phosphorane intermédiaire.

L'étude mécanistique qui a pu être menée par la suite nous a conduits à envisager deux voies réactionnelles selon que la réaction passe par une C-nitrosation ou une N-nitrosation (Schéma 171).

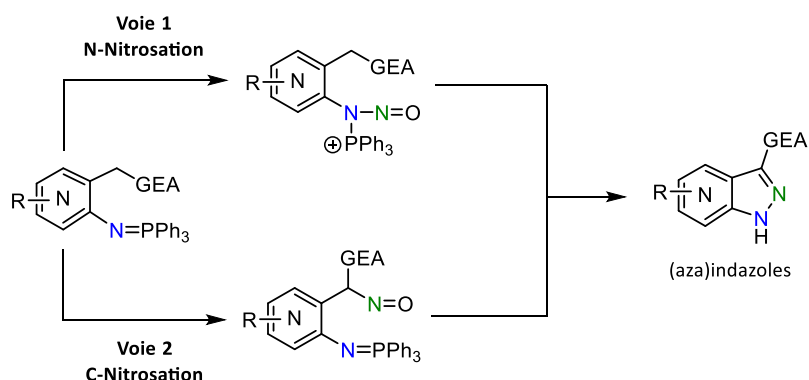


Schéma 171

Bien qu'aucun des essais réalisés n'ait pu mettre en avant une de ces deux voies, plusieurs résultats tendent à montrer qu'une C-nitrosation de la position benzylique est plus probable qu'une N-nitrosation. L'ensemble de ces travaux a fait l'objet d'une publication dans *Chemical Communications* en 2018.<sup>31</sup>

La deuxième partie de cette thèse a été consacrée au développement d'une nouvelle méthode pour accéder à des dérivés tricycliques de 1,3a,6a-triazapentalène, qui constituent également d'excellents candidats pour l'élaboration de molécules énergétiques. Cependant, leur obtention, qui repose essentiellement sur la génération d'un azote électrophile intermédiaire, nécessite des conditions réactionnelles de température bien trop drastiques pour être appliquées à des précurseurs fortement fonctionnalisés. En outre, l'utilisation de substrats nitrés ou azotés, indispensables pour réaliser cette transformation, peut s'avérer problématique à cause de leur potentielle sensibilité.

Au cours de cette étude, nous avons développé une nouvelle méthode d'accès aux triazapentalènes tricycliques à température ambiante *via* l'utilisation d'amines comme source d'azote électrophile en présence d'iode hypervalent (Schéma 172).

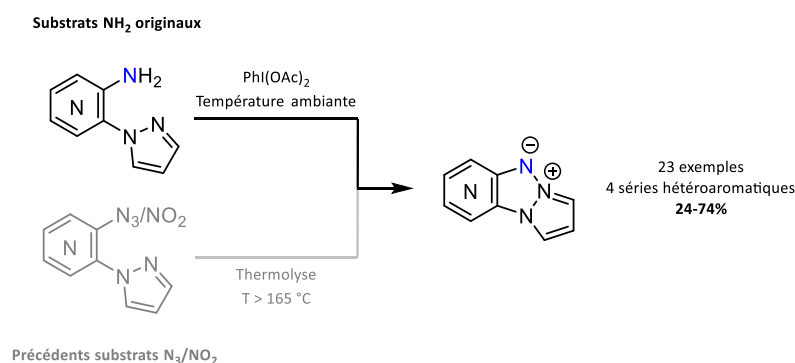


Schéma 172

Ces composés, récemment décrits pour leurs propriétés de fluorescence<sup>133</sup>, ont pu être entièrement caractérisés. Les analyses ont montré une grande influence du noyau azine et les fluorophores les plus prometteurs ont été obtenus en série pyrazine avec un rendement quantique allant jusqu'à 47%.

En ce qui concerne le mécanisme, les différences de réactivité observées par rapport à la littérature nous laissent penser que cette transformation n'implique pas de cation nitrénium intermédiaire, qui serait fortement déstabilisé sur des noyaux polyazotés pauvres en électrons (Schéma 173).

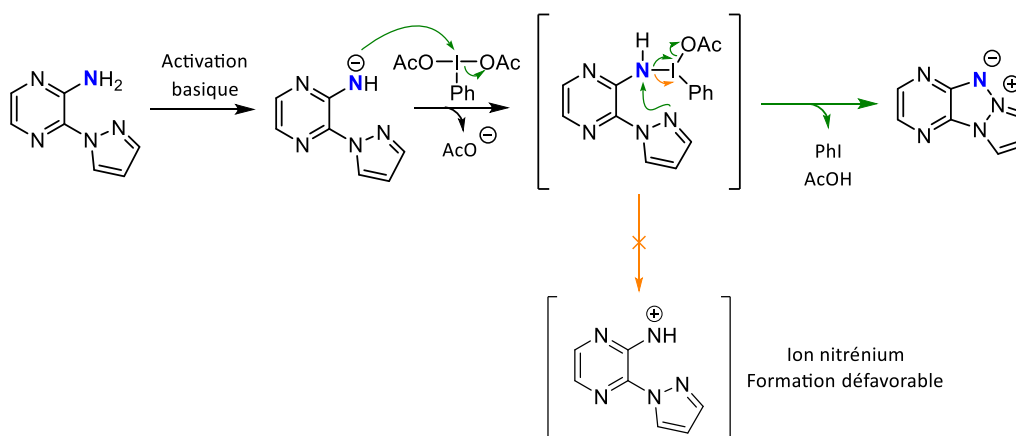


Schéma 173

Ainsi, une seconde voie propose un mécanisme concerté, par attaque directe du pyrazole qui serait responsable du départ de l'iode et permettrait la formation de la liaison N-N. L'ensemble de ces travaux ont récemment été soumis pour publication dans *Chemical Science*.

Dans la dernière partie de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'application de ces méthodologies de cyclisation pour la synthèse de cibles énergétiques.

La séquence Staudinger/aza-Wittig a montré quelques faiblesses lors de son extension en série azole. En effet, l'azote portant le groupement méthylénique substitué par un GEA semble empêcher toute cyclisation. En accord avec le mécanisme de C-nitrosation présenté auparavant, nous avons imputé cette absence de réactivité au doublet non-liant de cet azote qui provoquerait une répulsion électronique et déstabiliserait l'anion intermédiaire (Schéma 174).

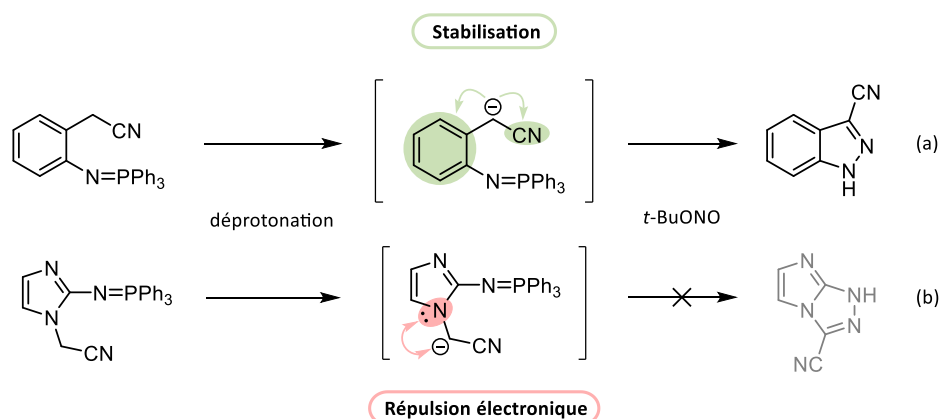


Schéma 174

Afin de contourner cette impasse, nous avons envisagé deux nouvelles approches permettant de mettre à profit la réactivité du bromonitrométhane (Schéma 175).

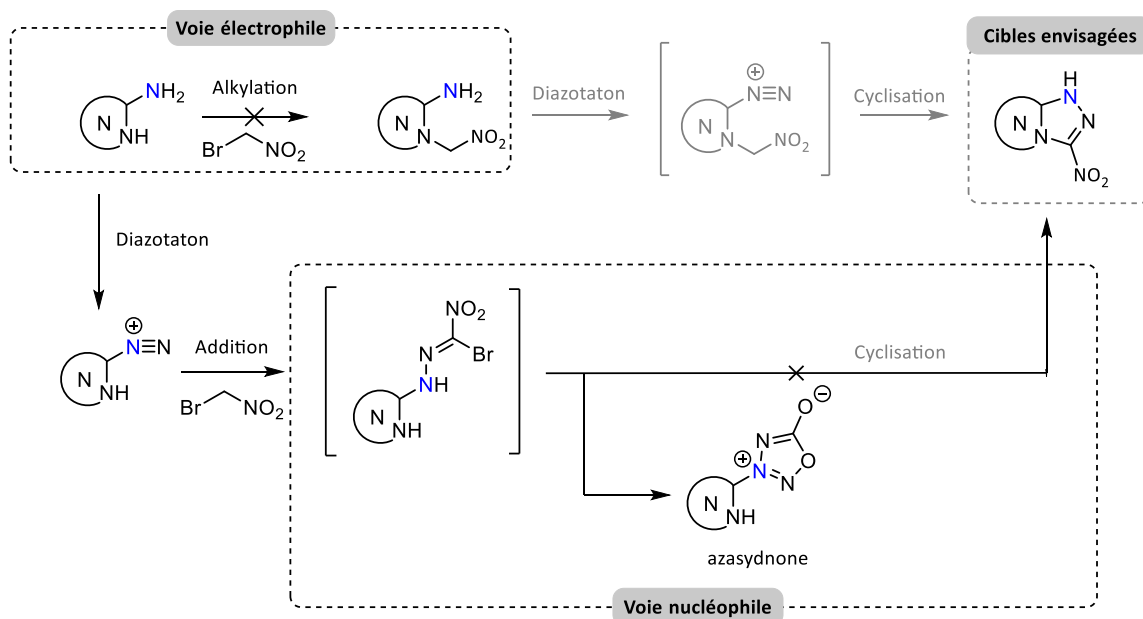


Schéma 175

Une première voie, impliquant la nature électrophile du bromonitrométhane a rapidement montré ses limites car nous n'avons pas pu introduire ce dernier sur un azole aminé, indispensable pour réaliser la cyclisation finale. La seconde voie, impliquant cette fois la nature nucléophile du bromonitrométhane par addition sur un diazonium intermédiaire, n'a pas permis d'observer le bicycle convoité et seul le sous-produit azasynone a pu être isolé.

Ces échecs nous ont finalement poussés à concentrer nos efforts sur la valorisation de la deuxième méthode développée au cours de cette thèse pour l'obtention de tricycles [5,5,5] et [6,5,5] comportant un noyau triazapentalène.

De par les propriétés énergétiques exceptionnelles affichées par la présence d'un furazane accolé à un noyau triazapentalène, nous nous sommes intéressés à la synthèse de divers précurseurs aminés (Schéma 176).

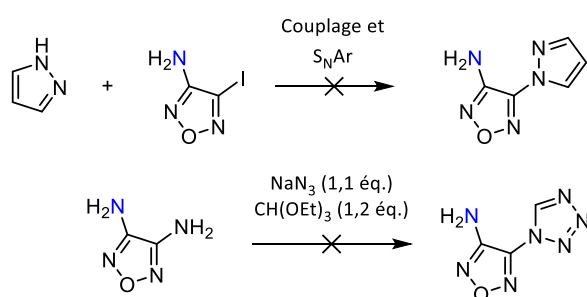


Schéma 176

Malheureusement, leur obtention s'est avérée plus délicate que prévue et nous nous sommes finalement tournés vers des substrats plus accessibles. Toutefois, l'utilisation des conditions de cyclisation ne nous a pas permis d'observer les triazapentalènes souhaités et nous avons constaté la même tendance par la voie azoture (Schéma 177).

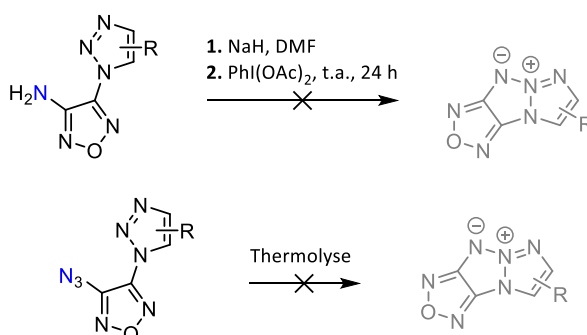


Schéma 177

Etant donné les difficultés d'obtention des précurseurs aminés et la fragilité du noyau furazane vis-à-vis des conditions de cyclisation, l'extension de la méthode s'est portée sur le noyau pyrazole.



Les essais en série pyrazole ont mis en évidence un réarrangement provoqué par la présence de l'azote électrophile sur le noyau pyrazole. Tout comme en série furazane, les tentatives de cyclisation par la voie azoture ont conduits aux mêmes résultats (Schéma 178).

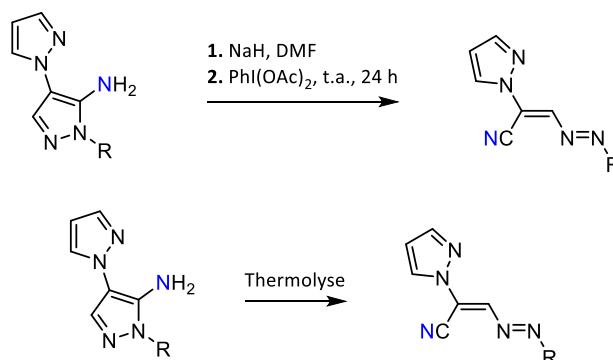


Schéma 178

Ces nouveaux échecs en série pyrazole nous ont finalement conduits à revenir sur des structures tricycliques [6,5,5] en série pyridazine nitrée. Nous avons ainsi pu accéder à un précurseur avancé qui a montré une réactivité particulière ne permettant pas d'introduire la fonction amine par des voies classiques (Schéma 179).

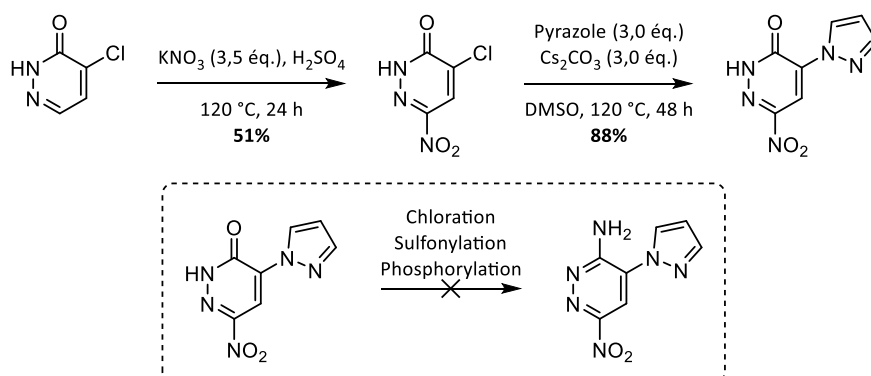


Schéma 179

Néanmoins, l'obtention de ce précurseur, qui permettrait d'accéder à des cibles énergétiques intéressantes en série pyridazine nitrée, est très encourageante pour la suite de cette étude.



## Perspectives

La nouvelle méthode d'obtention de dérivés tricycliques de 1,3a,6a-triazapentalène qui a été mise au point lors de ces travaux de thèse a permis la synthèse de nombreux composés dans 4 séries hétéroaromatiques différentes. Cependant, malgré une importante étape d'optimisation, certains substrats souffrent encore d'une réactivité trop faible pour conduire aux produits de cyclisation. En effet, l'utilisation de partenaires triazoles ou nitropyrazoles, qui semblent trop peu nucléophiles pour réaliser cette transformation, se traduit par une dégradation totale des substrats de départ et ce, malgré l'ajout de groupements pouvant stabiliser l'intermédiaire électrophile sur la partie azinique.

Nous pourrions envisager l'emploi de nouveaux réactifs iodés qui pourraient permettre une stabilisation accrue de l'intermédiaire réactionnel. En effet, l'équipe de Nachtsheim a récemment développé de nouveaux iodanes pseudocycliques N-stabilisés (NHIs) capables de réaliser les mêmes transformations que les iodanes commerciaux, dans des temps parfois plus courts et avec de meilleurs rendements. Cette différence de réactivité serait rendue possible par la présence d'un hétérocycle azoté positionné en ortho de l'iode hypervalent. Ce dernier pourrait ainsi assurer un enrichissement électronique de l'iode, *via* une liaison dative entre l'azote et l'iode hypervalent. Cet enrichissement se traduirait par une plus grande stabilité de l'intermédiaire et à un meilleur contrôle de la réactivité.<sup>150</sup>

Ces nouveaux iodanes stabilisés semblent très prometteurs et pourraient permettre de réaliser la cyclisation avec des partenaires encore incompatibles avec la voie  $\text{NH}_2$  (Schéma 180).

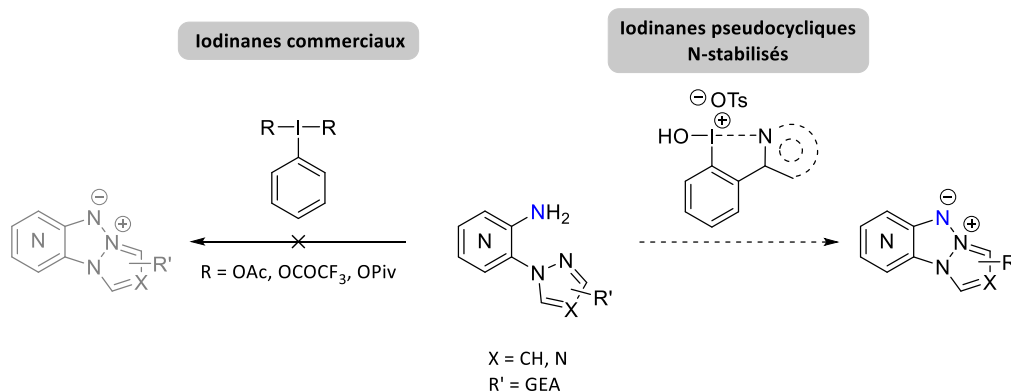


Schéma 180

En outre, il serait intéressant de savoir si les échecs de cyclisation constatés pour l'obtention de structures [5,5,5] en série furazane proviennent d'une trop grande instabilité du nitrène intermédiaire ou de l'incompatibilité du furazane pour accéder à de tels noyaux. Dans ce sens, des calculs théoriques pourraient être réalisés afin de statuer quant à la possible existence de telles structures.

<sup>150</sup> A. Boelke, E. Lork, B. J. Nachtsheim, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 18653–18657

Finalement, des voies alternatives sont envisageables pour accéder au bicyclic aminé **147** en série pyridazine nitrée.

A titre d'exemple, l'équipe de Sohn a décrit en 2016 un couplage permettant l'introduction d'alkylamine et d'anilines sur diverses 3,4-dihydropyrimidin-1H-2-thiones.<sup>151</sup> Ainsi, La conversion de **145** en pyridazinethione, suivie d'un couplage avec un précurseur d'amine libre, permettrait, après déprotection, d'accéder à **147** (Schéma 181).

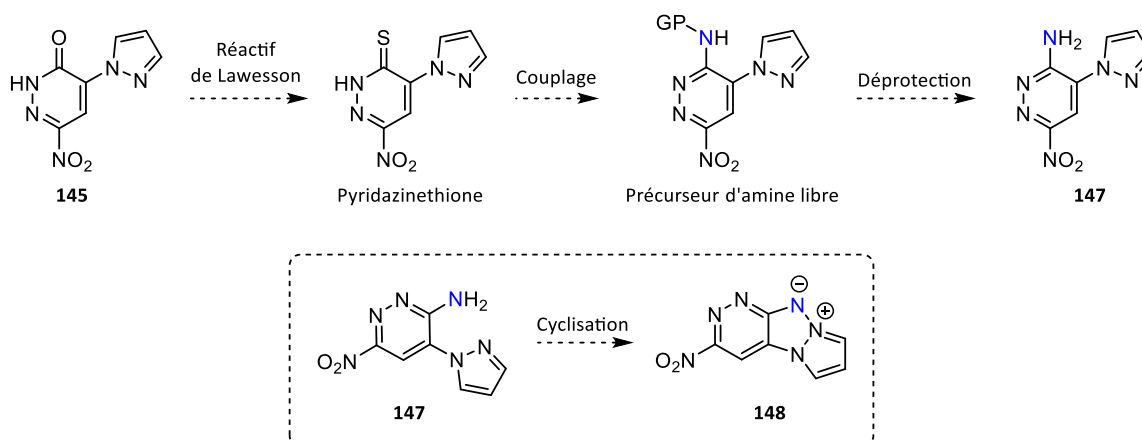


Schéma 181

La réussite de cyclisation de **147** validerait ainsi la nouvelle méthode sur un substrat nitré et ouvrirait la voie à de nouvelles cibles énergétiques possédant un noyau triazapentalène.

<sup>151</sup> N. H. T. Phan, H. Kim, H. Shin, H.-S. Lee, J.-H. Sohn, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5154–5157

## Annexe I – Détermination structurale

Dans la seconde partie de cette thèse nous avons réalisé la synthèse de deux composés tétracycliques **72** et **73**. Leur obtention, qui a été possible *via* la cyclisation des isomères **65** et **66**, provient de l'introduction du 1*H*-indazole en N<sub>1</sub> et en N<sub>2</sub> sur le composé **57**.

Afin de déterminer la structure de ces isomères, nous avons réalisé une étude comparative avec des composés structuralement proches **DS N<sub>1</sub>** et **DS N<sub>2</sub>**, synthétisés lors des travaux de thèse de Doina Sirbu (Tableau 29).

**DS N<sub>1</sub>** → **DS coudé** (9,1 ppm)

**DS N<sub>2</sub>** → **DS linéaire** (9,9 ppm)

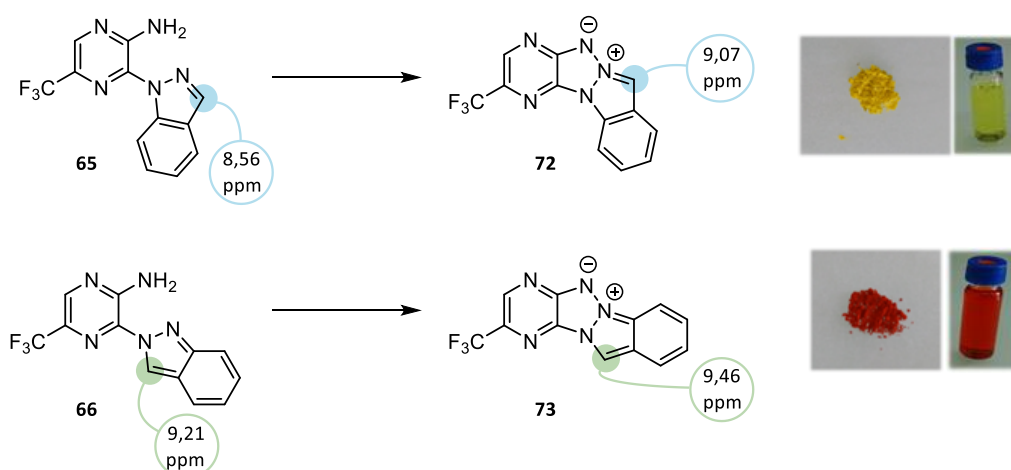
Composé	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ calculée <sup>a</sup> (nm)	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ mesurée <sup>b</sup> (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ calculée <sup>a</sup> (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ mesurée <sup>b</sup> (nm)
<b>DS coudé</b>	383	446	446	525
<b>DS linéaire</b>	450	532	545	603

Tableau 29

(a) Valeurs calculées en phase gazeuse; (b) Valeurs mesurées en solution dans le DMSO

C'est sur la base de calculs théoriques, annonçant le tétracycle linéaire comme ayant une plus grande longueur d'onde d'absorption maximale que le tétracycle coudé, que les structures ont été attribuées. Une autre tendance, observée en analyse RMN<sup>1</sup>H dans le DMSO-*d*<sub>6</sub>, suggère que la position 3 de l'indazole est plus déblindée lorsque c'est l'azote N<sub>2</sub> qui est substituée par un groupement de type hétérocycle aromatique. En effet, cette tendance n'est pas observée avec d'autres substituants de type méthyle ou benzyle.

Ainsi, nous avons constaté cette même différence de déplacement chimique sur les isomères **72** et **73**. Les propriétés optiques semblent également aller dans ce sens puisque les produits supposés linéaires (**DS linéaire** et **73**) ont un aspect rouge à l'état solide et une longueur d'onde d'émission aux alentours de 600 nm en solution. Enfin, les isomères supposés coudés (**DS coudé** et **72**) ont tous deux un aspect jaune à l'état solide et des longueurs d'émission bien plus faibles en solution (Tableau 30).



Composé	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$ mesurée <sup>a</sup> (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$ mesurée <sup>a</sup> (nm)
<b>72</b>	422	499
<b>73</b>	493	621

Tableau 30

(a) Valeurs mesurées en solution dans le DCM

L'obtention de cristaux à partir de ces composés étant délicate, nous n'avons pas encore été en mesure de réaliser une caractérisation par diffraction des rayons X. Nous avons ainsi supposé que les produits **72** et **73** correspondent respectivement à l'isomère coudé et à l'isomère linéaire.

## Partie expérimentale

## Informations générales

### Réactifs et purifications

Sauf contre-indication tous les réactifs chimiques et les solvants commerciaux ont été utilisés tels quels sans purification préalable.

Les suivis de réactions ont été faits à l'aide de chromatographie sur couche mince (CCM) sur des plaques de silice Merck 60 F<sub>254</sub>. La révélation des plaques se faisait par lampe UV ( $\lambda = 256$  nm). Les éluants utilisés pour calculer les rapports frontaux ( $R_f$ ) sont précisés pour chacun des produits.

Les purifications par chromatographie ont été réalisées sur des colonnes de gel de silice (60 Å; 0,04-0,06mm).

Les solvants spécifiés comme anhydres ont été purifiés sur station de séchage GT S100 avant utilisation. La quantité d'eau présente dans les solvants est régulièrement contrôlée par un titrateur Karl Fischer et se trouve en-dessous de 20 ppm.

### Analyses

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (**RMN**)  $^1\text{H}$  (250MHz),  $^{13}\text{C}$  (63MHz) et les corrélations 2D (HMBC, HSQC, COSY) ont été réalisés sur un spectromètre Bruker.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont indiqués en partie par million (ppm) en utilisant comme référence le tétraméthylsilane (**TMS**) et en calibrant à l'aide du pic de solvant résiduel.

Les constantes de couplage ( $J$ ) sont exprimées en Hertz (Hz) avec des multiplicités définies par les abréviations suivantes : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet détriplé (dt), triplet (t), quadruplet (q), quintuplet (qu), hexuplet (h) et multiplet (m).

Les analyses de masse haute résolution (**HRMS**) ont été réalisées sur un appareil « *Bruker maXis mass spectrometer* » par la plateforme « Fédération de Recherche » ICOA/CBM (FR2708) en utilisant une source d'ionisation par electrospray (ESI) en mode positif et un analyseur TOF.

Les spectres d'infrarouge (**IR**) ont été réalisés sur un « *FT-IR Thermo Scientific Nicolet iS10* » avec les bandes maximums d'absorption  $\bar{\nu}$  données en  $\text{cm}^{-1}$ .

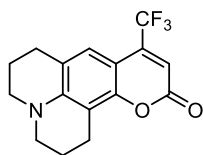
Les points de fusion ( $P_{\text{fus}}$ ) ont été mesurés dans des tubes capillaires ouverts et sont donnés en °C.

### Spectroscopie optique

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre « *UV-1800 Shimadzu* » et les spectres de fluorescence (émission et excitation) ont été enregistrés sur un spectrofluoromètre « *Horiba Scientific Fluoromax* ». Les échantillons en solution ont été totalement dégazés par une purge avec un flux d'argon pendant 30 minutes avant chaque analyse spectroscopique.



Les rendements quantiques ( $\phi_F$ ) des composés tricycliques synthétisés dans la **Partie II** ont été mesurés en utilisant comme référence la Coumarine 153 dans l'éthanol ( $\phi_F = 0,38$ ) (Figure 11).



**Coumarine 153**  
CAS : 53518-18-6

**Figure 11**

## Mesure du rendement quantique<sup>110</sup>

Le rendement quantique d'un composé est défini comme suit :

$$\phi_F = P_E / P_A$$

Où  $P_{E,A}$  sont respectivement le nombre de photons émis et absorbés. Les rendements quantiques ( $\phi_F$ ) des composés tricycliques ont été mesurés en utilisant comme standard la Coumarine 153 dans l'éthanol ( $\lambda_{\max} = 421 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 531 \text{ nm}$ ,  $\phi_F = 0.38$ )<sup>[4]</sup>.

Les rendements quantiques des composés ont été calculés en solution dans un solvant organique à l'aide de l'équation suivante :

$$\phi_{\text{échant}} = \phi_{\text{standard}} \times (I_{\text{échant}} / I_{\text{standard}}) \times (A_{\text{standard}} / A_{\text{échant}}) \times (n_{\text{échant}} / n_{\text{standard}})^2$$

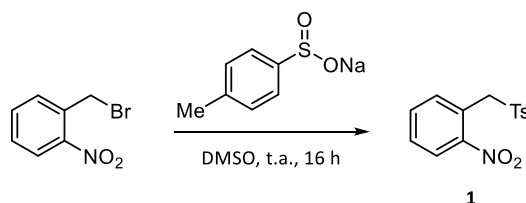
Où **I** correspond à l'aire sous le spectre d'émission, **A** correspond à l'absorbance (dans la gamme 0.01-0.1 AU) et **n** correspond à l'indice de réfraction du solvant utilisé (à 25 °C).



# **Partie I – Réaction tandem Staudinger/aza-Wittig : Présentation et investigation mécanistique**

**1-Nitro-2-(tosylméthyl)benzène (1)**

Le 1-nitro-2-(tosylméthyl)benzène a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>10</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le bromure de 2-nitrobenzyle (**CAS** : 3958-60-9; 2,16 g; 10 mmol; 1,0 éq.) et le DMSO (20 mL). Après dissolution totale du composé, le *p*-toluènesulfinate de sodium (**CAS** : 824-79-3; 1,78 g; 10 mmol, 1,0 éq.) est ajouté et le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 h. Après 16 h, de l'eau glacée (10 mL) est ajoutée et un précipité blanc apparaît, celui-ci est filtré et lavé abondamment à l'eau afin d'obtenir, après séchage sous vide, le composé **1** sous forme de solide blanc avec un rendement de **79%** (2,29 g; 7,86 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 8,10 – 7,97 (m, **1H**); 7,71 – 7,60 (m, **2H**); 7,58 – 7,48 (m, **2H**); 7,44 – 7,29 (m, **3H**); 5,11 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,40 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 149,4 (**C**); 144,9 (**C**); 135,0 (**C**); 134,4 (**CH**); 133,4 (**CH**); 130,3 (**CH**); 129,8 (2x**CH**); 127,9 (2x**CH**); 125,3 (**CH**); 122,6 (**C**); 57,1 (**CH<sub>2</sub>**); 21,1 (**CH<sub>3</sub>**)

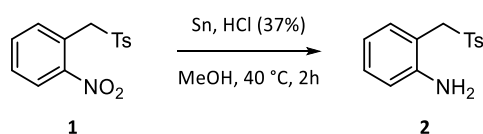
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 292,0638 pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub>S, mesurée 292,0639

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3014, 2950, 2872, 1529, 1184, 1165, 1144

**P<sub>fus</sub>** : 131 – 132 °C

**1-Amino-2-(tosylméthyl)benzène (2)**

Le 1-amino-2-(tosylméthyl)benzène (**2**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>10</sup>



Dans un ballon sont ajoutés **1** (2,26 g; 7,70 mmol; 1,0 éq.) et un mélange HCl(37%)/MeOH (1:1; 22 mL). Après dissolution totale du composé, la poudre d'étain (**CAS** : 7440-31-5; 3,88 g; 32,7 mmol; 4,2 éq.) est ajoutée et la suspension chauffée à 40 °C pendant 2 h. Après retour à température ambiante le milieu est filtré sur célite puis une solution de NaOH (6 mol.L<sup>-1</sup>) est ajoutée au filtrat jusqu'à ce qu'un précipité blanc apparaisse. Le précipité est filtré et le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 40 mL). La phase organique est lavée avec H<sub>2</sub>O (10 mL) et une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,3) afin d'obtenir le composé **2** sous forme de solide blanc avec un rendement de **90%** (1,82 g; 6,96 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 7,75 – 7,54 (m, **2H**); 7,33 – 7,25 (m, **2H**); 7,11 (m, **1H**); 6,74 (m, **1H**); 6,67 - 6,49 (m, **2H**); 4,34 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>); 4,27 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>), 2,43 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

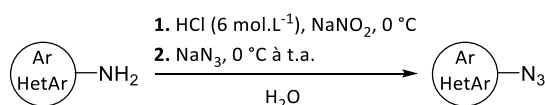
**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 147,0 (**C**); 145,0 (**C**); 135,0 (**C**); 133,0 (**CH**); 130,1 (**CH**); 129,7 (2x**CH**); 128,6 (2x**CH**); 119,3 (**CH**); 117,8 (**CH**); 114,4 (**C**); 60,2 (**CH<sub>2</sub>**); 21,8 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 262,0896 pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>S, mesurée 262,0895

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3447 (**NH<sub>2</sub>**), 3368 (**NH<sub>2</sub>**), 2975, 2897, 1629, 1280, 1084

**P<sub>fus</sub>** : 140 – 141 °C (littérature 140 – 141 °C)<sup>10</sup>

### Procédure générale A pour la formation d'azoture aromatique à partir de l'amine correspondante



Ar/HetAr = benzène, pyridine, pyrazole

A une solution de l'amine aromatique (1,0 éq.; 0,7 mol.L<sup>-1</sup>) dans HCl (6 mol.L<sup>-1</sup>) à 0 °C est ajoutée goutte à goutte une solution aqueuse de NaNO<sub>2</sub> (1,2 éq.; 4,2 mol.L<sup>-1</sup>). Après 20 minutes d'agitation à 0 °C, une solution aqueuse de NaN<sub>3</sub> (1,5 éq.; 2 mol.L<sup>-1</sup>) est lentement ajoutée en contrôlant que la température du milieu ne dépasse pas 5 °C. A la fin de l'ajout, le mélange est remis à température ambiante jusqu'à conversion totale du composé de départ. Le milieu est alors neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> jusqu'à pH = 7 et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM. La phase organique est finalement lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir l'azoture correspondant.

#### 1-Azido-2-(tosylméthyl)benzène (3)



La procédure générale A a été suivie à partir du composé 2 (1,75 g; 6,70 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,7), le composé 3 sous forme de solide orangé avec un rendement de 76% (1,47 g; 5,12 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,58 – 7,45 (m, 2H); 7,43 – 7,28 (m, 2H); 7,30 – 7,19 (m, 2H); 7,20 – 7,06 (m, 1H); 7,03 – 6,92 (m, 1H); 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 144,9 (C); 139,5 (C); 135,4 (C); 133,1 (CH); 130,5 (CH); 129,4 (2xCH); 129,0 (2xCH); 125,1 (CH); 120,2 (C); 118,2 (CH); 57,4 (CH<sub>2</sub>); 21,7 (CH<sub>3</sub>)

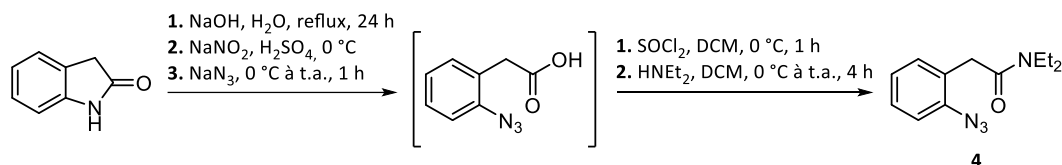
HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 288,0801 pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, mesurée 288,0803

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3095, 2070 (N<sub>3</sub>), 1629, 1570, 1459, 1321, 1113

P<sub>fus</sub> : 124 – 125 °C (littérature 124 – 125 °C)<sup>10</sup>

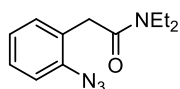
## 2-(2-Azidophényl)-N,N-diéthylacétamide (**4**)

Le 2-(2-azidophényl)-N,N-diéthylacétamide (**4**) a été synthétisé en 2 étapes selon 2 protocoles décrits dans la littérature.<sup>11,12</sup>



A une suspension d'oxindole (**CAS** : 59-48-3; 1,00 g; 7,51 mmol; 1 éq.) dans l'eau (10 mL) est ajoutée NaOH (1,20g; 30,04mmol; 4,0éq.) et le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h. Le mélange est ensuite refroidit à 0 °C et H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL), suivi d'une solution de NaNO<sub>2</sub> (622 mg; 9,01 mmol; 1,2 éq.) dans l'eau (5 mL), sont ajoutés goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation à 0 °C pendant 10 minutes. Une solution de NaN<sub>3</sub> (976 mg; 15,02 mmol; 2,0 éq.) dans l'eau (5 mL) est finalement ajoutée goutte à goutte et le mélange est remis à température ambiante pendant 30 minutes. Le mélange est ensuite dilué avec une solution de saumure (40 mL) et la phase aqueuse est extraite 4 fois avec AcOEt (25mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu orange obtenu est directement engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Le résidu précédemment obtenu est dissout dans le DCM (10 mL) et refroidit à 0 °C. Le SOCl<sub>2</sub> (0,81 mL; 11,26 mmol; 1,5 éq.) est ensuite ajouté goutte à goutte. Le mélange est alors laissé à 0 °C pendant 1 h. Le mélange est ensuite concentré à l'évaporateur rotatif et repris avec le DCM (25 mL) puis refroidit à 0 °C. Une solution de diéthylamine (**CAS** : 109-89-7; 2,33 mL; 22,53 mmol; 3,0 éq.) dans le DCM (15 mL) est ajoutée goutte à goutte et le milieu est remis à température ambiante pendant 4 h. Finalement, une solution aqueuse de HCl (2 mol.L<sup>-1</sup>, 15 mL) est ajoutée et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,5) afin d'obtenir le composé **4** sous forme d'huile orange avec un rendement de **36%** (627 mg; 2,70 mmol; 2 étapes).



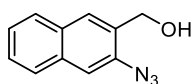
**C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O**  
**MM: 232,29 g.mol<sup>-1</sup>**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 7,34 – 7,24 (m, **2H**); 7,18 – 7,06 (m, **2H**); 3,62 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>); 3,37 (h, *J* = 7,2 Hz, **4H**, 2xCH<sub>2</sub>); 1,17 (t, *J* = 7,2 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>); 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 169,7 (**C**); 138,1 (**C**); 131,1 (**CH**); 128,3 (**CH**); 127,4 (**C**); 125,0 (**CH**); 118,1 (**CH**); 42,4 (**CH<sub>2</sub>**); 40,5 (**CH<sub>2</sub>**); 35,5 (**CH<sub>2</sub>**); 14,4 (**CH<sub>3</sub>**); 13,1 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 233,1396 pour C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O, mesurée 233,1397

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2973, 2119 (N<sub>3</sub>), 1639, 1451, 1283, 748.

**(3-Azido-2-naphtyl)methanol (5)**

$C_{11}H_9N_3O$   
MW: 199,21 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **A** a été suivie à partir du (3-amino-2-naphtyl)méthanol (**CAS** : 141281-58-5; 900 mg; 5,19 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:5; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,8), le composé **5** sous forme de solide beige avec un rendement de **83%** (858 mg; 4,30 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 7,86 – 7,72 (m, **3H**); 7,57 – 7,39 (m, **3H**); 4,79 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,15 (sl, **1H**, OH)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 136,5 (**C**); 133,5 (**C**); 131,4 (**C**); 131,1 (**C**); 128,3 (**CH**); 127,9 (**CH**); 127,0 (**CH**); 126,5 (**CH**); 125,8 (**CH**); 115,5 (**CH**); 62,2 (**CH<sub>2</sub>**)

**HRMS (ESI)** : Le composé n'est pas détecté (mode positif et négatif)

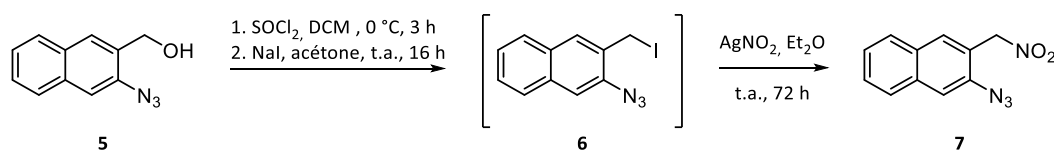
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3234 (**OH**); 2101 (**N<sub>3</sub>**); 1501; 1285; 1005; 864; 735

**P<sub>fus</sub>** : 95 – 96 °C



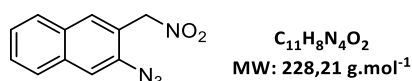
**(3-Azido-2-naphtyl)nitrométhane (7)**

Le 2-azido-3-(nitrométhyl)naphthalène (**7**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>9</sup>



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le composé **5** (300 mg; 1,50 mmol; 1,0 éq.) et le DCM (7,5 mL), puis le mélange est refroidi à 0 °C. Le SOCl<sub>2</sub> (0,13 mL; 1,80 mmol; 1,2 éq.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé sous agitation à 0 °C pendant 3 h. Le mélange est ensuite concentré à sec et le résidu est repris dans l'acétone (4 mL). Le NaI (337 mg; 2,25 mmol; 1,5 éq.) est ajouté et la suspension est laissée à température ambiante pendant 16 h. Le mélange est ensuite filtré sur célite et rincé avec de l'acétone (5 mL). Le filtrat est concentré à sec à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris dans le DCM (10 mL), filtré à nouveau sur célite et le filtrat est lavé avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturée. La phase organique est finalement séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec afin d'obtenir le produit iodé correspondant **6**, qui est engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Dans un ballon recouvert d'aluminium, AgNO<sub>2</sub> (346 mg; 2,25 mmol; 1,5 éq.) est mis en suspension dans Et<sub>2</sub>O (7 mL) puis refroidi à 0 °C. Une solution du produit iodé **6** précédemment obtenu dans Et<sub>2</sub>O (7 mL) est ajoutée goutte à goutte puis le mélange est remis à température ambiante pendant 72 h. Le mélange est ensuite filtré sur célite et une solution de MeONa (89 mg; 1,65 mmol; 1,1 éq.) dans MeOH (2 mL) est ajoutée au filtrat. Le précipité ainsi formé est filtré et solubilisé dans de l'eau (5 mL). Le pH de la solution est alors ajusté à 4 par ajout d'une solution de Kornblum (6 mol.L<sup>-1</sup>) à 0 °C. Un précipité apparaît à nouveau, celui-ci est filtré et lavé abondamment à l'eau afin d'obtenir le composé **7** sous forme de solide beige avec un rendement de **30%** (103 mg; 0,45 mmol; 2 étapes).



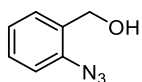
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,88 – 7,78 (m, **3H**); 7,63 – 7,54 (m, **2H**); 7,53 – 7,45 (m, **1H**); 5,59 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 137,3 (**C**); 134,7 (**C**); 133,2 (**CH**); 132,6 (**C**); 128,4 (**CH**); 128,3 (**CH**); 126,7 (**CH**); 126,4 (**CH**); 120,5 (**C**); 116,1 (**CH**); 75,2 (**CH<sub>2</sub>**)

**HRMS (ESI) :** Le composé n'est pas détecté (mode positif et négatif)

**IR  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2111 (N<sub>3</sub>), 1549, 1363, 1287, 875, 753, 697

**P<sub>fus</sub> :** 71 – 72 °C

**Alcool 2-azidobenzyle (8)**

$C_7H_7N_3O$   
MM: 149,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **A** a été suivie à partir de l'alcool 2-aminobenzyle (**CAS** : 5344-90-1; 2,00 g; 16,20 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f = 0,7$ ), le composé **8** sous forme de solide marron avec un rendement de **93%** (2,25 g; 15,08 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,42 – 7,28 (m, **2H**); 7,20 – 7,06 (m, **2H**); 4,58 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,83 (sl, **1H**, OH)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 137,6 (**C**); 131,9 (**C**); 129,1 (**CH**); 128,9 (**CH**); 124,9 (**CH**); 118,0 (**CH**); 61,2 (**CH<sub>2</sub>**)

HRMS (ESI) : Le composé n'est pas détecté (mode positif et négatif)

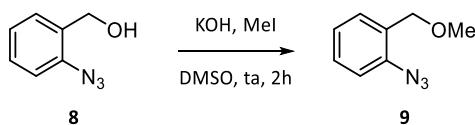
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3292 (OH), 2923, 2871, 2114 (N<sub>3</sub>), 1484, 1296, 1036

P<sub>fus</sub> : 48 – 49 °C (littérature 52 – 53 °C)<sup>152</sup>

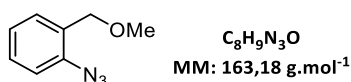
<sup>152</sup> P. Cardillo, L. Gigante, A. Lunghi, P. Zanirato, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, 100, 191–198

**1-Azido-2-(méthoxyméthyl)benzène (9)**

Le 1-azido-2-(méthoxyméthyl)benzène (9) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>13</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **8** (500 mg; 3,35 mmol; 1,0 éq.), le KOH (752 mg; 13,40 mmol; 4,0 éq.) et le DMSO (3 mL). Après dissolution totale du composé, le MeI (0,41 mL; 6,70 mmol; 2,0 éq.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. Le mélange est ensuite dilué avec de l'eau (30 mL) et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM (10 mL). La phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7) afin d'obtenir le composé **9** sous forme d'huile jaune avec un rendement de **75%** (411 mg; 2,52 mmol).



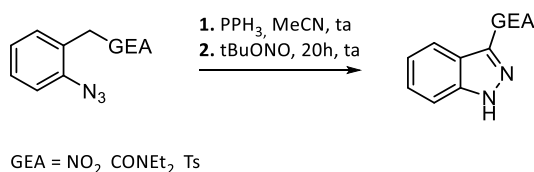
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  7,43 – 7,29 (m, **2H**); 7,21 – 7,09 (m, **2H**); 4,43 (s, **2H**,  $\text{CH}_2$ ); 3,42 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :**  $\delta$  138,1 (**C**); 129,8 (**CH**); 129,6 (**C**); 129,1 (**CH**); 124,8 (**CH**); 118,1 (**CH**); 70,0 (**CH<sub>2</sub>**); 58,5 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI) :** Le composé n'est pas détecté (mode positif et négatif)

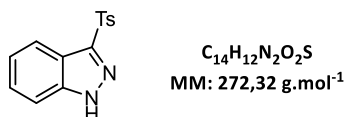
**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2925, 2874, 2823, 2115 (**N<sub>3</sub>**), 1583, 1281, 1084, 749

## Procédure générale B pour la préparation d'indazole à partir des azotures correspondants



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés l'azoture (1,0 éq.) et le MeCN anhydre (0,12 mol.L<sup>-1</sup>). Après dissolution totale du composé, la triphénylphosphine (1,1 éq.) est ajoutée et le mélange est laissé à température ambiante jusqu'à conversion totale du composé de départ (3-4 h). Le *t*-BuONO (4,0 éq.) est ensuite ajouté et le mélange est laissé à température ambiante pendant 20 h. Après 20 h, le milieu est concentré à sec à l'évaporateur rotatif et le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir l'indazole correspondant.

## 3-Tosyl-1H-indazole (10)



La procédure générale B a été suivie à partir du composé **3** (70 mg; 0,24mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP; *R<sub>f</sub>* = 0,5), le composé **10** sous forme de solide jaune avec un rendement de **69%** (45 mg; 0,16 mmol).

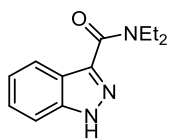
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 14,20 (sl, **1H**, NH); 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, **1H**); 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, **2H**); 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, **1H**); 7,55 – 7,30 (m, **4H**); 2,35 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 144,5 (**C**); 143,3 (**C**); 140,9 (**C**); 138,1 (**C**); 130,1 (2x**CH**); 127,4 (**CH**); 127,1 (2x**CH**); 123,5 (**CH**); 119,7 (**C**); 119,5 (**CH**); 111,5 (**CH**); 21,0 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 273,0692 pour C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, mesurée 273,0693

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3263 (NH), 2924, 1594, 1369, 1312, 1300, 1289, 1141, 1084, 721, 684

P<sub>fus</sub> : 167 – 168 °C

***N,N*-Diéthyl-1*H*-indazole-3-carboxamide (11)**

$C_{12}H_{15}N_3O$   
MM: 217,27 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **B** a été suivie à partir du composé **4** (220 mg; 0,94 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,4), le composé **11** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **71%** (145 mg; 0,67 mmol).

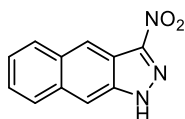
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 13,42 (sl, **1H**, NH); 7,97 (dd, *J* = 8,0 et 1,0 Hz, **1H**); 7,58 (dt, *J* = 8,4 et 1,1 Hz, **1H**); 7,40 (ddd, *J* = 8,4; 6,8 et 1,1 Hz, **1H**); 7,19 (ddd, *J* = 8,0; 6,8 et 1,0 Hz, **1H**); 3,74 (d, *J* = 7,0 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 3,51 (d, *J* = 7,0 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, **6H**, 2xCH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 162,7 (**C**); 140,1 (**C**); 139,3 (**C**); 126,4 (**CH**); 122,8 (**C**); 121,6 (**CH**); 121,4 (**CH**); 110,3 (**CH**); 42,5 (**CH**<sub>2</sub>); 40,0 (**CH**<sub>2</sub>); 14,7 (**CH**<sub>3</sub>); 12,9 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 218,1287 pour C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O, mesurée 218,1288

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3147 (NH), 3107, 3063, 2989, 2972, 2927, 1594, 1579, 1493, 1454, 1434, 746

P<sub>fus</sub> : 173 – 174 °C (littérature 172 – 174 °C)<sup>12</sup>

***3*-Nitro-1*H*-benzo[*f*]indazole (12)**

$C_{11}H_7N_3O_2$   
MM: 213,20 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **B** a été suivie à partir du composé **7** (50 mg; 0,22 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,6), le composé **12** sous forme de solide beige avec un rendement de **40%** (21 mg; 0,09 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 14,62 (sl, **1H**, NH); 8,86 (s, **1H**); 8,37 (s, **1H**); 8,27 – 8,20 (m, **1H**); 8,19 – 8,12 (m, **1H**); 7,68 – 7,44 (m, **2H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 139,9 (**C**); 132,5 (**C**); 130,9 (**C**); 129,1 (**CH**); 128,1 (**CH**); 126,8 (**CH**); 125,4 (**CH**); 119,1 (**CH**); 115,6 (**C**); 108,2 (**CH**) (Un carbone quaternaire est manquant)

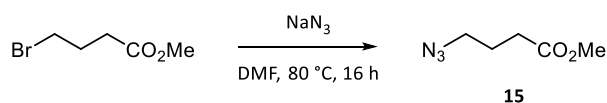
HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 214,0611 pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 214,0611

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3192 (NH), 3056, 1533, 1502, 1486, 1377, 1298, 853, 734

P<sub>fus</sub> : 269 – 270 °C (decomposition)

**4-Azidobutyrate de méthyle (15)**

Le 4-azidobutyrate de méthyle (**15**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>153</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 4-bromobutyrate de méthyle (**CAS** : 4897-84-1; 300 mg; 1,65 mmol; 1,0 éq.), NaN<sub>3</sub> (129 mg; 1,98 mmol; 1,2 éq.) et le DMF (4 mL). Le mélange est alors chauffé à 80 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau (20 mL) et la phase aqueuse extraite 3 fois avec Et<sub>2</sub>O (10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif afin d'obtenir **15** sous forme d'huile incolore avec un rendement de **31%** (74 mg; 0,52 mmol).



Le composé est très volatile à l'évaporateur rotatif.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 3,69 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 3,36 (t, *J* = 6,7 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,42 (t, *J* = 7,2 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,01 – 1,82 (m, **2H**, CH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 173,1 (**C**); 51,8 (**CH<sub>3</sub>**); 50,7 (**CH<sub>2</sub>**); 31,0 (**CH<sub>2</sub>**); 24,3 (**CH<sub>2</sub>**)

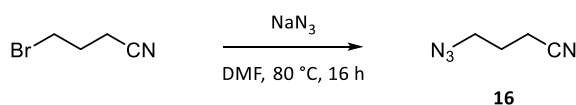
**MS (ESI)** : le composé n'est pas détecté (mode positif et négatif)

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2953, 2095 (**N<sub>3</sub>**), 1732, 1166

<sup>153</sup> K. Suthagar, A. J. Fairbanks, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 713–715

**4-Azidobutyronitrile (16)**

Le 4-azidobutyronitrile (**16**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>150</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 4-bromobutyronitrile (**CAS** : 5332-06-9; 503 mg; 3,40 mmol; 1,0 éq.), NaN<sub>3</sub> (261 mg; 4,01 mmol; 1,2 éq.) et le DMF (6 mL). Le mélange est alors chauffé à 80 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante le mélange est dilué avec de l'eau (20 mL) et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec Et<sub>2</sub>O (10 mL). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif afin d'obtenir **16** sous forme d'huile incolore avec un rendement de **61%** (231 mg; 2,09 mmol).

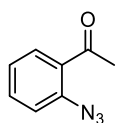


**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 3,50 (t, *J* = 6,3 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 2,47 (t, *J* = 7,0 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 1,99 – 1,85 (m, **2H**, CH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 118,7 (**C**); 49,6 (**CH<sub>2</sub>**); 25,1 (**CH<sub>2</sub>**); 14,6 (**CH<sub>2</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 111,0665 pour C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>, mesurée 111,0665

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2942, 2877, 2249 (**C≡N**), 2094 (**N<sub>3</sub>**), 1256

**2-Azidoacétophénone (17)**

$C_8H_7N_3O$   
MM: 161,16 g.mol<sup>-1</sup>

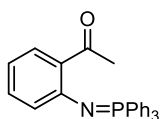
La procédure générale **A** a été suivie à partir de la 2-aminoacétophénone (**CAS** : 551-93-9; 1,33 g; 9,84 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,6), le composé **17** sous forme d'huile jaune avec un rendement de **78%** (1,23 g; 7,63 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,71 (m, **1H**); 7,52 (m, **1H**); 7,26 – 7,15 (m, **2H**); 2,64 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 199,3 (**C**); 138,9 (**C**); 133,2 (**CH**); 131,3 (**C**); 130,5 (**CH**); 124,9 (**CH**); 119,3 (**CH**); 31,3 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+Na]<sup>+</sup> calculée 184,0481 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>NaO, mesurée 184,0483

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2975, 2871, 2120 (**N**<sub>3</sub>), 1645, 1585, 1436, 1260, 1106, 744.

**1-(2-((Triphényl-15-phosphanylidène)amino)phényl)éthan-1-one**

$C_{26}H_{22}NOP$   
MM: 395,44 g.mol<sup>-1</sup>

Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés **17** (210 mg; 1,30 mmol; 1,0 éq.) et le MeCN anhydre (3 mL). Après dissolution totale du composé, la triphénylphosphine (375 mg ; 1,43 mmol ; 1,1 éq.) est ajoutée par petites portions et le mélange est ainsi laissé à température jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré et lavé avec MeCN glacé (5 mL) afin d'obtenir, après séchage sous vide, le composé **18** sous forme de solide blanc avec un rendement de **70%** (360 mg; 0,91 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,84 – 7,49 (m, **15H**); 7,35 – 7,23 (m, **1H**); 6,89 (m, **1H**); 6,54 (m, **1H**); 6,35 (m, **1H**); 2,72 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

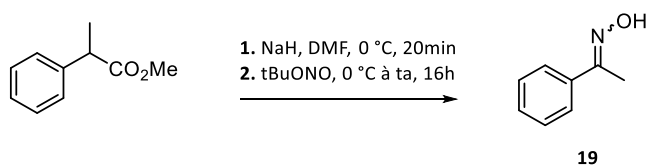
RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 203,3 (**C**); 150,9 (**C**); 134,8 (**C**); 132,2 (3x**CH**); 132,0 (6x**CH**); 130,8 (3x**C**); 129,1 (6x**CH**); 128,9 (**CH**); 128,7 (**CH**); 122,3 (**CH**); 116,2 (**CH**); 31,4 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 396,1511 pour C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NOP, mesurée 396,1512

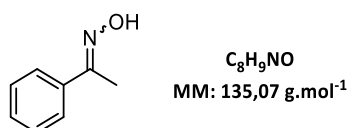
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 1645, 1585, 1436, 1260, 1106, 744

P<sub>fus</sub> : 120 – 121 °C



**Acétophénone Oxime (19)**

Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le 2-phénylpropanoate de méthyle (**CAS** : 31508-44-8, 259 mg; 1,57 mmol; 1,0éq.) et le DMF anhydre (2 mL). Après dissolution totale du composé, le mélange est refroidi à 0 °C et le NaH (dispersion 60% huile; 75 mg; 1,88 mmol; 1,2 éq.) est ajouté par petites portions. Le mélange est ainsi laissé à 0 °C pendant 20 minutes, puis *t*-BuONO (0,37 mL; 3,14 mmol; 2,0 éq.) est ajouté et le mélange est remis à température ambiante pendant 16 h. Après 16 h, le milieu est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 30 mL) et la phase organique est lavée 3 fois avec H<sub>2</sub>O (10 mL) puis une solution de saumure (20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,5) afin d'obtenir le composé **19** sous forme de solide blanc avec un rendement de **38%** (80 mg; 0,59 mmol)



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 8,57 (sl, **1H**, OH); 7,72 – 7,57 (m, **2H**); 7,48 – 7,32 (m, **3H**); 2,31 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 156,2 (**C**); 136,7 (**C**); 129,4 (**CH**); 128,6 (2x**CH**); 126,2 (2x**CH**); 12,3 (**CH<sub>3</sub>**)

**MS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 136,08 pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO, mesurée 136,10

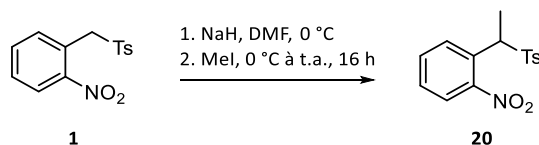
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3207 (**OH**), 2918, 1446, 1363, 1000, 760

**P<sub>fus</sub>** : 57 – 58 °C (littérature 58 – 59 °C)<sup>154</sup>

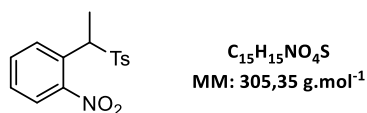
<sup>154</sup> S. Prateetongkum, I. Jovel, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, *Chem. Commun.* **2009**, 1990

**1-Nitro-2-(1-tosyléthyl)benzène (20)**

Le 1-Nitro-2-(1-tosyléthyl)benzène (**20**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>155</sup>



Dans un ballon sec et sous argon sont introduits le composé **1** (1,63 g; 5,61 mmol; 1,0 éq.) et le DMF (2 mL). Le mélange est refroidi à 0 °C et le NaH (dispersion à 60% dans l'huile; 224 mg; 5,61 mmol; 1,0 éq.) est ajouté par petites portions. Après 30 minutes, le MeI (0,35 mL; 5,61 mmol; 1,0 éq.) est ajouté et le mélange remis à température ambiante pendant 16 h. Le mélange est neutralisé avec de l'eau (30 mL) et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt (25mL). La phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,3) afin d'obtenir le composé **20** sous forme de solide rosé avec un rendement de **82%** (1,41 g; 4,61 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 7,99 – 7,85 (m, **1H**); 7,85 – 7,58 (m, **3H**); 7,53 – 7,32 (m, **4H**); 5,32 (q,  $J$  = 7,0 Hz, **1H**, CH); 2,39 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 1,65 (d,  $J$  = 7,0 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 150,0 (**C**); 145,0 (**C**); 133,3 (**C**); 133,3 (**C**); 130,1 (**CH**); 129,9 (**CH**); 129,9 (2x**CH**); 128,5 (2x**CH**); 127,1 (**C**); 124,9 (**CH**); 57,9 (**CH**); 21,1 (**CH<sub>3</sub>**); 14,0 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 306,0794 pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>S, mesurée 306,0791

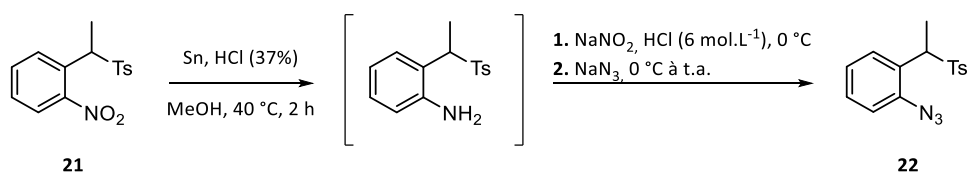
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2905, 1530, 1226, 734

**P<sub>fus</sub>** : 96 – 97 °C

<sup>155</sup> Q. Nguyen, T. Nguyen, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 620–623

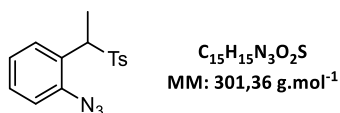
**1-Azido-2-(1-tosyléthyl)benzène (21)**

Le 1-azido-2-(1-tosyléthyl)benzène (**21**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>10</sup>



Dans un ballon sont ajoutés **21** (1,34 g; 4,41 mmol; 1,0 éq.) et un mélange HCl (37%)/MeOH (1:1; 22 mL). Après dissolution totale du composé, la poudre d'étain (**CAS** : 7440-31-5; 2,20 g; 18,52 mmol; 4,2 éq.) est ajoutée et la suspension est chauffée à 40 °C pendant 2 h. Après retour à température ambiante le milieu est filtré sur célite, puis une solution de NaOH (6 mol.L<sup>-1</sup>) est ajoutée au filtrat jusqu'à ce qu'un précipité blanc apparaisse. Le précipité est filtré et le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 40 mL). La phase organique est lavée avec H<sub>2</sub>O (10 mL) puis une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le composé obtenu est alors directement engagé dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé précédemment obtenu afin d'obtenir après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,6) le composé **21** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **41%** (542 mg; 1,81 mmol, 2 étapes).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 7,50 – 7,26 (m, **6H**); 7,20 (td, *J* = 7,7 et 1,3 Hz, **1H**); 7,08 (dd, *J* = 7,7 et 1,3 Hz, **1H**); 4,66 (q, *J* = 7,1 Hz, **1H**, CH); 2,33 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 1,55 (d, *J* = 7,1 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 144,5 (**C**); 138,5 (**C**); 134,2 (**C**); 130,3 (**CH**); 129,3 (**CH**); 129,2 (2x**CH**); 128,6 (2x**CH**); 125,1 (**CH**); 125,1 (**C**); 118,5 (**CH**); 57,7 (**CH**); 21,0 (**CH<sub>3</sub>**); 13,0 (**CH<sub>3</sub>**)

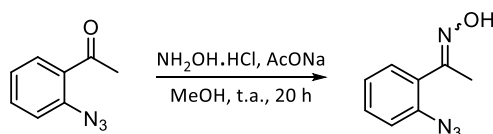
**HRMS (ESI)** : [M+Na]<sup>+</sup> calculée 324,0777 pour C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>S, mesurée 324,0777

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2116 (N<sub>3</sub>), 1492, 1299, 1141, 761

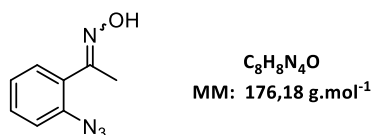
**P<sub>fus</sub>** : 107 – 108 °C

**2-Azidoacétophénone Oxime (23)**

Le 1-azido-2-(méthoxyméthyl)benzène (**23**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>28</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **17** (1,05 g; 6,50 mmol; 1,0 éq.),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (**CAS** : 5470-11-1; 497 mg; 7,15 mmol; 1,1 éq.) et MeOH (20 mL). Après dissolution totale du composé, une solution de AcONa (267 mg; 3,25 mmol; 0,5 éq.) dans l'eau (5 mL) est ajoutée et le mélange est laissé à température ambiante pendant 20 h. Après 20 h, un précipité est apparu, celui-ci est filtré et recristallisé dans un mélange MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (9:1; 25 mL) afin d'obtenir le composé **23** sous forme de fines aiguilles blanches avec un rendement de **65%** (749 mg; 4,25 mmol).



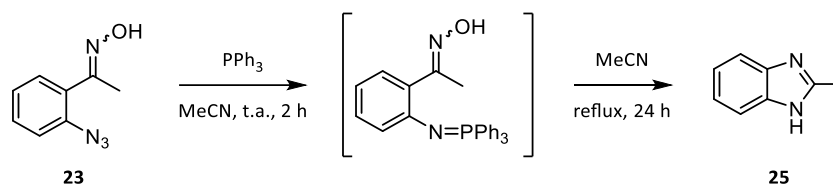
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )** :  $\delta$  11.20 (sl, **1H**, OH); 7,54 – 7,40 (m, **1H**); 7,35 – 7,27 (m, **2H**); 7,24 – 7,14 (m, **1H**); 2,09 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )** :  $\delta$  153,1 (**C**); 137,2 (**C**); 130,2 (**C**); 129,9 (**CH**); 129,8 (**CH**); 125,0 (**CH**); 119,3 (**CH**); 15,5 (**CH<sub>3</sub>**)

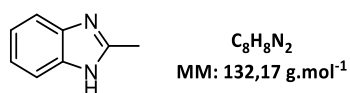
**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 177,0770 pour  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ , mesurée 177,0769

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3201 (**OH**), 3148, 2119 (**N<sub>3</sub>**), 2091, 1492, 1289

**P<sub>fus</sub>** : 122 – 123 °C (littérature 123 – 124 °C)<sup>28</sup>

**2-Méthyl-1H-benzo[d]imidazole (25)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **23** (132 mg; 0,75 mmol; 1,0 éq.) et MeCN (6 mL). La triphénylphosphine (218 mg; 0,83 mmol; 1,1 éq.) est ensuite ajouté et le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h puis chauffé à reflux pendant 24 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,1$ ) afin d'obtenir le composé **25** sous forme de solide blanc avec un rendement de **71%** (79 mg; 0,60 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 12,15 (sl, **1H**, NH); 7,52 – 7,35 (m, **2H**); 7,14 – 7,05 (m, **2H**); 2,47 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 151,2 (**C**); 138,8 (2x**C**); 121,0 (2x**CH**); 114,5(2x**CH**); 14,62 (**CH<sub>3</sub>**)

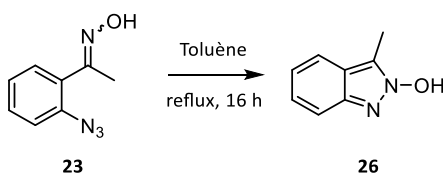
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 133,0760 pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>, mesurée 133,0757

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3062, 2784, 2536, 1500, 1385, 1269, 1027, 729

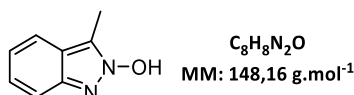
**P<sub>fus</sub>** : 174 – 175 °C (littérature 174 – 175 °C)<sup>29</sup>

**2-Hydroxy-3-méthyl-2H-indazole (26)**

Le 2-hydroxy-3-méthyl-2H-indazole (**26**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>28</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **23** (100 mg; 0,57 mmol) et le toluène (7 mL). Après dissolution totale du composé, le mélange est chauffé à reflux pendant 16 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:95; MeOH/DCM;  $R_f$  = 0,1) afin d'obtenir le composé **26** sous forme de solide marron avec un rendement de **93%** (71 mg; 0,48 mmol).



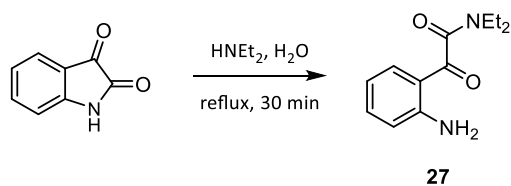
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  13,22 (sl, **1H**, OH); 7,62 (dt,  $J$  = 8,3; 1,2 Hz, **1H**); 7,45 (dt,  $J$  = 8,6; 1,0 Hz, **1H**); 7,22 (ddd,  $J$  = 8,6; 6,8 et 1,2 Hz, **1H**); 7,02 (ddd,  $J$  = 8,3; 6,8 et 1,0 Hz, **1H**); 2,51 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  140,1 (**C**); 124,9 (**CH**); 122,1 (**C**); 119,8 (**CH**); 119,3 (**CH**); 118,8 (**C**); 115,1 (**CH**); 8,3 (**CH<sub>3</sub>**)

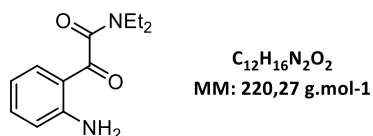
**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 149,0709 pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O, mesurée 149,0709

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3432 (OH), 2915, 1004, 758

**P<sub>fus</sub>** : 174 – 175 °C (littérature 173 – 175 °C)<sup>28</sup>

**2-(2-Aminophényl)-N,N-diéthyl-2-oxoacétamide (27)**

Dans un ballon sont ajoutés l'isatine (**CAS** : 91-56-5; 2,00 g; 13,60 mmol; 1,0 éq.) et une solution de diéthylamine (9,9 mL; 95,20 mmol; 7,0 éq.) dans l'eau (10,5 mL), puis le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes. Après retour à température ambiante, la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM (30 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (30 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,5) afin d'obtenir le composé **27** sous forme d'huile rouge avec un rendement de **30%** (912 mg; 3,70 mmol).

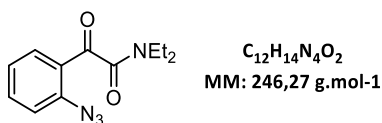


**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  7,51 – 7,38 (m, **1H**); 7,36 – 7,20 (m, **1H**); 6,78 – 6,53 (m, **2H**); 6,31 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ ); 3,55 (q,  $J$  = 7,2 Hz, **2H**,  $\text{CH}_2$ ); 3,25 (q,  $J$  = 7,1 Hz, **2H**,  $\text{CH}_2$ ); 1,28 (t,  $J$  = 7,2 Hz, **3H**,  $\text{CH}_3$ ); 1,15 (t,  $J$  = 7,1 Hz, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  194,3 (**C**); 167,0 (**C**); 151,7 (**C**); 135,9 (**CH**); 133,7 (**CH**); 117,2 (**CH**); 116,4 (**CH**); 114,6 (**C**); 42,3 (**CH<sub>2</sub>**); 38,7 (**CH<sub>2</sub>**); 14,1 (**CH<sub>3</sub>**); 12,9 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 221,1284 pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ , mesurée 221,1284

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2975, 1660, 1629, 1462

**2-(2-Azidophényl)-N,N-diéthyl-2-oxoacétamide (28)**

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **27** (839 mg; 3,81 mmol). Après neutralisation du milieu par une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, un précipité apparaît, celui-ci est filtré et lavé abondamment à l'eau afin d'obtenir, après séchage sous vide, le composé **28** sous forme de solide rouge avec un rendement de **88%** (829 mg; 3,37 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 8,08 – 7,77 (m, **1H**); 7,69 – 7,51 (m, **1H**); 7,32 – 7,12 (m, **2H**); 3,53 (q, *J* = 7,1 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 3,29 (q, *J* = 7,1 Hz, **2H**, CH<sub>2</sub>); 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>); 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 189,6 (**C**); 167,3 (**C**); 140,7 (**C**); 135,2 (**CH**); 131,9 (**CH**); 126,2 (**C**); 125,3 (**CH**); 119,3 (**CH**); 42,1 (**CH<sub>2</sub>**); 38,9 (**CH<sub>2</sub>**); 13,8 (**CH<sub>3</sub>**); 12,2 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 247,1189 pour C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 247,1190

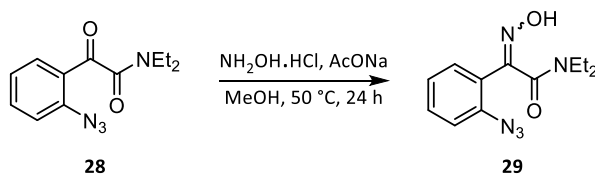
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2975, 2145 2126 (**N<sub>3</sub>**), 2106, 1666, 1634, 1472, 758

**P<sub>fus</sub>** : 78 – 79 °C

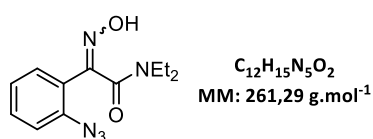


**2-(2-Azidophényl)-N,N-diéthyl-2-(hydroxyimino)acétamide (29)**

Le 2-(2-azidophényl)-N,N-diéthyl-2-(hydroxyimino)acétamide (**29**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>28</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **28** (750 g; 3,00 mmol; 1,0 éq.),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (229 mg; 3,30 mmol; 1,1 éq.) et MeOH (10 mL). Après dissolution totale du composé, une solution de AcONa (123 mg; 1,50 mmol; 0,5 éq.) dans l'eau (2,5 mL) est ajoutée et le mélange est chauffé à 50 °C pendant 24 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris dans un mélange AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1; 30 mL). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt (10 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2) afin d'obtenir le composé **29** sous forme de solide orange avec un rendement de 52% (406 mg; 1,55 mmol).



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  8,76 (sl, **1H**, OH); 7,65 (m, **1H**); 7,49 – 7,35 (m, **1H**); 7,24 – 7,08 (m, **2H**); 3,56 (q,  $J$  = 7,1 Hz, **2H**,  $\text{CH}_2$ ); 3,36 (q,  $J$  = 7,1 Hz, **2H**,  $\text{CH}_2$ ); 1,23 (t,  $J$  = 7,1 Hz, **3H**,  $\text{CH}_3$ ); 1,17 (t,  $J$  = 7,1 Hz, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  163,5 (**C**); 152,3 (**C**); 137,8 (**C**); 131,3 (**CH**); 130,5 (**CH**); 125,2 (**CH**); 123,5 (**C**); 119,3 (**CH**); 42,5 (**CH<sub>2</sub>**); 38,3 (**CH<sub>2</sub>**); 13,7 (**CH<sub>3</sub>**); 12,4 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 262,1298 pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2$ , mesurée 262,1301

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3148 (**OH**), 2989, 2937, 2114 (**N<sub>3</sub>**), 1624, 1596, 1435, 1116, 719

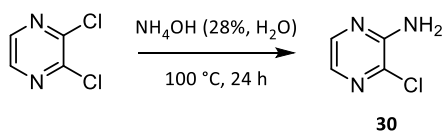
**P<sub>fus</sub>** : 110 – 111 °C



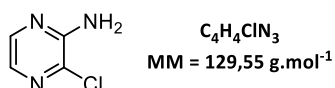
**Partie II – Synthèse de systèmes  
tricycliques [6,5,5] dérivés de  
triazapentalènes à partir d'amines  
hétéroaromatiques**

**2-Amino-3-chloropyrazine (30)**

La 2-Amino-3-chloropyrazine (**30**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>92</sup>



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés la 2,3-dichloropyrazine (**CAS** : 4858-85-9; 1,40 mL; 13,40 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (10 mL; 1,3 mol.L<sup>-1</sup>). Le tube est scellé et le milieu réactionnel est mis sous agitation et chauffé à 100 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante le milieu est plongé dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré sur fritté et lavé 2 fois à l'eau glacée (10 mL). Le composé **30** est ainsi obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de **86%** (1,49 g; 11,50 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 7,94 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,56 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 6,78 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

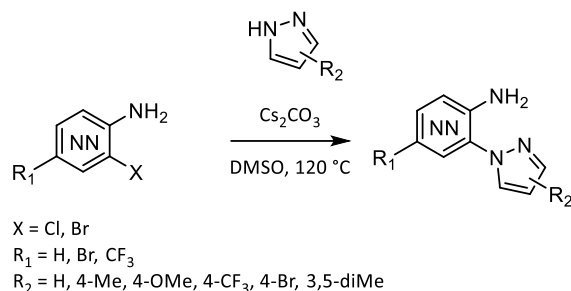
**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 152,6 (**C**); 141,3 (**CH**); 132,5 (**C**); 130,6 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 130,0166 pour C<sub>4</sub>H<sub>5</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>, mesurée 130,0165

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3379 (NH<sub>2</sub>), 3302 (NH<sub>2</sub>), 3182, 1629, 1570, 1510, 1459, 1429, 1321, 1231, 1113

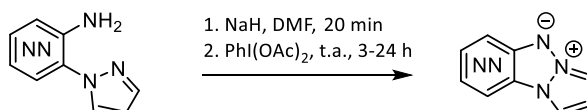
**P<sub>fus</sub>** : 167 – 168 °C

### Procédure générale C pour la réaction de $S_NAr$ entre les hétérocycles halogénés et les dérivés de pyrazole

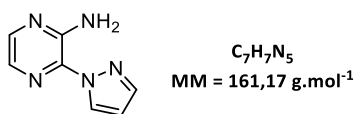


Dans un ballon sont ajoutés l'hétérocycle halogéné (1,0 éq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,1 éq.) et le dérivé de pyrazole (1,1 éq.). Le DMSO ( $0,3 \text{ mol.L}^{-1}$ ) est ensuite ajouté et le mélange est chauffé à  $120^\circ\text{C}$  jusqu'à conversion totale du produit de départ. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué dans un mélange  $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec  $\text{AcOEt}$  et la phase organique est lavée 4 fois avec  $\text{H}_2\text{O}$  puis avec une solution de saumure (ces lavages aqueux permettent d'extraire en quasi-totalité le DMSO). La phase organique est finalement séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le produit de substitution désiré.

### Procédure générale D pour la formation de noyau triazapentalène à partir d'amine hétéroaromatiques



Dans un ballon sec et sous argon, le bicyclic aminé (0,5 mmol) est dissous dans le DMF anhydre (3 mL). Le  $\text{NaH}$  (50 mg; 1,25 mmol; 2,5 éq.) est ensuite ajouté par petites portions et le mélange est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Après 20 minutes, le  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (322 mg; 1,00 mmol; 2,0 éq.) est ajouté et le milieu est laissé sous agitation jusqu'à conversion totale du produit de départ (3-24h). Le milieu est alors hydrolysé par ajout d'eau froide (2 mL) et le DCM (10 mL) est ajouté. La phase organique est lavée 5 fois avec de l'eau (5 mL) puis avec une solution de saumure (5 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel silice afin d'obtenir le produit de cyclisation désiré.

**2-Amino-3-(1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (31)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (2,00 g; 15,50 mmol) et du 1H-pyrazole (CAS : 288-13-1; 1,16 g; 17,05 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,5), le composé **31** sous forme de fines aiguilles blanches avec un rendement de **67%** (1,68 g; 10,42 mmol).

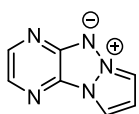
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,61 (dd,  $J$  = 2,6 et 0,7 Hz, **1H**); 8,00 (d,  $J$  = 2,6 Hz, **1H**); 7,89 (dd,  $J$  = 1,8 et 0,7 Hz, **1H**); 7,70 (d,  $J$  = 2,6 Hz, **1H**); 7,44 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 6,63 (dd,  $J$  = 2,6 et 1,8 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 146,9 (**C**); 140,9 (**CH**); 140,5 (**CH**); 132,1 (**C**); 128,8 (**CH**); 128,8 (**CH**); 107,5 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 162,0774 pour C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 162,0774

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3360 (NH<sub>2</sub>), 3260 (NH<sub>2</sub>), 3143, 1614, 1470, 1451, 1392, 1228, 942, 775

**P<sub>fus</sub>** : 125 – 126 °C

**Pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (32)**

$C_7H_5N_5$   
MM = 159,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **31** (80 mg; 0,50 mmol) pendant 6 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **32** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **47%** (37 mg; 0,23 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,65 (d,  $J = 3,4$  Hz, **1H**); 8,41 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 8,37 (d,  $J = 2,8$  Hz, **1H**); 7,89 (d,  $J = 2,8$  Hz, **1H**); 7,17 (dd,  $J = 3,4$  et 2,7 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 152,0 (**C**), 142,4 (**CH**), 129,0 (**C**), 128,8 (**CH**), 112,0 (**CH**), 110,3 (**CH**), 110,1 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 160,0618 pour  $C_7H_6N_5$ , mesurée 160,0620

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3143, 3112, 3098, 3075, 1507, 1466, 1272, 1194, 1161

**P<sub>fus</sub>** : 181 – 182 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 415$  nm

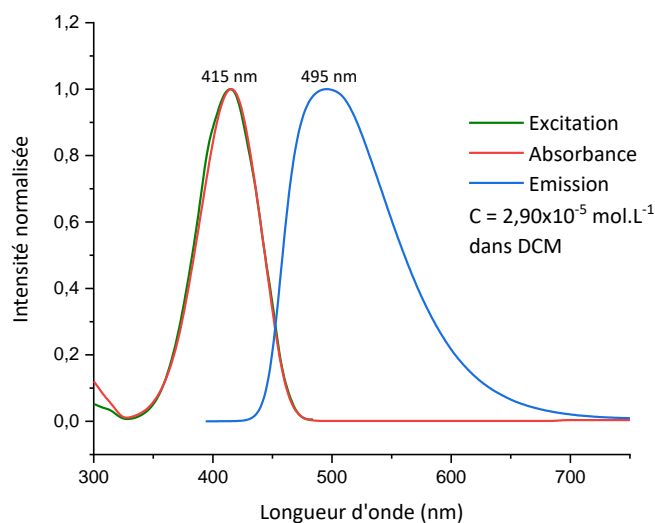
$\lambda_{exc}^{max} = 415$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 495$  nm

$\epsilon = 12000$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

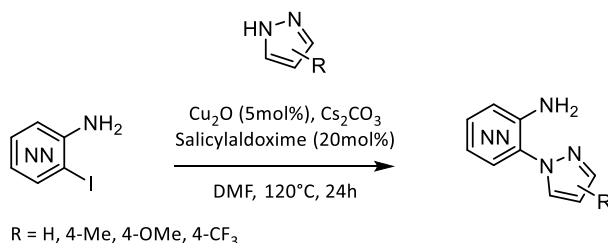
$\Delta$  Stokes = 80 nm

$\phi_F = 41,0$  %



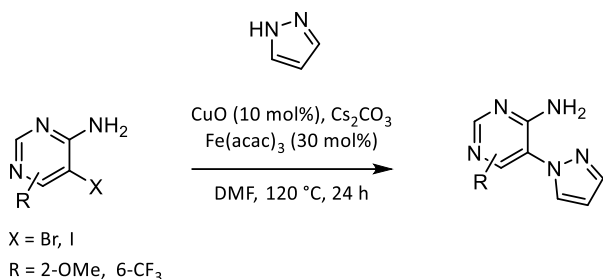
## Procédure générale E et F pour le couplage entre les hétérocycles halogénés et les dérivés de pyrazole

### Procédure générale E<sup>93</sup>



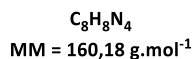
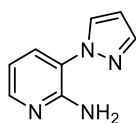
Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés l'hétérocycle halogéné (1,0 éq.), le dérivé pyrazole (1,1 éq.),  $\text{Cu}_2\text{O}$  (5 mol%), le salicylaldoxime (20 mol%) et  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 éq.). Le DMF anhydre ( $0,33 \text{ mol.L}^{-1}$ ) est ensuite ajouté et le mélange est porté à  $120^\circ\text{C}$  pendant 24 h. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur célite et lavé avec AcOEt, puis le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1). La phase aqueuse est alors extraite 2 fois avec AcOEt, puis la phase organique est lavée avec une solution de saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentré sous vide à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le produit de couplage désiré.

### Procédure générale F<sup>100</sup>



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés l'hétérocycle halogéné (1,0eq.), le 1H-pyrazole (1,1 eq.),  $\text{CuO}$  (10mol%), le  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (30mol%) et  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0eq.). Le DMF anhydre (0,33M) est ensuite ajouté et le mélange est chauffé à  $120^\circ\text{C}$  pendant 24 h. Après retour à température ambiante le mélange est filtré sur célite et lavé avec AcOEt, puis le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1). La phase aqueuse est alors extraite 2 fois avec AcOEt, puis la phase organique est lavée avec une solution de saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le produit de couplage désiré.



**2-Amino-3-(1H-pyrazol-1-yl)pyridine (33)**

La procédure générale **E** a été suivie à partir de la 2-amino-3-bromopyridine (**CAS** : 13534-99-1; 173 mg; 1,00 mmol) et du 1H-pyrazole (75 mg; 1,10 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **33** sous forme de solide beige avec un rendement de **43%** (69 mg; 0,43 mmol).

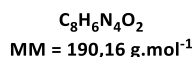
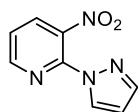
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,22 (dd,  $J = 2,5$  et  $0,7$  Hz, **1H**); 7,99 (dd,  $J = 4,9$  et  $1,7$  Hz, **1H**); 7,79 (dd,  $J = 1,9$  et  $0,7$  Hz, **1H**); 7,65 (dd,  $J = 7,7$  et  $1,7$  Hz, **1H**); 6,70 (dd,  $J = 7,7$  et  $4,9$  Hz, **1H**); 6,54 (dd,  $J = 2,5$  et  $1,9$  Hz, **1H**); 6.45 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  152,5 (**C**); 146,6 (**CH**); 140,3 (**CH**); 130,6 (**CH**); 130,3 (**CH**); 120,4 (**C**); 112,2 (**CH**); 106,9 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 161,0821 pour  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4$ , mesurée 161,0823

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3450 (**NH<sub>2</sub>**), 3266 (**NH<sub>2</sub>**), 3127, 1618, 1482, 1392, 942

**P<sub>fus</sub>** : 86 – 87 °C

**2-(1H-Pyrazol-1-yl)-3-nitropyridine (34)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir de la 2-chloro-3-nitropyridine (**CAS** : 5470-18-8; 634 mg; 4,00 mmol) et du 1H-pyrazole (300 mg; 4,40 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f = 0,5$ ), le composé **34** sous forme de solide orange, avec un rendement de **76%** (580 mg; 3,03 mmol).

Le composé **34** possède le même  $R_f$  que la 2-chloro-3-nitropyridine, une RMN du brut réactionnel permet de constater la disparition du produit de départ après 16 heures.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (dd,  $J = 4,8$  et  $1,6$  Hz, **1H**); 8,40 (dd,  $J = 2,7$  et  $0,7$  Hz, **1H**); 8,03 (dd,  $J = 8,0$  et  $1,6$  Hz, **1H**); 7,75 (d,  $J = 1,7$  Hz, **1H**); 7,37 (dd,  $J = 8,0$  et  $4,8$  Hz, **1H**); 6,50 (dd,  $J = 2,8$  et  $1,7$  Hz, **1H**)

RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,5 (**CH**); 143,7 (**CH**); 142,7 (**C**); 138,7 (**C**); 133,7 (**CH**); 128,9 (**C**); 121,7 (**CH**); 108,7 (**CH**)

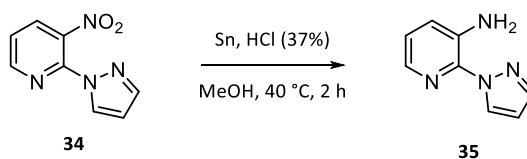
HRMS (ESI) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 191,0563 pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2$ , mesurée 191,0566

IR :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3153, 3076, 1589, 1525, 1467, 1360, 1039, 940, 763

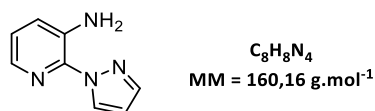
$P_{\text{fus}}$  : 90 – 91 °C

**2-(1H-Pyrazol-1-yl)-3-aminopyridine (35)**

La 2-amino-3-iodo-5-nitropyridine (**35**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>10</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **34** (200 mg; 1,05 mmol; 1,0 éq.) et un mélange HCl(37%)/MeOH (1:1; 5 mL). Après dissolution totale du composé, la poudre d'étain (**CAS** : 7440-31-5; 523 mg; 4,41 mmol; 4,2 éq.) est ajoutée et la suspension est chauffée à 40 °C pendant 2 h. Après retour à température ambiante le milieu est filtré sur célite, puis une solution de NaOH (6 mol.L<sup>-1</sup>) est ajoutée au filtrat jusqu'à ce qu'un précipité blanc apparaisse. Le précipité est filtré et le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1 ; 20 mL). La phase organique est lavée avec de l'eau (10 mL) puis une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant : 1:1; AcOEt/EP; *R<sub>f</sub>* = 0.8) afin d'obtenir le composé **35** sous forme de solide beige avec un rendement de **89%** (149 mg; 0,93 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,54 (dd, *J* = 2,6 et 0,8 Hz, **1H**), 7,82 (dd, *J* = 4,5 et 1,6 Hz, **1H**); 7,71 (dd, *J* = 1,8 et 0,8 Hz, **1H**); 7,12 (dd, *J* = 8,0 et 1,6 Hz, **1H**); 7,02 (dd, *J* = 8,0 et 4,5 Hz, **1H**); 6,45 (dd, *J* = 2,6 et 1,8 Hz, **1H**), 5,60 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

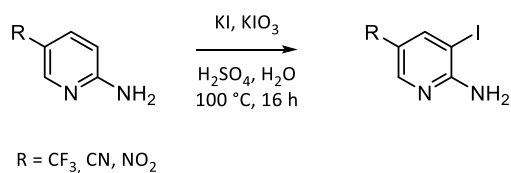
**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 140,2 (**CH**); 137,2 (**C**); 136,4 (**CH**); 134,8 (**C**); 128,6 (**CH**); 125,3 (**CH**); 122,6 (**CH**); 106,3 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 161,0821 pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>, mesurée 161,0820

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3428 (NH<sub>2</sub>), 3310 (NH<sub>2</sub>), 3088, 1598, 1580, 1456, 1390, 941

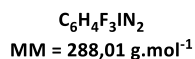
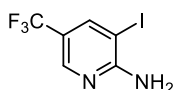
**P<sub>fus</sub>** : 65 – 66 °C

## Procédure générale G pour la iodation des 2-aminopyridine



Dans un ballon est solubilisée la 2-amino-pyridine (1,0 éq.) avec une solution aqueuse de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2 mol.L<sup>-1</sup>). Le  $\text{KIO}_3$  (0,4 éq.) est ensuite ajouté et le mélange chauffé à 100 °C avant d'ajouter goutte à goutte une solution aqueuse de KI (1 mol.L<sup>-1</sup>; 1,0 éq.). Le mélange est ainsi laissé à 100 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  est ajoutée jusqu'à pH = 7, suivie d'une solution aqueuse saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  jusqu'à décoloration de la solution (neutralisation du diiode restant). Le précipité ainsi apparu est filtré et lavé abondamment à l'eau afin d'obtenir, après séchage sous vide, la 2-aminopyridine iodée correspondante.<sup>156</sup>

<sup>156</sup> L. Wang, Y. Taniguchi, H. Okamura, S. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3853–3860.

**2-Amino-3-iodo-5-(trifluorométhyl)pyridine (36)**

La procédure générale **G** a été suivie à partir de la 2-amino-5-(trifluorométhyl)pyridine (**CAS** : 74784-70-6; 811 mg; 5,00 mmol; 1,0éq.) afin d'obtenir, après filtration et séchage sous vide, le composé **36** sous forme de solide gris avec un rendement de **64%** (932 mg; 3,52 mmol).

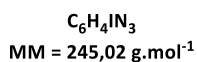
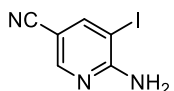
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,27 (d,  $J = 2,2$  Hz, **1H**); 8,16 (d,  $J = 2,2$  Hz, **1H**); 6,87 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  161,1 (**C**); 145,2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 4,3$  Hz, **CH**); 143,2 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,3$  Hz, **CH**); 123,6 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 270,7$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 114,5 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$  Hz, **C**); 76,2 (**C**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 288,9444 pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{IN}_2$ , mesurée 288,9440

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3473 (**NH<sub>2</sub>**), 3293 (**NH<sub>2</sub>**), 3115, 1637, 1319, 1083

**P<sub>fus</sub>** : 95 – 96 °C

**2-Amino-3-iodo-5-cyanopyridine (37)**

La procédure générale **G** a été suivie à partir de la 2-amino-5-cyanopyridine (**CAS** : 55338-73-3; 1,79 g; 15,00 mmol; 1,0 éq.) afin d'obtenir, après filtration et séchage sous vide, le composé **37** sous forme de solide orange avec un rendement de **85%** (3,14 g; 12,95 mmol).

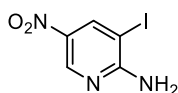
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, **1H**); 8,29 (d,  $J = 2,0$  Hz, **1H**); 7,13 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  160,6 (**C**); 152,3 (**CH**); 148,6 (**CH**); 117,2 (**C**); 96,5 (**C**); 75,9 (**C**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 245,9522 pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{IN}_3$ , mesurée 245,9519

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3409 (**NH<sub>2</sub>**), 3300 (**NH<sub>2</sub>**), 3101, 2220, 1640, 1582

**P<sub>fus</sub>** : 230 – 231 °C

**2-Amino-3-iodo-5-nitropyridine (38)**

$C_5H_4IN_3O_2$   
MM = 265,01 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **G** a été suivie à partir de la 2-amino-5-nitropyridine (**CAS** : 4214-76-0; 700 mg; 5,00 mmol; 1,0 éq.) afin d'obtenir, après filtration et séchage sous vide, le composé **38** sous forme de solide jaune avec un rendement de **76%** (1,00 g; 3,77 mmol).

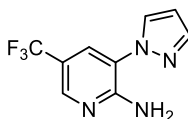
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 2,5 Hz, **1H**); 8,52 (d, *J* = 2,5 Hz, **1H**); 7,57 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 162,2 (**C**); 145,7 (**CH**); 141,6 (**CH**); 134,7 (**C**); 74,9 (**C**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 265,9421 for C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 265,9419

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3430 (NH<sub>2</sub>), 3284 (NH<sub>2</sub>), 3088, 1628, 1575, 1552, 1476, 1296, 757

P<sub>fus</sub> = 237 – 238 °C

**3-(1H-Pyrazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine (39)**

$C_9H_7F_3N_4$   
MM = 228,18 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **36** (1,38 g; 5,20 mmol) et du 1H-pyrazole (389 mg; 5,72 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,5), le composé **39** sous forme de solide blanc avec un rendement de **69%** (820 mg; 3,59 mmol).

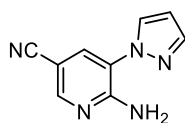
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, **1H**), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, **1H**); 7,99 (d, *J* = 2,2 Hz, **1H**); 7,84 (d, *J* = 1,9 Hz, **1H**); 7,31 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>), 6,59 (dd, *J* = 2,4 et 1,9, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154,9 (**C**); 143,8 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4,4Hz, **CH**); 140,9 (**CH**); 131,1 (**CH**); 126,7 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,1Hz, **CH**); 123,3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 270,1 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 119,5 (**C**); 113,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32,8 Hz, **C**); 107,3 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 229,0695 pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 229,0694

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3358 (NH<sub>2</sub>), 3140, 1636, 1345, 1289, 1091

P<sub>fus</sub> : 118 – 119 °C

**5-(1H-Pyrazol-1-yl)-6-amino-nicotinonitrile (40)**

$C_9H_7N_5$   
MM = 185,19 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **37** (1,28 g; 5,22 mmol) et du 1H-Pyrazole (391 mg; 5,74 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,6), le composé **40** sous forme de solide orange avec un rendement de **67%** (618 mg; 3,34 mmol).

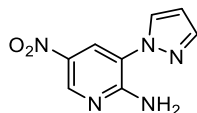
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,41 (d,  $J$  = 2,0 Hz, **1H**); 8,36 (dd,  $J$  = 2,5 et 0,6 Hz, **1H**); 8,15 (d,  $J$  = 2,0 Hz, **1H**); 7,84 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 7,61 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>), 6,60 (dd,  $J$  = 2,5 et 1,9 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 154,5 (**C**); 151,0 (**CH**); 140,9 (**CH**); 131,7 (**CH**); 131,02 (**CH**); 119,4 (**C**); 117,9 (**C**); 107,5 (**CH**); 95,2 (**C**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 186,0774 pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 186,0774

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3348 (NH<sub>2</sub>), 3127, 2222 (C≡N), 1629, 1497

P<sub>fus</sub> : 187 – 188 °C

**2-Amino-3-(1H-pyrazol-1-yl)-5-nitropyridine (41)**

$C_8H_7N_5O_2$   
MM = 205,18 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **38** (782 mg; 2,95 mmol) et du 1H-pyrazole (221 mg; 3,24 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2), le composé **41** sous forme de solide orange avec un rendement de **30%** (182 mg; 0,89 mmol).

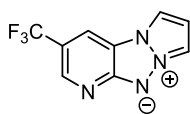
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,91 (d,  $J$  = 2,5 Hz, **1H**); 8,48 (dd,  $J$  = 2,6 et 0,6 Hz, **1H**); 8,41 (d,  $J$  = 2,5 Hz, **1H**); 8,05 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 7,87 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 6,62 (dd,  $J$  = 2,6 et 1,9 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,1 (**C**); 144,4 (**CH**); 141,2 (**CH**); 134,3 (**C**); 131,3 (**CH**); 124,6 (**CH**); 118,6 (**C**); 107,6 (**CH**)

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3394 (NH<sub>2</sub>), 3282 (NH<sub>2</sub>), 3108, 1627, 1585, 1300, 756

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 206,0672 for C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 206,0674

P<sub>fus</sub> = 195 – 196 °C

**3-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-9-ium-10-ide (42)**

$C_9H_5F_3N_4$   
MM = 226,16 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **39** (114 mg; 0,50 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **42** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **54%** (62 mg; 0,27 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,70 (d,  $J = 2,2$  Hz, **1H**); 8,63 (d,  $J = 2,2$  Hz, **1H**); 8,58 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 8,39 (d,  $J = 3,3$  Hz, **1H**); 7,12 (dd,  $J = 3,3$  et 2,7 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 159,5 (**C**); 144,6 (q,  $^3J_{C-F} = 4,2$  Hz, **CH**); 125,0 (q,  $^1J_{C-F} = 270,5$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 115,8 (q,  $^3J_{C-F} = 3,8$  Hz, **CH**); 113,2 (**CH**); 112,8 (**C**); 110,9 (q,  $^2J_{C-F} = 32,6$  Hz, **C**); 109,8 (**CH**); 109,6 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 227,0539 pour C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, mesurée 227,0538

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3075, 1622, 1306, 1084, 709

**P<sub>fus</sub>** : 215 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 395$  nm

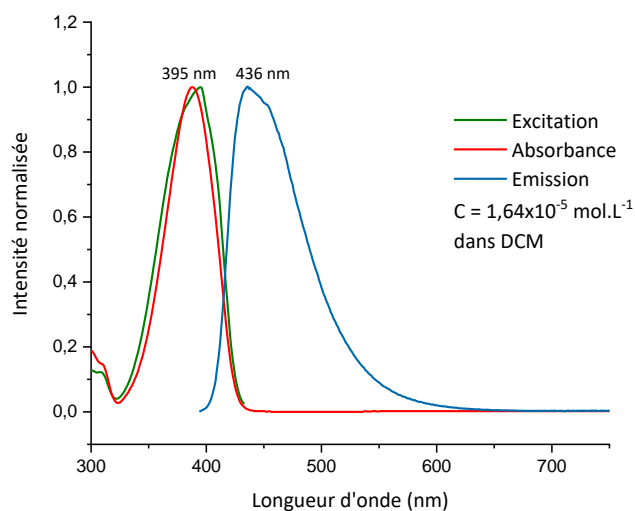
$\lambda_{exc}^{max} = 395$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 436$  nm

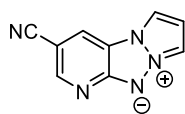
$\epsilon = 22400$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 41 nm

$\phi_F = 3,7$  %





**3-Cyanopyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-9-ium-10-ide (43)**

$C_9H_5N_5$   
MM = 183,17 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **40** (93 mg; 0,50 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **43** sous forme de poudre orange avec un rendement de **37%** (36 mg; 0,19 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,67 (s, **2H**); 8,56 (d, *J* = 3,3 Hz, **1H**); 8,45 (d, *J* = 2,7 Hz, **1H**); 7,14 (dd, *J* = 3,3 et 2,7 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 151,3; 137,1; 130,6; 120,8; 113,9; 113,0; 110,8; 109,8 (la très faible solubilité du composé ne permet pas d'obtenir un spectre bien défini).

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 184,0617 pour C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 184,0617

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3138, 3093, 2213 (C≡N), 1621, 1509, 1423, 1287

P<sub>fus</sub> : 260 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 396$  nm

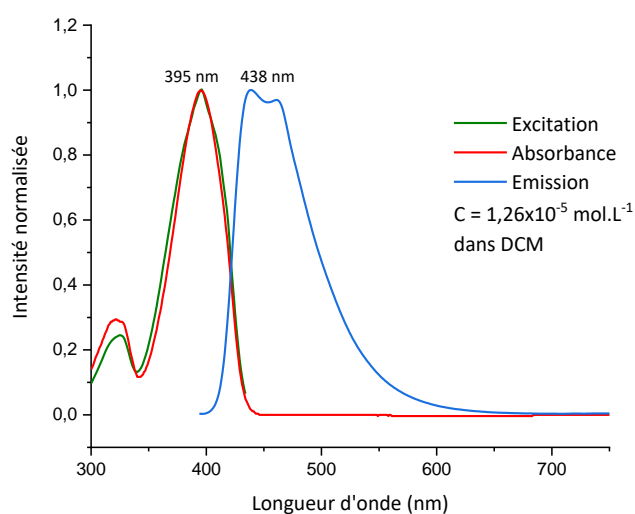
$\lambda_{exc}^{max} = 396$  nm

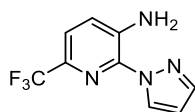
$\lambda_{em}^{max} = 438$  nm

$\epsilon = 18300$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 42 nm

$\phi_F = 9,3$  %



**2-(1H-Pyrazol-1-yl)-3-amino-6-(trifluorométhyl)pyridine (45)**

$\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4$   
 MM = 228,18 g.mol<sup>-1</sup>

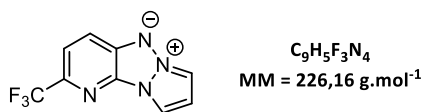
La procédure générale **C** a été suivie à partir de la 2-chloro-3-amino-6-trifluorométhylpyridine (CAS : 117519-09-2; 1,00 g; 5,09 mmol) et du 1H-pyrazole (381 mg; 5,59 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,7$ ), le composé **45** sous forme d'huile incolore avec un rendement de **7%** (84 mg; 0,37 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (dd, *J* = 2,6 et 0,8 Hz, **1H**); 7,87 (dd, *J* = 1,8 et 0,8 Hz, **1H**); 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, **1H**); 7,41 (d, *J* = 8,4, **1H**); 7,07 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>), 6,60 (dd, *J* = 2,6 et 1,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 140,9 (**CH**); 138,7 (**C**); 134,5 (**C**); 130,3 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 35,1 Hz, **C**); 128,8 (**CH**); 124,1 (**CH**); 121,9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 270,1 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 120,0 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,8 Hz, **CH**); 107,0 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 229,0695 pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, mesurée 229,0692

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3471 (NH<sub>2</sub>), 3324 (NH<sub>2</sub>), 1605, 1502, 1396, 1351, 1336, 1103, 947

**2-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':2,3][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-6-ium-5-ide (46)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **45** (104 mg; 0,46 mmol) pendant 4 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **46** sous forme de poudre orange avec un rendement de **25%** (26 mg; 0,11 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  8,09 (d,  $J = 3,3$  Hz, **1H**); 7,76 (d,  $J = 2,8$  Hz, **1H**); 7,72 – 7,59 (m, **2H**); 6,93 (dd,  $J = 3,3$  et 2,6 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  141,9 (**C**); 133,8 (q,  $^2J_{C-F} = 35,6$  Hz, **C**); 133,8 (**C**); 122,4 (q,  $^3J_{C-F} = 272,1$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 119,2 (q,  $^3J_{C-F} = 3,0$  Hz, **CH**); 118,9 (**CH**); 110,3 (**CH**); 108,8 (**CH**); 107,7 (**CH**)

**HRMS (ESI) :** [M+H]<sup>+</sup> calculée 227,0539 pour C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 227,0534

**IR :**  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3138, 3093, 2213, 1621, 1509, 1423, 1287

**P<sub>fus</sub> :** 260 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant :** DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée :** 390 nm

**$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$**  = 394 nm

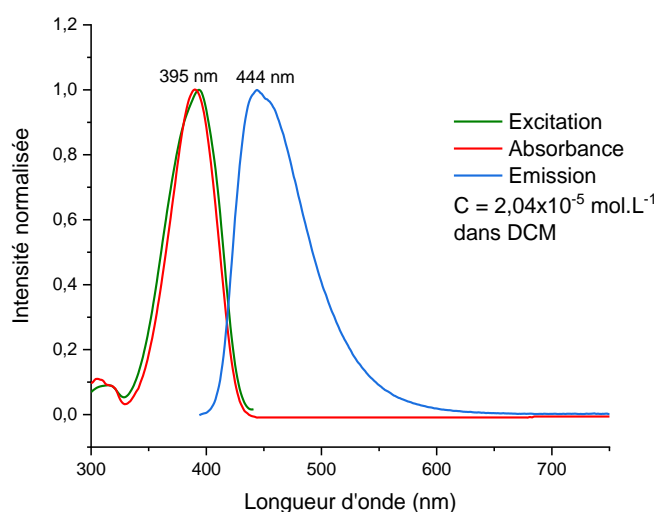
**$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$**  = 395 nm

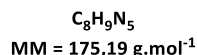
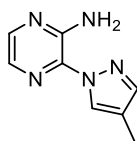
**$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$**  = 444 nm

**$\epsilon$**  = 15800 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

**$\Delta$  Stokes** = 49 nm

**$\phi_F$**  = 2,8 %



**2-Amino-3-(4-méthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (47)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (392 mg; 3,02 mmol) et du 4-méthyl-1H-pyrazole (**CAS** : 7554-65-6; 272 mg; 3,32 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f = 0,7$ ) le composé **47** sous forme de solide blanc avec un rendement de **70%** (104 mg; 0,54 mmol).

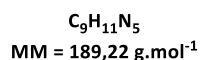
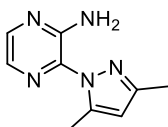
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,38 (q,  $J = 1,0$  Hz, **1H**); 7,95 (d,  $J = 2,6$  Hz, **1H**); 7,69 (q,  $J = 0,5$  Hz, **1H**); 7,65 (d,  $J = 2,6$  Hz, **1H**); 7,43 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ ); 2,12 (dd,  $J = 1,0$  et  $0,5$  Hz, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  146,8 (**C**); 141,6 (**CH**); 139,9 (**CH**); 132,2 (**C**); 128,7 (**CH**); 127,0 (**CH**); 117,5 (**C**); 8,6 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 176,093072 pour  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_5$ , mesuré 176,092944

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3352 (**NH<sub>2</sub>**), 3259 (**NH<sub>2</sub>**), 3135, 1610, 1455, 1384, 1201, 961

**P<sub>fus</sub>** : 139 – 140 °C

**2-Amino-3-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (48)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (473 mg; 3,65 mmol) et du 3,5-diméthyl-1H-pyrazole (**CAS** : 67-51-6; 387 mg; 4,02 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f = 0,7$ ), le composé **48** sous forme de solide blanc avec un rendement de **20%** (140 mg; 0,74 mmol).

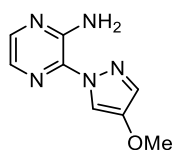
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  7,98 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 7,69 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 6,82 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ ), 6,13 (s, **1H**); 2,35 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ ); 2,22 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  149,7 (**C**); 148,4 (**C**); 141,8 (**C**); 140,9 (**CH**); 133,6 (**C**); 129,1 (**CH**); 107,7 (**CH**); 13,3 (**CH<sub>3</sub>**); 12,7 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 190,1087 pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_5$ , mesurée 190,1083

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3424 (**NH<sub>2</sub>**), 3296 (**NH<sub>2</sub>**), 1599, 1460, 1359, 1225, 1031

**P<sub>fus</sub>** : 98 – 99 °C

**2-Amino-3-(4-méthoxy-1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (49)**

$C_8H_9N_5O$   
MM = 191,19 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (100 mg; 0,77 mmol) et du 4-méthoxy-1H-pyrazole (CAS : 14884-01-6; 84 mg; 0,85 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7), le composé **49** sous forme de solide blanc avec un rendement de **70%** (104 mg; 0,54 mmol).

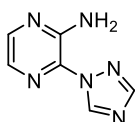
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 1,0 Hz, **1H**); 7,94 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,70 (d, *J* = 1,0 Hz, **1H**); 7,66 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,40 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 3,80 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 147,7 (**C**); 146,7 (**C**); 139,6 (**CH**); 132,1 (**C**); 129,9 (**CH**); 128,6 (**CH**); 111,9 (**CH**); 58,7 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 192,0879 pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 192,0876

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3370 (NH<sub>2</sub>), 3182 (NH<sub>2</sub>), 3130, 1583, 1375

P<sub>fus</sub> : 119 – 121 °C

**2-Amino-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pyrazine (50)**

$C_6H_6N_6$   
MM = 162,16 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (100 mg; 0,77 mmol) et du 1,2,4-1H-triazole (CAS : 288-88-0; 59 mg; 0,85 mmol) pendant 1 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,3), le composé **50** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de **66%** (82 mg; 0,50 mmol).

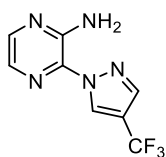
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (d, *J* = 0,4 Hz, **1H**); 8,38 (d, *J* = 0,4 Hz, **1H**); 8,14 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,75 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,16 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 152,0 (**CH**); 147,3 (**C**); 143,8 (**CH**); 142,7 (**CH**); 130,1 (**C**); 129,3 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 163,0727 pour C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>6</sub>, mesurée 163,0730

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3397 (NH<sub>2</sub>), 3278 (NH<sub>2</sub>), 3149, 3107, 1633, 1479, 1455, 1400, 1272, 1215, 989, 847

P<sub>fus</sub> : 175 – 176 °C

**2-Amino-3-(4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (51)**

$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5$   
MM = 229,17 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **30** (250 mg; 1,93 mmol) et du 4-trifluorométhyl-1H-pyrazole (**CAS** : 52222-73-8; 288 mg; 2,12 mmol) pendant 16 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,4), le composé **51** sous forme de solide blanc avec un rendement de **63%** (279 mg; 1,21 mmol).

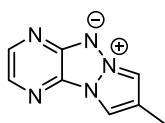
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,09 (s, **1H**); 8,31 (s, **1H**); 8,10 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,73 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,28 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 147,4 (**C**); 142,2 (**CH**); 138,0 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,8 Hz, **CH**); 131,2 (**C**); 129,2 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,9 Hz, **CH**); 129,1 (**CH**); 122,5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 266,3 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 113,5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 38,0 Hz, **C**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 230.0648 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 230.0646

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3421 (NH<sub>2</sub>), 3281 (NH<sub>2</sub>), 3140, 1626, 1455, 1260, 1106, 968

**P<sub>fus</sub>** : 106 – 107 °C

**8-Méthylpyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (52)**

$C_8H_7N_5$   
MM = 173,18 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **47** (88 mg; 0,50 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **52** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **38%** (33 mg; 0,19 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d,  $J = 2,8$  Hz, **1H**); 7,95 – 7,76 (m, **2H**); 7,65 (s, **1H**); 2,36 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,1 (**C**); 142,8 (**CH**); 129,6 (**CH**); 129,3 (**C**); 121,0 (**C**); 109,6 (**CH**); 108,9 (**CH**); 10,6 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculé 174,0774 pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesuré 174,0772

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3089, 1508, 1377, 1337, 1182, 798

P<sub>fus</sub> : 199 – 200 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 416$  nm

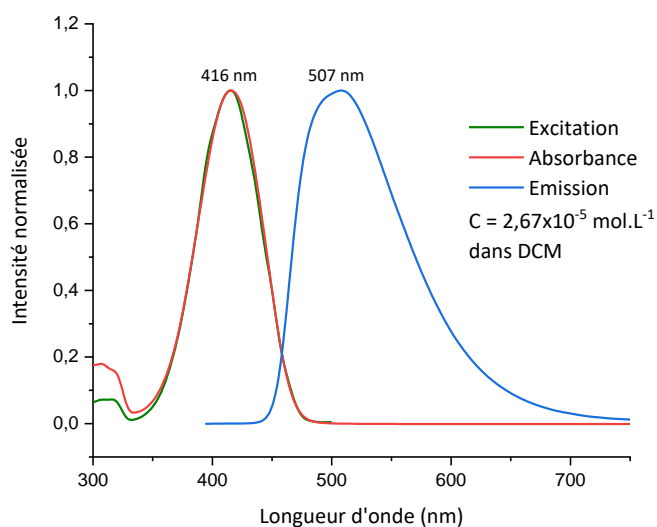
$\lambda_{exc}^{max} = 415$  nm

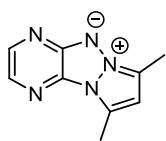
$\lambda_{em}^{max} = 507$  nm

$\epsilon = 12100$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 92 nm

$\phi_F = 29,1$  %



**7,9-Diméthylpyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (53)**

$C_9H_9N_5$   
MM = 187,21 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **48** (133 mg; 0,70 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2), le composé **53** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **47%** (61 mg; 0,33 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (d,  $J$  = 2,9 Hz, **1H**); 7,70 (d,  $J$  = 2.9 Hz, **1H**); 6,37 (s, **1H**); 2,82 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 2,59 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,3 (**C**); 142,1 (**CH**); 131,7 (**C**); 128,1 (**CH**); 124,2 (**C**); 119,8 (**C**); 108,3 (**CH**); 11,25 (**CH<sub>3</sub>**); 10,43 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 188,0930 pour C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 188,0928

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3131, 2912, 1499, 1335, 1220, 1157

P<sub>fus</sub> : 170 – 171 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs}$  = 424 nm

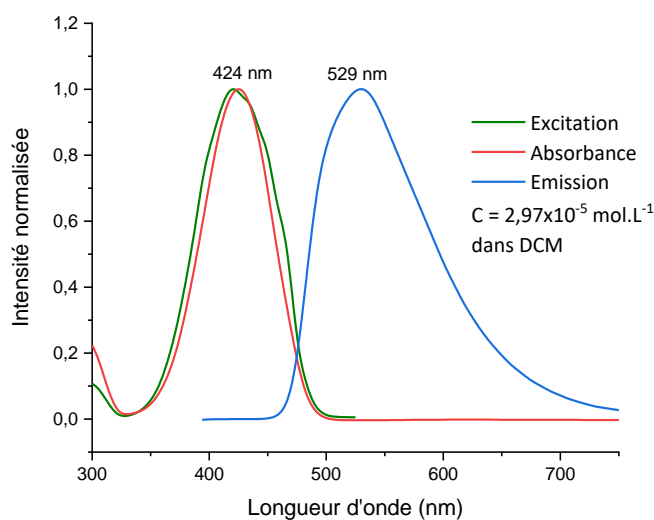
$\lambda_{exc}$  = 422 nm

$\lambda_{em}^{max}$  = 529 nm

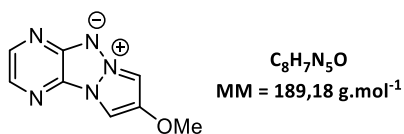
$\epsilon$  = 8900 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 107 nm

$\phi_F$  = 9,6 %





**8-Méthoxypyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (54)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **49** (102 mg; 0,53 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6; AcOEt/EP;  $R_f = 0,4$ ), le composé **54** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **40%** (40 mg; 0,21 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 7,89 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 7,70 (s, **1H**); 7,66 (s, **1H**); 3,95 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151,1 (**C**), 148,4 (**C**), 142,5 (**CH**), 130,4 (**CH**), 129,9 (**C**), 99,8 (**CH**), 95,1 (**CH**), 59,1 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 190,0723 pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 190,0722

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3088, 3072, 1563, 1512, 1297, 1189, 1026

P<sub>fus</sub> : 219 – 220 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs} = 410$  nm

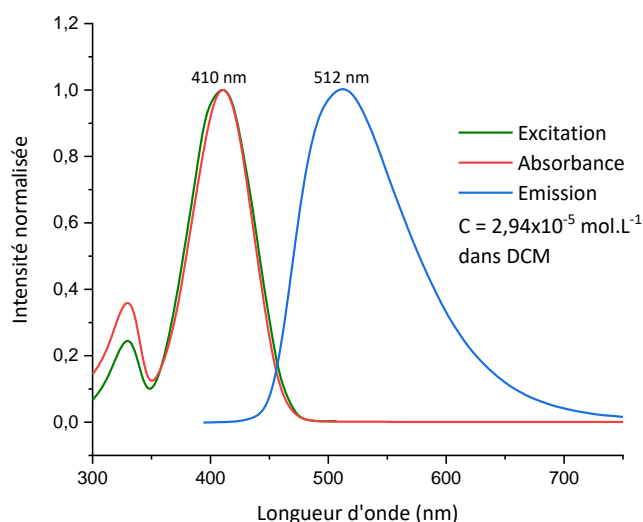
$\lambda_{exc} = 410$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 512$  nm

$\epsilon = 7100$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

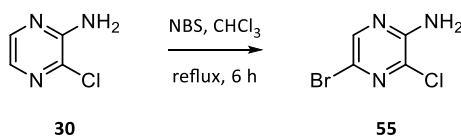
$\Delta$  Stokes = 102 nm

$\phi_F = 8,4$  %

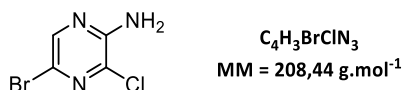


**2-Amino-3-chloro-5-bromopyrazine (55)**

La 2-Amino-3-chloropyrazine (**55**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>95</sup>



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le composé **30** (100 mg; 0,77 mmol; 1,0 éq.) et le NBS (CAS : 128-08-5; 152 mg; 0,85 mmol; 1,1 éq.). Le CHCl<sub>3</sub> (0,7 mL) est ensuite ajouté et le mélange est porté à reflux pendant 6 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 20 mL). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt (10 mL) et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturée (10 mL), puis une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,3) afin d'obtenir le composé **55** sous forme d'une poudre orange pâle avec un rendement de **88%** (141 mg; 0,67 mmol).



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, **1H**); 7,05 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 151,9 (**C**); 142,9 (**CH**); 130,5 (**C**); 119,5 (**C**)

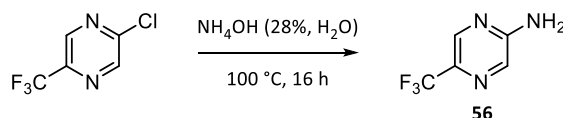
HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 207,9271 pour C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>, mesurée 207,9270

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3442 (NH<sub>2</sub>), 3294 (NH<sub>2</sub>), 3194, 3161, 1620, 1513, 1454, 1320, 1140, 1113, 888

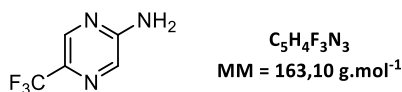
P<sub>fus</sub> : 126 – 127 °C

**2-Amino-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (56)**

La 2-Amino-5-(trifluorométhyl)pyrazine (**56**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>92</sup>



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés la 2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (**CAS** : 799557-87-2; 3,00 g; 16,43 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (13 mL; 1,3 mol.L<sup>-1</sup>). Le tube est scellé et le milieu réactionnel est mis sous agitation et chauffé à 100 °C pendant 16 h. Le suivi est réalisé par CCM (éluant = 1:1; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,5). Après retour à température ambiante, le milieu est plongé dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré sur fritté et lavé 2 fois avec de l'eau glacée (10 mL). Le composé **56** est ainsi obtenu sous forme de cristaux blancs avec un rendement de **80%** (2,14 g; 13,14 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,34 (s, **1H**); 8,00 (s, **1H**); 5,03 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156,0 (**C**); 140,1 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,4 Hz, **CH**); 133,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 35,4 Hz, **C**); 131,9 (**CH**); 122,19 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272,0 Hz, **CF<sub>3</sub>**)

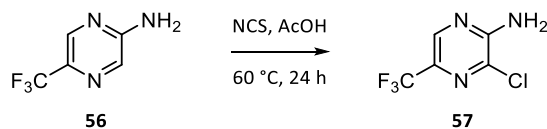
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 164,0430 pour C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, mesurée 164,0428

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3327 (**NH<sub>2</sub>**), 3158, 1660, 1556, 1319, 1088, 1018

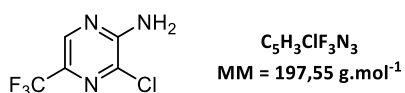
**P<sub>fus</sub>** : 123 – 124 °C

**2-Amino-3-chloro-5-(trifluorométhyl)pyrazine (57)**

La 2-amino-5-(trifluorométhyl)pyrazine (**57**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>98</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **56** (2,00 g; 12,26 mmol; 1,0 éq.) et l'acide acétique (60 mL). Après dissolution totale du composé, le NCS (**CAS** : 128-09-6; 2,13 g; 15,93 mmol; 1,3 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à 65°C pendant 24h. Après retour à température ambiante, l'acide acétique est évaporé à l'évaporateur rotatif et une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturée (20 mL) ainsi que de l'eau (20 mL) sont ajoutées au résidu. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt (10 mL) puis la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP; **R<sub>f</sub>** = 0,2) afin d'obtenir le composé **57** sous forme de solide blanc avec un rendement de **50%** (1,20 g; 6,07 mmol).



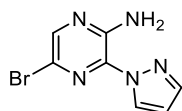
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,27 (s, **1H**); 5,58 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 153,4 (**C**); 138,7 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,5 Hz, **CH**); 133,4 (**C**); 132,3 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 37,0 Hz, **C**); 121,3 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272,0 Hz, **CF<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 198,0040 pour C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, mesurée 198,0038

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3434 (**NH<sub>2</sub>**), 3307 (**NH<sub>2</sub>**), 3190, 1635, 1410, 1311, 1100

**P<sub>fus</sub>** : 86 – 87 °C

**2-Amino-3-(1H-pyrazol-1-yl)-5-bromopyrazine (58)**

$C_7H_6BrN_5$   
MM = 240,06 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **55** (80 mg; 0,38 mmol) et du 1H-pyrazole (CAS : 288-13-1; 29 mg; 0,42 mmol) pendant 4 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,8), le composé **58** sous forme d'une poudre jaune pâle avec un rendement de **81%** (74 mg; 10,42 mmol).

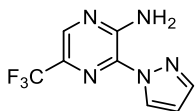
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,54 (dd, *J* = 2,7 et 0,7 Hz, **1H**); 8,14 (s, **1H**); 7,92 (dd, *J* = 1,8 et 0,7 Hz, **1H**); 7,62 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 6,66 (dd, *J* = 2,7 et 1,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 145,9 (**C**); 141,6 (**CH**); 141,5 (**CH**); 131,2 (**C**); 129,2 (**CH**); 119,1 (**C**); 108,1 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 239,9879 pour C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>, mesurée 239,9879

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3386 (NH<sub>2</sub>), 3268 (NH<sub>2</sub>), 3196, 3151, 3122, 1615, 1462, 1401, 1341, 1204, 949, 890

P<sub>fus</sub> : 148 – 149 °C

**2-Amino-3-(1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (59)**

$C_8H_6F_3N_5$   
MM = 229,17 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (160 mg; 0,81 mmol) et du 1H-pyrazole (61 mg; 0,90 mmol) pendant 15 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7), le composé **59** sous forme de solide blanc avec un rendement de **79%** (146 mg; 0,64 mmol).

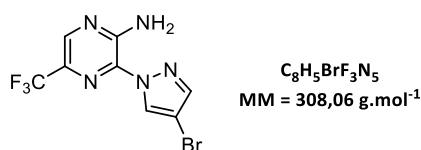
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,59 (dd, *J* = 2,7 et 0,7 Hz, **1H**); 8,41 (s, **1H**); 8,24 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 7,95 (dd, *J* = 1,8 et 0,7 Hz, **1H**); 6,68 (dd, *J* = 2,7 et 1,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 148,9 (**C**); 141,8 (**CH**); 137,9 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,5 Hz, **CH**); 131,1 (**C**); 129,3 (**CH**); 125,8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 35,0 Hz, **C**); 122,0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271,0 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 108,4 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 230,0648 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 230,0646

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3358 (NH<sub>2</sub>), 3282 (NH<sub>2</sub>), 3161, 1627, 1435, 1347, 1108

P<sub>fus</sub> : 127 – 129 °C

**2-Amino-3-(4-bromo-1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (60)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (200 mg; 1,01 mmol) et du 4-bromo-1H-pyrazole (163 mg; 1,11 mmol) pendant 15 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,6$ ), le composé **60** sous forme de solide jaune pâle, avec un rendement de **79%** (245 mg; 0,79 mmol).

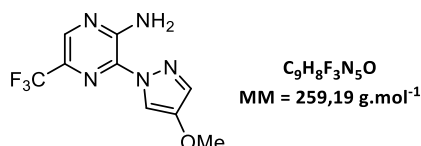
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,74 (d,  $J = 0,8$  Hz, **1H**); 8,46 (d,  $J = 0,7$  Hz, **1H**); 8,12 – 8,02 (m, **3H**, CH et  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  149,0 (**C**); 142,0 (**CH**); 138,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,5$  Hz, **CH**); 130,3 (**C**); 129,4 (**CH**); 125,9 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35,4$  Hz, **C**); 121,9 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271,7$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 96,5 (**C**)

**HRMS (ESI) :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 307,9753 pour  $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{BrF}_3\text{N}_5$ , mesurée 307,9752

**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3363 ( $\text{NH}_2$ ), 3266 ( $\text{NH}_2$ ), 3141, 1625, 1437, 1306, 1112

**P<sub>fus</sub> :** 189 – 190 °C

**2-Amino-3-(4-méthoxy-1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (61)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (200 mg; 1,01 mmol) et du 4-méthoxy-1H-pyrazole (109 mg; 1,11 mmol) pendant 15 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,6$ ), le composé **61** sous forme de solide blanc avec un rendement de **80%** (209 mg; 0,81 mmol).

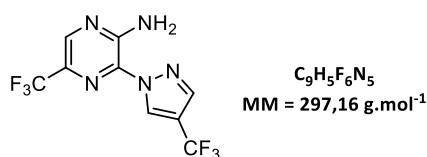
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,35 (s, **1H**); 8,23 (d,  $J = 1,0$  Hz, **1H**); 8,19 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ ); 7,77 (d,  $J = 1,0$  Hz, **1H**); 3,82 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  148,7 (**C**); 148,1 (**C**); 136,9 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$  Hz, **CH**); 131,4 (**CH**); 131,1 (**C**); 125,7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35,2$  Hz, **C**); 122,1 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271,4$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 111,7 (**CH**); 58,8 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI) :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 260,0753 pour  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ , mesurée 260,0755

**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3368 ( $\text{NH}_2$ ), 3145, 1632, 1591, 1434, 1112

**P<sub>fus</sub> :** 148 – 149 °C

**2-Amino-5-(trifluorométhyl)-3-(4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrazine (62)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (353 mg; 1,79 mmol) et du 4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole (268 mg; 1,97 mmol) pendant 15 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,6$ ), le composé **62** sous forme de solide blanc, avec un rendement de **85%** (456 mg; 1,53 mmol).

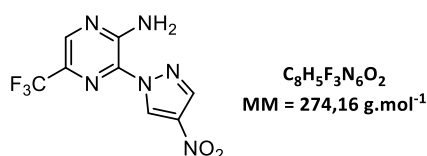
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  9,08 (s, **1H**); 8,53 (s, **1H**); 8,38 (s, **1H**); 8,04 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  149,6 (**C**); 139,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,4 \text{ Hz}$ , **CH**); 138,7 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2,7 \text{ Hz}$ , **CH**); 130,2 (**C**); 129,8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,9 \text{ Hz}$ , **CH**); 126,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 35,6 \text{ Hz}$ , **C**); 122,3 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 266,4 \text{ Hz}$ , **CF<sub>3</sub>**); 121,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271,6 \text{ Hz}$ , **CF<sub>3</sub>**); 114,0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 38,2 \text{ Hz}$ , **C**)

**HRMS (ESI) :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 298,0521 pour  $\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_5$ , mesurée 298,0522

**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3368 ( $\text{NH}_2$ ), 3267 ( $\text{NH}_2$ ), 3151, 1627, 1108, 975

**P<sub>fus</sub> :** 159 – 160 °C

**2-Amino-3-(4-nitro-1H-pyrazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (63)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (200 mg; 1,01 mmol) et du 4-nitro-1H-pyrazole (CAS : 2075-46-9, 126 mg; 1,11 mmol) pendant 2 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6; AcOEt/EP;  $R_f = 0,4$ ), le composé **63** sous forme de solide jaune-orangé, avec un rendement de **14%** (39 mg; 0,14 mmol).

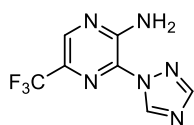
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  9,35 (d,  $J = 0,7 \text{ Hz}$ , **1H**); 8,67 (d,  $J = 0,7 \text{ Hz}$ , **1H**); 8,61 (s, **1H**); 7,96 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )** Solubilité du composé trop faible pour obtenir un spectre exploitable.

**HRMS (ESI) :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 275,0501 pour  $\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , mesurée 275,0499

**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3393 ( $\text{NH}_2$ ), 3274 ( $\text{NH}_2$ ), 3166, 3139, 1626, 1308, 1122

**P<sub>fus</sub> :** 217 – 218 °C

**2-Amino-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (64)**

$C_7H_5F_3N_6$   
MM = 230,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (200 mg; 1,01 mmol) et du 1,2,4-1*H*-triazole (77 mg; 1,11 mmol) pendant 15 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,3), le composé **64** sous forme de solide jaune pâle, avec un rendement de **70%** (162 mg; 0,70 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (s, **1H**); 8,56 (s, **1H**); 8,42 (s, **1H**); 7,92 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

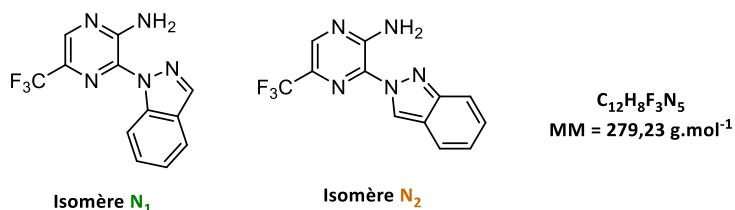
RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 152,3 (**CH**), 149,6 (**C**); 144,3 (**CH**); 140,14 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,5 Hz, **CH**), 129,2 (**C**); 126,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 35,6 Hz, **C**), 121,8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271,5 Hz, **CF<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 231,0600 pour C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>, mesurée 231,0599

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3396 (NH<sub>2</sub>), 3268 (NH<sub>2</sub>), 3140, 1632, 1441, 1112

P<sub>fus</sub> : 173 – 174 °C



**2-Amino-3-(1H-indazol-1-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (65) et 2-Amino-3-(2H-indazol-2-yl)-5-(trifluorométhyl)pyrazine (66)**


La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **57** (255 mg ; 1,29 mmol) et du 1H-indazole (168 mg ; 1,42 mmol) pendant 2 heures afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP; isomère **N<sub>1</sub>** :  $R_f$  = 0,5; isomère **N<sub>2</sub>** :  $R_f$  = 0,7), les composés **65** et **66** sous forme de solides blancs, avec un rendement global de **67%** (251 mg; 0,92 mmol; ratio **N<sub>1</sub>/N<sub>2</sub>** = **1:0,6**).

**Isomère **N<sub>1</sub>** (65)**

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, **1H**); 8,48 – 8,37 (m, **2H**); 8,16 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 7,97 (dt,  $J$  = 8,0 et 1,0 Hz, **1H**); 7,63 (dd,  $J$  = 8,0 et 7,0, **1H**); 7,40 (dd,  $J$  = 8,0 et 7,0 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 149,4 (**C**); 139,0 (**C**); 137,0 (**CH**); 136,4 (q,  $^3J_{C-F}$  = 3,7 Hz, **CH**); 133,4 (**C**); 128,7 (**CH**); 125,5 (q,  $^2J_{C-F}$  = 35,0 Hz, **C**); 124,7 (**C**); 123,6 (**CH**); 122,3 (q,  $^1J_{C-F}$  = 270,9 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 121,8 (**CH**); 114,3 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 280,0804 pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 280,0803

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3362 (NH<sub>2</sub>), 3263 (NH<sub>2</sub>), 3133, 1626, 1441, 1120, 995

P<sub>fus</sub> : 218 – 219 °C

**Isomère **N<sub>2</sub>** (66)**

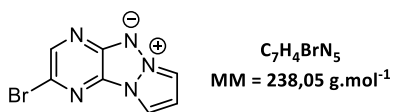
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (s, **1H**); 8,57 (m, **3H**, NH<sub>2</sub> et CH); 7,85 (dt,  $J$  = 8,5 et 1,1 Hz, **1H**); 7,78 (dq,  $J$  = 8,8 et 1,0 Hz, **1H**); 7,41 (ddd,  $J$  = 8,8 ; 6,6 et 1,1 Hz, **1H**); 7,18 (ddd,  $J$  = 8,5 ; 6,6 et 1,0 Hz, **1H**).

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 149,7 (**C**); 148,7 (**C**); 139,5 (q,  $^3J_{C-F}$  = 3,9 Hz, **CH**); 130,8 (**C**); 128,2 (**CH**); 126,2 (q,  $^2J_{C-F}$  = 35,7 Hz, **C**); 123,3 (**CH**); 123,1 (**CH**); 121,9 (q,  $^1J_{C-F}$  = 271,8 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 121,3 (**CH**); 121,1 (**C**); 117,4 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 280,0804 pour C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 280,0803

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3350 (NH<sub>2</sub>), 3270 (NH<sub>2</sub>), 3167, 1625, 1361, 1116

P<sub>fus</sub> : 221 – 222 °C

**Pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]-6-bromopyrazine-6-ium-5-ide (67)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **58** (50 mg; 0,21 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:5; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **67** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **30%** (15 mg; 0,06 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,71 (d,  $J = 3,4$  Hz, **1H**), 8,49 (s, **1H**), 8,47 (d,  $J = 2,6$  Hz, **1H**), 7,19 (dd,  $J = 3,4$  et 2,6 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 150,9 (**C**); 143,3 (**CH**); 128,3 (**C**); 120,4 (**C**); 112,9 (**CH**); 110,8 (**CH**); 110,7 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 237,9723 pour  $C_7H_5^{79}BrN_5$ , mesurée 237,9721

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3141, 3131, 3067, 2923, 1505, 1417, 1298, 1213, 1191, 719

**P<sub>fus</sub>** : 211 – 212 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 434$  nm

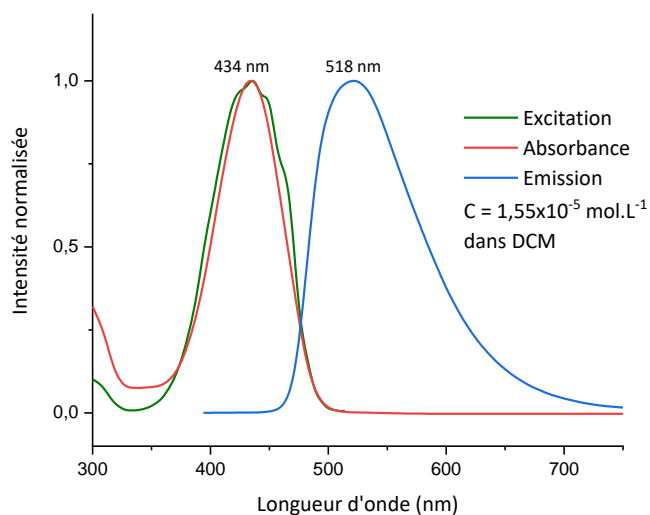
$\lambda_{exc}^{max} = 434$  nm

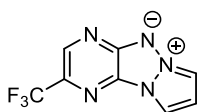
$\lambda_{em}^{max} = 518$  nm

$\epsilon = 13200$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 84 nm

$\phi_F = 22,8$  %



**2-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (68)**

$C_8H_4F_3N_5$   
MM = 227,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **59** (115 mg; 0,50 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **68** sous forme de poudre jaune-orangée avec un rendement de **74%** (85 mg; 0,37 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (s, **1H**); 8,23 (d,  $J = 3,4$  Hz, **1H**); 7,96 (d,  $J = 2,6$  Hz, **1H**); 7,02 (dd,  $J = 3,4$  et 2,6 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153,7 (**C**); 140,8 (q,  $^3J_{C-F} = 3,6$  Hz, **CH**); 128,3 (**C**); 128,2 (q,  $^2J_{C-F} = 35,9$  Hz, **C**); 122,4 (q,  $^1J_{C-F} = 271,9$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 112,9 (**CH**); 111,7 (**CH**); 110,5 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 228,0491 pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 228,0491

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3162, 3077, 1487, 1295, 1097

P<sub>fus</sub> : 199 – 200 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 415$  nm

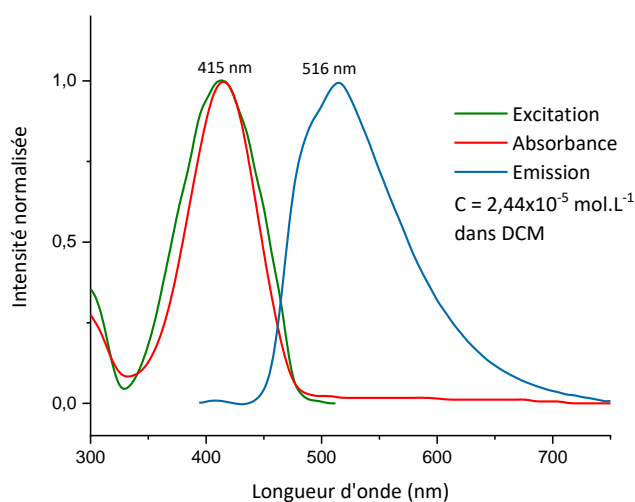
$\lambda_{exc}^{max} = 415$  nm

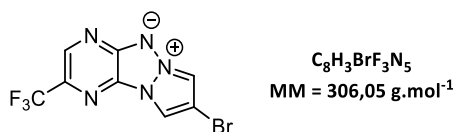
$\lambda_{em}^{max} = 516$  nm

$\epsilon = 6700$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 101 nm

$\phi_F = 12,5$  %



**8-Bromo-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (69)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **60** (154 mg; 0,50 mmol) pendant 5 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **69** sous forme de poudre jaune-orangée avec un rendement de **71%** (110 mg; 0,35 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (s, **1H**); 8,26 (s, **1H**); 7,99 (s, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,7 (**C**); 141,1 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 3,5 Hz, **CH**); 129,5 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 36,2 Hz, **C**); 127,7 (**C**); 122,14 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272,4 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 112,6 (**CH**); 112,0 (**CH**); 99,3 (**C**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 305,9596 pour C<sub>8</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 305,9597

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3140, 3075, 1519, 1295, 1123, 1032

P<sub>fus</sub> : 151 – 152 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 413 \text{ nm}$

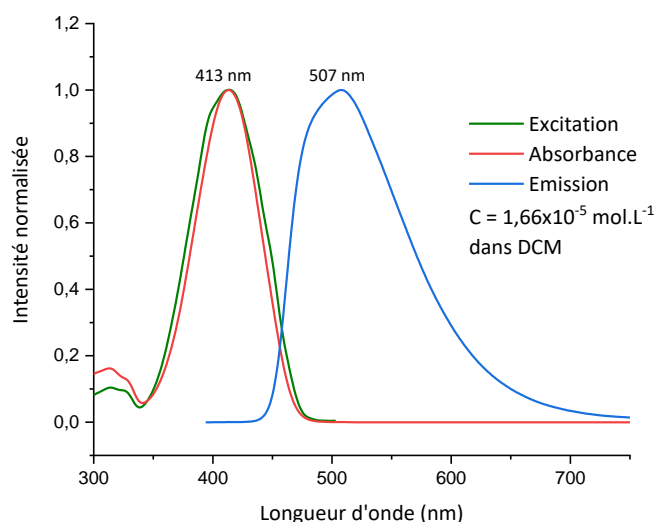
$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}} = 412 \text{ nm}$

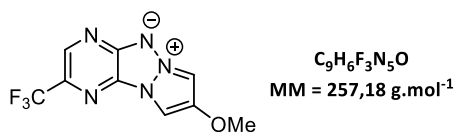
$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}} = 507 \text{ nm}$

$\epsilon = 13800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

$\Delta \text{ Stokes} = 95 \text{ nm}$

$\Phi_F = 21,0 \%$



**8-Méthoxy-2-(trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (70)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **61** (130 mg; 0,50 mmol) pendant 5 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **70** sous forme de poudre jaune-orangée avec un rendement de **69%** (90 mg; 0,35 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (s, **1H**); 7,84 (d,  $J = 0,8$  Hz, **1H**); 7,77 (d,  $J = 0,8$  Hz, **1H**); 3,97 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,3 (**C**); 148,6 (**C**); 139,6 (q,  $^3J_{C-F} = 3,6$  Hz, **CH**); 128,9 (**C**); 128,5 (q,  $^2J_{C-F} = 36,0$  Hz, **C**); 122,3 (q,  $^1J_{C-F} = 272,0$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 102,4 (**CH**); 97,0 (**CH**); 59,1 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 258,0597 pour C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 258,0596

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3123, 2074, 1557, 1530, 1294, 1123, 1042

P<sub>fus</sub> : 180 – 181 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 411$  nm

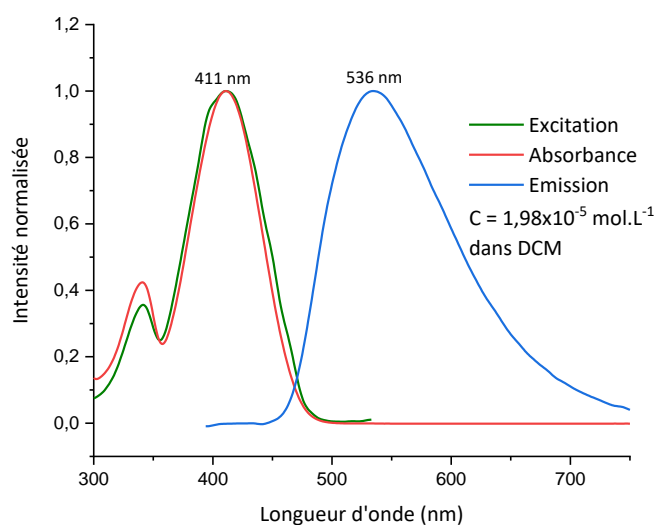
$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}} = 411$  nm

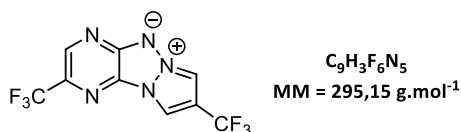
$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}} = 536$  nm

$\epsilon = 13600$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 127 nm

$\phi_F = 1,3$  %



**2,8-Bis(trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-6-ium-5-ide (71)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **62** (149 mg; 0,50 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,6$ ), le composé **71** sous forme de poudre jaune intense avec un rendement de **55%** (82 mg; 0,28 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,77 (s, **1H**); 9,35 (s, **1H**); 8,90 (s, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 153,6 (**C**); 140,5 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,6 Hz, **CH**); 128,8 (**C**); 126,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 35,2 Hz, **C**); 122,5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271,8 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 121,3 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 267,6 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 115,4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 39,7 Hz, **C**); 114,4 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4,6 Hz, **CH**); 110,4 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,7 Hz, **CH**)

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3159, 3109, 3053, 1529, 1299, 1129, 667

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 296,0365 pour C<sub>9</sub>H<sub>4</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 296,0365

P<sub>fus</sub> : 149 – 150 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 412 \text{ nm}$

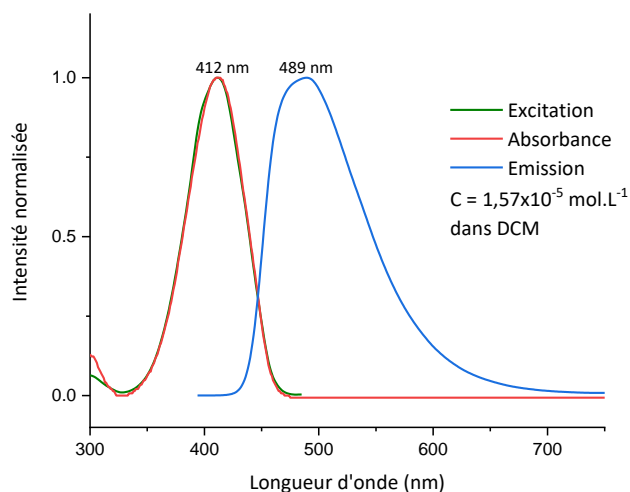
$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}} = 412 \text{ nm}$

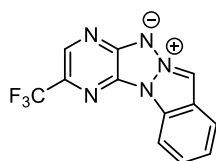
$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}} = 489 \text{ nm}$

$\epsilon = 9100 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

$\Delta \text{ Stokes} = 77 \text{ nm}$

$\phi_F = 47,0 \%$



**2-(Trifluorométhyl)pyrazino[2',3':4,5][1,2,3]triazolo[1,2-a]indazol-6-ium-5-ide (72)**

$C_{12}H_6F_3N_5$   
MM = 277,21 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **65** (97 mg; 0,34 mmol) pendant 6 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **72** sous forme de solide jaune avec un rendement de **53%** (51 mg; 0,18 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,07 (s, **1H**); 8,71 (s, **1H**); 8,20 (dd,  $J = 8,4$  et 1,0 Hz, **1H**); 8,05 (dt,  $J = 8,2$  et 1,0 Hz, **1H**); 7,74 (ddd,  $J = 8,4$ ; 7,2 et 1,0 Hz, **1H**); 7,62 (ddd,  $J = 8,2$ ; 7,2 et 1,0 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 154,5 (**C**); 137,6 (q,  $^3J_{C-F} = 3,9$  Hz, **CH**); 131,8 (**C**); 127,3 (**CH**); 126,3 (**C**); 126,0 (q,  $^2J_{C-F} = 34,8$  Hz, **C**); 125,5 (**CH**); 123,5 (**C**); 122,9 (q,  $^1J_{C-F} = 271,3$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 121,3 (**CH**); 110,7 (**CH**); 107,4 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 278,0648 pour C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 278,0647

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3165, 3092, 1508, 1270, 1246, 1108, 753

**P<sub>fus</sub>** : 227 – 228 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 422$  nm

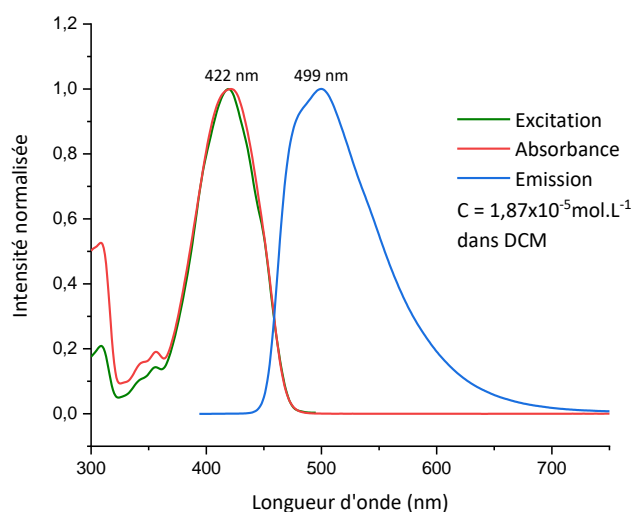
$\lambda_{exc}^{max} = 420$  nm

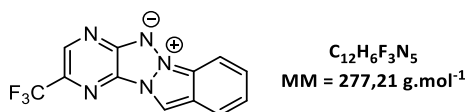
$\lambda_{em}^{max} = 499$  nm

$\epsilon = 21300$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

**Δ Stokes** = 79 nm

$\phi_F = 10,7$  %



**2-(Trifluorométhyl)pyrazino[2',3':4,5][1,2,3]triazolo[2,1-a]indazol-6-ium-5-ide (73)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **66** (66 mg; 0,24 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **73** sous forme de solide rouge avec un rendement de **56%** (37 mg; 0,13 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,46 (s, **1H**); 8,96 (s, **1H**); 8,17 (dq,  $J = 8,8, 1,0$  Hz, **1H**); 8,06 (dt,  $J = 8,6$  et 1,0 Hz, **1H**); 7,68 (ddd,  $J = 8,8$ ; 6,7 et 1,0 Hz, **1H**); 7,55 (ddd,  $J = 8,6$ ; 6,7 et 1,0 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 141,3; 127,8; 125,6; 122,9; 122,3; 121,5; 111,2; 106,9 (*la très faible solubilité du composé ne permet pas d'obtenir un spectre bien défini*)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 278,0648 pour  $C_{12}H_7F_3N_5$ , mesurée 278,0647

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3114, 2920, 2850, 1498, 1259, 1102, 758

**P<sub>fus</sub>** : 214 – 215 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 493$  nm

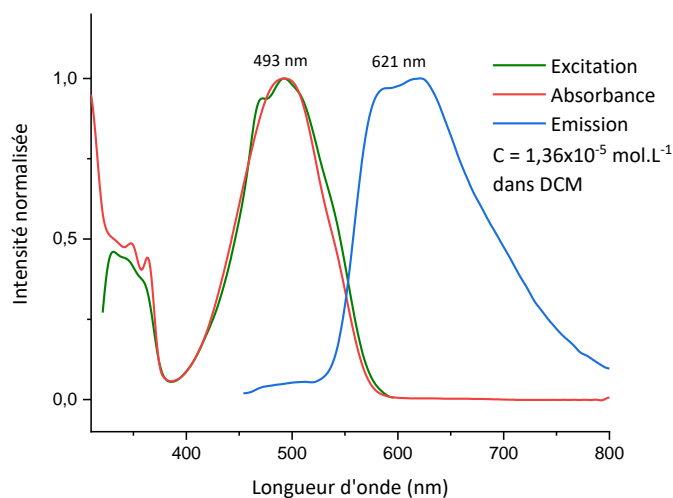
$\lambda_{exc}^{max} = 493$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 621$  nm

$\epsilon = 13400$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 128 nm

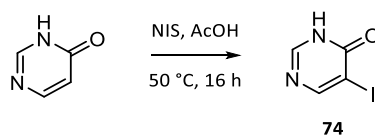
$\phi_F = 0,8$  %



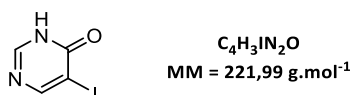


**5-Iodo-4-(3H)-pyrimidinone (74)**

La 5-iodo-4-(3H)-pyrimidinone (**74**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>97</sup>



Dans un ballon sont ajoutés la 4-(3H)-pyrimidinone (**CAS** : 4562-27-0; 2,00 g; 20,81 mmol; 1,0 éq.) et l'acide acétique (35 mL). Après dissolution totale du composé, le *N*-iodosuccinimide (**CAS** : 516-12-1; 5,15 g; 22,90 mmol; 1,1 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à 50 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante l'acide acétique est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est trituré dans l'eau froide (20 mL) puis filtré sur fritté et lavé avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) et de l'eau glacée (20 mL). Le composé **74** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide orange pâle avec un rendement de **84%** (3,88 g; 17,57 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 12,86 (sl, **1H**, NH); 8,43 (s, **1H**); 8,18 (s, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 206,8 (**C**); 160,0 (**CH**); 159,02 (**CH**); 91,0 (**C**)

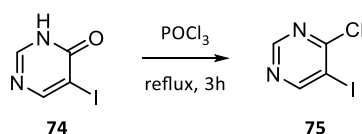
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 222,9362 pour C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>IN<sub>2</sub>O, mesurée 222,9359

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3104, 2922, 1614, 1506, 1463, 1425, 1306, 1227, 723

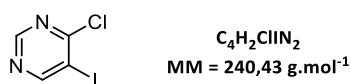
**P<sub>fus</sub>** : 209 – 210 °C (décomposition)

**4-Chloro-5-iodopyrimidine (75)**

La 4-chloro-5-iodo-pyrimidine (**75**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>157</sup>



Dans un ballon sec et sous argon sont ajoutés le composé **74** (700 mg; 3,15 mmol; 1.0 éq.) et POCl<sub>3</sub> (2,35 mL; 25,2 mmol; 8 éq.). Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante le mélange est versé précautionneusement sur de la glace pilée jusqu'à ce que l'hydrolyse de POCl<sub>3</sub> soit totale (arrêt de dégagement d'HCl<sub>(g)</sub>). Le milieu est ensuite neutralisé par une solution aqueuse de NaOH (6 mol.L<sup>-1</sup>) jusqu'à pH = 7. Un précipité apparaît et est immédiatement filtré et lavé 3 fois à l'eau glacée (10 mL). Le composé **75** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide orangé avec un rendement de **73%** (554 mg; 2,30 mmol).



Le composé commence à se dégrader après 24 h, même lorsqu'il est placé au congélateur sous atmosphère inerte.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,19 (s, **1H**); 9,00 (s, **1H**)

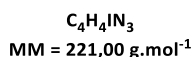
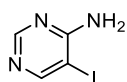
**RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 165,9 (**CH**); 162,8 (**C**); 157,5 (**CH**); 97,4 (**C**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 240,9024 pour C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>35</sup>ClIN<sub>2</sub>, mesurée 240,9023

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3005, 1524, 1398, 1390, 1378, 741

**P<sub>fus</sub>** : 63 – 64 °C

<sup>157</sup> A. Konradi, M. Pleiss, E. Thorsett, S. Ashwell, G. Welmaker, A. Kreft, D. Sarantakis, D. Dressen, F. Grant, C. Semko, et al., **2000**, WO2000043372, *Chem Abstr.* 133, 120681

**4-Amino-5-iodopyrimidine (76)**

Dans un tube micro-ondes sont ajoutés le composé **75** (617 mg; 2,56 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (2 mL; 1,3 M). Le tube est scellé et le milieu réactionnel est mis sous agitation et chauffé à 100 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante le milieu est plongé dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité. Le précipité est filtré sur fritté et lavé 2 fois avec de l'eau glacée (10 mL). Le composé **76** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme d'un solide marron avec un rendement de **77%** (435 mg; 1,97 mmol).

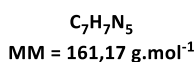
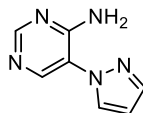
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (s, **1H**); 8,30 (s, **1H**); 7.04 (sl, **2H**, NH $_2$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,2 (**C**); 162,1 (**CH**); 157,3 (**CH**); 77,1 (**C**)

HRMS (ESI) : [M+H] $^+$  calculée 221,9523 pour C $_4$ H $_5$ IN $_3$ , mesurée 221,9522

IR :  $\bar{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) 3304 (NH $_2$ ), 3150, 1644, 1573, 1484, 996

P $_{\text{fus}}$  : 219 – 221 °C (décomposition)

**4-Amino-5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (77)**

La procédure générale E a été suivie à partir de **76** (812 mg; 3,67 mmol) et du 1H-pyrazole (275 mg; 4,04 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:97; MeOH/DCM; R $_f$  = 0,3), le composé **77** sous forme de solide orange avec un rendement de **47%** (278 mg; 1,72 mmol).

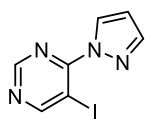
RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,43 (s, **1H**); 8,39 (s, **1H**); 8,32 (dd,  $J$  = 2,5 et 0,6 Hz, **1H**); 7,84 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 7,38 (sl, **2H**, NH $_2$ ); 6,58 (dd,  $J$  = 2,5 et 1,9 Hz, **1H**)

RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,3 (**C**); 156,3 (**CH**); 147,4 (**CH**); 141,0 (**CH**); 130,5 (**CH**); 119,1 (**C**); 107,2 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H] $^+$  calculée 162,0774 pour C $_7$ H $_8$ N $_5$ , mesurée 162,0775

IR :  $\bar{\nu}$  (cm $^{-1}$ ) 3352 (NH $_2$ ), 3099, 1636, 1497, 1413, 1353, 941, 760

P $_{\text{fus}}$  : 146 – 148 °C

**4-(1*H*-Pyrazol-1-yl)-5-iodopyrimidine (78)**

$C_7H_5IN_4$   
MM = 272,05 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **C** a été suivie à partir de **75** (3,00 g; 13,51 mmol) et du 1*H*-pyrazole (1,01 g; 14,86 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,5), le composé **78** sous forme de solide blanc avec un rendement de **40%** (1,47 g; 5,40 mmol; 2 étapes).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,33 (s, **1H**); 9,06 (s, **1H**); 8,55 (dd,  $J$  = 2,7 et 0,7 Hz, **1H**); 7,95 (dd,  $J$  = 1,7 et 0,7 Hz, **1H**); 6,66 (dd,  $J$  = 2,7 et 1,7 Hz, **1H**)

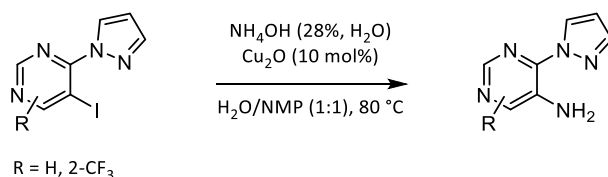
**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 169,1 (**CH**); 156,6 (**CH**); 155,9 (**C**); 142,7 (**CH**); 130,3 (**CH**); 108,9 (**CH**); 82,3 (**C**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 272,9631 pour  $C_7H_5IN_4$ , mesurée 272,9628

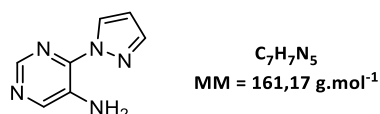
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3104, 2922, 1614, 1506, 1463, 1425, 1306, 1227, 922

**P<sub>fus</sub>** : 87 – 88 °C

## Procédure générale H pour l'amination des pyrimidines halogénées en position 5



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés la pyrimidine halogénée (1,0 éq.), Cu<sub>2</sub>O (10 mol%) et un mélange H<sub>2</sub>O/NMP (1:1 ; 0,2 mol.L<sup>-1</sup>). Après dissolution totale du composé halogéné, une solution de NH<sub>4</sub>OH à 28% dans l'eau (10 éq.) est ajoutée et le tube est scellé. Le mélange est alors chauffé à 80 °C jusqu'à conversion totale du produit de départ. Après retour à température ambiante le mélange est filtré sur célite et le filtrat est repris avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1). La phase organique est lavée trois fois avec de l'eau puis une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le produit d'amination désiré.

4-(1H-Pyrazol-1-yl)-5-aminopyrimidine (**79**)

La procédure générale **H** a été suivie à partir de **78** (750 mg; 2,76 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,1), le composé **79** sous forme de solide blanc avec un rendement de **25%** (110 mg; 0,68 mmol).

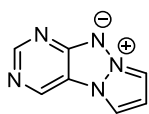
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,71 (dd, *J* = 2,7 et 0,7 Hz, **1H**); 8,40 (s, **1H**); 8,33 (s, **1H**); 7,93 (dd, *J* = 1,8 et 0,7 Hz, **1H**); 6,64 (dd, *J* = 2,7 et 1,8 Hz, **1H**); 6,57 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 145,9 (**CH**); 145,0 (**CH**); 141,8 (**CH**); 139,3 (**C**); 132,4 (**C**); 128,5 (**CH**); 107,5 (**CH**)

**HRMS (ESI) :** [M+H]<sup>+</sup> calculée 162,0774 pour C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 162,0775

**IR :** ν̄ (cm<sup>-1</sup>) 3412 (NH<sub>2</sub>), 3280 (NH<sub>2</sub>), 3154, 1611, 1557, 1466, 1410, 1033, 758

**P<sub>fus</sub> :** 105 – 106 °C

**Pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-10-ide (80)**

$C_7H_5N_5$   
MM = 159,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **77** (80 mg; 0,50 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:97; MeOH/DCM;  $R_f = 0,2$ ), le composé **80** sous forme de poudre beige avec un rendement de **68%** (53 mg; 0,33 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,07 (s, **1H**); 8,69 (s, **1H**); 8,62 (dd, *J* = 3,3 et 0,5 Hz, **1H**); 8,44 (dd, *J* = 2,7 et 0,5 Hz, **1H**); 7,11 (dd, *J* = 3,3 et 2,7 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160,4 (**C**); 155,4 (**CH**); 137,1 (**CH**); 114,4 (**CH**); 113,9 (**C**); 110,8 (**CH**); 109,7 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 160,0617 pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 160,0622

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3104, 2922, 1614, 1506, 1463, 1425, 1306, 1227, 922, 723

P<sub>fus</sub> : 243 – 244 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 370 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 364$  nm

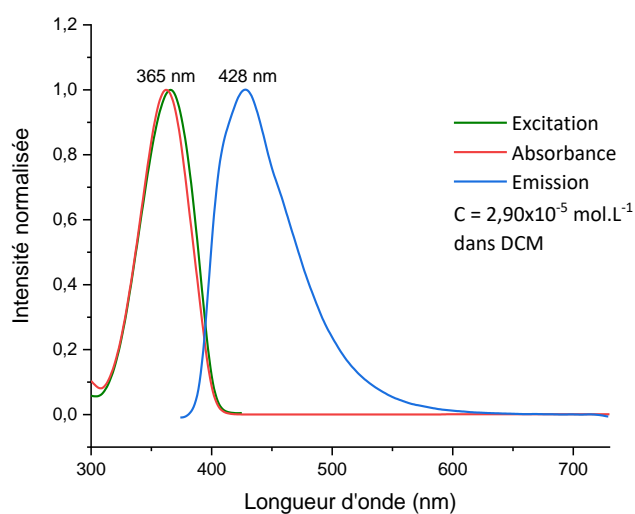
$\lambda_{exc}^{max} = 365$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 428$  nm

$\epsilon = 8600$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

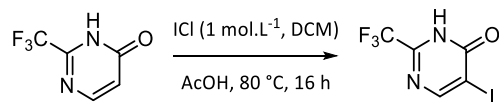
$\Delta$  Stokes = 63 nm

$\phi_F = 2,1$  %



**2-(Trifluorométhyl)-5-iodo-4(3H)-pyrimidinone (81)**

La 2-(trifluorométhyl)-5-iodo-4(3H)-pyrimidinone (**81**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>101</sup>



Dans un ballon sont ajoutés la 2-(trifluorométhyl)-4(3H)-pyrimidinone (**CAS** : 1546-80-1; 2,00 g; 12,19 mmol; 1,0éq.) et l'acide acétique (12 mL). Après dissolution totale du produit de départ, une solution de ICl (1 mol.L<sup>-1</sup>) dans le DCM (**CAS** : 7790-99-0; 13,40 mL; 13,40 mmol; 1,1éq.) est ajoutée et le mélange est chauffé à 80 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est trituré dans l'eau (20 mL), filtré sur fritté et lavé avec une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturée (20 mL), puis avec de l'eau glacée (20 mL). Le composé **81** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de **87%** (3,09 g; 10,65 mmol).



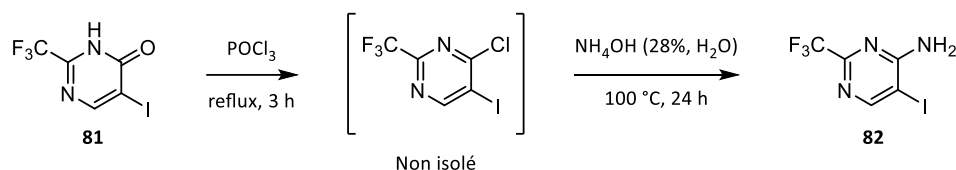
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 14,06 (sl, **1H**, NH); 8,91 (s, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 167,8 (**C**); 164,0 (**CH**); 153,4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 36,1 Hz, **C**); 119,1 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 275,7 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 85,6 (**C**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 290,9236 pour C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O, mesurée 290,9234

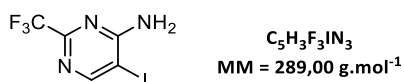
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2789, 2606, 2493, 1569, 1438, 1139, 1032

**P<sub>fus</sub>** : 191 – 192 °C

**2-(Trifluorométhyl)-4-amino-5-iodopyrimidine (82)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **81** (500 mg; 1,72 mmol; 1,0eq.) et POCl<sub>3</sub> (1,30 mL; 13,76 mmol; 8,0 éq.), puis le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante le mélange est versé précautionneusement sur de la glace pilée jusqu'à ce que l'hydrolyse de POCl<sub>3</sub> soit totale (arrêt de dégagement d'HCl<sub>(g)</sub>). La solution aqueuse est alors extraite 2 fois avec du DCM (10 mL) et la phase organique séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif.

Le résidu ainsi obtenu est directement utilisé sans purification supplémentaire et est placée dans un tube micro-onde. Une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (1,3 mol.L<sup>-1</sup>) est ensuite ajoutée, le tube est scellé et le mélange est chauffé à 100 °C pendant 24 h. Après 24 h le tube est plongé dans un bain de glace jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce dernier est filtré et lavé abondamment avec de l'eau glacée. Le composé **82** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide blanc avec un rendement de **41%** (204 mg; 0,70 mmol; 2étapes).



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, **1H**); 8,25 (sl, **1H**, NH); 7.25 (sl, **1H**, NH)

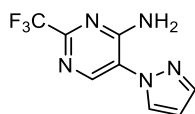
RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163,1 (**C**); 162,5 (**CH**); 154,5 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34,9 Hz, **C**); 119,6 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 275,8 Hz, **CF<sub>3</sub>**), 80,0 (**C**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 289,9396 pour C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>, mesurée 289,9395

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3454 (**NH<sub>2</sub>**), 3062, 1641, 1567, 1480, 1131

P<sub>fus</sub> : 187 – 188 °C



**2-(Trifluorométhyl)-4-amino-5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (83)**

$C_8H_6F_3N_5$   
MM = 229,17 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **F** a été suivie à partir de **82** (289 mg; 1,00 mmol) et du 1H-pyrazole (75 mg; 1,10 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,5), le composé **83** sous forme de solide blanc avec un rendement de **39%** (90 mg; 0,39 mmol).

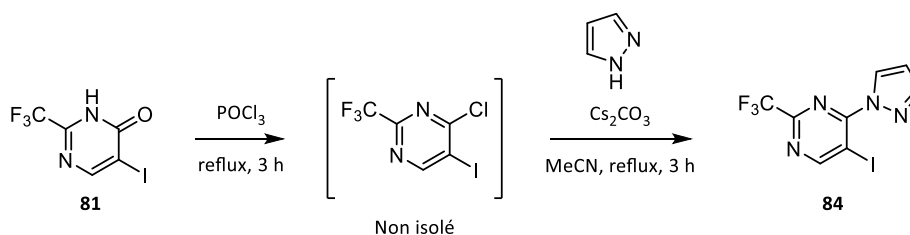
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, **1H**); 8,44 (dd,  $J$  = 2,6 et 0,6 Hz, **1H**); 8,09 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 7,90 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 6,63 (dd,  $J$  = 2,6 et 1,9 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,8 (**C**); 152,4 (q,  $^2J_{C-F}$  = 35,2 Hz, **C**); 147,1 (**CH**); 141,6 (**CH**); 130,8 (**CH**); 120,1 (**C**); 119,5 (q,  $^1J_{C-F}$  = 275,7 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 107,7 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 230,0648 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 230,0647

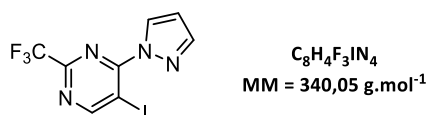
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3363 (NH<sub>2</sub>), 3287 (NH<sub>2</sub>), 3167, 1633, 1496, 1191, 1130, 756

P<sub>fus</sub> : 194 – 195 °C

**2-(Trifluorométhyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)-5-iodopyrimidine (84)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **81** (1,50 g; 5,17 mmol; 1,0 éq.) et POCl<sub>3</sub> (3,90 mL; 41,36 mmol; 8,0 éq.), puis le mélange est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante le mélange est versé précautionneusement sur de la glace pilée jusqu'à ce que l'hydrolyse de POCl<sub>3</sub> soit totale (arrêt de dégagement d'HCl<sub>(g)</sub>). La solution aqueuse est alors extraite 2 fois avec du DCM et la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif.

Le résidu ainsi obtenu est directement utilisé sans purification supplémentaire et est placé dans un ballon puis dissout dans MeCN (17 mL). Le 1H-pyrazole (387 mg; 1,1éq.) et le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,85 g; 5,69 mmol; 1,1éq.) sont ensuite ajoutés et le mélange est chauffé à reflux jusqu'à conversion totale du produit de départ. Après retour à température ambiante le MeCN est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu repris dans un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt et la phase organique est lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,8), afin d'obtenir le composé **84** sous forme de solide blanc avec un rendement de **31%** (544 g; 1,60 mmol; 2 étapes).



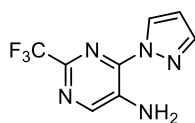
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,55 (s, **1H**); 8,57 (dd, *J* = 2,7 et 0,8 Hz, **1H**); 8,02 (dd, *J* = 1,6 et 0,8 Hz, **1H**); 6,72 (dd, *J* = 2,7 et 1,6 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 170,8 (**CH**); 156,6 (**C**); 153,3 (q, *J* = 36,9 Hz, **C**); 143,5 (**CH**); 130,7 (**CH**); 119,3 (q, *J* = 275,4 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 109,6 (**CH**); 85,7 (**C**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 340,9505 pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>4</sub>, mesurée 340,9503

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 1558, 1528, 1431, 1145, 1115

**P<sub>fus</sub>** : 212 – 213 °C

**2-(Trifluorométhyl)-4-(1H-pyrazol-1-yl)-5-aminopyrimidine (85)**

$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_5$   
MM = 229,17 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **H** a été suivie à partir du composé **84** (144 mg; 0,42 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2), le composé **85** sous forme de solide blanc avec un rendement de **18%** (17 mg; 0,07 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (dd, *J* = 2,7 et 0,7 Hz, **1H**); 8,50 (s, **1H**); 7,99 (dd, *J* = 1,8 et 0,7 Hz, **1H**); 7,23 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 6,70 (dd, *J* = 2,7 et 1,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,2 (**CH**); 143,8 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 37,5 Hz, **C**); 142,2 (**CH**); 140,4 (**C**); 132,9 (**C**); 129,0 (**CH**); 119,8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 273,5 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 107,8 (**CH**)

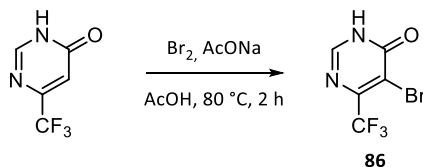
HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculé 230,0648 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesuré 230,0646

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3398 (NH<sub>2</sub>), 3286 (NH<sub>2</sub>), 3164, 1611, 1440, 1335, 1121, 867

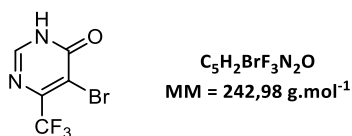
P<sub>fus</sub> : 144 – 145 °C

**5-Bromo-6-(trifluorométhyl)pyrimidin-4(3H)-one (86)**

La 5-bromo-6-(trifluorométhyl)pyrimidin-4(3H)-one (**86**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>101</sup>



Dans un ballon sont ajoutés la 2-(trifluorométhyl)-4(3H)-pyrimidinone (**CAS** : 1546-78-7; 2,00 g; 12,19 mmol), l'acide acétique (12 mL) et l'acétate de sodium (3,59 g; 36,60 mmol; 3éq.). Après dissolution totale des réactifs, le dibrome (**CAS** : 7726-95-6; 0,69 mL; 1,1éq.) est ajouté goutte à goutte sur 20 minutes puis le mélange est chauffé à 80 °C pendant 2 h. Après retour à température ambiante, le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est recristallisé dans un mélange Acétone/H<sub>2</sub>O (1:1; 20 mL) afin d'obtenir le composé **86**, après séchage sous vide, sous forme de fines aiguilles blanches avec un rendement de **77%** (2,28 g; 9,38 mmol).



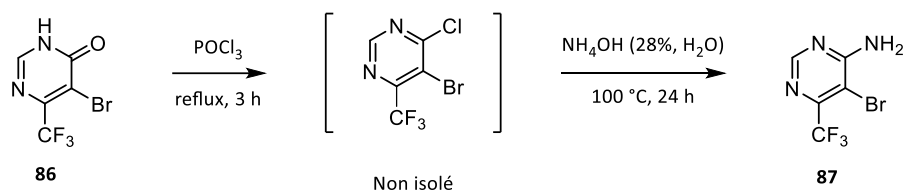
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 13,60 (sl, **1H**, NH); 8,38 (s, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 157,9 (**C**); 149,5 (**CH**); 149,1 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 33,3 Hz, **C**); 120,7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 276,4 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 113,65 (**C**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 242,9375 pour C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O, mesurée 242,9373

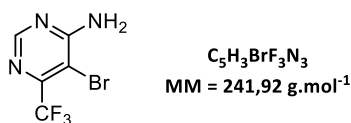
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3021, 2960, 2840, 1658, 1596, 1340, 1120, 1020

**P<sub>fus</sub>** : 215 – 216 °C (décomposition) (littérature : 214 – 215 °C, décomposition)<sup>99</sup>

**4-Amino-5-bromo-6-(trifluorométhyl)pyrimidine (87)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **86** (2,00 g; 8,23 mmol; 1,0eq.) et  $\text{POCl}_3$  (6,15 mL; 65,84 mmol; 8,0 éq.), puis le mélange est porté à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante le mélange est versé précautionneusement sur de la glace pilée jusqu'à ce que l'hydrolyse de  $\text{POCl}_3$  soit totale (arrêt de dégagement d' $\text{HCl}_{(\text{g})}$ ). La solution aqueuse est alors extraite 2 fois avec du DCM (10 mL) et la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif.

Le résidu ainsi obtenu est directement utilisé sans purification supplémentaire et est placé dans un tube micro-onde. Une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau ( $1,3\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) est ensuite ajoutée, le tube est scellé et le mélange est chauffé à  $100\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 24 h. Après 24 h, le tube est plongé dans un bain de glace jusqu'à l'apparition d'un précipité. Ce dernier est filtré et lavé abondamment avec de l'eau glacée. Le composé **87** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide blanc avec un rendement de **88%** (1,76 g; 7,30 mmol; 2 étapes).



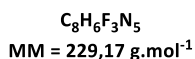
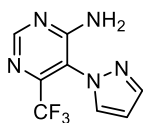
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  8,44 (s, **1H**); 8,16 (sl, **1H**, NH); 7,51 (sl, **1H**, NH)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )**  $\delta$  162,2 (**C**); 156,3 (**CH**); 150,2 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33,0\text{ Hz}$ , **C**); 120,8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276,0\text{ Hz}$ , **CF<sub>3</sub>**); 99,0 (**C**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 241,9535 pour  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrF}_3\text{N}_3$ , mesurée 241,9534

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3471 (**NH<sub>2</sub>**), 3309 (**NH<sub>2</sub>**), 3156, 1644, 1574, 1348, 1131, 1017

**P<sub>fus</sub>** :  $166 - 167^\circ\text{C}$

**4-Amino-5-(1H-pyrazol-1-yl)-6-(trifluorométhyl)pyrimidine (88)**

La procédure générale **F** a été suivie à partir de **87** (250 mg; 1,03 mmol) et du 1H-pyrazole (77 mg; 1,13 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,1$ ) le composé **88** sous forme de solide blanc avec un rendement de **8%** (20 mg; 0,09mmol).

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8,63 (s, **1H**); 7,86 (dd,  $J = 1,9$  et 0,6 Hz, **1H**); 7,61 (dd,  $J = 2,5$  et 0,8 Hz, **1H**); 6,53 (dd,  $J = 2,5$  et 1,9 Hz, **1H**); 5,83 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  161,5 (**C**); 157,8 (**CH**); 148,6 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 34,2$  Hz, **C**); 143,2 (**CH**); 133,1 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 2,0$  Hz, **CH**), 120,5 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 276,6$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 117,3 (**C**); 107,9 (**CH**)

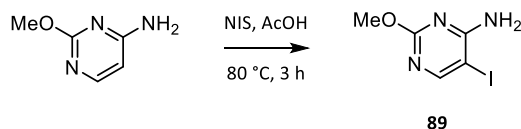
**HRMS (ESI) :**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 230,0648 pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_5$ , mesurée 230,0648

**IR :**  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3373 (**NH<sub>2</sub>**), 3324 (**NH<sub>2</sub>**), 3148, 1651, 1336, 1140, 931

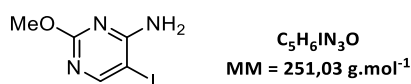
**P<sub>fus</sub> :** 173 – 174 °C

**2-Méthoxy-4-amino-5-iodopyrimidine (89)**

La 2-méthoxy-4-amino-5-iodopyrimidine (**89**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>158</sup>



Dans un ballon sont ajoutés la 2-méthoxy-3-aminopyrimidine (CAS : 3289-47-2; 500 mg; 4,00 mmol; 1,0 éq.) et l'acide acétique (9 mL). Après dissolution totale du produit, le NIS (990 mg; 4,40 mmol; 1,1 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à 80 °C pendant 3 h. Après retour à température ambiante, l'acide acétique est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est trituré dans l'eau froide (20 mL). Le précipité ainsi formé est filtré sur fritté et lavé avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 mL) et de l'eau glacée (20 mL). Le composé **89** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de solide orange pâle avec un rendement de **66%** (659 mg; 2,62 mmol).



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, **1H**); 7,01 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 3,76 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

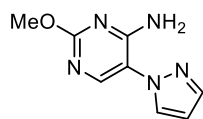
RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 165,0 (**C**); 163,7 (**C**); 163,2 (**CH**); 67,7 (**C**); 54,0 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 251,9628 pour C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>3</sub>O, mesurée 251,9624

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3456 (NH<sub>2</sub>), 3285 (NH<sub>2</sub>), 3014, 2945, 1640, 1563, 1458, 1383, 1305, 777

P<sub>fus</sub> : 140 – 141 °C

<sup>158</sup> O. R. Wauchope, M. Velasquez, K. Seley-Radtke, *Synthesis* **2012**, 44, 3496–3504

**2-Méthoxy-4-amino-5-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (90)**

$C_8H_9N_5O$   
MM = 191,19 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **F** a été suivie à partir de **89** (502 mg; 2,00 mmol) et du 1H-pyrazole (150 mg; 2,20 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,1) le composé **90** sous forme de solide blanc avec un rendement de **11%** (44 mg; 0,23 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (s, **1H**); 7,74 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 7,70 (dd,  $J$  = 2,5 et 0,6 Hz, **1H**); 6,45 (dd,  $J$  = 2,5 et 1,9 Hz, **1H**); 6,31 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 3,93 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

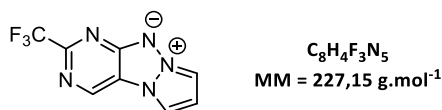
RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,9 (**C**); 158,9 (**C**); 149,4 (**CH**); 141,3 (**CH**); 129,4 (**CH**); 115,9 (**C**); 107,2 (**CH**); 54,9 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 192,0879 pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 192,0875

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3426 (NH<sub>2</sub>), 3361 (NH<sub>2</sub>), 3120, 1651, 1562, 1403, 743

P<sub>fus</sub> : 121 – 122 °C



**2-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (91)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **83** (115 mg; 0,50 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 7:3; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **91** sous forme de poudre beige avec un rendement de **66%** (76 mg; 0,33 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,16 (s, **1H**); 8,76 (dd,  $J = 3,4$  et 0,5 Hz, **1H**); 8,62 (dd,  $J = 2,7$  et 0,5 Hz, **1H**); 7,19 (dd,  $J = 3,4$  et 2,7 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160,5 (**C**); 151,7 (q,  $^2J_{C-F} = 35,0$  Hz, **C**); 136,8 (**CH**); 119,9 (q,  $^1J_{C-F} = 275$  Hz, **CF<sub>3</sub>**), 116,2 (**CH**); 115,3 (**C**); 112,7 (**CH**); 110,3 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 228,0491 pour  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_5$ , mesurée 228,0489

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3165, 3092, 1525, 1428, 1192, 1129, 726

**P<sub>fus</sub>** : 212 – 213 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 380 nm

$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}} = 371\text{nm}$

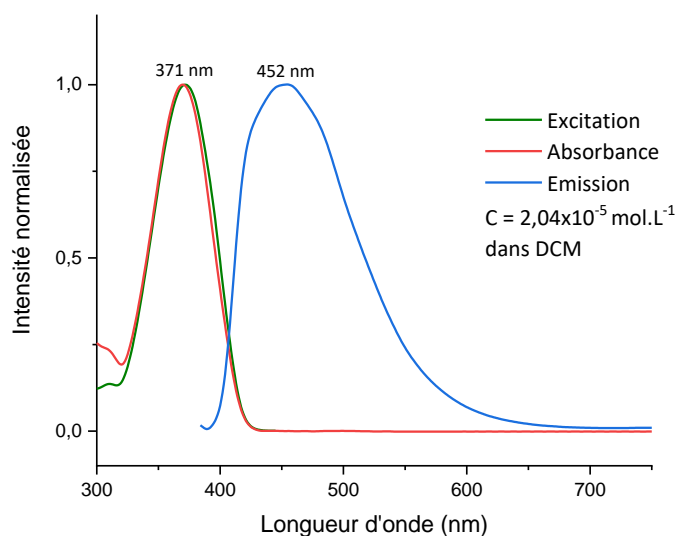
$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}} = 371\text{ nm}$

$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}} = 452\text{ nm}$

$\epsilon = 3900\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

$\Delta\text{ Stokes} = 81\text{ nm}$

$\phi_F = 28,3\%$



**4-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (92)**

$C_8H_4F_3N_5$   
MM = 227,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **88** (70 mg; 0,30 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,3$ ), le composé **92** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **60%** (41 mg; 0,18 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8,95 (s, **1H**); 8,09 (d,  $J = 3,1$  Hz, **1H**); 8,00 (d,  $J = 2,7$  Hz, **1H**); 7,01 (dd,  $J = 3,1$  et 2,7 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 162,5 (**C**); 156,16 (**CH**); 143,2 (**C**); 135,6 (q,  $^2J_{C-F} = 38,7$  Hz, **C**); 120,9 (q,  $^3J_{C-F} = 273,8$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 115,74 (q,  $^3J_{C-F} = 5,3$  Hz, **CH**); 111,42 (**CH**); 110,50 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 228,0491 pour  $C_8H_5F_3N_5$ , mesurée 228,0490

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3373, 3324, 3148, 1651, 1336, 1140, 931

**P<sub>fus</sub>** : 173 – 174 °C

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 380 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 382$  nm

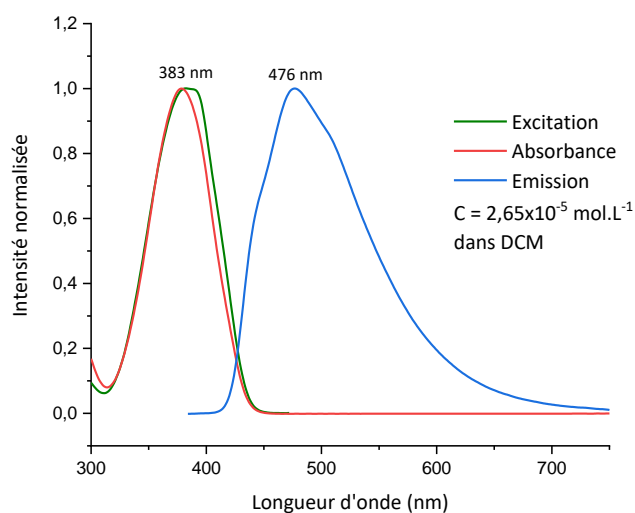
$\lambda_{exc}^{max} = 383$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 476$  nm

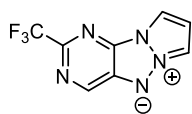
$\epsilon = 11800$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

**Δ Stokes** = 93 nm

$\phi_F = 13,2$  %



### 2-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':2,3][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-6-ium-5-ide (93)



$C_8H_4F_3N_5$   
MM = 227,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **85** (50 mg; 0,22 mmol) pendant 24 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **93** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **24%** (12 mg; 0,05 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,01 (s, **1H**); 8,82 (d, *J* = 3,5 Hz, **1H**); 8,53 (d, *J* = 2,6 Hz, **1H**); 7,31 (dd, *J* = 3,5 et 2,6 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,4 (**CH**); 139,1 (**C**); 138,1 (**C**); 120,4 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 273.2 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 111,9 (**CH**); 109,9 (**C**); 108,6 (**CH**) (Le carbone quaternaire portant le CF<sub>3</sub> n'est pas visible)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculé 228,0491 pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesuré 228,0491

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3408, 1659, 1023, 995

P<sub>fus</sub> : 200 – 201 °C (décomposition)

#### Analyses de Spectrofluorimétrie

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 380 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 396\text{nm}$

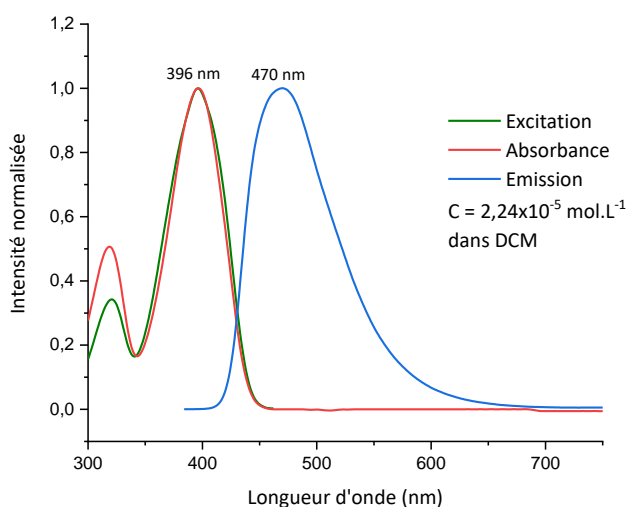
$\lambda_{exc}^{max} = 396\text{ nm}$

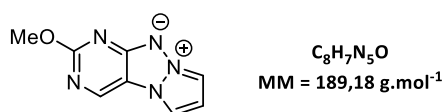
$\lambda_{em}^{max} = 470\text{ nm}$

$\epsilon = 7900\text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

$\Delta\text{ Stokes} = 74\text{ nm}$

$\phi_F = 23,4\%$



**2-Méthoxypyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (94)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **90** (37 mg; 0,19 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = AcOEt;  $R_f = 0,1$ ), le composé **94** sous forme de solide beige avec un rendement de **29%** (11 mg; 0,06 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,85 (s, **1H**); 8,51 (dd,  $J = 3,3$  et 0,6 Hz, **1H**); 8,36 (dd,  $J = 2,7$  et 0,6 Hz, **1H**); 7,01 (dd,  $J = 3,3$  et 2,7 Hz, **1H**); 3,88 (s, **3H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 163,4 (**C**); 162,8 (**C**); 138,9 (**CH**); 114,1 (**CH**); 111,1 (**CH**); 110,7 (**C**); 108,9 (**CH**); 54,2 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI) :** [M+H]<sup>+</sup> calculée 190,0723 pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 190,0721

**IR :**  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3107, 3058, 1620, 1518, 1482, 1356, 1241, 1037, 745

**P<sub>fus</sub> :** 235 – 236 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant :** DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée :** 380 nm

**$\lambda_{\text{abs}}^{\text{max}}$**  = 353 nm

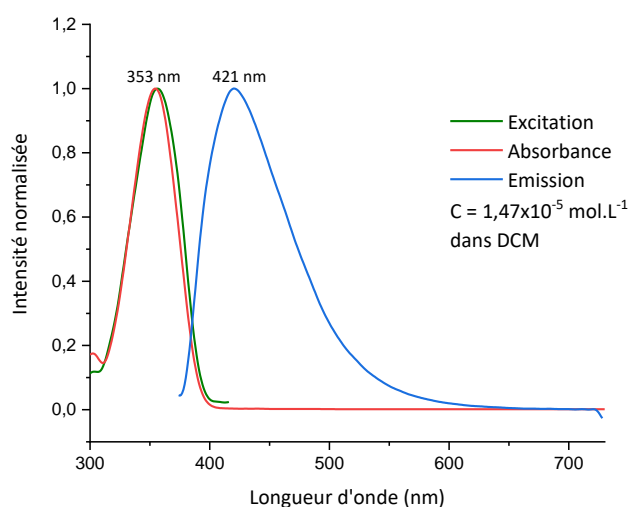
**$\lambda_{\text{exc}}^{\text{max}}$**  = 353 nm

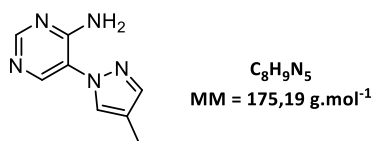
**$\lambda_{\text{em}}^{\text{max}}$**  = 421 nm

**$\epsilon$**  = 12900 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

**$\Delta$  Stokes** = 68 nm

**$\phi_F$**  = 0,8 %



**4-Amino-5-(4-méthyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (95)**

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **76** (586 mg; 2,65 mmol) et du 4-méthyl-1H-pyrazole (240 mg; 2,91 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2), le composé **95** sous forme de solide beige avec un rendement de **33%** (150 mg; 0,86 mmol).

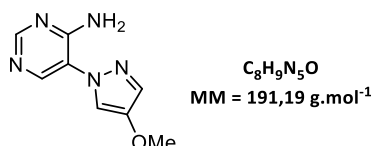
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, **1H**); 8,28 (s, **1H**); 7,60 (s, **1H**); 7,57 (s, **1H**); 6,65 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 2,16 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,2 (**C**); 156,1 (**CH**); 145,8 (**CH**); 142,1 (**CH**); 127,3 (**CH**); 119,9 (**C**); 118,3 (**C**); 8,9 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 176,0930 pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 176,0928

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3339 (NH<sub>2</sub>), 3116, 1627, 1557, 1428, 957

P<sub>fus</sub> : 125 – 126 °C

**4-Amino-5-(4-méthoxy-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (96)**

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **76** (442 mg; 2,00 mmol) et du 4-méthoxy-1H-pyrazole (216 mg; 2,20 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5/95; MeOH/DCM;  $R_f$  = 0,2), le composé **96** sous forme de solide blanc avec un rendement de **9%** (34 mg; 0,18 mmol).

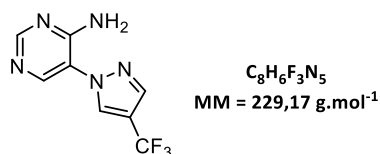
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, **1H**); 8,26 (s, **1H**); 7,50 (s, **1H**); 7,47 (s, **1H**); 6,71 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 3,81 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156,2 (**C**); 155,9 (**CH**); 148,3 (**C**); 145,5 (**CH**); 129,8 (**CH**); 120,0 (**C**); 112,5 (**CH**); 59,1 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 192,0879 pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 192,0876

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3378 (NH<sub>2</sub>), 3286 (NH<sub>2</sub>), 3116, 3078, 1647, 1574, 1052

P<sub>fus</sub> : 114 – 115°C

**4-Amino-5-(4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine (97)**

La procédure générale **E** a été suivie à partir de **76** (221 mg; 1,00 mmol) et du 4-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole (150 mg; 1,10 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2; AcOEt/EP;  $R_f = 0,4$ ), le composé **97** sous forme de solide beige avec un rendement de **31%** (71 mg; 0,31 mmol).

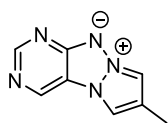
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,87 (s, **1H**); 8,45 (s, **1H**); 8,38 (s, **1H**); 8,25 (s, **1H**); 7,27 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  157,7 (**CH**); 157,3 (**C**); 150,2 (**CH**); 138,6 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,0 \text{ Hz}$ , **CH**); 131,8 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3,8 \text{ Hz}$ , **CH**); 122,7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 266,2 \text{ Hz}$ , **CF<sub>3</sub>**); 118,5 (**C**); 113,1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 37,8 \text{ Hz}$ , **C**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 230,0648 pour  $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_5$ , mesurée 230,0646

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3411 (**NH<sub>2</sub>**), 3129 (**NH<sub>2</sub>**), 3070, 1633, 1588, 1402, 1274, 1092, 965

**P<sub>fus</sub>** : 153 – 154°C

**7-Méthylpyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (98)**

$C_8H_7N_5$   
 $MM = 173,18 \text{ g.mol}^{-1}$

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **95** (88 mg; 0,50 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:95; MeOH/DCM;  $R_f = 0,2$ ), le composé **98** sous forme de solide blanc avec un rendement de **66%** (58 mg; 0,33 mmol).

**RMN  $^1H$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,99 (s, **1H**); 8,65 (s, **1H**); 8,40 (d,  $J = 0,9 \text{ Hz}$ , **1H**); 8,29 (d,  $J = 0,9 \text{ Hz}$ , **1H**); 2,30 (s, **3H**,  $CH_3$ )

**RMN  $^{13}C$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  159,9 (**C**); 155,1 (**CH**); 136,7 (**CH**); 119,9 (**C**); 113,8 (**C**); 112,8 (**CH**); 110,9 (**CH**); 9,9 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 174,0774 pour  $C_8H_8N_5$ , mesurée 174,0771

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3088, 1615, 1511, 1232, 915

**P<sub>fus</sub>** : 250 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 370 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 364 \text{ nm}$

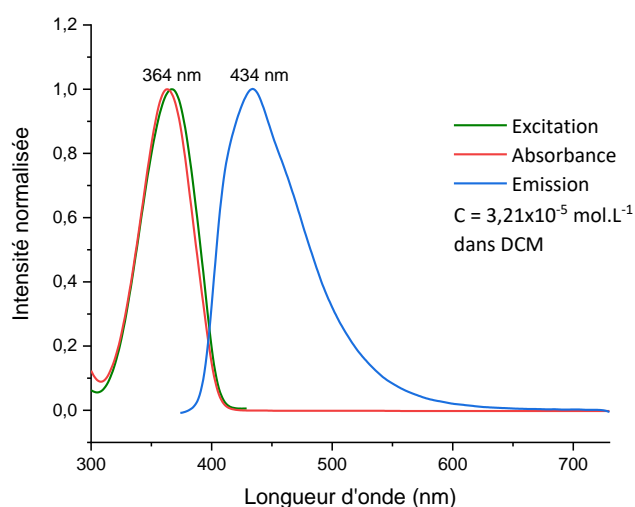
$\lambda_{exc}^{max} = 366 \text{ nm}$

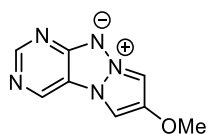
$\lambda_{em}^{max} = 434 \text{ nm}$

$\epsilon = 7900 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

$\Delta \text{ Stokes} = 68 \text{ nm}$

$\phi_F = 1,1 \%$



**7-Méthoxypyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (99)**

$C_8H_7N_5O$   
MM = 189,18 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **96** (33 mg; 0,17 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:95; MeOH/DCM;  $R_f = 0,3$ ), le composé **99** sous forme de poudre jaune avec un rendement de **59%** (19 mg; 0,10 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,99 (s, **1H**); 8,68 (s, **1H**); 8,48 (d, *J* = 0,9 Hz, **1H**); 8,45 (d, *J* = 0,9 Hz, **1H**); 3,89 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 158,9 (**C**); 154,8 (**CH**); 147,2 (**C**); 136,48 (**CH**); 114,4 (**C**); 101,0 (**CH**); 99,7 (**CH**); 59,0 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 190,0723 pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O, mesurée 190,0722

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3157, 3075, 1604, 1555, 1514, 1428, 1236, 1099

P<sub>fus</sub> : 220 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 370 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 360$  nm

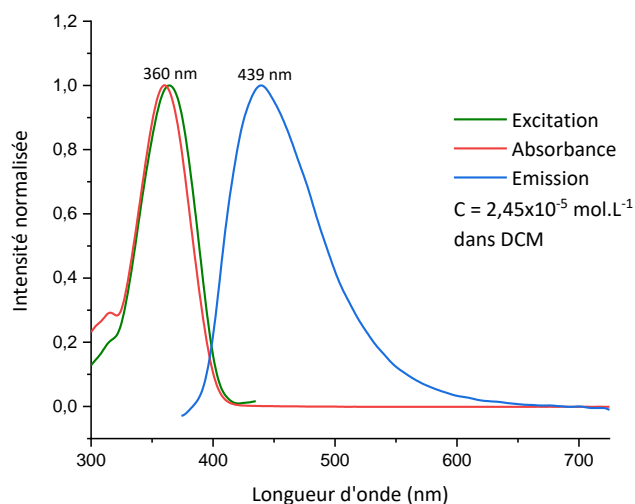
$\lambda_{exc}^{max} = 363$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 439$  nm

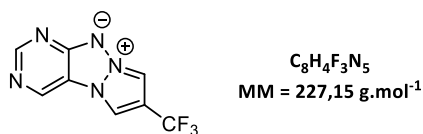
$\epsilon = 10200$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 76 nm

$\phi_F = 0,42$  %





**7-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidin-9-ium-10-ide (100)**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **97** (98 mg; 0,43 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **100** sous forme de solide blanc avec un rendement de **25%** (25 mg; 0,11 mmol).

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9,31 (s, **1H**); 9,19 (s, **1H**); 9,15 (s, **1H**); 8,81 (s, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160,6 (**C**); 156,1 (**CH**); 138,8 (**CH**); 121,6 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 266,9 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 114,7 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 39,5 Hz, **C**); 113,8 (**C**); 113,1 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 4,7 Hz, **CH**); 108,2 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3,7 Hz, **CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 228,0491 pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 228,0488

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3126, 3043, 1523, 1390, 1311, 1137, 915

**P<sub>fus</sub>** : 221 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

**Solvant** : DCM

**Longueur d'onde d'excitation utilisée** : 370 nm

**λ<sub>abs</sub><sup>max</sup>** = 360 nm

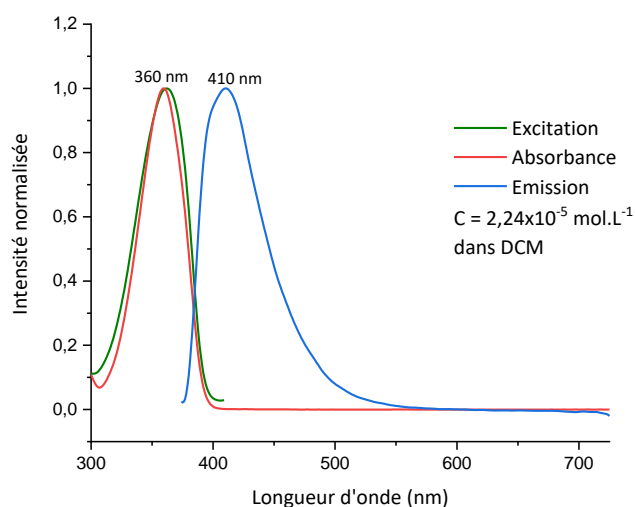
**λ<sub>exc</sub><sup>max</sup>** = 360 nm

**λ<sub>em</sub><sup>max</sup>** = 410 nm

**ε** = 13200 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

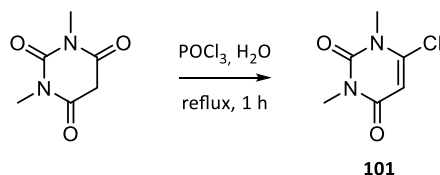
**Δ Stokes** = 49 nm

**Φ<sub>F</sub>** = 0,23 %

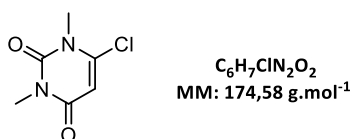


**1,3-diméthyl-6-chloro-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione (101)**

La 1,3-diméthyl-6-chloro-pyrimidin-2,4(1H,3H)-dione (**101**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>159</sup>



Dans un ballon sont ajoutés POCl<sub>3</sub> (9,20 mL; 96,00 mmol; 5,0 éq.) et l'acide 1,3-diméthylbarbiturique (CAS : 769-42-6; 3,00 g; 19,20 mmol; 1,0 éq.) par petites portions. L'eau (0,95 mL) est ensuite ajoutée précautionneusement et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h. Après 1h, le milieu est refroidi et le mélange est versé directement sur de la glace pilée jusqu'à neutralisation totale de POCl<sub>3</sub> (arrêt de dégagement d'HCl<sub>(g)</sub>). Le mélange est ensuite repris avec CHCl<sub>3</sub> (50 mL). La phase aqueuse est extraite 3 fois avec CHCl<sub>3</sub> (20mL) puis la phase organique est lavée avec une solution de saumure (30 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le composé **101** est ainsi obtenu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de **94%** (3,15 g; 18,04 mmol).



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,07 (s, **1H**); 3,43 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 3,15 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 160,3 (**C**); 150,8 (**C**); 145,9 (**C**); 100,6 (**CH**); 33,4 (**CH**<sub>3</sub>); 27,8 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 175,0268 pour C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 175,0269

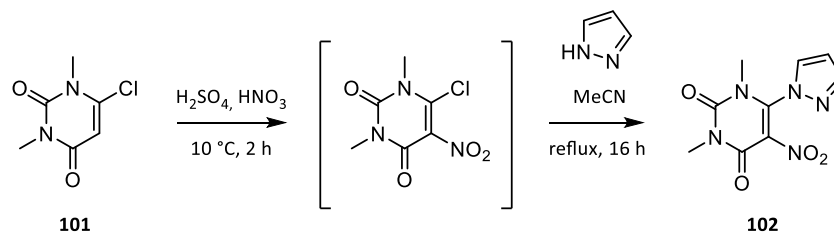
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3072, 1701, 1644, 1603, 1426, 1359, 1026, 753

P<sub>fus</sub> : 110 – 111 °C

<sup>159</sup> G.-B. Shen, K. Xia, X.-T. Li, J.-L. Li, Y.-H. Fu, L. Yuan, X.-Q. Zhu, *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120, 1779–1799

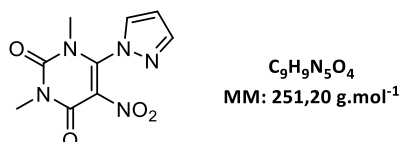
**1,3-Diméthyl-5-nitro-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (102)**

La 1,3-diméthyl-5-nitro-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**102**) a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>156</sup>



Dans un ballon sont ajoutés  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,3 mL) et le composé **101** (500 mg; 2,86 mmol; 1,0 éq.) par petites portions. Le milieu est ensuite refroidi à 10 °C et  $\text{HNO}_3$  (0,4 mL) est ajouté goutte à goutte. Le milieu est alors laissé à 10 °C pendant 2 h puis directement versé sur de la glace pilée. La phase aqueuse est alors extraite 3 fois avec  $\text{CHCl}_3$  (10 mL), puis la phase organique est lavée avec une solution de saumure (15 mL), séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à l'évaporateur rotatif.

Le résidu ainsi obtenu est immédiatement solubilisé dans MeCN (15 mL) puis le 1H-pyrazole (214 mg; 3,15 mmol; 1,1 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 h. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,3) afin d'obtenir le composé **102** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **26%** (188 mg; 0,75 mmol; 2 étapes).



**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  8,22 (d,  $J$  = 2,7 Hz, **1H**); 7,99 (d,  $J$  = 1,8 Hz, **1H**); 6,72 (dd,  $J$  = 2,7 et 1,8 Hz, **1H**); 3,28 (s, **3H**); 3,11 (s, **3H**)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )**  $\delta$  154,9 (**C**); 149,2 (**C**); 145,1 (**C**); 144,3 (**CH**); 133,1 (**C**); 133,4 (**CH**); 109,7 (**CH**); 32,9 (**CH<sub>3</sub>**); 28,8 (**CH<sub>3</sub>**)

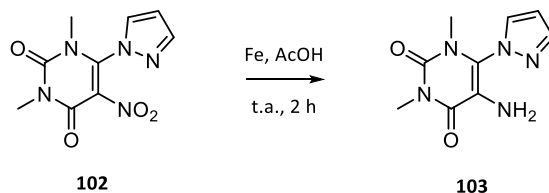
**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 252,0727 pour  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_4$ , mesurée 252,0726

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3131, 1721, 1666, 1615, 1522, 1426, 1361, 752

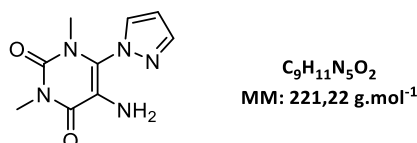
**P<sub>fus</sub>** : 139 – 141 °C

**1,3-Diméthyl-5-amino-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (103)**

La 1,3-diméthyl-5-amino-6-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (**103**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>160</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **102** (100 mg; 0,40 mmol; 1,0 éq.) et AcOH (2 mL). Après dissolution totale du composé, la poudre de fer (CAS : 7439-89-6; 223 mg; 4,00 mmol; 10,0 éq.) est ajoutée et la suspension est ainsi laissée à température ambiante pendant 2 h. Après 2 h, le mélange est directement versé sur de la glace et basifié avec une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH = 9-10. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec AcOEt (10 mL) puis la phase organique est lavée avec une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,2) afin d'obtenir le composé **103** sous forme de solide blanc avec un rendement de **34%** (30 mg; 0,14 mmol).



RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (dd, *J* = 2,5 et 0,6 Hz, **1H**); 7,89 (dd, *J* = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 6,61 (dd, *J* = 2,5 et 1,9 Hz, **1H**); 4,08 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 3,28 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>); 2,78 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 159,8 (**C**); 148,6 (**C**); 142,3 (**CH**); 133,1 (**CH**); 123,9 (**C**); 119,5 (**C**); 107,7 (**CH**); 30,5 (**CH**<sub>3</sub>); 28,4 (**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 222,0985 pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, mesurée 222,0986

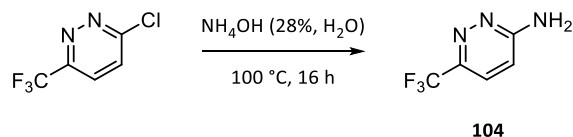
IR : ν̄ (cm<sup>-1</sup>) 3400 (NH<sub>2</sub>), 3318 (NH<sub>2</sub>), 3102, 1673, 1628, 1586, 1496, 1323, 1096, 783

P<sub>fus</sub> : 134 – 135 °C

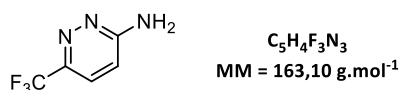
<sup>160</sup> P. Tapolcsányi, G. Krajsovsky, R. Andó, P. Lipcsey, G. Horváth, P. Mátyus, Z. Riedl, G. Hajós, B. U. Maes, G. L. Lemièrre, *Tetrahedron* **2002**, 58, 10137–10143.

**3-Amino-6-(trifluorométhyl)pyridazine (104)**

La 3-amino-6-(trifluorométhyl)pyridazine (**104**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>94</sup>



Dans un tube micro-ondes sont ajoutés la 3-chloro-6-(trifluorométhyl)pyridazine (**CAS** : 258506-68-2; 1,50 g; 8,21 mmol) et une solution d'ammoniac à 28% dans l'eau (6,3 mL; 1,3 mol.L<sup>-1</sup>). Le tube est scellé et le milieu réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16 h. Après retour à température ambiante, le milieu est plongé dans un bain d'eau glacée jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Le précipité est filtré sur fritté et lavé 2 fois avec de l'eau glacée (10 mL). Le composé **104** est ainsi obtenu, après séchage sous vide, sous forme de cristaux blancs avec un rendement de **83%** (1,10 g; 6,74 mmol).



**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 7,65 (d, *J* = 9,3 Hz, **1H**); 7.15 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 6.89 (d, *J* = 9,3 Hz, **1H**)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 162,2 (**C**); 141,2 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 33.5 Hz, **C**); 124,9 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,5 Hz, **CH**); 122,5 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 271,9 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 113,4 (**CH**)

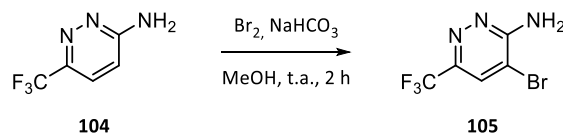
**IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3388 (**NH<sub>2</sub>**), 3317 (**NH<sub>2</sub>**), 3175, 1643, 1328, 1123

**HRMS (ESI) :** [M+H]<sup>+</sup> calculée 164,0430 pour C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, mesurée 164,0425

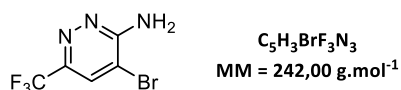
**P<sub>fus</sub> :** 176 – 177 °C

**3-Amino-4-bromo-6-(trifluorométhyl)pyridazine (105)**

La 3-amino-4-bromo-6-(trifluorométhyl)pyridazine (**105**) a été synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>104</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **104** (225 mg; 1,38 mmol; 1,0 éq.), NaHCO<sub>3</sub> (232 mg; 2,76 mmol; 2,0 éq.) et MeOH (6 mL). Après dissolution totale du composé, le Br<sub>2</sub> (0,1 mL; 1,79 mmol; 1,3 éq.) est ajouté goutte à goutte et le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. Après 2 h, une solution aqueuse saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> est ajoutée (5 mL) et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec AcOEt (10 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; R<sub>f</sub> = 0,5) afin d'obtenir le composé **105** sous forme de solide beige avec un rendement de **51%** (163 mg; 0,67 mmol).



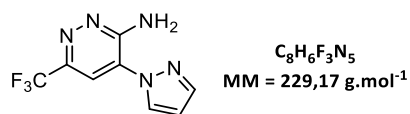
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 8,23 (s, **1H**); 7,55 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 160,5 (**C**); 140,9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 34,2 Hz, **C**); 128,2 (q, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2,2 Hz, **CH**); 121,5 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272,9 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 112,3 (**C**)

**IR : ν̄ (cm<sup>-1</sup>)** 3474 (NH<sub>2</sub>), 3268 (NH<sub>2</sub>), 3121, 1629, 1385, 1138

**HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup>** calculée 241,9535 pour C<sub>5</sub>H<sub>4</sub><sup>79</sup>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, mesurée 241,9532

**P<sub>fus</sub> :** 139 – 140 °C

**3-Amino-4-(1H-pyrazol-1-yl)-6-(trifluorométhyl)pyridazine (106)**

La procédure générale **C** a été suivie à partir du composé **105** (228 mg; 0,94 mmol) et du 1H-pyrazole (68 mg; 1,03 mmol) pendant 30 minutes afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2), le composé **106** sous forme de solide blanc avec un rendement de **65%** (137 mg; 0,60 mmol).

Le composé **105** possède le même  $R_f$  que le composé **106**, une RMN du brut réactionnel permet de constater la disparition du produit de départ après 30 minutes.

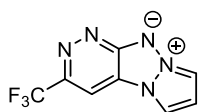
RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (dd,  $J$  = 2,8 et 0,6 Hz, **1H**); 8,16 (s, **1H**); 8,02 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 7,97 (dd,  $J$  = 1,8 et 0,6 Hz, **1H**); 6,73 (dd,  $J$  = 2,8 et 1,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154,6 (**C**); 142,0 (**CH**); 141,6 (q, <sup>2</sup> $J_{C-F}$  = 34,0 Hz, **C**); 131,5 (**C**); 123,2 (**C**); 122,1 (q, <sup>1</sup> $J_{C-F}$  = 272,7 Hz, **CF<sub>3</sub>**); 113,4 (q, <sup>3</sup> $J_{C-F}$  = 2,3 Hz, **CH**); 108,8 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 230,0648 pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 230,0648

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3367 (NH<sub>2</sub>), 3258 (NH<sub>2</sub>), 3119, 1439, 1294, 1101

P<sub>fus</sub> : 156 – 157 °C

**3-(Trifluorométhyl)pyrazolo[1',2':1,2][1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridazin-9-ium-10-ide (107)**

$C_8H_4F_3N_5$   
MM = 227,15 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **106** (115 mg; 0,50 mmol) pendant 3 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2; AcOEt/EP;  $R_f = 0,2$ ), le composé **107** sous forme de solide jaune avec un rendement de **65%** (75 mg; 0,33 mmol).

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d,  $J = 3,3$  Hz, **1H**), 8.63 (s, **1H**), 8.58 (d,  $J = 2,8$  Hz, **1H**), 7.25 (dd,  $J = 3,3$  et 2,8 Hz, **1H**)

RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,6 (**C**); 137,4 (q,  $^2J_{C-F} = 33,9$  Hz, **C**); 122,8 (d,  $^1J_{C-F} = 272,2$  Hz, **CF<sub>3</sub>**); 116,3 (**C**); 116,1 (**CH**); 111,4 (**CH**); 111,2 (**CH**); 105,4 (q,  $^3J_{C-F} = 2,8$  Hz, **CH**)

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3110, 3026, 3006, 1504, 1352, 1117

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 228,0491 pour C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 228,0490

P<sub>fus</sub> : 254 °C (décomposition)

**Analyses de Spectrofluorimétrie**

Solvant : DCM

Longueur d'onde d'excitation utilisée : 390 nm

$\lambda_{abs}^{max} = 410$  nm

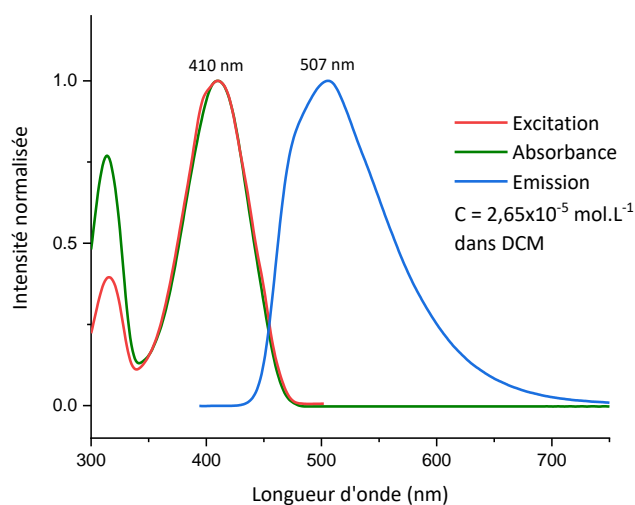
$\lambda_{exc}^{max} = 410$  nm

$\lambda_{em}^{max} = 507$  nm

$\epsilon = 4300$  L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>

$\Delta$  Stokes = 97 nm

$\phi_F = 18,7$  %

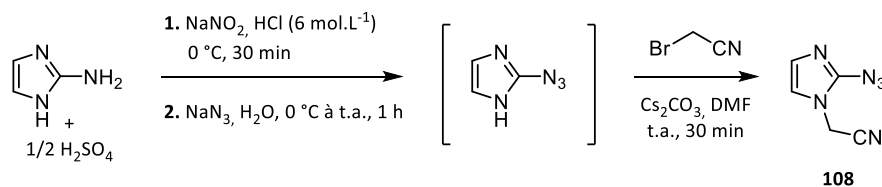




## **Partie III – Application pour l’obtention de nouvelles molécules énergétiques**

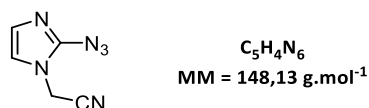
**1-(2-Azido-1H-imidazol-1-yl)acétonitrile (108)**

Le 1-(2-azido-1H-imidazol-1-yl)acétonitrile (**108**) a été synthétisé en suivant un protocole décrit dans la littérature.<sup>112</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 2-aminoimidazole hemisulfate (**CAS** : 1450-93-7; 3,00 g; 22,70 mmol; 1,0 éq.) et une solution aqueuse de HCl (6 mol.L<sup>-1</sup>, 35 mL). Après dissolution totale du composé, le mélange est refroidi à 0 °C et une solution de NaNO<sub>2</sub> (1,72 g; 25,0 mmol; 1,1 éq.) dans l'eau (50 mL) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ainsi laissé pendant 30 minutes à 0 °C et une solution de NaN<sub>3</sub> (2,95 g; 45,40 mmol; 2,0 éq.) dans l'eau (20 mL) est ajoutée goutte à goutte (**réaction exothermique et fort dégagement gazeux**). A la fin de l'ajout le mélange est remis à température ambiante pendant 1 h. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM (20 mL) et la phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL) puis séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le solide ainsi récupéré est directement engagée dans l'étape suivante.

Dans un ballon sont ajoutés l'azoture précédemment obtenu et le DMF (30 mL). Après dissolution totale du composé, le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,79 g; 45,40 mmol; 2,0 éq.) est ajouté, suivi du bromoacétonitrile ( 6,33 mL; 90,80 mmol; 4,0 éq.) goutte à goutte (**réaction exothermique**). Le mélange est ainsi laissé à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu est ensuite dilué avec un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 50 mL) et la phase organique est lavée 4 fois avec de l'eau (20 mL) puis avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:3; AcOEt/EP ; R<sub>f</sub> = 0,2) afin d'obtenir le composé **108** sous forme de solide blanc avec un rendement de **81%** (2 étapes; 2,72 g; 18,39 mmol).



**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 6,94 (d, J = 1,5 Hz, **1H**); 6,85 (d, J = 1,5 Hz, **1H**); 4,66 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 140,9 (**C**); 128,5 (**CH**); 117,8 (**CH**); 113,3 (**C**); 32,6 (**CH<sub>2</sub>**)

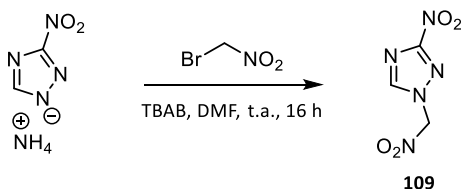
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 149,0570 pour C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N<sub>6</sub>, mesurée 149,0573

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3143, 2967, 2151, 1498, 1272, 720

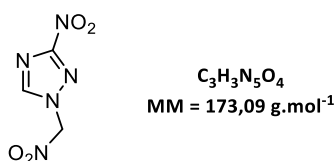
**P<sub>fus</sub>** : 87 – 88 °C (décomposition)

**1-(Nitrométhyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazole (109)**

Le 1-(Nitrométhyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazole (**109**) a été synthétisé en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>114</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le sel d'ammonium du 3-nitro-1,2,4-triazole (76 mg; 0,58 mmol; 1,0 éq.), le TBAB (CAS : 1643-19-2; 19 mg; 0,06 mmol; 0,10 éq.) et le DMF (2mL). Après dissolution totale des composés, le bromonitrométhane (CAS : 563-70-2; 50  $\mu$ L; 0,64 mmol; 1,1 éq.) est ajouté et le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 h. Après 16 h, le milieu est dilué avec de l'eau (10 mL) et la phase aqueuse extraite avec AcOEt (2x10 mL). La phase organique est lavée avec une solution de saumure (10 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 5:95; MeOH/DCM;  $R_f$  = 0,3) afin d'obtenir le composé **109** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **20%** (20 mg; 0,11 mmol).



**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  9,08 (s, **1H**); 7,06 (s, **2H**, CH<sub>2</sub>)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**°:  $\delta$  150,4 (**CH**); 80,3 (**CH<sub>2</sub>**) (Le carbone quaternaire portant la fonction nitro n'est pas visible)

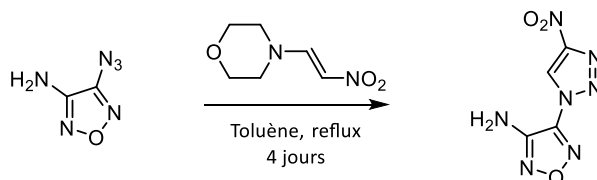
**HRMS (ESI)** : [M-H]<sup>-</sup> calculée 172,0112 pour C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, mesurée 172,0115 (*déecté uniquement en mode négatif*)

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3138, 3050, 2993, 1579, 1552, 1514, 1306, 1210, 840

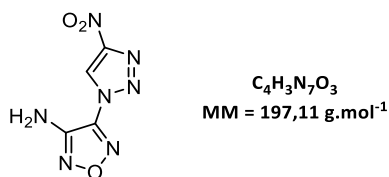
**P<sub>fus</sub>** : 133 – 134 °C (décomposition)

**3-Amino-4-(4-nitro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (118)**

Le 3-Amino-4-(4-nitro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (**118**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>129</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 3-amino-4-azido-1,2,5-oxadiazole (**CAS** : 78350-49-9; 1,41 g; 11,2 mmol; 1,1 éq.), le morpholinonitroéthène (**CAS** : 18169-20-5; 1,61 g; 10,2 mmol; 1 éq.) et le toluène (50 mL). Après dissolution totale des composés, le mélange est chauffé à reflux pendant 4 jours. Après conversion totale du produit de départ, le milieu est remis à température ambiante et un précipité apparaît. Le solvant est alors évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est mis en suspension dans une solution aqueuse d'HCl (0,1 mol.L<sup>-1</sup>) et est agité toute la nuit à température ambiante. Le précipité marron-orangé ainsi apparu est filtré et lavé abondamment à l'eau jusqu'à ce que le pH des eaux de lavage soit neutre. On récupère ainsi le composé **118** sous forme de solide marron-orangé avec un rendement de **25%** (497 mg; 2,35 mmol).

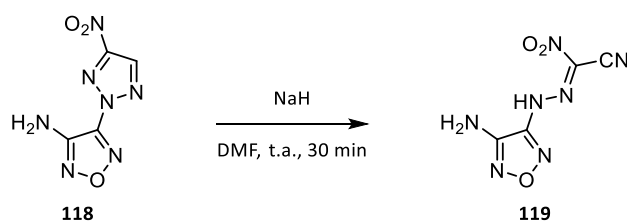


RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 10,05 (s, **1H**); 6,79 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

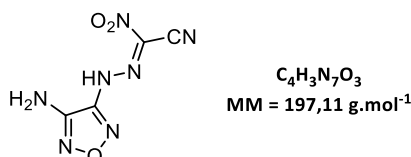
RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 153,4 (**C**); 151,9 (**C**); 142,6 (**C**); 126,8 (**CH**)

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3427 (NH<sub>2</sub>), 3331 (NH<sub>2</sub>), 3139, 1636, 1556, 1320, 1032, 977

P<sub>fus</sub> : 173 – 174 °C

***N*-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1-nitroformohydrazonoyl cyanide (**119**)**

Dans un ballon sont ajoutés le 3-amino-4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1,2,5-oxadiazole (500 mg; 2,54 mmol; 1,0 éq.) et le DMF (15 mL). Après dissolution totale des composés, le NaH (254 mg; 6,34 mmol; 2,5 éq.) est ajouté et le mélange laissé à température ambiante pendant 30 minutes. Après 30 minutes, le milieu est hydrolysé par ajout d'eau (2 mL) goutte à goutte. Le solvant est ensuite évaporé et le résidu est directement purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = AcOEt;  $R_f = 0,3$ ) afin d'obtenir le composé **119** sous forme de solide jaune-orangé avec un rendement de **93%** (463 g; 2,35 mmol).



**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  6,52 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>) (*NH non visible*)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** :  $\delta$  155,2 (**C**); 150,6 (**C**); 120,7 (**C**); 110,9 (**C**)

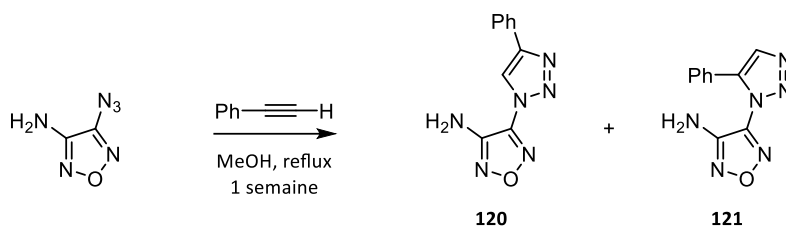
**HRMS (ESI)** : Le composé n'est pas détecté

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3524 (NH<sub>2</sub>), 3464 (NH<sub>2</sub>), 2218 (C≡N), 1616, 1461, 1274, 1017

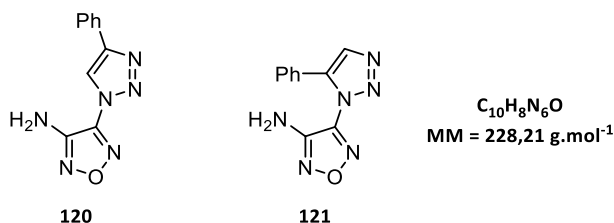
**P<sub>fus</sub>** : > 300 °C (décomposition)

**3-Amino-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (120) et 3-Amino-4-(5-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (121)**

Les composés **120** et **121** ont été synthétisés selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>131</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 3-amino-4-azidofurazane (**CAS** : 78350-49-9; 1,50 g; 11,90 mmol; 1,0 éq.) et le méthanol (75 mL). Après dissolution totale du composé, le phenylacétylène (**CAS** : 536-74-3; 7,8 mL; 71,40 mmol; 6 éq.) est ajouté par petite portion et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 semaine. Après retour à température ambiante on observe l'apparition d'un précipité, celui-ci est filtré et on obtient l'isomère **120** sous forme de solide blanc avec un rendement de **27%** (739 mg; ). Une CCM permet de constater que seul l'isomère **120** est présent dans le précipité et que l'isomère **121** se trouve uniquement dans le filtrat. Le filtrat est alors évaporé à sec à l'évaporateur rotatif et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,2) afin d'obtenir l'isomère **121** sous forme de solide marron avec un rendement de **33%** (902 mg). Les 2 isomères sont ainsi obtenus avec un rendement global de **60%**.



## Isomère 120

**RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8,33 (s, **1H**); 7,53 – 7,47 (m, **3H**); 7,46 – 7,40 (m, **2H**); 6,71 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  153,3 (CH); 143,1 (C); 140,0 (C); 133,3 (C); 130,1 (CH); 129,1 (2xCH); 128,3 (2xCH); 124,8 (C).

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3429 (NH<sub>2</sub>), 3306 (NH<sub>2</sub>), 3180, 1628, 1592, 1482, 1243, 979

**P<sub>fus</sub>** : 104 – 105 °C (littérature 107 – 108 °C)<sup>131</sup>

## Isomère 121

RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9,36 (s, **1H**); 8,15 – 7,87 (m, **2H**); 7,59 – 7,45 (m, **2H**); 7,45 – 7,32 (m, **1H**); 6,72 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

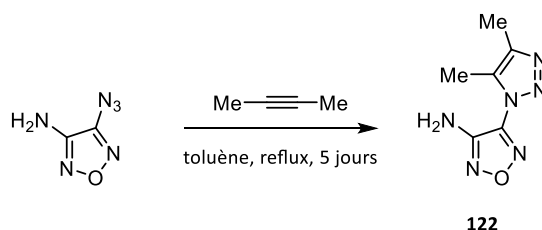
RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )° :  $\delta$  151,2 (**CH**); 147,4 (**C**); 142,9 (**C**); 129,2 (**C**); 129,1 (2x**CH**); 128,9 (**C**); 125,8 (2x**CH**); 121,5 (**CH**)

IR :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3446 ( $\text{NH}_2$ ), 3419 ( $\text{NH}_2$ ), 3127, 1637, 1584, 1236

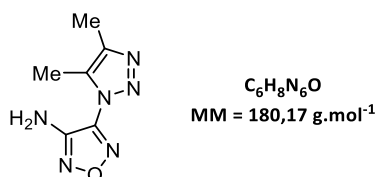
$P_{\text{fus}}$  : 229 – 230 °C (littérature 231 – 232 °C)<sup>131</sup>

## 3-Amino-4-(4,5-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (122)

Le 3-Amino-4-(4,5-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (**122**) a été synthétisé en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>131</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 3-amino-4-azidofurazane (1,00 g; 7,93 mmol; 1,0 éq.) et le toluène (35 mL). Après dissolution totale du composé, le 2-butyne (**CAS** : 503-17-3; 3,70 mL; 47,60 mmol; 6,0 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 5 jours. Après retour à température ambiante on observe l'apparition d'un précipité. Celui-ci est filtré et lavé avec du toluène glacé. On récupère ainsi le composé **122** sous forme de solide marron avec un rendement de **65%** (936 mg; 5,15 mmol).



RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6,62 (s, **2H**,  $\text{NH}_2$ ); 2,40 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ ); 2,30 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ )

RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )° :  $\delta$  151,9 (**C**); 142,9 (**C**); 140,9 (**C**); 132,3 (**C**); 9,6 (**CH}\_3**); 8,5 (**CH}\_3**)

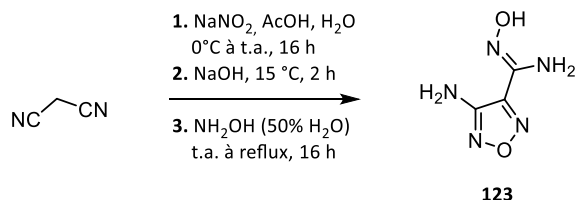
HRMS (ESI) : Le composé n'est pas détecté

IR :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3381 ( $\text{NH}_2$ ), 3291 ( $\text{NH}_2$ ), 1635, 1578, 870

$P_{\text{fus}}$  : 186 – 187 °C

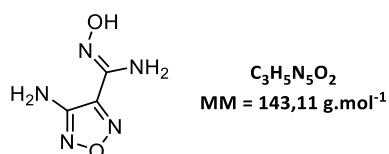
**4-Amino-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamide (123)**

Le 4-amino-N'-hydroxy-1,2,5-oxadiazole-3-carboximidamide (**123**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>133</sup>



Dans un ballon tricol sont ajoutés le malononitrile (**CAS** : 109-77-3; 20,00 g; 0,30 mol; 1,0 éq.) et l'eau (32 mL). Après dissolution totale du composé, la solution est refroidie à 0 °C et AcOH (17 mL; 0,30 mol; 1,0 éq.) est ajouté. Une solution de NaNO<sub>2</sub> (22,80 g; 0,33 mol; 1,1 éq.) dans l'eau (40 mL) est ajouté goutte à goutte via une ampoule de coulée, en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10 °C. A la fin de l'addition le mélange est remis à température ambiante pendant 16 h.

Après 16 h, le mélange est de nouveau refroidit à 0 °C et une solution de NaOH (12,00 g; 0,30 mol; 1,0 éq.) dans l'eau (70 mL) est ajoutée goutte à goutte pendant 2 h en veillant à ce que la température ne dépasse pas 10 °C. A la fin de l'addition, une solution de NH<sub>2</sub>OH à 50% en masse dans l'eau (**CAS** : 7803-49-8; 44 mL; 0,66 mol; 2,2 éq.) est ajoutée pendant 2 h. Le mélange est ensuite chauffé à 50 °C pendant 2 h en vérifiant à ce que le pH soit toujours compris entre 9 et 10 et en ajustant celui-ci par addition d'acide acétique (5 mL ont été nécessaires). Finalement le mélange est laissé à température ambiante pendant 16 h. Le précipité apparu est filtré et lavé abondamment avec de l'eau glacée. On récupère ainsi le composé **123** sous forme de solide blanc avec un rendement de **59%** (25,10 g; 0,18 mol).



**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 10,47 (sl, **1H**, OH); 6,26 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>); 6,18 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** : δ 154,5 (**C**); 144,1 (**C**); 140,1 (**C**)

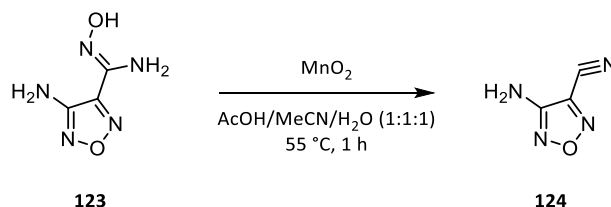
**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3436 (NH<sub>2</sub>), 3330 (NH<sub>2</sub>), 3196, 1660, 1607, 909, 796

**P<sub>fus</sub>** : 190 – 191 °C (Littérature : 190-192 °C)<sup>133</sup>

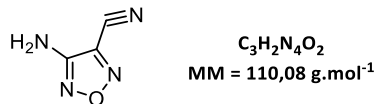


**3-Carbonitrile-4-amino-1,2,5-oxadiazole (124)**

Le 3-carbonitrile-4-amino-1,2,5-oxadiazole (**124**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>134</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **123** (5,00 g; 35,00 mmol; 1,0 éq.), l'eau (5 mL), MeCN (5 mL) et AcOH (5 mL). Après dissolution totale du composé, le mélange est chauffé à 55 °C et MnO<sub>2</sub> (CAS : 1313-13-9; 3,34 g; 38,50 mmol; 1,1 éq.) est ajouté par petites portions. Le mélange est laissé à 55 °C pendant 1 h. Après 1 h, le mélange est filtré sur célite et lavé 2 fois avec AcOEt (20 mL). Le filtrat est basifié par ajout de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solide jusqu'à pH = 9 et le précipité ainsi apparu est filtré sur célite. Le filtrat est placé dans une ampoule à décanter et la phase aqueuse extraite 2 fois avec AcOEt (20 mL). La phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'eau (25 mL) pour obtenir le composé **124** sous forme de solide blanc avec un rendement de **63%** (2,41 g; 22,05 mmol).



RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,10 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

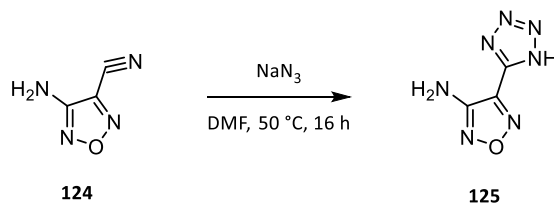
RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)°: δ 157,0 (**C**); 126,0 (**C**); 108,3 (**C**)

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3406 (NH<sub>2</sub>), 3331 (NH<sub>2</sub>), 3205, 2265 (C≡N), 1633, 1584, 1019

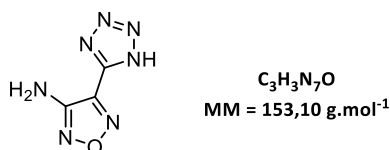
P<sub>fus</sub> : 89 – 90 °C (Littérature : 85 – 87 °C)<sup>134</sup>

**3-Amino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2,5-oxadiazole (125)**

Le 3-amino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-1,2,5-oxadiazole (**125**) a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>135</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **125** (359 mg; 3,26 mmol; 1,0 éq.) et le DMF (2 mL). Après dissolution totale du composé, le NaN<sub>3</sub> (254 mg; 38,50 mmol; 1,1 éq.) est ajouté par petites portions et le mélange est chauffé à 50 °C pendant 16 h. Après 16 h le mélange est versé dans de l'eau glacée (4 mL) et acidifié avec une solution aqueuse de HCl (4 mol.L<sup>-1</sup>) jusqu'à pH = 1-2. La phase aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec AcOEt (10 mL). La phase organique est lavée avec une solution de saumure (20 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu solide ainsi obtenu est recristallisé dans l'eau (19 mL) pour obtenir le composé **126** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de 60% (301 mg; 1,96 mmol).

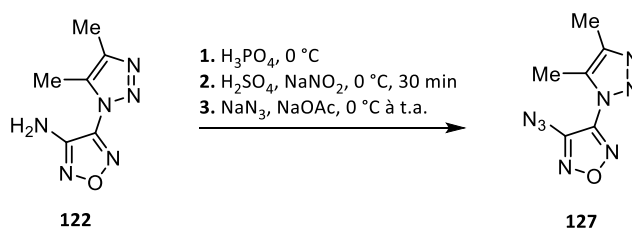


RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 15,97 (sl, **1H**, NH); 6,62 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 155,4 (**C**); 147,4 (**C**); 136,2 (**C**)

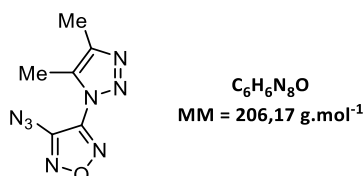
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3456 (NH<sub>2</sub>), 3354 (NH<sub>2</sub>), 3028, 2937, 2769, 1638, 1620, 1032

P<sub>fus</sub> : 212 – 213 °C (Littérature : 210 – 211 °C)<sup>132</sup>

**3-Azido-4-(4,5-dimethyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazole (127)**

Dans un ballon est ajouté le composé **122** (100 mg ; 0,55 mmol; 1,0 éq.) et  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1 mL) et le mélange est refroidi à 0 °C. Une solution de  $\text{NaNO}_2$  (49 mg; 0,71 mmol; 1,3 éq.) dans  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 mL) à 0 °C est préparée en parallèle. La première solution contenant **122** est ensuite ajoutée goutte à goutte sur la solution de  $\text{NaNO}_2$  en s'assurant que la température ne dépasse pas 5 °C et le mélange est laissé à 0 °C pendant 30 minutes. Après 30 minutes, une solution de  $\text{NaN}_3$  (107 mg; 1,65 mmol; 3,0 éq.) et  $\text{NaOAc}$  (135 mg; 1,65 mmol; 3,0 éq.) dans l'eau (2 mL) est ajoutée goutte à goutte (**réaction très exothermique lors des premiers ajouts**) en veillant à ce que la température du milieu ne dépasse pas 5 °C. A la fin de l'ajout le milieu est remis à température ambiante pendant 1 h.

Le milieu est alors versé sur une solution aqueuse saturée de  $\text{NaOAc}$  jusqu'à pH = 4-5 et la phase aqueuse est extraite 3 fois avec du DCM. La phase organique est lavée avec une solution de saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6;  $\text{AcOEt/EP}$ ;  $R_f = 0,5$ ) afin d'obtenir le composé **127** sous forme d'huile incolore avec un rendement de **55%** (62 mg; 0,30 mmol).



RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2,41 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ ), 2,30 (s, **3H**,  $\text{CH}_3$ ).

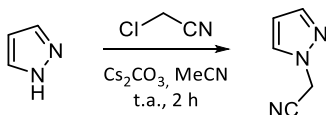
RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  149,7 (**C**); 144,9 (**C**); 141,3 (**C**); 132,7 (**C**); 9,6 (**CH<sub>3</sub>**); 8,2 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 207,0737 pour  $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_8\text{O}$ , mesurée 207,0738

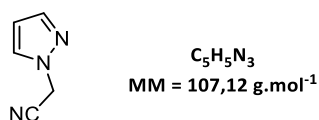
IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2931, 2136 (**N<sub>3</sub>**), 1584, 1540, 1339

**1-(1H-Pyrazol-1-yl)acétonitrile (129)**

Le 2-(1H-pyrazol-1-yl)acétonitrile (**129**) a été synthétisé en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>144</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le 1H-Pyrazole (10,00 g; 0,15 mol; 1,0 éq.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (63,53 g; 0,19 mol; 1,3 éq.) et MeCN (150 mL). Après dissolution totale du composé, le chloroacétonitrile (**CAS** : 107-14-2; 12,4 mL; 1,3 éq.) est ajouté goutte à goutte (**réaction exothermique**) puis le mélange est laissé à température ambiante pendant 2 h. Le mélange est filtré sur celitité puis le filtrat est concentré à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP;  $R_f = 0,4$ ) afin d'obtenir le composé **129** sous forme d'huile marron avec un rendement de **93%** (14,99 g; 0,14 mol).



RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, **1H**); 7,59 (d,  $J = 1,8$  Hz, **1H**); 6,35 (dd,  $J = 1,8$  et 2,4 Hz, **1H**); 5,49 (s, **2H**,  $\text{CH}_2$ )

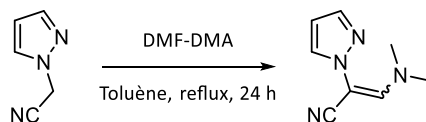
RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  140,6 (**CH**); 131,1 (**CH**); 116,1 (**C**); 106,6 (**CH**); 39,0 (**CH<sub>2</sub>**)

HRMS (ESI) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 108,0556 pour  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3$ , mesurée 108,0554

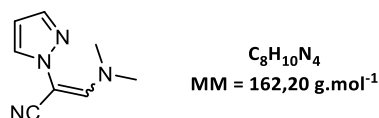
IR :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3124, 3987, 3945, 2258 (**C $\equiv$ N**), 1517, 1392, 1287, 1087

**(E/Z) 2-(1H-Pyrazol-1-yl)-3-(diméthylamino)acrylonitrile (130)**

Le 2-(1H-pyrazol-1-yl)-3-(diméthylamino)acrylonitrile (**130**) a été synthétisé en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>161</sup>



Dans un ballon sont ajoutés le composé **129** (2,00 g; 18,67 mmol; 1,0 éq.) et le toluène (40 mL). Après dissolution totale du composé, le DMF-DMA (**CAS** : 4637-24-5; 5 mL; 37,34 mmol; 2,0 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h. Après retour à température ambiante le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris dans un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1; 40 mL). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt (25 mL) et la phase organique lavée avec une solution de saumure (30 mL), séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:1; AcOEt/EP; *R<sub>f</sub>* = 0,2) afin d'obtenir le composé **130** (mélange de stéréoisomères) sous forme d'huile orange avec un rendement de **77%** (2,32 g; 14,30 mmol; ratio **1:0,4**)

**Isomère 1**

RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,73 (dd, *J* = 2,3 et 0,7 Hz, **1H**); 7,53 (dd, *J* = 1,9 et 0,7 Hz, **1H**); 7,34 (s, **1H**); 6,33 (dd, *J* = 2,3 et 1,9 Hz, **1H**); 3,12 (s, **6H**, 2xCH<sub>3</sub>)

RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)°: δ 150,9 (**CH**); 139,8 (**CH**); 132,0 (**CH**); 118,9 (**C**); 106,2 (**CH**); 80,4 (**C**); 41,5 (2x**CH**<sub>3</sub>)

**Isomère 2**

RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)°: δ 7,82 (dd, *J* = 2,4 et 0,7 Hz, **1H**); 7,61 (dd, *J* = 1,9 et 0,7 Hz, **1H**); 7,24 (s, **1H**); 6,38 (dd, *J* = 2,4 et 1,9 Hz, **1H**); 3,12 (s, **6H**, 2xCH<sub>3</sub>)

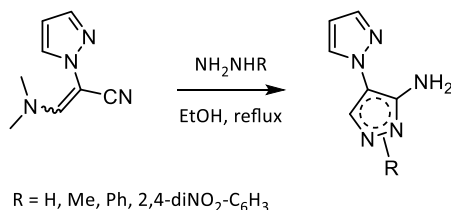
RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)°: δ 148,4 (**CH**); 140,5 (**CH**); 135,1 (**CH**); 120,8 (**C**); 106,7 (**CH**); 79,4 (**C**); 41,5 (2x**CH**<sub>3</sub>)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 163,0978 pour C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>, mesurée 163,0977

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 2920, 2186 (C≡N), 1636, 1394

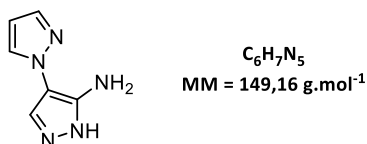
<sup>161</sup> B. Al-Saleh, M. M. Abdel-Khalik, E. Darwich, O. A.-M. Salah, M. H. Elnagdi, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 141–145

### Procédure générale I pour la formation de pyrazole à partir de *N,N*-diméthylamine acrylonitrile



Dans un ballon sont ajoutés le *N,N*-diméthylamine acrylonitrile (1,0 éq.) et EtOH (0,3 mol.L<sup>-1</sup>). Après dissolution totale du composé, l'hydrazine (1,2 éq.) est ajoutée dans le milieu. Dans le cas où l'hydrazine de départ n'est pas sous forme de chlorhydrate, quelques gouttes d'HCl (37%) sont ajoutées dans le milieu réactionnel. Le mélange est alors chauffé à reflux jusqu'à conversion totale du produit de départ. Après retour à température ambiante le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et le résidu est repris dans un mélange AcOEt/H<sub>2</sub>O (1:1). La phase aqueuse est extraite 2 fois avec AcOEt et la phase organique lavée avec une solution de saumure, séchée sur MgSO<sub>4</sub> et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice afin d'obtenir le pyrazole correspondant.

### 5'-Amino-1'H-[1,4'-bipyrazole] (**131**)



La procédure générale I a été suivie à partir du composé **130** (1,02 g; 6,31 mmol) et de NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O (CAS : 10217-52-4 ; 0,37 mL; 7,57 mmol) pendant 72 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 9:1; AcOEt/EP; *R<sub>f</sub>* = 0,1), le composé **131** sous forme de solide blanc avec un rendement de **65%** (611 mg; 4,10 mmol).

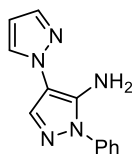
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 11,79 (sl, **1H**, NH); 7,99 (dd, *J* = 2,4 et 0,7 Hz, **1H**); 7,82 (sl, **1H**, CH); 7,61 (dd, *J* = 1,9 et 0,7 Hz, **1H**); 6,41 (dd, *J* = 2,4 et 1,9 Hz, **1H**); 4,89 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 138,9 (**CH**); 128,9 (**CH**); 105,7 (**CH**) (les deux carbones quaternaires et le CH du pyrazole libre ne sont pas visibles)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 150,0774 pour C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 150,0773

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3455 (NH<sub>2</sub>), 3355 (NH<sub>2</sub>), 3115, 2929, 1586, 1405, 1043

**P<sub>fus</sub>** : 137 – 138 °C

**1'-Phényl-5'-amino-1'H-[1,4'-bipyrazole] (132)**

$C_{12}H_{11}N_5$   
MM = 225,26 g.mol<sup>-1</sup>

La procédure générale **I** a été suivie à partir du composé **130** (512 mg; 3,16 mmol) et de PhNHNH<sub>2</sub>.HCl (CAS : 59-88-1; 548 mg; 3,79 mmol) pendant 2 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 4:6; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,3), le composé **132** sous forme de solide blanc avec un rendement de **77%** (550 mg; 2,44 mmol).

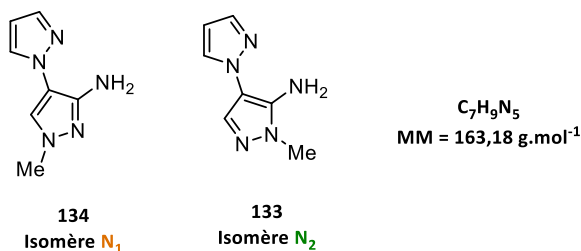
RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,12 (dd,  $J$  = 2,4 et 0,6 Hz, **1H**); 7,85 (s, **1H**); 7,71 – 7,62 (m, **3H**); 7,60 – 7,47 (m, **2H**); 7,45 – 7,33 (m, **1H**); 6,46 (t,  $J$  = 2,1 Hz, **1H**); 5,63 (sl, **2H**, NH<sub>2</sub>)

RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)°: δ 139,1 (**CH**); 138,8 (**C**); 138,5 (**C**); 132,5 (**CH**); 129,2 (2x**CH**); 128,9 (**CH**); 126,9 (**CH**); 123,1 (2x**CH**); 108,7 (**C**); 105,8 (**CH**)

HRMS (ESI) : [M+H]<sup>+</sup> calculée 226,1087 pour C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 226,1086

IR :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3364 (NH<sub>2</sub>), 3293 (NH<sub>2</sub>), 3186, 3110, 1641, 1503, 753

P<sub>fus</sub> : 141 – 142 °C

**2'-Méthyl-3'-amino-2'H-[1,4'-bipyrazole] (133) et 1'-Méthyl-3'-amino-1'H-[1,4'-bipyrazole] (134)**


La procédure générale **I** a été suivie à partir du composé **130** (751 mg; 4,63mmol) et de  $NH_2NHMe$  (CAS : 60-34-4 ; 0,29 mL ; 5,55 mmol) pendant 72 h afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP; isomère **N<sub>1</sub>** :  $R_f = 0,1$ ; isomère **N<sub>2</sub>** :  $R_f = 0,2$ ), les composés **133** et **134** sous forme de solides blancs avec un rendement global de **72%** (548 mg; 3,36mmol; ratio **N<sub>1</sub>/N<sub>2</sub>** = **0,4:1**).

**Isomère N<sub>1</sub>**

RMN ( $^1H$ , 250 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  7,95 (dd,  $J = 2,3$  et  $0,6$  Hz, **1H**); 7,80 (s, **1H**); 7,61 (dd,  $J = 1,9$  et  $0,6$  Hz, **1H**); 6,41 (dd,  $J = 2,3$  et  $1,9$  Hz, **1H**), 4,87 (sl, **2H**,  $NH_2$ ), 3,63 (s, **3H**,  $CH_3$ )

RMN ( $^{13}C$ , 63 MHz,  $DMSO-d_6$ )°:  $\delta$  146,7 (**C**); 139,0 (**CH**); 129,0 (**CH**); 123,3 (**CH**); 110,7 (**C**); 105,8 (**CH**); 38,3 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) :  $[M+H]^+$  calculée 164,0930 pour  $C_7H_{10}N_5$ , mesurée 164,0928

IR :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3344 ( $NH_2$ ), 3205 ( $NH_2$ ), 2936, 1537, 1397, 769

$P_{fus}$  : 75 – 76 °C

**Isomère N<sub>2</sub>**

RMN ( $^1H$ , 250 MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  7,96 (dd,  $J = 2,3$  et  $0,7$  Hz, **1H**); 7,61 (dd,  $J = 1,9$  et  $0,7$  Hz, **1H**); 7,47 (s, **1H**); 6,40 (dd,  $J = 2,3$  et  $1,9$  Hz, **1H**); 5,44 (sl, **2H**,  $NH_2$ )

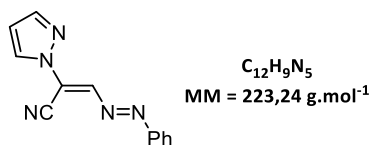
RMN ( $^{13}C$ , 63 MHz,  $DMSO-d_6$ )°:  $\delta$  138,8 (**CH** et **C**); 129,9 (**CH**); 128,7 (**CH**); 107,6 (**C**); 105,5 (**CH**); 34,8 (**CH<sub>3</sub>**)

HRMS (ESI) :  $[M+H]^+$  calculé 164,0930 pour  $C_7H_{10}N_5$ , mesuré 164,0928

IR :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3305 ( $NH_2$ ), 3168 ( $NH_2$ ), 3117, 1659, 1401, 930

$P_{fus}$  : 150 – 151 °C



**(E)-3-((E)-Phényldiazenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)acrylonitrile (135)****Voie NH<sub>2</sub>**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **132** (113 mg; 0,50 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7), le composé **135** sous forme de solide orange avec un rendement de **26%** (29 mg; 0,13 mmol).

**Voie N<sub>3</sub>**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **138** (50 mg; 0,20 mmol) et le 1,2-dichlorobenzène (2 mL). Le milieu est ensuite chauffé à 75 °C pendant 15 minutes durant lesquelles un fort dégagement gazeux est observé. Après retour à température ambiante, le mélange est directement purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7) afin d'obtenir le composé **135** sous forme de solide orange avec un rendement de **84%** (37 mg; 0,17 mmol).

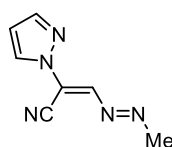
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 8,55 (s, **1H**); 8,05 (dd,  $J$  = 2,7 et 0,6 Hz, **1H**); 7,99 – 7,89 (m, **2H**); 7,82 (d,  $J$  = 1,9 Hz, **1H**); 7,60 – 7,43 (m, **3H**); 6,57 (dd,  $J$  = 2,7 et 1,9 Hz, **1H**)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 153,1 (**C**); 145,7 (**CH**); 144,4 (**CH**); 132,9 (**CH**); 129,8 (**CH**); 129,4 (2x**CH**); 123,9 (2x**CH**); 122,2 (**C**); 111,8 (**C**); 109,8 (**CH**)

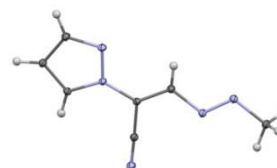
**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 224,0930 pour C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 244,0929

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3123, 3092, 3042, 2231 (**C≡N**), 1605, 1408, 1203, 741

**P<sub>fus</sub>** : 123 – 124 °C

**(E)-3-((E)-Méthyldiazenyl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)acrylonitrile (136)**

$C_7H_7N_5$   
MM = 161,17 g.mol<sup>-1</sup>

**Voie NH<sub>2</sub>**

La procédure générale **D** a été suivie à partir du composé **133** (114 mg; 0,60 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7), le composé **136** sous forme de solide orange avec un rendement de **25%** (29 mg; 0,13 mmol).

**Voie N<sub>3</sub>**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **139** (50 mg; 0,20 mmol) et le 1,2-dichlorobenzène (2 mL). Le milieu est ensuite chauffé à 75 °C pendant 15 minutes durant lesquelles un fort dégagement gazeux est observé. Après retour à température ambiante, le mélange est directement purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 1:9; AcOEt/EP;  $R_f$  = 0,7) afin d'obtenir le composé **136** sous forme de solide orange avec un rendement de **83%** (37 mg; 0,17 mmol).

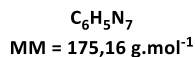
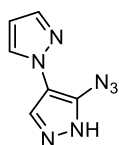
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 8,19 (s, **1H**); 8,01 (d,  $J$  = 2,7 Hz, **1H**); 7,78 (d,  $J$  = 1,7 Hz, **1H**); 6,55 (dd,  $J$  = 2,7 et 1,7 Hz, **1H**); 4,08 (s, **3H**, CH<sub>3</sub>)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ 144,3 (**CH**); 144,2 (**CH**); 129,8 (**CH**); 122,1 (**C**); 111,5 (**C**); 109,7 (**CH**); 58,3 (**CH<sub>3</sub>**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 162,0774 pour C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>5</sub>, mesurée 162,0772

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3115, 3096, 3047, 2238 (**C≡N**), 1615, 1393, 908

**P<sub>fus</sub>** : 101 – 102 °C

**5'-Azido-1'H-[1,4'-bipyrazole] (137)**

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **131** (149 mg; 1,00 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 8:2; AcOEt/EP;  $R_f = 0,8$ ), le composé **137** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **94%** (164mg ; 0,94mmol).

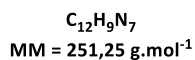
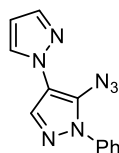
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  13,07 (s, **1H**); 8,15 (s, **1H**); 7,94 (dd,  $J = 2,4$  et 0,7 Hz, **1H**); 7,65 (dd,  $J = 1,9$  et 0,7 Hz, **1H**); 6,44 (dd,  $J = 2,4$  et 1,9 Hz, **1H**)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  140,1 (**CH**); 138,5 (**C**); 130,4 (**CH**); 125,2 (**CH**); 114,3 (**C**); 106,6 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée 176,0679 pour  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_7$ , mesurée 176,0677

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3173, 3139, 2918, 2815, 2124 (**N<sub>3</sub>**), 1481, 1409, 1286, 741

**P<sub>fus</sub>** : 137 – 138 °C (décomposition)

**1'-Phényl-5'-azido-1'H-[1,4'-bipyrazole] (138)**

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **132** (225 mg; 1,00 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP ;  $R_f = 0,3$ ), le composé **138** sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de **94%** (164 mg; 0,94 mmol).

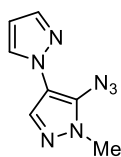
**RMN ( $^1\text{H}$ , 250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  8,17 (dd,  $J = 2,4$  et 0,6 Hz, **1H**); 8,07 (s, **1H**); 7,78 (dd,  $J = 1,9$  et 0,6 Hz, **1H**); 7,73 – 7,64 (m, **2H**); 7,61 – 7,41 (m, **3H**); 6,55 (dd,  $J = 2,4$  et 1,9 Hz, **1H**)

**RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  140,8 (**CH**); 137,7 (**C**); 135,4 (**CH**); 132,4 (**CH**); 130,7 (**C**); 129,2 (2x**CH**); 128,1 (**CH**); 123,8 (2x**CH**); 116,1 (**C**); 107,0 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé 252,0992 pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_7$ , mesuré 252,0991

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3102, 2131 (**N<sub>3</sub>**), 1609, 1400, 761

**P<sub>fus</sub>** : 97 – 98 °C (dégagement gazeux)

**1'-Méthyl-5'-azido-1'H-[1,4'-bipyrazole] (139)**

$C_7H_7N_7$   
 $MM = 189,18 \text{ g.mol}^{-1}$

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **133** (130mg ; 0,80mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,5$ ), le composé **139** sous forme d'huile jaune avec un rendement de **87%** (132 mg; 0,70 mmol).

*Due à la faible stabilité du composé, seules les analyses **RMN  $^1H$** , **IR** et **HRMS** ont été réalisés afin de s'assurer de la disparition du signal correspondant au  $NH_2$  (**RMN  $^1H$** ) et de la présence de la fonction azoture  $N_3$  (**IR**).*

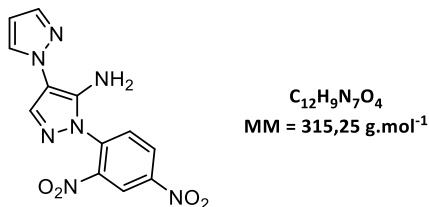
**RMN ( $^1H$ , 250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  7,79 – 7,67 (m, **1H**); 7,64 – 7,56 (m, **1H**); 7,52 (s, **1H**); 6,48 – 6,35 (m, **1H**); 3,70 (s, **3H**,  $CH_3$ )

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 190,0835 pour  $C_7H_8N_7$ , mesurée 190,0830

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3109, 2947, 2131 ( $N_3$ ), 1397

**1'-(2,4-Dinitrophenyl)-5'-amine-1'H-[1,4'-bipyrazole] (140)**

Le 1'-(2,4-Dinitrophenyl)-5'-amine-1'H-[1,4'-bipyrazole](**140**) a été synthétisé en adaptant la procédure générale **H**.



La procédure générale **I** a été suivie à partir du composé **130** (521 mg; 3,21 mmol, 1,0 éq) et de 2,4-dinitrophénylhydrazine (**CAS** : 119-26-6; 636 mg; 3,21 mmol; 1,0 éq.) pendant 1 h. Après retour à température ambiante le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse de  $\text{NaHCO}_3$  jusqu'à pH = 7 et le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif. Le résidu ainsi obtenu est repris dans l'eau (20 mL) et un précipité se forme. Le précipité est filtré et lavé abondamment à l'eau afin d'obtenir, après séchage sous vide, le composé **140** sous forme de solide marron-orangé avec un rendement de **33%** (334 mg; 1,06 mmol).

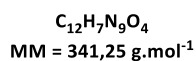
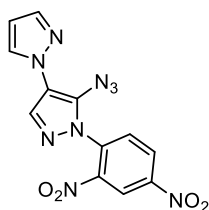
**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  8,88 (d,  $J = 2,5 \text{ Hz}$ , **1H**); 8,66 (dd,  $J = 8,9$  et  $2,6 \text{ Hz}$ , **1H**); 8,18 – 8,06 (m, **2H**); 7,96 (s, **1H**); 7,70 (d,  $J = 1,9 \text{ Hz}$ , **1H**); 6,48 (dd,  $J = 2,5$  et  $1,9 \text{ Hz}$ , **1H**); 6,01 (sl, **2H**,  $\text{NH}_2$ )

**RMN ( $^{13}\text{C}$ , 63 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  145,9 (**C**); 144,5 (**C**); 139,8 (**C**); 139,4 (**CH**); 135,8 (**C**); 135,5 (**CH**); 129,0 (**CH**); 128,8 (**CH**); 128,2 (**CH**); 121,1 (**CH**); 108,6 (**C**); 106,1 (**CH**)

**HRMS (ESI)** :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculé 316,0788 pour  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_7\text{O}_4$ , mesurée 316,0788

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3395 ( $\text{NH}_2$ ), 3311 ( $\text{NH}_2$ ), 3128, 3068, 1602, 1519, 1347, 905

**P<sub>fus</sub>** : 215 – 216 °C

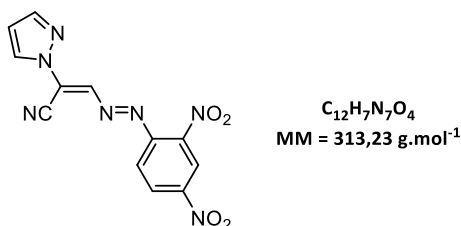
**1'-(2,4-Dinitrophenyl)-5'-azido-1'H-[1,4'-bipyrazole] (141)**

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **140** (150mg ; 0,48mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 3:7 ; AcOEt/EP ;  $R_f$  = 0,3), le composé **141** sous forme d'huile rouge avec un rendement de **48%** (80mg ; 0,23mmol).

*Due à la faible stabilité du composé, seules les analyses **RMN  $^1\text{H}$**  et **IR** ont été réalisés pour s'assurer de la disparition du signal correspondant au  $\text{NH}_2$  (**RMN  $^1\text{H}$** ) et de la présence de la fonction azoture  $\text{N}_3$  (**IR**).*

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  8,88 (dd,  $J$  = 2,5 et 0,4 Hz, **1H**); 8,59 (dd,  $J$  = 8,8 et 2,5 Hz, **1H**); 7,91 (dd,  $J$  = 8,8 et 0,4 Hz, **1H**); 7,85 (s, **1H**); 7,76 (dd,  $J$  = 1,9 et 0,6 Hz, **1H**); 7,73 (dd,  $J$  = 2,4 et 0,6 Hz, **1H**); 6,51 (dd,  $J$  = 2,4 et 1,9 Hz, **1H**)

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3098, 2141 ( $\text{N}_3$ ), 1606, 1534, 1342, 908

**(E)-3-((E)-(2,4-Dinitrophényl)diazényl)-2-(1H-pyrazol-1-yl)acrylonitrile (142)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **141** (68 mg; 0,20 mmol) et le 1,2-dichlorobenzène (2 mL). Le milieu est ensuite chauffé à 75 °C pendant 15 minutes durant lesquelles un fort dégagement gazeux est observé. Après retour à température ambiante, le mélange est directement purifié par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 2:8; AcOEt/EP;  $R_f = 0,5$ ) afin d'obtenir le composé **142** sous forme de solide orange avec un rendement de **75%** (48 mg; 0,15 mmol).

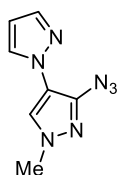
**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  8,76 (dd,  $J = 2,4$  et 0,6 Hz, **1H**); 8,66 (s, **1H**); 8,52 (dd,  $J = 8,8$  et 2,4 Hz, **1H**); 8,12 (dd,  $J = 2,7$  et 0,6 Hz, **1H**); 8,01 – 7,83 (m, **2H**); 6,65 (dd,  $J = 2,4$  et 1,7 Hz, **1H**)

**RMN ( $^{13}C$ , 63 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  148,6 (**C**); 148,1 (**C**); 147,8 (**C**); 145,9 (**CH**); 144,6 (**CH**); 130,6 (**CH**); 127,7 (**CH**); 126,6 (**C**); 120,2 (**CH**); 120,1 (**CH**); 111,2 (**CH**); 110,9 (**C**)

**HRMS (ESI)** :  $[M+H]^+$  calculée 314,0632 pour  $C_{12}H_8N_7O_4$ , mesurée 314,0632

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3151, 3106, 3088, 2232 (**C $\equiv$ N**), 1590, 1529, 1341

**P<sub>fus</sub>** : 161 – 162 °C

**1'-Méthyl-3'-azido-1'H-[1,4'-bipyrazole] (143)**

$C_7H_7N_7$   
 $MM = 189,18 \text{ g.mol}^{-1}$

La procédure générale **A** a été suivie à partir du composé **134** (120 mg; 0,74 mmol) afin d'obtenir, après purification par chromatographie sur colonne à gel de silice (éluant = 6:4; AcOEt/EP;  $R_f = 0,5$ ), le composé **143** sous forme d'huile jaune avec un rendement de **92%** (128 mg; 0,68 mmol).

*Due à la faible stabilité du composé, seules les analyses **RMN  $^1H$**  et **IR** ont été réalisés pour s'assurer de la disparition du signal correspondant au  $NH_2$  (**RMN  $^1H$** ) et de la présence de la fonction azoture  $N_3$  (**IR**).*

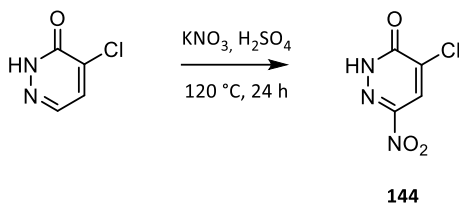
**RMN ( $^1H$ , 250 MHz, DMSO- $d_6$ )** :  $\delta$  7,81 (dd,  $J = 2,4$  et  $0,6$  Hz, **1H**); 7,65 (s, **1H**); 7,62 (dd,  $J = 1,9$  et  $0,6$  Hz, **1H**); 6,38 (dd,  $J = 2,4$  et  $1,9$  Hz, **1H**); 3,85 (s, **3H**,  $CH_3$ )

**IR** :  $\bar{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) 3115, 2130 ( $N_3$ ), 1485, 1389

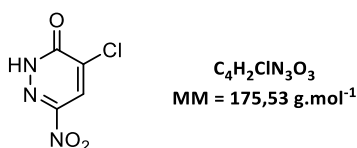


**4-chloro-6-nitro-3(2H)-pyridazinone (144)**

La 4-chloro-6-nitro-3(2H)-pyridazinone a été synthétisée en adaptant un protocole décrit dans la littérature.<sup>146</sup>



Dans un ballon sont ajoutés  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4 mL) et la 4-chloro-3-(2H)-pyridazinone (**CAS** : 1677-79-8; 500 mg; 3,83 mmol; 1 éq.). Après dissolution totale du composé, le  $\text{KNO}_3$  (**CAS** : 7757-79-1; 1,35 g; 13,40 mmol; 3,5 éq.) est ajouté et le milieu est chauffé à 120 °C pendant 24 h. Après conversion totale du produit de départ, le milieu est remis à température ambiante et est versé directement sur de la glace par petites portions. Le précipité blanc ainsi apparu est filtré et lavé abondamment à l'eau afin de récupérer, après séchage sous vide, le composé **144** sous forme de solide blanc avec un rendement de **72%** (484 mg; 2,75 mmol).



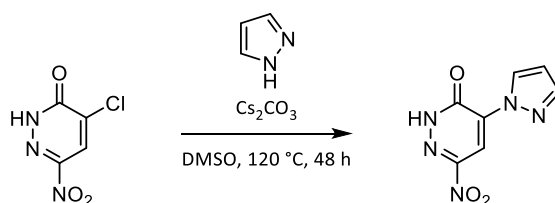
**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 14,22 (sl, **1H**, NH); 8,58 (s, **1H**)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 157,6 (**C**); 146,8 (**C**); 137,1 (**C**); 125,7 (**CH**)

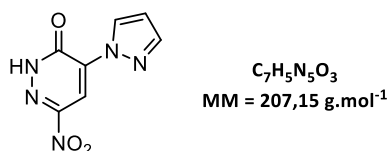
**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 175,9857 pour C<sub>4</sub>H<sub>3</sub><sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, mesurée 175,9856

**IR** :  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) 3070, 2969, 2868, 1679, 1572, 1353, 1224, 905

**P<sub>fus</sub>** : 202 – 203 °C

**4-(1H-pyrazol-1-yl)-6-nitro-3(2H)-pyridazinone (145)**

Dans un ballon sont ajoutés le composé **144** (2,00 g; 11,39 mmol; 1,0 éq.), le 1H-pyrazole (2,56 g; 37,59 mmol; 3,3 éq.) et le DMSO (40 mL). Après dissolution totale des composés, le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,25 g; 37,59 mmol; 3,3 éq.) est ajouté et le mélange est chauffé à 120 °C pendant 48 h. Après conversion totale du produit de départ, le milieu est remis à température ambiante et est versé sur une solution aqueuse d'HCl (2 mol.L<sup>-1</sup>; 50 mL) refroidie par un bain de glace. La solution est mis sous agitation jusqu'à l'arrêt de dégagement gazeux et l'apparition d'un précipité blanc. Celui-ci est filtré et lavé abondamment à l'eau froide afin de récupérer, après séchage sous vide, le composé **145** avec un rendement de **88%** (2,08 g; 10,04 mmol).



**RMN (<sup>1</sup>H, 250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 14,28 (sl, **1H**, NH); 9,02 (dd, *J* = 2,8 et 0,6 Hz, **1H**); 8,43 (s, **1H**); 7,99 (dd, *J* = 1,8 et 0,6 Hz, **1H**); 6,65 (dd, *J* = 2,8 et 1,8 Hz, **1H**)

**RMN (<sup>13</sup>C, 63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** : δ 155,8 (**C**); 148,2 (**C**); 143,7 (**CH**); 136,0 (**C**); 131,8 (**CH**); 110,9 (**CH**); 109,1 (**CH**)

**HRMS (ESI)** : [M+H]<sup>+</sup> calculée 208,0465 pour C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, mesurée 208,0465

**IR** : 3154, 2974, 2884, 1662, 1578, 1537, 1399, 1184

**P<sub>fus</sub>** : 238 – 239 °C

## Références

### Partie I

- 1 J. J. Sabatini, K. D. Oyler, *Crystals* **2016**, 5
- 2 S. Zeman, M. Jungová, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2016**, 41, 426–451
- 3 S. Beaucamp, D. Mathieu, V. Agafonov, *Acta Crystallogr. B* **2007**, 63, 277–284
- 4 J. S. Murray, M. C. Concha, P. Politzer, *Mol. Phys.* **2009**, 107, 89–97
- 5 T. Alaïme, Nouvelles Méthodologies de Synthèse d'hétérocycles Fortement Azotés et Application à La Synthèse de Molécules Hétérocycliques Énergétiques, Thèse, Université d'Orléans, **2016**
- 6 H. D. Porter, W. D. Peterson, *Org. Synth.* **1940**, 20, 73
- 7 P. J. Cox, T. N. Majid, J. Y. Q. Lai, A. D. Morley, S. Amendola, S. Deprets, C. Edlin, *Azaindoles*, **2001**, WO2001047922A2, *Chem. Abstr.* 135, 92651
- 8 S. Boyd, J. L. Brookfield, S. E. Critchlow, I. A. Cumming, N. J. Curtis, J. Debreczeni, S. L. Degorce, C. Donald, N. J. Evans, S. Groombridge, P. Hopcroft, N. P. Jones, J. G. Kettle, S. Lamont, H. J. Lewis, P. MacFaull, S. B. McLoughlin, L. J. M. Rigoreau, J. M. Smith, S. St-Gallay, J. K. Stock, A. P. Turnbull, E. R. Wheatley, J. Winter, J. Wingfield, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3611–3625
- 9 T. Alaïme, A. Delots, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1337–1341.
- 10 M. Takahashi, D. Suga, *Synthesis* **1998**, 986–990
- 11 D. D. Schwarzer, P. J. Gritsch, T. Gaich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11514–11516
- 12 V. Rathore, Moh. Sattar, R. Kumar, S. Kumar, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9206–9218
- 13 M. Alajarin, B. Bonillo, R.-A. Orenes, M.-M. Ortín, A. Vidal, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 9523–9537
- 14 H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635–646
- 15 F. L. Lin, H. M. Hoyt, H. van Halbeek, R. G. Bergman, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2686–2695
- 16 Y. G. Gololobov, L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353–1406
- 17 G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44–57
- 18 P. A. Byrne, D. G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670
- 19 A. Nürrenbach, H. Pommer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 721, 34–42
- 20 U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 260–273
- 21 F. Palacios, D. Aparicio, G. Rubiales, C. Alonso, J. de los Santos, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 810–828
- 22 F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio, G. Rubiales, J. M. de los Santos, *Tetrahedron* **2007**, 63, 523–575
- 23 G. B. Feigelson, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1129–1130
- 24 E. Łukasik, Z. Wróbel, *Synlett* **2014**, 25, 1987–1990
- 25 S. Chng, E. M. Parker, J.-P. Griffiths, M. G. Moloney, L. Y. L. Wu, *Appl. Surf. Sci.* **2017**, 401, 181–189
- 26 H. E. Toma, P. S. Santos, *Inorg. Chem.* **1987**, 26, 3218–3221
- 27 B. G. Gowenlock, G. B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3315–3340
- 28 K. Takada, T. Kan-Woon, A. J. Boulton, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4319–4323
- 29 R. N. Butler, K. J. Fitzgerald, *J. Chem. Soc.* **1989**, 155–157
- 30 J. Duchek, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **2011**, 94, 977–986
- 31 P. Froyen, *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2781–2782
- 32 T. Alaïme, M. Daniel, M.-A. Hiebel, E. Pasquinet, F. Suzenet, G. Guillaumet, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 8411–8414

### Partie II

- 33 C. Nyffenegger, Synthèse de Tricycles Énergétiques : Nouvelles Structures Azahétérocycliques Condensées, Thèse, Université d'Orléans, **2008**
- 34 C. G. Newton, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2965–3011
- 35 K. Namba, A. Osawa, S. Ishizaka, N. Kitamura, K. Tanino, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11466–11469
- 36 K. Namba, A. Osawa, A. Nakayama, A. Mera, F. Tano, Y. Chuman, E. Sakuda, T. Taketsugu, K. Sakaguchi, N. Kitamura, K. Tanino., *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1083–1093
- 37 A. Mera, M. Ito, A. Nakayama, K. Namba, *Chem. Lett.* **2017**, 46, 539–542
- 38 H. Koga, M. Hirobe, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1291–1294

- 38 F. Tiemann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 4162–4167
- 40 N. P. Gritsan, A. D. Gudmundsdóttir, D. Tigelaar, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 3458–3461
- 41 N. P. Gritsan, Z. Zhu, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1202–1207
- 42 J. Xue, Y. Du, Y. P. Chuang, D. L. Phillips, J. Wang, C. Luk, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 1502–1510
- 43 C. B. Martin, M.-L. Tsao, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7226–7234
- 44 A. Albini, G. Bettinetti, G. Minoli, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7308–7315
- 45 J. Xue, H. L. Luk, S. V. Eswaran, C. M. Hadad, M. S. Platz, *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 5325–5336
- 46 B. M. Lynch, Y.-Y. Hung, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 218–219
- 47 J. I. G. Cadogan, M. Cameron-Wood, R. K. Mackie, R. J. G. Searle, *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831–4837
- 48 R. E. Boyle, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3880–3882
- 48 J. C. Kauer, R. A. Carboni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 2633–2637
- 50 C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, C. Jarry, J.-M. Léger, G. Guillaumet, *Tetrahedron* **2008**, 64, 9567–9573
- 51 K. L. Altmann, A. P. Chafin, L. H. Merwin, W. S. Wilson, R. Gilardi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3352–3356
- 52 D. Balachari, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8607–8610
- 53 A. Albini, G. F. Bettinetti, G. Minoli, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1981**, 4–7
- 54 C. Nyffenegger, E. Pasquinet, F. Suzenet, D. Poullain, G. Guillaumet, *Synlett* **2009**, 1318–1320
- 55 F. Suzenet, D. Sirbu, G. Guillaumet, P. Bonnet, **2017**, WO2017013135A1
- 56 T. Kim, K. Kim, Y. J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 493–502
- 57 R. A. Abramovitch, T. D. Bailey, T. Takaya, V. Uma, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 340–345
- 58 Y. Yamada, T. Yamamoto, M. Okawara, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 361–362
- 58 J. D. Protasiewicz, *Acta Crystallogr. C* **1996**, 52, 1570–1572
- 60 D. Mansuy, J.-P. Mahy, A. Dureault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1161–1163
- 61 J. T. Groves, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2073–2074
- 62 J. P. Mahy, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1079–1080
- 63 R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400–1401
- 64 D. A. Evans, M. M. Faul, M. T. Bilodeau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6144–6746
- 65 D. A. Evans, K. A. Woerpel, M. M. Hinman, M. M. Faul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726–728
- 66 J. G. Knight, M. P. Muldowney, *Synlett* **1995**, 949–951
- 67 H. Nishikori, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9245–9248
- 68 M. J. Södergren, D. A. Alonso, P. G. Andersson, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 3563–3565
- 69 Z. Li, K. R. Conser, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5326–5327
- 70 D.-J. Cho, S.-J. Jeon, H.-S. Kim, T.-J. Kim, *Synlett* **1998**, 1998, 617–618
- 71 T.-S. Lai, C.-M. Che, H.-L. Kwong, S.-M. Peng, *Chem. Commun.* **1997**, 0, 2373–2374
- 72 B.-W. Lim, K.-H. Ahn, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3407–3412
- 73 W. Adam, K. J. Roschmann, C. R. Saha-Möller, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2000, 557–561
- 74 T. Ibuka, A. Schoenfelder, P. Bildstein, A. Mann, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1777–1782
- 75 L. E. Overman, A. L. Tomasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4039–4040
- 76 M. J. Södergren, D. A. Alonso, A. V. Bedekar, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6897–6900
- 77 G. Dequierez, V. Pons, P. Dauban, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7384–7395
- 78 P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571–1586
- 79 B. Darses, R. Rodrigues, L. Neuville, M. Mazurais, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 493–508.
- 80 J. Du Bois, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, 15, 758–762
- 81 C. G. Espino, J. D. Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 598–600
- 82 P. Li, Z. Cao, *Organometallics* **2018**, 38, 343–350
- 83 S. H. Park, J. Kwak, K. Shin, J. Ryu, Y. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2492–2502.
- 84 J. V. Mulcahy, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12630–12631
- 85 S. H. Cho, J. Yoon, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5996–6005
- 86 A. P. Antonchick, R. Samanta, K. Kulikov, J. Lategahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 8605–8608.
- 87 A. Bal, S. Maiti, P. Mal, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11278–11287
- 88 S. Maiti, A. Bose, P. Mal, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8127–8138

- 89 S. Manna, P. O. Serebrennikova, I. A. Utepova, A. P. Antonchick, O. N. Chupakhin, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4588–4591
- 90 O. Prakash, H. K. Gujral, N. Rani, S. P. Singh, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 417–425
- 91 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
- 92 A. Gunasekaran, M. L. Trudell, J. H. Boyer, *Heteroat. Chem.* **1994**, 5, 441–446
- 93 H. Sajiki, Y. Monguchi, K. Hattori, T. Maegawa, K. Hirota, *Heterocycles* **2009**, 79, 669
- 94 P. Marchand, M.-A. Bazin, F. Pagniez, G. Rivière, L. Boder, S. Marhadour, M.-R. Nourrisson, C. Picot, S. Ruchaud, S. Bach, B. Baratte, M. Sauvain, D. C. Pareja, A. J. Vaisberg, P. Le Pape, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 381–395
- 95 H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695–709
- 96 G. F. Rudakov, T. V. Ustinova, I. B. Kozlov, V. F. Zhilin, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 53–64
- 97 J. J. Caldwell, N. Veillard, I. Collins, *Tetrahedron* **2012**, 68, 9713–9728
- 98 A. W. Buesking, R. B. Sparks, A. P. Combs, B. Douthy, N. Falahatpisheh, L. Shao, S. Shepard, E. W. Yue, **2017**, WO2017223414, *Chem. Abstr.* 168, 105607
- 99 T. Wang, B. Hanzelka, U. Muh, G. Bemis, H. Zuccola, **2011**, WO2011019405, *Chem. Abstr.* 154, 284310
- 100 H. Xu, C. Wolf, *Chem. Commun.* **2009**, 3035
- 101 L. Ondi, O. Lefebvre, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3714–3718
- 102 M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 934–936
- 103 M. F. L. De Bruyn, G. J. MacDonald, L. E. J. Kennis, X. J. M. Langlois, F. A. M. Van Den Keybus, Y. E. M. Van Roosbroeck, **2015**, US8940743
- 104 I. Fritzon, D. Liberg, S. East, C. Mackinnon, N. Prevost, **2014**, WO2014184234A1, *Chem. Abstr.* 161,769672
- 105 L. Xing, Y. Zhang, B. Li, Y. Du, *Org. Lett.* **2019**, 1989–1993
- 106 A. Bal, S. Maiti, P. Mal, *ChemistrySelect* **2019**, 4, 7010–7014
- 107 H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz, *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1523–1541
- 108 J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, **2013**
- 109 A. Jabłoński, *Z. Für Phys.* **1935**, 94, 38–46
- 110 A. T. R. Williams, S. A. Winfield, J. N. Miller, *Analyst* **1983**, 108, 1067–1071
- 111 M. Daniel, M.-A. Hiebel, G. Guillaumet, E. Pasquinet, F. Suzenet, *Chem. – Eur. J.* **2020**, 26, 1525–1529

### Partie III

- 112 X. Chen, Q. Jin, L. Wu, C. Tung, X. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 12542–12547
- 113 S. Jeanmart, J. Gagnepain, P. Maity, C. Lamberth, F. Cederbaum, R. Rajan, O. Jacob, M. Blum, S. Bieri, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 2009–2016
- 114 D. Kumar, G. H. Imler, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *J. Mater. Chem. A* **2017**, 5, 10437–10441
- 115 B. R. Fishwick, D. K. Rowles, C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 834–835
- 116 J. Zhang, *Synlett* **2009**, 2009, 1692–1693
- 117 T. Inokuma, Y. Takemoto, S. V. Tsukanov, J. N. Johnston, *Encycl. Reag. Org. Synth.* **2001**, 1–6
- 118 Y. Ohishi, Y. Doi, T. Nakanishi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1984**, 32, 4260–4270
- 119 A. D. Vasiliev, A. M. Astachov, O. A. Golubtsova, L. A. Kruglyakova, R. S. Stepanov, *Acta Crystallogr. C* **2000**, 56, 999–1000
- 120 S. A. Shevelev, I. L. Dalinger, V. I. Gulevskaya, T. I. Cherkasova, V. M. Vinogradov, B. I. Ugrak, A. M. Starosotnikov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 363–373
- 121 J. Zhang, J. M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4437–4445
- 122 A. I. Stepanov, V. S. Sannikov, D. V. Dashko, A. G. Roslyakov, A. A. Astrat'ev, E. V. Stepanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 746–759
- 123 J. Zhang, J. M. Shreeve, *J. Phys. Chem. C* **2015**, 119, 12887–12895
- 124 A. B. Sheremetev, J. L. Shamshina, D. E. Dmitriev, D. V. Lyubetskii, M. Yu. Antipin, *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 199–207
- 125 M. Parveen, F. Ahmad, A. M. Malla, S. Azaz, *New J. Chem.* **2015**, 39, 2028–2041

- 126 I. L. Dalinger, A. V. Kormanov, I. A. Vatsadze, O. V. Serushkina, T. K. Shkineva, K. Yu. Suponitsky, A. N. Pivkina, A. B. Sheremetev, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 1025–1034
- 127 F. A. Cotton, P. Lei, C. A. Murillo, L.-S. Wang, *Inorg Chem Acta* **2002**, 349, 165–172)
- 128 S. I. Molotov, A. S. Kulikov, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1238–1243.
- 129 L. V. Batog, V. Y. Rozhkov, Y. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 343–345
- 130 D. Kumar, G. H. Imler, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 1743–1747
- 131 L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Y. Rozhkov, Y. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, 36, 91–100
- 132 X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756–8761
- 133 P. F. Pagoria, M.-X. Zhang, N. B. Zuckerman, A. J. DeHope, D. A. Parrish, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 760–778
- 134 P. W. Leonard, D. E. Chavez, P. F. Pagoria, D. L. Parrish, *Propellants Explos. Pyrotech.* **2011**, 36, 233–239
- 135 B. Wang, G. Zhang, H. Huo, Y. Fan, X. Fan, *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 919–924
- 136 A. D. Sirbu, J. Diharce, I. Martinic, N. Chopin, S. V. Eliseeva, G. Guillaumet, S. Petoud, P. Bonnet, F. Suzenet, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7776–7779
- 137 L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Y. Rozhkov, **2005**, 54, 8
- 138 E. S. Zhilin, L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, A. S. Kulikov, A. O. Dmitrienko, I. V. Ananyev, N. N. Makhova, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 4248–4259
- 139 Y. Zhang, Y. Guo, Y.-H. Joo, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *Chem. – Eur. J.* **2010**, 16, 10778–10784
- 140 D. Kumar, C. He, L. A. Mitchell, D. A. Parrish, M. S. Jean'Ne, *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4, 9220–9228
- 141 C. Li, M. Zhang, Q. Chen, Y. Li, H. Gao, W. Fu, Z. Zhou, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 17956–17965
- 142 G. Herve, **2015**, EP2155688B1, *Chem. Abstr.* 150, 59418
- 143 A. de la Hoz, A. Díaz, J. Elguero, A. Jiménez, A. Moreno, A. Ruiz, A. Sánchez-Migallón, *Tetrahedron* **2007**, 63, 748–753
- 144 Z. Pei, R. Mendonca, L. Gazzard, R. Pastor, L. Goon, A. Gustafson, E. VanderPorten, G. Hatzivassiliou, K. Dement, R. Cass, et al., *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 417–421
- 145 P. A. S. Smith, G. J. W. Breen, M. K. Hajek, D. V. C. Awang, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2215–2221
- 146 G. H. Sung, B. R. Kim, K. E. Ryu, Y.-J. Yoon, *J. Korean Chem. Soc.* **2014**, 58, 140–144
- 147 J. M. Bartolomé-Nebreda, F. Delgado, M. L. Martín-Martín, C. M. Martínez-Viturro, J. Pastor, H. M. Tong, L. Iturrino, G. J. Macdonald, W. Sanderson, A. Megens, et al., *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4196–4212
- 148 H.-P. Gong, Y. Zhang, Y.-X. Da, Z. Zhang, Z.-J. Quan, X.-C. Wang, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, 26, 667–671
- 149 B. Jismy, G. Guillaumet, H. Allouchi, M. Aksira, M. Abarbri, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6168–6178
- 150 A. Boelke, E. Lork, B. J. Nachtsheim, *Chem. – Eur. J.* **2018**, 24, 18653–18657
- 151 N. H. T. Phan, H. Kim, H. Shin, H.-S. Lee, J.-H. Sohn, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5154–5157

## Partie expérimentale

- 152 P. Cardillo, L. Gigante, A. Lunghi, P. Zanirato, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, 100, 191–198
- 153 K. Suthagar, A. J. Fairbanks, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 713–715
- 154 S. Prateetongkum, I. Jovel, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, *Chem. Commun.* **2009**, 1990
- 155 Q. Nguyen, T. Nguyen, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 620–623
- 156 L. Wang, Y. Taniguchi, H. Okamura, S. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 3853–3860
- 157 A. Konradi, M. Pleiss, E. Thorsett, S. Ashwell, G. Welmaker, A. Kreft, D. Sarantakis, D. Dressen, F. Grant, C. Semko, **2000**, WO2000043372, *Chem. Abstr.* 133, 120681
- 158 O. R. Wauchope, M. Velasquez, K. Seley-Radtke, *Synthesis* **2012**, 44, 3496–3504
- 159 G.-B. Shen, K. Xia, X.-T. Li, J.-L. Li, Y.-H. Fu, L. Yuan, X.-Q. Zhu, *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120, 1779–1799
- 160 P. Tapolcsányi, G. Krajsovsky, R. Andó, P. Lipcsey, G. Horváth, P. Mátyus, Z. Riedl, G. Hajós, B. U. Maes, G. L. Lemièrre, *Tetrahedron* **2002**, 58, 10137–10143
- 161 B. Al-Saleh, M. M. Abdel-Khalik, E. Darwich, O. A.-M. Salah, M. H. Elnagdi, *Heteroat. Chem.* **2002**, 13, 141–145





## Matthieu DANIEL

### Nouvelles stratégies de synthèse d'hétérocycles polyazotés pour la conception de molécules énergétiques dérivées d'(aza)indazoles et de 1,3a,6a-triazapentalènes

De par leurs vastes domaines d'applications, l'élaboration de nouvelles molécules énergétiques constitue une partie importante de la recherche en chimie organique. En outre, les hétérocycles azotés se positionnent comme d'excellents candidats du fait de leur densité et leur fort taux en azote qui garantissent à la fois une grande insensibilité et des propriétés énergétiques intéressantes. Ainsi, le développement de méthodes de synthèse innovantes est nécessaire et constitue un véritable défi.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au long de cette thèse au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles polyazotés et fonctionnalisés. Ainsi, l'étude d'une récente stratégie de synthèse d'(aza)indazoles nitrés, *via* une réaction tandem Staudinger/aza-Wittig, a pu être réalisée pour nous permettre d'accéder à de potentiels candidats énergétiques.

Aussi, une méthode originale de synthèse de dérivés tricycliques de triazapentalène a été développée, à partir de substrats insensibles et facilement accessibles. La génération d'un azote électrophile, indispensable pour réaliser cette transformation, a été assurée par diverses amines hétéroaromatiques en présence d'iode hypervalent.

Finalement, la valorisation de ces nouvelles méthodes pour accéder à des cibles pyrotechniques originales est présentée dans la dernière partie de cette thèse.

Mots clés : hétérocycles azotés, azotes électrophiles, liaisons N-N, matériaux énergétiques

### New strategies towards the synthesis of nitrogen rich heterocycles for the design of energetic materials based on (aza)indazole and 1,3a,6a-triazapentalene scaffolds

Due to their wide range of applications, the elaboration of original energetic materials represents an important part of research in organic chemistry. Besides, the stability and the high explosive performances of azaheterocycles, provided by their compact and nitrogen rich structures, make them promising candidates for energetic applications. Thus, the development of innovative methodologies is essential and remains very challenging.

In this context, we aimed at developing new methodologies to access functionalized nitrogen rich heterocycles. For this purpose, we first investigated a recent strategy giving access to polynitrated (aza)indazoles *via* a Staudinger/aza-Wittig tandem reaction.

A second part was dedicated to the development of an original way to synthesize tricyclic triazapentalene derivatives from non-hazardous and readily available precursors. The generation of electrophilic nitrogen, essential to achieve this transformation, was ensured by various heteroaryl amines in presence of hypervalent iodine in mild conditions.

The last part of this work focused on the application of these strategies to access new energetic materials.

Keywords : azaheterocycles, electrophilic nitrogens, N-N bonds, energetic materials



Institut de Chimie Organique et Analytique Université d'Orléans -  
BP 6759, Rue de Chartres - 45067 ORLEANS

Laboratoire de Synthèse, Formulation et Détection  
CEA Le Ripault - BP 16 - 37262 MONTS

