

Université de Montréal

Développement d'une nouvelle méthodologie
de synthèse de tétrazoles oxabicycliques

par

Daniel Simard

Département de Chimie

Université de Montréal

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

pour l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

en chimie

Avril 2005

© Daniel Simard



QD

3

U54

2005

V.023

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études graduées

Ce mémoire intitulé :
Développement d'une nouvelle méthodologie
de synthèse de tétrazoles oxabicycliques

présenté par :
Daniel Simard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Prof. James D. Wuest
Directeur du jury

Prof. Stephen Hanessian
Directeur de recherche

Prof. Yvan Guindon
Membre du jury

Mémoire accepté le :

Je sais plus

Résumé

Les tétrazoles sont de plus en plus populaires dans l'industrie pharmaceutique. Les propriétés isostériques du tétrazole permettent de mimer les acides carboxyliques et les amides *cis*. Bien que plusieurs méthodes soient disponibles pour la synthèse de tétrazoles, ces méthodes nécessitent généralement des conditions fortement acides et des températures élevées.

Les tétrazoles bicycliques sont maintenant accessibles en conditions douces à partir de 1,3-dioxolanes portant un azidure proximal. La réaction est promue par une variété d'acides de Lewis en présence de TMS-CN et implique une cycloaddition 1,3-dipolaire diastéréosélective.

Mots clés : Tétrazole oxabicyclique 1,5-dialkylé, cyanohydrine, azido-acétal, dioxolane, cycloaddition 1,3-dipolaire, acide de Lewis.

Abstract

Tetrazoles are an increasingly popular functionality in the pharmaceutical industry. Isosteric properties of the tetrazole help mimic carboxylic acids and *cis* amide bonds. Even though many methods are available for the synthesis of tetrazoles, they usually employ strongly acidic conditions and high temperature.

Bicyclic tetrazoles are now accessible under mild conditions from 1,3-dioxolanes bearing a proximal azido group. The reaction is mediated by a variety of Lewis acids in the presence of TMS-CN, and proceeds by the formation of an activated cyanohydrin followed by a diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition.

Key words : Oxabicyclic-1,5-dialkylated tetrazole, cyanohydrine, azido-acetals, dioxolane, 1,3-dipolar cycloaddition, Lewis acid.

Table des matières

CHAPITRE 1

Introduction aux tétrazoles	1
1.1 Introduction	2
1.2 Les types de structure.....	2
1.3 Isomérisation Azido-Tétrazolo	3
1.4 Utilisation des tétrazoles en chimie organique.....	5
Utilisation en chimie médicinale	5
Utilisation en synthèse organique	8
1.5 Principales méthodes de synthèse	9
Type 1 : Formation de tétrazole par condensation d'un azidure avec un nitrile	10
Type 2 : Formation de tétrazole à partir d'amides	16
Type 3 : Formation de tétrazoles à partir de cétones	20
Type 4 : Formation de tétrazole à partir d'alcènes	22
Type 5: Formation de tétrazoles à partir d'imines d'hydrazines	23
1.6 Exemple de molécule naturelle.....	25

CHAPITRE 2

Découverte de la réaction de formation de tétrazole polycyclique	27
2.1 Historique de la découverte d'une nouvelle méthode de formation de tétrazoles	28
2.2 Nouvelle réaction de formation de tétrazoles oxabicycliques.....	33
2.3 Ouverture nucléophile de dioxanes et de dioxolanes : une introduction	35

Formation de cyanohydrines par substitution nucléophile sur des acétals	35
Ouverture nucléophile d'acétals cycliques et le problème de la sélectivité d'ouverture	38
2.4 Cycloaddition 1,3-dipolaire : Une brève introduction.....	43

CHAPITRE 3

Formation de tétrazole : Synthèse et études mécanistiques	45
3.1 Introduction	46
3.2 Formation des substrats pour l'analyse : Méthodes générales	49
3.3 Formation des intermédiaires réactionnels : Les cyanohydrines	51
3.4 Identification des cyanohydrines	54
3.5 Formation du tétrazole : La cycloaddition dipolaire	57
3.6 Réversibilité de l'addition du nitrile.....	58
3.7 Effet du solvant sur la réaction de formation de tétrazoles pour le substrat typique	59
La formation des cyanohydrines	60
La cycloaddition 1,3-dipolaire	65
3.8 Nucléophile	66
3.9 Variation des acides de Lewis pour la réaction impliquant le substrat typique	67
3.10 Champ d'action de la réaction	70
3.11 Formation d'un nouveau produit, une dihydro-oxazine	72
3.12 Le cas des anisoles : mécanisme de la réaction de formation de tétrazoles et de la dihydro-oxazine (214).....	76
Para-méthoxybenzylidène	79

3.13	Conclusion	83
------	------------------	----

CHAPITRE 4

Diversification des tétrazoles oxabicycliques 85

4.1	Introduction	86
4.2	Site A. Réaction au niveau de l'alcool primaire	86
4.3	Site B. Réaction au carbone benzylique	91
4.4	Site C. Réaction d'ouverture du bicyclic	93
4.5	Autres formes de diversification	97

CHAPITRE 5

Conclusions finales et perspectives 99

	Conclusions finales et perspectives	100
--	---	-----

CHAPITRE 6

Partie Expérimentale 101

6.1.	Notes générales	102
	Instrumentation	102
	Chromatographie	103
	Révélateurs	103
	A. Lumière ultraviolette (254 nm)	104
	B. Détection d'amines	104
	C. Détection des aldéhydes et des acétals	104
	Détection par oxydation au KMnO_4	104
	Solvants réactionnels	105
	Notes	105
6.2.	Protocoles expérimentaux	106

Composés connus	106
3-Azidopropane-1,2-diol (183)	106
(4S),(5S)-Bis(azidométhyl)-2,2-diméthyl[1,3]-dioxolane (251)	106
Méthode générale pour l'azidation des chlorodioxolanes.....	106
Méthode générale pour la formation des dioxolanes monosubstitués.	107
Méthode générale de formation de tétrazoles et d'isolation des sous-produits de la réaction.....	107
Conditions générales d'ouverture des tétrazoles oxabicycliques disubstitués	108
Méthode générale pour la formation des dioxolanes disubstitués.....	108
Caractérisations	109
4-Azidométhyl-2-phényl[1,3]-dioxolane (144a)	109
4-Azidométhyl-2-(2-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144b)	109
4-Azidométhyl-2-(3-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144c)	110
4-Azidométhyl-2-(4-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144d)	111
4-Azidométhyl-2-(3-nitrophényl)[1,3]-dioxolane (144e)	112
4-Azidométhyl-2-(4-nitrophényl)[1,3]-dioxolane (144f)	112
4-Azidométhyl-2-(2-méthoxyphényl)[1,3]-dioxolane (144g)	113
4-Azidométhyl-2-(3-méthoxyphényl) [1,3]-dioxolane (144h)	114
4-Azidométhyl-2-(4-méthoxyphényl) [1,3]-dioxolane (144i)	114
4-Azidométhyl-2-(3-bromophényl) [1,3]-dioxolane (144j)	115
4-Azidométhyl-2-(3-trifluorométhylphényl) [1,3]-dioxolane (144k)	116
3-(4-Azidométhyl [1,3]-dioxolan-2-yl)benzonnitrile (144l)	116
(8-Phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (145a)	117
(8-Phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (145a')	118
[8-(2-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145b)	118
[8-(3-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145c)	119

[8-(4-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145d)	120
[8-(3-Nitro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145e)	120
[8-(4-Nitro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145f)	121
[8-(3-Méthoxy-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145h)	122
[8-(3-Bromo-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145j)	122
[8-(3-Trifluorométhyl-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145k)	123
3-(6-Hydroxyméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonnitrile (145l)	124
(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)phénylacetonitrile (174a')	(pro-trans) 124
(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)phénylacétonitrile (174a)	(pro-cis) 125
(3-Azido-2-hydroxypropoxy)phénylacetonitrile (175a)	125
(3-Azido-2-hydroxypropoxy)phénylacetonitrile (175a')	126
4-Chlorométhyl-2-phényl[1,3]-dioxolane (181a)	126
4-Chlorométhyl-2-(2-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181b)	127
4-Chlorométhyl-2-(3-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181c)	127
4-Chlorométhyl-2-(4-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181d)	128
4-Azidométhyl-2,2-diméthyl [1,3]-dioxolane (191a)	129
2-Azidométhyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-décane (191b)	129
4-Azidométhyl-2-bromométhyl-2-méthyl[1,3]-dioxolane (191c)	130
4-Chlorométhyl-2,2-diméthyl [1,3]-dioxolane (191d)	130
2-(3-Azido-2-hydroxypropoxy)-2-méthylpropionitrile (192a)	131
2-(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)-2-méthylpropionitrile (193a)	131
(8,8-Diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (195a)	132
(5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl-spiro[5.5]undécane)méthanol (195b)	132
(8-Bromométhyl-8-méthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (majeur) (195c)	133

(8-Bromométhyl-8-méthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (mineur) (195c')	133
Acide acétique 2-azido-1-(cyanodiméthylméthoxyméthyl)éthyl ester (196)	134
Acide acétique 3-azido-2-(cyanodiméthylméthoxy)propyl ester (197)	134
Acide acétique 3-azido-2-(cyanophénylméthoxy)propyl ester (198a')	135
Acide acétique 3-azido-2-(cyanophénylméthoxy)propyl ester (198a)	135
Acide acétique 2-azido-1-(cyanophénylméthoxyméthyl)éthyl ester (199a')	136
Acide acétique 2-azido-1-(cyanophénylméthoxyméthyl)éthyl ester (199a)	136
5-Hydroxy-2-phényl-5,6-dihydro-4H-[1,3]-oxazin-3-ium; tétrafluoroborate (214a)	137
5-Hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]-oxazin-3-ium; tétrafluoroborate (214i)	138
Acide méthanesulfonic 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-ylméthyl ester (223)	138
6-(tert-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (229)	139
6-(tert-Butyldiphénylsilanyloxyméthyl)-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (229')	141
Acide acétique 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-ylméthyl ester (230)	142
Acide benzoïque 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-ylméthyl ester (231)	143
(8-Benzyl-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-yl)méthanol (232)	143
6-Benzylloxyméthyl-8,8-diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (233)	144
6-(tert-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-8-méthyl-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (238, 238')	145
3-[5-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)-tétrazol-1-yl]propénol (239a)	147
2-[1-(3-Benzylxypropényl)-1H-tétrazol-5-yl]propan-2-ol (242)	147
1-{1-[3-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)propényl]-1H-tétrazol-5-yl}-1-phényléthanol (243)	148

<i>2-(1H-Tétrazol-5-yl)propan-2-ol (244)</i>	148
<i>(2S)(6S)-2-Azido-1-(8,8-diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-yl)éthanol (252)</i>	149
<i>Acide 3-phénylpropionic-2-azidoéthyl ester (253)</i>	149
<i>Acide acétique 1-(2-azidoéthoxy)-3-phénylpropyl ester (254)</i>	150
<i>8-Phénéthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (256)</i>	151
<i>2-(2-Azidoéthoxy)-4-phénylbutyronitrile (257)</i>	152

CHAPITRE 7

Références	153
-------------------	------------

Liste des tableaux

Tableau 1: Premières cyclisations 1,3-dipolaires intermoléculaires par Carpenter	12
Tableau 2: Effet de la variation de l'acide de Lewis sur l'énergie de l'état de transition de la condensation intramoléculaire d'un azidure et d'un nitrile	16
Tableau 3: Ouverture d'acétals par substitution nucléophile d'un nitrile catalysée par un acide de Lewis par Utimoto et collaborateurs ..	35
Tableau 4: Formation de cyanohydrines par l'action de cyanure de triméthylsilane sur des acétals cycliques de cétones par Olah et collaborateurs	36
Tableau 5: Induction asymétrique [1,4] relative pour la réaction du TMSCN avec des acétals en présence de TMSOTf en quantité catalytique par Molander et collaborateur	37
Tableau 6: Diastéréosélectivités d'addition du TMSCN sur des aldéhydes dirigée par la complexation d'un éther en présence de TMSOTf: effet de la taille et de la nature de l'éther par Molander et collaborateur	38
Tableau 7: Étude de Corcoran sur les ouvertures d'acétals	40
Tableau 8: Effet du solvant sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de formation de tétrazoles	60
Tableau 9: Enthalpie complexation Solvant-BF ₃	64
Tableau 10: Effet de la variation du nucléophile sur la réaction de formation de tétrazoles	67
Tableau 11: Effets de l'acide de Lewis sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de formation de tétrazoles	68
Tableau 12: Variation du nombre d'équivalents de BF ₃ OEt ₂ lors de la réaction de formation de tétrazoles dans les conditions normales de réaction	68
Tableau 13: Champ d'action de la réaction de formation de tétrazoles	72
Tableau 14: Constantes d'équilibre pour la formation de carbocations benzyliques	81
Tableau 15: Produit formé selon le solvant utilisé	82

Liste des figures

Figure 1. Types de tétrazole les plus communs	2
Figure 2. Utilisation du tétrazole en tant qu'isostère	6
Figure 3. Exemple de tétrazoles utilisés comme isostères d'acides carboxyliques	6
Figure 4. Composé bioactif contenant un 1,5-tétrazole	7
Figure 5: Leptazol: Agent analeptique	8
Figure 6: Formation d'un inhibiteur enzymatique par "Click Chemistry"	13
Figure 7: Formation de tétrazoles utilisant des oximes.....	21
Figure 8: Produit naturel contenant un tétrazole: 6- azidotétrazolo[5,1a]phtalazine	25
Figure 9: Structure de la Malayamycine A et de son analogue N- Malayamycine A.....	28
Figure 10: Cristallographie des rayons-X du tétrazole tétracyclique (121)	30
Figure 11: Structure par cristallographie des rayons-X du premier tétrazole oxabicyclique (145a).....	34
Figure 12: Principe de Curtin-Hammett	49
Figure 13: Substrat typique	49
Figure 14: Structure générale des cyanohydrines	54
Figure 15: États de transition possibles impliquant deux équivalents d'acide de Lewis.....	69
Figure 16: Mode de complexation des acides de Lewis bidentates.....	70
Figure 17: Un substituant électroattracteur (SÉA) réduit la basicité du nitrile	71
Figure 18: Structure obtenue par diffraction des rayons-X de la dihydro- oxazine (214)	74
Figure 19: Potentiel de diversification du tétrazole oxabicyclique.....	86
Figure 20: Stabilisation d'une charge négative sur le site B	89
Figure 21: Recouvrement possible de la charge négative générée suite à un déprotonation en α du tétrazole	95
Figure 22: Structure Cristallographie des rayons-X d'un produit d'ouverture 239a	95

Liste des schémas

Schéma 1. Structures de résonance des tétrazoles complètement conjugués	3
Schéma 2. Tautomérisme entre le 1 <i>H</i> -tétrazole et le 2 <i>H</i> -tétrazole	3
Schéma 3: Équilibre entre le tétrazole et l'azidure d'imidoyle	4
Schéma 4: Constantes d'équilibre de quelques azido-hétérocycles	4
Schéma 5. Équilibre azidure d'imidoyle / tétrazole	5
Schéma 6: Utilisation d'arylsulfonyltétrazoles dans la synthèse de déoxyribooligonucléotides.....	8
Schéma 7: Mécanisme de formation d'oligoribonucléotides qui utilise le 1 <i>H</i> -tétrazole	9
Schéma 8: Principaux types de formation de tétrazoles disubstitués.....	10
Schéma 9: Premiers exemples de cyclisation intramoléculaire d'un groupement cyano avec un groupement azidure	11
Schéma 10: Cyclisations intramoléculaires de von Kereszty par Carpenter..	11
Schéma 11: Formation d'analogues d'acides aminés α par Sharpless	12
Schéma 12: Cyclisation intramoléculaire de Sharpless	13
Schéma 13: Premier résultat positif de Sharpless sur la formation de tétrazoles avec un cyanure peu activé.....	14
Schéma 14: Formation de tétrazoles "Click" de Sharpless.....	14
Schéma 15: Substitution aromatique sur les tétrazoles de Sharpless	14
Schéma 16: Intermédiaire réactionnel proposé par Noodleman et Sharpless	15
Schéma 17: Mécanisme de formation de tétrazole (Type 2)	17
Schéma 18: Formation d'isostère d'amide <i>cis</i> sur des dipeptides	17
Schéma 19: Formation de tétrazoles à partir d'hétérocycles	18
Schéma 20: Formation de tétrazoles à partir d'amide; une optimisation de la méthode	18
Schéma 21: Formation du 1 <i>H</i> -tétrazole dans le brevet original du Losartan (68)	19
Schéma 22: Formation de tétrazoles par utilisation d'imino-phosphoranes	19
Schéma 23: Schéma général de la réaction de formation de tétrazoles de type 3	20

Schéma 24: Formation d'un tétrazole par décomposition du diazidodiphénylméthane	21
Schéma 25: Formation du pentaméthylènetétrazole par McCombie et collaborateurs	21
Schéma 26: Formation d'amide versus formation de tétrazole par la méthode de type 3	22
Schéma 27: Mécanisme proposé pour la formation de tétrazole de type 4 ...	23
Schéma 28: Schéma général de la réaction de formation de tétrazoles de type 5	23
Schéma 29: Formation de tétrazole par diazotization d'oximes de benzhydrazine par Wieland.....	24
Schéma 30: Conversion d'un amidrazone à un tetrazole par Dupont.....	24
Schéma 31: Utilisation de l'acide nitreux pour la formation de tétrazoles par Sakakibara et collaborateurs.....	24
Schéma 32: Utilisation de l'acide nitreux pour la formation de tétrazoles par Lambert et collaborateurs	25
Schéma 33: Synthèse visionnaire du seul tétrazole naturel ayant jamais été isolé	26
Schéma 34: Une des deux approches rétrosynthétique pour la N-Malayamycine A.....	28
Schéma 35: Première partie de la synthèse de la N-Malayamycine A	29
Schéma 36: Formation du lien C-glycosyle	30
Schéma 37: Mécanisme proposé de formation du tétrazole tétracyclique.....	30
Schéma 38: Obtention d'un tétrazole à partir d'un azidofuranose triacétylé ..	31
Schéma 39: Formation de tétrazoles qui utilise un acide de Lewis à basse température.....	31
Schéma 40: Application de notre méthode de synthèse de tétrazole à plusieurs nouveaux substrats par Edgar Haak.....	32
Schéma 41: Formation de nouveaux tétrazoles oxabicycliques	33
Schéma 42: Formation d'oxodioxanes par hydrolyse de cyanohydrines par Olah et collaborateurs	36
Schéma 43: Régiochimie d'ouverture d'acétals	39
Schéma 44: États de transition proposés par Johnson qui expliquent la sélectivité d'addition nucléophile sur des dioxolanes de butane-2,3-diols C ₂ symétriques	40
Schéma 45: États de transition proposés qui expliquent la sélectivité d'addition nucléophile sur des dioxolanes de propane-1,2-diols ..	42

Schéma 46: Processus d'isomérisation des acétals cycliques	42
Schéma 47: Mécanisme d'isomérisation <i>syn-anti</i> des dioxolanes	43
Schéma 48: Mécanismes généraux proposés pour la cyclisation 1,3-dipolaire	44
Schéma 49: Réaction de formation du tétrazole oxabicyclique	46
Schéma 50: Formation de tétrazole par une réaction tandem.....	46
Schéma 51: Régiosélectivité de la complexation de l'acide de Lewis sur le dioxolane.....	47
Schéma 52: La formation de tétrazole oxabicyclique résulte de la cycloaddition 1,3-dipolaire de la cyanohydrine proximale	47
Schéma 53: La diastéréosélectivité de la réaction peut avoir deux sources selon que l'équilibre entre les cyanohydrines proximales est possible ou non.....	48
Schéma 54: Voies de synthèse pour les dioxolanes	50
Schéma 55: Formation de deux cyanohydrines distales et de deux cyanohydrines proximales.....	51
Schéma 56: Deux groupes peuvent stabiliser l'oxocarbénium	52
Schéma 57: États de transition pour la formation des cyanohydrines dans le cas d'une participation d'un groupe alkoxy	53
Schéma 58: États de transition pour la formation des cyanohydrines dans le cas d'une participation de l'azidure	53
Schéma 59: Identification des cyanohydrines, modèle simplifié.....	55
Schéma 60: Identification des cyanohydrines pour notre substrat typique	56
Schéma 61: États de transition pour les cycloadditions dipolaires	57
Schéma 62: Activation du nitrile par un acide de Lewis.....	58
Schéma 63: Effet de l'ajout de TMSCN sur la formation de tétrazoles à partir d'un mélange de cyanohydrines	59
Schéma 64: Isomérisation des cyanohydrines proximales <i>pro-cis</i> et <i>pro-trans</i>	61
Schéma 65: Isomérisation distal-proximal des cyanohydrines	62
Schéma 66: Complexation d'un acide de Lewis catalysant la formation de tétrazoles	66
Schéma 67: État de transition menant à la disproportion de l'acide de Lewis.....	69
Schéma 68: Formation de dihydro-oxazine et de dihydro-oxazole	73
Schéma 69: Formation de dihydro-oxazine par Aubé.....	74

Schéma 70: Formation de dihydro-oxazine à partir d'acétals	75
Schéma 71: Formation de tétrazole affectée par l'ordre d'addition.....	75
Schéma 72: Mécanisme général de la réaction de formation de tétrazoles et de dihydro-oxazine appliqué au <i>mé</i> ta-méthoxybenzylidène	77
Schéma 73: Mécanisme général de la réaction de formation de tétrazoles et de dihydro-oxazine appliqué au <i>para</i> -méthoxybenzylidène	80
Schéma 74: Méthanolyse des acétals	83
Schéma 75: Potentiel de diversification au niveau de l'alcool primaire (Site A)	87
Schéma 76: Protection de l'alcool primaire en conditions faiblement basiques	88
Schéma 77: Alkylation compétitive entre le site A et le site B	89
Schéma 78: Protection de l'alcool primaire par l'utilisation d'oxyde d'argent .	90
Schéma 79: Complexe tétrazole-argent observé par Popov	90
Schéma 80: Complexe tétrazole-argent proposé pour notre système.....	91
Schéma 81: Diversification par le choix de l'acétal initial.....	91
Schéma 82: Diversification par l'utilisation d'acétals dérivés de cétones.....	92
Schéma 83: Alkylation du site B sur un tétrazole protégé	92
Schéma 84: Inversion de la stéréochimie du tétrazole oxabicyclique lors d'une tentative de méthylation	93
Schéma 85: Mécanisme d'ouverture du tétrazole oxabicyclique	94
Schéma 86: Ouverture du tétrazole par l'action d'une base forte	94
Schéma 87: Réaction d'ouverture du tétrazole oxabicyclique	95
Schéma 88: La séquence alkylation-ouverture permet de transmettre la chiralité d'un centre à l'autre	96
Schéma 89: Formation de 1 <i>H</i> -tétrazole par déprotection d'un alcool allylique	96
Schéma 90: Séquence permettant l'obtention de 1 <i>H</i> -tétrazole α -chiral.....	96
Schéma 91: Formation d'un tétrazole à partir d'un azido-diol C ₂ symétrique.	97
Schéma 92: Formation d'un tétrazole à partir d'un azido-ester.....	97
Schéma 93: Diversification par l'utilisation de différents acétals.....	98

Liste des Graphiques

Graphique 1: Rendement pour la formation de tétrazoles en fonction de l'affinité du solvant pour l'acide de Lewis	64
---	----

Liste des abréviations

Ac	acétyle
AL	acide de Lewis
atm.	atmosphères
Bn	benzyle
Cbz	benzyloxycarbone
CCM	chromatographie sur couche mince
cat.	Catalytique
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DiBAI-H	hydrure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthyl sulphoxide
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
ee	excès énantiomérique
éq.	équivalents
ET	état de transition
GP	groupe partant
HPLC	chromatographie liquide de haute performance
HRMS	spectrométrie de masse de haute résolution
Imid.	imidazole

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
IR	infra-rouge
LiHMDS	amidure de bis(triméthylsilyle) lithié
M	molaire
p.f.	point de fusion
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
MeNO ₂	nitrométhane
mmol	millimoles
mol	moles
MS	spectrométrie de masse
Ms	méthanesulfonyle
n-Bu	n-butyle
Nu	nucléophile
Pd/C	palladium sur charbon
Ph	phényle
PTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
rd	ratio diastéréoisomérique
RMN	spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
SÉA	substituant électroattracteur
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
t.p.	température pièce
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle

TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonate
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle

Remerciements

Je voudrais remercier avant tout mon directeur de recherche le Prof. Stephen Hanessian pour m'avoir permis de travailler au sein de son groupe de recherche. L'expérience que j'ai acquise au 9^e étage me suivra toute ma vie de même que le souvenir de son enseignement et de sa passion pour la chimie. J'estime avoir grandi pendant ces années autant du point de vue chimique que du point de vue personnel; je lui en suis très reconnaissant.

Caféïnomaniaque depuis trois ans déjà et voilà que ma cafetière est échangée pour une autre. À l'époque je n'aurais su prévoir qu'au retour d'un certain pays (commençant par Bol et finissant par ivie) elle ferait partie de mon Âme. Pour tous ces cafés, son sourire, son intellect (et la correction de mon mémoire) merci Cœur.

Merci à Malken et Éric qui m'ont successivement "coachés" pendant mon premier deux ans de probation et à Simon avec qui il est bon de refaire le monde jusqu'à ce que le Karavan ferme.

Mon dernier remerciement va à mes parents. Ils étaient là, toujours. Ils m'ont laissé partir de la maison il y a dix ans et après dix-sept déménagements, je suis devenu chimiste. Qui aurait pu penser à ça? Je ne pense pas que j'aurais pu devenir le tiers de ce que je suis sans leur soutien. Merci.

Chapitre 1

Introduction aux tétrazoles

1.1 Introduction

Bien que les tétrazoles soient pratiquement absents dans la nature, leur utilisation s'est accrue au fil des ans. Jusqu'à récemment, les tétrazoles étaient pratiquement absents des livres de chimie hétérocyclique; ce n'est que dans les années 1970-80 que ce type de structure a refait surface et fait maintenant preuve d'un engouement certain, considérant le nombre de revues portant sur ce sujet¹. Le présent chapitre a pour objet de décrire cette fonctionnalité et de la mettre en contexte dans la chimie organique moderne ainsi que dans ses applications technologiques.

1.2 Les types de structure

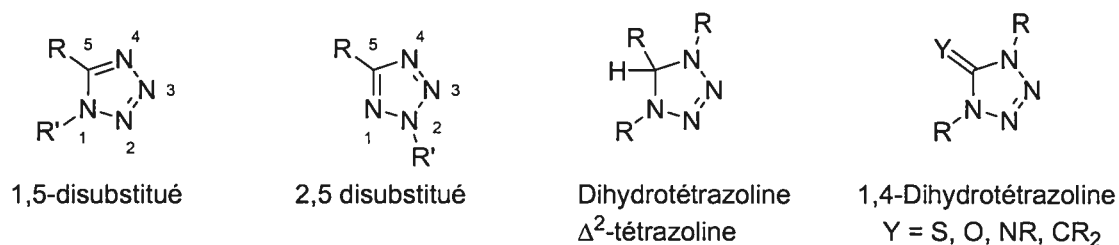


Figure 1. Types de tétrazole les plus communs

Les tétrazoles sont définis comme des cycles à cinq membres composés de quatre atomes d'azote et d'un de carbone. Les principaux arrangements sont décrits dans la Figure 1. On y dénote deux types principaux complètement conjugués soient les 1,5-disubstitués et les 2,5-disubstitués. Le Schéma 1 décrit les structures de résonance majoritaires qui sont impliquées dans ces deux derniers types d'hétérocycles. D'autres types de tétrazoles dit non-conjugués existent; on remarque les deux formes les plus communes à la Figure 1. Ces derniers ne seront pas traités dans cet ouvrage.

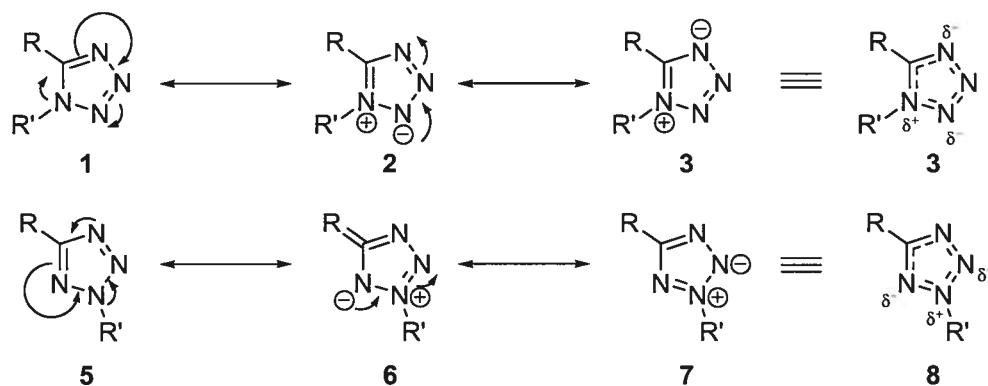


Schéma 1. Structures de résonance des tétrazoles complètement conjugués

Dans le cas où $R' = H$ on remarque deux formes prédominantes, la $1H$ (**9**) et la $2H$ (**11**) (Schéma 2). Des calculs *ab initio*² démontrent que la forme plus polaire $1H$ (**9**) serait prédominante dans des solutions polaires alors que la forme $2H$ (**11**) coexisterait en parts égales avec la $1H$ (**9**) en solution non-polaire. Ainsi, des études RMN de l'azote 15 ³ ainsi que de carbone 13 ⁴ tendent effectivement à démontrer que, dans des solvants polaires, la forme $1H$ (**9**) prédomine (Schéma 2).

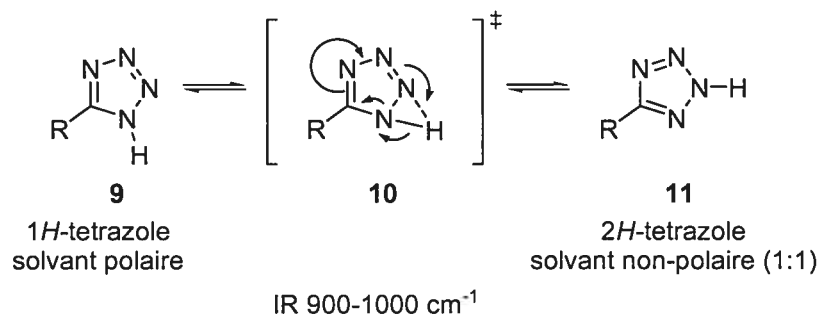


Schéma 2. Tautomérisme entre le $1H$ -tétrazole et le $2H$ -tétrazole

1.3 Isomérisation Azido-Tetrazolo

Il est possible de retrouver les tétrazoles 1,5-disubstitués sous deux formes tautomériques en équilibre⁵ : la forme cyclique « tétrazole » (**12**) et la forme ouverte « azidure d'imidoyl » (**13**) (Schéma 3).

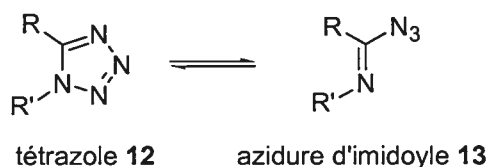


Schéma 3: Équilibre entre le tétrazole et l'azidure d'imidoyle

Bien que dans la majorité des cas, la forme cyclique prédomine, certains substrats préfèrent rester sous forme ouverte. La densité électronique de la partie imine influence grandement cet équilibre. Dans le cas où l'imine est contenue dans un hétérocycle, plus la densité électronique est grande sur la partie « imine », plus la forme tétrazole sera favorisée; si la charge liée à cet azote peut être « délocalisée » sur d'autres azotes en position *mé*ta, la forme azidure d'imidoyle sera favorisée. En d'autres mots, plus le potentiel électrodonneur de l'hétérocycle est grand plus le nouveau lien N-N sera riche et, par conséquent, plus la forme tétrazole sera stable. Quelques exemples suivent dans le Schéma 4.

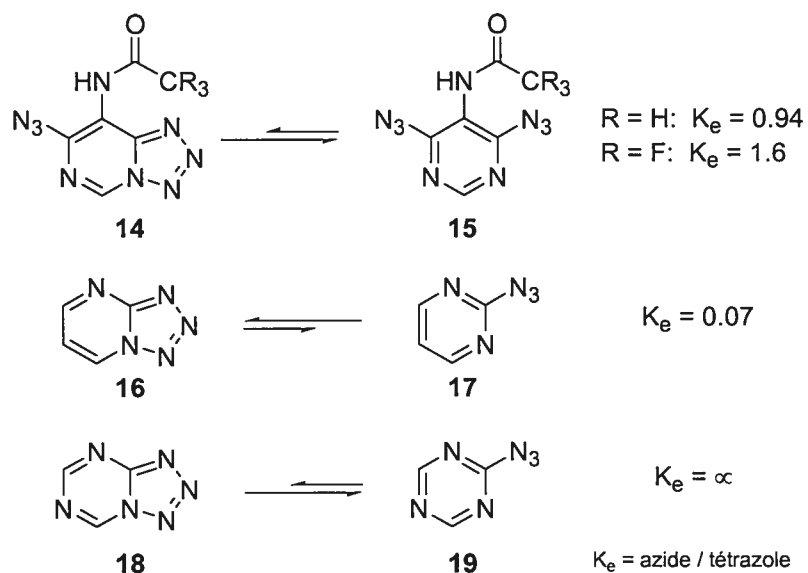


Schéma 4: Constantes d'équilibre de quelques azido-hétérocycles

De manière plus générale, la présence d'un substituant électroattracteur sur l'azote de l'imine (R_2) tend à favoriser la forme ouverte⁶ (Schéma 5). Il est important de remarquer que la majorité des azidures d'imidoyle connus sont

des azidures hétéroaromatiques; l'azote d'un cycle aromatique est généralement plus pauvre que l'azote d'une imine acyclique.

Dans un autre ordre d'idée, on remarque que les azidures d'imidoyle peuvent adopter deux conformations (Schéma 5). L'azidure d'imidoyle doit être isomérisé vers le produit *trans* afin de pouvoir cycliser⁷. Ainsi un grand nombre d'azidures d'imidoyle contenant des groupements riches s'isomérisent difficilement et préfèrent rester sous forme ouverte⁸. Seuls les substrats dont les substituants abaissent la barrière d'activation peuvent s'isomériser et ce uniquement à haute température. La stabilité thermique de ces substrats est, par conséquent, mise à rude épreuve lors de cette isomérisation⁹.

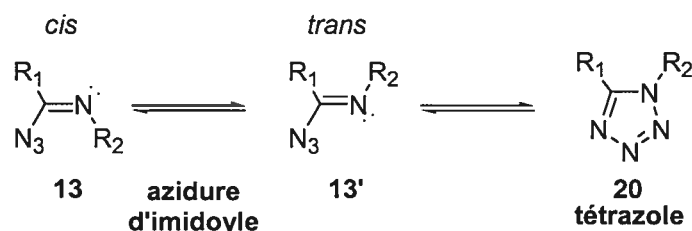


Schéma 5. Équilibre azidure d'imidoyle / tétrazole

La différenciation de l'azidure d'imidoyle et du tétrazole peut sembler problématique, mais une simple analyse du spectre infrarouge peut nous permettre de déterminer la présence d'un azidure d'imidoyle par la fréquence typique de l'azidure à 2100 cm⁻¹.

1.4 Utilisation des tétrazoles en chimie organique

Utilisation en chimie médicinale

Le tétrazole ne possède pas d'activité pharmacologique connue. Néanmoins, les tétrazoles sont utilisés comme isostères puisqu'ils sont stables métaboliquement^{10,11}. En général ils sont utilisés comme isostères d'acide carboxylique^{12,13} (Figure 2).

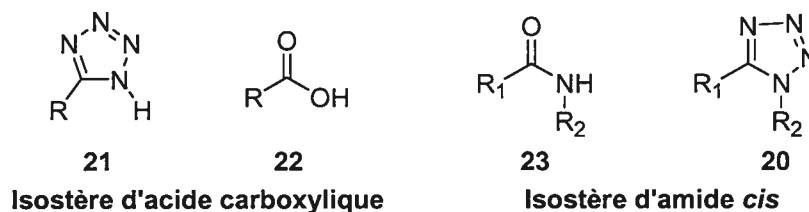


Figure 2. Utilisation du tétrazole en tant qu'isostère

En effet, le tétrazole occupe un espace similaire à celui de l'acide carboxylique et le pKa des deux fonctions se situe dans la même fourchette (pKa = 3-5). Des analogues d'acides aminés où la fonction acide carboxylique a été échangée par un tétrazole ont été développés initialement par Herbst et collaborateur¹⁴.

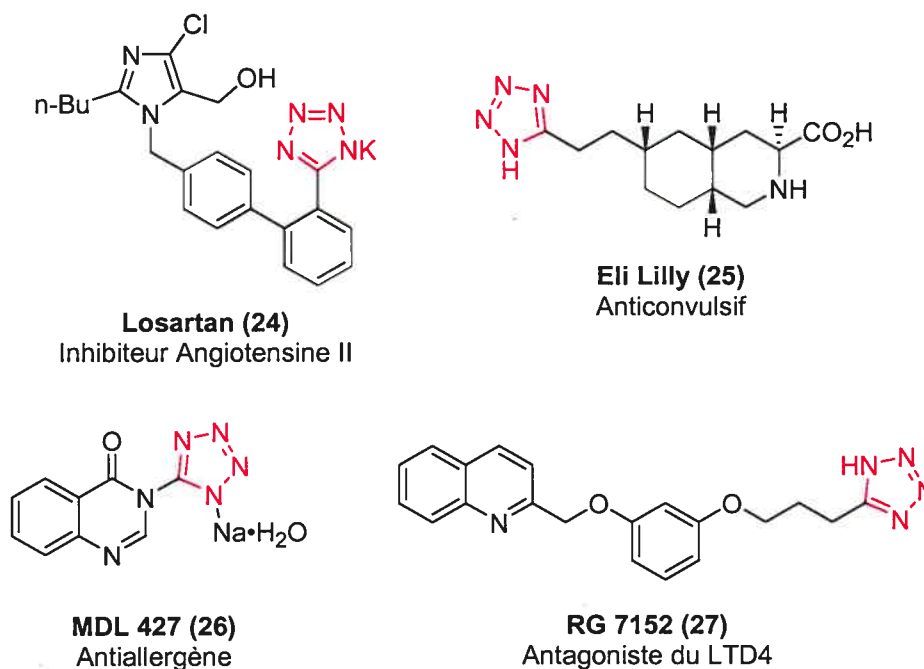


Figure 3. Exemple de tétrazoles utilisés comme isostères d'acides carboxyliques

On remarque à la Figure 3 une série de composés biologiquement actifs qui contiennent des tétrazoles mimant des carboxylates ou des acides carboxyliques. Losartan (**24**) (CozaarTM), un inhibiteur de l'angiotensine II non peptidique, est utilisé dans le traitement de l'hypertension. Il fut le premier médicament efficace de cette classe disponible oralement¹⁵ et il est actuellement disponible sous prescription.

Les tétrazoles peuvent aussi être utilisés en tant qu'isostères d'amides *cis*¹⁶ (Figure 2). Marshall et collaborateurs¹⁷ ont démontré clairement que 88% des conformations qu'un amide *cis* peut adopter sont accessibles lorsque l'amide est remplacé par un tétrazole. Considérant la stabilité des tétrazoles, il est intéressant de remarquer qu'il est possible de conserver les propriétés stériques d'une fonction amide tout en accroissant la stabilité de la molécule envers l'hydrolyse et les mécanismes de dégradation enzymatiques. L'introduction du tétrazole comme isostère d'amide *cis* dans des dipeptides fut proposée par Marshall et collaborateurs en 1981¹⁸. Les premiers efforts de synthèse par Johnson et collaborateur¹⁹ menaient à la racémisation des centres en α du tétrazole. Marshall et collaborateur sont parvenu à synthétiser ses dipeptides sans racémisation un peu plus tard^{17,20} (*Vide infra*, Schéma 18).

Bien que les tétrazoles disubstitués soient encore peu utilisés dans l'industrie pharmaceutique, on dénote de plus en plus de composés actifs contenant cette fonction. Notons à la Figure 4, le Cilostazol (**28**)²¹, un anti-inflammatoire utilisé principalement dans le traitement de la claudication intermittente²².

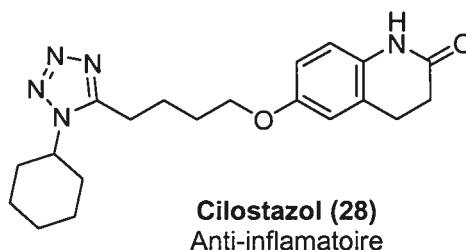
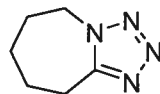


Figure 4. Composé bioactif contenant un 1,5-tétrazole

Le tétrazole disubstitué non-peptidique est relativement peu polaire; ceci lui permet de passer la barrière hémato-encéphalique et ainsi d'être actif au niveau du système nerveux central. Plusieurs substances psycho-actives contiennent des tétrazoles²³. La plus connue est sans aucun doute le Leptazol (pentaméthylentétrazole (**29**), Figure 5) synthétisé pour la première fois en 1924 par Schmidt²⁴ (*Vide infra*, Schéma 25). Il est hautement actif

dans le système nerveux, d'où le nombre impressionnant d'articles dont il est le sujet²⁵.



Leptazol (29)
(Pentaméthylène-tétrazole)

Figure 5: Leptazol: Agent analeptique

Bref, les caractéristiques du cycle tétrazole lui permettent de se tailler une place dans plusieurs programmes de recherche. Des composés contenant des tétrazoles sont actifs, entre autres, contre l'hypertension²⁶, comme anti-allergène²⁷, antibiotique²⁸, antituberculeux²⁹, anti-ulcéreux³⁰ et anti-inflammatoire³¹.

Utilisation en synthèse organique

L'utilisation du tétrazole en chimie organique est très limitée. Une des utilisations les plus courantes est sans nul doute l'utilisation des arylsulfonyltétrazoles (**32**). Ils sont utilisés en tant qu'agents de condensation dans la synthèse de séquences définies de déoxyriboooligonucléotides (**33**)^{32,33,34,35} (Schéma 6).

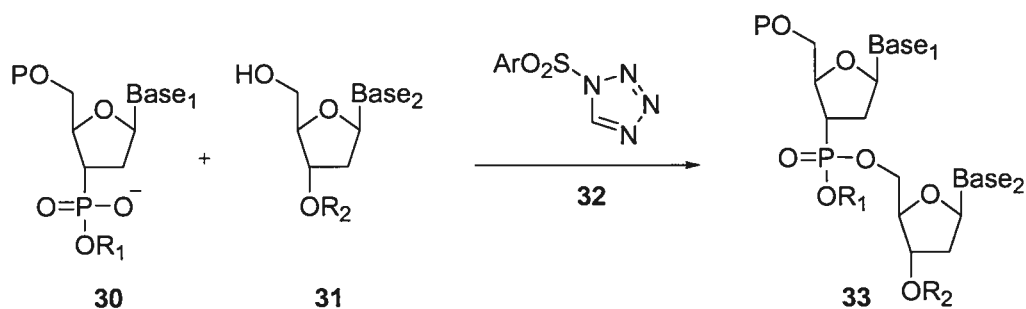


Schéma 6: Utilisation d'arylsulfonyltétrazoles dans la synthèse de déoxyriboooligonucléotides

Dans le même domaine, le 1*H*-tétrazole (**36**) est utilisé lors du couplage de ribonucléotides et de phosphoramidites pour la synthèse d'oligoribonucléotides. Le mécanisme est présenté au Schéma 7^{36,37,38}.

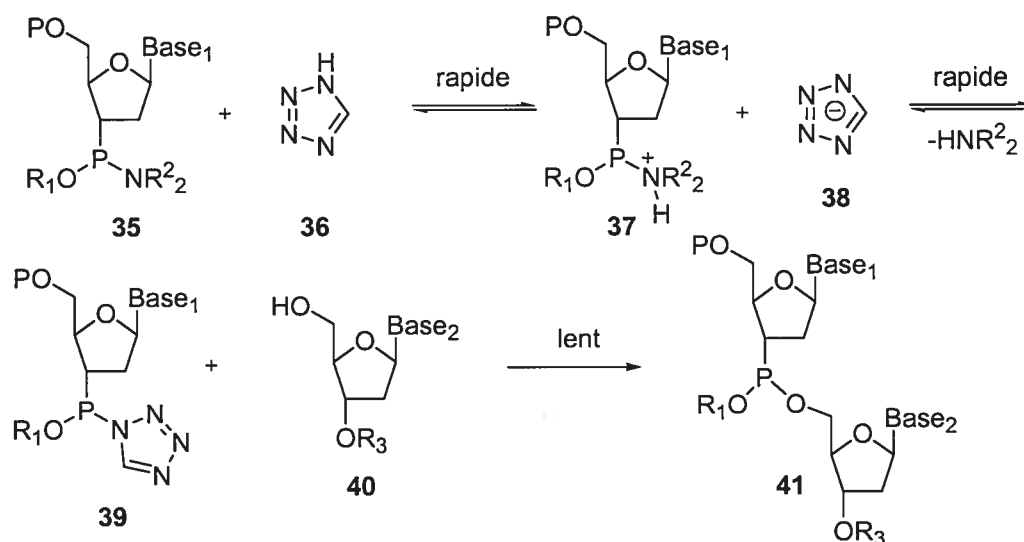


Schéma 7: Mécanisme de formation d'oligoribonucléotides qui utilise le 1H-tétrazole

1.5 Principales méthodes de synthèse

La préparation de tétrazoles a été décrite pour la première fois en 1885 par Bladin³⁹. Depuis cette époque, plusieurs méthodes ont vu le jour afin de former cette fonctionnalité. Afin de donner une direction au présent ouvrage, nous nous concentrerons sur la synthèse de tétrazoles dialkylés, laissant de côté les 1H-tétrazoles. Plusieurs méthodes générales sont disponibles afin d'accéder aux tétrazoles disubstitués (Schéma 8).

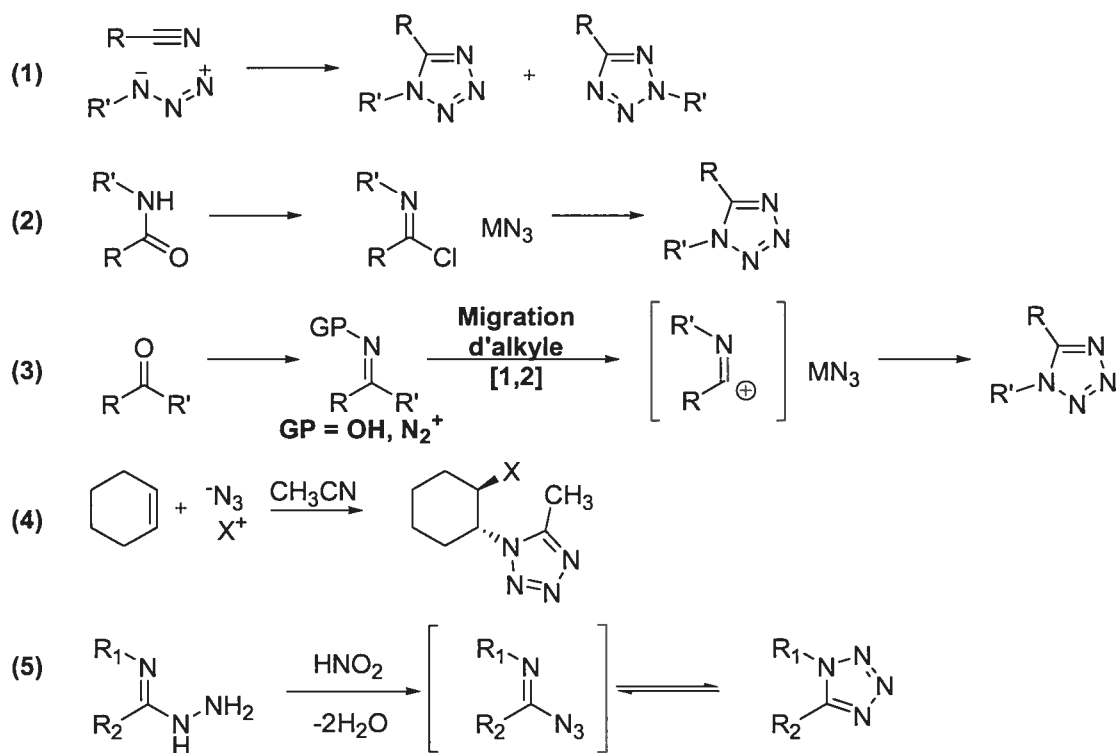


Schéma 8: Principaux types de formation de tétrazoles disubstitués

Type 1 : Formation de tétrazole par condensation d'un azidure avec un nitrile

Le premier type consiste à condenser un azidure avec un nitrile où R et R' sont des carbones. Ce type de cyclisation est apparu au milieu du siècle dernier avec les travaux de von Kereszty et collaborateur⁴⁰ et, un peu plus tard, ceux de Smith et collaborateurs⁴¹ (Schéma 9). Notons que cette réaction peut être faite de manière intramoléculaire ou intermoléculaire.

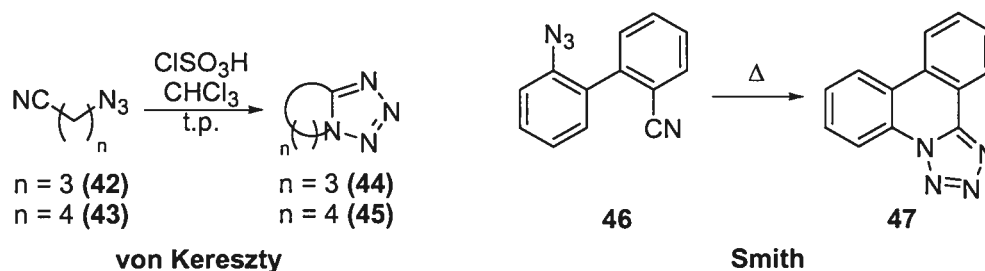


Schéma 9: Premiers exemples de cyclisation intramoléculaire d'un groupement cyano avec un groupement azidure

Les deux premières réactions de formation de tétrazoles de type 1 qui ont été découvertes sont illustrées au Schéma 9. Ces réactions sont intramoléculaires. La baisse d'entropie liée à la proximité des deux parties réactives explique leur grande réactivité. La réaction intermoléculaire de ce type ne fait son apparition que trois ans plus tard avec les travaux de Carpenter⁴². Il a reproduit, dans un premier temps, les travaux de von Kereszty et collaborateur (Schéma 10) et a confirmé que seules les cyclisations formant des bicycles 5,5 ou 5,6 sont permises à cause de facteurs entropiques. Il a démontré dans le même article que les cyclisations intermoléculaires sont possibles seulement lorsque que le groupement cyanure est activé par un groupement fortement électroattracteur (dans son cas des alkyles polyhalogénés) (Tableau 1).

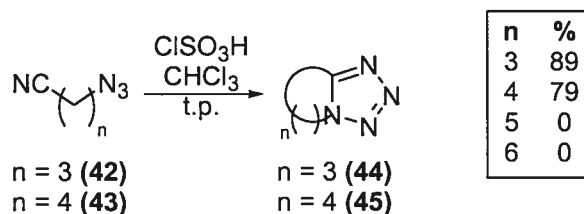


Schéma 10: Cyclisations intramoléculaires de von Kereszty par Carpenter

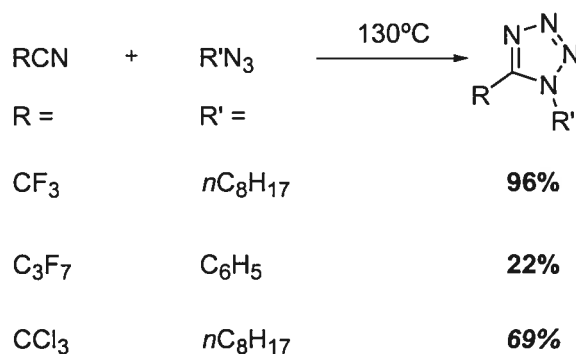


Tableau 1: Premières cyclisations 1,3-dipolaires intermoléculaires par Carpenter

Au fil des ans, quelques exemples de cyclisations intermoléculaires ont fait leur apparition, mais, dans tous les cas, des nitriles hautement activés sont utilisés^{43,44,45}. Les cas intramoléculaires quant à eux sont beaucoup plus nombreux^{46,47,48,49}.

En 2001, Sharpless et collaborateurs ont décrit une méthode d'accès aux 1*H*-tétrazoles catalysée par le zinc (II) dans l'eau⁵⁰. Plus tard, ils ont appliqué cette méthode à la synthèse d'acides aminés alpha (**49**)⁵¹ (Schéma 11).

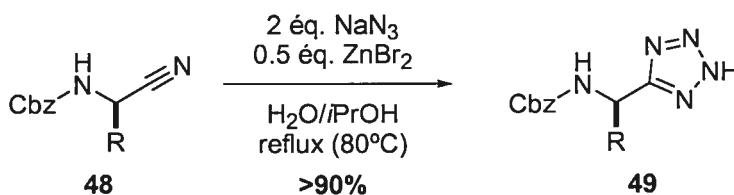


Schéma 11: Formation d'analogues d'acides aminés α par Sharpless

Dans une seconde publication⁵² (Schéma 12), il a décrit une méthode de cyclisation 1,3-dipolaire intramoléculaire thermique sans catalyseur où $Z = \text{O}, \text{N}, \text{S}$. Il a appliqué sa méthode à une grande variété de substrats et démontre que la présence de groupements électroattracteurs sur l'hétéroatome favorise la réaction. Cette réaction se fait en l'absence de catalyseur. La réactivité peut entre autres être expliquée par la diminution de l'entropie (effet de proximité) ainsi que par une température de réaction élevée. Il a confirmé les propos de Carpenter et collaborateur⁴² et von Kereszty et collaborateurs⁴⁰ au fait que les cyclisations formant des bicycles vont favoriser exclusivement les systèmes 5,5 ou 5,6.

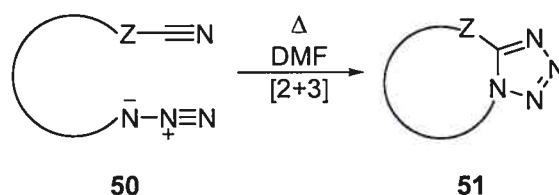


Schéma 12: Cyclisation intramoléculaire de Sharpless

Le développement par Sharpless et collaborateurs⁵³ de la "Click chemistry" utilisant une réaction de formation de triazole extrêmement douce⁵⁴ l'a poussé à investiguer la formation intermoléculaire de tétrazoles.

La "Click chemistry" est basée sur la liaison de deux molécules dans une cavité enzymatique. Un des meilleurs exemples est sans aucun doute la cyclisation 1,3-dipolaire d'un alcyne avec un azidure formant des triazoles (Figure 6). Comme ces cyclisations intermoléculaires peuvent être faites à température pièce en conditions très douces, il est possible d'effectuer ce genre de réaction à l'intérieur même d'enzymes. En mettant en présence une série d'azidures ainsi qu'une série d'alcynes avec une enzyme comportant un site de liaison, l'enzyme catalyse la formation du couple azidure-alcyne qui sied le mieux à ce site.

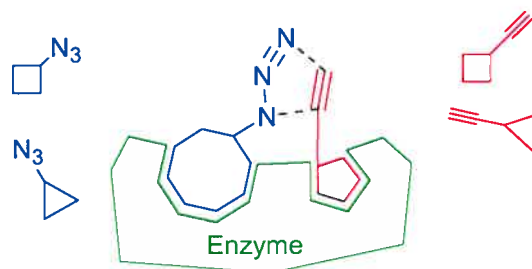


Figure 6: Formation d'un inhibiteur enzymatique par "Click Chemistry"

Sharpless et collaborateurs tentent de trouver des conditions permettant d'effectuer des cyclisations intermoléculaires formant des tétrazoles applicables à la "Click Chemistry"^{55,56}. Tous les essais sur des cyanures inactivés se sont avérés vains hormis la réaction avec des thiocyanates, qui a conduit à un faible rendement de tétrazole (Schéma 13). Or, cette réaction de même que toutes celles qu'il a par la suite développées sont faites à haute

température. La formation de tétrazole à l'intérieur d'enzymes est par conséquent impossible.

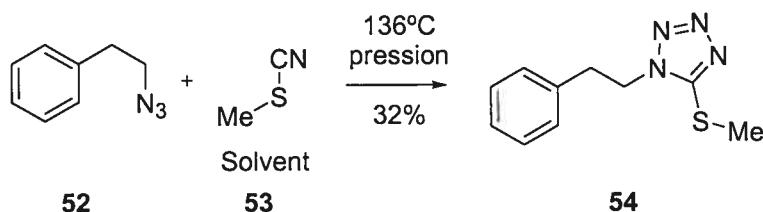


Schéma 13: Premier résultat positif de Sharpless sur la formation de tétrazoles avec un cyanure peu activé

Fort de ce résultat positif, l'étape logique était d'augmenter le pouvoir électroattracteur de ce soufre en augmentant son degré d'oxydation. L'utilisation du cyanure de *p*-toluènesulfonyle (56) s'est avéré le point tournant de la recherche alors qu'il a obtenu des rendements pratiquement quantitatifs sur une grande variété de substrats aliphatiques (Schéma 14). Les rendements chutent, cependant, lorsque l'azidure est aromatique ou fortement encombré. L'utilisation d'un dérivé tosyle lors de la cycloaddition permet la substitution aromatique au niveau du carbone du tétrazole (Schéma 15).

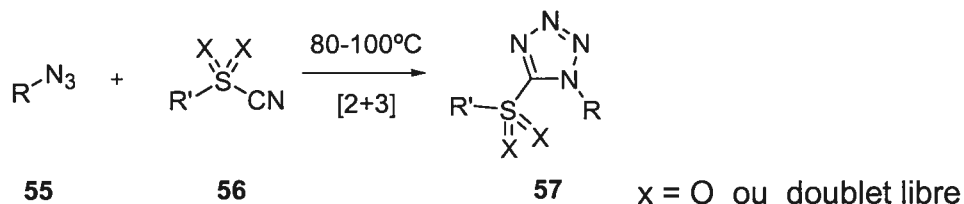


Schéma 14: Formation de tétrazoles "Click" de Sharpless

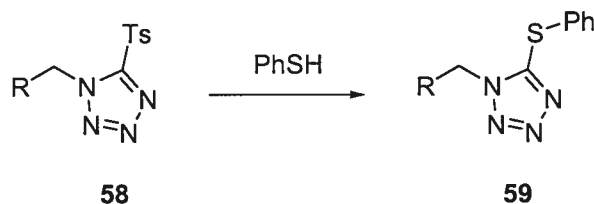


Schéma 15: Substitution aromatique sur les tétrazoles de Sharpless

Bien que la réaction soit très efficace, elle s'effectue à haute température. L'application de cette dernière dans le cadre de la "Click Chemistry" est donc impossible : les enzymes impliquées se dénatureraient.

Suite à ces études, Noodleman et Sharpless^{57,58} étudient le mécanisme de la réaction de formation de tétrazole par cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire. Avec la « théorie de fonctionnelle de densité »* utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP, ils proposent la formation d'un intermédiaire azidure d'imidoyle catalysée par la complexation d'un acide de Lewis sur le nitrile (Schéma 16). Il s'avère cependant que cet intermédiaire est valide seulement dans le cas où un azidure inorganique est utilisé, soit pour la formation de 1*H*-tétrazoles intermoléculaires (Schéma 11).

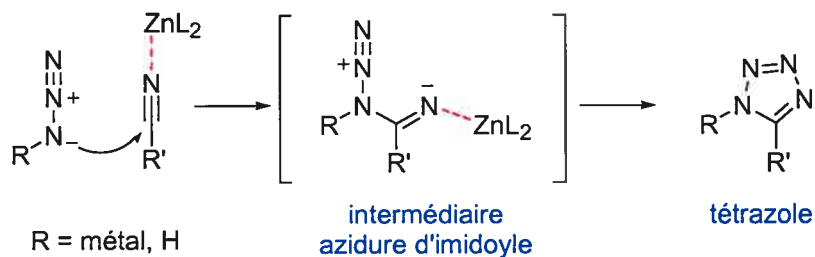
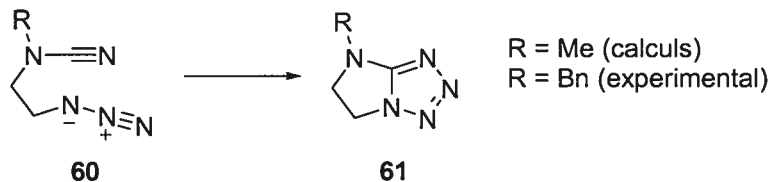


Schéma 16: Intermédiaire réactionnel proposé par Noodleman et Sharpless

La formation de tétrazole disubstitués intramoléculaire se ferait par un processus concerté, une cycloaddition 1,3-dipolaire. Or, dans ce cas aussi, l'activation du nitrile par l'acide de Lewis abaisse l'énergie de l'état de transition de la cycloaddition même dans les cas où le nitrile et l'azidure sont tous deux organiques. De même Sharpless et collaborateurs ont démontré que plus l'acide de Lewis est fort, plus la réaction procède rapidement (Tableau 2).

* Traduction française de « density functional theory »



Acide de Lewis	Température (°C)	Demi-vie (h)	ΔG^\ddagger (kcal/mol) experimental	ΔH^\ddagger (kcal/mol) calculé
aucun	140	24	35.2	31.6
ZnBr ₂	75	18	29.3	26.3
AlCl ₃	23	24	25.0	19.1

Tableau 2: Effet de la variation de l'acide de Lewis sur l'énergie de l'état de transition de la condensation intramoléculaire d'un azidure et d'un nitrile

Dans un dernier article, Noodleman et collaborateurs⁵⁹ ont étudié plus en détails la formation de tétrazole non-catalysée intramoléculaire. Ils ont conclu que la formation de tétrazole est affectée par la solvation du produit final et par l'entropie du système. Ils ont démontré que ces facteurs jouent un rôle tout aussi important que l'effet électroattracteur de l'atome auquel le nitrile est lié (l'azote dans le Tableau 2).

Type 2 : Formation de tétrazole à partir d'amides

Contrairement au type 1, la réaction de type 2 passe clairement par un intermédiaire azidure d'imidoyle (Schéma 17). Habituellement, cet intermédiaire provient d'un halogénure d'imidoyle mais il peut aussi être un halogénure d'hétérocycle comme nous le verrons plus loin. Cet intermédiaire azidure d'imidoyle a déjà été proposé par Sharpless et collaborateurs dans le cadre de cyclisation 1,3-dipolaire formant de 1*H*-tétrazoles (Type 1). Or, la réaction de type 2 forme directement l'intermédiaire azidure d'imidoyle qui se réarrange pour former le tétrazole (Schéma 16).

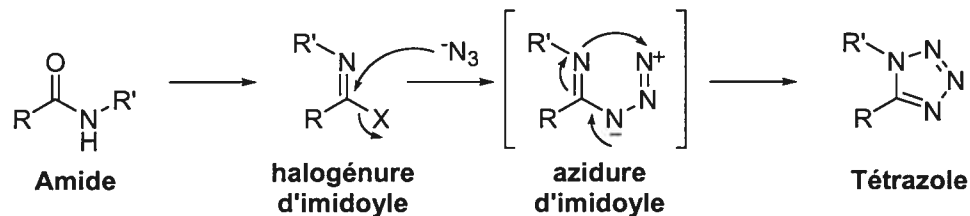


Schéma 17: Mécanisme de formation de tétrazole (Type 2)

Cette méthode de synthèse de tétrazole est une des plus anciennes⁶⁰ et une des plus utilisées de nos jours⁴. Elle forme l'halogénure d'imidoyloxyde à partir d'un amide puis fait réagir ce premier avec une source d'azidure soit un sel ou l'acide. Habituellement cet halogénure est obtenu à partir de la réaction de l'amide avec le pentachlorure de phosphore (PCl₅), l'oxyde de trichlorure de phosphore (OPCl₃) ou le chlorure de thionyle (SOCl₂).

Puisque la méthode utilise des amides comme précurseurs de tétrazoles, il va de soi que la méthode de type 2 est la meilleure façon de former des dipeptides contenant des tétrazoles. Marshall et collaborateurs ont donc utilisé cette méthode afin d'évaluer le potentiel des tétrazoles en tant d'isostère d'amide¹⁷ (Schéma 18). Cette méthode est très efficace quant à l'obtention de tétrazoles 1,5-disubstitués puisqu'elle utilise des amides comme produit de départ^{61,62,63}.

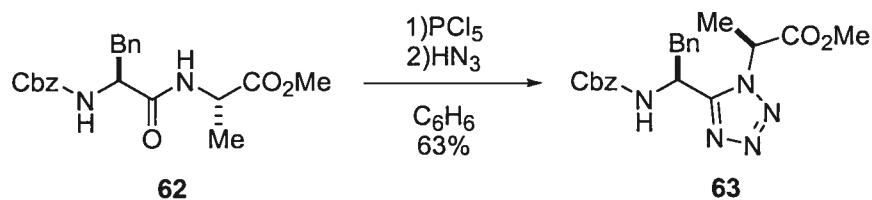


Schéma 18: Formation d'isostère d'amide *cis* sur des dipeptides

Il est possible d'étendre cette méthode aux hétérocycles tels que la pyridine⁶⁴ et les quinolines⁶⁵ lorsque ces dernières possèdent un chlore en α de l'azote de l'hétérocycle (Schéma 19). Comme les hétérocycles halogénés sont particulièrement abondants commercialement et faciles à synthétiser, la présence de leurs dérivés tétrazolés est prépondérante dans la littérature. Il faut, par contre, être conscient de la possibilité d'isomérisation vers l'azidure

d'imidoyle (Schéma 4) qui est commune sur ce type de substrat. Puisque les réactifs de phosphore utilisés sont très puissants, une méthode plus douce a été développée dans le cadre de l'optimisation de la synthèse du Losartan (**68**)⁶⁶ (Schéma 20).

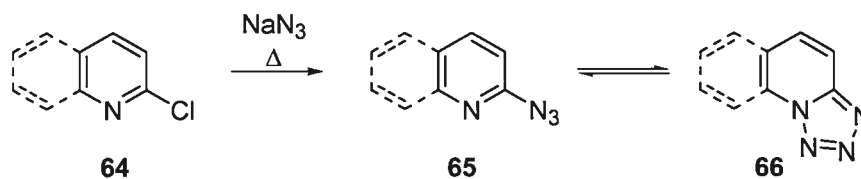


Schéma 19: Formation de tétrazoles à partir d'hétérocycles

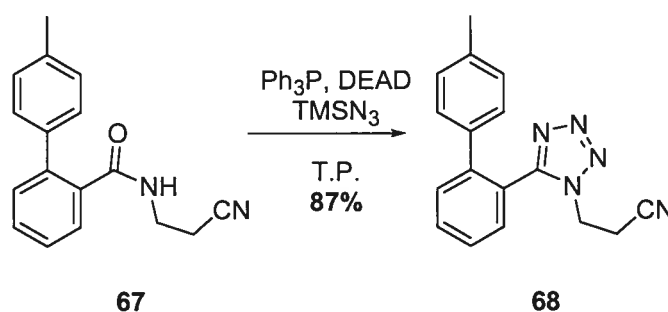


Schéma 20: Formation de tétrazoles à partir d'amide; une optimisation de la méthode

La formation du tétrazole dans la molécule de Losartan (**68**) générerait un rendement de 33% seulement dans le brevet original⁶⁷ (Schéma 21). La position *ortho* encombrée du nitrile (**69**) est sans aucun doute la source majeure du faible rendement de la réaction. L'optimisation de la réaction était d'autant plus nécessaire que les études calorimétriques dénotaient la formation concurrentielle de produits volatiles, possiblement de l'azote gazeux ou de l'acide hydrazoïque. L'utilisation de haute température liée à la formation du tétrazole serait donc potentiellement dangereuse dans le cadre d'une synthèse industrielle.

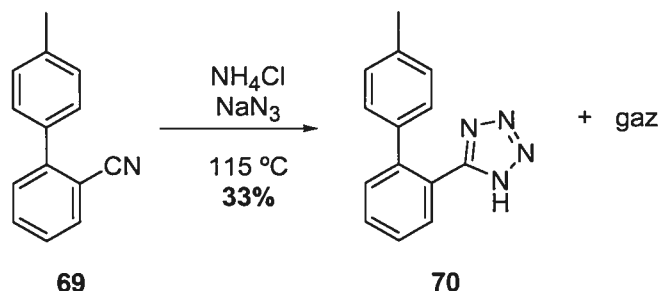


Schéma 21: Formation du 1H-tétrazole dans le brevet original du Losartan (68)

S'inspirant d'une méthode d'accès simple et efficace aux chlorures d'imidoyle développée par Appel⁶⁸ utilisant la triphénylphosphine et le tétrachlorure de carbone, Dupont a développé une nouvelle méthode douce d'accès, en une étape, de tétrazoles 1,5-dialkylés (**75**) (Schéma 20). Les auteurs créent directement l'azidure d'imidoyle en utilisant l'azidure de triméthylsilyle et un activateur. Malgré des rendements élevés pour certains substrats, la méthode n'est pas tellement générale et génère, dans la plupart des cas, de faibles rendements.

Une autre méthodologie d'accès aux tétrazoles utilise les iminophosphoranes (**71**) pour former l'azidure d'imidoyle (**74**). Développée par Stroh et Zbiral⁶⁹ en 1969, cette méthode reste inutilisée jusqu'à présent (Schéma 22).

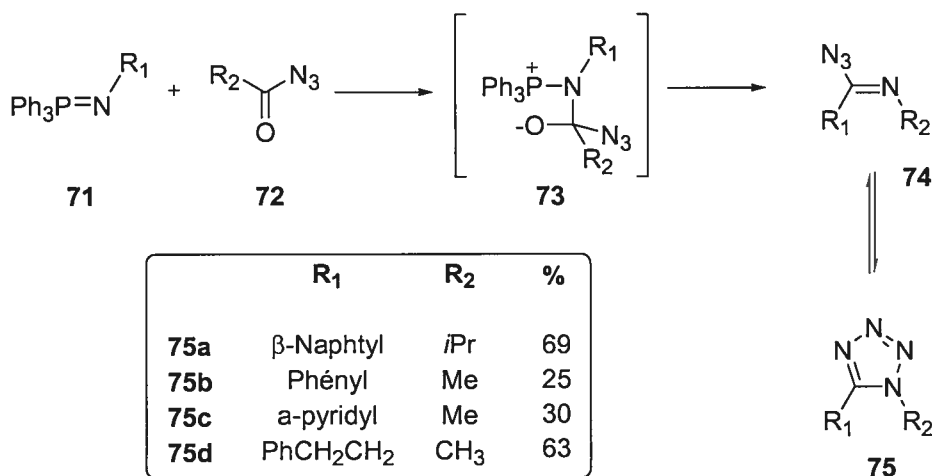


Schéma 22: Formation de tétrazoles par utilisation d'imino-phosphoranes

Type 3 : Formation de tétrazoles à partir de cétones

La méthode de type 3 est très analogue à la méthode de type 2 hormis qu'elle comprend une migration d'alkyle (Schéma 23). Puisque ce type de réarrangement implique le passage par une espèce électrophile, la présence d'acide hydrazoïque ou d'un sel d'azidure peut engendrer la formation d'azidure d'imidoyle et donc de tétrazole. Deux types de réarrangements peuvent être appliqués pour la synthèse de tétrazole, soit le réarrangement de Beckmann^{70,71,72} et le réarrangement de Schmidt^{73,74,75}. Bien sûr, ces réarrangements sont problématiques dans les cas où la migration est non-sélective entre R ou R' (Schéma 23). Il y a donc deux grandes familles de réactions qui utilisent une migration d'alkyle afin d'accéder aux azidures d'imidoyle: celle utilisant les dérivés d'hydroxylamine et celle utilisant l'acide hydrazoïque.

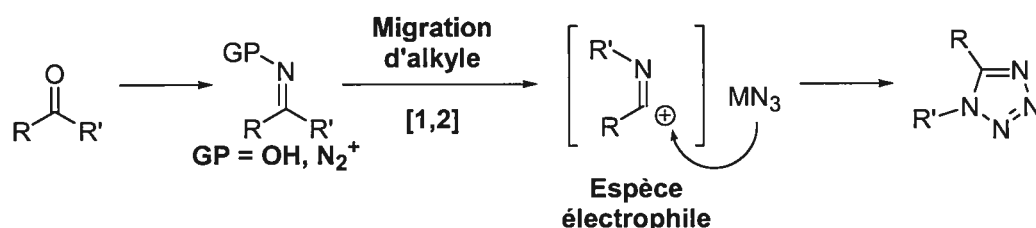


Schéma 23: Schéma général de la réaction de formation de tétrazoles de type 3

La formation de tétrazoles à partir d'oximes date des années 1920 avec la publication d'un brevet de Boehringer⁷⁶ où il utilise des esters (sulfoniques, et phosphoriques) d'oximes. L'accès aux esters d'oximes résulte de la condensation d'une cétone avec de l'hydroxylamine en conditions aqueuses acides suivie d'une estérification. En 1950 Herbst et collaborateurs^{77,78} ont effectué la réaction directement en utilisant l'acide chlorosulfinique (Figure 7). Par conséquent, une grande gamme de substrats s'ouvre à la synthèse de tétrazole^{79,80}. La méthode a été utilisée maintes fois dans le passé à cause de l'accessibilité et de la diversité des produits de départ possibles (cétones). Cette méthode a particulièrement été exploitée pour la synthèse d'analogues de stéroïdes⁸¹.

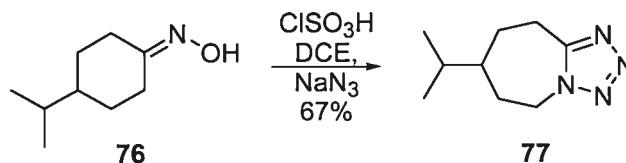


Figure 7: Formation de tétrazoles utilisant des oximes

L'utilisation d'acide hydrazoïque est encore plus ancienne puisqu'en 1909 Schroeter⁸² a observé que le diazidodiphénylméthane (**79**) se décompose pour former le 1,5-diphényltétrazole (**80**) (Schéma 24).

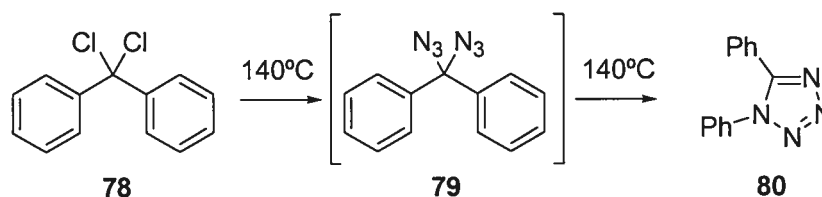


Schéma 24: Formation d'un tétrazole par décomposition du diazidodiphénylméthane

Plus tard, en 1945, McCombie et collaborateurs⁸³ ont synthétisé le Leptazol (**29**) (Schéma 25, Figure 5) :

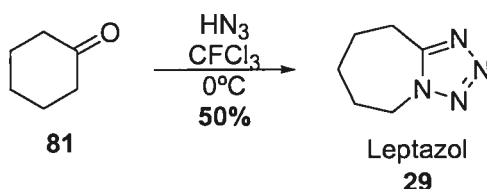


Schéma 25: Formation du pentaméthylénététrazole par McCombie et collaborateurs

Des amines sont, par contre, souvent générées avec cette méthode (**84**)^{84,85} (Schéma 26). L'augmentation du nombre d'équivalents d'acide hydrazoïque et l'ajout d'un acide protique en quantité catalytique aident à limiter la formation de ces sous-produits. L'utilisation du complexe diéthyléther-trifluoroborane en conjonction avec des azidures métalliques remplace l'utilisation de l'acide hydrazoïque qui est excessivement toxique et qui est souvent incompatible de par son caractère protique avec des fonctionnalités communes en chimie organique. Cette modification a trouvé son application dans plusieurs modifications de stéroïdes où un tétrazole dialkylé était introduit⁸⁶.

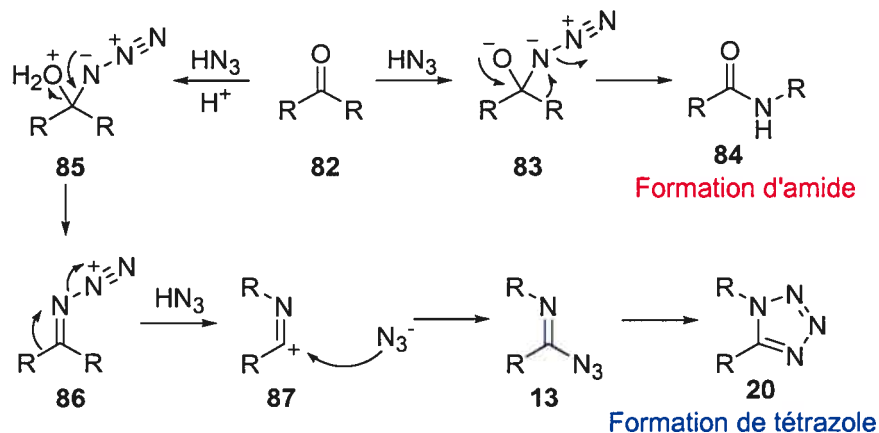


Schéma 26: Formation d'amide versus formation de tétrazole par la méthode de type 3

Ces deux méthodes sont particulièrement efficaces dans les cas où les deux groupements alkyles R et R' sont différenciables⁸⁷. L'utilisation de ces méthodes permet d'obtenir les bicycles de toutes tailles dont certaines sont inaccessibles par la condensation intramoléculaire (type 1).

Type 4 : Formation de tétrazole à partir d'alcènes

Découverte par Hassner et collaborateurs⁸⁸ en 1966, cette méthode implique un mécanisme en trois étapes et génère des substrats très intéressants ().Le mécanisme utiliserait un intermédiaire de type « Ritter » (92) provenant de l'incorporation du solvant sur un halonium (91)⁸⁹ lequel cycliserait par la suite avec l'azidure pour former le tétrazole (94). Le passage par l'azidure d'imidoyl (93) a été supposé par Hassner. Comme la réaction passe par un cation halonium (91), majoritairement des cation iodoniums, le produit résultant est toujours *trans*. Très peu d'exemples de ce type de cyclisation sont présents dans la littérature^{90,91,92}. Le principal inconvénient de cette méthode réside dans l'utilisation du nitrile en tant que solvant limitant ainsi l'utilisation de nitriles complexes. Par contre, la diastéréosélectivité ainsi que le potentiel de fonctionnalisation des substrats obtenus augmentent l'utilité de cette méthode.

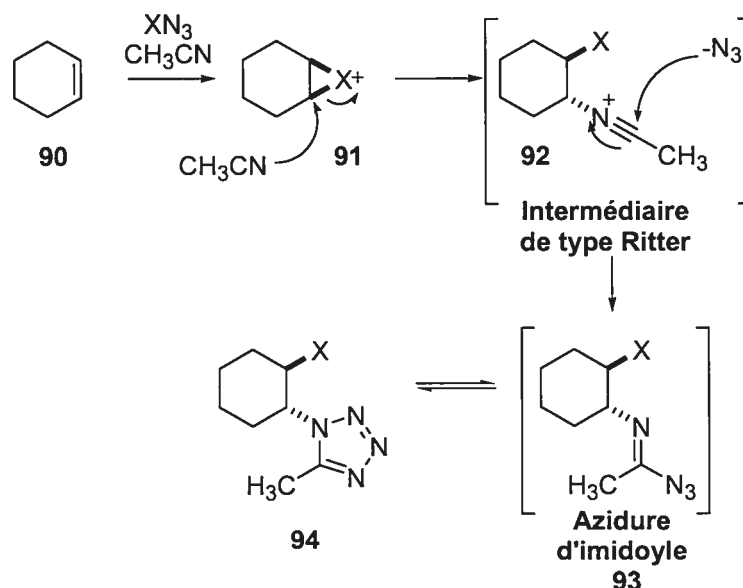


Schéma 27: Mécanisme proposé pour la formation de tétrazole de type 4

Type 5: Formation de tétrazoles à partir d'imines d'hydrazines

Cette méthode passe encore par la formation d'un azidure d'imidoyle. Or dans ce cas, on utilise l'amidrazone⁹³ ($R_1 = C$; $R_2 = C$), la guanidine⁹⁴ ($R_1 = C$; $R_2 = N$) ou l'oxime d'hydrazide⁹⁵ ($R_1 = OH$; $R_2 = C$) afin de générer l'intermédiaire. L'hydrazine sera transformée en azidure par l'action de l'acide nitreux (Schéma 28).

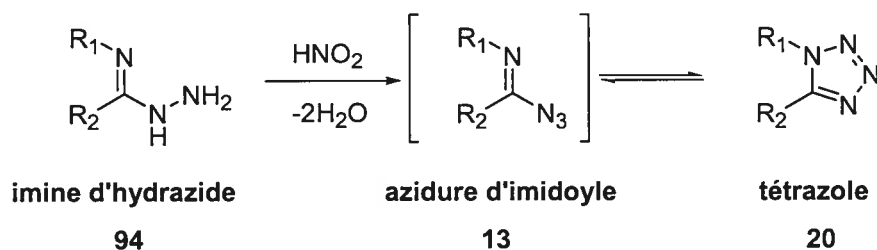


Schéma 28: Schéma général de la réaction de formation de tétrazoles de type 5

Au Schéma 29 on voit l'utilisation d'oxime d'hydrazide (95) qui forme un hydroxytétrazole (98). Dupont⁶⁶ a utilisé une méthode similaire pour l'optimisation de la synthèse du Losartan (68) (Schéma 30). Cependant le rendement qu'ils ont obtenu reste faible.

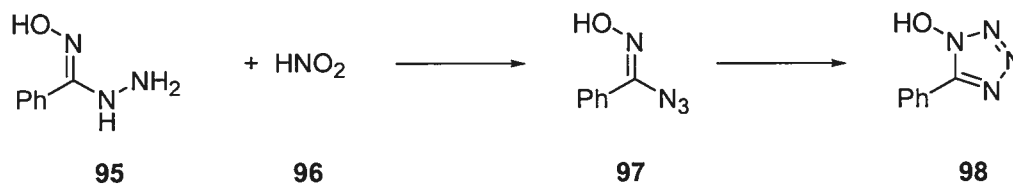


Schéma 29: Formation de tétrazole par diazotization d'oximes de benzhydrazine par Wieland

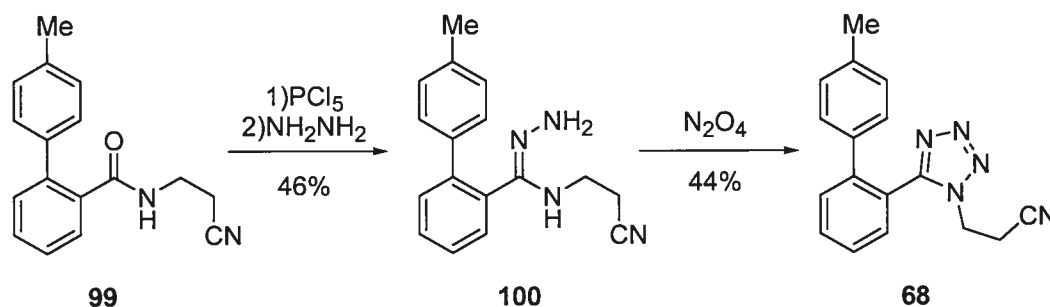


Schéma 30: Conversion d'un amidrazone à un tétrazole par Dupont

Plus récemment Sakakibara et collaborateurs⁹⁶ et Lambert et collaborateurs⁹⁷ ont utilisé cette méthode afin de former des tétrazoles dialkylés (Schéma 31). Lambert et collaborateurs ont utilisé ce dérivé pour la préparation de nouvelles β -lactames contenant des tétrazoles (Schéma 32).

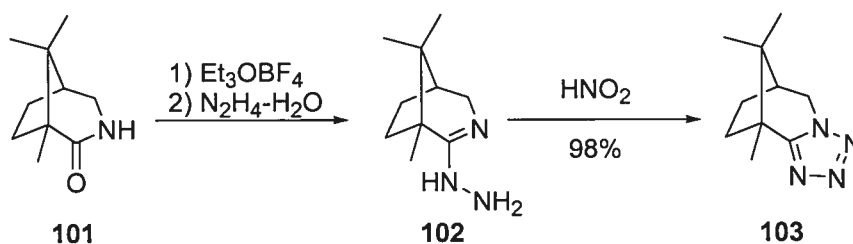


Schéma 31: Utilisation de l'acide nitreux pour la formation de tétrazoles par Sakakibara et collaborateurs

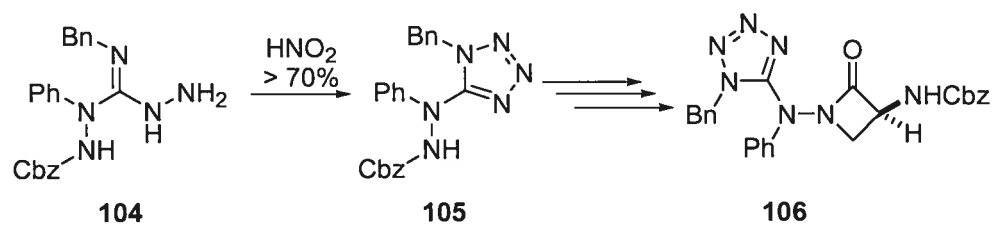


Schéma 32: Utilisation de l'acide nitreux pour la formation de tétrazoles par Lambert et collaborateurs

1.6 Exemple de molécule naturelle

Malheureusement les tétrazoles sont très peu abondants dans la nature. En fait, un seul exemple de molécule naturelle est connu à ce jour⁹⁸ (Figure 8). Notons aussi que sa synthèse⁹⁹ précède de 26 ans sa découverte au large des côtes de Floride (Schéma 33).

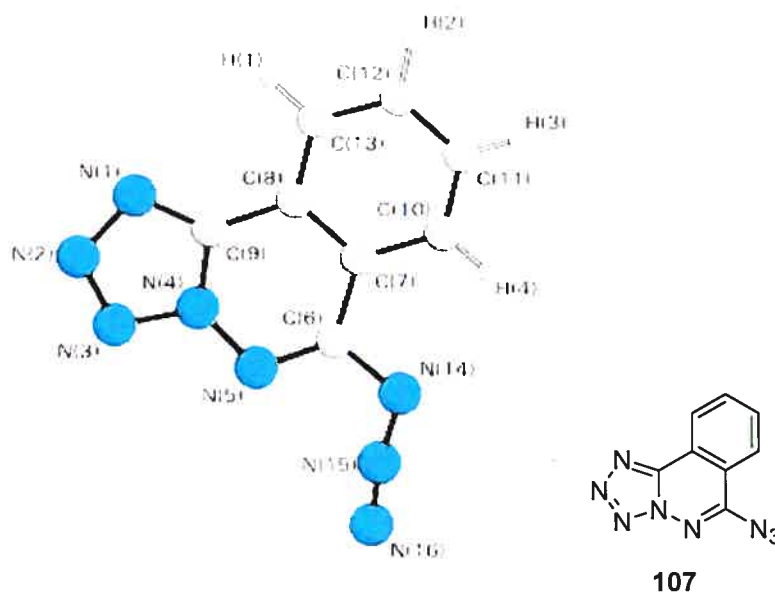


Figure 8: Produit naturel contenant un tétrazole: 6-azidotétrazolo[5,1a]phtalazine

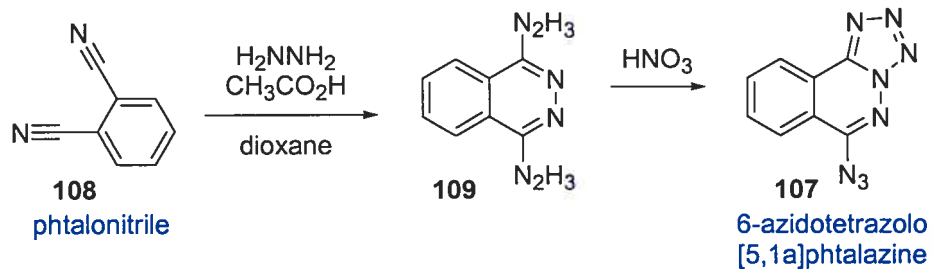


Schéma 33: Synthèse visionnaire du seul tétrazole naturel ayant jamais été isolé

Chapitre 2

Découverte de la réaction de
formation de tétrazole polycyclique

2.1 Historique de la découverte d'une nouvelle méthode de formation de tétrazoles

En 2003, le groupe Hanessian publiait la synthèse totale de la Malayamycine A (**110**)¹⁰⁰ (Figure 9), ce qui a mené au développement d'analogues dont la N-Malayamycine A (**111**) par deux approches.

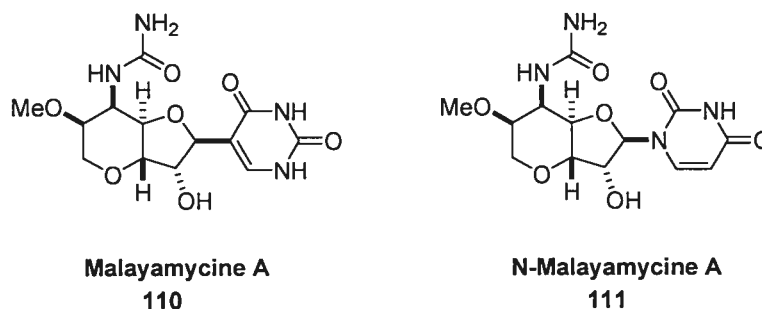


Figure 9: Structure de la Malayamycine A et de son analogue N-Malayamycine A

L'approche rétrosynthétique suivante montre les coupures principales d'une de ces approches dans la synthèse de la N-Malayamycine A (**111**) par Caroline Chenel¹⁰¹ (Schéma 34).

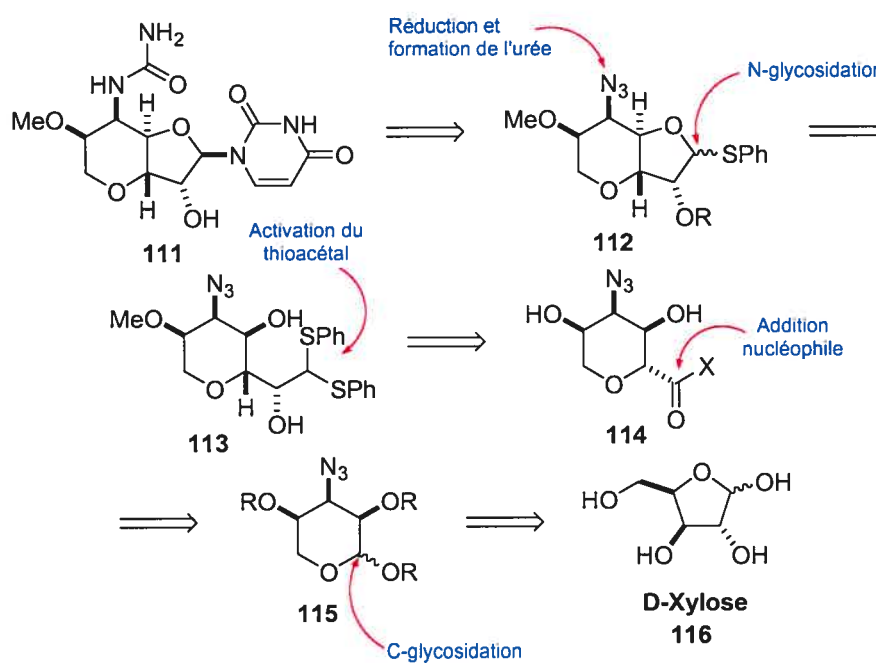


Schéma 34: Une des deux approches rétrosynthétique pour la N-Malayamycine A

L'étape qui se révèle importante dans la découverte de notre méthodologie de synthèse de tétrazoles est la C-glycosylation d'un groupement cyanure en présence d'un acide de Lewis¹⁰² (Schéma 35).

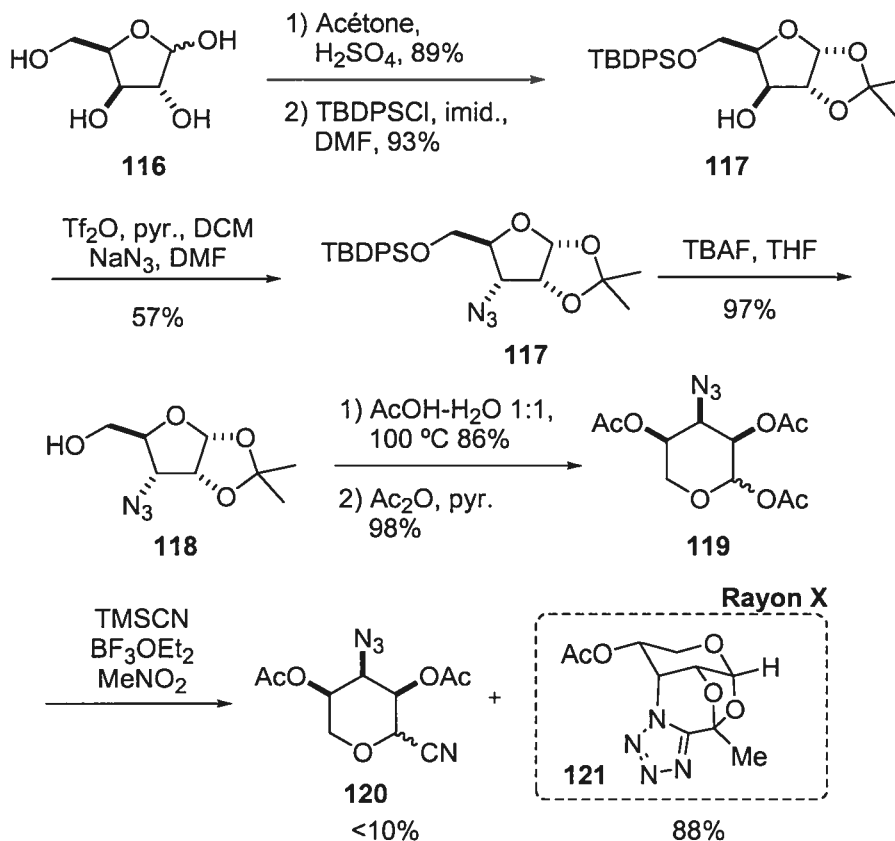


Schéma 35: Première partie de la synthèse de la N-Malayamycine A

Or, cette étape mène non pas au cyanure anticipé mais à la formation d'un tétrazole (**121**). Une structure par cristallographie des rayons-X a permis de déterminer son caractère polycyclique (Figure 10). Chenel est parvenue, tout de même, à introduire son groupement cyanure en modifiant les groupements protecteurs de son substrat de départ (Schéma 36).

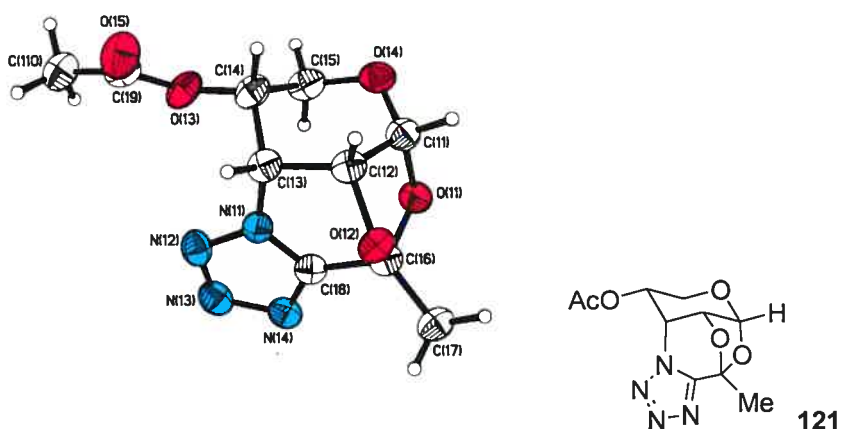


Figure 10: Cristallographie des rayons-X du tétrazole tétracyclique (121)

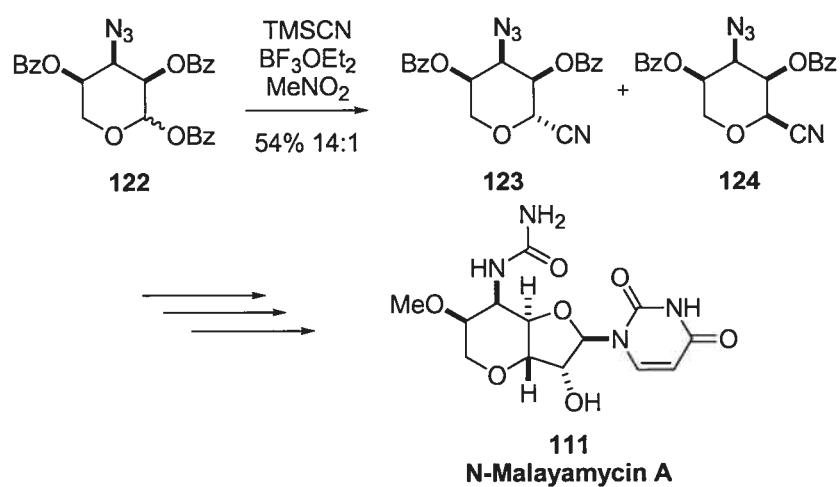


Schéma 36: Formation du lien C-glycosyle

Le mécanisme suivant a été proposé pour la formation du tétrazole **121** :

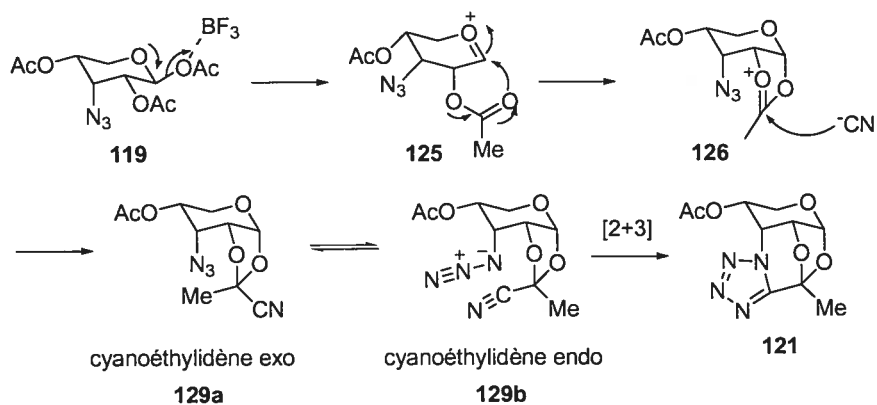


Schéma 37: Mécanisme proposé de formation du tétrazole tétracyclique

Le tout commence par l'activation du groupement partant, ici un acétate lié au carbone anomérique, par le BF_3OEt_2 . Il y a par la suite formation d'un ion oxocarbénium (**125**) et participation de l'acétate vicinal pour former une espèce stabilisée par résonance (**126**). L'attaque subséquente du cyanure sur l'oxocarbénium peut alors former un groupe cyanoéthylidène *exo* (**129a**) et un groupe cyanoéthylidène *endo* (**129b**). Bien sur seul l'isomère *endo* (**129b**) est en mesure de cycliser afin de former le tétrazole. L'isomère *exo* (**129a**) quant à lui devra rester non-réagi ou s'équilibrer afin de réagir pour former le tétrazole (**121**). Un autre exemple similaire montre que la méthode peut s'appliquer à d'autres substrats¹⁰¹ (Schéma 38).

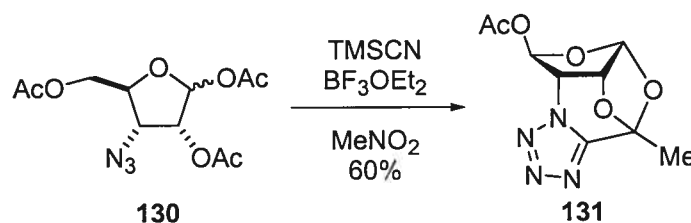


Schéma 38: Obtention d'un tétrazole à partir d'un azidofuranose triacétylé

L'utilisation d'un acide de Lewis à basse température pour la formation de tétrazole par cyclisation 1,3-dipolaire est relativement nouvelle. Dans un exemple récent, Sharpless et collaborateurs⁵⁸ ont utilisé un acide de Lewis afin de former un tétrazole à 23°C (Schéma 39). Malheureusement, la procédure expérimentale et le rendement n'ont pas été donnés. La demi-vie de la réaction est de 24 heures, ce qui démontre que le système n'est que très peu réactif à cette température. En général, les cyclisations 1,3-dipolaires de formation de tétrazoles sont faites en présence d'acides protiques concentrés ou à haute température.

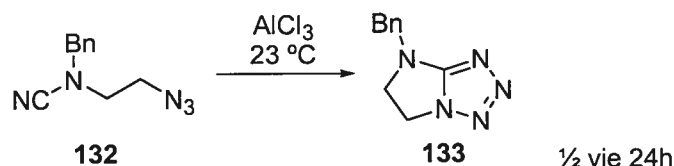


Schéma 39: Formation de tétrazoles qui utilise un acide de Lewis à basse température

Suite à cette découverte, le projet *Tétrazoles* est venu aux mains d'Edgar Haak, un chercheur postdoctoral. Il a démontré l'étendu de la méthode en appliquant les conditions de formation de tétrazoles à une série de substrats¹⁰³. Le Schéma 40 nous montre l'ensemble des applications qu'il a découvert. On remarque l'application de la méthode à différents types d'acétal et même d'aldéhyde avec des rendements élevés. Notons que toutes ces réactions de cyclisation sont faites avec des conditions douces à basse température !

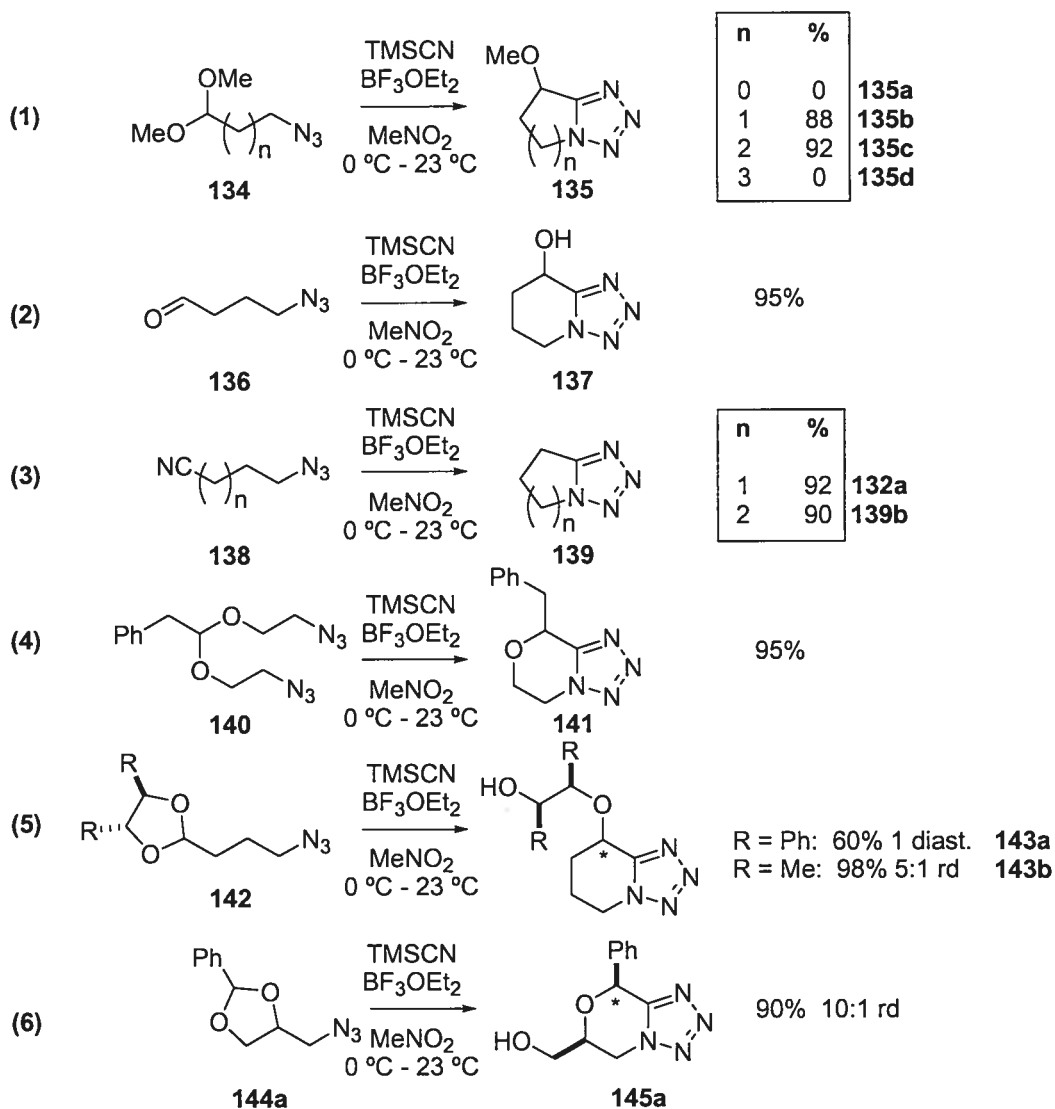


Schéma 40: Application de notre méthode de synthèse de tétrazole à plusieurs nouveaux substrats par Edgar Haak

Considérant les entrées 1 et 3, nous pouvons faire le parallèle avec les études de von Kereszty et collaborateurs⁴⁰ et Carpenter et collaborateurs⁴² sur les cyclisations intramoléculaires d'azidures et de cyanures. Ces dernières mentionnent que seules les cyclisations formant des bicycles 5,5 ou 5,6 sont favorisées; nous remarquons la même tendance avec notre méthode. *Il est très intéressant de constater que les réactions de cyclisation intramoléculaires (entrée 3) qui étaient précédemment faites en présence d'acide protique fort concentré peuvent maintenant être faites en conditions plus douces utilisant un seul équivalent d'acide de Lewis à température pièce.*

En plus de cycliser avec de forts rendements, il est possible d'induire de la chiralité lors de la réaction. En effet, l'utilisation d'un acétal chiral (entrée 5) permet la formation de produits avec de très bons ratios diastéréoisomériques. De manière similaire, l'entrée 6 nous montre la formation d'un nouveau centre chiral avec une excellente diastéréosélectivité. Il est à noter que cette réaction demande deux équivalents d'acide de Lewis pour aller à complétion (Schéma 41).

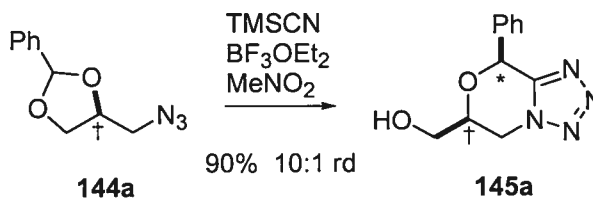


Schéma 41: Formation de nouveaux tétrazoles oxabicycliques

2.2 Nouvelle réaction de formation de tétrazoles oxabicycliques

Les travaux du Dr. Haak ont apporté maintes questions quant à la sélectivité et l'efficacité de la réaction de formation de tétrazoles, plus particulièrement celle représentée au Schéma 41. Cette réaction est particulièrement intéressante dû à la facilité d'accès aux acétals ainsi qu'au nombre d'aldéhydes pouvant être précurseurs de ces acétals. La formation d'un nouveau centre chiral de manière très sélective augmente d'autant plus le

potentiel de cette réaction. La stéréochimie relative du diastéréoisomère majoritaire (**145a**) a été assignée par diffraction des rayons X (Figure 11). Nous avons donc entrepris de déterminer le champ d'action de cette réaction, particulièrement l'effet de la substitution de l'aromatique et l'effet de la variation en quantité et en nature des partenaires impliqués dans la réaction.

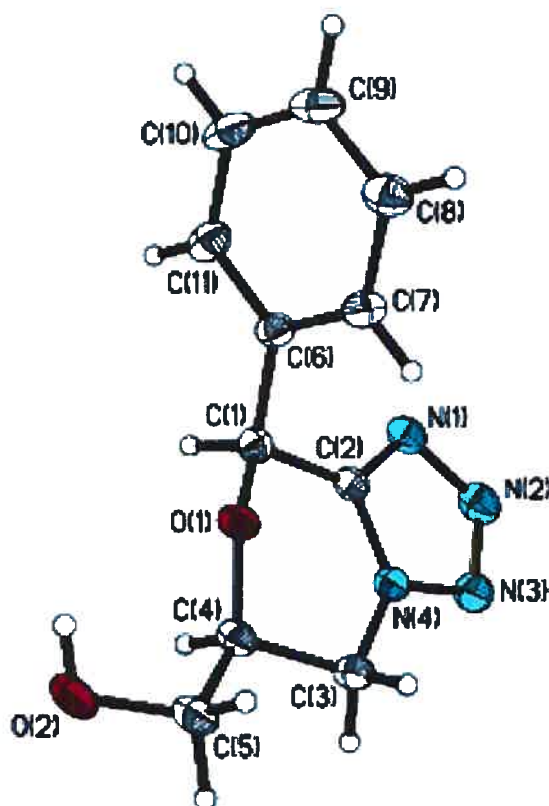


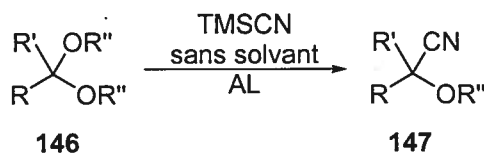
Figure 11: Structure par cristallographie des rayons-X du premier tétrazole oxabicyclique (**145a**)

La réaction de formation de tétrazoles consiste en une succession de deux réactions distinctes : l'ouverture par substitution nucléophile d'un dioxolane suivie d'une cyclisation 1,3-dipolaire comme nous le décrivons dans les deux prochains chapitres.

2.3 Ouverture nucléophile de dioxanes et de dioxolanes : une introduction

Formation de cyanohydrines par substitution nucléophile sur des acétals

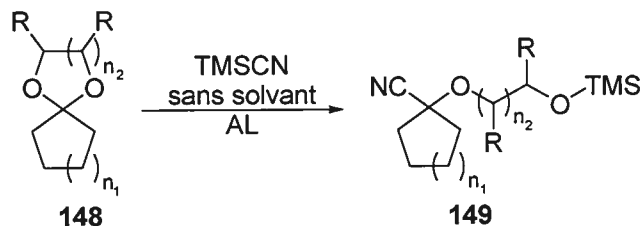
L'addition de nitriles sur des acétals est très récente. En 1981 en effet, Utimoto et collaborateurs¹⁰⁴ ont développé une méthode de synthèse de cyanohydrines partant d'acétals ou d'orthoesters. Ils ont utilisé des quantités catalytiques d'acide de Lewis tel que le BF_3OEt_2 ou le SnCl_2 avec des rendements généralement très élevés (Tableau 3).



Entrée	R	R'	R''	Acide de Lewis	Rendement
1 (147a)	H	H	Me	SnCl_2	64
2 (147b)	Me	H	Me	BF_3OEt_2	73
3 (147c)	Me	H	Et	BF_3OEt_2	97
4 (147d)	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	H	Me	SnCl_2	83
5 (147e)	PhCH_2	H	Me	BF_3OEt_2	88
6 (147f)	Ph	H	Me	SnCl_2	94
7 (147g)	ClCH_2	H	Me	SnCl_2	80
8 (147h)	$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$	H	Me	SnCl_2	72
9 (147i)	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{C}\equiv\text{C}$	H	Me	BF_3OEt_2	94

Tableau 3: Ouverture d'acétals par substitution nucléophile d'un nitrile catalysée par un acide de Lewis par Utimoto et collaborateurs

Dans une étude indépendante, Olah et collaborateurs¹⁰⁵ ont démontré que cette même réaction fonctionne aussi avec des acétals cycliques et ce avec d'autres acides de Lewis, notamment le ZnI_2 , le ZnCl_2 et le SnCl_4 . Dans leur protocole, ils sont parvenu à isoler l'éther de triméthylsilyle en distillant le produit final (Tableau 4). Normalement, cet éther est partiellement clivé lors du parachèvement de la réaction en conditions aqueuses.



Entrée	R	n ₁	n ₂	Acide de Lewis	Rendement
1 (149a)	H	2	1	ZnI ₂	69
2 (149b)	Me	2	1	ZnI ₂	81
3 (149c)	H	1	2	ZnI ₂	63

Tableau 4: Formation de cyanohydrines par l'action de cyanure de triméthylsilane sur des acétals cycliques de cétones par Olah et collaborateurs

Par l'hydrolyse en conditions acides des cyanohydrines, Olah et collaborateurs sont parvenu à synthétiser des oxodioxanes (**151**) (Schéma 42). Notons que le nouveau lien carbone-carbone résiste aux conditions d'hydrolyse en milieu fortement acide.

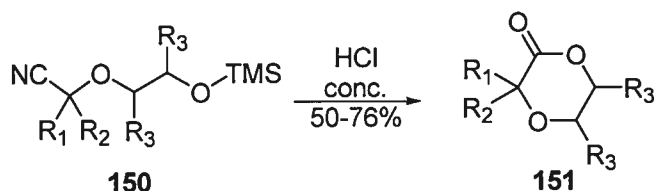


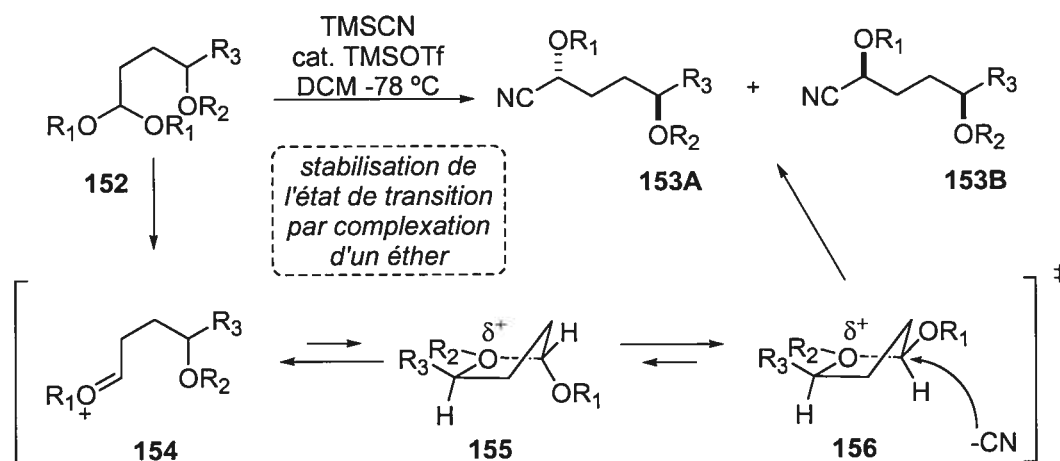
Schéma 42: Formation d'oxodioxanes par hydrolyse de cyanohydrines par Olah et collaborateurs

Un cas particulièrement intéressant, qui nous sera aussi utile dans le prochain chapitre, est celui de Molander et collaborateur¹⁰⁶. Dans cet article il a démontré que la présence d'un éther chiral permet de transmettre la chiralité par induction [1,4] (Tableau 5).

On remarque premièrement que les rendements sont peu affectés par la variation des groupements; par contre, la diastéréosélectivité varie grandement en fonction de la taille des groupements fonctionnels R₁, R₂ et R₃. Il s'est avéré nécessaire d'avoir un acétal encombré afin d'observer de la sélectivité (R₁ gros). De même plus la taille de R₃ est importante plus les diastéréosélectivités sont grandes. Ces observations sont en accord avec les

états de transition proposés car ces derniers favorisent la formation d'un état de transition où ces deux groupements se placent de manière pseudo-équatoriale.

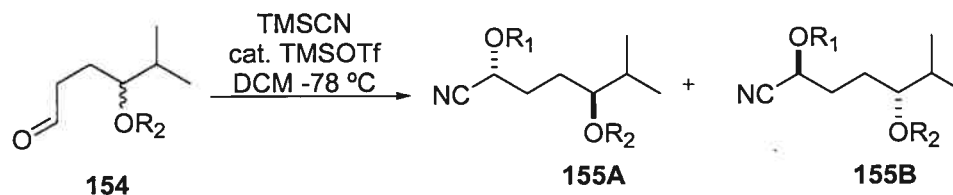
L'observation la plus intéressante est sans aucun doute la légère baisse de diastéréosélectivité remarquée dans l'entrée 10 du Tableau 5. Si la variation de la taille de R_1 influence la diastéréosélectivité, il est fort probable que la complexation de l'éther induise cette diastéréosélectivité via une pseudorigidification.



Entrée	R_1	R_2	R_3	Rendement	Diastéréosélectivité A:B
1	Me	Me	Me	95%	1.5 : 1
2	<i>i</i> -Pr	Me	Me	96%	5 : 1
3	<i>i</i> -Pr	Me	<i>n</i> -Bu	95%	5 : 1
4	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	95%	6 : 1
5	<i>i</i> -Pr	Me	Ph	93%	6 : 1
6	<i>i</i> -Pr	Me	<i>i</i> -Pr	97%	15 : 1
7	<i>i</i> -Pr	Me	C ₆ H ₁₁	100%	10 : 1
8	(ClCH ₂) ₂ CH	Me	<i>i</i> -Pr	89%	11 : 1
9	Bn	Me	<i>i</i> -Pr	96%	8 : 1
10	Bn	Bn	<i>i</i> -Pr	95%	6 : 1

Tableau 5: Induction asymétrique [1,4] relative pour la réaction du TMS-CN avec des acétals en présence de TMSOTf en quantité catalytique par Molander et collaborateur

L'expérience suivante montre clairement que lorsque la chélation est limitée par l'utilisation d'un groupement encombré ou électro-attracteur (Ac), la diastéréosélectivité chute dramatiquement (Tableau 6).



R	Rendement isolé (%)	Diastéréosélectivité A:B
Ac	80	1 : 1
<i>t</i> -Bu(Me) ₂ Si	80	1 : 1
Allyle	70	7 : 1
Bn	50	7 : 1
Me	92	10 : 1

Tableau 6: Diastéréosélectivités d'addition du TMS-CN sur des aldéhydes dirigée par la complexation d'un éther en présence de TMSOTf: effet de la taille et de la nature de l'éther par Molander et collaborateur

Ouverture nucléophile d'acétals cycliques et le problème de la sélectivité d'ouverture

Deux types d'ouvertures sont à considérer : l'ouverture proximale et l'ouverture distale (Schéma 43). Cette nomenclature sera utilisée pour le reste du présent ouvrage. Les termes proximaux et distaux mettent en relation l'oxocarbenium et le groupement R' (nous verrons dans le chapitre 3 que R' = N₃ et que n = 1 dans notre cas). La complexation sélective de l'acide de Lewis sur un ou l'autre des oxygènes permettra une ouverture sélective proximale ou distale.

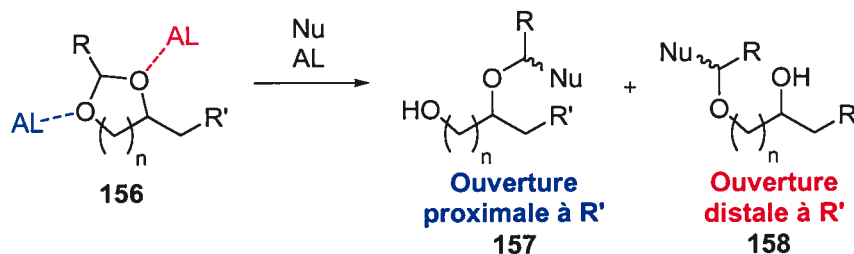
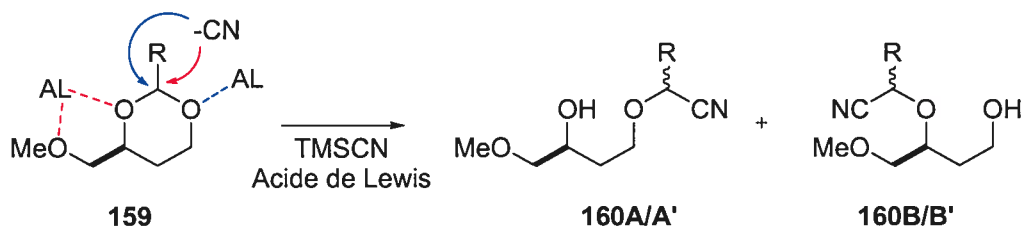


Schéma 43: Régiochimie d'ouverture d'acétals

La sélectivité de complexation de l'acide de Lewis dépend de l'accessibilité de l'oxygène. De cette manière, Corcoran¹⁰⁷ a démontré que la chélation se fait majoritairement sur l'oxygène le moins encombré (menant à l'**ouverture proximale**) lorsque l'acide de Lewis est monodentate en utilisant un *dioxane* possédant un groupement basique (MeO) d'un côté, et rien de l'autre (Tableau 7). Par contre, lorsque l'acide de Lewis était bidentate, il a remarqué une inversion de la régiosélectivité de l'ouverture. Fait très intéressant, dans ce cas, l'utilisation d'un solvant basique réduit la sélectivité d'ouverture. Probablement que la complexation bidentate sur le substrat est réduite à cause de l'interaction du solvant avec l'acide de Lewis. Logiquement, si le solvant est en compétition avec un des sites de complexation de l'acide de Lewis, la complexation bidentate sera réduite. Les diastéréosélectivités observées par Corcoran sont modestes. Notons surtout que son système est constitué de dioxanes et non de dioxolanes.



Acide de Lewis	Solvant	A/A' : B/B'	Diastéréosélectivité (160:160')
TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	>250:1	1.6:1
TiCl ₄	20% THF / CH ₂ Cl ₂	6.2:1	1.6:1
TiCl ₄	50% CH ₂ Cl ₂ /	>250:1	1.3:1
SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	1:2.2	2.2:1
BF ₃ OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	1:3	3:1
ZnBr ₂	CH ₂ Cl ₂	<1:250	2.1:1

Tableau 7: Étude de Corcoran sur les ouvertures d'acétals

Pour les dioxolanes, Johnson et collaborateurs¹⁰⁸ ont proposé les états de transition **162A-D** (Schéma 44) pour expliquer la sélectivité d'addition qu'il observe sur des dioxolanes dérivés du butane-2,3-diol C₂ symétrique (**161**). Il minimise les interactions pseudo-axiales entre les substituants du diol et le substituant R ou H de l'oxocarbénium. Dans ce cas, la complexation de l'acide de Lewis favorise la chélation au niveau de l'oxygène voisin du substituant axial^{109,110,111,112}.

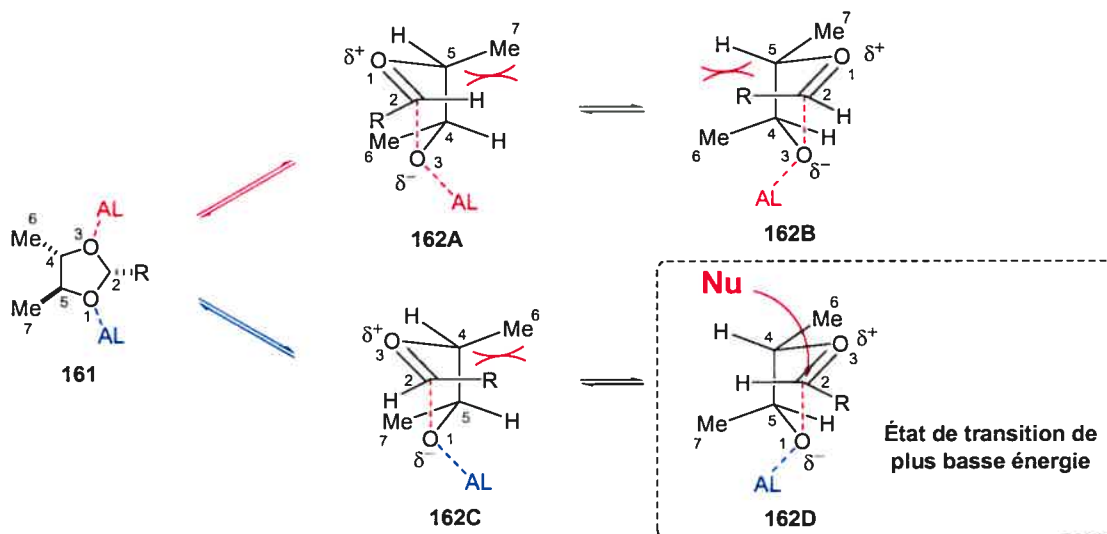


Schéma 44: États de transition proposés par Johnson qui expliquent la sélectivité d'addition nucléophile sur des dioxolanes de butane-2,3-diols C₂ symétriques

Les interactions entre le substituant R ou H de l'oxocarbénium (C_2) et le substituant Me ou H du cycle (C_4 ou C_5) sont augmentées ou diminuées selon l'oxygène auquel complexe l'acide de Lewis. Dans l'exemple du bas (en bleu), la complexation de l'acide de Lewis augmente la longueur du lien C_2-O_1 et réduit la longueur du lien C_2-O_3 . Les interactions sont augmentées entre R et le Me_6 et réduites entre R et le H_5 . L'ouverture donnant l'état de transition **162C** est donc la plus défavorable puisque l'interaction entre les groupements les plus encombrés est maximisée. Au contraire, les interactions sont minimisées dans l'état de transition **162D** qui correspond à une inversion de l'enveloppe. Les états de transition **162A** et **162B** quant à eux sont défavorisés à cause, encore une fois, de la maximisation des interactions entre les substituants du C_2 et du C_4 .

La sélectivité d'attaque proviendrait de l'encombrement créé par le groupement partant. Considérant les études de Molander¹⁰⁶, il n'est pas impossible que la participation de l'oxygène dans l'oxocarbénium mène à une stabilisation de l'état de transition.

Dans le cas où les deux sites de complexation ont un environnement stérique différent, la complexation au niveau de l'oxygène le moins encombré sera favorisée (Schéma 45), de la même manière que précédemment avec les dioxanes de Corcoran (**159**) (Tableau 7). À ce moment, l'état de transition **164D** sera favorisé puisque ce dernier minimise l'interaction de l'acide de Lewis avec le dioxolane.

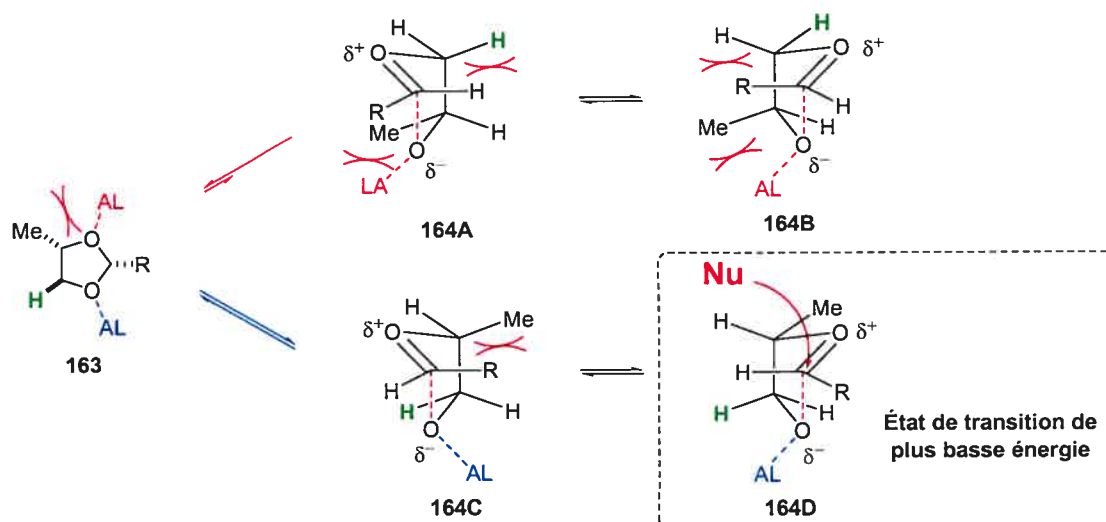


Schéma 45: États de transition proposés qui expliquent la sélectivité d'addition nucléophile sur des dioxolanes de propane-1,2-diols

L'isomérisation de l'acétal *syn* (165) à acétal *anti* (167) est possible grâce à trois procédés d'isomérisation des oxocarbéniums¹¹² : la rotation du lien σ , la rotation du lien π , ou l'inversion sp^2 au niveau de l'oxygène de l'oxocarbénium (Schéma 46).

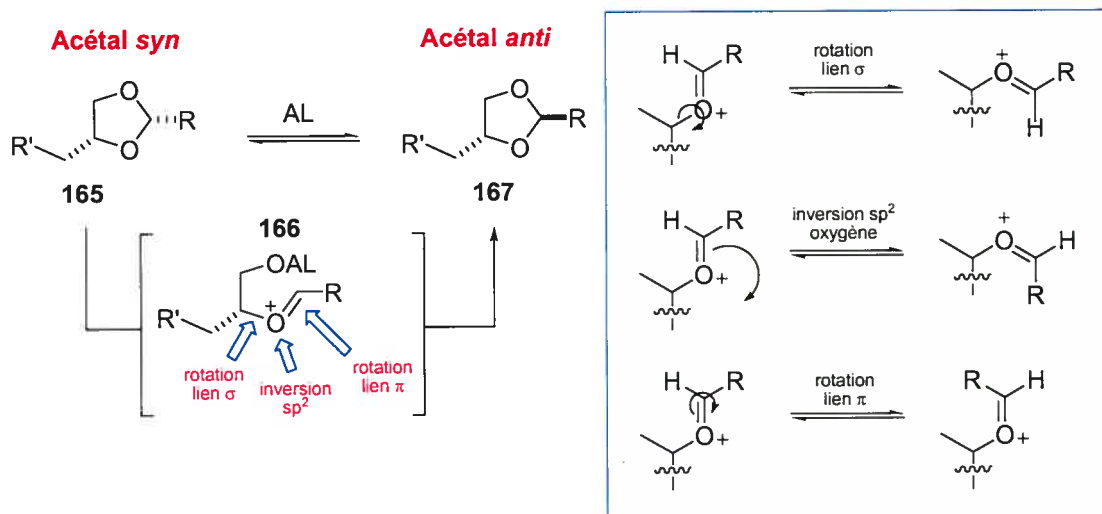


Schéma 46: Processus d'isomérisation des acétals cycliques

De ces trois processus, seule la rotation du lien π est défavorisée et ce à cause de la présence de l'acide de Lewis sur l'oxygène du cycle. Les deux

autres processus peuvent être combinés afin d'expliquer l'isomérisation de *syn* (165) à *anti* (167) (Schéma 47).

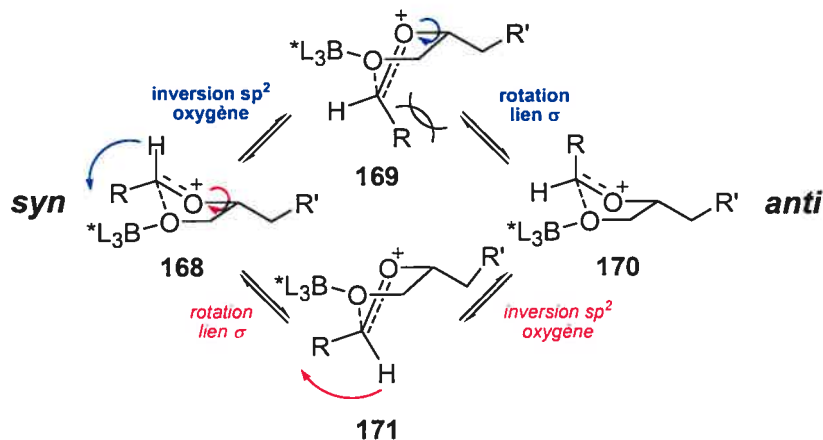


Schéma 47: Mécanisme d'isomérisation *syn-anti* des dioxolanes

2.4 Cycloaddition 1,3-dipolaire : Une brève introduction

Dans les années 1960, Huisgen a étudié de manière exhaustive la cycloaddition dipolaire¹¹³. À la même époque, Woodward et Hoffmann ont développé le concept de conservation de symétrie orbitale^{114,115}. Notons aussi l'importante contribution de Padwa¹¹⁶, Houk^{117,118} et Sustmann^{119,120} dans les années 1970. Sans vouloir minimiser le travail de ces grands chimistes, nous nous concentrerons sur quelques aspects seulement de la réaction 1,3-dipolaire afin d'alléger le présent ouvrage.

Dans le prochain chapitre, nous verrons que le solvant joue un rôle majeur pour le rendement de notre réaction de formation de tétrazoles. Les études de solvant pour les cyclisations 1,3-dipolaires démontrent par contre que l'effet est pratiquement négligeable : une légère hausse de réactivité lorsque la polarité du solvant augmente¹²¹. Le mécanisme pour ce type de cyclisation a été disputé très longuement, à savoir si ce dernier était concerté ou séquentiel. L'état de transition porte des charges partielles dans le cas du mécanisme concerté et l'intermédiaire dans le mécanisme séquentiel est

zwitérionique (Schéma 48). Une variation marquée de la réactivité en fonction de la polarité du solvant correspondrait à un intermédiaire chargé alors qu'un effet moindre ou peu marqué correspondrait à un mécanisme concerté où seul l'état de transition porte des charges partielles. Bien que les discussions se poursuivent à savoir si la formation de 1*H*-tétrazoles procède par un mécanisme concerté ou par étapes, le mécanisme de cyclisation d'azidures organiques avec des nitriles organiques est accepté comme étant une cycloaddition 1,3-dipolaire, donc, concertée ou légèrement asynchrone⁵².

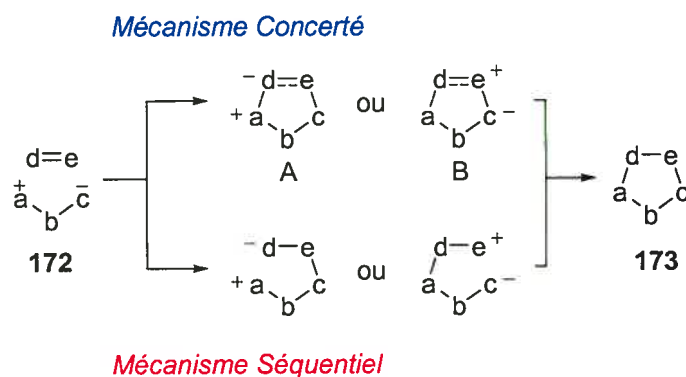


Schéma 48: Mécanismes généraux proposés pour la cyclisation 1,3-dipolaire

Chapitre 3

Formation de tétrazole :
Synthèse et études mécanistiques

3.1 Introduction

La formation de tétrazoles oxabicycliques (**145**) peut être faite à température pièce en présence d'acide de Lewis. L'utilisation d'un mélange diastéréoisomérique de dioxolanes (**144**) permet la formation du tétrazole oxabicyclique (**145**) avec une diastéréosélectivité de 10:1 (Schéma 49).

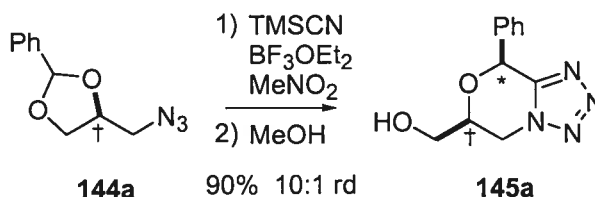


Schéma 49: Réaction de formation du tétrazole oxabicyclique

Les produits de départ sont racémiques. Par conséquent, le centre marqué d'une croix sera assigné la stéréochimie S dans le présent document, et ce pour des raisons de clarté.

La formation de tétrazole utilise 1.2 éq. de TMSCN et 2.4 éq. de BF_3OEt_2 dans une solution 0.12 M de MeNO_2 .

Comme nous le montre le Schéma 50, la réaction de formation de tétrazoles est une réaction tandem, « ouverture nucléophile d'acétal cyclique-cycloaddition 1,3-dipolaire ». Il en résulte ainsi deux états de transition, l'un formant les cyanohydrines, l'autre formant les tétrazoles à partir de ces intermédiaires (**174-175**).

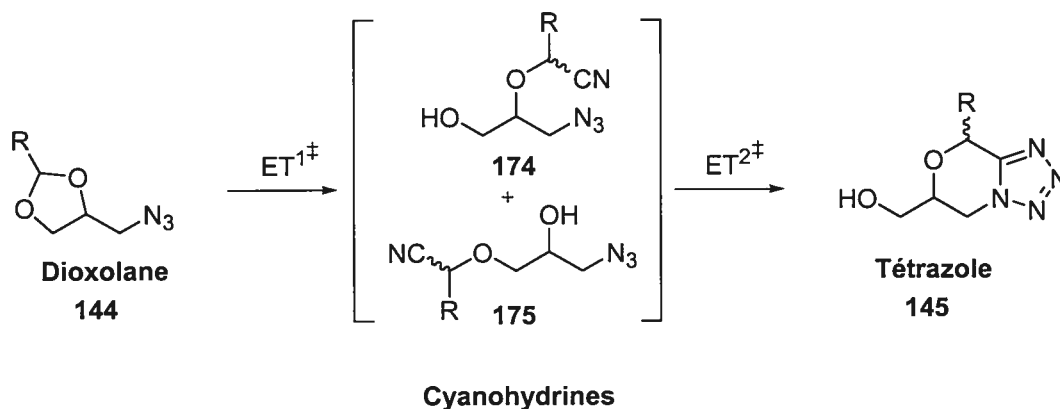


Schéma 50: Formation de tétrazole par une réaction tandem

Notons que deux types de cyanohydrines peuvent être générées lors de la première étape de la réaction : les distales (**176**) et les proximales (**178**). Le site de chélation de l'acide de Lewis détermine la formation de l'un ou l'autre de ces intermédiaires (Schéma 51).

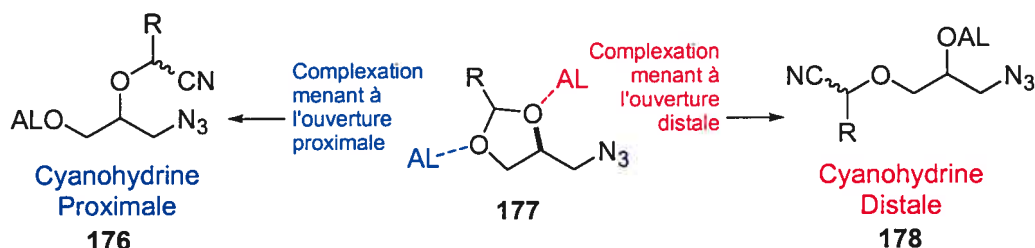


Schéma 51: Régiosélectivité de la complexation de l'acide de Lewis sur le dioxolane

Selon les études de von Kereszty et collaborateurs⁴⁰ et Carpenter et collaborateurs⁴², seule la formation des bicycles [5,5] et [6,5] est permise lors de la formation intramoléculaire de tétrazoles par condensation d'un azidure et d'un nitrile. La formation d'un bicyclic [7,5] provenant de la cyclisation de la cyanohydrine distale est donc fortement défavorisée (Schéma 52). Notons que la formation de ce tétrazole (**179a**) n'a jamais été observée. Il résulte donc que seule la cyanohydrine proximale (**174**) est en mesure de cycliser afin de donner le tétrazole oxabicyclique [6,5] (**145**).

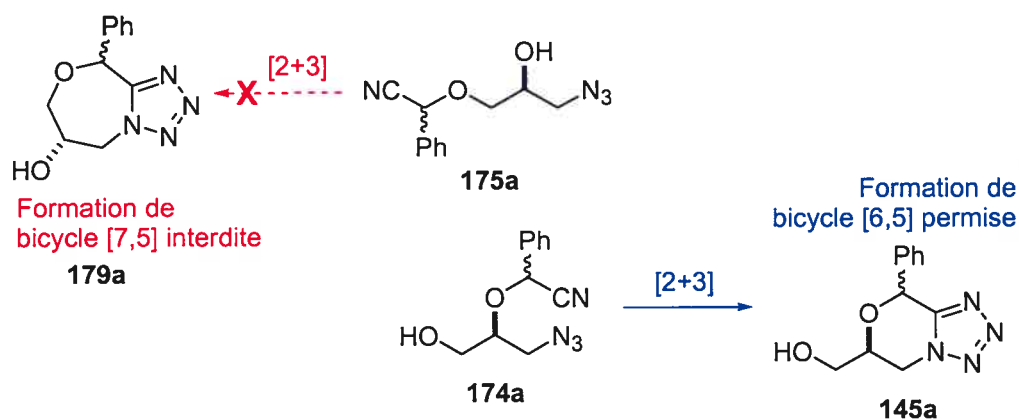


Schéma 52: La formation de tétrazole oxabicyclique résulte de la cycloaddition 1,3-dipolaire de la cyanohydrine proximale

Considérant le Schéma 53, nous remarquons que la formation du nouveau centre chiral est dépendante de la chiralité de la cyanohydrine proximale.

Comme nous sommes en présence d'une réaction tandem, deux états de transition peuvent régir la diastéréosélectivité de la réaction. Si la formation de la cyanohydrine est irréversible, le ratio *cis/trans* de tétrazoles sera dépendant du ratio *R/S* de la cyanohydrine. De même, si les cyanohydrines sont en équilibre l'une avec l'autre, l'énergie relative de l'état de transition de la cycloaddition déterminera le ratio *cis/trans* de tétrazoles.

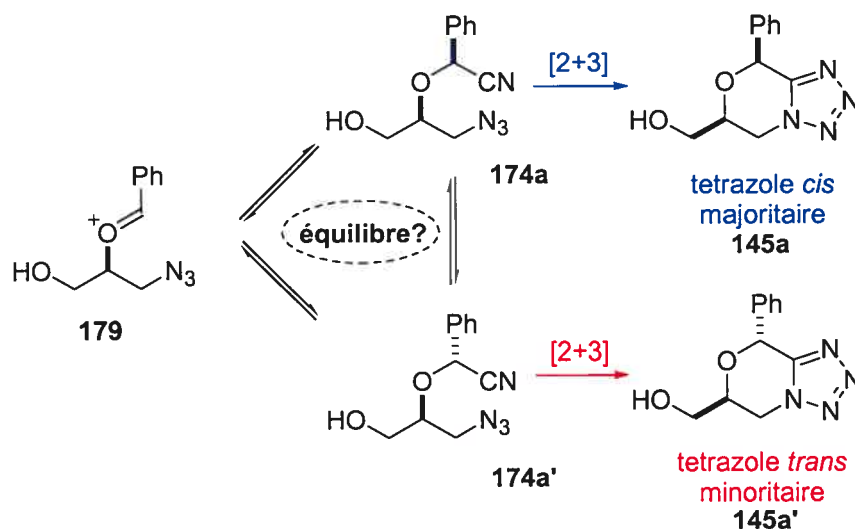


Schéma 53: La diastéréosélectivité de la réaction peut avoir deux sources selon que l'équilibre entre les cyanohydrines proximales est possible ou non

Selon le principe de Curtin-Hammett (Figure 12), si deux conformères **A** et **B** sont en équilibre *rapide* et que chacun de ces conformères génèrent un produit différent P_A et P_B , le ratio P_A/P_B sera indépendant du ratio **A/B**.

Le fait que l'équilibre entre **A** et **B** soit rapide est essentiel. La rapidité de cet équilibre dépend de l'énergie de l'état de transition (ΔG_c^\ddagger). Plus l'énergie de cet état de transition sera élevée, plus le ratio **A/B** dictera le ratio P_A/P_B .

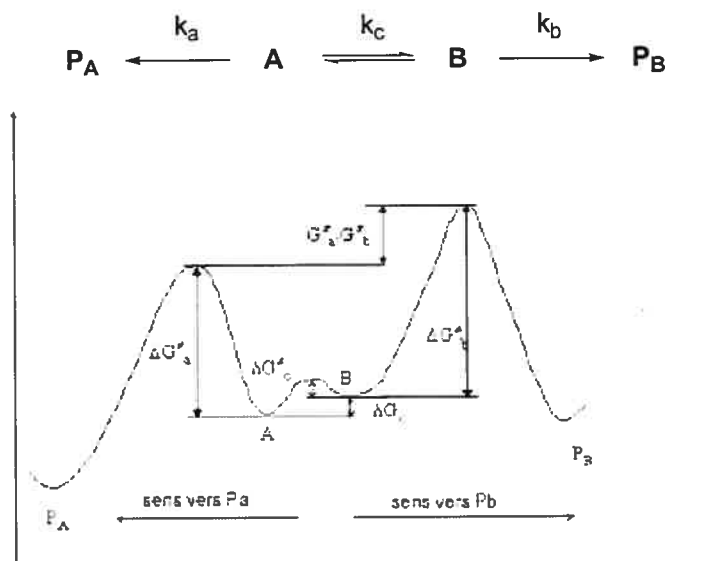
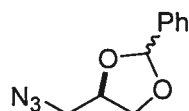


Figure 12: Principe de Curtin-Hammett

3.2 Formation des substrats pour l'analyse : Méthodes générales

Ayant en main une méthodologie d'accès facile et douce aux tétrazoles polycycliques, grâce aux travaux de Chenel¹⁰¹ et Haak¹⁰³, nous avons entrepris une étude plus poussée de la réaction. Pour ce faire nous devons choisir un substrat accessible facilement, en quantité, et qui serait facilement analysable.

Nous avons donc choisit le 4-azidométhyl-2-phényl[1,3]dioxolane (**144a**) comme substrat d'optimisation (Figure 13). Ce choix repose sur la facilité d'accès ainsi que sur la clarté des spectres RMN du proton; les protons benzyliques du benzylidène apparaissent dans une zone très distincte entre 5 et 6 ppm, ce qui facilite la quantification des ratios diastéréoisomériques.



4-Azidométhyl-2-phényl[1,3]dioxolane (**144a**)

Figure 13: Substrat typique

Deux approches distinctes de deux étapes chacune ont été utilisées pour la synthèse des dioxolanes : une séquence pour les réactions à grosse échelle et une autre qui place la diversification à l'étape finale (Schéma 54).

Voie pour les synthèses à grande échelle

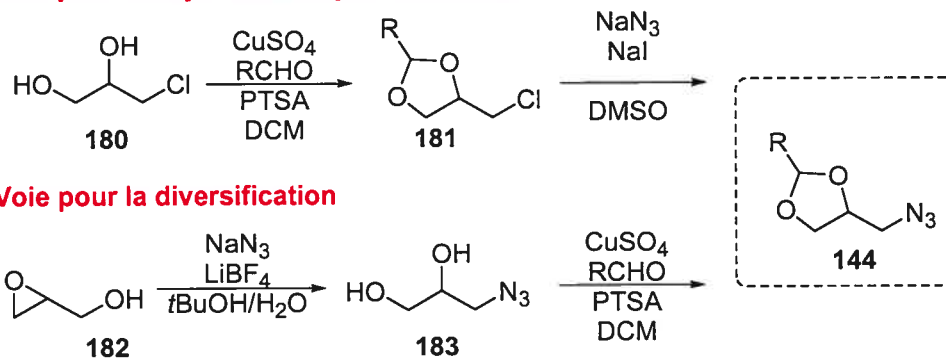


Schéma 54: Voies de synthèse pour les dioxolanes

La synthèse à grande échelle est beaucoup plus pratique en ce qui concerne la purification. En effet, cette synthèse nécessite une seule étape de purification par chromatographie flash à la dernière étape afin de retirer les traces d'aldéhyde souvent présentes après l'acétalisation. L'étape d'azidation étant quantitative et insensible à la présence résiduelle d'aldéhyde, nous étions en mesure de purifier une seule fois, à la fin de la synthèse. Dans les cas où la séparation de l'aldéhyde s'avérait problématique, l'ajout de NaBH_4 au mélange réactionnel et la réduction subséquente de l'aldéhyde en alcool permettait de purifier le produit final par filtration sur silice. Malheureusement, pour chacun des différents dioxolanes (**144**), deux étapes sont nécessaires. Cette approche sera donc peu efficace dans le cadre de l'étude de diversification qui suivra; cette synthèse sera plutôt utilisée afin de préparer de grandes quantités de dioxolane.

Considérant la seconde voie de synthèse, l'accès en une étape au 3-azidopropane-1,2-diol (**183**)¹²² permet de diversifier à la dernière étape de la synthèse. Malheureusement la grande solubilité de ce produit dans l'eau rend son isolation fastidieuse. Elle reste cependant la meilleure option pour la synthèse de ce précurseur puisque de grandes quantités de diol peuvent être

généérées et stockées à température pièce sans dégradation apparente. Une seule étape sera par la suite nécessaire pour accéder à nos dioxolanes soit celle de l'acétalisation. Cette réaction procédera comme dans la première approche où l'aldéhyde peut être retiré par réduction au NaBH_4 suivie d'une filtration sur gel de silice.

3.3 Formation des intermédiaires réactionnels : Les cyanohydrines

Donc, quatre cyanohydrines sont potentiellement générées lors de la réaction de formation de tétrazoles (Schéma 55). Si la réaction est arrêtée prématurément (après 1h), nous pouvons en effet isoler ces 4 produits de concert avec une quantité appréciable de tétrazole. Le ratio entre ces cyanohydrines n'a cependant pas pu être déterminé. La présence des quatre cyanohydrines tend à démontrer qu'un équilibre existe entre chacune d'entre elles. Comme la réaction est quantitative en temps normal, les cyanohydrines distales (**175**) qui sont observées en début de réaction doivent être en équilibre avec les cyanohydrines proximales (**174**). Nous verrons que d'autres observations tendent à démontrer cet équilibre.

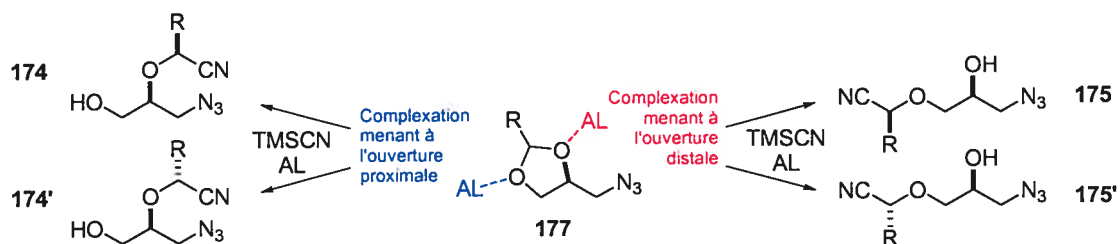


Schéma 55: Formation de deux cyanohydrines distales et de deux cyanohydrines proximales

Concentrons-nous maintenant sur la formation des cyanohydrines proximales (**174**). À la fin du chapitre 2, nous avons défini la forme de l'état de transition majoritaire pour l'ouverture nucléophile de dioxolane tel que proposé par Johnson¹⁰⁸ (Schéma 45). Dans ce cas, nous supposons une participation de l'oxygène sur l'oxocarbénium. Or, il est possible que l'oxocarbénium soit stabilisé par la participation de deux groupements basiques : l'azidure ou

l'alcool libre sous forme d'alkoxy borane fluoré ou d'éther de TMS (Schéma 56). Notons que l'ordre d'addition est le suivant : 1) Dioxolane, 2) TMSCN, 3) BF_3OEt_2 . La basicité du groupement sera grandement influencée par la présence de l'un ou l'autre de ces substituants. La présence de l'acide de Lewis diminue la densité électronique au niveau de l'oxygène alors que le TMS l'augmente. Molander et collaborateurs¹⁰⁶ ont démontré que l'attaque du nitrile sur des acétals peut être dirigée par la présence d'un éther complexant l'oxocarbénium. Évidemment, plus la densité électronique sera grande et plus l'encombrement sera faible, plus la stabilisation de l'oxocarbénium sera grande.

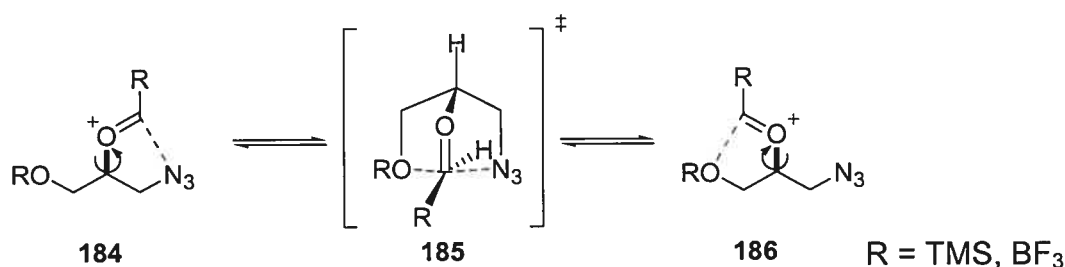


Schéma 56: Deux groupes peuvent stabiliser l'oxocarbénium

Notons que l'azidure possède lui aussi un caractère basique. Selon les travaux d'Aubé et collaborateurs¹²⁶ sur les réarrangements de Schmidt, les azidures sont connus pour réagir rapidement sur des cétones en présence d'acide de Lewis. Bien qu'à notre connaissance, la participation d'un azidure proximal sur des oxocarbéniums induisant une sélectivité d'addition soit inconnue dans la littérature, cette possibilité ne doit pas être rejetée.

Si l'oxygène participe au niveau de l'oxocarbénium, la formation de la cyanohydrine pro-*cis* (**174**) (générant le tétrazole *cis* (**144**)) est favorisée par rapport à la formation de la cyanohydrine pro-*trans* (**174'**) (générant le tétrazole *trans* (**144'**)). L'état de transition pro-*cis* (**187**) minimise l'effet allylique-1,3 entre le proton de l'oxocarbénium et l'azidure (Schéma 57).

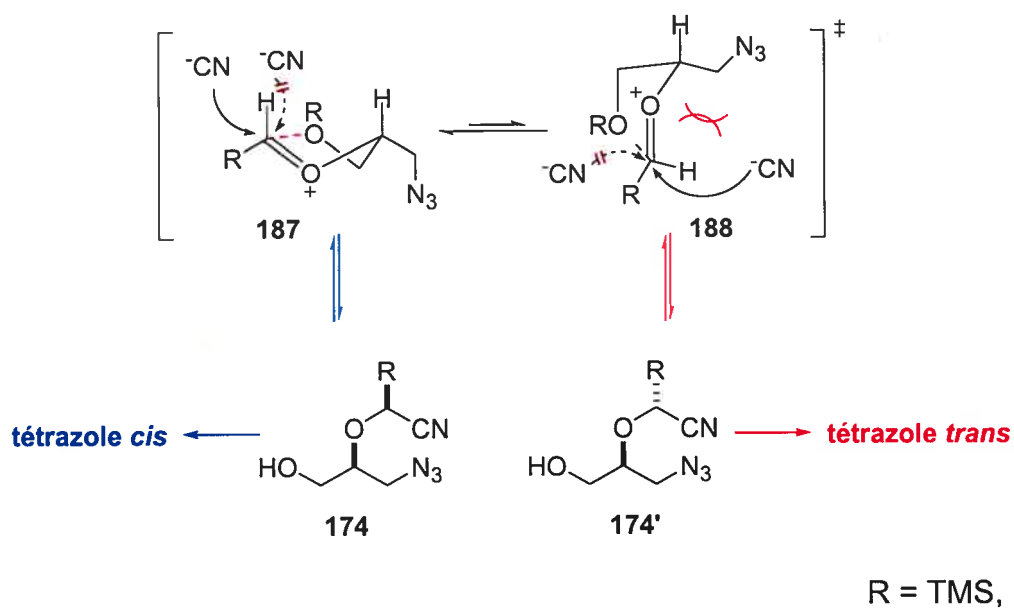


Schéma 57: États de transition pour la formation des cyanohydrines dans le cas d'une participation d'un groupe alkoxy

Si l'azidure participe au niveau de l'oxocarbenium, la formation de la cyanohydrine pro-*trans* (174') est favorisée par rapport à la formation de la cyanohydrine pro-*cis* (174). L'état de transition pro-*trans* (190) minimise l'effet allylique-1,3 entre le proton de l'oxocarbenium et l'alcoolate (Schéma 58).

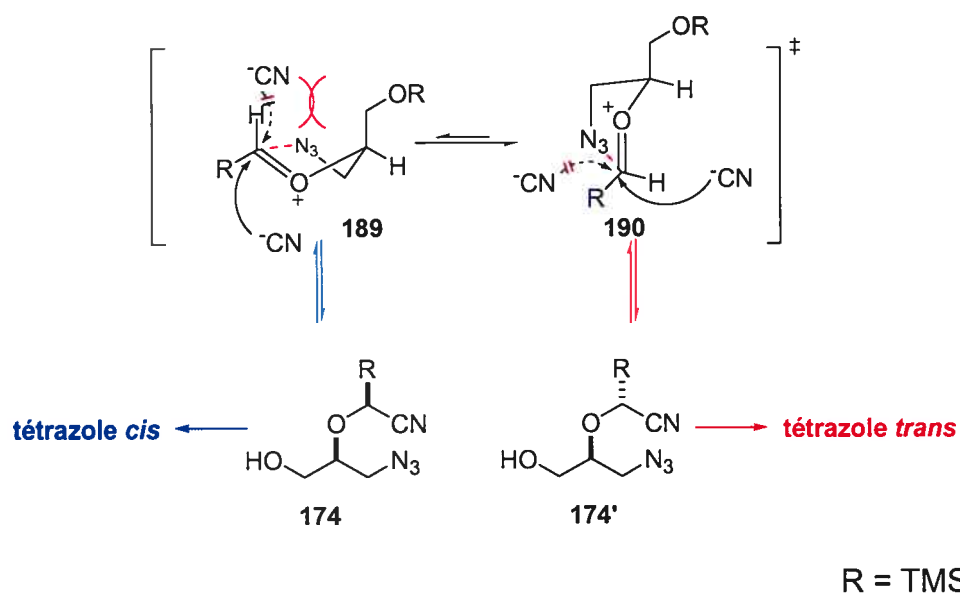


Schéma 58: États de transition pour la formation des cyanohydrines dans le cas d'une participation de l'azidure

3.4 Identification des cyanohydrines

On remarque à la Figure 14 deux types de cyanohydrines : les distales portant un alcool secondaire (aussi appelées cyanohydrines secondaires) et les proximales (aussi appelées cyanohydrines primaires).

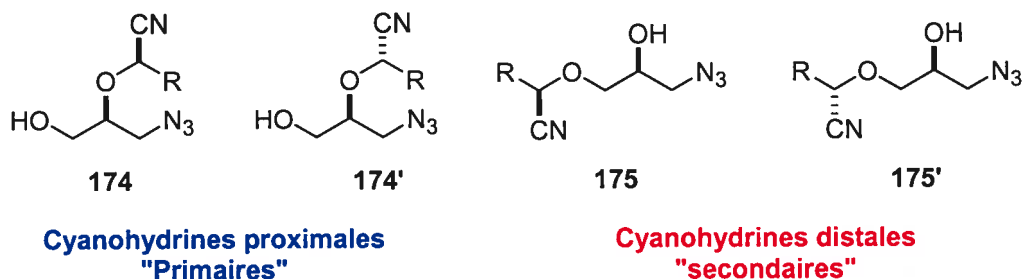


Figure 14: Structure générale des cyanohydrines

Les cyanohydrines sont relativement peu polaires et très difficiles à séparer les unes des autres par chromatographie flash. Chacun des diastéréoisomères et régioisomères sont, par contre, résolus sur la CCM. Évidemment, nous avons identifié les cyanohydrines primaires comme étant plus polaire que les secondaires. Il nous restait cependant à trouver un moyen d'identifier ces intermédiaires.

Afin de faire l'analyse des cyanohydrines, nous devons accéder à de grandes quantités de ces produits. Comme la réaction est pratiquement quantitative, l'analyse des intermédiaires est problématique. Nous avons donc arrêté une réaction prématurément et isolé les cyanohydrines par une série de chromatographies fastidieuses. La formation des cyanohydrines est très rapide. Après une heure de réaction, nous ne décelons aucune trace d'acétal et nous isolons ainsi les cyanohydrines.

L'identification des cyanohydrines a été, dans un premier temps, effectuée pour un acétal plus simple (**191**) portant deux substituants identiques (Schéma 59). La régiochimie des cyanohydrines **192a** et **193a** a été identifiée en acétylant les alcools. L'analyse RMN subséquente du déplacement chimique des protons et du carbone de **196** et **197** nous a permis d'identifier

si l'alcool était primaire ou secondaire selon le nombre de protons dont le déplacement chimique variait.

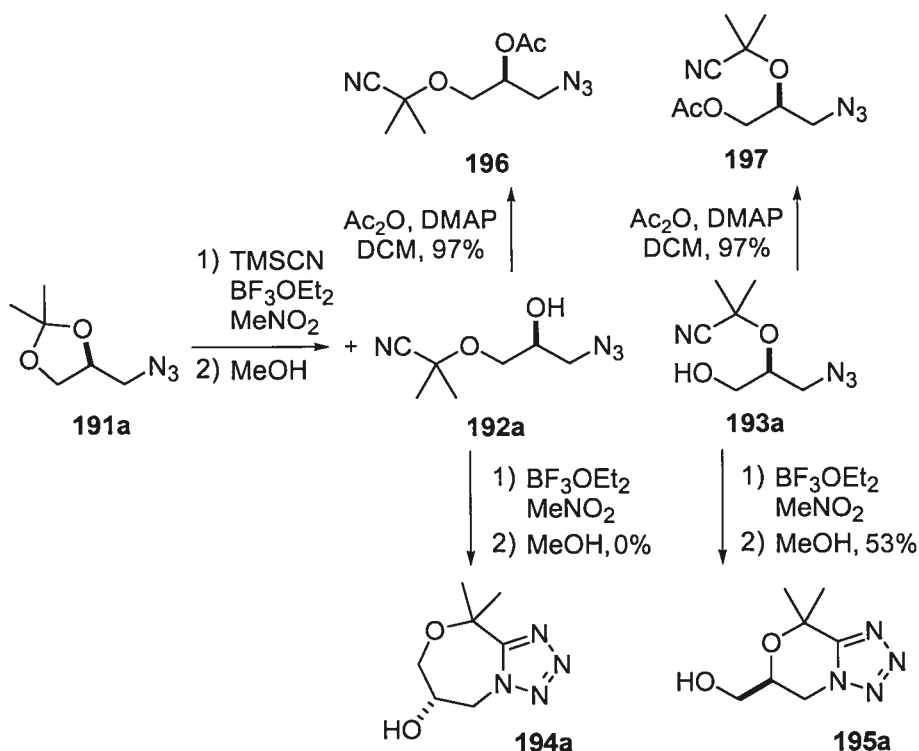


Schéma 59: Identification des cyanohydrines, modèle simplifié

Les spectres infrarouges de **192a** et **193a** révèlent la présence d'une fonction alcool. Par contre, il est impossible de conclure à la présence concomitante d'un azidure et d'un nitrile à cause de la superposition de ces deux fonctions en infrarouge à 2100 cm⁻¹. Les spectres de masse de ces produits (**192a**, **193a**) correspondent, de même que celui des produits acétylés (**196**, **197**).

Nous avons donc soumis ces cyanohydrines aux conditions de cyclisation mais en absence de TMSCN, le cyanure étant déjà présent sur les molécules. Nous savons que les cycloadditions intramoléculaires formant des tétrazoles permettent seulement des bicycles 5,5 ou 5,6; nous confirmons que seule la cyanohydrine primaire est en mesure de cycliser. Notons toutefois que la formation du tétrazole (**195a**) n'est pas quantitative. La cyanohydrine primaire (**193a**) ne réagit pas complètement après le temps

normal de réaction. La présence d'une fonction alcool protoné sur la cyanohydrine pourrait expliquer cette réactivité diminuée.

De la même manière, des études ont été effectuées sur des dioxolanes portant deux substituants différents (Schéma 60). Nous remarquons encore une fois que les cyanohydrines distales (**175a**, **175a'**) sont incapables de cycliser afin de former des tétrazoles. Les résultats d'infrarouge, de RMN ^{13}C et RMN ^1H mènent à l'identification des quatre cyanohydrines, et ce avec les mêmes contraintes que dans l'analyse précédente des cyanohydrines. Or le spectre de masse de ces produits ne correspond pas. Notons toutefois que la masse des produits acétylés est correcte.

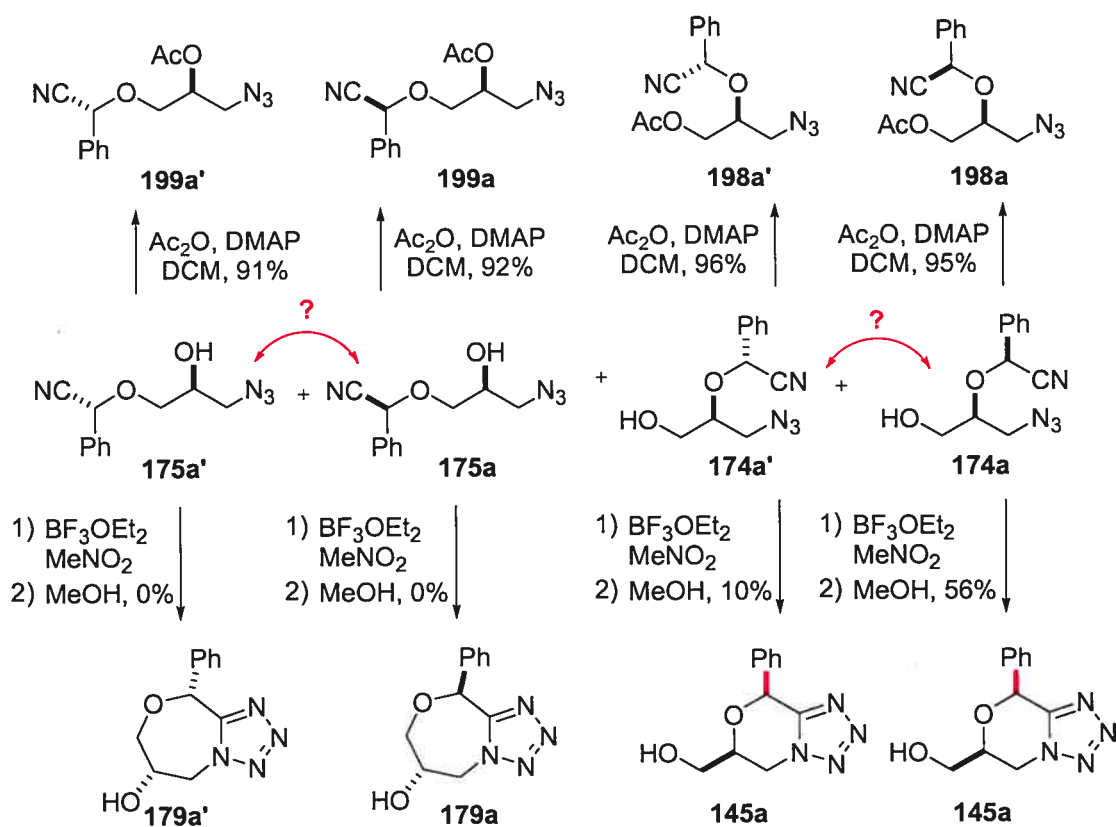


Schéma 60: Identification des cyanohydrines pour notre substrat typique

3.5 Formation du tétrazole : La cycloaddition dipolaire

Dans le Schéma 61, nous remarquons que le tétrazole *cis* (**145a**) (produit majoritaire) provient d'un état de transition (**199a**) où tous les groupements sont équatoriaux alors que le tétrazole *trans* (**145a'**) (produit minoritaire) provient du cas où un des substituants est axial (**196a**, **198a**). Les interactions stériques engendrées par le positionnement d'un substituant en position axiale expliquent une vitesse de réaction supérieure pour la cyanohydrine pro-*cis* (**174a**).

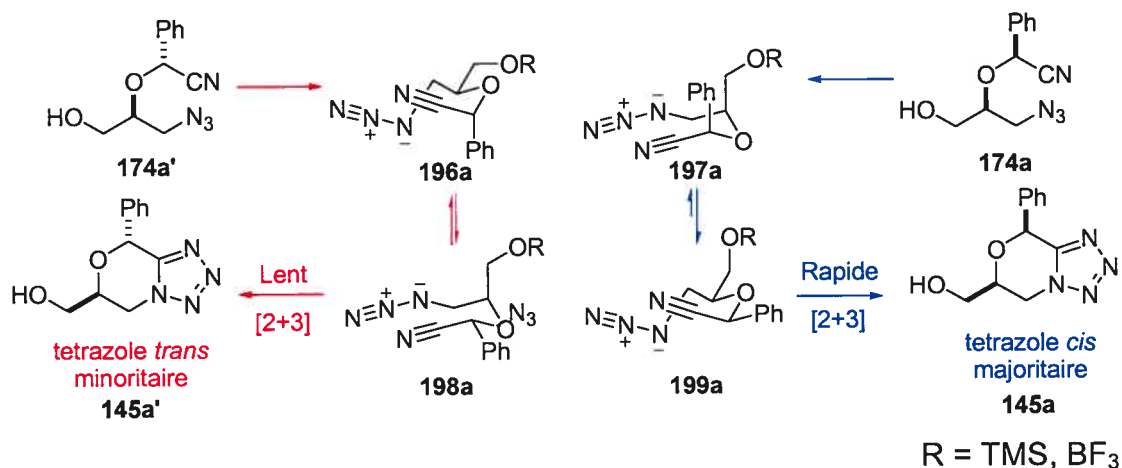


Schéma 61: États de transition pour les cycloadditions dipolaires

Sharpless et collaborateurs⁵⁸ ont démontré que le nitrile était activé par un acide de Lewis lors de la formation de tétrazoles. Le Schéma 62 montre que l'activation du nitrile augmente son électrophilie et permet l'attaque intramoléculaire de l'azidure. L'intermédiaire azidure d'imidoyle (**200a**) représenté dans ce schéma résulte du fait que la réaction est légèrement asynchrone et n'a qu'une existence extrêmement courte⁵⁹.

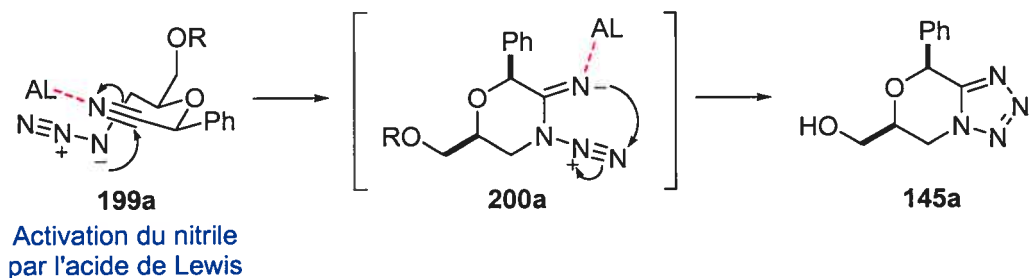


Schéma 62: Activation du nitrile par un acide de Lewis

3.6 Réversibilité de l'addition du nitrile

Considérant les cyanohydrines proximales (**174a**, **174a'**), nous pouvons remarquer que les rendements de formation de tétrazoles varient selon la chiralité du nitrile. Bien que la chiralité de ce centre n'ait pas été attribuée présentement, l'opposition dans les résultats obtenus tend à nous démontrer que la cinétique de cyclisation pour ces deux substrats est différente (Schéma 60).

En effet, les cyanohydrines proximales (**174a**, **174a'**) génèrent avec des rendements très disparates du tétrazole (**145a**, **145a'**), l'une générant 56 % et l'autre 10 %. De plus, seul le tétrazole *cis* (**145a**) est observé par RMN, et ce, peu importe la cyanohydrine utilisée. Cette dernière observation est en désaccord avec les états de transition de la cycloaddition dipolaire (Schéma 61).

La seule explication quant à la formation du tétrazole *cis* (**145a**) uniquement est que l'isomérisation des cyanohydrines est possible et favorisée par rapport à la cycloaddition générant le produit *trans* (**145a'**) (voir Schéma 53, p. 48).

Le Schéma 63 décrit une expérience qui consiste à isoler les cyanohydrines avant la complétion de la réaction (environ une heure). Ces dernières sont purifiées et soumises de nouveau aux conditions de réaction. Or, dans un

cas, nous ajoutons du TMSCN et de l'acide de Lewis et dans l'autre nous ajoutons seulement l'acide de Lewis. Après le temps normal de réaction, nous pouvons constater que le rendement de la réaction avec TMSCN est supérieur au rendement sans TMSCN.

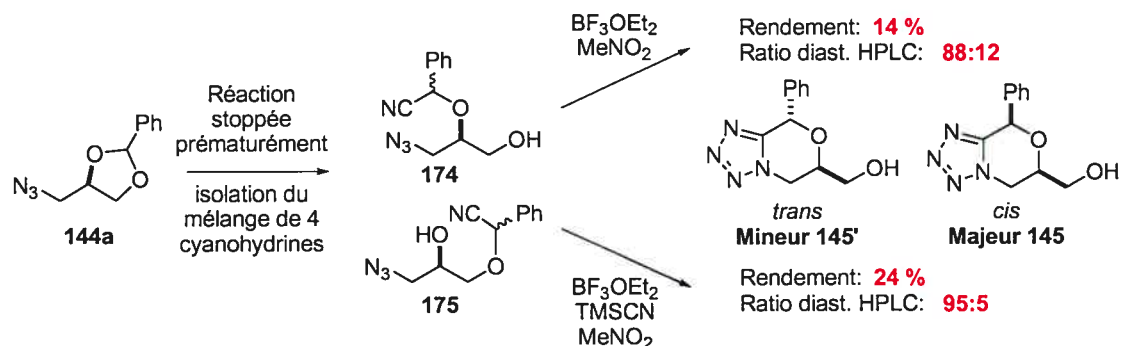


Schéma 63: Effet de l'ajout de TMSCN sur la formation de tétrazoles à partir d'un mélange de cyanohydrines

De même, l'ajout de TMSCN permet d'augmenter le ratio *cis/trans* de tétrazole (**145**). Si la quantité de tétrazole *cis* (**145a**) augmente relativement à la quantité de tétrazole *trans* (**145a'**), nous devons considérer que l'excès de nucléophile promeut la formation du tétrazole *cis* (**145a**) par rapport au tétrazole *trans* (**145a'**).

L'hypothèse la plus logique est sans aucun doute de proposer la réversibilité de l'addition du nitrile. L'augmentation de la concentration en nucléophile doit favoriser l'équilibre entre les cyanohydrines formant ainsi plus de cyanohydrine pro-*cis* (**174a**).

3.7 Effet du solvant sur la réaction de formation de tétrazoles pour le substrat typique

Le Tableau 8 montre l'importance dans le choix du solvant réactionnel. Les rendements varient de manière importante en fonction du solvant choisi. La diastéréosélectivité de la réaction est par contre relativement insensible à cette variation. Nous remarquons aussi que la réaction fonctionne très bien dans des solvants de polarité opposée, soit le nitrométhane hautement

polaire et l'hexane apolaire. Il est clair que plusieurs facteurs influencent le rendement et donc que la polarité n'explique pas à elle seule l'ensemble de ces résultats.

Entrée	Solvant	Acide de Lewis	Rendement (%)	Diastéréosélectivité (<i>cis:trans</i>) ¹
1	MeNO ₂	BF ₃ OEt ₂	94	94:6
2	Hexane	BF ₃ OEt ₂	90	90:10
3	Aucun	BF ₃ OEt ₂	90	91:9
4	PhNO ₂	BF ₃ OEt ₂	77*	86:14
5	CH ₃ CN	BF ₃ OEt ₂	55	92:8
6	CHCl ₃	BF ₃ OEt ₂	49	95:5
7	Toluène	BF ₃ OEt ₂	46	94:6
8	DCM	BF ₃ OEt ₂	25	95:5
9	Et ₂ O	BF ₃ OEt ₂	13	91:9
10	THF	BF ₃ OEt ₂	0	-

*difficile à isoler: P. éb. PhNO₂ = 210°C

Tableau 8: Effet du solvant sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de formation de tétrazoles

Nous savons que la réaction se divise en deux étapes distinctes, la formation de la cyanohydrine et la cycloaddition dipolaire. Deux états de transition sont donc impliqués avec des comportements de solvant différents.

La formation des cyanohydrines

La formation de la cyanohydrine est quantitative et très rapide. Nous savons déjà que les dioxolanes de départ ne sont jamais récupérés et ce même après une heure de réaction. Cette observation se répète tout au long du Tableau 8 : les cyanohydrines sont récupérées majoritairement lorsque le rendement chute. De même, nous devons noter que les quatre cyanohydrines sont récupérées et ce peu importe le solvant réactionnel. Il résulte donc que la sélectivité d'addition du nitrile n'est pas un facteur déterminant dans le rendement de la réaction de formation de tétrazole

¹ Ratios obtenus par HPLC-MS

puisque même si la cyanohydrine secondaire (**175**, **175'**) est observée, la réaction est en mesure d'aller à complétion. Deux équilibres sont donc en jeu entre les cyanohydrines, l'équilibre entre les deux cyanohydrines proximales (**174**, **174'**) et les deux distales (Schéma 64) de même que l'équilibre entre les cyanohydrines distales (**175**, **175'**) et proximales (**174**, **174'**) (Schéma 65).

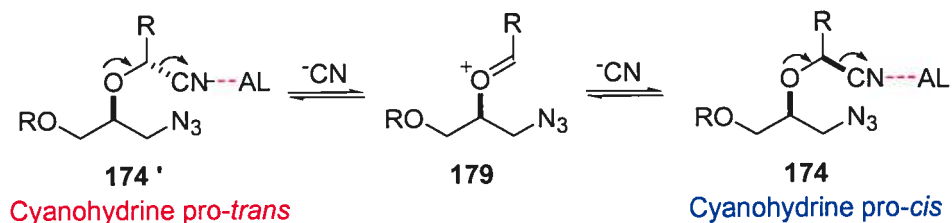


Schéma 64: Isomérisation des cyanohydrines proximales pro-cis et pro-trans

Nous savons que la cyanohydrine proximale pro-*trans* (**174'**) peut s'isomériser vers la cyanohydrine pro-*cis* (**174**) pour former le tétrazole *cis* (**145**) majoritairement (Schéma 64). La complexation de l'acide de Lewis au nitrile peut activer le départ de ce dernier et permettre une isomérisation plus facile. Nous nous attendons à ce que la formation d'un oxocarbenium (**179**) soit influencée par la nature du solvant, or, comme la diastéréosélectivité ne varie pas en fonction du solvant, nous devons considérer de nouveau que l'isomérisation entre les cyanohydrines pro-*cis* (**174**) et pro-*trans* (**174'**) est plus rapide que la formation du tétrazole (**145**) et que la variation de la vitesse d'isomérisation qui serait due à une complexation de l'acide de Lewis sur le nitrile est négligeable.

Cependant, nous savons que les cyanohydrines distales (**175**, **175'**) et les cyanohydrines proximales (**174**, **174'**) doivent être en équilibre les unes avec les autres (Schéma 65) pour que la réaction procède avec de bons rendements. Une réduction de la vitesse de cet équilibre a une conséquence directe sur le rendement puisque les cyanohydrines distales (**175**, **175'**) ne sont pas en mesure de former des tétrazoles (**145**, **145'**). L'équilibre entre les cyanohydrines distales (**175**, **175'**) et proximales (**174**, **174'**) passe par la

formation du dioxolane de départ (**144**). De même la formation du dioxolane de départ (**144**) passe par la formation de l'oxocarbénium (**179**). Nous avons déjà proposé que la complexation de l'acide de Lewis au nitrile favorise la formation de l'oxocarbénium (**119**). De même, la complexation de l'acide de Lewis au nitrile favoriserait l'équilibre entre les cyanohydrines distales (**175**, **175'**) et proximales (**1745**, **174'**). La présence d'un solvant non basique, libre d'interactions avec l'acide de Lewis, devrait être compatible avec la formation quantitative de tétrazoles.

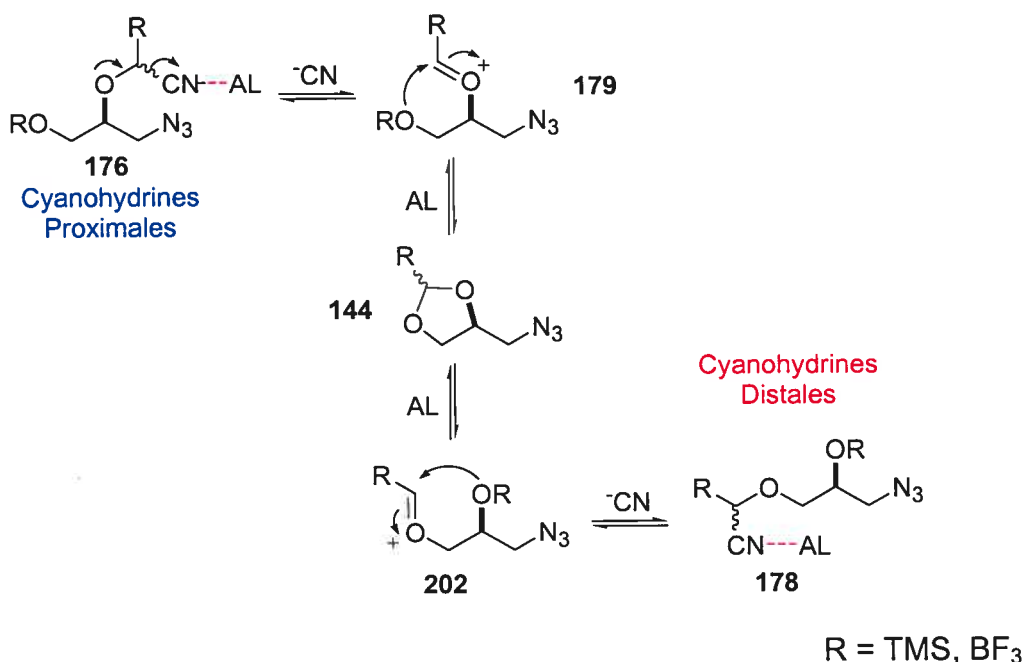


Schéma 65: Isomérisation distal-proximal des cyanohydrines

Afin d'appuyer notre hypothèse, analysons la réaction dans l'hexane (Tableau 8, entrée 2). Cette dernière est une réaction biphasique. Même si le produit de départ est soluble dans l'hexane, l'ajout d'acide de Lewis fait précipiter le substrat formant ainsi une seconde phase. Nous devons donc considérer que le complexe dioxolane-acide de Lewis est insoluble dans le solvant réactionnel. L'analyse de la phase d'hexane démontre qu'elle ne contient ni le produit de départ (**144a**), ni le produit final (**145**), ni aucun des intermédiaires réactionnels. Par contre, la phase d'hexane est fortement acide; elle contient donc de l'acide de Lewis. Bien que la phase d'hexane soit trop peu polaire

pour solubiliser le mélange réactionnel, elle est en mesure de diluer l'excès de BF_3 présent dans le milieu réactionnel. Puisque la réaction dans l'hexane est presque quantitative, nous devons considérer qu'une maximisation des interactions du substrat avec l'acide de Lewis ne défavorise pas la formation de tétrazoles.

Afin de définir plus clairement le rôle de l'hexane dans la réaction, nous avons tenté cette dernière en l'absence de solvant (entrée 3). Le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction restent inchangés. Par cette observation nous pouvons affirmer que l'hexane est spectateur dans la formation de tétrazoles et que la dilution de l'acide de Lewis dans la phase d'hexane n'a pas d'effet réel sur la réaction. En comparaison, nous avons effectué une réaction dans le THF, un solvant basique (Tableau 8, entrée 10). Aucune formation de tétrazole n'a alors été observée*.

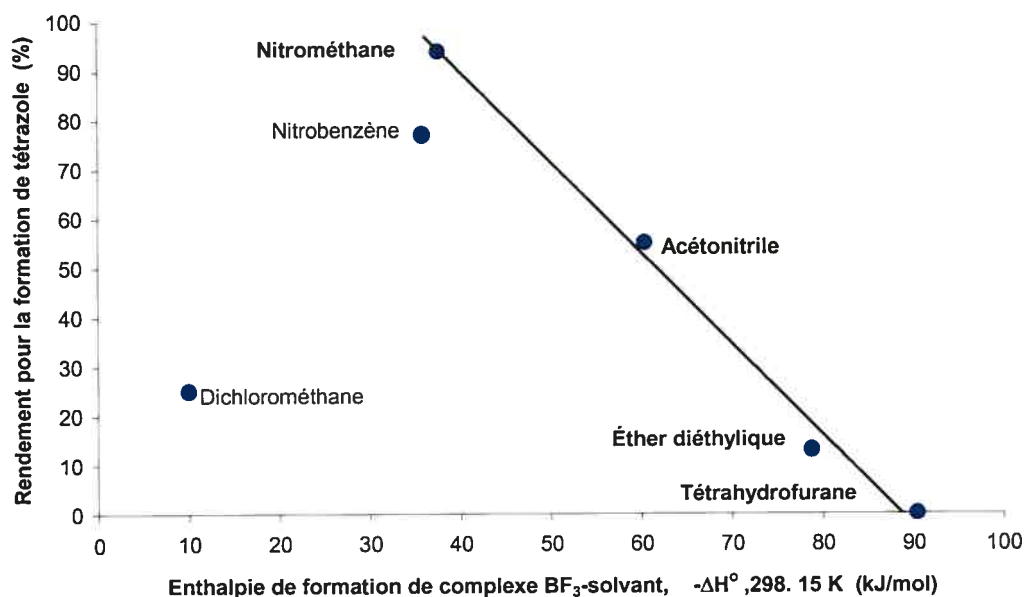
Vues les observations précédentes, il devenait intéressant de comparer les rendements obtenus à l'énergie du complexe BF_3 -Solvant¹²³. Si on considère le Tableau 9, on remarque que le rendement chute drastiquement à mesure que l'enthalpie de formation de complexe augmente. Donc, plus le solvant est en compétition avec le substrat pour l'acide de Lewis, plus nous observons une chute du rendement (la chute de rendement semble être proportionnelle avec l'enthalpie de complexation du solvant Graphique 1).

* Nous observons la formation de quatre cyanohydrines lors de la réaction dans le THF dont deux proximales pouvant potentiellement générer des tétrazoles. Nous verrons, suite à la discussion sur les cyanohydrines, que la réaction de cycloaddition est, elle aussi, dépendante de la complexation de l'acide de Lewis au niveau du nitrile. L'absence de réactivité des cyanohydrines proximales sera donc expliquée par l'absence d'activation du nitrile.

Entrée	Solvant	Acide de Lewis	Rendement (%)	Enthalpie complexation Solvant-BF ₃ -ΔH _o , 298. 15 K (kJ/mol) ¹²³
1	MeNO ₂	BF ₃ OEt ₂	94	37.6
2	Hexane	BF ₃ OEt ₂	90	-
3	Aucun	BF ₃ OEt ₂	90	-
4	PhNO ₂	BF ₃ OEt ₂	77*	35.8
5	CH ₃ CN	BF ₃ OEt ₂	55	60.4
6	CHCl ₃	BF ₃ OEt ₂	49	-
7	Toluène	BF ₃ OEt ₂	46	-
8	DCM	BF ₃ OEt ₂	25	10.0
9	Et ₂ O	BF ₃ OEt ₂	13	78.8
10	THF	BF ₃ OEt ₂	0	90.4

*difficile à isoler: P. éb. PhNO₂ = 210°C

Tableau 9: Enthalpie complexation Solvant-BF₃



Graphique 1: Rendement pour la formation de tétrazoles en fonction de l'affinité du solvant pour l'acide de Lewis

La compétition entre le substrat et le solvant pour l'acide de Lewis mène nécessairement à une diminution de l'effet de l'acide de Lewis sur le substrat (étant donnée la disproportion entre le substrat et le solvant). L'absence de compétition entre le solvant et le substrat correspond à la réaction dans

l'hexane (ou sans solvant) et est en accord avec la tendance décrite. Notons, toutefois, deux exceptions : le nitrobenzène et le dichlorométhane.

Dans le cas du nitrobenzène, comme le solvant a un point d'ébullition très élevé, l'isolation du produit final est très difficile. La distillation de ce dernier a été nécessaire à la purification. Comme les conditions d'isolation sont très rudes, il est possible que rendement observé résulte de la décomposition ou tout simplement d'un effet azéotropique.

Le cas du dichlorométhane est quant à lui beaucoup plus difficile à expliquer. Force nous est de constater qu'aucune raison valable ne peut être avancée pour expliquer la chute de rendement lorsque nous utilisons le dichlorométhane. La détermination des enthalpies de complexation de différents solvants aprotiques avec le BF_3 a été effectuée dans le dichlorométhane¹²³. Ce solvant a été choisi pour sa faible complexation avec l'acide de Lewis. La complexation de l'acide de Lewis sur le solvant ne peut donc pas expliquer cette observation. La polarité du dichlorométhane est quant à elle supérieure à celle du chloroforme et inférieure à celle du toluène. Les rendements associés à ces deux solvants sont supérieurs à celui du dichlorométhane. Nous ne pouvons donc pas invoquer une stabilisation directe d'espèces chargées tel un oxocarbénium.

Les résultats contraires impliquant ce solvant non-complexant n'ont toujours pas été expliqués.

La cycloaddition 1,3-dipolaire

L'état de transition d'une cycloaddition 1,3-dipolaire est peu polaire contrairement à ce que nous pourrions penser. En fait, l'effet du solvant est pratiquement toujours négligeable dans ces réactions de cyclisation. Bien qu'intuitivement, la présence d'un dipôle suggère l'utilisation d'un solvant polaire, le terme « 1,3-dipôle » ne signifie en rien que son moment électrique est élevé¹¹³. La formation de tétrazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire est

souvent faite dans des solvants hautement polaires tels que le DMF ou le DMSO puisqu'ils sont en mesure d'atteindre de hautes températures souvent associées aux cycloaddition.

Dans notre cas, le rôle du solvant est fortement lié à son interaction avec l'acide de Lewis (Tableau 9). Les études de Sharpless dont nous avons discutés au Chapitre 1 démontrent clairement que le nitrile est activé par la complexation de l'acide de Lewis lors de la formation de tétrazoles. Le parallèle entre la complexation de l'acide de Lewis sur le nitrile et la basicité du solvant est facile à faire. Si le solvant entre en compétition avec le nitrile pour l'acide de Lewis, la cycloaddition va nécessairement s'en trouver ralentie (Schéma 66).

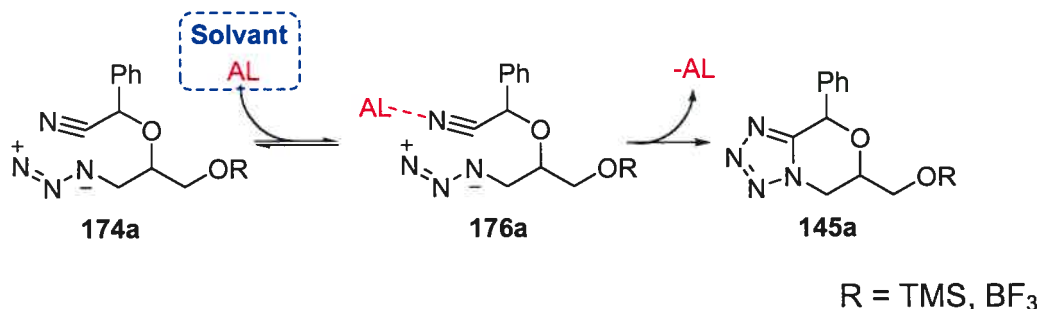
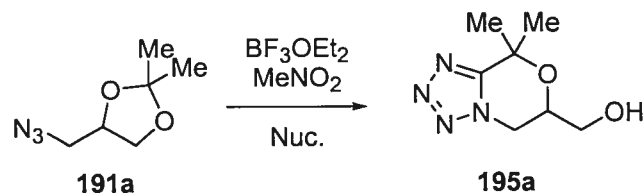


Schéma 66: Complexation d'un acide de Lewis catalysant la formation de tétrazoles

3.8 Nucléophile

Bien que les ouvertures d'acétals cycliques sont connues pour être faites seulement avec du TMSCN, nous avons tout de même tenté la formation de tétrazole avec d'autres sources de cyanure tel que le KCN, le NaCN, le Et₄NCN et le TBSCN (Tableau 10). Malheureusement, toutes ces tentatives ont été vaines. Les sels de cyanures n'ont généré que le diol déprotégé de concert avec des dihydro-oxazines (voir section 3.11: Formation d'un nouveau produit, une dihydro-oxazine, p.72).



Nucléophile	Rendement (%)
TMSCN	73
TBSCN	0
KCN	0
NaCN	0
Et ₄ NCN	0

Tableau 10: Effet de la variation du nucléophile sur la réaction de formation de tétrazoles

3.9 Variation des acides de Lewis pour la réaction impliquant le substrat typique

Nous avons vu précédemment dans l'analyse des solvants que ces derniers sont en relation étroite avec les acides de Lewis. Nous avons pu remarquer que seuls les rendements étaient affectés par la variation du solvant alors que les diastéréosélectivités restaient relativement inchangées. Nous verrons que la variation des acides de Lewis modifie le rendement aussi bien que les diastéréosélectivités.

On remarque dans le Tableau 11 que le BF_3OEt_2 est l'acide de Lewis de choix. Il maximise le rendement ainsi que la diastéréosélectivité de la réaction. Une analyse du nombre d'équivalents de BF_3OEt_2 nécessaires à la complétion de la réaction a été effectuée.

Entrée	Solvant	Acide de Lewis	Rendement (%)	Diastéréosélectivité (<i>cis:trans</i>)
1	MeNO ₂	BF ₃ OEt ₂	94	94:6
2	MeNO ₂	Me ₂ AlCl (Hexane)	81	85:15
3	MeNO ₂	ZnBr ₂	77	81:19
4	MeNO ₂	AlCl ₃	75	72:18
5	MeNO ₂	Me ₃ Al (hexane)	52	91:9
6	MeNO ₂	ZnCl ₂	0	-
7	MeNO ₂	TMSOTf	0	-
8	MeNO ₂	TiCl ₄	0	-
9	MeNO ₂	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	0	-
10	MeNO ₂	TiCl ₄ / Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	0	-

Tableau 11: Effets de l'acide de Lewis sur le rendement et la diastéréosélectivité de la réaction de formation de tétrazoles

Nous remarquons dans le Tableau 12 que deux équivalents sont absolument nécessaires à la consommation de tout le produit de départ et que, encore plus surprenant, la moitié de cette quantité génère environ la moitié et le quart environ le quart de produit final. Considérant le fait que dans tous ces cas les cyanohydrines sont récupérées comme produit secondaire, il semblerait que la cycloaddition nécessite impérativement deux équivalents d'acide de Lewis afin de se produire, suggérant que deux équivalents d'acide de Lewis sont complexés au tétrazole suite à la cycloaddition.

Entrée	Éq. BF ₃ OEt ₂	Rendement (%)
1	0	0
2	0.5	25
3	1	42
4	2	94

Tableau 12: Variation du nombre d'équivalents de BF₃OEt₂ lors de la réaction de formation de tétrazoles dans les conditions normales de réaction

Les états de transition proposés à la Figure 15 montrent que deux équivalents d'acide de Lewis peuvent facilement être accommodés par l'état

* Ratios HPLC-MS

de transition de la cycloaddition. Présentement, nous n'avons aucune preuve directe de la formation d'un tel complexe.

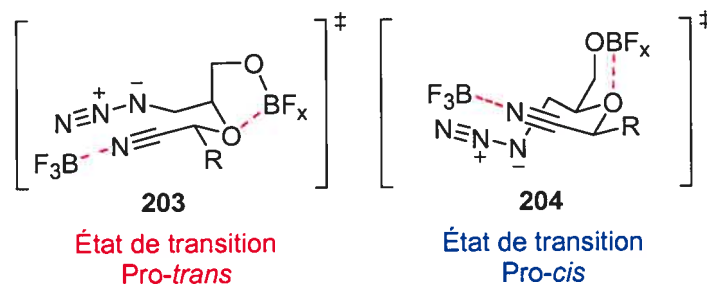


Figure 15: États de transition possibles impliquant deux équivalents d'acide de Lewis

De plus, la formation de ce chélate interne demanderait la disproportion du BF₃ en BF₂⁺ qui libérerait un site de coordination sur le bore. Le Schéma 67 décrit un état de transition pouvant mener à la formation de cette espèce BF₂⁺.

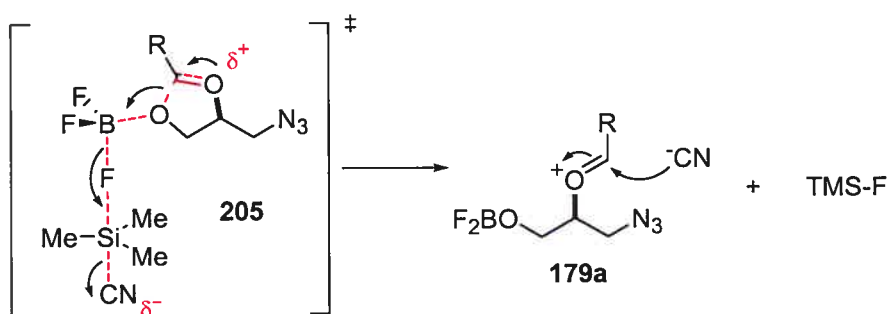


Schéma 67: État de transition menant à la disproportion de l'acide de Lewis

Pour revenir au Tableau 11, nous pouvons remarquer que plusieurs autres acides de Lewis sont en mesure de catalyser la réaction de formation de tétrazoles. Notons le cas des acides de Lewis à base d'aluminium. Sharpless⁵⁸ a démontré que plus l'acide de Lewis est fort, plus l'énergie de l'état de transition est abaissée. Nos observations sont par contre en désaccord avec cette affirmation. L'utilisation d'acides de Lewis à base d'aluminium ne suit pas la tendance que nous attendons pour le rendement. En effet, l'accroissement du nombre d'atomes de chlore liés au centre métallique ne va pas dans le même sens que l'augmentation du rendement.

Nous pouvons aussi remarquer que tous les acides de Lewis à base de titane ne sont pas en mesure de générer des tétrazoles. Une explication pourrait provenir du mode de complexation de ces acides de Lewis (Figure 16).

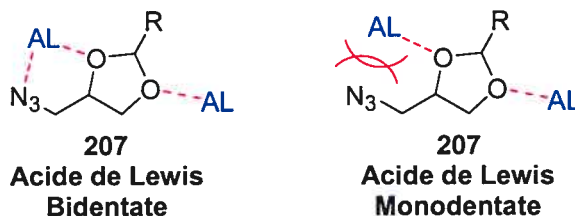


Figure 16: Mode de complexation des acides de Lewis bidentates

Contrairement aux acides dérivés de l'aluminium, ces acides de Lewis peuvent complexer de manière bidentate ou monodentate. Comme la complexation bidentate est favorisée thermodynamiquement, ce mode de complexation sera préféré par rapport à un mode monodentate d'entropie plus élevée. De cette manière la formation de cyanohydrines distales (175, 175') pourrait être favorisée. La force de ces acides de Lewis pourrait par le fait même restreindre l'équilibre distal-proximal et ainsi empêcher la formation de tétrazole.

En ce qui a trait aux autres acides de Lewis, il est très difficile de trouver une tendance. Notons toutefois que l'utilisation du bromure de zinc, comme dans les études de Sharpless⁵⁷, nous permet de générer un rendement acceptable de tétrazoles.

3.10 Champ d'action de la réaction

Suite à l'analyse des conditions expérimentales, nous voulions étendre le champ d'action de la réaction à divers acétals. Le Tableau 13 montre l'effet de la variation du substituant sur le noyau aromatique. La sélectivité est généralement très bonne. Notons cependant que les aromatiques pauvres ont un rendement inférieur. Nous croyons que l'effet électroattracteur du cycle aromatique peut abaisser la basicité du nitrile (Figure 17). Nous savons que la formation des cyanohydrines est très rapide et que l'équilibre entre ses

diverses formes est nécessaire à la bonne marche de la réaction. Un abaissement de la basicité du nitrile limiterait la complexation de l'acide de Lewis sur ce dernier et ainsi réduirait l'isomérisation des cyanohydrines de même que la catalyse de la formation de tétrazole par l'acide de Lewis.

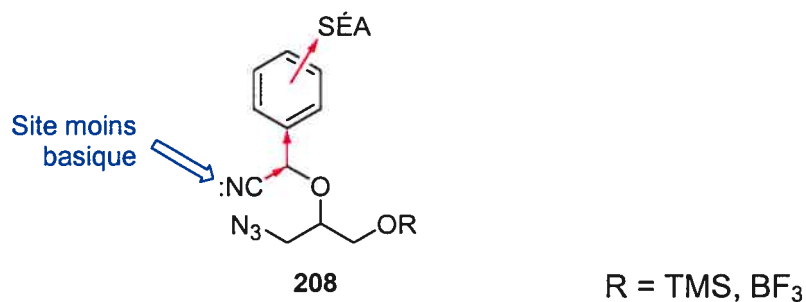


Figure 17: Un substituant électroattracteur (SÉA) réduit la basicité du nitrile

De même lorsque les substituants sont légèrement électrodonneurs, les rendements augmentent. Notons toutefois deux grandes exceptions à cette affirmation : le *o*-méthoxybenzylidène ainsi que le *p*-méthoxybenzylidène.

R	% rend.	ratio diast.	RMN	R	% rend.	ratio diast.	RMN
	a	94	>19/1		g	0	-
	b	74	10/1		h	97	>19/1
	c	74	>19/1		i	0	-
	d	78	>19/1		j	73	13/1
	e	48	10/1		k	43	>19/1
	f	29	10/1		l	46	>19/1

Tableau 13: Champ d'action de la réaction de formation de tétrazoles

Il semble à prime abord étrange que la série des anisoles réagisse différemment dépendamment du positionnement du substituant. Nous verrons dans la prochaine section que dans ces cas un nouveau produit est formé : une dihydro-oxazine (**214**).

3.11 Formation d'un nouveau produit, une dihydro-oxazine

Lors d'études de solvant préliminaires, nous avons constaté que les rendements de tétrazole étaient nuls lorsque le nitrométhane utilisé était humide. Les produits récupérés incluait une petite partie de cyanohydrine, de l'aldéhyde ainsi que du diol provenant de l'hydrolyse du produit de départ. Cependant, la quantité de produit récupérée ne correspondait pas à la

quantité initiale de produit de départ. Nous nous sommes donc mis à la recherche de ce produit mystérieux et nous avons finalement pu récupérer un sel.

L'analyse de ce produit par RMN du proton révèle l'absence du proton de l'acétal, typique aux tétrazoles. De même nous observons l'apparition d'un pic en carbone à très haut champ. Lorsque la réaction a été faite à plus grande échelle, nous avons pu observer ce qui semblait être un faible dégagement de gaz. L'analyse infrarouge démontrait que les fonctions azidure et nitrile étaient absentes.

Nous avons donc proposé le mécanisme suivant comprenant un réarrangement de Schmidt :

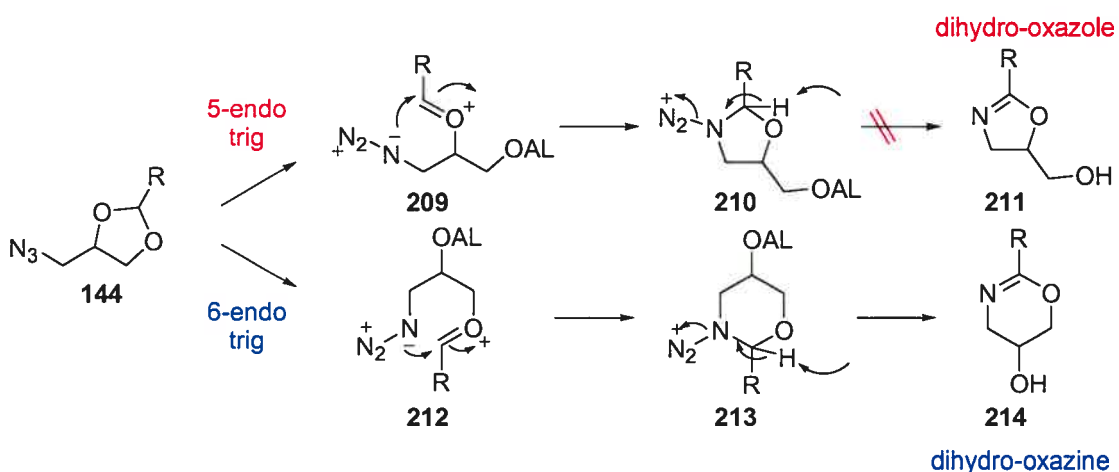


Schéma 68: Formation de dihydro-oxazine et de dihydro-oxazole

Deux possibilités existent alors : la formation d'une dihydro-oxazole (211) ou la formation d'une dihydro-oxazine (214). Le mécanisme de formation de la dihydro-oxazole (211) passe par une cyclisation 5-endo trig défavorisée par les règles de Baldwin¹²⁴ alors que la formation de la dihydro-oxazine (214) passe par une cyclisation 6-endo trig favorisée. Nous nous attendions à observer la formation de la dihydro-oxazine (214) de manière préférentielle. C'est alors que nous avons été en mesure de cristalliser le composé inconnu et d'obtenir une structure cristallographique (Figure 18).

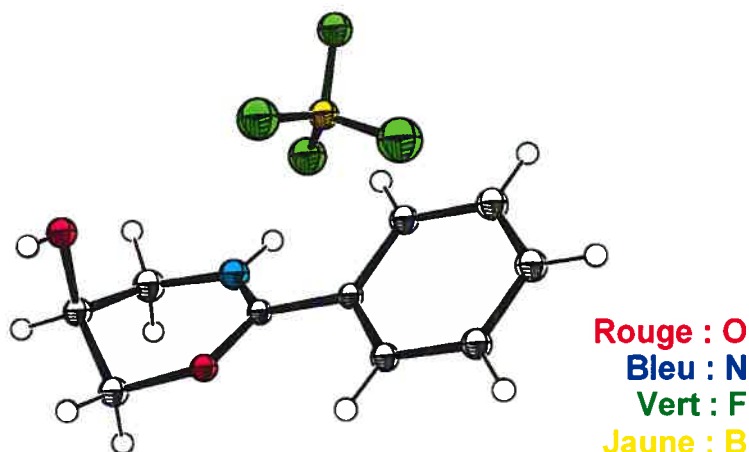


Figure 18: Structure obtenue par diffraction des rayons-X de la dihydro-oxazine (214)

Nous avons cependant été surpris de constater que le produit isolé était en fait un sel de tétrafluoroborate. Une recherche rapide de la littérature nous a vite convaincu de la véracité de nos observations. Jeffrey Aubé à l'Université du Kansas a en effet étudié ce type de système de manière exhaustive¹²⁵. Il a remarqué, sans toutefois l'expliquer, la présence de ce sel (216)¹²⁶ (Schéma 69).

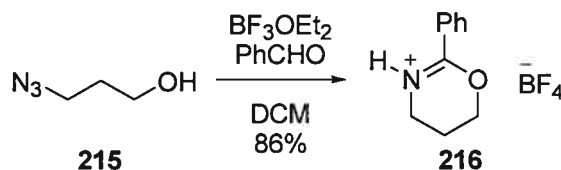


Schéma 69: Formation de dihydro-oxazine par Aubé

Comment expliquer que la présence d'eau dans la réaction puisse favoriser la formation des dihydro-oxazines? Bien entendu, l'étape significative est l'addition du nitrile au niveau de l'oxonium. Si l'attaque du nitrile est limitée par un facteur quelconque, la formation du complexe intramoléculaire suivie de l'élimination de l'azote gazeux se fera rapidement. Nous supposons alors une protonation du nitrile en solution. Comme le milieu est extrêmement acide à cause de la présence massive d'acide de Lewis, l'eau présente

devient extrêmement acide et est en mesure de protoner le cyanure même si ce dernier est une base faible.

Il est très intéressant de constater que la rapidité d'addition du nitrile est une condition nécessaire à la formation du tétrazole. Si l'attaque du nitrile est trop lente, l'azidure peut attaquer à sa place et générer de manière irréversible des dihydro-oxazines.

La formation des sels de dihydro-oxazine est très facile et ne nécessite pas la présence de TMS-CN (Schéma 70). Le rendement de formation de ce sel est dans le même ordre de grandeur que ce qu'Aubé observe avec ses systèmes. Notons qu'Aubé n'utilise pas d'acétal mais seulement un azido-alcool (**215**) et un carbonyle.

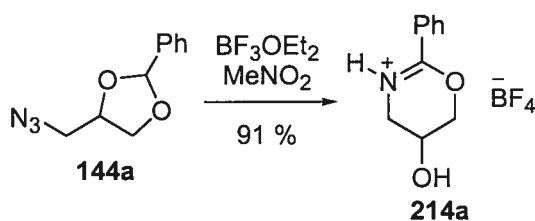


Schéma 70: Formation de dihydro-oxazine à partir d'acétals

D'un autre côté, nous avons remarqué une chute drastique du rendement lorsque l'ordre d'addition est inversée, soit que l'addition de l'acide de Lewis sur l'acétal (**144a**) en solution précède l'addition du TMS-CN. Préalablement à cette étude, nous n'étions pas en mesure d'expliquer l'effet de l'ordre d'addition sur le rendement de formation des tétrazoles (Schéma 71).

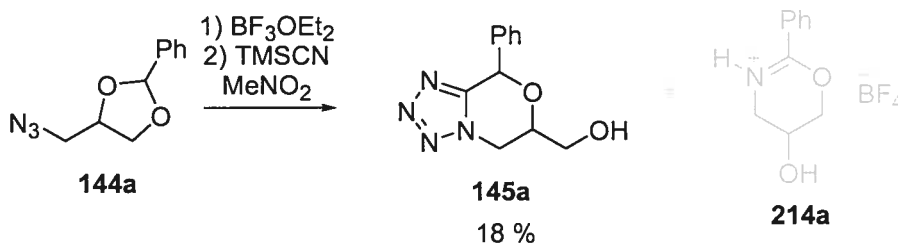


Schéma 71: Formation de tétrazole affectée par l'ordre d'addition

Considérant la formation de la dihydro-oxazine (**214**), il devient évident que la cyclisation intramoléculaire est très rapide et est en compétition avec l'attaque du nitrile.

Considérant le Schéma 71, nous pourrions affirmer que l'ouverture distale est favorisée puisque la majorité du produit génère la dihydro-oxazine (**214**). Or, dans les conditions normales de formation de tétrazoles, l'ouverture proximale est favorisée. L'opposition entre ces résultats appuie la thèse de l'équilibre proximal-distal proposé précédemment (Schéma 65).

3.12 Le cas des anisoles : mécanisme de la réaction de formation de tétrazoles et de la dihydro-oxazine (214)

Cette section décrira le mécanisme de la réaction de formation de tétrazole à l'aide de deux exemples dont les résultats sont très différents. Le premier cas, dit « normal », est le *mé*ta-méthoxybenzylidène (**144h**) (Schéma 72) et le deuxième cas, qui réagit de manière très différente, est le *para*-méthoxybenzylidène (**144i**) (Schéma 73).

Méta-méthoxybenzylidène

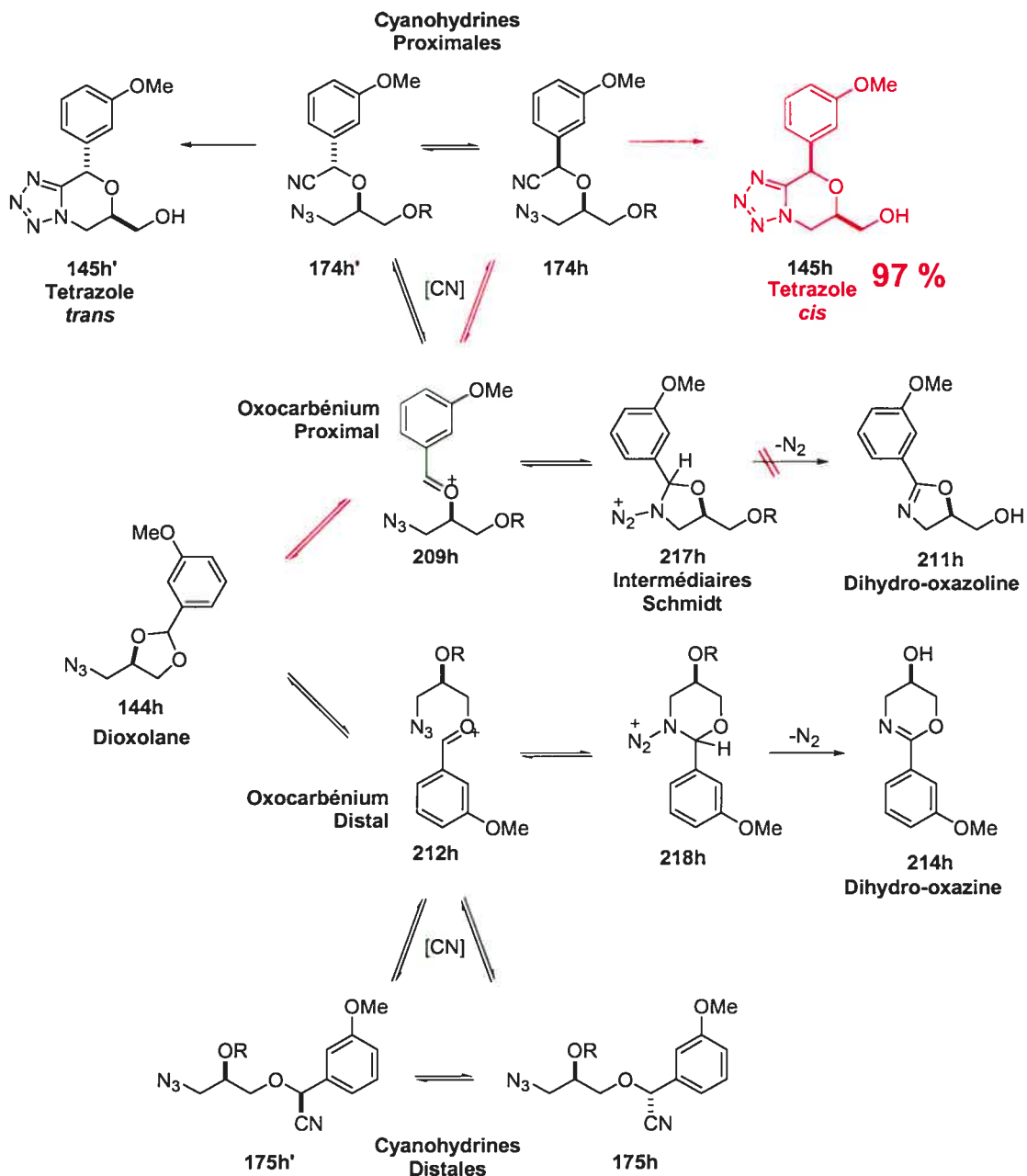


Schéma 72: Mécanisme général de la réaction de formation de tétrazoles et de dihydro-oxazine appliqué au *méta*-méthoxybenzylidène

Le Schéma 72 nous montre la formation de tétrazole, très efficace, lorsque le substituant électrodonneur est en position *méta*. L'accès supposé au produit majoritaire (**145h**) est noté en rouge.

La réaction débute avec l'ouverture du dioxolane (**144h**). Deux chemins réactionnels sont alors possibles, l'ouverture distale et l'ouverture proximale. Or, nous savons que l'ouverture proximale est favorisée dans nos conditions expérimentales et que l'oxocarbénium proximal (**209h**) sera généré en majorité. Cet oxocarbénium a par la suite deux options : l'attaque de d'un nitrile formant deux cyanohydrines diastéréoisomériques (**174h**, **174h'**) et l'attaque intramoléculaire de l'azidure pour former l'intermédiaire Schmidt (**217h**). Cet intermédiaire peut effectuer la réaction de laquelle il tire son nom et générer la dihydro-oxazoline (**211h**). Pourtant, ce produit n'a jamais été isolé. Les études d'Aubé^{125,126} semblent démontrer que la cyclisation à 5 membres est plus difficile que la cyclisation à 6 membres, ce qui concorde avec un mécanisme impliquant une cyclisation 5-endo-trig normalement défavorisée.

Puisque notre système ne permet pas la formation de dihydro-oxazoline (**211h**), l'oxocarbénium proximal (**209h**) est donc converti en cyanohydrines (**174h**, **174h'**). Nous émettons l'hypothèse que ces cyanohydrines sont en équilibre les unes avec les autres, soit par le biais de l'oxocarbénium (S_N1), ou soit par un mécanisme S_N2 . Ces deux mécanismes seraient catalysés par la présence de l'acide de Lewis. Ces cyanohydrines sont par la suite transformées en tétrazoles (**145h**, **145h'**) par une cycloaddition 1,3-dipolaire, elle aussi étant catalysée par l'acide de Lewis.

Rappelons que selon le principe de Curtin-Hammett (Figure 12), si deux cyanohydrines sont en équilibre *rapide* et que chacune de celles-ci génère un tétrazole différent, le ratio des cyanohydrines sera alors indépendant du ratio final de tétrazoles. L'équilibre entre les cyanohydrines se doit d'être *rapide*, car si l'équilibre est trop lent, le ratio de cyanohydrine aura une influence sur le ratio *cis/trans* de tétrazoles.

En l'absence de données quantitatives sur la cinétique de la réaction, il est très difficile de porter une quelconque conclusion par rapport à la source de la diastéréosélectivité. Nous savons que l'équilibre entre les quatre

cyanohydrines est possible et que la cycloaddition est l'étape limitante; or, nous ne savons pas à quel cet point équilibre est rapide de sorte que nous ne pouvons pas affirmer que le principe de Curtin-Hammett s'applique.

L'absence de sous-produit provenant de l'ouverture distale semble soutenir un équilibre entre les deux formes de cyanohydrines. Nous verrons dans le prochain exemple que l'équilibre peut aussi être déplacé en faveur de produits provenant de l'ouverture distale.

Para-méthoxybenzylidène

Dans le cas où le méthoxy est en position *para* (Schéma 73), nous ne remarquons pas de formation de tétrazoles. En fait, même la formation de cyanohydrine semble inhibée. Il semble très étrange que le positionnement du substituant sur le cycle aromatique fasse varier de manière si impressionnante le mécanisme réactionnel. En effet, lorsque le méthoxy est en position *para*, seule la dihydro-oxazine (**214i**) est récupérée avec un rendement excellent de 91%. Qu'est-ce qui explique la différence de réactivité entre les oxocarbéniums *méta* et *para*? Pourquoi le système favorise-t'il la formation de produits provenant de l'ouverture distale?

Nous avons entrepris une recherche d'information sur la stabilité relative des carbocations benzyliques. L'étude de ce type de système a été faite dans les années '80 par Richards¹²⁷ à l'aide de la technique « d'azide clock ». Le Tableau 14 montre les constantes d'équilibre pour la formation de cations benzyliques.

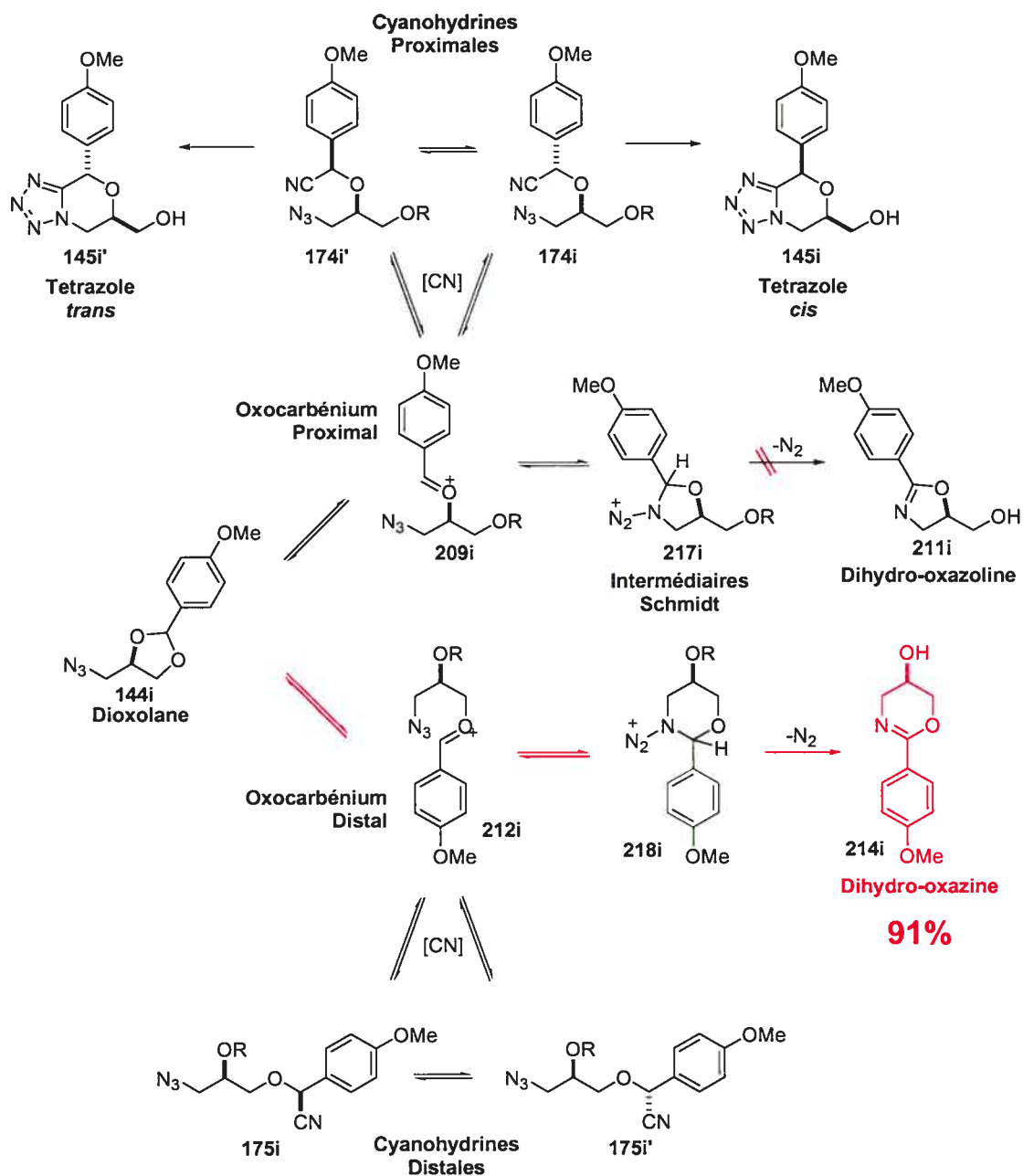
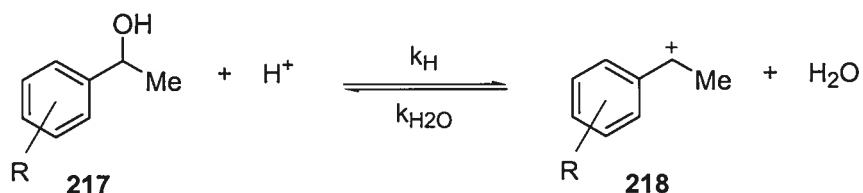


Schéma 73: Mécanisme général de la réaction de formation de tétrazoles et de dihydro-oxazine appliqué au *para*-méthoxybenzylidène

Le Tableau 14 montre clairement l'effet de la substitution de l'aromatique sur la constante d'hydrolyse d'alcools benzyliques. On remarque que la présence d'un groupement méthoxy en *para* augmente d'un facteur 1×10^6 la constante d'équilibre. Ceci signifie que l'équilibre est fortement déplacé vers les produits

lors que le cycle aromatique est pourvu d'un méthoxy en *para*. Il est d'ailleurs logique de voir qu'un substituant π -électrodonneur situé en *para* ou en *ortho* pourra se délocaliser dans le carbocation, augmentant ainsi la stabilité de l'espèce cationique, déplaçant l'équilibre vers la droite.

La présence du même groupement méthoxy mais en position *méta* cette fois ci révèle que l'équilibre est dix fois plus déplacé vers la gauche pour l'aromatique non substitué. Comme le méthoxy ne peut plus jouer son rôle de π -électrodonneur, n'étant plus en conjugaison avec le carbocation, il sera alors σ -électroattracteur à cause de l'électronégativité inhérente à l'atome d'oxygène et agira subséquemment par effet inductif pour déstabiliser le carbocation.



Entrée	Substituent (R)	$K_{eq}^{H_2O}$ (k_H/k_{H_2O})
a	4-MeO	7.3×10^{-8}
b	H	1×10^{-14}
c	3-MeO	1×10^{-15}

Tableau 14: Constantes d'équilibre pour la formation de carbocations benzyliques

Considérons maintenant le mécanisme proposé au Schéma 73. Comme les cyanohydrines ne sont pas récupérées, nous posons l'hypothèse que la cinétique de l'attaque du nitrile est défavorisée par la stabilisation de l'oxocarbénium. Nous nous retrouvons potentiellement avec deux oxocarbéniums stabilisés, le distal (**212i**) et le proximal (**209i**), qui ne réagissent pas (ou peu) avec le nitrile présent en solution.

Le parallèle est facile à faire entre cette étude et les résultats que nous obtenons. La stabilisation des l'oxocarbéniums est accrue lorsque le substituant π -électrodonneur est conjugué. Comme les oxocarbéniums sont

plus stables, l'addition du nitrile est moins favorisée et est beaucoup plus à même d'être réversible.

Nous savons que la réaction de formation de la dihydrooxazine (**214i**) est très rapide et provient de la réaction intramoléculaire de l'azidure avec l'oxocarbénium (formation de l'intermédiaire Schmidt (**217i**, **218i**)). Rappelons nous que l'inversion de l'ordre d'addition est suffisante pour générer la dihydrooxazine (**214a**) au lieu du tétrazole (**145a**)^{*} (Schéma 71). En effet, il est impératif que les cyanohydrines soient générées rapidement suite à l'ouverture du dioxolane afin de limiter la présence de l'intermédiaire Schmidt (**218i**) en solution (**218i** étant en mesure de générer la dihydrooxazine de manière irréversible). Alors, si la stabilité des cyanohydrines est réduite par la présence d'un groupement π -électrodonneur, la présence de l'intermédiaire Schmidt (**218i**) est accrue en solution et la dihydrooxazine (**214i**) se forme préférentiellement.

Tout s'enclenche lorsque nous considérons les résultats obtenus lorsque les solvants sont variés pour la réaction du *para*-méthoxybenzylidène (**144i**) (Tableau 15).

Solvant	Produit généré	Rendement (%)
Hexane	Dihydro-oxazine (214i)	91
Nitrométhane	Azido-diol (183)	70

Tableau 15: Produit formé selon le solvant utilisé

Dans un solvant polaire, favorisant la solvataion d'un intermédiaire chargé tel un oxocarbénium, seul du diol est observé. Le diol provient de la méthanolyse des acétals (**144**) ou des oxocarbéniums (**209**, **212**) lorsque ceux-ci sont encore présents lors du parachèvement de la réaction avec l'ajout d'un excès de méthanol (Schéma 74).

^{*} Si le nitrile est présent en solution initialement il sera en mesure d'attaquer l'oxocarbénium dès sa formation. Or, s'il n'est pas présent, l'azide est libre d'effectuer une attaque intramoléculaire générant l'intermédiaire Schmidt (**218i**).

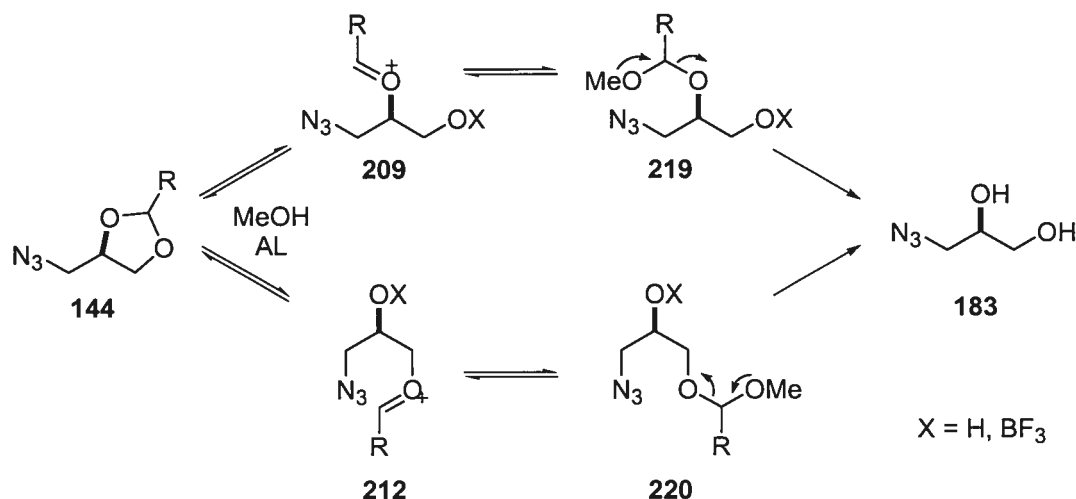


Schéma 74: Méthanolyse des acétals

Lorsque la réaction se passe dans l'hexane, l'oxocarbenium est plus déstabilisé que précédemment puisqu'il ne tire aucune stabilisation du solvant. Il cherchera donc à se stabiliser en impliquant l'azide vicinal. La formation résultante de l'intermédiaire de Schmidt suivie de l'élimination irréversible d'azote formera la dihydro-oxazine (**214i**). Le produit précipite alors sous forme de sel.

3.13 Conclusion

Il est très intéressant de comparer le cas du *para*-méthoxybenzylidène (**144i**) avec les différentes études faites précédemment. Il apparaît clairement que la formation et la stabilité des cyanohydrines est très importante dans le cadre de la formation de tétrazoles. Il existe une dualité entre la stabilité de la cyanohydrine, limitant l'isomérisation distal-proximal, et l'instabilité de cette même cyanohydrine, menant à la formation de dihydro-oxazine. Évidemment, la cyanohydrine doit être assez stable pour permettre la cycloaddition qui, rappelons-le, est l'étape limitante de la réaction. De même la formation de cette cyanohydrine doit être réversible et permettre l'isomérisation proximal-distal.

Les paramètres de la réaction permettent une certaine variation d'acide de Lewis ainsi que de solvant. Il est donc envisageable de trouver des conditions particulières qui pourraient permettre une formation de cyanohydrine plus "personnalisée" pour chacun des substrats. De cette manière il est possible qu'en augmentant la quantité de nucléophile en solution, nous soyons en mesure de former le tétrazole dérivé du *para*-méthoxybenzylidène.

Chapitre 4

Diversification des tétrazoles oxabicycliques

4.1 Introduction

Nous pouvons déjà constater que la réaction de formation de tétrazole est assez générale. Une vaste gamme d'azido-acétals peut être utilisée afin de synthétiser efficacement des tétrazoles oxabicycliques. Nous constaterons que cette unité est très versatile et permet une diversification importante. Nous verrons, en effet, que le substrat peut être transformé et fonctionnalisé afin d'augmenter son potentiel de diversification.

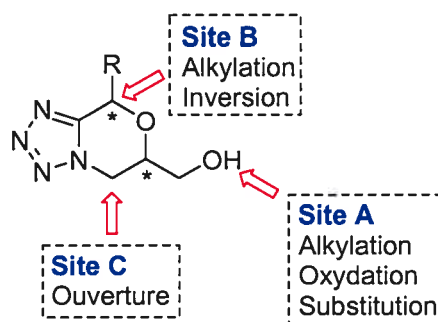


Figure 19: Potentiel de diversification du tétrazole oxabicyclique

Considérant la figure précédente, nous pouvons remarquer trois sites qui s'offrent à la diversification du substrat. Nous passerons donc en revue chacun de ces sites au cours du prochain chapitre. Bien que les études de diversification ne soient pas encore très avancées, nous présenterons ici les résultats préliminaires ainsi que les projets de diversification futurs.

4.2 Site A. Réaction au niveau de l'alcool primaire

L'alcool primaire résultant de l'ouverture du dioxolane est une source importante de diversification. Bien que la diversification au niveau de ce site n'ait pas encore été explorée, il est clair que plusieurs options s'offrent à nous (Schéma 75).

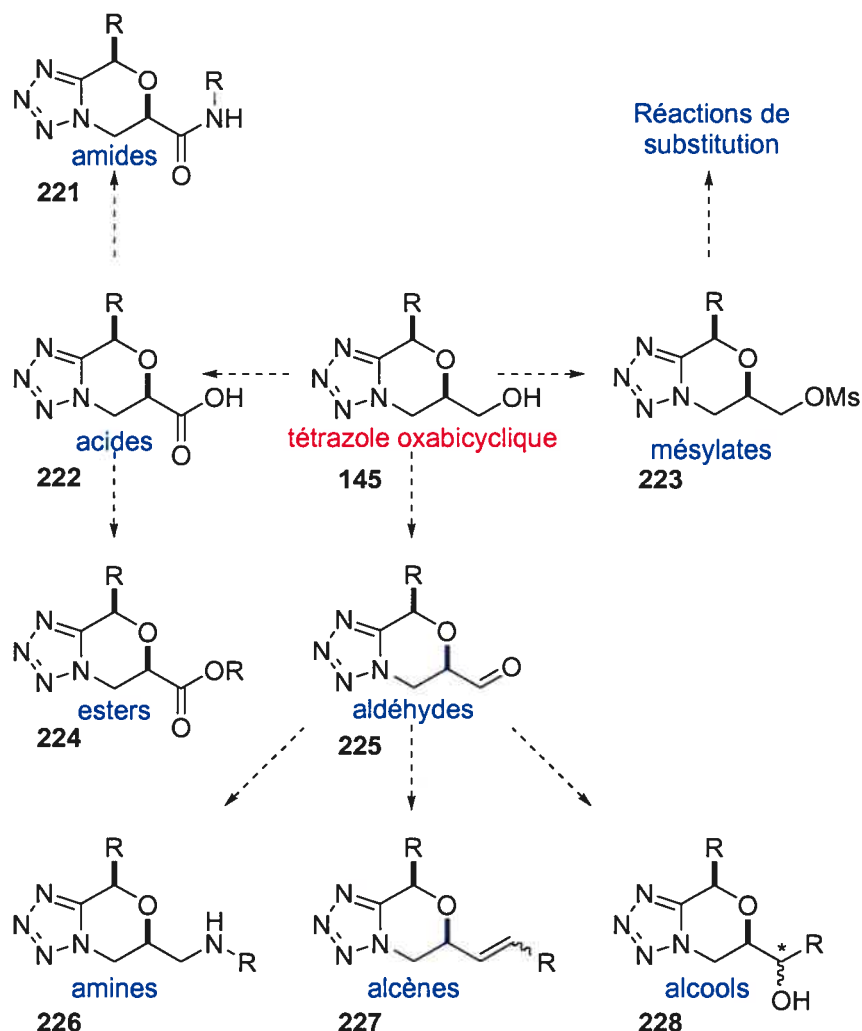


Schéma 75: Potentiel de diversification au niveau de l'alcool primaire (Site A)

Une diversification importante de l'alcool primaire peut être faite dans une étape ultérieure en protégeant cette fonction à l'aide d'un groupe protecteur (Schéma 76). Plusieurs groupes ont donc été introduits avec succès, dont un éther silyllé (**229**), des esters (**230**, **231**) et un sulfonate (**223**). Ce sulfonate pourrait d'ailleurs servir à la diversification du tétrazole oxabicyclique (**145a**) (Schéma 75). Remarquons cependant que seules des conditions faiblement basiques sont utilisées lors de la protection des substrats.

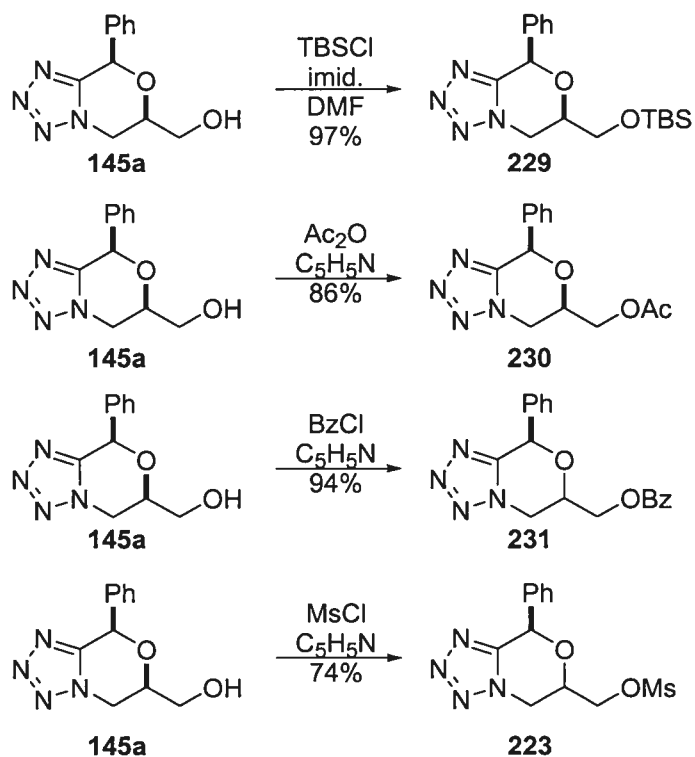


Schéma 76: Protection de l'alcool primaire en conditions faiblement basiques

Lorsque des conditions plus basiques sont utilisées, le site B (benzylique) est alkylé préférentiellement pour former le produit **232** (Schéma 77). D'ailleurs, il est possible en présence de l'alcool libre d'effectuer une benzylation sélective au niveau du carbone benzylique en présence de l'alcool primaire déprotégé. Le rendement faible observé résulte de produit de départ non réagit (**145a**). Lorsque le proton benzylique est absent, le produit **191a** est benzylé avec un rendement excellent pour donner le tétrazole protégé (**233**).

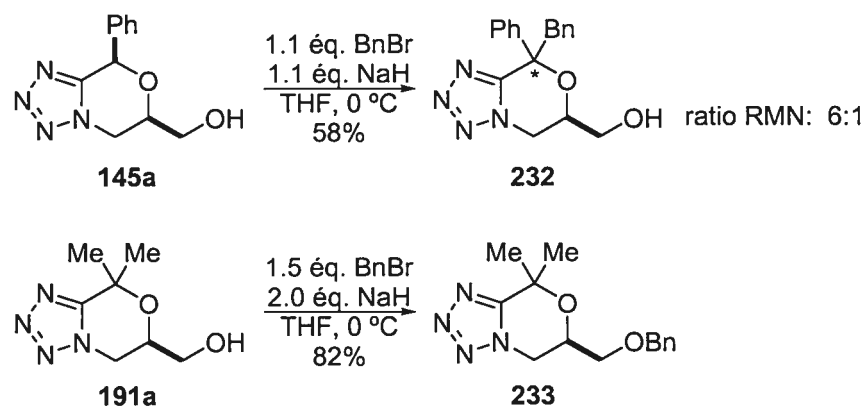


Schéma 77: Alkylation compétitive entre le site A et le site B

L'acidité du tétrazole est très surprenante. En fait le proton benzylique est plus acide que le proton de l'alcool. La particularité de ce proton tient au fait qu'il combine plusieurs effets pouvant stabiliser une charge négative. Premièrement, le fait que la position soit benzylique amène une certaine stabilisation de la charge négative. De la même manière, le tétrazole est très efficace pour stabiliser des charges, surtout lorsque celles-ci sont en α du carbone du tétrazole. L'homologie entre le tétrazole et l'amide est assez frappante dans ce cas. L'hétérocycle étant composé majoritairement d'azote, plus électronégatif que le carbone, nous nous attendons à ce que la stabilisation d'une charge négative vicinale soit accrue. Il ne faut surtout pas oublier que l'oxygène de l'éther cyclique stabilise aussi la charge par effet inductif (Figure 20). La benzylation par l'utilisation d'oxide d'argent est aussi problématique (Schéma 78). En effet, seul le tétrazole de départ (**145a**) est récupéré suite à la réaction de protection.

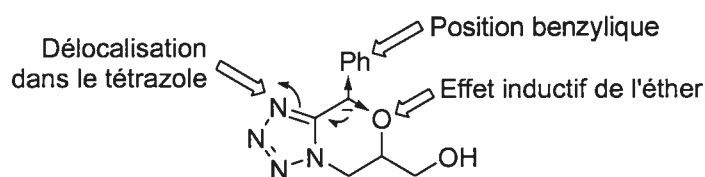


Figure 20: Stabilisation d'une charge négative sur le site B

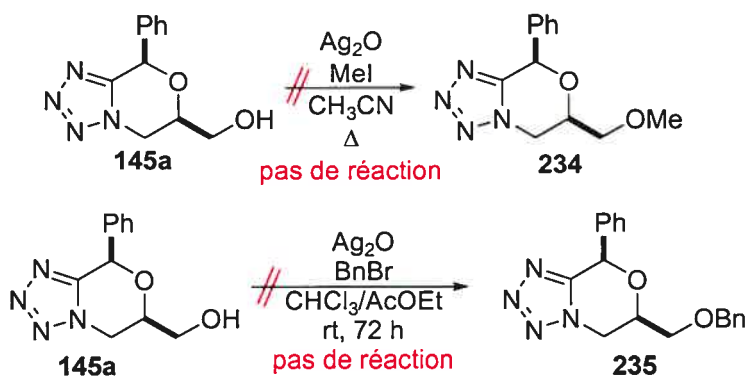


Schéma 78: Protection de l'alcool primaire par l'utilisation d'oxyde d'argent

Nous pouvons cependant expliquer l'absence de réaction et introduire une certaine limitation quant aux réactions avec lesquelles le tétrazole est compatible.

Popov¹²⁸ a montré que la complexation des tétrazoles sur les métaux comme l'argent est possible (Schéma 79). De même nous pouvons émettre l'hypothèse que l'argent est désactivé lors de la protection de l'alcool par un complexe tel celui du Schéma 80.

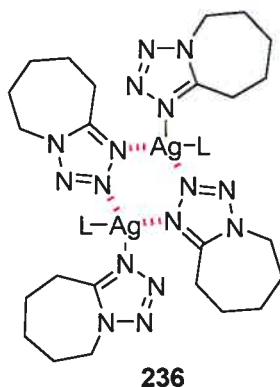


Schéma 79: Complexe tétrazole-argent observé par Popov

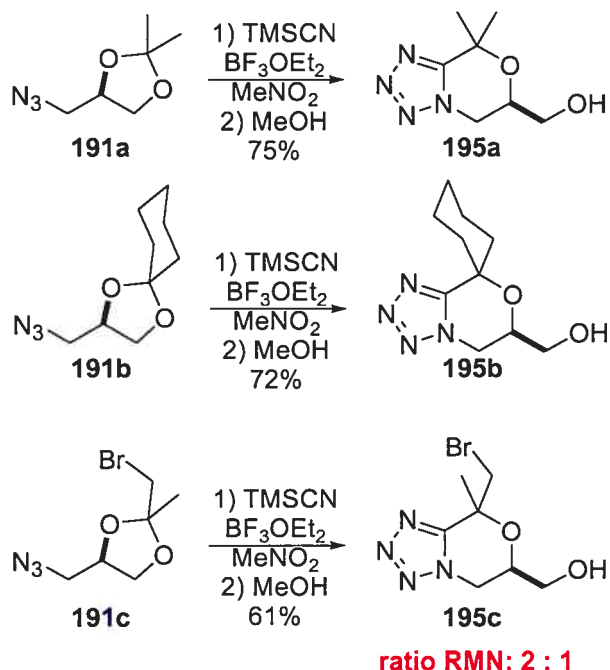


Schéma 82: Diversification par l'utilisation d'acétals dérivés de cétones

Nous avons vu dans la section précédente que le site B peut être fonctionnalisé suite à une alkylation (Schéma 77). Cette alkylation procède avec un faible excès diastéréoisomérique et nous permet aussi d'atteindre des substrats disubstitués.

Le Schéma 83 nous montre que l'alkylation du site B est possible mais que cette dernière procède avec une faible diastéréosélectivité. La réaction reste, cependant, non optimisée. La présence du groupe protecteur permet l'utilisation d'un faible excès de base et d'électrophile augmentant ainsi rendement.

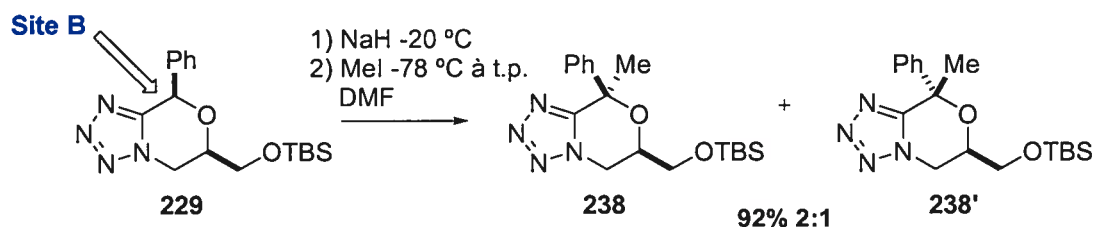


Schéma 83: Alkylation du site B sur un tétrazole protégé

Le même type de réaction a été tenté à plus basse température dans deux autres solvants (Schéma 84). Nous avons été surpris de constater qu'aucune méthylation ne s'effectuait. Il est fort probable qu'une température trop faible ait limité la méthylation. Or, ces réactions provoquent l'apparition du tétrazole *trans* (**229'**), nous devons donc considérer que la déprotonation a bien lieu mais que l'alkylation est défavorisée. Par contre, nous constatons, dans le toluène, l'isomérisation favorisant la formation du tétrazole *trans* (**229'**). Cette observation est très intéressante puisqu'elle nous permet maintenant d'obtenir de manière majoritaire le tétrazole *trans* (**229'**).

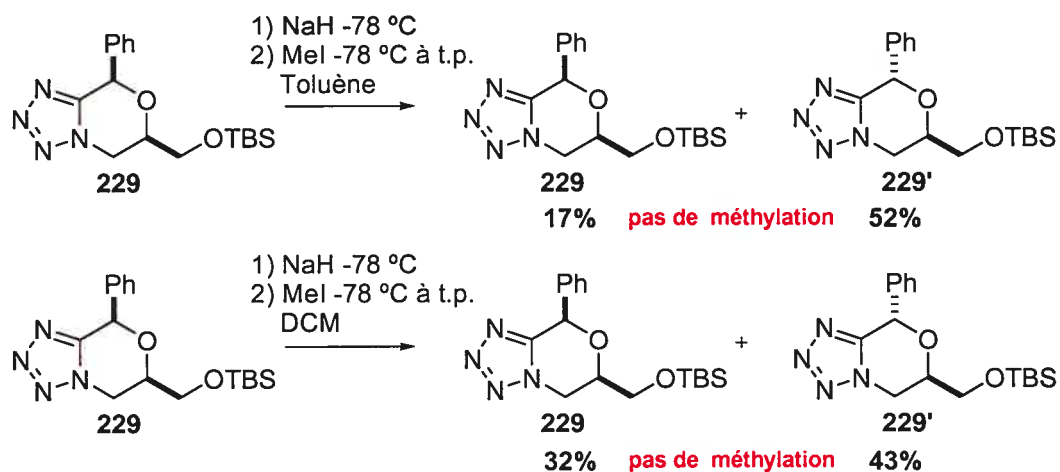


Schéma 84: Inversion de la stéréochimie du tétrazole oxabicyclique lors d'une tentative de méthylation

4.4 Site C. Réaction d'ouverture du bicyclic

Le tétrazole oxabicyclique **191** permet une réaction d'ouverture très intéressante (Schéma 85). Cette ouverture permet d'obtenir le tétrazole **239** portant deux alcools : un tertiaire et l'autre allylique.

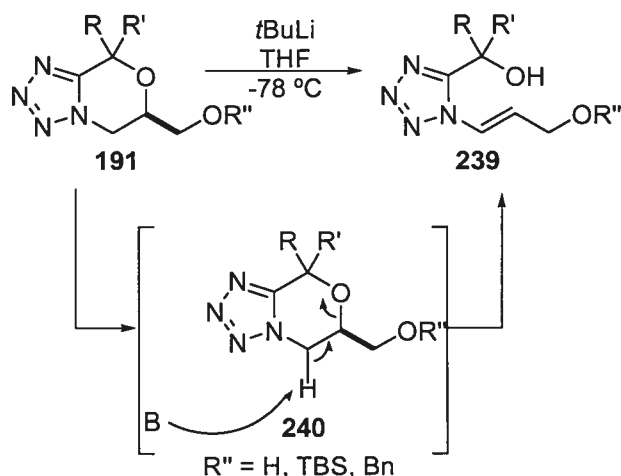


Schéma 85: Mécanisme d'ouverture du tétrazole oxabicyclique

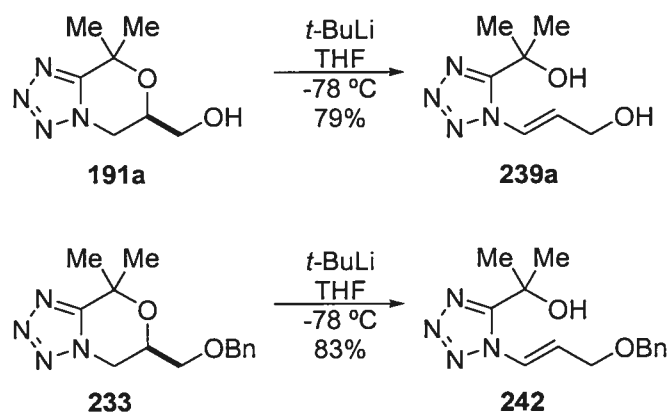


Schéma 87

Schéma 86: Ouverture du tétrazole par l'action d'une base forte

L'utilisation d'une base forte à basse température permet d'obtenir le tétrazole ouvert 239 que l'alcool primaire soit protégé ou non (Schéma 87). N'ayant pas tenté d'autre base pour cette réaction, nous ne savons pas l'acidité relative de ce proton. Nous pouvons cependant proposer que ce dernier réagit à la façon d'un proton benzylique. Bien qu'il soit pratiquement impossible de décrire un mécanisme de délocalisation, la Figure 21 montre clairement qu'un recouvrement est possible entre le tétrazole et la charge négative résultant d'une déprotonation. Bien que la figure ne le démontre pas, l'élimination de l'oxygène de l'éther cyclique doit se faire de manière trans-périplanaire suite à un réarrangement du système.

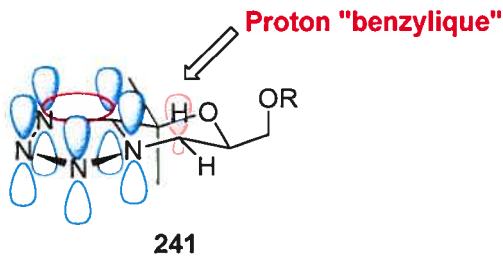


Figure 21: Recouvrement possible de la charge négative générée suite à un déprotonation en α du tétrazole

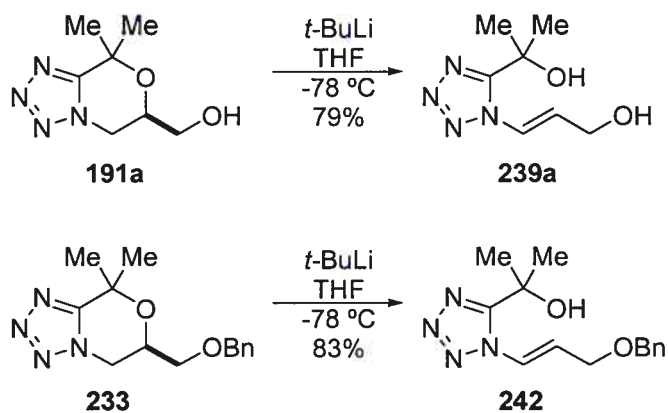


Schéma 87: Réaction d'ouverture du tétrazole oxabicyclique

Le potentiel des alcools allyliques est très grand et permet donc une très grande diversité. Nous avons été en mesure de cristalliser le produit **239a** et confirmer la connectivité de la molécule (Figure 22).

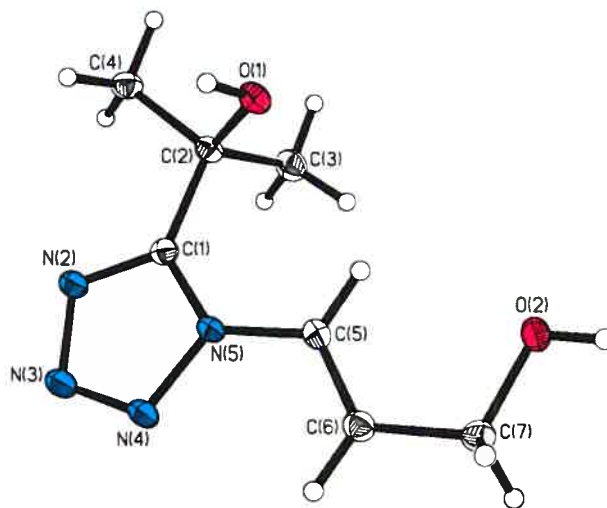


Figure 22: Structure Cristallographie des rayons-X d'un produit d'ouverture **239a**

Bien que la réaction précédente élimine le centre chiral du bicyclic, il est possible de transmettre la chiralité de ce dernier par une alkylation du site B. La formation d'un alcool allylique voisin du tétrazole permet d'envisager la formation d'un 1*H*-tétrazole (Schéma 89).

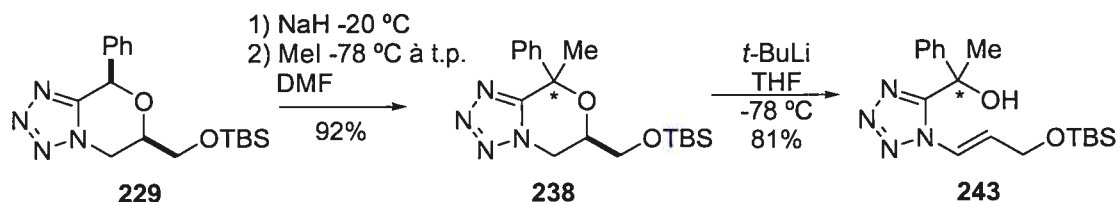


Schéma 88: La séquence alkylation-ouverture permet de transmettre la chiralité d'un centre à l'autre

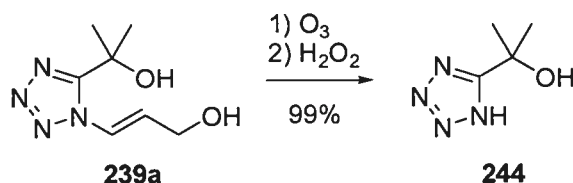


Schéma 89: Formation de 1*H*-tétrazole par déprotection d'un alcool allylique

L'ozonolyse du tétrazole allylique permet d'obtenir de manière très efficace un 1*H*-tétrazole. La séquence au Schéma 90 montre une séquence pour l'obtention de 1*H*-tétrazole possédant un centre en alpha.

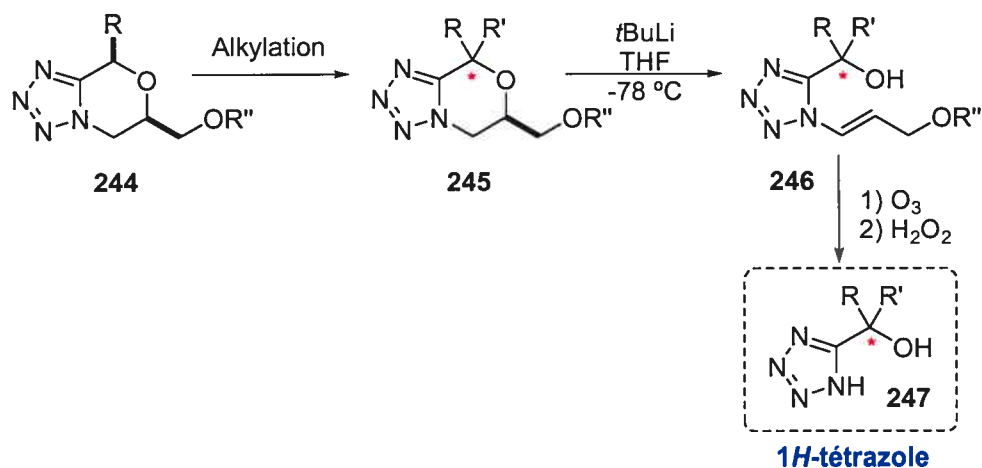


Schéma 90: Séquence permettant l'obtention de 1*H*-tétrazole α -chiral

4.5 Autres formes de diversification

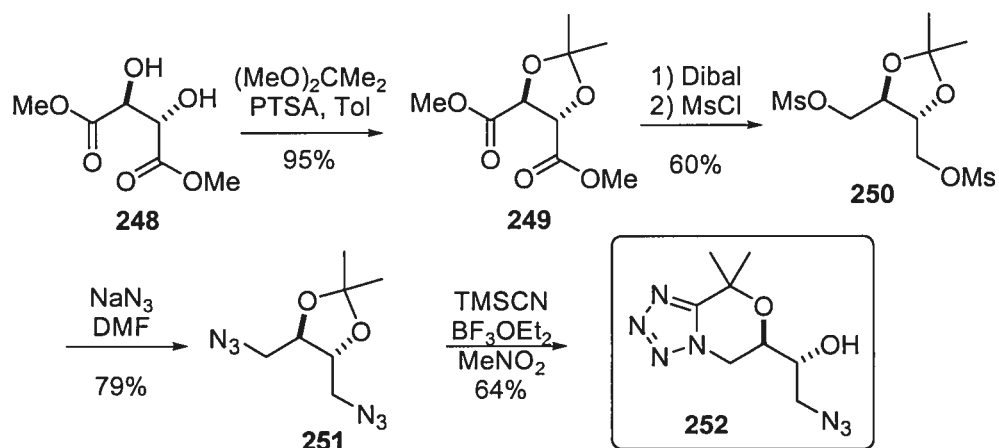


Schéma 91: Formation d'un tétrazole à partir d'un azido-diol C₂ symétrique

L'utilisation d'un azido-diol C₂ symétrique (**251**) nous permet d'inclure un alcool chiral au niveau de la chaîne du tétrazole oxabicyclique (**252**) ainsi qu'un azidure pouvant facilement être transformé en amine.

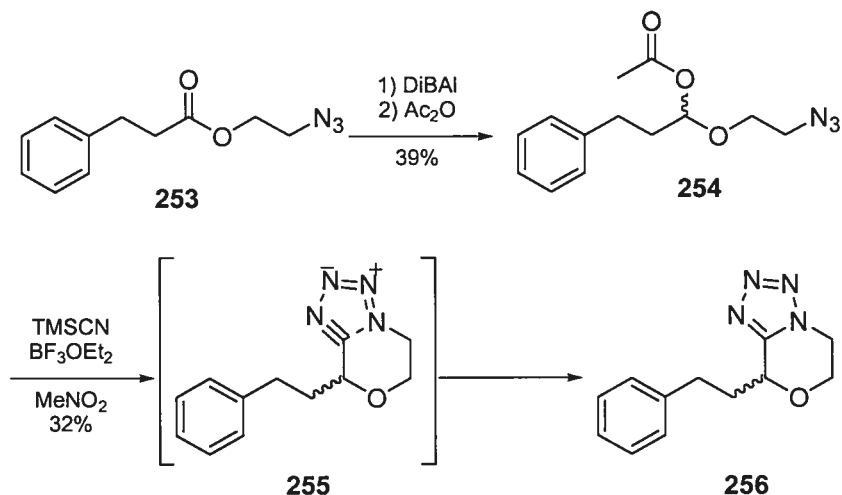


Schéma 92: Formation d'un tétrazole à partir d'un azido-ester

Une méthode développée par Rychnovsky¹³⁰ permet d'accéder à des acétals provenant d'esters. Lorsque l'ester d'azidoéthanol **253** est acétylé pour former **254**, la formation de tétrazole tel **256** est possible. Les rendements restent bas mais ces réactions n'ont pas été optimisées.

Chapitre 5

Conclusions finales et perspectives

Conclusions finales et perspectives

Nous avons vu au cours du présent mémoire que la chimie des tétrazoles est de plus en plus utilisée dans plusieurs domaines. La découverte d'une nouvelle méthode d'accès aux tétrazole catalysée par des acides de Lewis permet de générer des tétrazoles dans des conditions exceptionnellement douces.

L'application de cette méthode de cyclisation à des azidoacétals nous a permis de générer de nouveaux bicycles pouvant potentiellement être utilisés en chimie pharmaceutique.

Bien que plusieurs aspects de la réaction de formation de tétrazoles oxbicycliques aient été éclaircis, plusieurs autres restent à explorer. Il serait en effet intéressant de déterminer la nature de l'état de transition lors de la cycloaddition dipolaire : savoir combien d'acides de Lewis se trouvent complexés et surtout si ces acides de Lewis restent inchangés tout au long de la réaction. Nous cherchons toujours le complexe tétrazole•BF₂.

De même il serait intéressant d'expliquer la faible réactivité des cyanohydrines isolés par rapport à la réactivité des cyanohydrines générées *in situ*. Il est possible que le manque de réactivité provienne de la présence d'un proton labile au niveau de l'alcool libre de la cyanohydrine mais nous n'avons toujours pas de preuve pour étayer cette affirmation. Le complexe tétrazole•BF₂ pourrait d'ailleurs être une piste pour l'élucidation de cette question.

Des études cinétiques sont présentement en cours afin d'élucider ces questions.

Chapitre 6

Partie Expérimentale

6.1. Notes générales

Instrumentation

Les points de fusion ne sont pas corrigés et ont été déterminés à l'aide d'un appareil Buchi. Les spectres FTIR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer FTIR Paragon 1000. Les échantillons ont été mélangé avec du KBr et compressés en pastilles lorsque ces derniers étaient des solides, ou déposés en solution entre deux pastilles de NaCl avec une soustraction du solvant dans le cas d'huiles ou de liquides.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été enregistrés dans des tubes de Pyrex avec un appareil Bruker 400 MHz pour le proton (^1H) et 100 MHz pour le carbone (^{13}C). Les déplacement chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) en accord avec l'échelle δ et sont en référence avec le solvant utilisé (7.27 ppm pour le CDCl_3 , 3.30 pour le CD_3OD). Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les symboles utilisés pour décrire la multiplicité des signaux sont ceux-ci :

s :	singulet	dt :	doublet de triplet
d :	doublet	q :	quadruplet
dd :	doublet de doublets	qt :	quintuplet
t :	triplet	m :	multiplet

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Kratos MS-50 TCTA ou VG-autospec-C1 par la technique de bombardement d'atomes rapides (FAB). Seul les fragments moléculaires de haute résolution ont été assignés. Les spectres de masse (SM) à base résolution ont été enregistrés sur un spectrographe Thermo Finnigan MSQ (single quadrupole) avec une ionisation *électrospray*.

Les analyses de structures par diffraction des rayons-X ont été effectuées par Dr. Michel Simard ou Francine Bélanger Gariépy utilisant un diffractomètre Nonius CAD-4 avec radiation monochromatique provenant d'une source de cuivre (CuK α). Les structures ont été résolues à l'aide des programmes SHELX 76, SHELX 86 ou SHELX 93. Les rapports de cristallographie sont inclus en annexe.

Chromatographie

La plupart des produits ont été purifiés par chromatographie flash utilisant de la silice Kieselgel 60 (Merck no 9385, 200-400 mesh). Les solvants ont été distillés avant utilisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur des plaques de verre disponibles commercialement (0.25 mm d'épaisseur, Merck, Kieselgel 60F₂₅₄).

Révélateurs

A. Lumière ultraviolette (254 nm)

Les produits absorbant dans la région ultraviolette ont facilement été détectés à l'aide de cette méthode.

B. Détection d'amines

Les amines peuvent être détectées par l'action de la ninhydrine (2 g) dans l'éthanol (600 mL) et de l'acide acétique (18 mL). Les plaques CCM sont immergées dans la solution puis chauffées sur une plaque chauffant afin de révéler des taches passant du jaune au rouge selon que l'amine est primaire secondaire ou tertiaire.

C. Détection des aldéhydes et des acétals

Les aldéhydes et les acétals sont détectés par l'action de la 2,4-dinitrophénylhydrazone. Les CCM sont immergés dans une solution 0.5 % de 2,4-dinitrophénylhydrazone dans le HCl 2N. En chauffant la plaque, des taches jaunes ou orangées révèlent la présence du produit.

Détection par oxydation au $KMnO_4$

Les CCM sont immergées dans une solution de $KMnO_4$ (3 g) et de K_2CO_3 dans l'eau (300 mL). Les CCM sont par la suite chauffées sur une plaque pour donner des points jaunes sur fond pourpre.

Solvants réactionnels

Le THF, l'éther, le toluène et le DCM ont été séchés par passage dans un système de séchage sur colonne SDS de GlassContour Inc. (Solvent delivery system). Le nitrométhane 99% disponible commercialement a été utilisé sans autre purification. Le nitrobenzène (PhNO_2) a été distillé sur CaH_2 . L'acétonitrile a été distillé sur CaH_2 . Tous les autres solvants anhydres ont été achetés anhydres de qualité spectroscopique et utilisés tels quels.

Notes

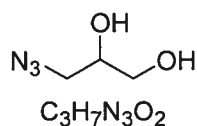
La nomenclature utilisée pour décrire les composés a été déterminée à l'aide du programme Autonom[®] et traduit selon : Favre, H. *Les fondements de la nomenclature pour la chimie organique*; l'Ordre des chimistes du Québec; Montréal, 1996.

Les spectres RMN originaux, les spectres de masse et les spectres IR sont disponibles auprès du Professeur Stephen Hanessian au Département de chimie de l'Université de Montréal.

6.2. Protocoles expérimentaux

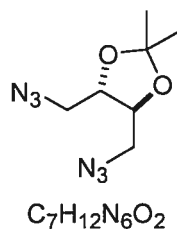
Composés connus

3-Azidopropane-1,2-diol (183)



Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Ebrahimi, S. "Regioselective azidolysis of epoxides catalyzed with LiBF_4 " *Synth. Comm.* **2003**, 33, 999-1004.

(4S),(5S)-Bis(azidométhyl)-2,2-diméthyl[1,3]-dioxolane (251)



Kriis, K.; Kanger, T.; Pehk, T.; Lopp, M. "Synthesis of (2S,2'S)-bimorpholine" *Proceed. Estonian Acad. Sci. Chem.* **2001**, 50, 173-179.

Méthode générale pour l'azidation des chlorodioxolanes

À une solution de chlorodioxolane (1 éq.) dans le DMSO (1 M), est ajouté du NaN_3 (1.5 éq.) et du NaI (0.05 éq.). La solution hétérogène est par la suite vigoureusement agitée à 90 °C pendant 16 heures. La mixture est par la suite diluée avec de l'eau (3 x quantité de DMSO) puis extraite avec de l'AcOEt (3 x). Les phases organiques sont par la suite combinées et lavées avec de la

saumure (5 x), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par filtration sur silice.

Méthode générale pour la formation des dioxolanes monosubstitués

À une solution de diol (1 éq.) dans le DCM (3 M), est ajouté l'aldéhyde (1.5 éq.), du MgSO_4 (3 éq.) et du PTSA (0.01 éq.). Le mélange est agité à température pièce pendant 16 heures. La température est alors abaissée à 0 °C puis du NaBH_4 (1 éq.) est ajouté à 0 °C puis agité 3 heures. Le mélange hétérogène est alors filtré sur CeliteTM le solide lavé avec du DCM. Le filtrat est par la suite évaporé. Le résidu est alors purifié par filtration sur silice ou par chromatographie flash.

Méthode générale de formation de tétrazoles et d'isolation des sous-produits de la réaction.

À une solution de d'azidodioxolane à 0 °C dans le nitrométhane (0.12 M) est ajouté le cyanure de triméthylsilyle (1.2 éq.) puis le BF_3OEt_2 (2.4 éq.) goutte à goutte pendant 2 minutes. Le mélange est agité à 0 °C pendant 30 minutes puis réchauffé à température pièce pour réagir 12 heures. Du méthanol (30 éq.) est ajouté au mélange. Le mélange est agité 15 minutes et évaporé subséquentment sous pression réduite. Le résidu obtenu est par la suite purifié par chromatographie flash (80% AcOEt/Hexane). S'il advient que le produit cristallise suite à l'évaporation, ce dernier est redissout dans le méthanol, coévaporé avec de la silice puis purifié par la méthode décrite précédemment.

L'isolation des cyanohydrines peut être faite difficilement par chromatographie flash du résidu d'évaporation utilisant un gradient de solvant

(20 %-40 % AcOEt/Hexane). L'itération de ce processus permet l'obtention de fractions pures.

L'isolation du sel de tétrafluoroborate de dihydro-oxazine peut être faite par chromatographie flash (10 % MeOH/AcOEt) du résidu d'évaporation. Le produit peut aussi être purifié par précipitation d'une solution du résidu d'évaporation dans le dichlorométhane lors de l'ajout de méthanol. Le solide obtenu est par la suite lavé avec du méthanol pour obtenir le produit pur.

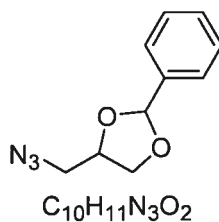
Conditions générales d'ouverture des tétrazoles oxabicycliques disubstitués

À une solution du tétrazole disubstitué (1 éq.) dans le THF (0.3M) à -78 °C est ajouté du *t*-BuLi (1.7M, 2.5 éq.*) goutte à goutte. La solution est agitée pendant 7 heures. De l'eau est par la suite ajoutée et le mélange extrait avec de l'AcOEt (3 x). Les phases organiques sont lavées avec de la saumure (2 x) puis séchées sur Na₂SO₄. Suite à l'évaporation sous pression réduite, le produit peut être purifié par chromatographie flash.

*1.2 éq. lorsque le tétrazole est protégé

Méthode générale pour la formation des dioxolanes disubstitués

À une solution de diol (1 éq.) dans le DCM (3 M), est ajouté le diméthoxyacétal de la cétone (2 éq.) et du PTSA (0.01 éq.). Le mélange est agité à température pièce pendant 16 heures. Le mélange est par la suite évaporé. Le résidu est alors purifié par filtration sur silice ou par chromatographie flash.

Caractérisations**4-Azidométhyl-2-phényl[1,3]-dioxolane (144a)**

Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendements :

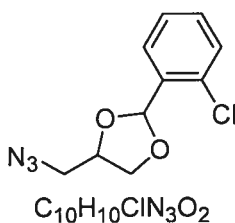
Provenant du 4-Chlorométhyl-2-phényl-[1,3]dioxolane : 17.2g, 88%

Provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 400 mg, 95%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.67-7.47 (m, 2H), 7.46-7.384 (m, 3H), 6.00 (s, 4/10H), 5.81 (s, 6/10H), 4.46-4.25 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 4/10H), 4.04 (dd, 6/10H, $J = 7.1$ Hz, 8.4 Hz), 3.92 (dd, 6/10H, $J = 5.0$ Hz, 8.4 Hz), 3.78 (dd, 4/10H, $J = 6.7$ Hz, 8.49 Hz), 3.51-3.22 9m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 137.6 (min), 136.8, 134.3 (min+maj), 129.6 (min), 129.4, 129.2 (min), 128.9, 128.3, 126.6 (min), 126.3, 126.0, 104.4, 103.8, 74.9, 74.8 (min), 67.5 (min+maj), 52.8, 52.1 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 206.1.

4-Azidométhyl-2-(2-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144b)

Mélange 1:1 de diastéréoisomères racémiques

Provenant du 2-Chlorométhyl-2-(4-chloro-phényl)-[1,3]dioxolane : 706 mg, 59%

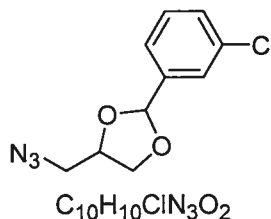
Provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 85 mg, 29%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.69 (dd, 1/2H, $J = 1.8$ Hz, 7.2 Hz), 7.56 (dd, 1/2H, $J = 4.04$ Hz, 6.95 Hz), 7.40-7.11 (m, 3H), 6.27 (s, 1/2H), 6.10 (s, 1/2H), 4.45-4.17 (m, 1H), 4.17-4.00 (m, 1/2H), 3.95 (dd, 1/2H, $J = 3.84$ Hz, 8.22 Hz), 3.77-3.59 (m, 1/2H), 3.42-3.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.3, 134.7 (min), 133.8, 131.1 (min), 131.0, 130.1, 129.9 (min), 129.3 (min), 128.1, 127.5 (min), 127.3, 101.5 (min), 101.3, 75.6, 75.5 (min), 68.0, 67.9 (min), 53.1 (min), 52.5.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 240.0.

4-Azidométhyl-2-(3-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144c)



Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Provenant du 3-Chlorométhyl-2-(4-chloro-phényl)-[1,3]dioxolane : 697 mg, 58%

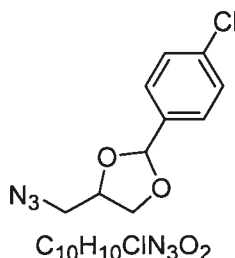
Provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 225 mg, 77%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.46 (s, 6/10H), 7.43 (s, 4/10H), 7.31-7.17 (m, 3H), 5.84 (s, 4/10H), 5.62 (s, 6/10H), 4.33-4.11 (m, 1H), 4.11-3.95 (m, 4/10H), 3.95-3.84 (m, 6/10H), 3.83-3.72 (m, 6/10H), 3.72-3.55 (m, 4/10H), 3.37-3.12 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.5 (min), 139.7, 134.5 (min+maj), 130.2, 129.8 (min), 129.6 (min+maj), 127.1, 126.9 (min), 125.4, 125.2 (min), 103.8, 103.2 (min), 75.7, 75.4 (min), 53.1, 52.4 (min)..

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 240.0.

4-Azidométhyl-2-(4-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (144d)



Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49-7.33 (m, 4H), 5.97 (s, 4/10H), 5.78 (s, 6/10H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.20 (dd, 4/10H, $J = 6.7$ Hz, 8.5 Hz), 4.09 (dd, $J = 7.3$ Hz, 8.3 Hz), 3.95 (dd, 6/10H, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz), 3.83 (dd, 4/10H, $J = 6.7$ Hz, 8.4 Hz), 3.58-3.35 (m, 2H).

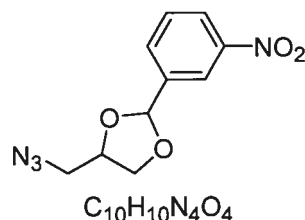
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 135.8 (min), 165.0, 134.9, 134.7 (min), 128.3, 128.2 (min), 127.7, 127.5 (min), 103.4, 102.8 (min), 74.8, 74.6 (min), 67.3 (min+maj), 52.5, 51.9 (min).

Rendement :

Provenant du 4-Chlorométhyl-2-(4-chloro-phényl)-[1,3]dioxolane : 700 mg, 60%

Provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 280 mg, 96%

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 240.0.

4-Azidométhyl-2-(3-nitrophényl)[1,3]-dioxolane (144e)

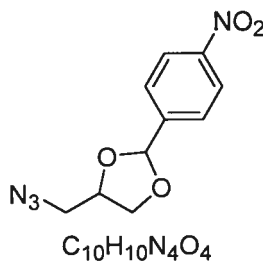
Mélange 4:5 de diastéréoisomères racémiques

Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 248 mg, 81%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.34 (s, 5/9H), 8.31 (s, 4/9H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 6.04 (s, 4/9H), 5.87 (s, 5/9H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 4/9H), 4.13 (t, 5/9H, $J = 8.3$ Hz), 3.97 (dd, 5/9H, $J = 5.3$ Hz, 8.4 Hz), 3.87 (dd, 4/9H, $J = 6.7$ Hz, 8.4 Hz), 3.59-3.34 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 148.7 (min), 148.6, 140.5 (min), 139.6, 133.2, 133.0 (min), 129.9 (min+maj), 124.6, 124.5 (min), 122.2, 121.9 (min), 103.3, 102.8 (min), 75.9, 75.6 (min), 68.2, 68.1 (min), 53.1, 52.6 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 251.1.

4-Azidométhyl-2-(4-nitrophényl)[1,3]-dioxolane (144f)

Mélange 4:5 de diastéréoisomères racémiques

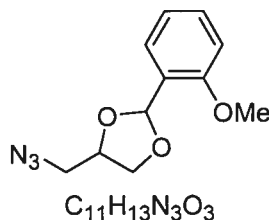
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 247 mg, 81%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.22-8.18 (m, 2H), 7.75-7.51 (m, 2H), 6.05 (s, 4/9H), 5.87 (s, 5/9H), 4.51-4.38 (s, 1H), 4.21 (dd, 4/9H, $J = 7.0$ Hz, 8.4 Hz), 4.12 (dd, 5/9H, $J = 8.3$ Hz, 15.5 Hz), 3.97 (dd, 5/9H, $J = 5.3$ Hz, 8.4 Hz), 3.88 (dd, 4/9H, $J = 6.7$ Hz, 8.5 Hz), 3.58-3.37 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.3 (min), 148.8, 145.0 (min), 144.2, 127.9, 127.8 (min), 123.9 (min+maj), 103.3, 102.9 (min), 75.9, 75.6 (min), 68.2, 68.1 (min), 53.1, 52.6 (min).

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 251.1.

4-Azidométhyl-2-(2-méthoxyphényl)[1,3]-dioxolane (144g)



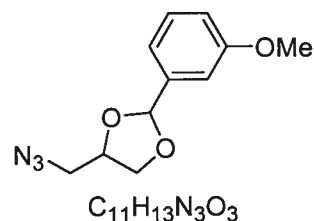
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 101 mg, 35%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.62 (dd, 6/10H, $J = 1.5$ Hz, 7.6 Hz), 7.52 (dd, 4/10H, $J = 7.5$ Hz, 15.4 Hz), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.92 (s, 6/10H), 6.89 (s, 4/10H), 6.35 (s, 4/10H), 6.19 (s, 6/10H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.23 (dd, 4/10H, $J = 6.5$ Hz, 8.4 Hz), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.97 (dd, 6/10H, $J = 4.8$ Hz, 8.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 3.46-3.43 (, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 158.2, 158.1 (min), 131.1, 131.0 (min), 127.4, 127.2 (min), 125.9 (min), 125.1, 121.0, 120.8 (min), 111.2 (min), 111.1, 100.3, 100.2 (min), 75.3 (min), 75.2, 68.1 (min+maj), 56.0 (min+maj), 53.4, 52.7 (min).

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 236.1.

4-Azidométhyl-2-(3-méthoxyphényl) [1,3]-dioxolane (144h)

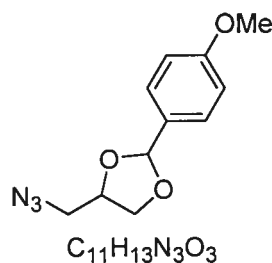
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 268 mg, 93%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.99 (s, 4/10H), 5.79 (s, 6/10H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.20 (dd, 4/10H, $J = 6.7$ Hz, 8.4 Hz), 4.07 (dd, 6/10H, $J = 7.5$ Hz, 8.3 Hz), 3.94 (dd, 6/10H, $J = 5.1$ Hz, 8.4 Hz), 3.83-3.79 (m, 34/10H), 3.51-3.36 (m, 2H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 160.1 (min+maj), 139.7 (min), 138.8, 130.1, 130.0 (min), 119.4, 119.1 (min), 115.8, 115.5 (min), 112.1, 112.0 (min), 104.8, 104.1 (min), 75.5, 75.3 (min), 68.1, 68.0 (min), 55.7 (min+maj), 53.4, 52.7 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 236.1.

4-Azidométhyl-2-(4-méthoxyphényl) [1,3]-dioxolane (144i)

Mélange 3:7 de diastéréoisomères racémiques

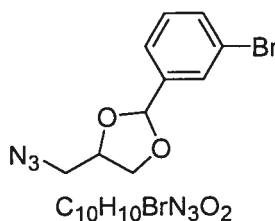
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 82 mg, 29%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.44 (d, 14/10H, $J = 8.6$ Hz), 7.41 (d, 6/10H, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (d, 14/10H, $J = 8.6$ Hz), 6.91 (d, 6/10H, $J = 8.8$ Hz), 5.95 (s, 3/10H), 5.77 (s, 7/10H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.23 (t, 3/10H, $J = 8.3$ Hz), 4.07 (t, 7/10H, $J = 8.2$ Hz), 3.96 (dd, 7/10H, $J = 4.9$ Hz, 8.3 Hz), 3.87 (s, 3/10H), 3.81 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.0 (min+maj), 129.3 (min+maj), 128.5, 128.2 (min), 114.7 (min), 114.2, 105.0, 104.3 (min), 75.3, 75.2 (min), 68.1 (min+maj), 55.7 (min+maj), 53.5, 52.8 (min).

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 236.1.

4-Azidométhyl-2-(3-bromophényl) [1,3]-dioxolane (144j)



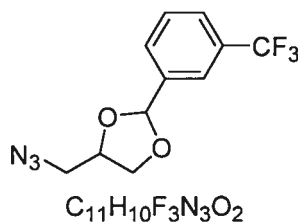
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 710 mg, 78%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.73-7.56 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 1H), 7.30-7.06 (m, 1H), 5.91 (s, 4/10H), 5.71 (6/10H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 4/10H), 4.04-3.92 (m 6/10H), 3.92-3.80 (m, 6/10H), 3.80-3.67 (m, 4/10H), 3.49-3.20 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.1 (min), 139.2, 132.3, 132.1 (min), 130.0 (min+maj), 129.6, 129.3 (min), 125.3 (min+maj), 103.3, 102.7 (min), 75.1, 74.9 (min), 52.6, 52.0 (min).

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 284.0.

4-Azidométhyl-2-(3-trifluorométhylphényl) [1,3]-dioxolane (144k)

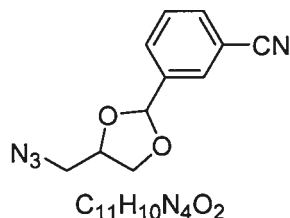
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 330 mg, 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81-7.79 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 6.06 (s, 4/10H), 5.88 (s, 6/10H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 4/10H), 4.17-4.08 (m, 6/10H), 4.00 (dd, 6/10H, $J = 5.2$ Hz, 8.4 Hz), 3.90 (dd, 4/10H, $J = 6.7$ Hz, 8.5 Hz), 3.61-3.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.3 (min), 162.3, 148.2 (min), 148.0, 129.6, 129.4 (min), 120.7, 119.9 (min), 109.0, 105.4 (min), 103.9, 76.4 (min), 76.9, 69.0, 68.3 (min), 64.7 (min+maj), 54.4, 54.2 (min), 52.8, 52.4 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 274.1.

3-(4-Azidométhyl [1,3]-dioxolan-2-yl)benzonitrile (144l)

Mélange 5:6 de diastéréoisomères racémiques

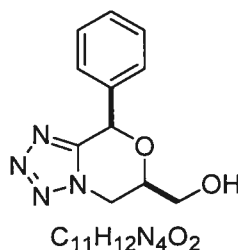
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 273 mg, 97%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.80-7.64 (m, 3H), 7.57-7.46 (m, 1H), 5.99 (s, 5/11H), 5.81 (s, 6/11H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.8, 138.9 (min), 133.4, 133.2 (min), 131.5, 131.4 (min), 130.8, 130.5 (min), 129.8 (min+maj), 118.9 (min), 112.9, 103.5, 102.9 (min), 75.8, 75.6 (min), 68.2, 68.1 (min), 53.1, 52.6 (min).

MS (m/z) [M^++1]: 231.1.

(8-Phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (145a)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

Rendement combiné (*cis/trans*) : 273 mg, 94%

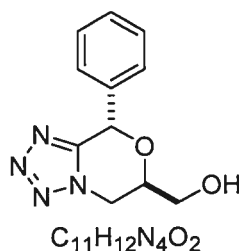
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.48-7.39 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.69 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, 12.6 Hz), 4.42 (t, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.34-4.28 (m, 1H), 3.87 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 153.1, 136.3, 129.5, 128.3, 128.2, 75.4, 74.8, 62.0, 47.3.

MS (m/z) [M^++1]: 233.1.

HRMS pour $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ calculée 232.0960, trouvée 232.0952.

**(8-Phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol
(145a')**



Mélange racémique (diastéréoisomère mineur)

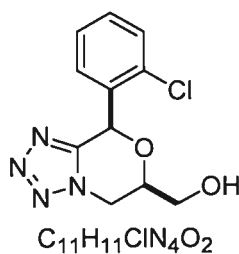
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.31-7.23 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, 13.0 Hz), 4.31 (dd, 1H, $J = 10.1$ Hz, 13.0 Hz), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, $J = 4.7$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 151.3, 135.6, 129.2, 129.1, 127.3, 72.3, 68.8, 62.2, 47.5.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 233.1.

HRMS pour $C_{11}H_{12}N_4O_2$ calculée 232.0960, trouvée 232.0971.

[8-(2-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145b)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

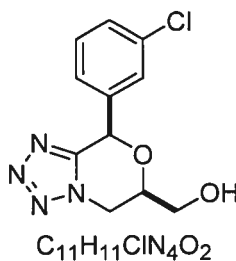
Rendement combiné : 70 mg, 74%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.47-7.30 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 4.70 (d, 1H, $J = 1.52$ Hz), 4.46-4.31 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.3, 134.0, 133.9, 131.2, 130.8, 130.3, 127.5, 75.0, 73.1, 62.0, 47.3.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 267.1.

[8-(3-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145c)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

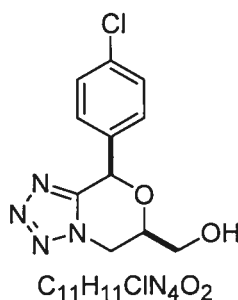
Rendement combiné : 166 mg, 74%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.67 (dd, 1H, $J = 2.7$ Hz, 12.2 Hz), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.6, 138.6, 134.5, 130.3, 129.5, 128.1, 126.6, 74.9, 74.4, 61.9, 47.1.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 267.1.

[8-(4-Chloro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145d)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

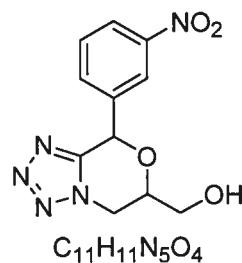
Rendement combiné : 217 mg, 78%

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.08 (s, 1H), 4.69 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, 12.1 Hz), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.88 (dd, 2H, $J = 7.9$ Hz, 12.2 Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.8, 135.4, 135.0, 129.7, 128.9, 74.9, 74.5, 61.9, 47.5.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 267.1.

[8-(3-Nitro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145e)



Mélange 9:1 de diastéréoisomères racémiques

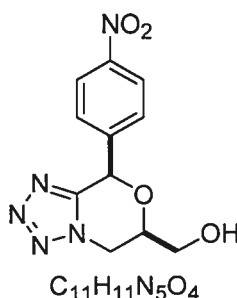
Rendement : 130 mg, 48%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.41 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 6.63 (s, 1/10H), 6.23 (s, 9/10H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.3 (min), 148.7, 138.3 (min+maj), 134.3, 133.3, 130.4 (min), 130.1, 124.2, 123.9 (min), 122.8, 122.1, 75.1 (min), 73.9, 71.1 (min), 70.3 (min), 61.9, 61.7 (min), 47.2, 46.9.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 278.1.

[8-(4-Nitro-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145f)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

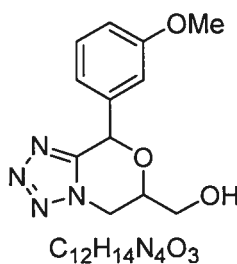
Rendement : 79mg, 29%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.27-8.22 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.77-4.59 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 4.06-3.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.2, 148.7, 143.2, 129.1, 123.7, 75.0, 73.9, 61.8, 47.1.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 278.1.

[8-(3-Méthoxy-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145h)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

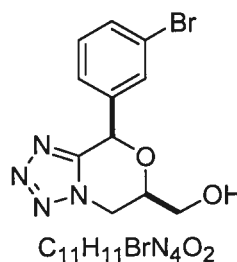
Rendement : 215 mg, 97%

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.29 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 8.1Hz), 6.00 (s, 1H), 4.62 (dd, 1H, $J = 2.8$ Hz, 12.2 Hz), 4.41-4.17 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 160.3, 153.1, 137.8, 129.9, 120.5, 119.4, 115.0, 113.8, 74.8, 61.9, 55.0, 47.3.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 263.1.

[8-(3-Bromo-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145j)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

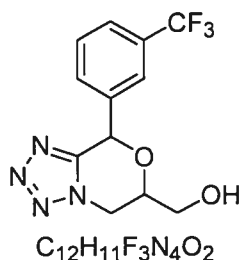
Rendement : 192 mg, 73%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.71-7.68 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 153.6, 139.7, 133.4, 131.9, 131.5, 127.9, 123.4, 75.9, 75.3, 62.8, 47.9.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 310.0, 312.0.

[8-(3-Trifluorométhyl-phényl)-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl]méthanol (145k)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

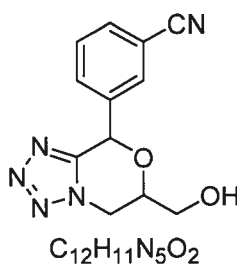
Rendement : 146 mg, 43%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 7.77$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 7.87$ Hz), 7.61 (t, 1H, $J = 7.71$ Hz), 6.22 (s, 1H), 4.72 (dd, 1H, $J = 2.68$ Hz, 12.2 Hz), 4.54-4.31 (m, 2H), 3.90 (t, 2H, $J = 3.40$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.5, 137.6, 131.9, 129.6, 126.2, 126.1, 124.8, 122.6, 75.0, 74.5, 61.9, 47.2.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 301.1.

3-(6-Hydroxyméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-8-yl)benzonitrile (145I)



Mélange racémique (diastéréoisomère majeur)

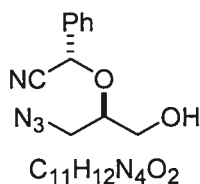
Rendement : 143 mg, 46%

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.21 (s, 1H), 4.70 (d, 1H, $J = 10.9$ Hz), 4.50-4.32 (m, 2H), 3.94-3.78 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 152.4, 138.1, 133.0, 132.8, 131.7, 129.9, 118.4, 112.6, 75.0, 73.9, 61.8, 47.0.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 258.1.

(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)phénylacetonitrile (pro-trans) (174a')

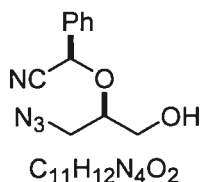


1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.57-7.47 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.12 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 133.1, 130.1, 129.1, 117.6, 78.9, 70.7, 62.4, 51.7, 42.3.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 3429, 2930, 2105, 1737, 1456, 1285, 1095.

(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)phénylacétonitrile (pro-cis) (174a)

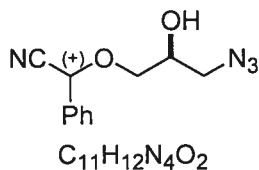


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.65-7.41 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 1.94 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 133.6, 130.6, 129.6, 127.9, 118.0, 79.4, 71.3, 63.0, 52.2.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 3437, 2932, 2103, 1734, 1455, 1285, 1095, 1062.

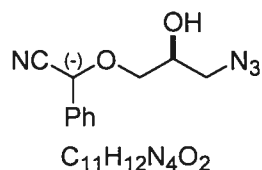
(3-Azido-2-hydroxypropoxy)phénylacétonitrile (175a)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.61-7.38 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 3.98 (br, 1H), 3.84-3.60 (m, 2H), 3.53-3.34 (m, 2H), 2.33 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 132.7, 130.2, 129.2, 127.4, 116.7, 71.3, 70.7, 69.4, 53.3.

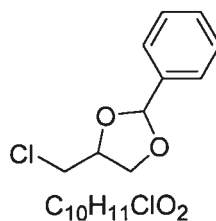
FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 3445, 2929, 2094, 1719, 1280, 1079.

(3-Azido-2-hydroxypropoxy)phénylacetonitrile (175a')

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.67-7.29 (m, 5H), 5.56 (s, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.81-3.56 (m, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 2.19 (br, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 131.3, 130.1, 128.9, 127.4, 117.5, 78.8, 70.7, 62.4, 51.7.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}): 3436, 2930, 2103, 1637, 1455, 1058.

4-Chlorométhyl-2-phényl[1,3]-dioxolane (181a)

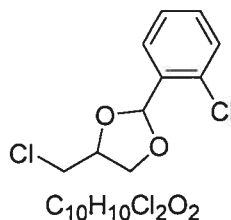
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement : 19 g, 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62-7.57 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 6.03 (s, 4/10H), 5.84 (s, 6/10H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.25 (dd, 4/10H, $J = 6.5$ Hz, 8.6 Hz), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.86 (dd, 6/10H, $J = 6.3$ Hz, 8.7 Hz), 3.68-3.56 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 137.3 (min), 136.7, 129.6, 129.4 (min), 128.4, 128.5 (min), 126.6, 126.3 (min), 104.8, 104.2 (min), 75.7, 75.3 (min), 68.8 (min), 68.6, 44.4, 44.2 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 199.0.

4-Chlorométhyl-2-(2-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181b)

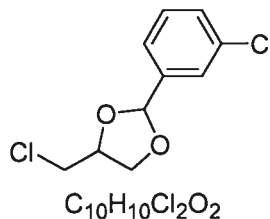
Mélange 1:1 de diastéréoisomères racémiques

Rendement: 1.16 g, 99%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.72 (dd, 1/2H, $J = 2.6$ Hz, 7.4 Hz), 7.67-7.52 (m, 1/2H), 7.45-7.31 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 6.31 (s, 1/2H), 6.17 (s, 1/2H), 4.52-4.31 (m, 1H), 3.22 (dd, 1/2H, $J = 6.3$ Hz, 8.7 Hz), .4.13-3.98 (m, 1H), 3.86 (dd, 1/2H, $J = 6.2$ Hz, 8.7 Hz), 3.70-3.46 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 135.2 (min), 134.7, 133.9, 133.8 (min), 131.1, 131.0 (min), 130.2 (min), 130.0, 128.3, 128.2 (min), 127.5, 127.3 (min), 101.7 (min+maj), 76.1, 76.0 (min), 69.0 (min), 68.8, 45.0, 44.7 (min).

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 233.1.

4-Chlorométhyl-2-(3-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181c)

Mélange 1:1 de diastéréoisomères racémiques

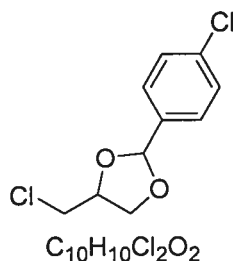
Rendement: 1.16 g, 99%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.53 (s, 1/2H), 7.49 (s, 1/2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 1H), 5.90 (s, 1/2H), 5.70 (s, 1/2H), 4.48-4.28 (m, 1H), 4.27-4.08 (m, 1/2H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.92-3.73 (m, 1/2H), 3.68-3.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 140.4 (min), 139.7, 136.5 (min+maj), 130.3, 130.0 (min), 129.8 (min+maj), 127.3, 127.0 (min), 125.5, 125.3 (min), 104.1, 103.6 (min), 76.2, 75.9, 68.9 (min+maj), 45.0, 44.9 (min).

MS (m/z) [M^++1]: 233.1.

4-Chlorométhyl-2-(4-chlorophényl)[1,3]-dioxolane (181d)



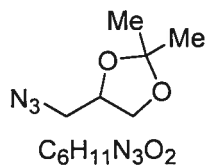
Mélange 4:6 de diastéréoisomères racémiques

Rendement: 1.16 g, 99%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49-7.28 (m, 4H), 5.90 (s, 4/10H), 5.70 (s, 6/10H), 4.45-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, 4/10H, $J = 6.6$ Hz, 8.6 Hz), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.82 (dd, 6/10H, $J = 6.3$ Hz, 8.6 Hz), 3.70-3.41 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.8 (min), 136.2, 135.6, 135.4 (min), 133.8, 131.2 (min), 129.9, 129.8 (min), 129.0 (min+maj), 128.7, 128.5 (min), 104.3, 103.8 (min), 76.2, 75.8 (min), 68.9 (min), 68.8, 45.1, 44.8 (min).

MS (m/z) [M^++1]: 233.1.

4-Azidométhyl-2,2-diméthyl [1,3]-dioxolane (191a)

Mélange racémique

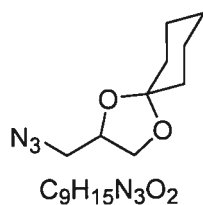
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 254 mg, 72%

Rendement provenant du 4-Chlorométhyl-2,2-diméthyl-[1,3]dioxolane :
14.5 g, 82%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 4.24 (qt, 1H, $J = 5.7$ Hz), 4.02 (dd, 1H, $J = 6.5$ Hz, 8.4 Hz), 3.74 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz, 8.4 Hz), 3.36 . (dd, 1H, $J = 4.7$ Hz, 12.8 Hz), 3.26 . (dd, 1H, $J = 5.5$ Hz, 12.8 Hz), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 110.3, 75.0, 67.8, 67.0, 53.2, 44.9, 26.9, 25.6.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 157.1.

2-Azidométhyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-décane (191b)

Mélange racémique

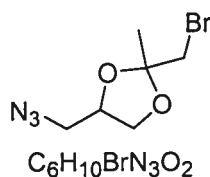
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 194 mg, 75%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.23 (qt, 1H, $J = 5.9$ Hz), 4.00 (dd, 1H, $J = 6.4$ Hz, 8.4 Hz), 3.71 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz, 8.4 Hz), 3.37-3.20 (m, 2H), 1.68-1.48 (m, 8H), 1.41-1.31 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 110.9, 74.7, 66.6, 53.3, 36.8, 35.1, 25.5, 24.3, 24.1.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 198.1.

4-Azidométhyl-2-bromométhyl-2-méthyl[1,3]-dioxolane (191c)



Mélange 1:1 de diastéréoisomères racémiques

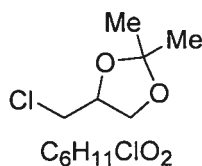
Rendement provenant du 3-Azido-propane-1,2-diol : 269 mg, 94%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.46-4.23 (m, 1H), 4.19-3.97 (m, 1H), 3.87-3.65 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 7/2H), 3.33-3.18 (m, 1/2H), 1.56 (s, 3/2H), 1.48 (s, 3/2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 109.2 (min), 109.0, 76.2, 75.7 (min), 67.9 (min), 67.7, 52.6, 52.4 (min), 37.3 (min), 36.8, 23.9, 23.3 (min).

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 236.0.

4-Chlorométhyl-2,2-diméthyl [1,3]-dioxolane (191d)



Mélange racémique

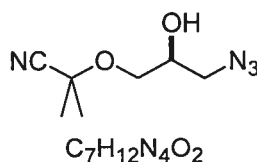
Rendement: 19 g, 70%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.29-4.11 (m, 1H), 3.99 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, 8.7 Hz), 3.76 (dd, 1H, $J = 5.1$ Hz, 8.7 Hz), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 110.3, 75.7, 67.7, 44.8, 27.1, 25.5.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 151.0.

2-(3-Azido-2-hydroxypropoxy)-2-méthylpropionitrile (192a)

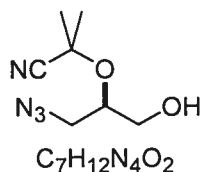


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.01-3.91 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.37 (br, 1H), 1.59 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 120.0, 70.9, 67.2, 66.9, 62.2, 29.4.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 185.1.

2-(2-Azido-1-hydroxyméthyléthoxy)-2-méthylpropionitrile (193a)

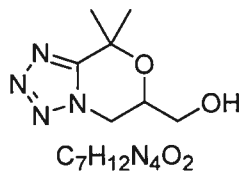


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.02-3.90 (m, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.75 (br, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.64 (3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 120.8, 75.4, 70.7, 62.4, 51.6, 27.6, 27.1.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 185.1.

(8,8-Diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (195a)



Mélange racémique

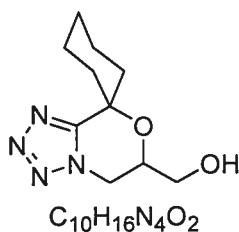
Rendement: 1.9 g, 73%

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.47 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.55 (dd, 1H, $J = 2.6$ Hz, 11.9 Hz), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.66-3.57 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 157.0, 73.5, 69.8, 62.3, 48.1, 29.3, 26.4.

MS (m/z) [M^++1]: 185.1.

(5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl-spiro[5.5]undécane)méthanol (195b)



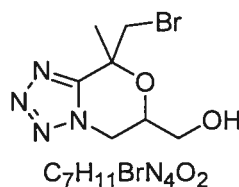
Rendement : 154 mg, 72%

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 3.68 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz), 3.39-3.18 (m, 2H), 2.92 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 1.42-0.42 (m, 10H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 156.7, 74.4, 68.6, 62.2, 47.3, 36.6, 32.6, 25.1, 20.8, 20.7.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 225.1.

(8-Bromométhyl-8-méthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (majeur) (195c)



Mélange racémique

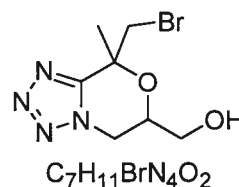
Rendement combiné : 42 mg, 61%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 4.67 (dd, 1H, $J = 2.1\text{Hz}, 11.8\text{Hz}$), 4.33-4.17 (m, 2H), 3.96 (d, 1H, $J = 11.1\text{Hz}$), 3.90-3.78 (m, 3H), 1.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 155.4, 76.5, 71.4, 62.8, 48.4, 40.2, 23.4.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 263.0, 265.0.

(8-Bromométhyl-8-méthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-6-yl)méthanol (mineur) (195c')



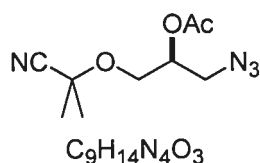
Mélange racémique

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.62-4.50 (m, 1H), 4.36-4.24 (m, 2H), 3.96 (dd, 1H, $J = 3.1$ Hz, 11.9), 3.87 (dd, 1H, $J = 3.9$ Hz, 11.7 Hz), 3.82 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz), 3.77-3.71 (m, 1H), 1.78 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 152.9, 73.6, 67.2, 62.2, 46.7, 35.7, 25.4.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 263.0, 265.0.

Acide acétique 2-azido-1-(cyanodiméthylméthoxyméthyl)éthyl ester (196)

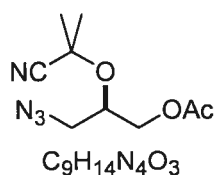


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.17-5.00 (m, 1H), 3.79-3.64 (m, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.58 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0, 119.9, 70.6, 64.1, 50.5, 26.4, 26.3, 20.7.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 227.1.

Acide acétique 3-azido-2-(cyanodiméthylméthoxy)propyl ester (197)

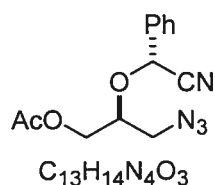


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.18 (d, 2H, $J = 5.83$ Hz), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H, $J = 4.28$ Hz, 9.09 Hz), 3.36 (dd, 1H, $J = 5.29$ Hz, 13.1 Hz), 2.10 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.0, 120.6, 70.3, 56.1, 45.4, 25.4, 25.2, 20.8.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 227.1.

Acide acétique 3-azido-2-(cyanophénylméthoxy)propyl ester (198a')



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.62-7.51 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).

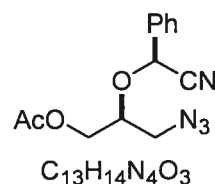
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 171.0, 133.5, 130.6, 129.6, 127.9, 117.8, 76.8, 71.3, 63.7, 52.4, 21.2.

FTIR (film mince) (cm^{-1}) 2955.0, 2098.6, 1739.9, 1235.1, 1098.0, 1049.2.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 274.1.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 2955, 2099, 1739, 1455, 1370, 1235, 1049.

Acide acétique 3-azido-2-(cyanophénylméthoxy)propyl ester (198a)



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.67-7.43 (m, 5H), 5.57 (s, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

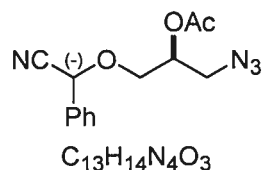
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 172.2, 134.2, 131.9, 129.5, 128.4, 118.1, 77.1, 70.5, 64.3, 53.2, 22.3.

FTIR (film mince) (cm^{-1}) 2965.0, 2107.6, 1760.4, 1255.1, 1110.0, 1084.3.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 274.1.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 2934, 2101, 1740, 1457, 1233, 1098, 1046.

Acide acétique 2-azido-1-(cyanophénylméthoxyméthyl)éthyl ester (199a')



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.54-7.35 (m 5H), 5.33 (s, 1H), 5.19-5.02 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H), 2.09 (s, 3H).

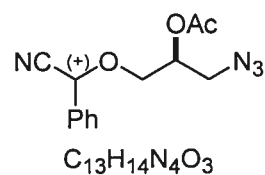
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 176.5, 133.0, 130.5, 129.6, 127.8, 117.0, 71.6, 70.8, 68.0, 51.0, 21.3.

FTIR (film mince) (cm^{-1}) 2931.0, 2107.2, 1747.2, 1232.8, 1078.1.

MS (m/z) [M^++1]: 274.1.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 2931, 2107, 1747, 1455, 1374, 1233, 1078.

Acide acétique 2-azido-1-(cyanophénylméthoxyméthyl)éthyl ester (199a)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.55-7.46 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

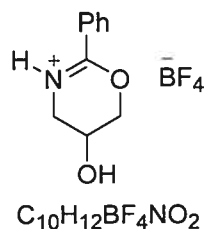
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.9, 133.5, 130.6, 129.6, 127.9, 117.5, 76.7, 70.6, 63.2, 52.1, 21.1.

FTIR (film mince) (cm^{-1}) 2954.6, 2105.5, 1744.2, 1235.5, 1048.2.

MS (m/z) [M^++1]: 274.1.

FTIR (film mince) (DCM, cm^{-1}) 2954, 2105, 1744, 1456, 1235, 1048.

5-Hydroxy-2-phényl-5,6-dihydro-4H-[1,3]-oxazin-3-ium; tétrafluoroborate (214a)



Mélange racémique

Rendement: 245 mg, 91%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.91-7.81 (m, 2H), 7.59-7.35 (m, 3H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H).

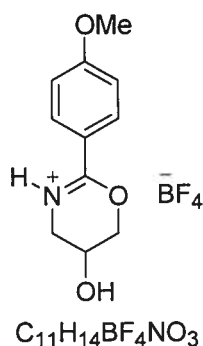
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 157.3, 130.9, 128.3, 128.2, 127.3, 69.1, 60.9, 49.1.

FTIR (KBr disc) (cm^{-1}) 3202, 2916, 1651.

MS (m/z) [M^+]: 178.1.

MS (m/z) [M^-]: 87.0.

**5-Hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-5,6-dihydro-4H-[1,3]-oxazin-3-ium;
tétrafluoroborate (214i)**



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.54-7.06 (m, 2H), 7.05-7.52 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 155.3, 128.5, 124.4, 119.1, 113.9, 111.3, 77.1, 55.4, 35.6.

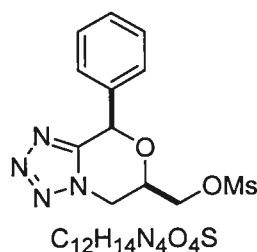
FTIR (KBr disc) (cm^{-1}) 3225, 2899, 1645.

Rendement : 267 mg, 91%

MS (m/z) [$M^+ - BF_4$]: 208.1.

MS (m/z) [$M^- C_{11}H_{14}NO_3$]: 87.0.

**Acide méthanesulfonic 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-
oxazin-6-ylméthyl ester (223)**



À une solution de phényltétrazole *cis* (**145a**) (100 mg, 0.42 mmol) dans la pyridine (3.0 mL), est ajouté le MsCl (67 μ L, 0.87 mmol) goutte à goutte à 0

°C. La solution est agitée pendant 3 heures à température pièce puis une solution aqueuse de HCl (10%, 20 mL). La solution est extraite avec du DCM (3 x 30 mL) puis les phases organiques sont combinées et lavées avec de la saumure (20 mL). La phase organique est par la suite séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (70% AcOEt/Hexane) pour donner le Bz-tétrazole *cis* (**223**) (103 mg, 89%).

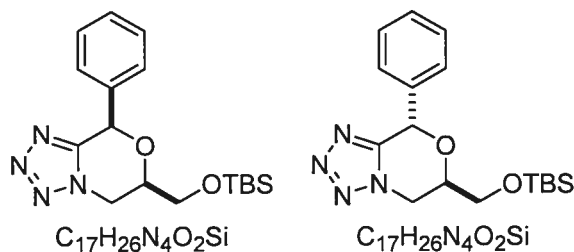
Mélange racémique

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52-7.31 (m, 5H), 6.00 (s, 1H), 4.65 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.58-4.29 (m, 4H), 3.01 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.3, 135.3, 130.2, 129.5, 128.3, 71.7, 68.3, 53.0, 46.9, 38.1.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 311.1.

6-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-*c*][1,4]-oxazine (229**)**



À une solution de phényltétrazole *cis-trans* (**145a**, **145a'**) (500 mg, 2.2 mmol) dans le DMF (4.3 mL) est ajouté de l'imidazole (440 mg, 6.5 mmol) puis du TBSCl (489 mg, 3.3 mmol) à température pièce. La solution est agitée pendant 4 heures puis de l'eau (30 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec de l'AcOEt (3 x 40 mL), les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, puis séchées avec du Na₂SO₄. Le solvant est par la

suite évaporé sous pression réduite. Le résidu est par la suite purifié par chromatographie flash (30% AcOEt/Hexane) pour donner deux isomères du TBS-phényltétrazole (**229**) (723 mg, 97%).

(majeur *cis*) Mélange racémique

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.59-7.26 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.07 (dd, 1H, $J = 4.6$ Hz, 10.7 Hz), 3.90 (dd, 1H, 6.3 Hz, 10.7 Hz), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 151.8, 134.9, 129.1, 128.4, 127.2, 74.8, 73.7, 62.8, 47.7, 25.4, 17.9, -5.8.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 347.2.

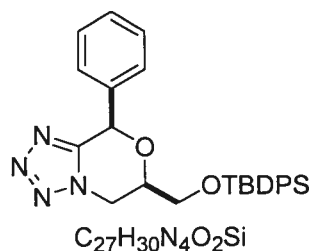
(mineur *trans*) Mélange racémique

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.49-7.33 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.56 (dd, 1H, $J = 3.6$ Hz, 12.9 Hz), 4.33 (dd, 1H, $J = 10.3$ Hz, 12.8 Hz), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, 10.9 Hz), 3.86 (dd, 1H, $J = 5.3$ Hz, 10.9 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 150.6, 134.7, 128.7, 128.5, 126.5, 71.7, 68.0, 62.9, 47.1, 25.4, 17.9, -5.8, -5.9.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 347.2.

6-(*tert*-Butyldiphénylsilanyloxyméthyl)-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (229')



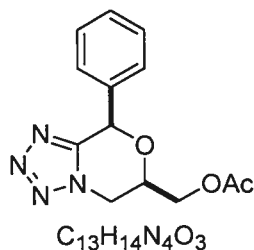
À une solution de phényltétrazole *cis* (**145a**) (200 mg, 0.87 mmol) dans le DMF (1.7 mL) est ajouté de l'imidazole (176 mg, 2.6 mmol) puis du TBDPSCI (332 μ L, 1.3 mmol) à température pièce. La solution est agitée pendant 4 heures puis de l'eau (15 mL) est ajoutée. La solution est extraite avec de l'AcOEt (3 x 20 mL), les phases organiques sont combinées puis séchées avec du Na_2SO_4 . Le solvant est par la suite évaporé sous pression réduite. Le résidu est par la suite purifié par chromatographie flash (30% AcOEt/Hexane) pour donner le TBDPS-phényltétrazole (**229'**) (377 mg, 93%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70 (d, 4H, $J = 7.0$ Hz), 7.52-7.33 (m, 11H), 5.96 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H, $J = 2.2$ Hz, 12.7 Hz), 4.44 (t, 1H, $J = 11.4$ Hz), 4.37-4.24 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 1.12 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 152.5, 136.0, 135.7, 133.1, 132.9, 130.5, 129.9, 129.2, 128.3, 128.0, 75.6, 74.4, 64.3, 48.2, 27.2, 19.7.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 470.2.

Acide acétique 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-ylméthyl ester (230)



À une solution de phényltétrazole *cis* (**145a**) (50 mg, 0.22 mmol) dans la pyridine (1.0 mL), est ajouté de l'Ac₂O (41 μL, 0.43 mmol) à température pièce. La solution est agitée pendant 3 heures puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (10% AcOEt/DCM) pour donner l'Ac-tétrazole *cis* (**230**) (51 mg, 86%).

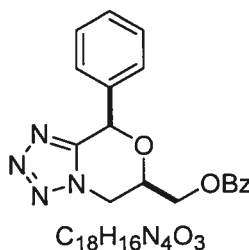
Mélange racémique

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.55-7.35 (m, 5H), 6.01 (s, 1H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.52-4.27 (m, 4H), 2.13 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.1, 151.6, 134.5, 129.3, 128.5, 127.3, 74.9, 71.3, 62.9, 46.9, 20.4.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 275.1.

Acide benzoïque 8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-ylméthyl ester (231)



À une solution de phényltétrazole *cis* (**145a**) (80 mg, 0.35 mmol) dans la pyridine (1.2 mL), est ajouté de le BzCl (81 μ L, 0.69 mmol) goutte à goutte à 0 °C. La solution est agitée pendant 3 heures à température pièce puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (10% AcOEt/DCM) pour donner le Bz-tétrazole *cis* (**231**) (103 mg, 89%).

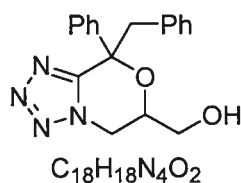
Mélange racémique

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.06 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.63-7.35 (m, 8H), 6.05 (s, 1H), 5.10-4.23 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 165.7, 151.6, 134.6, 133.3, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 74.9, 71.4, 63.3, 47.0, 40.2.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 237.1.

(8-Benzyl-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-yl)méthanol (232)



À une solution de phényltétrazole *cis* (**145a**) (100 mg, 0.43 mmol) dans le DMF (1.5 mL) à 0 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 20 mg, .47 mmol)

puis du BnBr (56 μ L, 0.47 mmol). La solution est agitée à température pièce pendant 16 h puis une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée (10 mL). La mixture est extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les phases organiques sont combinées puis lavées avec de l'eau (2 x 20 mL) puis de la saumure (1 x 20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (40% AcOEt/Hexane) pour donner le tétrazole benzylé (**232**) (81 mg, 58%)

Mélange 6:1 de diastéréoisomères racémiques.

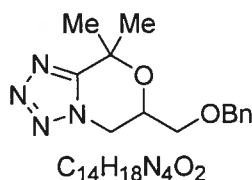
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.78 (d, 2/7H, *J* = 7.2 Hz), 7.63 (d, 12/7H, *J* = 7.0 Hz), 7.50-7.21 (m, 23/7H), 7.21-7.07 (m, 19/7H), 7.07-6.97 (m, 12/7H), 6.98-6.82 (m, 2/7H), 4.50 (d, 1/7H, *J* = 12.4 Hz), 4.32 (d, 6/7H, *J* = 9.9 Hz), 4.08-3.85 (m, 4H), 3.75 (d, 1/7H, *J* = 14.2 Hz), 3.61-3.37 (m, 13/7H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 153.9 (min), 152.7, 138.6*, 134.0*, 130.5*, 130.1*, 128.4*, 128.2*, 127.9*, 127.8*, 127.7*, 127.4*, 126.9*, 126.7*, 125.4*, 125.3*, 80.4, 78.6 (min), 70.3 (min), 68.8, 62.1, 60.1 (min), 49.4, 47.1 (min), 46.7 (min), 46.3.

*min ou maj

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 323.1.

6-Benzyloxyméthyl-8,8-diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (233)



À une solution de diméthyltétrazole (**191a**) (150 mg, 0.79 mmol) dans le DMF (3 mL) est ajouté du NaH (60%, 63 mg, 1.57 mmol) à 0 °C. Puis du BnBr (140

μL , 1.18 mmol) est ajouté.goutte à goutte. La solution est agitée pendant 30 minutes à température pièce puis de l'eau (10 mL) est ajoutée. La solution est par la suite extraite avec de l'AcOEt (3 x 20 mL) et la combinaison des phases organiques est lavée avec de la saumure (4 x 20 mL) puis séchée avec du Na_2SO_4 . La solution est par la suite filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est par la suite purifié par chromatographie flash pour donner le benzyl-tétrazole (**233**) (82%, 180 mg).

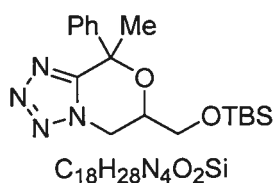
Mélange racémique

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.41-7.18 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.51 (dd, 1H, $J = 3.0$ Hz, 12.6 Hz), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.75 (dd, 1H, $J = 11.0$ Hz, 12.5 Hz), 3.65 (dd, 1H, $J = 5.5$ Hz, 10.2 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 156.5, 137.9, 128.9, 128.4, 128.2, 74.1, 74.9, 70.1, 67.7, 48.3, 28.8, 26.0.

MS (m/z) [$\text{M}^+ + 1$]: 275.1.

6-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxyméthyl)-8-méthyl-8-phényl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (238, 238')



À une solution de TBS-tétrazole *cis* (**229**) (150mg, 0.44 mmol) dans le DMF (2 mL) à -78 °C est ajouté du NaH (60% dans l'huile, 52 mg, .1.3 mmol). La température est augmentée à -10 °C puis du MeI (162 μL , 2.6 mmol) est ajouté. La solution est agitée à température pièce pendant 16 h puis de l'eau est ajoutée (20 mL). La mixture est extraite avec de l'AcOEt (3 x 30 mL). Les

phases organiques sont combinées puis lavées avec de l'eau (2 x 20 mL) puis de la saumure (1 x 20 mL), séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash (20% AcOEt/Hexane) pour donner les TBS-tétrazoles méthylés (**238**, **238'**) (93+50 mg, 92%)

Mélange racémique (majeur).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.59-7.47 (m, 2H), 7.40-7.23 (m, 3H), 4.48 (dd, 1H, *J* = 3.2, 12.6), 4.24 (dd, 1H, *J* = 10.6 Hz, 12.6 Hz), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.2, 140.1, 128.5, 128.1, 124.9, 77.7, 68.8, 62.9, 47.3, 30.6, 25.4, 17.9, -5.8.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 361.2.

Mélange racémique (mineur).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.82-7.73 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 3H), 4.72 (dd, 1H, *J* = 2.2 Hz, 12.1 Hz), 4.37-4.19 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H, *J* = 4.3 Hz, 10.4 Hz), 3.93 (dd, 1H, *J* = 6.1 Hz, 10.5 Hz), 2.00 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 154.9, 141.2, 128.0, 127.9, 125.1, 76.3, 69.1, 63.0, 47.9, 26.9, 25.4, 17.8, -5.8.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 361.2.

3-[5-(1-Hydroxy-1-méthyléthyl)-tétrazol-1-yl]propénoïl (239a)



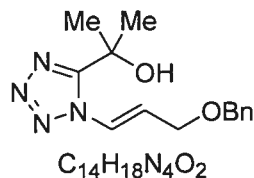
Rendement : 116 mg, 79%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.81 (dt, 1H, $J = 2.01$ Hz, 14.0 Hz), 6.75 (dt, 1H, $J = 4.85$ Hz, 14.0 Hz), 4.33 (dd, 2H, $J = 1.99$ Hz, 4.85 Hz), 1.70 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.8, 125.8, 121.3, 67.4, 58.7, 27.9.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 185.1.

2-[1-(3-Benzyloxypropényl)-1H-tétrazol-5-yl]propan-2-ol (242)



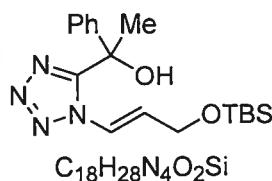
Rendement : 79 mg, 83%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.70 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 7.48-7.16 (m, 5H), 6.69 (dt, 1H, $J = 14.0$ Hz, 5.4 Hz), 4.60 (s, 2H), 4.31-4.14 (m, 2H), 4.31-4.14 (br, 1H), 1.74 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.3, 137.4, 128.4, 127.8, 127.6, 123.0, 122.7, 72.6, 68.9, 67.0, 29.6.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 275.1.

1-{1-[3-(tert-Butyldiméthylsilanyloxy)propényl]-1H-tétrazol-5-yl]-1-phényléthanol (243)



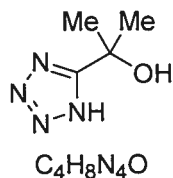
Rendement : 67 mg, 81%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48-7.21 (m, 5H), 7.13 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.37-4.16 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 157.2, 143.1, 129.1, 128.4, 126.0, 124.9, 121.0, 72.3, 60.8, 32.2, 26.3, 18.7, -5.1.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 361.1.

2-(1H-Tétrazol-5-yl)propan-2-ol (244)



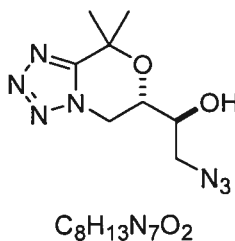
De l'ozone est barboté dans une solution d'alcool allylique (**239a**) (116 mg, 0.63 mmol) dans le méthanol (2 mL) pendant 10 minutes. Par la suite du H_2O_2 (30%, 300 μ L) est ajouté et la solution est agité pendant 30 minutes. Le solvant est par la suite évaporé et le résidu est dissous dans l'eau (5 mL) et lavé avec du DCM (3 x 5 mL). La solution aqueuse est par la suite lyophilisée pour donner le 1H-tétrazole (**244**) (79 mg, 99%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 1.65 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.7, 68.7, 30.1.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 129.1.

(2S)(6S)-2-Azido-1-(8,8-diméthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazin-6-yl)éthanol (252)



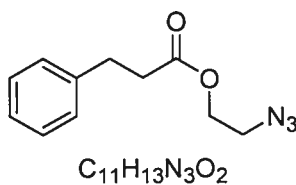
Rendement : 54 mg, 64%

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.50 (dd, 1H, $J = 3.53\text{-}12.7$ Hz), 4.39 (dd, 1H, $J = 10.5$ Hz, 12.7 Hz), 4.26-4.13 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.67-3.45 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 155.9, 73.8, 69.7, 68.1, 52.4, 46.6, 28.2, 25.4.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 240.0.

Acide 3-phénylpropionique-2-azidoéthyl ester (253)



À une solution de 2-azidoéthanol (200 mg, 2.3 mmol) dans le CHCl_3 (8 mL) est ajouté le chlorure de 3-phényl-propionyl (511 μL , 3.4 mmol) à 0 °C. De la triéthylamine (641 μL , 4.6 mmol) est ajouté très lentement. La solution est agitée pendant 2 heures puis une solution aqueuse de HCl (10%, 10 mL) est

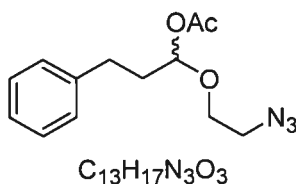
ajoutée. La solution biphasique est par la suite séparée puis la phase aqueuse extraite avec du CHCl_3 (3 x 15 mL). Les phases organiques sont par la suite combinées lavées successivement avec une solution aqueuse de HCl (10%, 10 mL), une solution saturée de NaHCO_3 (2 x 10 mL) puis de la saumure (10 mL). La solution est par la suite séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est par la suite purifié par chromatographie flash (10% AcOEt/Hexane) pour donner l'azido-ester (**253**) (500 mg, 99%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39-7.06 (m, 5H), 4.24 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.43 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.82-2.53 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.3, 140.1, 128.5, 128.4, 126.2, 62.8, 49.6, 35.5, 30.7.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 220.1.

Acide acétique 1-(2-azidoéthoxy)-3-phénylpropyl ester (**254**)



À une solution de l'azido-ester (**253**) (561 mg, 2.6 mmol) dans le DCM (13 ml) à -78 °C est ajouté du DiBAL-H (1.5 M, 3.4 mL, 5.1 mmol) goutte à goutte. Après 1h30, de la pyridine (621 μL , 7.7 mmol), du DMAP (938 mg, 7.7 mmol) ainsi que de l' Ac_2O (1.5 mL, 5.5 mmol) sont ajoutés séquentiellement au mélange réactionnel. La réaction a été agitée à -78 °C pendant 5 h puis est laissée revenir à 0 °C. Une solution saturée de NH_4Cl (10 mL) est alors ajoutée suivie d'une solution de sel de Rochelle (10 mL). Le mélange est alors extraite avec du DCM (3 x 25 mL). Les phases organiques sont alors combinées et lavées successivement avec une solution aqueuse saturée de

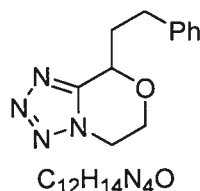
NaHSO₄ (20 mL), une solution saturée de NaHCO₃ (3 x 20 mL) et de la saumure (20 mL) pour enfin être séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées sous pression réduite. Le résidu est par la suite purifié par chromatographie flash (15% AcOEt / 2% TEA / 83% Hexane) pour donner l'acétyl acétal (**254**) (281 mg, 39%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38-7.10 (m, 5H), 5.85 (t, 1H, *J* = 5.4 Hz), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.49-3.27 (m, 2H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.7, 140.8, 128.3, 128.2, 125.9, 97.7, 68.2, 50.4, 35.6, 29.9, 20.9.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 263.1, 204.1.

8-Phénéthyl-5,6-dihydro-8H-tétrazolo[5,1-c][1,4]-oxazine (256)



Mélange racémique

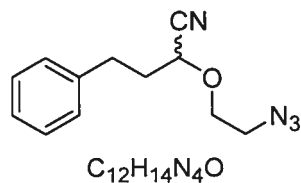
Rendement : 46 mg, 32%

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.06 (m, 5H), 4.91 (dd, 1H, *J* = 4.2 Hz, 8.12 Hz), 4.68-4.24 (m, 3H), 4.13-3.76 (m, 1H), 2.90 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.69-2.37 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 152.4, 140.2, 128.4, 128.2, 126.1, 72.1, 62.1, 45.3, 34.4, 30.5.

FTIR (film mince) (cm⁻¹) 3026.7, 2927.7, 2865.7, 1105.5.

MS (*m/z*) [*M*⁺+1]: 231.0.

2-(2-Azidoéthoxy)-4-phénylbutyronitrile (257)

Rendement : 25 mg, 17%

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.48-7.09 (m, 5H), 4.14 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.04-3.83 (m, 3H), 3.75-3.27 (m, 3H), 2.89 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.37-1.96 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 140.0, 129.2, 128.9, 127.0, 118.2, 69.9, 68.7, 50.8, 35.4, 31.0.

FTIR (film mince) (cm^{-1}) 3409.5, 3029.6, 2931.1, 2104.1.

MS (m/z) [$M^+ + 1$]: 231.0, 204.1.

Chapitre 7

Références

- ¹ a) Benson, F. R. "The chemistry of the tetrazoles" *Chem. Rev.* **1947**, *41*, 1-61 b) Benson, F. R. "Tetrazoles" *Heterocycl. Comp.* **1967**, *8*, 1-104. c) L'abbé, G. "Molecular rearrangements of five-membered ring heteromonocycles", *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 627-638. d) Patel, R. N.; McNamee, C. M.; Szarka, L. J. "Enantioselective enzymic acetylation of racemic [4-[4 α ,6 β (E)]]-6-[4,4-bis(4-fluorophenyl)-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-1,3-butadienyl]tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one" *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1992**, *38*, 56-60. e) Koldobskii, G. I.; Zhivich, A. B.; Ostrovskii, V. A. "Tetrazolium salts: phase-transfer catalysts" *Zh. Obshch Khim. Lett.* **1992**, *62*, 3-14. f) Vivona, N.; Buscemi, S.; Frenna, V.; Cusmano, G. "Ring transformations of five-membered heterocycles" *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *53*, 49-154. g) Singh, H.; Chawla, A. S.; Kapoor, V. K.; Paul, D.; Malhotra, K. R. "Medicinal chemistry of tetrazoles" *Prog. Med. Chem.* **1980**, *17*, 151-183.
- ² a) Lumbroso, H.; Liegeois, C.; Pappalardo, G. C.; Grassi, A. "A theoretical and experimental dipole-moment study of annular tautomerism in tetrazole" *J. Mol. Struct.* **1982**, *82*, 283-294. b) Mazurek, A. P.; Osman, R. "Molecular orbital studies of tautomerism in tetrazole" *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 460-463. c) Razynska, A.; Tempczyk, A.; Grzonka, Z. "A quantum-mechanical study of the influence of excitation and solvation on the tautomeric equilibrium of tetrazole" *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1985**, *81*, 1553-1563. d) Wentrup, C.; Leung-Toung, R.; Wong, M. W. "Tautomeric equilibrium and hydrogen shifts of tetrazole in the gas phase and in solution" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2465-2472.
- ³ a) Russel, J. G.; Forkey, D. M.; Wofford, D. S. "Nitrogen-15 NMR spectroscopy: prototropic tautomerism of azoles" *J. Org. Chem.* **1982**, *47*,

- 5132-5137. b) Bojarska-Olejnik, E.; Stefaniak, L.; Witanowski, M.; Webb, G. A. "Tautomerism in some 5-mercaptotetrazoles studied by nitrogen-15 NMR" *Bull. Pol. Acad. Sci., Ser. Sci. Chim.* **1985**, 33, 375-378. c) Bojarska-Olejnik, E.; Stefaniak, L.; Witanowski, M.; Hamdi, B. T.; Webb, G. A. "Applications of nitrogen-15 NMR to a study of tautomerism in some monocyclic azoles" *Magn. Reson. Chem.* **1985**, 23, 166-169.
- ⁴ Butler, R. N.; Garvin, V. C.; Lumbroso, H. Liégeois, C. "A substituent correlation and medium effects on the annular tautomerism of substituted 5-aryltetrazoles: the nitrogen analogues of benzoic acids. A carbon-13 n.m.r. and dipole moment study" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, 4, 721-725.
- ⁵ Tisler, M. "Some aspects of azido-tetrazolo isomerization" *Synthesis* **1973**, 123-136.
- ⁶ Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; Popavskii, V. S. "Advances in the chemistry of tetrazoles (Review)", *Khim. Getero. Soedin.* **1981**, 10, 1299-1326.
- ⁷ a) Hegarty, A. F.; Brady, K.; Mullane, M. "The mechanism of cyclization of 1,4-diaryl-1-azido-2,3-diazabuta-1,3-dienes to tetrazoles. Imidoyl azides stabilized by slow nitrogen inversion" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 535-540. b) Hegarty, A. F.; Mullane, M. "Stereopecific bimolecular displacement at a carbon-nitrogen double bond leading to open chain imidoyl azides" *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 913-913.
- ⁸ Zecchi, G. "The chemistry of C-azidohydrazones: Developments and perspectives" *Synlett* **1992**, 858-860.
- ⁹ Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, A. "N-(phenylsulfonyl)- and N-methyl-N-(phenylsulfonyl)benzohydrazonoyl azides. Thermally induced cyclization

- to tetrazoles and decomposition to benzonitriles" *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 539-543.
- ¹⁰ Esplin, D. W.; Woodbury, D. M. "The fate and excretion of C14-labeled pentylenetetrazol in the rat, with comments on analytical methods for pentylenetetrazol" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1956**, *118*, 129-138.
- ¹¹ Fidgor, S. K.; Witteneau, Von M.S. "Metabolism of 5-(3-pyridyl)tetrazole" *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1158-1159.
- ¹² Herbst, R. M. *Essays in Biochemistry*; J. Wiley: New York, 1956, pp 141.
- ¹³ Herr, R. J. "5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods." *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3379-3393.
- ¹⁴ Herbst, R. M.; McManus, J. M.; "Tetrazole analogs of amino acids" *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1643-1649.
- ¹⁵ Wexler, R. R.; Greenlee, W. J.; Irvin, J. D.; Goldberg, M. R.; Prendergast, K.; Smith, R. D.; Timmermans, P. B. M. W. M. "Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The Next Generation in Antihypertensive Therapy", *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 625-656.
- ¹⁶ a) Johnson, R. L.; Yu, K. L. "Synthesis and chemical properties of tetrazole peptide analogs" *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2051-2059. b) Kojro, E.; Willhardt, I; Rombach, A; Grzonka, Z; Hermann, P. "Tetrazole analogs of amino acids as constituents of modifiers of carboxypeptidase A catalysis" *FEBS Lett.* **1987**, *212*, 83-86.
- ¹⁷ Zabrocky, J.; Smith, D. G.; Dunbar, J. B.; Iijima, H.; Marshall, G. R. "Conformational mimicry. 1. 1,5-Disubstituted tetrazole ring as a surrogate for the *cis* amide bond" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5875-5880.

- ¹⁸ Marshall, G. R.; Humblet, C.; Van Opdenbosh, N.; Zabrocki, J. *Peptides: Structure-Function*; Proc. 7th American Peptide Symposium, Rich, D. H.; Gross, E. ; Eds; Pierce Chemical Company: Rockford, IL, 1982; p. 669.
- ¹⁹ Johnson, R. L.; Yu, K.-L. "Synthesis and chemical properties of tetrazole peptide analogs" *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2051-2059.
- ²⁰ Smith, G. D.; Zabrocki, J.; Flak, T. A.; Marshall, G. R. "Conformational mimicry. II. An obligatory cis amide bond in a small linear peptide" *Int. J. Peptide Protein Res.* **1991**, *37*, 191-197.
- ²¹ Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan "Therapeutic tetrazolyl-alkoxycarbostyryl derivatives" Brevet Belge, 1979, 47 pp.
- ²² Hiatt, W. R. "Current and future drug therapies for claudication" *Vascular Medicine* **1997**, *2*, 257-262.
- ²³ Roppe, J.; Smith, N. D.; Huang, D.; Tehrani, L.; Wang, B.; Anderson, J.; Brodtkin, J.; Chung, J.; Jiang, X.; King, C.; Munoz, B. Varney, M. A.; Prasit, P.; Cosford, N. D. P. "Discovery of novel heteroarylazoles that are metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonists with anxiolytic activity" *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4645-4648
- ²⁴ Schmidt, K. F. "The imine residue" *Ber.* **1924**, *57*, 704-706.
- ²⁵ Référence 1g : **Pharmacologie** : a) Beleslin, D. B.; Myers, R. D. "Hypothermic effect of metrazole in the conscious cat" *Pharm. Biochem. Behav.* **1973**, *1*, 727-729. b) Beleslin, D. B.; Myers, R. D. "Spontaneous release and during metrazole convulsions of 5-hydroxytryptamine in some brain regions of conscious cat" *Experientia* **1973**, *29*, 182-183. c) Nistri, A.; DeBellis, A. M.; Cammelli, E.; Pepeu, G. "Effect of bicuculline, leptazol, and strychnine on the acetylcholinesterase activity of the frog spinal cord in vivo" *J. Neurochem.* **1974**, *23*, 453-454. d) Nistri, A.; Pepeu, G.

"Acetylcholine levels in the frog spinal cord following the administration of different convulsants" *Eur. J. Pharm.* **1974**, *27*, 281-287. e) Chesher, G. B.; Jackson, D. M. "Effect of withdrawal from cannabis on pentylenetetrazol convulsive threshold in mice" *Psychopharmacologia* **1974**, *40*, 129-135. f) Van Buskirk, R.; McGaugh, J. L. "Pentylenetetrazol induced retrograde amnesia and brain seizures in mice" *Psychopharmacologia* **1974**, *40*, 77-90. g) Kaestner, I.; Wenzel, J. "Influence of pargyline upon pentetrazole-induced spindle activity and upon photically evoked recruiting and after-discharges" *Acta Biol. Med. Germ.* **1974**, *32*, 415-418. h) Sinha, S. P.; Ramaswamy, V. M. "Effect of pentylenetetrazole on combined effects of glucose and pentobarbital anaesthesia in dogs" *Ind. J. Exp. Biol.* **1974**, *12*, 27-28. i) Walker, C. A.; Owasoyo, J. O. "Influence of serotonin, GABA, and DL-dopa on the circadian rhythm in the toxicity of picrotoxin, pentylenetetrazol, and phenobarbital in mice" *Int. J. Chronobiol.* **1974**, *2*, 125-130. j) Wilson, W. A.; Escueta, A. V. "Common synaptic effects of pentylenetetrazole and penicillin" *Brain Res.* **1974**, *72*, 168-171. k) Colasanti, B. K.; Craig, C. R.; Hartman, E. R. "Differential effects of pentylenetetrazole on REM (rapid eye movement) sleep in naive and cobalt-epileptic rats" *Psychopharmacologia* **1974**, *37*, 151-157. l) Millner, J. R.; Palfai, T. "Metrazol impairs conditioned aversion produced by lithium chloride. Time dependent effect" *Pharm. Biochem. Behav.* **1975**, *3*, 201-204. m) Goswami, M. "Role of cholinesterase activity in the supersensitive phenomenon of neuronally isolated cerebral cortex with special reference to caffeine and metrazole excitation" *Bulletin of the University College of Medicine, Calcutta University* **1974**, *11*, 65-72. n) Fukuda, T.; Hamamoto, K.; Hirakata, H.; Yamabe, K. "Thresholds of pentetrazol-induced convulsion in young and adult mice (author's transl.)" *Fukuoka igaku*

zasshi = *Hukuoka acta medica* **1974**, *65*, 172-175. o) Buzello, W.; Jantzen, K.; Scholler, K. L. "Influence of ethrane on the electrically and pentylenetetrazole-induced convulsions in mice" *Anaesthesist* **1975**, *24*, 118-119. p) Palfai, T.; Kurtz, P. "Dose-related effects of metrazol on retention and EEG" *Pharm. Biochem. Behav.* **1976**, *4*, 123-127. q) Nicoll, R. A.; Padjen, A. "Pentylenetetrazol: an antagonist of GABA at primary afferents of the isolated frog spinal cord" *Neuropharmacology* **1976**, *15*, 69-71. r) Desmedt, L. K. C.; Niemegeers, C. J. E.; Lewi, P. J.; Janssen, P. A. J. "Antagonism of maximal metrazol seizures in rats and its relevance to an experimental classification of antiepileptic drugs" *Arzneimittel-Forschung* **1976**, *26*, 1592-1603. s) Vohland, H. W.; Zufelde, H. "Factors responsible for reduced pharmacological activity in rats of pentetrazol administered orally" *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1976**, *293*, 277-283. t) Palfai, T.; Albala, B. "Pentylenetetrazol-induced amnesia: a case for overt seizures" *Psychopharmacology* **1976**, *48*, 19-23. u) Gloor, P.; Rasmussen, T.; Altuzarra, A.; Garretson, H. "Role of the intracarotid amobarbital-pentylenetetrazol EEG test in the diagnosis and surgical treatment of patients with complex seizure problems" *Epilepsia* **1976**, *17*, 15-31. v) Taberner, Peter V. "The anticonvulsant activity of ketamine against seizures induced by pentylenetetrazol and mercaptopropionic acid" *Eur. J. Pharm.* **1976**, *39*, 305-311. w) Pedata, F.; Mulas, A.; Pepeu, I. M.; Pepeu, G. "Changes in regional brain acetylcholine levels during drug-induced convulsions" *Eur. J. Pharm.* **1976**, *40*, 329-335. x) Lewin, E.; Golden, T.; Walker, J. E. "Stimulation of cyclic AMP accumulation by pentylenetetrazol" *Experimental Neurology* **1976**, *50*, 422-426. y) Ito, T.; Hori, M.; Yoshida, K.; Shimizu, M. "Effect of anticonvulsants on seizures developing in the course of daily administration of pentetrazol to rats" *Eur. J. Pharm.* **1977**, *45*, 165-172.

z) Avakyan, R. M.; Dutov, A. A.; Tolpyshev, B. A. "Effect of corazole on the functional activity of the caudate nucleus" *Farmakologiya i Toksikologiya* **1976**, 39, 647-651. aa) Chimote, K. V.; Moghe, P. J. "Putative neurotransmitters in CNS and chemoconvulsions" *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie* **1977**, 228, 304-313. bb) Paoletti, R.; Folco, G. C.; Spagnuolo, C.; Terzi, C. "Relationship between the prostaglandin system and responsiveness to epileptogenic agents in mature and immature rats" *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* **1978**, 4, 191-198. cc) Davidoff, R. A.; Hackman, J. C. "Pentylene-tetrazol and reflex activity of isolated frog spinal cord" *Neurology* **1978**, 28, 488-494. dd) Faingold, C. L. "Pentylene-tetrazol-induced enhancement of responses of mesencephalic reticular neurons to visual stimuli" *Brain Research* **1978**, 150, 418-423. ee) Arushanyan, E. B.; Avakyan, R. M. "Participation of monoaminergic mechanisms and the striatum in the development of a petit mal epileptic seizure induced by corazole" *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii imeni S. S. Korsakova* **1978**, 78, 1175-1181. **Pharmacocinétique**: ff) Vohland, H. W.; Schulze, P. E.; Koransky W.; Schulz, G.; Acksteiner, B. "Metabolism of pentetrazole in the rat: isolation and identification of the main metabolites from urine (author's transl.)" *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie* **1974**, 355, 1274-1280. gg) Jun, H. W. "Pharmacokinetic studies of pentylene-tetrazol in dogs" *J. Pharm. Sci.* **1976**, 65, 1038-1041. hh) Hun, H. W.; Iturrian, W. B.; Stewart, J. T.; Lee, B. H. "Quantitative GLC [gas-liquid chromatography] determination of pentylene-tetrazol in biological fluids" *J. of Pharm. Sci.* **1975**, 64, 1843-1846.

- ²⁶ a) Pierce, M. E.; Carini, D. J.; Huhn, F.; Wells, G. J.; Arnett, F. J. "Practical synthesis and regioselective alkylation of methyl 4(5)-(pentafluoroethyl)-2-propylimidazole-5(4)-carboxylate to give DuP 532, a potent angiotensin II

- antagonist" *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4642-4645. b) Allen, E. E.; Kevin, N.; Rivero, R. A.; Glinka, T. W. "[thienyl]benzyl]-1,2,4-triazol-3-one or [(furyl)benzyl]-1,2,4-triazol-3-ones and analogs, methods for their preparation and their use as antihypertensives" EU510812, **1992**, 155 pp.
- c) Ross, B. C.; Middlemiss, D.; Scopes, D. I. C.; Jack, T. I. M.; Cardwell, K. S.; Dowle, M. D.; Montana, J. G.; Watson, S. P.; Panchal, T. A.; Hirst, G. C. "Preparation of antihypertensive benzofuran derivatives substituted by N-pyrimidinyl- or N-imidazolylmethyl groups" EU514192, **1992**, 57 pp.
- ²⁷ Vinogradoff, A. P.; Peet, N. P. "Development of a new synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4(3H)-quinazolinone, sodium salt via an amidine intermediate" *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 97-103. b) Makino, E.; Iwasaki, N.; Yagi, N.; Ohashi, T.; Kato, H.; Ito, Y.; Azuma, H. "Studies on antiallergic agents. I. Synthesis and antiallergic activity of novel pyrazine derivatives" *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 201-207. c) Honma, Y.; Oda, K.; Hashiyama, T.; Hanamoto, K.; Nakai, H.; Inoue, H.; Ishida, A.; Takeda, M.; Ono, Y.; Tsuzurahara, K. "Antiallergic agents. 2. N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6-phenyl-2-pyridinecarboxamides" *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1499-1504. d) Yevich, J. P.; Temple, D. L.; Covington, R. R.; Owens, D. A.; Seidehamel, R. J.; Dungan, K. W. "Antiallergics: 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-ones" *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 864-868.
- ²⁸ a) English, A. R.; Retsema, J. A.; Lynch, J. E. "Laboratory evaluation of 3-(5-tetrazolyl)penam, a new semisynthetic beta-lactam antibacterial agent with extended broad-spectrum activity" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, *10*, 132-138. b) Saito, S.; Ishikawa, T.; Moriwake, T. "Chiral template approach to 1,2-disubstituted carbacephem antibiotics: Highly chemoselective reactions of bicyclic lactam intermediates bearing multi-carbonyl functions with nucleophiles" *Synlett* **1993**, 139-140.

- ²⁹ Vanzura, J.; Hrabalek, A.; Odlerova, Z.; Waisser, K.; Celadnik, M. "Antituberculosis drugs. XXXI. Tetrazoles as potential antituberculosis drugs" *Ceskoslov. Farmacie* **1985**, *34*, 271-273.
- ³⁰ Uchida, M.; Komatsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Yamasaki, K.; Nakagawa, K. "Studies on gastric antiulcer active agents. III. Synthesis of 1-substituted 4-(5-tetrazolyl)thio-1-butanones and related compounds" *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 958-961.
- ³¹ Référence 1g p.154 et references citées.
- ³² Takaku, H.; Yoshida, M.; Kato, M.; Hata, T. "8-Quinolinesulfonyl chloride: a new coupling agent in oligoribonucleotide synthesis via phosphotriester approach" *Chem. Lett.* **1979**, 811-814.
- ³³ Takaku, H.; Nomoto, T.; Sakamoto, Y.; Hata, T. "Nucleoside 3'-phosphotriesters as key intermediates for oligoribonucleotide synthesis via the phosphotriester approach" *Chem. Lett.* **1979**, 1225-1228.
- ³⁴ Takaku, H.; Yamaguchi, R.; Nomoto, T.; Hata, T. "5-Chloro-8-quinolyl group as highly efficient phosphate protecting group for the synthesis of oligoribonucleotides" *Chem Lett.* **1979**, 3857-3860.
- ³⁵ Takaku, H.; Yoshida, M. "Oligonucleotide synthesis. 10. (8-Quinolinesulfonyl)tetrazole: a new type of highly efficient coupling agent for the synthesis of ribooligonucleotides by the phosphotriester approach" *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 589-593.
- ³⁶ Garegg, P. J.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R. "The role of tetrazole in oligonucleotide synthesis via the phosphotriester approach" *Chem. Scr.* **1986**, *26*, 63-65.
- ³⁷ Dahl, B. H.; Nielsen, J.; Dahl, O. "Mechanistic studies on the phosphoramidite coupling reaction in oligonucleotide synthesis. I.

- Evidence for nucleophilic catalysis by tetrazole and rate variations with the phosphorus substituents" *Nucleic Acids Res.* **1987**, *15*, 1729-1743.
- ³⁸ Berner, S.; Mühlegger, K.; Seliger, H. "The reaction of tetrazole with phosphoramidites as a model for the nucleotide coupling step" *Nucleosides & Nucleotides* **1986**, *7*, 763-767.
- ³⁹ Bladin, J. A. "Ueber verbindungen, welche sich vom dicyanphenylhydrazin ableiten. II" *Ber.* **1885**, *18*, 2907.
- ⁴⁰ VonKereszty, V.; Wolf, E. "Cyclic disubstituted tetrazoles" GE611692, **1935**.
- ⁴¹ Smith, Peter A. S.; Clegg, John M.; Hall, J. H. "Synthesis of heterocyclic compounds from aryl azides. IV. Benzo-, methoxy-, and chlorocarbazoles." *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 524-529.
- ⁴² Carpenter, W. R. "Formation of tetrazoles by the condensation of organic azides with nitriles" *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2085-2088.
- ⁴³ Quast, H.; Bieber, L. "Tetrazoliumsalze durch cycloaddition von alkylaziden an nitriliumsalze" *Tetrahedron Lett.* **1976**, *18*, 1485-1486.
- ⁴⁴ Krayushin, M. M.; Beskopylnyi, A. M.; Zlotin, S. G.; Lukyanov, O. A.; Zhulin, V. M. "Synthesis of tetrazoles from cyanic esters and benzylazide under high pressure conditions" *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **1980**, *11*, 2668-2671.
- ⁴⁵ Katner, A. S. "Antiinflammatory tetrazoleacetic acid derivatives" GE2340409, **1974**.
- ⁴⁶ Fusco, R.; Garanti, L.; Zecchi, G. "Intramolecular 1,3-dipolar cycloadditions of aryl azides bearing alkenyl, alkynyl, and nitrile groups" *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1906-1909.

- ⁴⁷ Garanti, L.; Zecchi, G. "Thermochemical behavior of o-azidocinnamitriles" *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4767-4769.
- ⁴⁸ Davis, B.; Brandstetter, T.; Smith, C.; Hackett, L.; Winchester, B. G.; Fleet, G. K. "Tetrazoles of manno- and rhamno-furanoses" *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7507-7510.
- ⁴⁹ Porter, T. C.; Smalley, R. K.; Teguche, M.; Purwono, B. "Tetrazolo[1,5-a]quinolines and 1,2,3-Triazolo[1,5-a]quinazolines by the action of cyanocarbanions on 2-azidoarylcarbonyl compounds" *Synthesis* **1997**, *7*, 773-777.
- ⁵⁰ Demko, Z. P.; Sharpless, B. K. "Preparation of 5-substituted- 1H-tetrazoles from nitriles in water" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7945-7950.
- ⁵¹ Sharpless, B. K.; Demko, Z. P. "An expedient route to the tetrazole analogues of α -amino acids" *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525-2527.
- ⁵² Sharpless, B. K.; Demko, Z. P. "An intramolecular [2+3] cycloaddition route to fused 5-heterosubstituted tetrazoles" *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4091-4094.
- ⁵³ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K. "Click chemistry: diverse chemical functions from a few good reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.
- ⁵⁴ Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, B. K. "Click chemistry in situ: acetylcholinesterase as a molecular-scale reaction vessel for the selective assembly of a femtomolar inhibitor from an array of building blocks" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053-1057.

- ⁵⁵ Sharpless, B. K.; Demko, Z. P. "A click chemistry approach to tetrazoles by Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition: Synthesis of 5-acyltetrazoles from azides and acyl cyanides." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2110-2113.
- ⁵⁶ Sharpless, B. K.; Demko, Z. P. "A click chemistry approach to tetrazoles by Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition: Synthesis of 5-sulfonyl tetrazoles from azides and sulfonyl cyanides." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2113-2116.
- ⁵⁷ Sharpless, B. K.; Demko, Z. P.; Himo, F.; Noodleman, L. "Mechanism of Tetrazole Formation by Addition of Azide to Nitriles" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12210-12216.
- ⁵⁸ Sharpless, B. K.; Demko, Z. P.; Himo, F.; Noodleman, L. "Why is tetrazole formation by addition of azide to organic nitriles catalyzed by zinc(II) salts?" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9983-9987.
- ⁵⁹ Noodleman, L.; Demko, Z. P.; Himo, F. "Density functional theory study of the intramolecular [2+3] cycloaddition of azide to nitriles" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9076-9080.
- ⁶⁰ Schroeter, G. "Rearrangements. II" *Ber.* **1910**, 3356-3362.
- ⁶¹ Boehringer, H.; Fischer, H. J. "Tetrazoles. V. Synthesis and thermolysis of 1,1'-bis(5-phenyltetrazole)" *Ber.* **1962**, *95*, 2546-2556.
- ⁶² Wu, D.-Y.; Herbst, R. M. "Substituted phenyltetrazoles, alkoxyphenyltetrazoles and alkoxyaminophenyltetrazoles" *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1216-1227.
- ⁶³ Harvill, E. K.; Roberts, C. W.; Herbst, R. M.; Schreiner, E. C.; E. "The synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles." *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 662-670.

- ⁶⁴ Boyer, J. H.; McCane, D. I.; McCarville, W. J.; Tweedie, A. T. "Pyrido-2,3-furoxane" *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5298-5300.
- ⁶⁵ Dreikorn, B. A.; Elsasser, A. F.; Jourdan, G. P. "Reaction of thionyl chloride with 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolonone" *J. Org. Chem.* **1978**, *44*, 877-880.
- ⁶⁶ Duncia, J. V.; Pierce, E. M.; Santella III, J. B. "Three synthetic routes to a sterically hindered tetrazole. A new one-step mild conversion of an amide into a tetrazole" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2395-2400.
- ⁶⁷ Carini, D. J.; Duncia, J. J. V. "Preparation of angiotensin II receptor-blocking (phenylalkyl)imidazoles" EP0253310, **1988**.
- ⁶⁸ Appel, R. "Tertiary phosphane/tetrachloromethane, a versatile reagent for chlorination, dehydration, and P-N linkage" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801-811.
- ⁶⁹ Zbiral, E.; Stroh, J. "Reactions with organophosphorus compounds. XXIII. Synthesis of tetrazoles and iminonitriles from N-substituted iminophosphoranes" *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1969**, 29-36.
- ⁷⁰ Beckmann, E. "Zur kennntniss des isonitrosoverbindungen" *Ber.*, **1886**, *19*, 988-993.
- ⁷¹ Donaruma, L. G.; Heldt, W. Z. "The Beckmann rearrangement" *Org. React.* **1960**, *11*, 1-156.
- ⁷² Gawley, R. E. "The Beckmann reactions: Rearrangements, elimination-additions, fragmentations, and rearrangement-cyclizations" *Org. React.*, **1988**, *35*, 1-420.
- ⁷³ Schmidt, K. F. "Über den Imin-Rest" *Ber.*, **1924**, *57*, 704-706.
- ⁷⁴ Wolff, H. "Schmidt reaction" *Org. React.* **1946**, 307-336.

- ⁷⁵ Shioiri, T. "The Schmidt reaction" In *Comprehensive Organic Synthesis*, **1991**, 6, 817-821.
- ⁷⁶ Boehringer, A. "Tetrazoles" BP280529, **1926**.
- ⁷⁷ Harvill, E. K.; Roberts, C. W.; Herbst, R. M.; E. "The synthesis of alkylated pentamethylenetetrazole derivatives" *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 58-67.
- ⁷⁸ Roberts, C. W.; Herbst, R. M.; Harvill, E. K.; E. "The synthesis of alkylated pentamethylenetetrazole-carboxylic acids" *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 671-675.
- ⁷⁹ Dawbarn, M. C.; Hine, D. C.; Smith, J. "Folic acid activity in the liver of sheep. II. The effect of 4-aminopteroylglutamic acid in vitro" *Aus. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1958**, 36, 529-540.
- ⁸⁰ Lee, L. A.; Crabtree, E. V.; Lowe, J. U., Jr.; Czlesla, M. J.; Evans, R. "New synthesis of 1,5-dialkyltetrazoles from nitrilium salts and sodium azide" *Tetrahedron Lett.* **1965**, 33, 2885-2887.
- ⁸¹ Singh, H.; Bhutani, K. K.; Malhotra, R. K.; Paul, D. "Steroids and related studies. Part 49. 7a-Aza-B-homo[7a,7-d]tetrazole analogues of progesterone and testosterone" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 12, 3166-3170
- ⁸² Schroeter, G. "Hofmann-Curtius', Beckmann's and the benzylic acid rearrangements" *Ber.* **1909**, 42, 2336-2349
- ⁸³ Chapman, N. B.; McCombie, H.; Saunders, B. C. "Synthesis of cardiazole (pentamethylenetetrazole) by the action of hydrazoic acid on cyclohexanone" *J. Chem. Soc.* **1945**, 929.
- ⁸⁴ Smith, P. A. S. "Observation on the formation and breakdown of tetrazoles" *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 436-441.

- ⁸⁵ Hassner, A.; Fibiger, R.; Amarasekara, A. S. "Synthetic methods. 25. titanium tetrachloride-catalyzed addition of hydrazoic acid to aldehydes and ketones. Thermolysis and photolysis of alpha-azido ethers" *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 22-27.
- ⁸⁶ Ahmad, M. S.; Ansari, I. A.; Ansari, S. A.; Moinuddin, G. "Synthesis of some steroidal tetrazoles from stigmastane series" *Ind. J. Chem., Section B* **1985**, *24B*, 664-666.
- ⁸⁷ Fischer, G. W.; Herrmann, M. "Tetrazole compounds. 1. 1-Aryl-5-(2-dialkylaminovinyl)-1H-tetrazoles from 3-chloropropeniminium salts" *J. Prakt. Chem. (Leipzig)* **1988**, *330*, 963-973.
- ⁸⁸ Hassner, A.; Levy, L. A.; Gault, R. "Stereochemistry of organic nitrogen compounds. XVII. Stereospecific additions to olefins. Synthetic utility of nitrilium ion intermediates" *Tetrahedron Lett.* **1966**, *27*, 3119-3123.
- ⁸⁹ Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Rutledge, P. S.; Smith-Palmer, T.; Woodgate, P. D. "Reactions of thallium(I) azide and iodine with alkenes" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, *8*, 1933-1941.
- ⁹⁰ Casey, M.; Moody, C. J.; Rees, C. W. "Synthesis of imidazoles from alkenes" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1933-1941.
- ⁹¹ Agarwal, R.; Rauf, A.; Ahmad, M.; Osman, S. M. "Fatty tetrazoles from long-chain olefinic substrates" *Ind. J. Chem., Section B* **1989**, *28B*, 175-177.
- ⁹² Devaprabhakara, D.; Moorthy, S. N. "Addition of iodine to C-9 and C-10 medium ring dienes" *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 257-260.
- ⁹³ Bülow, C. "Über heterokondensierte, heterocyclische doppelkernverbindungen: Substituierte tetrazotopyrimidine" *Ber.* **1909**, *42*, 4429-4431.

- ⁹⁴ Busch, M.; Bauer, P. "Products of the effect of hydrazine on thioureas" *Ber.* **1900**, 33, 1069-1073.
- ⁹⁵ Wieland, H. "Zur kenntnis der hydrazid-oxime" *Ber.* **1909**, 42, 4201-4206.
- ⁹⁶ Nagai, S.; Kato, N.; Ueda, T.; Oda, N.; Sakakibara, J. "Bridgehead nitrogen heterocycles. Synthesis of methanoazepines fused with tetrazole, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazine" *Heterocycles* **1986**, 24, 907-912.
- ⁹⁷ Lambert, R. W.; Atherton, F. R. "Synthesis of 3(s)-acylamino-1-[(phenyl)(1h-tetrazol-5-yl)amino]-2-azetidinones" *Tetrahedron* **1983**, 39, 2599-2608.
- ⁹⁸ Hossain, M. B.; van der Helm, D.; Sanduja, R.; Alam, M. "Structure of 6-azidotetrazole[5,1-a]phtalazine, C₈H₄N₈, isolated from the toxic dinoflagellate gymnodinium breve". *Acta Cryst.* **1985**, 41, 1199-1202.
- ⁹⁹ Reynolds, G. A.; vanAllan, J. A.; Tiinker, J. F. "Cyclization of certain heterocyclic azides" *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1205-1209.
- ¹⁰⁰ Hanessian, S.; Marcotte, S.; Machaalani, R.; Huang, G. "Total synthesis and structural confirmation of Malayamycin A: A novel bicyclic C-nucleoside from *streptomyces malaysiensis*" *J. Org. Chem.* **2003**, 5, 4277-4280.
- ¹⁰¹ Chenel, C. *Approche vers la synthèse totale de la N-Malayamycine A.* **2004**, 188p. Mémoire de maîtrise en Chimie, Université de Montréal.
- ¹⁰² de las Heras, F. G.; Fernández-Resa, P. J. "Synthesis of ribosyl and arabinosyl cyanides by reaction of 1-O-acyl sugars with trimethylsilyl cyanide" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 903-906.
- ¹⁰³ Hanessian, S.; Haak, E. *Résultats non publiés.*
- ¹⁰⁴ Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Inoue, M.; Nozaki, H. "2-Alkoxy and 2, 2'-dialkoxy nitriles from acetals and orthoesters – Exchange of alkoxy into

- cyano group by means of cyanotrimethylsilane" *Tetrahedron Lett.* **1981**, *43*, 4279-4280.
- ¹⁰⁵ Olah, G. A.; Kirchmeyer, S.; Merthens, A.; Arvahaghi, M. "Synthetic methods and reactions; 114. General procedure for the conversion of acetals and ketone acetals into 2-alkoxyalkanenitrile using cyanotrimethylsilane" *Synthesis* **1981**, 498-500.
- ¹⁰⁶ Molander, G. A.; Harr, J. P. "A simple, effective method for achieving high 1,4-relative asymmetric induction in carbonyl addition reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3608-3610.
- ¹⁰⁷ Corcoran, R. C. "Chelation and non-chelation directed cleavage of acetals" *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2101-2104.
- ¹⁰⁸ Bartlett, P. A.; Johnson, W. S.; Elliott, J. D. "Asymmetric synthesis via acetal template. 3. On the stereochemistry observed in the cyclization of chiral acetals of polyolefinic aldehydes: Formation of optically active homoallylic alcohols" *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2088-2089.
- ¹⁰⁹ Denmark, S. E.; Willson, T. M.; Almstead, N. G. "The origin of stereoselective opening of chiral dioxane and dioxolane acetals: Solution structure of their Lewis acid complexes" *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9258-9260.
- ¹¹⁰ Sammakia, T.; Smith, R. S. "On the mechanism of the Lewis acid mediated cleavage of chiral acetals" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2997-3000.
- ¹¹¹ Sammakia, T.; Smith, R. S. "Evidence for an oxocarbenium ion intermediate in Lewis acid mediated reactions of acyclic acetals" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915-7916.
- ¹¹² Sammakia, T.; Smith, R. S. "Direct evidence for an oxocarbenium ion intermediate in the asymmetric cleavage of chiral acetals" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998-10999.
- ¹¹³ Huisgen, R. "Kinetics and mechanism of 1,3-dipolar cycloaddition" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633-696.
- ¹¹⁴ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "Stereochemistry of electrocyclic Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.

- ¹¹⁵ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The conservation of orbital symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, 1970.
- ¹¹⁶ Padwa, A. "Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 123-136.
- ¹¹⁷ Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. "Frontier molecular orbitals of 1,2 dipoles and dipolarophiles" *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301.
- ¹¹⁸ Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. "The origin of reactivity, regioselectivity and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions" *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-7315.
- ¹¹⁹ Sustmann, R. "A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloaddition" *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2717-2720.
- ¹²⁰ Sustmann, R. "Orbital energy control of cycloaddition reactivity." *Pure and Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.
- ¹²¹ Kadaba, P. K. "Role of protic and dipolar aprotic solvents in cycloaddition reactions involving anionic 1,3-dipoles. Action of inorganic azides on imidoyl chlorides." *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1073-1075.
- ¹²² Kazemi, F.; Kiasat, A. R.; Ebrahimi, S. "Regioselective azidolysis of epoxides catalyzed with LiBF₄." *Synth. Comm.* **2003**, *33*, 999-1004.
- ¹²³ Maria, P.-C.; Gal, J.-F. "A Lewis basicity scale for nonprotogenic solvents : Enthalpies of complex formation with boron trifluoride in dichloromethane" *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 1296-1304.
- ¹²⁴ a) Baldwin, J. E. "Rules for ring closure" *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734-736. b) Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. "Rules for ring closure: ring formation by conjugate addition of oxygen nucleophiles" *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846-3852.
- ¹²⁵ Aubé, J.; Badiang, J. G. "One-step conversion of aldehydes to oxazolines and 5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazines using 1,2- and 1,3-azido alcohols" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2484-2487.

- ¹²⁶ Sahasrabudhe, K.; Gracias, V.; Furness, K.; Smith, B. T.; Katz, C. E.; Reddy, S.; Aubé, J. "Asymmetric Schmidt reaction of hydroxyalkyl azides with ketones" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7914-7922.
- ¹²⁷ Richard, J. P.; Rothenberg, M. E.; Jencks, W. P. "Formation and stability of ring-substitued 1-phenylethyl carbocations" *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1361-1372.
- ¹²⁸ a) Popov, A. I.; Bodner, R. L. "Crystal and molecular structure of bis[nitratobis(pentamethylenetetrazole)silver(I)]" *Inorg. Chem.* **1972**, *11*, 1410-1414. b) Popov, A. I. "Complex compounds of 1,5-disubstituted tetrazoles" *Coordin. Chem. Rev.* **1969**, *4*, 463-474.
- ¹²⁹ Robinson, S. D.; Moore, D. S. "Catenated nitrogen ligands part II. Transition metal derivatives of triazoles, tetrazoles, pentazoles, and hexazine" *Adv. Inorg. Chem.* **1988**, *32*, 205-239.
- ¹³⁰ Rychnovsky, S. D.; Vitale, J.; Jasti, R. "Axial-Selective Prins Cyclizations by Solvolysis of *r*-Bromo Ethers" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904-9905.

Annexes

Données cristallographiques

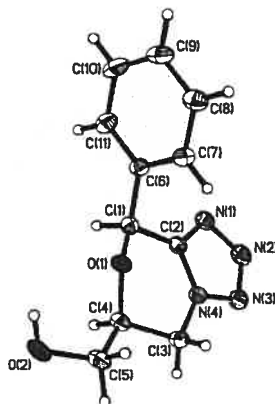
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C11 H12 N4 O2 COMPOUND (HAN357)

Friday, April 29, 2005

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



145a

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₁ H₁₂ N₄ O₂.

Identification code	HAN357
Empirical formula	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂
Formula weight	232.25
Temperature	223(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 6.3039(2) Å α = 90° b = 10.5122(3) Å β = 90° c = 16.8847(4) Å γ = 90°
Volume	1118.91(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.379 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.821 mm ⁻¹
F(000)	488
Crystal size	0.61 x 0.49 x 0.19 mm
Theta range for data collection	4.96 to 72.92°
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6, -12 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	6810
Independent reflections	2184 [R _{int} = 0.023]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9000 and 0.6400
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2184 / 0 / 156
Goodness-of-fit on F ²	1.055
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0331, wR ₂ = 0.0893
R indices (all data)	R ₁ = 0.0344, wR ₂ = 0.0904
Absolute structure parameter	-0.1(2)

Extinction coefficient	0.0017(6)
Largest diff. peak and hole	0.142 and -0.153 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for C11 H12 N4 O2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	744(2)	2899(1)	2999(1)	36(1)
O(2)	-265(2)	3866(1)	4556(1)	52(1)
N(1)	2239(2)	257(1)	1720(1)	39(1)
N(2)	4053(3)	-359(1)	1920(1)	48(1)
N(3)	4775(2)	48(1)	2591(1)	46(1)
N(4)	3392(2)	943(1)	2838(1)	35(1)
C(1)	110(2)	2018(1)	2401(1)	34(1)
C(2)	1865(2)	1061(1)	2298(1)	32(1)
C(3)	3602(3)	1674(2)	3568(1)	38(1)
C(4)	1475(3)	2308(1)	3711(1)	37(1)
C(5)	1689(3)	3343(2)	4325(1)	43(1)
C(6)	-266(2)	2756(1)	1648(1)	34(1)
C(7)	1337(3)	3516(1)	1355(1)	41(1)
C(8)	1052(3)	4201(2)	664(1)	48(1)
C(9)	-865(3)	4138(2)	267(1)	52(1)
C(10)	-2470(3)	3393(2)	558(1)	55(1)
C(11)	-2185(3)	2690(2)	1248(1)	46(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C11 H12 N4 O2.

	x	y	z	U _{eq}
H(2)	-834	4215	4169	77
H(1)	-1211	1581	2564	41
H(3A)	4721	2315	3513	46
H(3B)	3964	1112	4011	46
H(4)	430	1668	3891	44
H(5A)	2400	2993	4793	52
H(5B)	2588	4022	4112	52
H(7)	2634	3568	1627	49
H(8)	2158	4709	465	58
H(9)	-1067	4605	-202	62
H(10)	-3774	3356	289	66
H(11)	-3286	2173	1441	55

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C11 H12 N4 O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	49(1)	34(1)	27(1)	-2(1)	-1(1)	6(1)
O(2)	73(1)	55(1)	28(1)	3(1)	11(1)	18(1)
N(1)	51(1)	34(1)	33(1)	-4(1)	3(1)	2(1)
N(2)	61(1)	41(1)	41(1)	-4(1)	8(1)	12(1)
N(3)	50(1)	45(1)	42(1)	0(1)	4(1)	16(1)
N(4)	40(1)	34(1)	30(1)	1(1)	1(1)	6(1)
C(1)	34(1)	36(1)	32(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(2)	38(1)	29(1)	29(1)	2(1)	3(1)	-2(1)
C(3)	46(1)	40(1)	29(1)	0(1)	-5(1)	5(1)
C(4)	46(1)	37(1)	28(1)	3(1)	3(1)	2(1)
C(5)	58(1)	45(1)	28(1)	-3(1)	1(1)	6(1)
C(6)	40(1)	33(1)	29(1)	-6(1)	-5(1)	6(1)
C(7)	43(1)	41(1)	37(1)	3(1)	-7(1)	0(1)
C(8)	62(1)	42(1)	41(1)	6(1)	-2(1)	4(1)
C(9)	74(1)	46(1)	35(1)	1(1)	-12(1)	17(1)
C(10)	56(1)	60(1)	50(1)	-9(1)	-25(1)	16(1)
C(11)	41(1)	48(1)	48(1)	-5(1)	-10(1)	2(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C11 H12 N4 O2

O(1)-C(1)	1.4273(16)
O(1)-C(4)	1.4291(16)
O(2)-C(5)	1.404(2)
N(1)-C(2)	1.3124(18)
N(1)-N(2)	1.3574(19)
N(2)-N(3)	1.2940(19)
N(3)-N(4)	1.3487(16)
N(4)-C(2)	1.3312(19)
N(4)-C(3)	1.4583(18)
C(1)-C(2)	1.5058(19)
C(1)-C(6)	1.5084(19)
C(3)-C(4)	1.517(2)
C(4)-C(5)	1.508(2)
C(6)-C(7)	1.380(2)
C(6)-C(11)	1.388(2)
C(7)-C(8)	1.382(2)
C(8)-C(9)	1.384(3)
C(9)-C(10)	1.370(3)
C(10)-C(11)	1.391(2)
C(1)-O(1)-C(4)	113.78(10)
C(2)-N(1)-N(2)	105.85(12)
N(3)-N(2)-N(1)	110.90(12)
N(2)-N(3)-N(4)	105.88(12)
C(2)-N(4)-N(3)	108.72(12)
C(2)-N(4)-C(3)	126.54(12)
N(3)-N(4)-C(3)	124.72(12)
O(1)-C(1)-C(2)	108.05(11)
O(1)-C(1)-C(6)	107.85(11)
C(2)-C(1)-C(6)	111.18(11)
N(1)-C(2)-N(4)	108.65(12)
N(1)-C(2)-C(1)	130.42(13)
N(4)-C(2)-C(1)	120.92(12)
N(4)-C(3)-C(4)	106.63(12)
O(1)-C(4)-C(5)	107.05(11)
O(1)-C(4)-C(3)	109.99(11)
C(5)-C(4)-C(3)	110.36(13)
O(2)-C(5)-C(4)	113.29(14)
C(7)-C(6)-C(11)	119.48(14)
C(7)-C(6)-C(1)	119.06(12)
C(11)-C(6)-C(1)	121.46(14)
C(6)-C(7)-C(8)	120.65(15)
C(7)-C(8)-C(9)	119.81(18)
C(10)-C(9)-C(8)	119.88(15)
C(9)-C(10)-C(11)	120.58(15)
C(6)-C(11)-C(10)	119.60(16)

Table 6. Torsion angles [°] for C11 H12 N4 O2.

C(2)-N(1)-N(2)-N(3)	-0.24(16)
N(1)-N(2)-N(3)-N(4)	0.51(17)
N(2)-N(3)-N(4)-C(2)	-0.60(16)
N(2)-N(3)-N(4)-C(3)	-178.99(13)
C(4)-O(1)-C(1)-C(2)	-50.38(14)

C(4)-O(1)-C(1)-C(6)	-170.66(11)
N(2)-N(1)-C(2)-N(4)	-0.15(15)
N(2)-N(1)-C(2)-C(1)	178.69(14)
N(3)-N(4)-C(2)-N(1)	0.47(16)
C(3)-N(4)-C(2)-N(1)	178.82(13)
N(3)-N(4)-C(2)-C(1)	-178.51(12)
C(3)-N(4)-C(2)-C(1)	-0.2(2)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-163.16(14)
C(6)-C(1)-C(2)-N(1)	-44.99(19)
O(1)-C(1)-C(2)-N(4)	15.57(17)
C(6)-C(1)-C(2)-N(4)	133.73(13)
C(2)-N(4)-C(3)-C(4)	15.81(19)
N(3)-N(4)-C(3)-C(4)	-166.09(13)
C(1)-O(1)-C(4)-C(5)	-169.69(12)

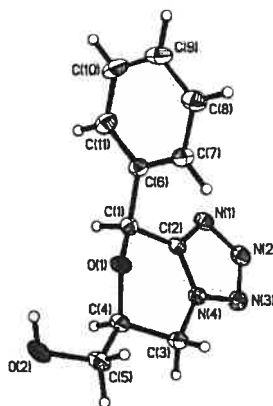
C(1)-O(1)-C(4)-C(3)	70.39(15)
N(4)-C(3)-C(4)-O(1)	-47.47(15)
N(4)-C(3)-C(4)-C(5)	-165.36(11)
O(1)-C(4)-C(5)-O(2)	67.55(16)
C(3)-C(4)-C(5)-O(2)	-172.77(12)
O(1)-C(1)-C(6)-C(7)	55.16(16)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-63.13(16)
O(1)-C(1)-C(6)-C(11)	-124.64(14)
C(2)-C(1)-C(6)-C(11)	117.07(15)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.5(2)
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	179.69(13)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.7(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.2(3)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.5(3)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	-0.2(2)
C(1)-C(6)-C(11)-C(10)	179.58(14)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	0.7(3)

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C11 H12 N4 O2.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(2)-H(2)	N(1)#1	0.83	2.06	2.8857(17)	173.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x,y+1/2,-z+1/2



ORTEP view of the C₁₁ H₁₂ N₄ O₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

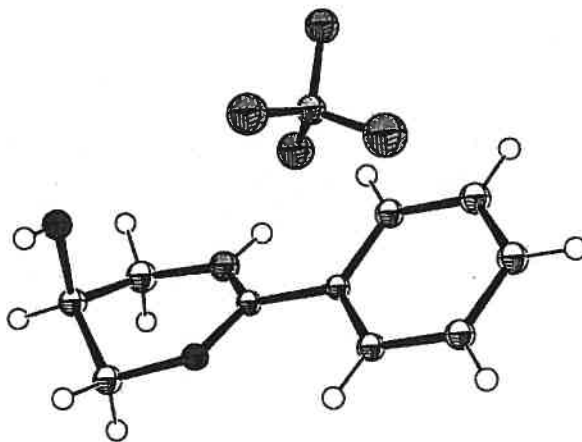
XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₁₀ H₁₂ B F₄ N O₂ COMPOUND (han385)

Friday, April 29, 2005

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



214a

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Francine Bélanger-Gariépy.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₀ H₁₂ B F₄ N O₂.

Identification code	han385
Empirical formula	C ₁₀ H ₁₂ B F ₄ N O ₂
Formula weight	265.02
Temperature	100(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
Unit cell dimensions	a = 49.1792(9) Å α = 90° b = 5.57820(10) Å β = 92.2260(10)° c = 16.3067(3) Å γ = 90°
Volume	4470.06(14)Å ³
Z	16
Density (calculated)	1.575 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.332 mm ⁻¹
F(000)	2176
Crystal size	0.45 x 0.30 x 0.12 mm
Theta range for data collection	0.90 to 72.97°
Index ranges	-61 ≤ h ≤ 60, -6 ≤ k ≤ 6, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	36159
Independent reflections	8759 [R _{int} = 0.033]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8900 and 0.7300
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8759 / 0 / 653
Goodness-of-fit on F ²	1.059
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0937, wR ₂ = 0.2876
R indices (all data)	R ₁ = 0.1393, wR ₂ = 0.3169
Largest diff. peak and hole	1.627 and -0.523 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C10 H12 B F4 N O2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(11)	4441(1)	10034(8)	2950(3)	14(1)
N(12)	4241(1)	8697(7)	3168(2)	21(1)
C(13)	3971(1)	8661(10)	2776(3)	24(1)
C(14)	3990(1)	9533(8)	1897(3)	18(1)
C(15)	4147(1)	11869(8)	1916(3)	19(1)
O(16)	4417(1)	11540(5)	2328(2)	16(1)
O(141)	4132(1)	7716(6)	1466(2)	19(1)
C(111)	4717(1)	9949(8)	3338(3)	13(1)
C(112)	4798(1)	7995(8)	3830(3)	18(1)
C(113)	5058(1)	7942(9)	4184(3)	21(1)
C(114)	5238(1)	9837(9)	4058(3)	21(1)
C(115)	5155(1)	11758(8)	3568(3)	18(1)
C(116)	4900(1)	11798(8)	3196(3)	16(1)
C(21)	560(1)	9527(7)	2032(3)	11(1)
N(22)	766(1)	10638(6)	1759(2)	13(1)
C(23)	1038(1)	10648(8)	2152(3)	16(1)
C(24)	1016(1)	10062(8)	3052(3)	15(1)
C(25)	845(1)	7805(8)	3115(3)	18(1)
O(26)	576(1)	8187(5)	2704(2)	14(1)
O(241)	887(1)	12047(5)	3431(2)	18(1)
C(211)	282(1)	9692(7)	1658(3)	10(1)
C(212)	204(1)	11670(8)	1180(3)	13(1)
C(213)	-56(1)	11786(8)	830(3)	16(1)
C(214)	-239(1)	9923(8)	952(3)	17(1)
C(215)	-161(1)	7973(8)	1435(3)	17(1)
C(216)	95(1)	7862(8)	1799(3)	15(1)
C(31)	1939(1)	5076(8)	5430(3)	14(1)
N(32)	1744(1)	3695(7)	5664(2)	17(1)
C(33)	1470(1)	3632(9)	5270(3)	21(1)
C(34)	1490(1)	4501(8)	4394(3)	17(1)
C(35)	1641(1)	6864(8)	4416(3)	18(1)
O(36)	1910(1)	6576(5)	4826(2)	16(1)
O(341)	1626(1)	2703(6)	3954(2)	19(1)
C(311)	2215(1)	5027(8)	5831(3)	14(1)
C(312)	2300(1)	3134(8)	6337(3)	19(1)
C(313)	2562(1)	3153(9)	6689(3)	21(1)
C(314)	2736(1)	5068(9)	6549(3)	20(1)
C(315)	2651(1)	6954(8)	6038(3)	18(1)
C(316)	2389(1)	6950(8)	5679(3)	15(1)
C(41)	3057(1)	4681(8)	9539(3)	13(1)
N(42)	3267(1)	5792(7)	9261(2)	17(1)
C(43)	3540(1)	5754(9)	9668(3)	19(1)
C(44)	3508(1)	5133(8)	10566(3)	17(1)
C(45)	3338(1)	2891(8)	10601(3)	18(1)
O(46)	3073(1)	3306(5)	10180(2)	16(1)
O(441)	3386(1)	7108(6)	10953(2)	19(1)
C(411)	2784(1)	4907(8)	9143(3)	13(1)
C(412)	2711(1)	6894(8)	8669(3)	17(1)
C(413)	2447(1)	7050(9)	8322(3)	20(1)

C(414)	2262(1)	5211(9)	8443(3)	19(1)
C(415)	2334(1)	3226(8)	8923(3)	18(1)
C(416)	2596(1)	3059(8)	9276(3)	15(1)
B(1)	4159(1)	3657(11)	4637(4)	23(1)
F(11)	4382(1)	4732(7)	5016(2)	53(1)
F(12)	4185(1)	1129(5)	4798(2)	32(1)
F(13)	3923(1)	4352(6)	4996(2)	40(1)
F(14)	4152(1)	4023(6)	3804(2)	44(1)
B(2)	838(1)	15595(9)	432(3)	15(1)
F(21)	823(1)	13131(5)	185(2)	30(1)
F(22)	601(1)	16696(6)	181(2)	45(1)
F(23)	1057(1)	16601(6)	50(2)	39(1)
F(24)	869(1)	15595(5)	1268(2)	39(1)
B(3)	1663(1)	-1364(10)	7141(3)	18(1)
F(31)	1887(1)	-239(6)	7490(2)	52(1)
F(32)	1683(1)	-3810(5)	7291(2)	28(1)
F(33)	1430(1)	-493(6)	7485(2)	31(1)
F(34)	1657(1)	-951(6)	6295(2)	44(1)
B(4)	3340(1)	10706(11)	7919(4)	22(1)
F(41)	3321(1)	8233(5)	7687(2)	36(1)
F(42)	3107(1)	11833(7)	7701(2)	53(1)
F(43)	3560(1)	11593(7)	7531(2)	46(1)
F(44)	3379(1)	10713(5)	8763(2)	38(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C10 H12 B F4 N O2.

	x	y	z	U _{eq}
H(12)	4272	7731	3589	32
H(13A)	3848	9714	3078	28
H(13B)	3897	7012	2780	28
H(14)	3804	9777	1642	22
H(15A)	4169	12443	1348	23
H(15B)	4043	13097	2212	23
H(141)	4173	8242	1005	29
H(112)	4676	6715	3919	22
H(113)	5115	6616	4514	25
H(114)	5416	9810	4305	25
H(115)	5276	13058	3490	22
H(116)	4848	13085	2842	19
H(22)	741	11458	1301	20
H(23A)	1123	12245	2090	19
H(23B)	1154	9445	1888	19
H(24)	1201	9794	3312	18
H(25A)	938	6449	2854	21
H(25B)	822	7401	3700	21
H(241)	844	11662	3907	27
H(212)	329	12934	1096	16
H(213)	-110	13133	507	20
H(214)	-417	9989	705	21
H(215)	-286	6704	1515	20
H(216)	145	6549	2143	18
H(32)	1778	2740	6086	25
H(33A)	1346	4678	5572	25
H(33B)	1398	1977	5276	25
H(34)	1303	4743	4144	20
H(35A)	1662	7450	3849	21
H(35B)	1535	8069	4714	21
H(341)	1602	2945	3448	28
H(312)	2180	1842	6440	23
H(313)	2623	1855	7026	25
H(314)	2913	5093	6802	23
H(315)	2771	8240	5934	21
H(316)	2329	8236	5335	18
H(42)	3245	6616	8803	26
H(43A)	3627	7341	9619	23
H(43B)	3655	4543	9406	23
H(44)	3691	4824	10832	20
H(45A)	3433	1554	10333	21
H(45B)	3312	2444	11180	21
H(441)	3404	6957	11465	29
H(412)	2839	8134	8583	21
H(413)	2394	8410	8003	24
H(414)	2084	5310	8195	23
H(415)	2205	1993	9010	21
H(416)	2648	1712	9604	18

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C10 H12 B F4 N O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(11)	15(2)	14(2)	12(2)	-2(2)	4(2)	-3(2)
N(12)	21(2)	25(2)	17(2)	3(2)	5(2)	-2(2)
C(13)	17(3)	32(3)	22(3)	0(2)	5(2)	-4(2)
C(14)	15(2)	19(2)	20(2)	-2(2)	2(2)	3(2)
C(15)	16(3)	22(2)	19(3)	0(2)	-2(2)	3(2)
O(16)	15(2)	15(2)	17(2)	3(1)	-1(1)	2(1)
O(141)	23(2)	15(2)	20(2)	-1(1)	4(1)	2(1)
C(111)	19(3)	13(2)	8(2)	1(2)	5(2)	5(2)
C(112)	20(3)	16(2)	18(2)	2(2)	4(2)	1(2)
C(113)	27(3)	21(2)	16(2)	5(2)	3(2)	7(2)
C(114)	11(2)	30(3)	21(3)	-4(2)	-1(2)	1(2)
C(115)	19(3)	19(2)	17(2)	1(2)	7(2)	-3(2)
C(116)	15(2)	16(2)	17(2)	-2(2)	7(2)	0(2)
C(21)	14(2)	6(2)	13(2)	-4(2)	0(2)	1(2)
N(22)	16(2)	10(2)	13(2)	3(1)	2(2)	3(1)
C(23)	15(2)	17(2)	15(2)	1(2)	2(2)	0(2)
C(24)	14(2)	16(2)	16(2)	0(2)	2(2)	1(2)
C(25)	19(3)	19(2)	15(2)	2(2)	1(2)	4(2)
O(26)	13(2)	15(2)	15(2)	5(1)	0(1)	0(1)
O(241)	24(2)	14(2)	17(2)	-1(1)	2(1)	-2(1)
C(211)	14(2)	6(2)	9(2)	1(2)	4(2)	2(2)
C(212)	14(2)	13(2)	13(2)	1(2)	3(2)	3(2)
C(213)	18(3)	19(2)	13(2)	2(2)	4(2)	3(2)
C(214)	10(2)	26(3)	15(2)	-5(2)	1(2)	2(2)
C(215)	18(3)	18(2)	14(2)	-4(2)	7(2)	-4(2)
C(216)	16(2)	13(2)	17(2)	2(2)	8(2)	-3(2)
C(31)	18(3)	13(2)	11(2)	-3(2)	7(2)	0(2)
N(32)	14(2)	17(2)	18(2)	2(2)	5(2)	-2(2)
C(33)	15(2)	22(2)	27(3)	3(2)	9(2)	-1(2)
C(34)	16(2)	19(2)	15(2)	0(2)	1(2)	5(2)
C(35)	14(2)	15(2)	23(3)	1(2)	-2(2)	4(2)
O(36)	19(2)	12(2)	17(2)	5(1)	1(1)	-3(1)
O(341)	24(2)	17(2)	16(2)	-4(1)	0(1)	4(1)
C(311)	16(2)	12(2)	15(2)	-3(2)	6(2)	-1(2)
C(312)	22(3)	17(2)	19(3)	3(2)	5(2)	-3(2)
C(313)	23(3)	25(3)	16(2)	1(2)	2(2)	3(2)
C(314)	18(3)	27(3)	13(2)	-2(2)	1(2)	4(2)
C(315)	15(2)	17(2)	20(2)	-1(2)	1(2)	-1(2)
C(316)	15(2)	14(2)	16(2)	0(2)	3(2)	-2(2)
C(41)	17(3)	12(2)	11(2)	-1(2)	4(2)	1(2)
N(42)	9(2)	28(2)	15(2)	4(2)	3(2)	-2(2)
C(43)	14(2)	28(3)	17(2)	4(2)	4(2)	0(2)
C(44)	11(2)	25(2)	13(2)	3(2)	-1(2)	1(2)
C(45)	15(2)	17(2)	21(3)	-1(2)	-3(2)	4(2)
O(46)	19(2)	12(2)	16(2)	4(1)	0(1)	-2(1)
O(441)	25(2)	17(2)	15(2)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(411)	11(2)	13(2)	14(2)	-5(2)	6(2)	-1(2)
C(412)	15(2)	18(2)	20(3)	3(2)	5(2)	0(2)
C(413)	19(3)	23(2)	17(2)	0(2)	0(2)	7(2)

C(414)	17(3)	28(3)	13(2)	-4(2)	1(2)	3(2)
C(415)	12(2)	18(2)	22(3)	-3(2)	0(2)	-1(2)
C(416)	13(2)	18(2)	14(2)	-3(2)	4(2)	-3(2)
B(1)	19(3)	30(3)	21(3)	-7(2)	4(2)	0(2)
F(11)	38(2)	61(2)	60(2)	-14(2)	10(2)	-19(2)
F(12)	39(2)	30(2)	25(2)	4(1)	-1(1)	7(1)
F(13)	26(2)	60(2)	32(2)	2(2)	5(1)	8(2)
F(14)	80(3)	32(2)	21(2)	6(1)	11(2)	11(2)
B(2)	16(3)	10(2)	18(3)	2(2)	5(2)	1(2)
F(21)	50(2)	17(1)	24(2)	-2(1)	7(1)	-6(1)
F(22)	29(2)	53(2)	52(2)	19(2)	2(2)	17(2)
F(23)	30(2)	34(2)	54(2)	17(2)	9(2)	-11(1)
F(24)	81(3)	19(2)	18(2)	0(1)	-5(2)	6(2)
B(3)	19(3)	23(3)	13(3)	2(2)	5(2)	2(2)
F(31)	38(2)	46(2)	73(3)	-16(2)	10(2)	-22(2)
F(32)	38(2)	22(1)	24(2)	5(1)	2(1)	4(1)
F(33)	27(2)	38(2)	30(2)	-3(1)	6(1)	8(1)
F(34)	80(3)	34(2)	18(2)	10(1)	15(2)	17(2)
B(4)	14(3)	32(3)	19(3)	-8(2)	4(2)	0(2)
F(41)	48(2)	32(2)	27(2)	-3(1)	6(1)	-8(1)
F(42)	33(2)	78(3)	50(2)	19(2)	2(2)	22(2)
F(43)	29(2)	62(2)	47(2)	18(2)	8(2)	-14(2)
F(44)	73(3)	24(2)	16(2)	-2(1)	2(2)	2(2)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C10 H12 B F4 N O2

C(11)-N(12)	1.294(6)	B(1)-F(11)	1.375(6)
C(11)-O(16)	1.318(5)	B(1)-F(12)	1.439(7)
C(11)-C(111)	1.475(6)	B(2)-F(24)	1.366(6)
N(12)-C(13)	1.451(6)	B(2)-F(22)	1.367(6)
C(13)-C(14)	1.519(6)	B(2)-F(23)	1.382(6)
C(14)-O(141)	1.430(5)	B(2)-F(21)	1.433(5)
C(14)-C(15)	1.513(6)	B(3)-F(31)	1.370(6)
C(15)-O(16)	1.478(5)	B(3)-F(33)	1.385(6)
C(111)-C(116)	1.394(6)	B(3)-F(32)	1.389(6)
C(111)-C(112)	1.403(6)	B(3)-F(34)	1.398(6)
C(112)-C(113)	1.382(7)	B(4)-F(42)	1.344(6)
C(113)-C(114)	1.398(7)	B(4)-F(43)	1.366(6)
C(114)-C(115)	1.388(7)	B(4)-F(44)	1.383(6)
C(115)-C(116)	1.372(7)	B(4)-F(41)	1.432(6)
C(21)-N(22)	1.280(6)		
C(21)-O(26)	1.326(5)	N(12)-C(11)-O(16)	122.2(4)
C(21)-C(211)	1.479(6)	N(12)-C(11)-C(111)	124.0(4)
N(22)-C(23)	1.462(5)	O(16)-C(11)-C(111)	113.8(4)
C(23)-C(24)	1.512(6)	C(11)-N(12)-C(13)	125.3(4)
C(24)-O(241)	1.427(5)	N(12)-C(13)-C(14)	108.9(4)
C(24)-C(25)	1.519(6)	O(141)-C(14)-C(15)	111.3(4)
C(25)-O(26)	1.477(5)	O(141)-C(14)-C(13)	106.6(4)
C(211)-C(212)	1.397(6)	C(15)-C(14)-C(13)	107.8(4)
C(211)-C(216)	1.400(6)	O(16)-C(15)-C(14)	110.5(4)
C(212)-C(213)	1.379(6)	C(11)-O(16)-C(15)	118.8(3)
C(213)-C(214)	1.395(6)	C(116)-C(111)-C(112)	119.8(4)
C(214)-C(215)	1.389(6)	C(116)-C(111)-C(11)	119.6(4)
C(215)-C(216)	1.372(6)	C(112)-C(111)-C(11)	120.5(4)
C(31)-O(36)	1.296(5)	C(113)-C(112)-C(111)	119.7(4)
C(31)-N(32)	1.301(6)	C(112)-C(113)-C(114)	120.1(4)
C(31)-C(311)	1.481(6)	C(115)-C(114)-C(113)	119.7(5)
N(32)-C(33)	1.468(6)	C(116)-C(115)-C(114)	120.7(4)
C(33)-C(34)	1.516(6)	C(115)-C(116)-C(111)	120.0(4)
C(34)-O(341)	1.416(5)	N(22)-C(21)-O(26)	122.7(4)
C(34)-C(35)	1.514(6)	N(22)-C(21)-C(211)	123.9(4)
C(35)-O(36)	1.467(5)	O(26)-C(21)-C(211)	113.4(4)
C(311)-C(312)	1.395(6)	C(21)-N(22)-C(23)	124.9(4)
C(311)-C(316)	1.400(6)	N(22)-C(23)-C(24)	108.9(4)
C(312)-C(313)	1.391(7)	O(241)-C(24)-C(23)	107.6(4)
C(313)-C(314)	1.392(7)	O(241)-C(24)-C(25)	111.0(4)
C(314)-C(315)	1.396(6)	C(23)-C(24)-C(25)	107.8(4)
C(315)-C(316)	1.396(6)	O(26)-C(25)-C(24)	109.8(4)
C(41)-O(46)	1.296(5)	C(21)-O(26)-C(25)	118.6(3)
C(41)-N(42)	1.301(6)	C(212)-C(211)-C(216)	119.9(4)
C(41)-C(411)	1.475(6)	C(212)-C(211)-C(21)	120.7(4)
N(42)-C(43)	1.473(6)	C(216)-C(211)-C(21)	119.4(4)
C(43)-C(44)	1.519(6)	C(213)-C(212)-C(211)	119.9(4)
C(44)-O(441)	1.416(5)	C(212)-C(213)-C(214)	120.0(4)
C(44)-C(45)	1.506(6)	C(215)-C(214)-C(213)	119.9(4)
C(45)-O(46)	1.468(5)	C(216)-C(215)-C(214)	120.6(4)
C(411)-C(412)	1.390(6)	C(215)-C(216)-C(211)	119.7(4)
C(411)-C(416)	1.405(6)	O(36)-C(31)-N(32)	123.0(4)
C(412)-C(413)	1.398(6)	O(36)-C(31)-C(311)	114.8(4)
C(413)-C(414)	1.391(7)	N(32)-C(31)-C(311)	122.2(4)
C(414)-C(415)	1.395(6)	C(31)-N(32)-C(33)	124.1(4)
C(415)-C(416)	1.396(6)	N(32)-C(33)-C(34)	108.4(4)
B(1)-F(14)	1.372(6)	O(341)-C(34)-C(35)	112.8(4)
B(1)-F(13)	1.372(6)	O(341)-C(34)-C(33)	107.4(4)

C(35) -C(34) -C(33)	107.7(4)	C(415) -C(416) -C(411)	
O(36) -C(35) -C(34)	110.5(4)	119.2(4)	
C(31) -O(36) -C(35)	119.2(4)	F(14) -B(1) -F(13)	113.1(5)
C(312) -C(311) -C(316)	120.8(4)	F(14) -B(1) -F(11)	111.5(5)
C(312) -C(311) -C(31)	121.6(4)	F(13) -B(1) -F(11)	110.8(5)
C(316) -C(311) -C(31)	117.5(4)	F(14) -B(1) -F(12)	108.9(4)
C(313) -C(312) -C(311)	119.4(4)	F(13) -B(1) -F(12)	105.7(4)
C(312) -C(313) -C(314)	120.2(4)	F(11) -B(1) -F(12)	106.3(5)
C(313) -C(314) -C(315)	120.3(5)	F(24) -B(2) -F(22)	111.1(4)
C(316) -C(315) -C(314)	120.0(4)	F(24) -B(2) -F(23)	113.0(5)
C(315) -C(316) -C(311)	119.2(4)	F(22) -B(2) -F(23)	110.6(4)
O(46) -C(41) -N(42)	122.7(4)	F(24) -B(2) -F(21)	106.4(4)
O(46) -C(41) -C(411)	115.4(4)	F(22) -B(2) -F(21)	108.2(4)
N(42) -C(41) -C(411)	121.9(4)	F(23) -B(2) -F(21)	107.2(4)
C(41) -N(42) -C(43)	123.9(4)	F(31) -B(3) -F(33)	109.6(4)
N(42) -C(43) -C(44)	108.1(4)	F(31) -B(3) -F(32)	109.2(4)
O(441) -C(44) -C(45)	112.6(4)	F(33) -B(3) -F(32)	109.0(4)
O(441) -C(44) -C(43)	108.3(4)	F(31) -B(3) -F(34)	108.8(4)
C(45) -C(44) -C(43)	107.6(4)	F(33) -B(3) -F(34)	110.7(4)
O(46) -C(45) -C(44)	109.6(4)	F(32) -B(3) -F(34)	109.5(4)
C(41) -O(46) -C(45)	119.6(4)	F(42) -B(4) -F(43)	113.0(5)
C(412) -C(411) -C(416)	121.0(4)	F(42) -B(4) -F(44)	110.1(4)
C(412) -C(411) -C(41)	121.5(4)	F(43) -B(4) -F(44)	112.3(5)
C(416) -C(411) -C(41)	117.5(4)	F(42) -B(4) -F(41)	109.5(5)
C(411) -C(412) -C(413)	119.3(4)	F(43) -B(4) -F(41)	105.8(4)
C(414) -C(413) -C(412)	120.0(4)	F(44) -B(4) -F(41)	105.7(4)
C(413) -C(414) -C(415)	120.7(5)		
C(414) -C(415) -C(416)	119.7(4)		

Table 6. Torsion angles [°] for C10 H12 B F4 N O2.

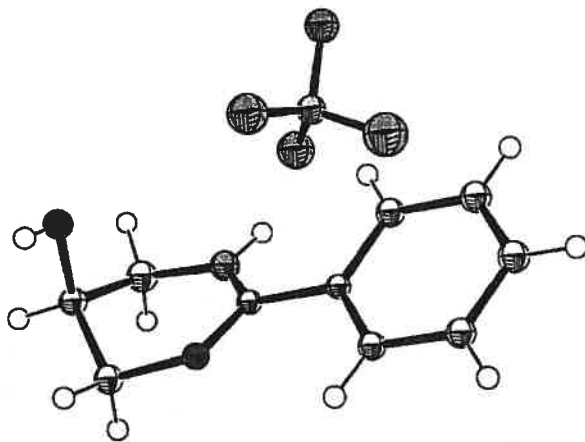
O(16)-C(11)-N(12)-C(13)	-0.1(7)	C(316)-C(311)-C(312)-C(313)	-0.5(7)
C(111)-C(11)-N(12)-C(13)	-177.1(4)	C(31)-C(311)-C(312)-C(313)	179.0(4)
C(11)-N(12)-C(13)-C(14)	24.1(7)	C(311)-C(312)-C(313)-C(314)	1.2(7)
N(12)-C(13)-C(14)-O(141)	69.3(5)	C(312)-C(313)-C(314)-C(315)	-1.6(7)
N(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-50.3(5)	C(313)-C(314)-C(315)-C(316)	1.4(7)
O(141)-C(14)-C(15)-O(16)	-59.9(5)	C(314)-C(315)-C(316)-C(311)	-0.7(7)
C(13)-C(14)-C(15)-O(16)	56.7(5)	C(312)-C(311)-C(316)-C(315)	0.3(7)
N(12)-C(11)-O(16)-C(15)	5.7(6)	C(31)-C(311)-C(316)-C(31)	-179.2(4)
C(111)-C(11)-O(16)-C(15)	-177.1(3)	O(46)-C(41)-N(42)-C(43)	-4.3(7)
C(14)-C(15)-O(16)-C(11)	-35.1(5)	C(411)-C(41)-N(42)-C(43)	175.7(4)
N(12)-C(11)-C(111)-C(116)	-165.4(4)	C(41)-N(42)-C(43)-C(44)	-22.1(6)
O(16)-C(11)-C(111)-C(116)	17.4(6)	N(42)-C(43)-C(44)-O(441)	-70.3(5)
N(12)-C(11)-C(111)-C(112)	16.2(7)	N(42)-C(43)-C(44)-C(45)	51.7(5)
O(16)-C(11)-C(111)-C(112)	-161.0(4)	O(441)-C(44)-C(45)-O(46)	60.5(5)
C(116)-C(111)-C(112)-C(113)	1.3(7)	C(43)-C(44)-C(45)-O(46)	-58.8(5)
C(11)-C(111)-C(112)-C(113)	179.6(4)	N(42)-C(41)-O(46)-C(45)	-2.4(6)
C(111)-C(112)-C(113)-C(114)	0.6(7)	C(411)-C(41)-O(46)-C(45)	177.7(3)
C(112)-C(113)-C(114)-C(115)	-0.7(7)	C(44)-C(45)-O(46)-C(41)	35.0(5)
C(113)-C(114)-C(115)-C(116)	-1.1(7)	O(46)-C(41)-C(411)-C(412)	155.6(4)
C(114)-C(115)-C(116)-C(111)	2.9(7)	N(42)-C(41)-C(411)-C(412)	-24.3(7)
C(112)-C(111)-C(116)-C(115)	-3.0(7)	O(46)-C(41)-C(411)-C(416)	-22.9(6)
C(11)-C(111)-C(116)-C(115)	178.6(4)	N(42)-C(41)-C(411)-C(416)	157.1(4)
O(26)-C(21)-N(22)-C(23)	-1.9(7)	C(416)-C(411)-C(412)-C(413)	0.0(7)
C(211)-C(21)-N(22)-C(23)	175.2(4)	C(41)-C(411)-C(412)-C(41)	-178.5(4)
C(21)-N(22)-C(23)-C(24)	-22.7(6)	C(411)-C(412)-C(413)-C(414)	-0.8(7)
N(22)-C(23)-C(24)-O(241)	-69.3(4)	C(412)-C(413)-C(414)-C(415)	1.4(7)
N(22)-C(23)-C(24)-C(25)	50.5(5)	C(413)-C(414)-C(415)-C(416)	-1.1(7)
O(241)-C(24)-C(25)-O(26)	59.9(5)	C(414)-C(415)-C(416)-C(411)	0.2(7)
C(23)-C(24)-C(25)-O(26)	-57.7(5)	C(412)-C(411)-C(416)-C(415)	0.3(7)
N(22)-C(21)-O(26)-C(25)	-5.0(6)	C(41)-C(411)-C(416)-C(415)	178.9(4)
C(211)-C(21)-O(26)-C(25)	177.6(3)		
C(24)-C(25)-O(26)-C(21)	35.7(5)		
N(22)-C(21)-C(211)-C(212)	-23.3(6)		
O(26)-C(21)-C(211)-C(212)	154.0(4)		
N(22)-C(21)-C(211)-C(216)	157.8(4)		
O(26)-C(21)-C(211)-C(216)	-24.9(5)		
C(216)-C(211)-C(212)-C(213)	-1.6(6)		
C(21)-C(211)-C(212)-C(213)	179.4(4)		
C(211)-C(212)-C(213)-C(214)	-0.2(7)		
C(212)-C(213)-C(214)-C(215)	0.9(7)		
C(213)-C(214)-C(215)-C(216)	0.3(7)		
C(214)-C(215)-C(216)-C(211)	-2.1(7)		
C(212)-C(211)-C(216)-C(215)	2.8(6)		
C(21)-C(211)-C(216)-C(21)	-178.2(4)		
O(36)-C(31)-N(32)-C(33)	1.1(7)		
C(311)-C(31)-N(32)-C(33)	-178.1(4)		
C(31)-N(32)-C(33)-C(34)	24.2(6)		
N(32)-C(33)-C(34)-O(341)	70.7(5)		
N(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-51.0(5)		
O(341)-C(34)-C(35)-O(36)	-61.0(5)		
C(33)-C(34)-C(35)-O(36)	57.3(5)		
N(32)-C(31)-O(36)-C(35)	4.1(6)		
C(311)-C(31)-O(36)-C(35)	-176.6(4)		
C(34)-C(35)-O(36)-C(31)	-34.5(5)		
O(36)-C(31)-C(311)-C(312)	-163.3(4)		
N(32)-C(31)-C(311)-C(312)	16.0(7)		
O(36)-C(31)-C(311)-C(316)	16.2(6)		
N(32)-C(31)-C(311)-C(316)	-164.5(4)		

Table 7. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] related to the hydrogen bonding for C10 H12 B F4 N O2.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
N(12)-H(12)	F(14)	0.88	2.18	2.846(5)	131.9
O(141)-H(141)	F(11)#1	0.84	2.25	3.059(5)	162.1
O(141)-H(141)	F(13)#1	0.84	2.42	3.046(5)	131.8
N(22)-H(22)	F(21)	0.88	2.1	2.942(4)	160.5
N(22)-H(22)	F(24)	0.88	2.39	2.929(5)	119.5
O(241)-H(241)	F(21)#2	0.84	2.09	2.892(4)	158.2
N(32)-H(32)	F(34)	0.88	2.17	2.827(5)	130.7
O(341)-H(341)	F(33)#3	0.84	2.26	2.985(4)	144.9
O(341)-H(341)	F(31)#3	0.84	2.49	3.096(5)	129.7
N(42)-H(42)	F(41)	0.88	2.08	2.927(5)	161.6
N(42)-H(42)	F(44)	0.88	2.38	2.921(5)	119.9
O(441)-H(441)	F(41)#4	0.84	2.05	2.864(4)	162.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x, -y+3/2, z-1/2$ #2 $x, -y+5/2, z+1/2$
 #3 $x, -y+1/2, z-1/2$ #4 $x, -y+3/2, z+1/2$



ORTEP view of the C₁₀ H₁₂ B F₄ N O₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

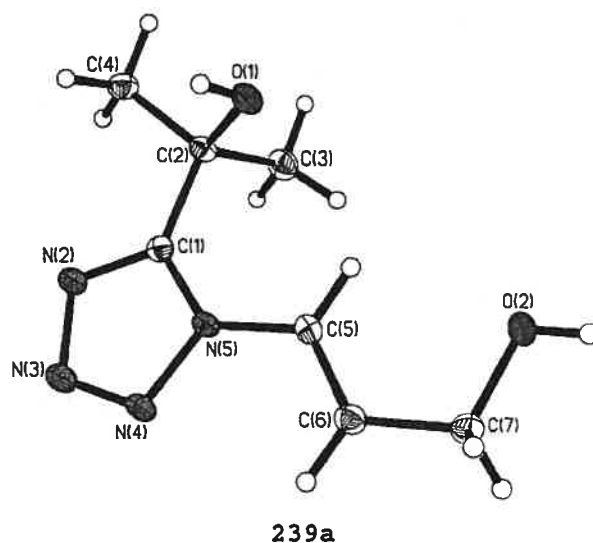
CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C7 H12 N4 O2 COMPOUND (HAN395)

Friday, April 29, 2005

Equipe Hanessian

Département de chimie, Université de Montréal,

C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)



Structure solved and refined in the laboratory of X-ray diffraction
Université de Montréal by Dr. Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₇ H₁₂ N₄ O₂.

Identification code	HAN395
Empirical formula	C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂
Formula weight	184.21
Temperature	173(2)K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions	a = 13.8406(2) Å α = 90° b = 9.00720(10) Å β = 98.7680(10)° c = 7.24220(10) Å γ = 90°
Volume	892.30(2)Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.371 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.868 mm ⁻¹
F(000)	392
Crystal size	0.54 x 0.17 x 0.15 mm
Theta range for data collection	3.23 to 72.77°
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 16, -11 ≤ k ≤ 11, -8 ≤ l ≤ 7
Reflections collected	7247
Independent reflections	1741 [R _{int} = 0.019]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9100 and 0.7100
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1741 / 0 / 123
Goodness-of-fit on F ²	1.062
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0336, wR ₂ = 0.0933
R indices (all data)	R ₁ = 0.0352, wR ₂ = 0.0945
Extinction coefficient	0.0061(7)

Largest diff. peak and hole 0.318 and -0.251 e/Å³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C7 H12 N4 O2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	6479(1)	5872(1)	10384(1)	16(1)
O(2)	7727(1)	10295(1)	8474(1)	18(1)
N(2)	7990(1)	3382(1)	8343(1)	16(1)
N(3)	8921(1)	3706(1)	8050(2)	19(1)
N(4)	9062(1)	5120(1)	8088(1)	17(1)
N(5)	8211(1)	5757(1)	8405(1)	14(1)
C(1)	7560(1)	4664(1)	8555(1)	13(1)
C(2)	6511(1)	4851(1)	8887(2)	14(1)
C(3)	5898(1)	5517(1)	7148(2)	19(1)
C(4)	6102(1)	3346(1)	9349(2)	17(1)
C(5)	8111(1)	7330(1)	8520(2)	14(1)
C(6)	8809(1)	8253(1)	8204(2)	16(1)
C(7)	8705(1)	9899(1)	8261(2)	16(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C7 H12 N4 O2.

	x	y	z	U_{eq}
H(1)	6791	5521	11373	24
H(2)	7680	11224	8521	26
H(3A)	5213	5574	7336	28
H(3B)	5950	4887	6064	28
H(3C)	6138	6515	6929	28
H(4A)	6526	2908	10418	25
H(4B)	6076	2686	8266	25
H(4C)	5443	3476	9660	25
H(5)	7522	7727	8836	17
H(6)	9405	7849	7927	19
H(7A)	9167	10304	9318	19
H(7B)	8867	10334	7091	19

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C7 H12 N4 O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	14(1)	17(1)	17(1)	-3(1)	2(1)	2(1)
O(2)	14(1)	13(1)	26(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
N(2)	13(1)	15(1)	21(1)	0(1)	5(1)	1(1)
N(3)	14(1)	18(1)	28(1)	0(1)	7(1)	1(1)
N(4)	12(1)	17(1)	24(1)	0(1)	6(1)	3(1)
N(5)	10(1)	14(1)	17(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(1)	12(1)	14(1)	12(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(2)	11(1)	15(1)	16(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
C(3)	14(1)	22(1)	20(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C(4)	15(1)	18(1)	19(1)	-2(1)	5(1)	-2(1)
C(5)	13(1)	14(1)	15(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(6)	13(1)	17(1)	16(1)	1(1)	2(1)	1(1)
C(7)	12(1)	17(1)	19(1)	1(1)	1(1)	-2(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C7 H12 N4 O2

O(1)-C(2)	1.4272(13)	C(1)-N(5)-N(4)	108.14(9)
O(2)-C(7)	1.4304(13)	C(1)-N(5)-C(5)	130.36(10)
N(2)-C(1)	1.3189(14)	N(4)-N(5)-C(5)	121.50(9)
N(2)-N(3)	1.3680(13)	N(2)-C(1)-N(5)	108.12(10)
N(3)-N(4)	1.2888(14)	N(2)-C(1)-C(2)	125.14(10)
N(4)-N(5)	1.3607(13)	N(5)-C(1)-C(2)	126.74(10)
N(5)-C(1)	1.3500(14)	O(1)-C(2)-C(1)	109.48(8)
N(5)-C(5)	1.4273(14)	O(1)-C(2)-C(4)	110.50(9)
C(1)-C(2)	1.5177(15)	C(1)-C(2)-C(4)	109.37(9)
C(2)-C(4)	1.5259(15)	O(1)-C(2)-C(3)	107.19(9)
C(2)-C(3)	1.5296(15)	C(1)-C(2)-C(3)	109.70(9)
C(5)-C(6)	1.3201(16)	C(4)-C(2)-C(3)	110.57(9)
C(6)-C(7)	1.4906(15)	C(6)-C(5)-N(5)	122.32(10)
		C(5)-C(6)-C(7)	123.0(1)
C(1)-N(2)-N(3)	106.46(9)	O(2)-C(7)-C(6)	110.40(9)
N(4)-N(3)-N(2)	110.54(9)		
N(3)-N(4)-N(5)	106.74(9)		

Table 6. Torsion angles [°] for C7 H12 N4 O2.

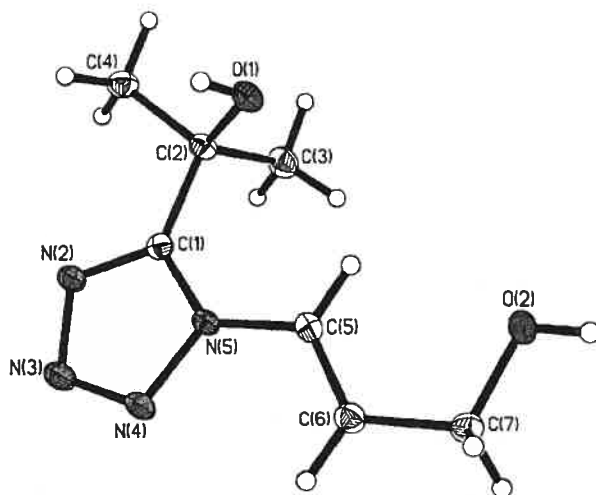
C(1)-N(2)-N(3)-N(4)	0.35(13)	N(5)-C(1)-C(2)-O(1)	-47.58(14)
N(2)-N(3)-N(4)-N(5)	-0.26(12)	N(2)-C(1)-C(2)-C(4)	11.93(15)
N(3)-N(4)-N(5)-C(1)	0.08(12)	N(5)-C(1)-C(2)-C(4)	-168.79(10)
N(3)-N(4)-N(5)-C(5)	-179.64(9)	N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-109.50(12)
N(3)-N(2)-C(1)-N(5)	-0.29(12)	N(5)-C(1)-C(2)-C(3)	69.78(13)
N(3)-N(2)-C(1)-C(2)	179.10(9)	C(1)-N(5)-C(5)-C(6)	-174.97(11)
N(4)-N(5)-C(1)-N(2)	0.14(12)	N(4)-N(5)-C(5)-C(6)	4.68(16)
C(5)-N(5)-C(1)-N(2)	179.83(10)	N(5)-C(5)-C(6)-C(7)	178.06(10)
N(4)-N(5)-C(1)-C(2)	-179.24(10)	C(5)-C(6)-C(7)-O(2)	-6.92(15)
C(5)-N(5)-C(1)-C(2)	0.45(18)		
N(2)-C(1)-C(2)-O(1)	133.14(11)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C7 H12 N4 O2.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
O(1)-H(1)	O(2)#1	0.84	1.98	2.8141(11)	170.1
O(2)-H(2)	N(2)#2	0.84	2	2.8073(12)	161.2

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x, -y+3/2, z+1/2$ #2 $x, y+1, z$



ORTEP view of the C₇ H₁₂ N₄ O₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogens represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

International Tables for Crystallography (1992). Vol. C. Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.

SAINT (1999) Release 6.06; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXS97, Program for the Solution of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

Sheldrick, G.M. (1997). SHELXL97, Program for the Refinement of Crystal Structures. Univ. of Gottingen, Germany.

SHELXTL (1997) Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

SMART (1999) Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2000). PLATON, Molecular Geometry Program, 2000 version. University of Utrecht, Utrecht, Holland.

XPREP (1997) Release 5.10; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

