

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
Université du 20 août 1955 - SKIKDA



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Mémoire de Master

Filière : Chimie - Spécialité : chimie organique

Présenté par :
GUESSAB CHAIMA

THEME

Étude théorique du mécanisme et de la régiosélectivité de la réaction
de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la nitroène et N-arylitaconimide

Soutenu le 03/07 /2023

Devant le jury :

Dr. MELAIS Nedjema	MCB	Univ. de Skikda	Président
Dr. YAHIA Wassila	MCA	Univ. de Skikda	Rapporteur
Dr. CHEKKAL Faiza	MCB	Univ. de Skikda	Examineur

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciement

Tout d'abord, je tiens à remercier le bon dieu pour m'avoir donné, le courage, la force et la volonté pour élaborer ce mémoire.

*Je voudrais adresser tout ma gratitude à mon encadreur M^{me} **Yahia Wassila**, pour sa patience, sa disponibilité, son expérience et surtout ses judicieux conseils qui ont contribué à alimenter ma réflexion, et ainsi pour sa gentillesse je lui présente toute ma reconnaissance et mon respect.*

Un grand merci aux membres du jury :

*Au Docteur M^{me} **Melais.N**, qui a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire.*

*Mon remerciement va aussi au membre de jury Docteur M^{me} **Chekkal.F**, qui a accepté de juger mon travail.*

*Je remercie également le Doctorant **Fehd Ghammit**, pour son aide et sa gentillesse.*

A tous les enseignants du département de Chimie qui ont assuré ma formation depuis ma première inscription à l'université de Skikda jusqu'à ce jour.

Dédicace

Tout d'abord, je remercie ALLAH qui m'aider à réaliser ce mémoire.

Je dédie ce modeste travail :

A celui qui était si je demande une étoile il me ramène le ciel, cher Papa tu es toujours dans mon esprit et dans mon cœur, j'ai souhaité que tu sois avec moi aujourd'hui, Je te dédie toute ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A celle qui m'a transmis la vie, l'amour, le courage, à toi chère Maman toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance.

Je remercie ma grand-mère paternelle, qui est ma deuxième mère et ma grand-mère maternelle pour leur amour.

A mes chères sœurs Faten, Randa, Hiba et Djihane.

A ma petite Ange, ma nièce INJI.

A mes adorables cousines et cousins et toute la famille.

A mes meilleures amies : Asma, Kenza, Chaima, Houda, Hani, Zine eddine, Mohamed.

A tous mes amis avec lesquels j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

Que toute personne m'ayant aidé de près au de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

GUESSAB CHAIMA

Sommaire

Liste des abréviations	I
Liste des tableaux	II
Liste des schémas	III
Liste des figures	IV

Titre	Page
Introduction générale	1

Chapitre I : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Titre	Page
I. Les réactions de cycloaddition	4
Définition	4
Principe	4
Historique	5
Les dipôles-1,3	5
Interaction des orbitales moléculaires frontières	6
Nature du Mécanisme	7
Mécanisme concerté	7

Sommaire

Mécanisme non-concerté	8
Mécanisme radicalaire	8
La régiosélectivité <i>ortho/méta</i>	8
La stéréosélectivité <i>endo/exo</i>	9
Exemples d'études théoriques des réactions de cycloaddition -1,3 dipolaire	10
La réaction entre C-diethoxyphosphoryl-N-méthylnitroène et des alcènes substitués	10
La réaction entre la C-phényl-N-méthylnitroène et le trifluoronitropropène	11
Réaction -1,3 dipolaire entre le diazométhane et l'acrylate de méthyle	12
Réaction entre la C, N-diphénylnitroène et l'acroléine	12
Réaction de CD-1,3 entre nitroènes cycliques et des lactones α , β -insaturé	13
II. Les isoxazolidines	14
Définition	14
Rappel bibliographique	15
A partir de nitroènes	15
A partir de nitroène et d'alcène	15
III. Les nitroènes	16
Définition	16
A partir de l'hydroxylamine-N-substitué	17
Réaction de condensation	17
a- Sur un aldéhyde	17
b- Sur un composé carbonyle	17
Réactions d'oxydation	18

Sommaire

a. Par l'hypochlorite de sodium (eau de javel)	18
b. Par l'oxyde de mercure	18
c. Par le dioxyde de manganèse.....	18
A partir d'oximes	19
thermolyse d'oxime	19
condensation entre une oxime et un composé carbonylé	19
Réaction avec un alcène	20
A partir de nitroarènes	20
A partir d'amine secondaire	21
A partir d'imines.....	21
Références bibliographiques.....	23

Chapitre II : Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

Théorie de la fonction de densité	27
Méthodes semi-empiriques.....	27
Modèles de réactivité chimique	27
Théorie de l'état de transition	28
Théorie des orbitales moléculaires frontières	29
L'énergie des orbitales moléculaires	29
Les coefficients des orbitales atomiques	29
Indices de réactivité basés sur DFT	30
Indices globaux	30

Sommaire

Potentiel chimique électronique (μ)	30
Dureté chimique	31
Électrophilicité et nucléophilicité	31
a. Électrophilicité	31
b. Nucléophilicité	32
Indices locaux	32
Fonction de Fukui	32
Électrophilicité locale et nucléophilicité locale	33
Électrophilicité locale	33
Nucléophilicité locale	33
Les fonctions de Parr	33
Références bibliographiques	34

Chapitre III : Méthodes et techniques de calcul

Méthodes de calcul	36
Procédure de calcul	37
Quelques exemples	38
Références bibliographiques	43

Sommaire

Chapitre IV : Résultats et discussion

Introduction.....	44
Analyse de l'énergie et des géométries.....	44
Réaction en phase gazeuse.....	49
Réaction dans le solvant dichlorométhane.....	50
Analyse des orbitales moléculaires frontières (OMF).....	53
Nature électronique de la réaction.....	53
La régiosélectivité.....	55
Analyse des indices de réactivité.....	56
Indices globaux.....	56
Indices locaux.....	57
Etude thermodynamique.....	58
Nature du mécanisme moléculaire.....	62
synchronicité de la formation des nouvelles liaisons.....	62
Transfert de charge électronique global.....	63
IRC.....	63
Références bibliographiques.....	65
Conclusion générale.....	66
Résumé	

Liste des abréviations

Å : Angstrom.

ASD : Densité de spin atomique.

BO : l'ordre de liaison.

BV : Basse Vacante.

B3LYP : Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr.

CA : Cycloadduit.

CD-1,3 : Cycloaddition-1,3 Dipolaire.

DA : Diels-Alder.

DFT : La théorie de la fonctionnelle de la densité.

Δr : La différence entre les distances de nouvelles liaisons formées à l'état de transition.

GEA : Groupements Electro-Attracteurs.

GED : Groupements Electro-Donneurs.

GEDT : Transfert de charge électronique global.

HOMO : Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée.

LUMO: Orbitale moléculaire la plus basse inoccupée.

IRC: Coordonnée de réaction intrinsèque.

OA : Orbitale Atomique.

OM : Orbitale Moléculaire.

OMF : Orbitales Moléculaires Frontières.

TC: Transfert de Charges.

TET : Théorie de l'état de transition.

TS : Etat de transition.

u.a : Unité atomique.

Listes des tableaux

PARTIE II

Chapitre IV: Résultats et discussions

Tableau IV.1 :	Les énergies et les énergies relatives des réactifs, états de transition et produits de la réaction de CD-1,3 entre la nitroène et alcène.	49
Tableau IV.2 :	Valeurs énergétiques (u.a), énergie relative (kcal/mol) des réactifs, produits et états de transitions de la réaction de 1, 3 cycloaddition entre l'alcène et la nitroène en présence de solvant «dichlorométhane».	51
Tableau IV.3 :	L'énergie des orbitales moléculaires frontières de l'alcène et de la nitroène.	53
Tableau IV.4 :	Coefficients atomiques des atomes réactifs dans l'alcène et dans la nitroène.	55
Tableau IV.5 :	Energies des OMF et valeurs des indices globaux, en eV, de la nitroène et l'alcène.	56
Tableau IV.6 :	Les valeurs de l'enthalpie totale et relative des réactifs, états de transition et produits.	59
Tableau IV.7 :	Les valeurs de l'entropie totale et relative des réactifs, états de transition et produits de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	60

Listes des tableaux

Tableau IV.8 :	Les valeurs de l'énergie libre totale et relative des réactifs, états de transition et produits de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	60
Tableau IV.9 :	Valeurs de Δr (Å) et TC des TSs de la réaction entre la nitroène et l'alcène.	62

Listes des schémas

INTRODUCTION

<i>Schéma N°</i>	<i>Nom de schéma</i>	<i>Page N°</i>
Schéma 1.	Synthèse des isoxazolidines par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.	1
Schéma 2.	Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la N-aryl-C-carbamoylnitronne et le N-arylitaconimide.	2

PARTIE I

Chapitre I: Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Schéma I.1	Réaction de CD-1,3 entre un dipôle et un dipolarophile.	4
Schéma I.2	Réaction de CD-1,3 entre une nitronne et un alcène.	4
Schéma I.3	Formes mésomères d'un dipôle-1,3.	5
Schéma I.4	Type d'anion allylique.	6

Listes des schémas

Schéma I.5	Type d'anion propargylique.	6
Schéma I.6	Interactions possibles des orbitales moléculaires frontières.	7
Schéma I.7	Mécanisme concerté.	8
Schéma I.8	Mécanisme non-concerté.	8
Schéma I.9	Mécanisme radicalaire.	8
Schéma I.10	Réaction de CD-1,3 entre nitrones et alcènes substitué.	9
Schéma I.11	Influence des effets électroniques sur la régiosélectivité de la réaction de CD-1,3 des nitrones avec des alcènes monosubstitués.	9
Schéma I.12	Les approches stériques de la réaction de CD-1,3 dipolaire.	10
Schéma I.13	Les interactions orbitales secondaires dans les réactions de CD-1,3.	10

Listes des schémas

Schéma I.14	Réaction de CD-1,3 entre la C-diéthoxyphosphoryl-N-méthylnitronne avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle.	11
Schéma I.15	Réaction entre la C-phényl-N-méthylnitronne et le 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-ène.	11
Schéma I.16	Réaction de CD-1,3 entre le diazométhane et l'acrylate de méthyle.	12
Schéma I.17	Réaction de CD-1,3 entre la C,N-diphénylnitronne et l'acroléine.	12
Schéma I.18	Coordination du catalyseur $AlCl_3$ dans la réaction de CD-1,3 entre la C,N-diphénylnitronne et l'acroléine.	13
Schéma I.19	Réaction de CD-1,3 entre nitrones cycliques et des lactones α , β -insaturé.	13

Listes des schémas

Schéma I.20	Synthèse de <i>N, O</i> -psiconucléoside par incorporation un système isoxazolidinique.	14
Schéma I.21	Réduction des dérivés isoxazolidiniques en 1,3-aminoalcool.	14
Schéma I.22	Synthèse des isoxazolidines par la réaction de cycloaddition entre les nitrones et les alcènes.	15
Schéma I.23	Réaction de CD-1,3 entre les alkyl et silyl nitronates avec les alcènes.	16
Schéma I.24	Analogie de l'effet mésomère entre le groupe imine-N-oxide et la fonction carbonyle.	16
Schéma I.25	Préparation des nitrones par la réaction de condensation entre le phénylcinnamaldéhyde et les hydroxylamines-N-substituées.	17

Listes des schémas

Schéma I.26	Réaction de condensation entre un aldéhyde et la N-Phénylhydroxylamine.	17
Schéma I.27	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par l'hypochlorite de sodium (eau de javel).	18
Schéma I.28	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par l'oxyde de mercure.	18
Schéma I.29	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par le dioxyde de manganèse.	19
Schéma I.30	Préparation des nitrones par la thermolyse d'oxime.	19
Schéma I.31	Préparation des nitrones par la condensation entre une oxime et un composé carbonyle.	20
Schéma I.32	Préparation des nitrones par la réaction entre les oximes et les alcènes.	20

Listes des schémas

Schéma I.33	Préparation des nitrones par la réaction des aldéhydes avec les nitroarènes.	21
Schéma I.34	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation des amines secondaires.	21
Schéma I.35	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation de l'imine par l'eau oxygénée.	21
Schéma I.36	Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation de l'imine par le couple urée/eau oxygéné.	22

Chapitre II: Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

Schéma II.1	Profile énergétique de la réaction.	28
Schéma II.2	Les interactions possibles entre les centres atomiques.	30

Listes des schémas

PARTIE II

Chapitre III: *Méthodes et techniques de calcul*

Schéma III.1	La procédure de calcul.	37
--------------	-------------------------	----

Chapitre IV: *Résultats et discussions*

Schéma IV.1	Synthèse des 5-Spiroisoxazolidines par la réaction de CD-1,3 dipolaire entre la N-arylitaconimides et la nitrone.	44
Schéma IV.2	Les voies possibles de la réaction de CD-1,3 entre la Nitrone et N-arylitaconimides.	45
Schéma IV.3	Classification des réactions de CD-1,3 dipolaire basée sur les interactions des orbitales moléculaires frontières.	53
Schéma IV.4	Interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières de l'alcène et de la nitrone.	54

Listes des schémas

Schéma IV.5	La numérotation atomique des réactifs.	56
--------------------	---	-----------

Listes des figures

PARTIE II

Chapitre III: Méthodes et techniques de calcul

Figure III.1.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de l'alcène.	38
Figure III.2.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de TSON dans la phase gazeuse.	38
Figure III.3.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de TSON dans le solvant.	39
Figure III.4.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de CAOX.	40
Figure III.5.	Capture de la fenêtre des résultats de calcul des propriétés thermodynamiques.	40
Figure III.6.	Capture de la fenêtre des résultats de calcul de la population naturel (BO).	41
Figure III.7.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie des énergies d'HOMO et LUMO des réactifs.	41

Listes des figures

Figure III.8.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour le calcul des indices nucléophile P_K^- et électrophilique P_K^+ et de Parr.	42
Figure III.9.	Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation d'IRC.	42

Chapitre IV: Résultats et discussions

Figure IV.1.	Structures des réactifs de cette réaction CD-1,3 dipolaire.	46
Figure IV.2.	Structures des produits de cette réaction CD-1,3 dipolaire.	46
Figure IV.3.	Structures des états de transition de cette réaction ainsi que les longueurs des nouvelles liaisons formées.	48
Figure IV.4.	La courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction CD -1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitronne en phase gazeuse.	50
Figure IV.5.	La courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitronne dans le solvant.	52

Listes des figures

Figure IV.6.	La carte de représentation de la densité de spin atomique du cation radical nitroène +1 et de l'anion radical alcène -1, avec des indices de réactivité locaux de la nitroène et de l'alcène.	58
Figure IV.7.	La courbe d'énergie de l'enthalpie et l'enthalpie relative en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	59
Figure IV.8.	La courbe d'énergie libre totale et relative en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	61
Figure IV.9.	Structure de l'IRC de TSON de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	64
Figure IV.10.	L'allure de la courbe IRC de TSON de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.	64

Introduction Générale

La série hétérocyclique constitue un vaste domaine de la chimie organique, approximativement deux tiers des publications en chimie concernent de près ou de loin ces composés. Un très grand nombre de substances naturelles et par conséquent de médicaments sont à base d'hétérocycles.

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons contenant une liaison N-O, ils ont attiré une attention considérable en raison de leurs activités biologiques potentielles. Certaines isoxazolidines possèdent des activités médicinales telles que, anticonvulsivant, antibiotique, et antituberculeux¹.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 qui est une méthode extrêmement efficace pour la création des structures hétérocycliques complexes. Ce type de réaction qui met en jeu les nitrones² et les alcènes, aboutit aux isoxazolidines (Schéma 1).

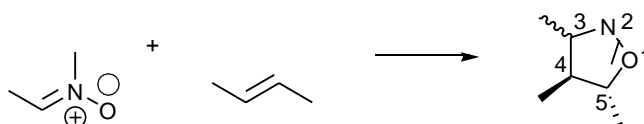


Schéma 1. Synthèse des isoxazolidines par la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

D'après la littérature, la majorité de ces réactions conduisent à la formation d'un seul isomère ou dans d'autres cas, d'un mélange de deux isomères, dans lequel l'un est obtenu en quantité majoritaire parmi quatre isomères possibles.

Vue l'importance particulière de cette réaction nous avons opté pour l'étude computationnelle¹ du mécanisme et de la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition entre la nitronne (N-aryl-C-carbamoylnitronne et l'alcène (N-arylitaconimide)³ (Schéma 2), afin d'élucider les facteurs contrôlant la régio- et la stéréosélectivité, ainsi que le mécanisme moléculaire de cette réaction.

¹Computationnelle : modélisation moléculaire par ordinateur

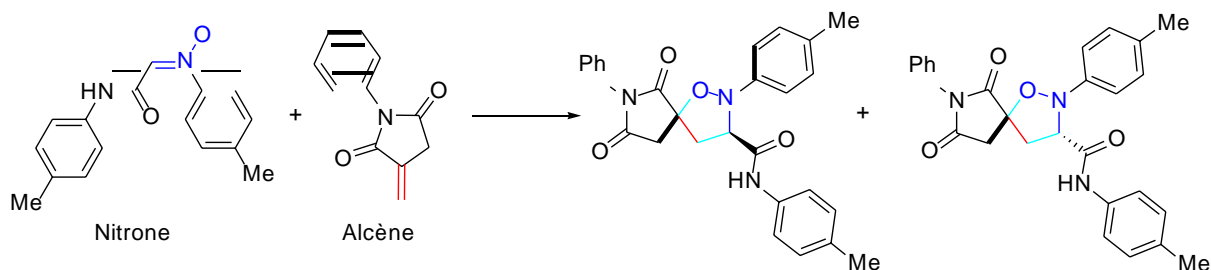


Schéma 2. Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la N-aryl-C-carbamoylnitrone et le N-arylitaconimide.

Le présent manuscrit a été divisé en deux parties dépendantes comme suit :

- La première partie a également été divisée en deux chapitres :

Le premier chapitre est consacré à la présentation d'une étude bibliographique sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, les isoxazolidines et leurs méthodes de préparation.

Le deuxième chapitre met en évidence les méthodes de chimie quantique les plus importantes ainsi que quelques théorèmes importants de la réactivité chimique.

- La deuxième partie est consacrée à l'étude computationnelle², dans laquelle nous avons présenté la méthode de calcul, en utilisant la théorie des états de transition (TST), les orbitales moléculaires frontières (OMF) et les indices de la réactivité dérivants de la DFT et également discuté les résultats obtenus.

Enfin, une conclusion générale clôt le manuscrit, qui résume les points les plus importants de cette étude.

²Computationnelle : modélisation moléculaire par ordinateur

Références

[1]. (a) W. Patterson, P. S. Cheung and M. J. Ernest, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 507; (b) E. Wagner, L. Becan and E. Nowakowska, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 265.

[2]. R. Huisgen, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl*, **1963**, 2, 565.

[3]. Polina S. Teterina, Mariia M. Efremova, Ekaterina V. Sirotkina, Alexander S. Novikov, Olesya V. Khoroshilova, Alexander P. Molchanov, *Tetrahedron Letters*, **2019**, 60, 151063.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151063>

PARTIE I:
Rappels bibliographiques

Chapitre I
Réaction de cycloaddition
1,3-dipolaire

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

I. LES RÉACTIONS DE CYCLOADDITION

Définition

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est une des méthodes de choix utilisée en synthèse organique pour la construction des cycles et des hétérocycles à cinq chaînons^{1, 2}. Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des molécules intermédiaires dans la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre³, les β -lactames⁴, les aminoacides,⁵ les alcaloïdes,⁶ et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoires, analgésique, herbicides...etc.)⁷.

La chimie de la réaction de cycloaddition a été développée après la découverte d'une grande variété de dipôles-1,3.⁸

Principe

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a lieu entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile⁹ pour former des composés hétérocycliques à cinq chaînons (Schéma I.1).¹⁰

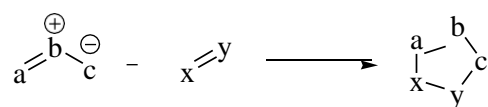


Schéma I.1 Réaction de CD-1,3 entre un dipôle et un dipolarophile.

La réaction de CD-1,3 la plus importante est celle entre les nitrones et les alcènes formant les isoxazolidines (Schéma I.2).¹

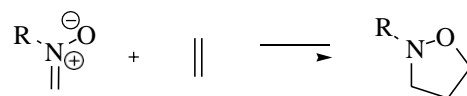


Schéma I.2 Réaction de CD-1,3 entre une nitronne et un alcène.

La réactivité et la sélectivité des réactions de CD-1,3 sont influencées par plusieurs facteurs comme la nature électronique des substituants¹¹, la polarité du solvant,^{12,13} l'utilisation d'un catalyseur comme les acides de Lewis,^{14,16} ou les catalyseurs enzymatiques¹⁷.

Historique

L'histoire des dipôles 1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique¹⁸. Cinq ans plus tard, son étudiant Büchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α , β -insaturés et il décrivit pour la première fois la réaction de CD-1,3¹⁹. En 1893, il suggéra que le produit de la réaction entre la méthyldiazoacétate avec l'acrylate de méthyle était le 1-pyrazoline²⁰. Cinq ans plus tard, les nitrones et les oxydes de nitrile ont été découvertes par Beckmann et Werner.²¹ L'application des dipôles-1,3 en chimie organique a été établie en premier lieu par Huisgen en 1960.²² Houk et ses collaborateurs ont également contribué à la compréhension et la prédiction de la réactivité et la régiosélectivité des réactions de CD-1,3.^{23,24} Actuellement, le contrôle de la stéréochimie et de la régiosélectivité est un champ d'investigation important en chimie organique.

Les dipôles-1,3

Un dipôle-1,3 présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3²⁵. Cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de CD-1,3. Les dipôles-1,3 sont définis comme une structure a-b-c qui subit les réactions de cycloaddition 1,3 avec un dipolarophile^{9, 1}. Ils se présentent par une structure dipolaire conformément au Schéma suivant :

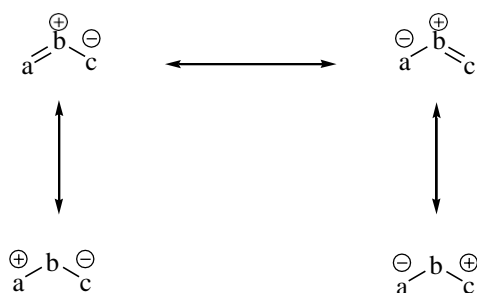


Schéma I.3 Formes mésomères d'un dipôle-1,3.

Il existe un grand nombre de dipôles qui peuvent être divisés en deux types différents ; type anion allylique (nitronesetc.) (Schéma I.4) et type anion propargylique (oxyde de nitrile....etc) (Schéma I.5).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

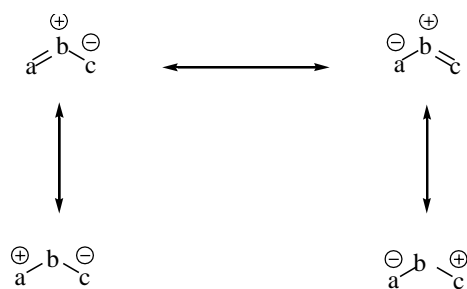


Schéma I.4 Type d'anion allylique.

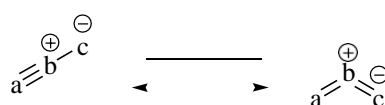


Schéma I.5 Type d'anion propargylique.

Interaction des orbitales moléculaires frontières

L'état de transition de la réaction de CD-1,3 est contrôlé par l'interaction des orbitales moléculaires frontières (OMF) des réactifs. L'orbitale vacante de plus basse énergie appelée BV (LUMO) du dipolarophile interagit avec l'orbitale occupée de plus haute énergie appelée HO (HOMO) du dipôle^{26, 27}. Sustmman, a classé les réactions de cycloadditions dipolaire-1,3 en trois types, il a basé ses études sur les énergies relatives des OMF^{28, 29} entre les dipôles et les dipolarophiles (Schéma I.6).

- a- Dans le premier type, l'interaction dominante est celle entre HO_{dipôle} avec BV_{dipolarophile}
- b- Pour le deuxième type, la similitude des énergies des OMF des dipôles et du dipolarophile implique que les deux interactions HO-BV sont importantes.
- c- Les réactions de cycloaddition du troisième type sont dominés par l'interaction entre la BV du dipôle et le HO du dipolarophile.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

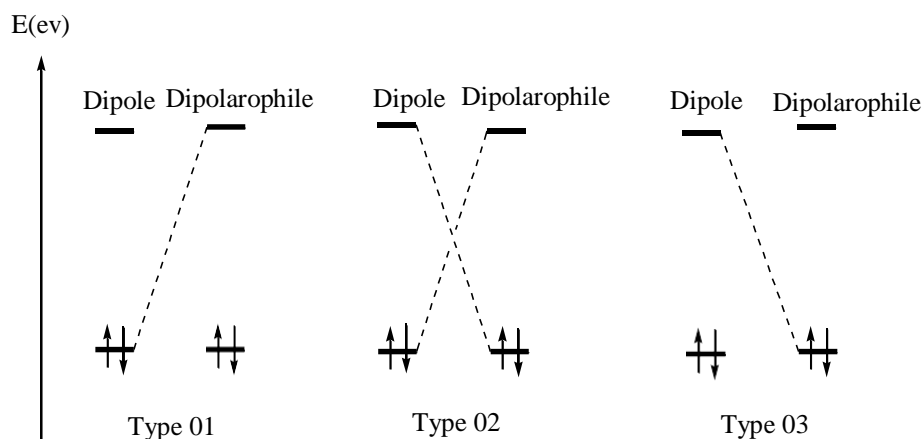


Schéma I.6 Interactions possibles des orbitales moléculaires frontières.

Nature du Mécanisme

Le contrôle de la sélectivité à l'état de transition est un défi majeur pour les chimistes organiciens. La nature du mécanisme des réactions de cycloaddition-1,3 dipolaire est un paramètre important dans la synthèse asymétrique. Dans ces réactions, Les deux réactants ont des électrons π . Ces électrons sont responsables à la réactivité de ce genre de composés ; le dipôle possède $4\epsilon\pi$ et le dipolarophile $2\epsilon\pi$. La nature du mécanisme des réactions de CD-1,3 a fait l'objet de plusieurs travaux de recherche pour d'une grand part des chimistes expérimentateurs³⁰ et théoriciens³¹.

Mécanisme concerté

En 1960, Huisgen^{32, 33} a proposé le premier concept qui est largement utilisé aujourd'hui dans les réactions de CD-1,3. Il a proposé que la formation des deux nouvelles liaisons se développe comme un processus concerté (mais non simultané) ; c'est un mécanisme en une seul étape, et cycloaddition de quatre centres, où les deux nouvelles liaisons sont formés partiellement à l'état de transition (Schéma I.7).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

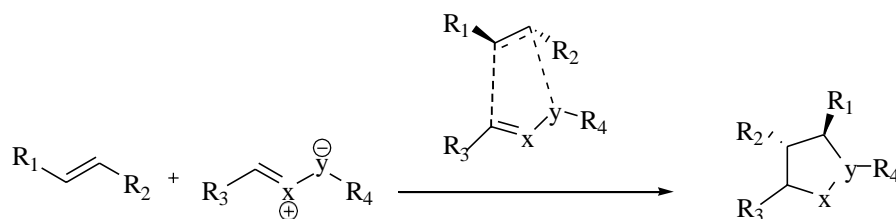


Schéma I.7 Mécanisme concerté.

Mécanisme non-concerté

Ce mécanisme correspondant à une réaction à deux centres suivie d'une fermeture de cycle, ce mécanisme commence par la formation de la première liaison σ suivie par fermeture du cycle avec passage par un intermédiaire stable^{34, 35} (Schéma I.8).

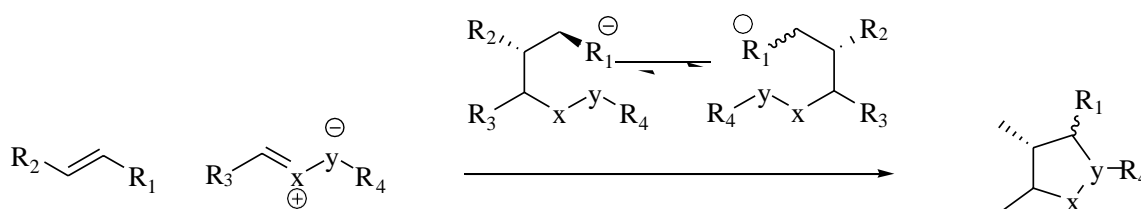


Schéma I.8 Mécanisme non-concerté.

Mécanisme radicalaire

Un mécanisme en deux étapes passent par un intermédiaire di-radicalaire. Firestone³⁶ considéra que la réaction de CD-1,3 procédait via un intermédiaire di-radical (Schéma I.9).

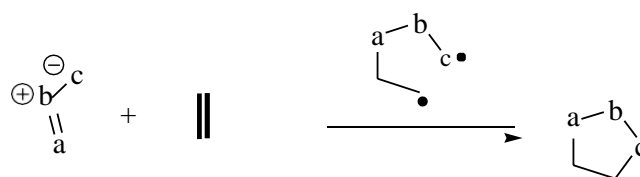


Schéma I.9 Mécanisme radicalaire.

La régiosélectivité *ortho*/*méta*

Quand le dipôle et le dipolarophile sont asymétrique, il y a deux orientations possibles pour donner un mélange de deux régioisomères ; le cycloadduit *ortho* (5-substitué) et le cycloadduit *méta* (4-substitué) (Schéma I.10).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

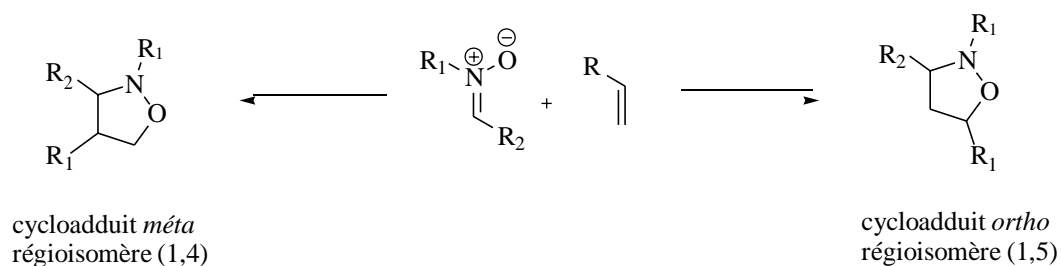


Schéma I.10 Réaction de CD-1,3 entre nitrones et alcènes substitué.

Les facteurs effet stérique et électronique jouent un rôle déterminant de la régiosélectivité d'addition. En générale, l'interprétation satisfaisante de la régiosélectivité de la réaction de CD-1,3 dipolaire basée sur le concept des orbitales frontières (Schéma I.11).¹

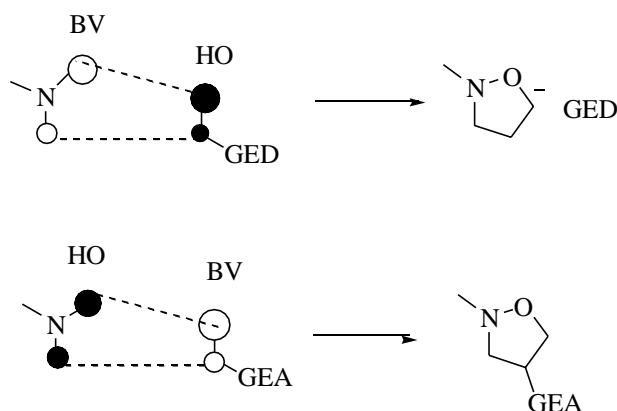


Schéma I.11 Influence des effets électroniques sur la régiosélectivité de la réaction de CD-1,3 des nitrones avec des alcènes monosubstitués.

L'orientation la plus favorisée est celle qui donne l'interaction de plus basse énergie entre les orbitales moléculaires frontières du dipôle et du dipolarophile¹¹.

La stéréosélectivité *endo/exo*

La réaction de CD-1,3 dipolaire peut s'effectuer par deux approches stériques possibles ; l'approche *endo* et l'approche *exo*.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

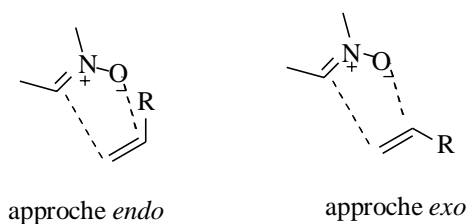


Schéma I.12 Les approches stériques de la réaction de CD-1,3 dipolaire.

La sélectivité *endo/exo* est contrôlée essentiellement par la structure des substrats ou par l'utilisation d'un catalyseur. En générale, l'approche *endo* est favorisée par les interactions orbitales secondaires.^{28, 29}

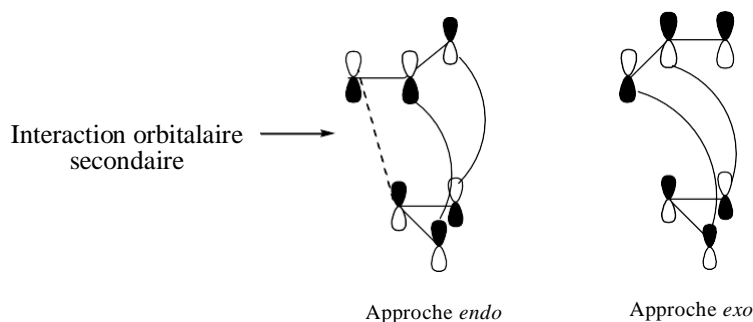


Schéma I.13 Les interactions orbitales secondaires dans les réactions de CD-1,3.

Exemples d'études théoriques des réactions de cycloaddition 1,3- dipolaire

La réaction entre C-diéthoxyphosphoryl-N-méthylnitronne et des alcènes substitués

Khorief Nacreedine et ses collaborateurs³⁷ ont réalisés une étude théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions de CD-1,3. Ils ont pu expliquer la sélectivité observée expérimentalement dans la réaction entre la C-diéthoxyphosphoryl-N-méthylnitronne et des alcènes diversement substitués, à savoir, l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle (Schéma I.14).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

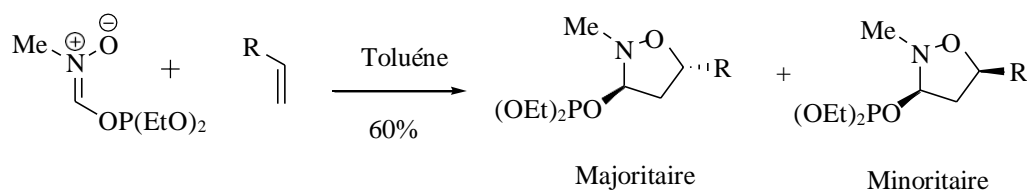


Schéma I.14 Réaction de CD-1,3 entre la C-diéthoxyphosphoryl-N-méthylnitronium avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle.

Cette réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire aboutit à la formation du cycloadduit *ortho-trans* en quantité majoritaire dans les deux cas. Les auteurs ont expliqué cette régiosélectivité et stéréosélectivité par les effets électroniques et stériques des substituants présents dans les substrats.

La réaction entre la C-phényl-N-méthylnitronium et le trifluoronitropropène

Domingo et ses collaborateurs^{38, 15} ont réalisé une étude théorique de la réaction entre la C-phényl-N-méthylnitronium et le 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-ène. Ils ont trouvé que le groupe de trifluorométhyle augmente la réactivité du nitro-éthylène. Ils ont également trouvé que le changement de la position de ce groupe peut modifier la régiosélectivité *meta* et la stéréosélectivité *endo* de cette réaction (Schéma I.15).

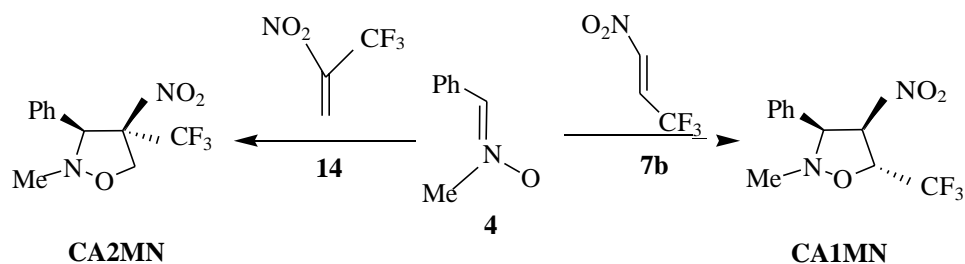


Schéma I.15 Réaction entre la C-phényl-N-méthylnitronium et le 3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-ène.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Réaction -1,3 dipolaire entre le diazométhane et l'acrylate de méthyle

Benchouk et Mekelleche³⁹ ont réalisé une étude théorique pour comprendre la régiosélectivité et le mécanisme de la réaction de CD-1,3 entre le diazométhane et l'acrylate de méthyle (Schéma I.16). L'analyse de la surface d'énergie potentielle indique que cette réaction procède via un mécanisme asynchrone concerté suivant la voie régioisomérique *ortho*.

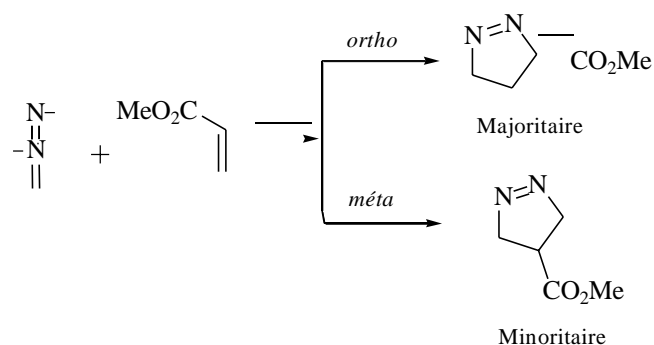


Schéma I.16 Réaction de CD-1,3 entre le diazométhane et l'acrylate de méthyle.

Réaction entre la *C, N*-diphénylnitronne et l'acroléine

Domingo et ses collaborateurs⁴⁰ ont effectué une étude théorique de la réaction de CD-1,3 entre la *C, N*-diphénylnitronne avec l'acroléine. Le but de leur travail était comprendre le rôle de l'acide de Lewis dans la détermination de la nature du mécanisme et la sélectivité de la réaction (Schéma I.18).

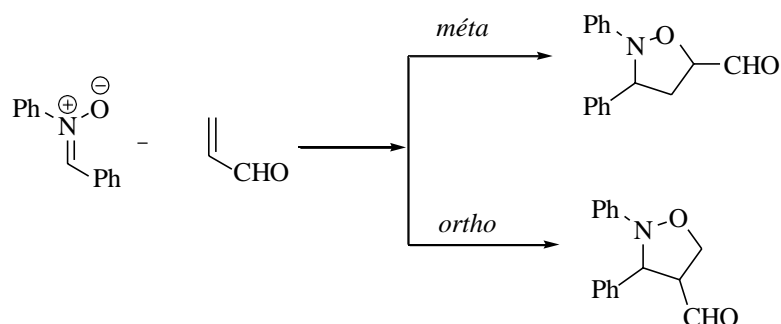


Schéma I.17 Réaction de CD-1,3 entre la *C, N*-diphénylnitronne et l'acroléine.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

La coordination de l' AlCl_3 à l'atome d'oxygène de l'acroléine modifier la nature du mécanisme de cette réaction favorisant la voie régioisomérique méta. Le processus réactionnel est caractérisé par une forte interaction nucléophile/électrophile, passant par la formation de l'intermédiaire zwitterionique (cycloaddition polaire). L'analyse des indices d'électrophilicité globale et locale, permettre une bonne interprétation de la réactivité et la régiosélectivité de cette réaction.

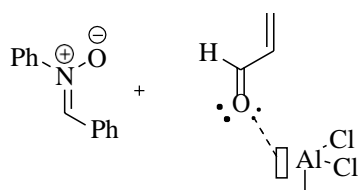


Schéma I.18 Coordination du catalyseur AlCl_3 dans la réaction de CD-1,3 entre la C, N-diphénylnitronne et l'acroléine.

Réaction de CD-1,3 entre nitrones cycliques et des lactones α , β -insaturé

La réaction de CD-1,3 entre les nitrones et des dipolarophiles cycliques a été étudiée par le groupe de Chmielewski⁴¹. Leur investigation est basée sur le calcul des énergies des orbitales moléculaires. Ensuite, ils ont utilisé la règle de Houk, basée sur la méthode OMF pour interpréter la régiosélectivité expérimentale (Schéma I.19).

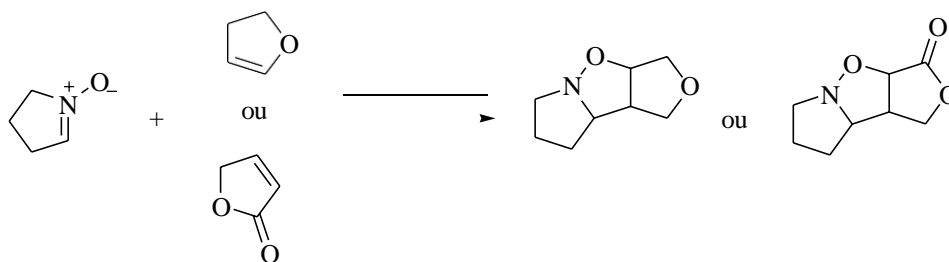


Schéma I.19 Réaction de CD-1,3 entre nitrones cycliques et des lactones α , β -insaturé.

II. Les isoxazolidines

Définition

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons saturés et dont les hétéroatomes sont l'oxygène et l'azote qui sont situés en position adjacente. Ce sont des intermédiaires synthétiques très importants pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels et de molécules à intérêt biologique, en particulier les alcaloïdes, les aminoacides, les aminosucres, et les β -lactames^{42, 43,44}. Il y a un intérêt croissant dans la synthèse d'analogues nucléosides et leur incorporation dans les séquences ADN, pour la recherche de nouveaux agents anti-viraux et pour l'étude des interactions ligand ADN et protéine-ADN^{45, 46}. Récemment, certains auteurs^{47, 48,49} ont été intéressés par la synthèse de *N, O*-psiconucléosides, une classe d'analogues nucléosides, dans laquelle une unité de sucre a été changé en un système isoxazolidinique (Schéma I.20).

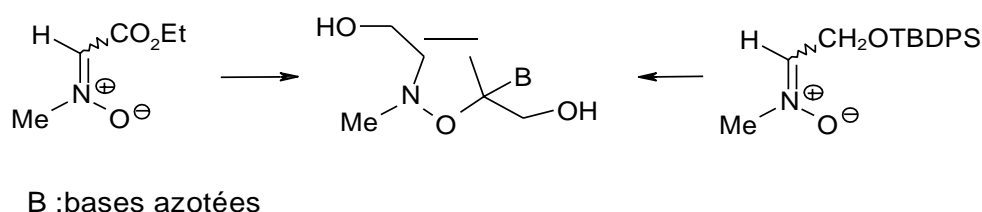


Schéma I.20 Synthèse de *N, O*-psiconucléoside par incorporation d'un système isoxazolidinique.

Les cycloadditions-1,3 dipolaires entre les nitrones et les alcènes sont les plus utilisées et les plus commodes pour la préparation de dérivés isoxazolidiniques, lesquelles sont facilement converties en 1,3-aminoalcool sous les conditions douces de réduction, avec rétention de configuration des centres chiraux (Schéma I.21).

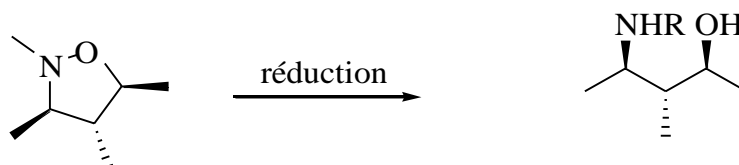


Schéma I.21 Réduction des dérivés isoxazolidiniques en 1,3-aminoalcool.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

La plupart des réactions de réduction avec ouverture de cycle sont des hydrogénations catalysées par le palladium ou le nickel de Raney, ou le traitement des isoxazolidines par le zinc et l'acide, mais une variété d'autres méthodes sont aussi accessibles^{50,51}.

Rappel bibliographique**a- A partir de nitrones****• Réaction avec les alcènes**

Les nitrones possèdent une structure dipolaire -1,3 peut être exploitée dans les réactions de cycloaddition du même type⁵². La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones avec les alcènes engendrant les isoxazolidines, (Schéma I.22) est une réaction fondamentale en chimie organique. La littérature y est largement disponible. Balasubramanian⁴³ a rassemblé, les travaux effectués sur les isoxazolidines obtenues par réaction de cycloaddition pour la synthèse des produits naturels. Frederickson⁴⁴ a mené la synthèse des isoxazolidines optiquement actifs⁴⁴. En effet, dans cette réaction trois centres asymétriques peuvent être créés. La stéréochimie relative du centre C₄ et C₅ sont toujours contrôlés par les substituants porté par l'alcène.

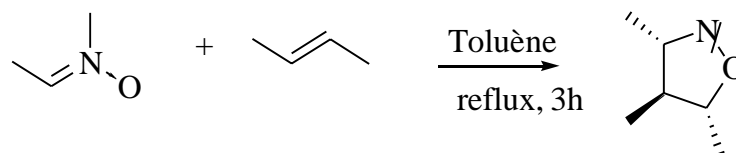


Schéma I.22 Synthèse des isoxazolidines par la réaction de cycloaddition entre les nitrones et les alcènes.

b- A partir de nitronate et d'alcène

Les alkyl et silyl nitronates ou les *N*-alkoxy et *N*-silyloxy nitrones peuvent réagir avec les alcènes par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 pour obtenir la *N*-alkoxy/*N*-silyloxyisoxazolidine (Schéma I.23)⁵³. Les produits obtenus à partir de nitronates acycliques qui possèdent un proton en position 3 de l'isoxazolidine, sont facilement transformés en 2-isoxazoline par élimination du groupe alkoxy ou silyloxy selon un traitement acide ou par simple chauffage.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

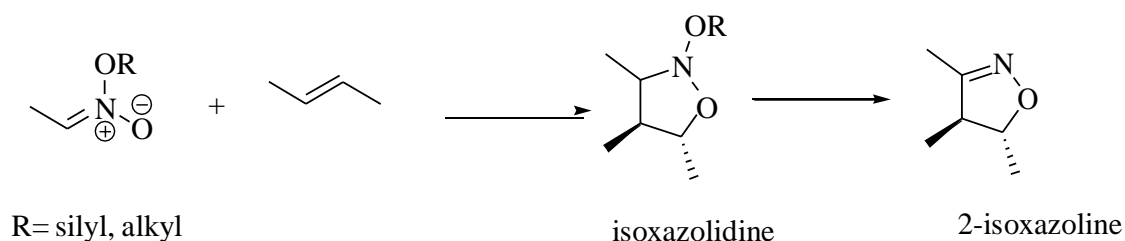


Schéma I.23 Réaction de CD-1,3 entre les alkyl et silyl nitronates avec les alcènes.

III. LES NITRONES

Définition

Les nitrones sont des intermédiaires synthétiques importants qui ont servi d'une manière extensive en chimie organique^{54, 55, 56,57}. Quelques nitrones ont été utilisées pour le piégeage et l'identification des radicaux libres^{58, 59}, particulièrement dans les études biologiques⁶⁰. De nos jours, les nitrones ne représentent pas seulement un outil largement utilisé pour la détection des radicaux libres, mais aussi comme agents chimiothérapeutiques prometteurs au niveau cérébral et autres pathologies⁶¹. Elles peuvent réagir de façon dipolaire 1,3 avec une grande variété de dipôlarophiles pour donner différents produits. Une grande application synthétique de nitrone est leur capacité d'utilisation comme dipôle 1,3 dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les oléfines pour la préparation des isoxazolidines^{62, 63,64}.

Le nom de nitrone est la contraction de nitrogène et cétone. Ce terme a été proposé par Pfeifer⁶⁵ en 1916 pour les composés possédant le groupe imine-N-oxide par analogie avec les cétones (Schéma I.24). L'analogie se résume à l'effet mésomère où ils sont prédominés dans les deux classes de ces groupes faisant le groupe nitrone ou azométhine-N-oxide, et considérer comme une extension de la fonction carbonyle.

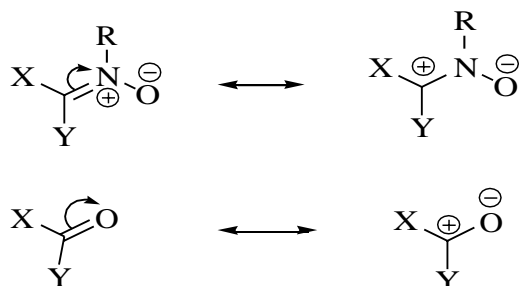


Schéma I.24 Analogie de l'effet mésomère entre le groupe imine-N-oxide et la fonction carbonyle.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Nous notons que dans la littérature, les nitrones sont généralement préparées à partir des hydroxylamines-N-substituées. Ces dernières subissent différentes réactions, que nous développerons ci-dessous. Cependant, la synthèse de ces composés utilise aussi d'autres méthodes plus intéressantes.

A partir de l'hydroxylamine-N-substitué

a- Réaction de condensation

a. Sur un aldéhyde

Les nitrones sont facilement disponibles à partir de la réaction entre les aldéhydes et les hydroxylamines-N-substituées ^{66, 67,68}. En effet, le phénylcinnamaldéhyde réagit avec la N-méthyl et la N-benzyl hydroxylamine (Schéma I.25) pour donner des produits stables (stabilité qui est attribuée à son énergie de résonance) et identifiables par spectroscopie de masse et par son analyse élémentaire. Il faut noter que l'hydroxylamine est utilisée sous forme de sel.

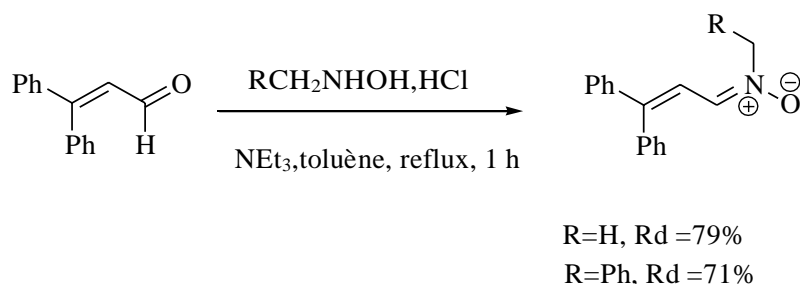


Schéma I.25 Préparation des nitrones par la réaction de condensation entre le phénylcinnamaldéhyde et les hydroxylamines-N-substituées.

b. Sur un composé carbonyle

On peut accéder aux nitrones en utilisant la réaction de condensation entre un aldéhyde et la N-Phénylhydroxylamine. La réaction s'effectue à reflux d'éthanol et pendant un temps relativement court. Les rendements se situent entre 50 et 90 % (Schéma I.26)⁶⁹.

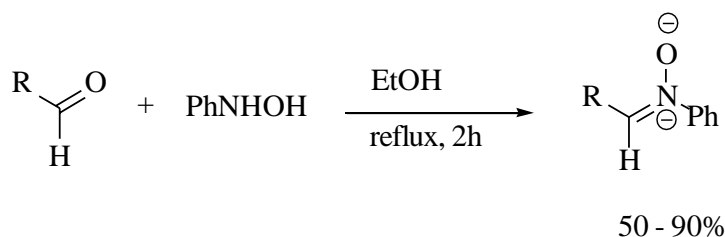


Schéma I.26 Réaction de condensation entre un aldéhyde et la N-Phénylhydroxylamine.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

b- Réactions d'oxydation

a. Par l'hypochlorite de sodium (eau de javel)

Le traitement de l'hydroxylamine par l'agent oxydant, à savoir l'hypochlorite de sodium (NaClO) à basse température (0°C) et progressivement à température ambiante, aboutit à la nitrone recherchée (Schéma I.27). Les produits obtenus à la fin de la réaction sont purifiés par chromatographie sur colonne et les rendements sont bons (50 –85 %) ^{70,71}.

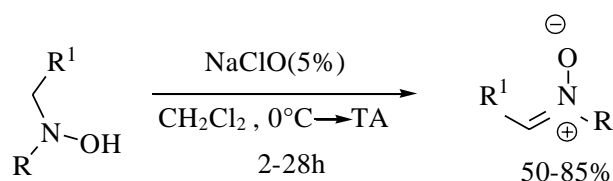


Schéma I.27 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par l'hypochlorite de sodium (eau de javel).

b. Par l'oxyde de mercure

Plusieurs méthodes ont été employées pour l'oxydation des *N, N*-dialkylhydroxylamines pour obtenir les nitrones correspondants, et le plus couramment utilisé est l'oxyde de mercure ⁷². C'est un oxydant doux et sélectif de cette classe de composés, mais son utilisation d'une manière quantitative, afin d'assurer une oxydation complète, s'avère très toxique (schéma I.28).

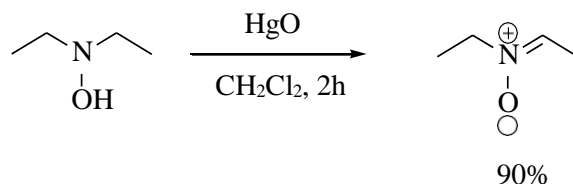


Schéma I.28 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par l'oxyde de mercure.

c. Par le dioxyde de manganèse

Cicchi et al^{73,74} ont trouvé une méthode d'oxydation non toxique et efficace avec le réactif de Bleach (MnO₂).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Elle est plutôt choisie à la place de l'oxyde de mercure car l'oxyde de manganèse (Mn II) est connu comme un oxydant pour la déshydrogénation des alcools et des amines activées. Ce type de réaction donne des nitrones avec d'excellents rendements (schéma I.29).

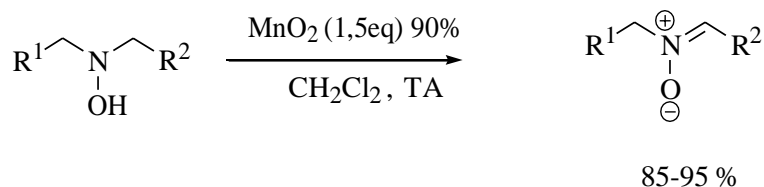


Schéma I.29 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation par le dioxyde de manganèse.

A partir d'oximes

a- thermolyse d'oxime

La thermolyse⁷⁵ des oximes aboutit aux nitrones correspondantes. La réaction s'effectue à reflux du toluène et donne de bons rendements (schéma I.30).

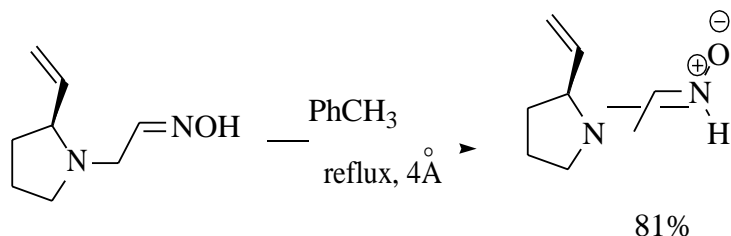


Schéma I.30 Préparation des nitrones par la thermolyse d'oxime.

b- condensation entre une oxime et un composé carbonylé

Vassela et al^{76, 77} ont développé un autre type de nitrones, dérivées de glucosides, en l'occurrence le D-mannose. Celui-ci, partiellement protégé, réagit avec le formaldéhyde ou l'acétone pour conduire aux nitrones recherchées (Schéma I.31).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

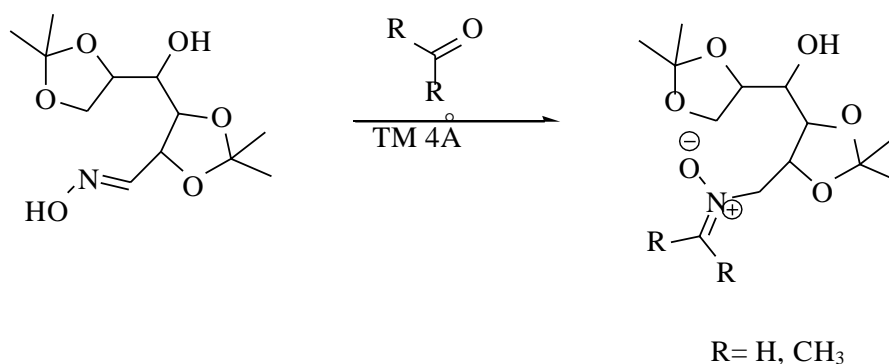


Schéma I.31 Préparation des nitrones par la condensation entre une oxime et un composé carbonylé.

c- Réaction avec un alcène

Les oximes réagissent rapidement avec les alcènes quand elles sont traitées par l'iode ou le *N*-bromo-succinimide, dans le dichlorométhane et à température ambiante. Elles fournissent, via l'attaque de l'atome d'azote sur l'intermédiaire ion halonium, des sels de nitrone correspondantes. Les rendements faibles de ces réactions sont dus à la stéréochimie de l'oxime (*E/Z*) en général c'est l'isomère *trans* qui subit l'addition (Schéma I.32)^{78,79}.

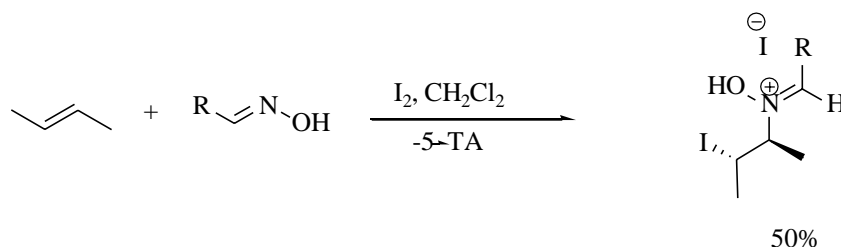


Schéma I.32 Préparation des nitrones par la réaction entre les oximes et les alcènes.

A partir de nitroarènes

La réaction des aldéhydes avec les nitroarènes s'effectue en milieu aqueux et en présence de l'agent réducteur le zinc. Elle se déroule en deux étapes simultanément, à savoir, la réduction de la fonction nitro en hydroxylamine et l'attaque de cette dernière sur l'aldéhyde. Nous obtenons la nitrone correspondante avec des rendements acceptables⁸⁰ (Schéma I.33).

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

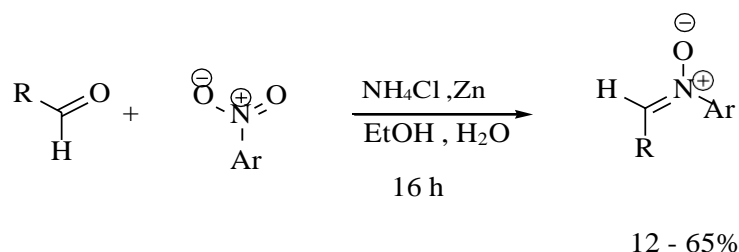


Schéma I.33 Préparation des nitrones par la réaction des aldéhydes avec les nitroarènes.

A partir d'amine secondaire

L'oxydation d'amine secondaire utilisant le complexe (MTO/Urée, H₂O)⁸¹ a montré son efficacité et sa non-toxicité pour la préparation des nitrones à partir des amines secondaires. Les rendements sont excellents (schéma I.34).

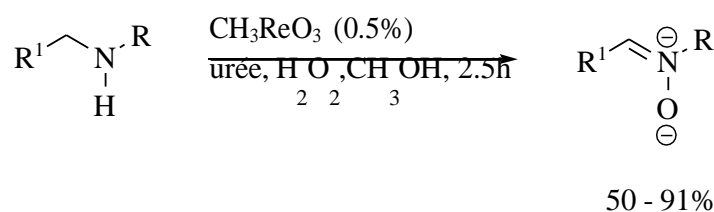


Schéma I.34 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation des amines secondaires.

A partir d'imines

- a. Larson et al⁸² ont développé une méthode de synthèse des nitrones cycliques à partir des imines correspondantes. Ces composés ont une activité anti-stroke (endommagement cellulaire) potentiel. La procédure consiste en la réduction de l'imine en amine avec le borohydrure de sodium, suivie de l'oxydation par l'eau oxygénée. Le résultat de la réaction est la formation de la nitrone cyclique (schéma I.35).

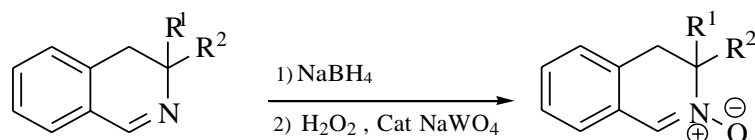


Schéma I.35 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation de l'imine par l'eau oxygénée.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

- b. Le couple urée/eau oxygéné⁸³ est stable peu coûteux et facilement manipulable. Ce réactif est utilisé dans l'oxydation efficace des différentes molécules organiques (schéma I.36).

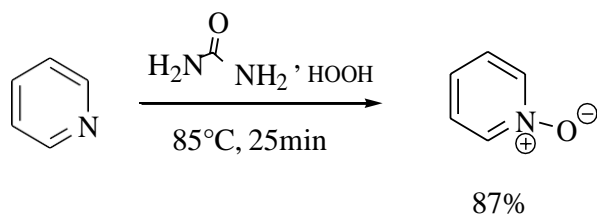


Schéma I.36 Préparation des nitrones par la réaction d'oxydation de l'imine par le couple urée/eau oxygéné.

Références

1. A. Padwa , *1,3 Dipolar Cycloaddition*, John Wiley , New York, **1984** , Vol 01.
2. K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates In Organic Synthesis* , VCH Weinhein, **1998**.
3. P. De Shong; J. M. Leginus; S.W. Lander, *J. Org. Chem* **1986**, 51, 574.
4. T. Kametani; S. D. Chu; T. Honda, *J. Chem. Soc, Perkin trans* **1988**, 1, 1598.
5. R. A. Annuziata ; M. Chinquini ; F. Gozzi ; L. Raimondi, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4051.
6. J. Tufariello, *J. Acc. Chem. Res* **1979**, 11, 369.
7. A. R. Katrizky, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry Res*, C.W. Eds; Pergamum Press, Oxford,**1984**.
8. F. A. Cary; R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Deboeck University , Paris, **1997**.
9. D. A. Wade, *In Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 04, B. M. Trost; I. Fleming; Pergam Press, Oxford, **1991**.
10. K. V. Goth; K. A. Jorgensen, *Chem Rev* **1998**, 98, 863-909.
11. Y. Hu; K. N. Houk, *Tetrahedron* **2000**, 56, 8239.
12. L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem* **2000**, 2265.
13. J. W. Wijnen, *Cycloaddition In Aqueous Media*, PhD Thesis, University of Gronigon, **1997**.
14. F. A. Carry ; R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry , Part A ; Structure and Mechanisms*, Spring , University Of Virginia Charlottes Ville , Virginia, **2007**.
15. Y. I. K. Araki; S. Shiraishi, *Bull. Chem. Journal* **1991**, 64, 3079.
16. D. P. Curran; B. H. Kim; H. P. Dyasena ; R. J. Loncharich; K. N. Houk , *J. Org. Chem* **1987**, 52, 2137.
17. S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed Engl* **1996**, 35, 289.
18. T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1883**, 16, 2230.
19. E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1888**, 21, 2637.
20. E. Buchner; M. Fritsch; A. Papoendieck; H. Witter, *Liebigs Ann Chem* **1893**, 14, 273.
21. E. Bechman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges* **1890**, 23, 3331.
22. R. Huisgen, *Angew. Chem* **1963**,75, 604.

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

-
23. K. N. Houk; J. Sims; R. E. Duke ; R. W. Strozier ; J. K. George , *J. Ann. Chem. Soc* **1973**, 95, 7287.
 24. K. N. Houk ; J. Sims ; C. R. Watts ; L. J. Luskus , *J. Ann. Chem. Soc* , **1973** , 65 , 7301.
 25. K.V. Gothelf; K. A. Jorgensen, *Chem. Rev*, **1998**, 98, 863.
 26. A. Padwa, *In Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 04, Trost B. M. Fleming. Int Eds, Pergamum Press. Oxford, **1991**.
 27. R. B. Woodward; R. Hoffman, *The Conservation of Orbitals Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim **1970**.
 28. R. Sustman, *Pure. Appl. Chem* **1974**, 40, 569.
 29. R. Sustman, *Tetrahedron Lett* **1971**, 2717.
 30. M. R. Gholami; A. H. Yangheh, *Int. J. Chem. Kinet* **2001**, 33, 118.
 31. M. P. Pekasky; W. L. Jorgenson, *Faraday Discuss* **1998**, 110, 379.
 32. R. Huisgen, *In 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol 01, A. Padwa ; Ed . Wieleg, New York, **1984**.
 33. K. B. G. Torssel, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH .Weiheim, **1988**.
 34. R. A. Firestone, *J. Chem. Soc* **1970**, A, 1570.
 35. R. A. Firestone, *J. Org. Chem* **1972**, 37, 2181.
 36. R. A. Firestone, *J. Org. Chem* **1968**, 33, 2285.
 37. A. Khorief-Nacreedine; W. Yahia; S. Bouacha; A. Djerourou, *Tetrahedron lett* **2010**, 51, 2617-2621.
 38. L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2012**, 68, 8457-8462.
 39. W. Benchouk; S. M. Mekelleche, *Journal of Molecular Structure Theo Chem* **2008**, 862, 1-6.
 40. L. R. Domingo; S. M. Mekelleche, *Tetrahedron* **2007**, 63, 4464-4471.
 41. S. Stecko, K. Pasniczek, C. Michel, A. Milet, S. Perez, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1660–1669.
 42. Tufariello, J. *J. Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 396-403
 43. Balusubramanian, N.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, 17, 23
 44. Frederichson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403]
-

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

-
45. Gearing, B. k. Ph. D. *Dissertation, Cornell University, 1995.*
 46. Hastam, E. *Shikimiv Acid Metabolism and Metabolites*, Jhon Wiley & Sons ; New York, **1993.**
 47. Chiacchio, U.; Corsano, A.; Iannazzo, D.; Rescifina, A.; Piperno, A.; Romeo, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1777-1780
 48. Chiacchio, U.; Corsano, A.; Pistarà, V.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R.; Grassi, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1206-1212
 49. Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistarà, V.; Rescifina, A.; Romeo, R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 581-587.
 50. Smith, C. J.; Holmes, A. B.; Press, N. *J. Chem. Commun.*, **2002**, 1214-1215
 51. Tufariello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**; Vol. 2, p83.
 52. Tufariello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: Interscience: New York. **1994**; pp83-188
 53. Torssel, K. B. G, *Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, **1988**
 54. S. Cicchi, M. Corsi and A. Goti, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7243.
 55. R.W. Murray and M. Singh, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2954.
 56. W. W. Zajac, J., T. R. Walters and M. G. Darey, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5856.
 57. S-I. Murahashi, T. Shiota and Y. Imada, *Org. synth*, **1991**, 70, 265.
 58. R. H. D. Barton and J. M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 2641.
 59. M, Iwamura,.; S. Futibe; Matukura, T.; Sano, M. *Chem. Lett.* **1983**, 1023.
 60. Thomas. L.F., Marc-Bowen. D., Janowick. A, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4988-4996.
 61. K. Hensley, J.M. Carney, C.A. Stewart, T. Tabafabaie, Q. Pye and R.A. Floyd, *Int. Rev. Neurobiol.*, **1999**, 40, 299.
 62. P. C. Dennis, *Advances in cycloaddition*, **1993**, Vol 3.
 63. Tufariello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* ; Padwa, A., Ed.; Wiley-
-

Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

- Interscience; New-York, **1984**; pp 83-168.
64. Balasubramanian, N.; *Org. Prep.Proced. Int.* **1985**, 17, 23.
65. P. Pfeiffer, *Annalen*, **1916**, 411, 72.
66. P. W. Grounwater, M. N. Yerges, I. Fejes, D. E. Hibbs, D. Bendell, R. J. Anderson, A. Mc Killop, T. Sharif, W. Zhanga, *ARKIVOC*, **2000**, 1, 684-697.
67. P. N. Confalone and E. M. Huie, *Org. React.* **1988**, 36, 1.
68. K. B. G. *Nitrile oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, H. Feuer. Ed., VCH Publishers, New-York, **1988**.
69. Sandler. S. R.; Karo. W. *Organic Functionnal GroupPreparation* 2nd ed, Academic press, San Diego, Vol 3, pp **1989**, 351-376.
70. Döpp, D.; Döpp, H. *In Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E14 b/ part. 2; Klamann, D.; Hagemann, H.; Eds.; Georg Thieme Verlag : Stuttgart, **1990**.
71. Cicchi, S. Corsi. M, Goti. A. *J.Org. Chem.* **1999**, 64, 7243-7245.
72. Goti. A.; Desarlo. F.; Rmani. M. *Tetrahedron Lett* **1994**, 35, 6571-6574.
73. Paquette, L. A.; Heidelbaugh, T. M. *Org. Synth.* **1996**, 73, 44 -49.
74. Cicchi, S.;Marradi, Gotti, A.; Brandi. A. *Tetrahedron Letters.* **2001**, 42, 6503-6505.
75. Hassner, A.; Singh, S.; Sharma, R.; Maurya, R. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 2317-2324.
76. Vassela, A. *Helv. Chim.Acta* **1977**, 60, 1273.
77. Huber, R.; Vassella, A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 33
78. Dondas, H.A.; Grigg, R.;Hadjisoteriou, H.;Markandu, J, Kennwell. P.; Thomton-Pett, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1119-1128.
79. Dondas, H.A.; Grigg, R.;Hadjisoteriou, H.;Markandu, J.; Thomas, W. A.; Kennwell. P. *Tetrahedron* ,**2000**, 56, 10087-10096
80. West, P. R.; Davis, G. C. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5176-5180.
81. Goti. A.; Cardona, G. Soldaini. *Org. synth*, Vol. **2005**, 81, p 204.
82. Larsen, R. D.; Reamer, R. A.; Carley, E. G. *J. Org. Chem*, **1991**. 56. 6034-6038.
83. R. S. Varma, K. P. Naicker, *Org. Lett*, **1999**, 1, 189-191.

Chapitre II

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est une approche alternative à la théorie de structure électronique, proposée pour la première fois par Fermi et Thomas en 1927. Cette théorie basée sur l'utilisation de la distribution de densité électronique, plutôt que sur fonction d'onde à plusieurs électrons [1]. La fonction d'onde électronique dépend de $3n$ variables : les x , y et z coordonnées de chaque électron. De ce fait, il est compliqué et difficile à interpréter facilement. La densité totale électronique ne dépend que de trois variables : les positions x , y et z dans l'espace, donc c'est plus simple que la fonction d'onde et offre aussi un moyen plus direct d'obtenir l'énergie moléculaire.

Cette théorie basée sur l'existence d'une fonctionnelle unique qui relie l'énergie à la densité électronique :

$$E_{ele} = f(\rho(r))$$

E_{ele} : l'énergie totale électronique.

Méthodes semi-empiriques

Les méthodes semi-empiriques modifient les calculs de Hartree-Fock en introduisant des fonctions avec des paramètres empiriques. Ces paramètres sont ajustés avec des conclusions expérimentales pour améliorer la qualité des calculs et accélérer les calculs [2]. Les Méthodes semi-empiriques tels que (CNDO, INDO, AM1, PM6...) reposent sur deux approximations principales :

- a. L'élimination des électrons du cœur du calcul.
- b. La réduction du nombre d'intégrales à deux électrons.

Modèles de réactivité chimique

La chimie est généralement la science où l'on étudie les processus de formation ou de rompre des liaisons. Ainsi, pour comprendre ces processus, il est nécessaire de connaître l'énergie nécessaire à leur création ou l'énergie à fournir par ce système. L'étude de la stabilité des molécules formées et la sélectivité des réactions chimiques permettant leur formation nécessitent toujours l'application des théories de la chimie quantique. Ainsi, ces dernières

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

offrent la possibilité d'étudier la réactivité des réactifs à l'état fondamental (molécules séparés) et la sélectivité des réactions ainsi que leurs mécanismes réactionnels. Plusieurs théories ont été découvertes pour étudier ces phénomènes chimiques, en particulier, la théorie des états de transition, théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité basés sur la DFT.

Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition est l'une des méthodes importantes dans le domaine des réactions chimiques, [3] et c'est la théorie la plus utilisée pour le calcul des vitesses de réaction. Le principe de cette théorie est basé sur le principe du complexe actif, dans lequel les réactifs avant de réagir et de devenir des produits doivent passer par un complexe actif appelé "l'état de transition" [4] (Schéma II.1). L'énergie d'activation est donnée par la relation suivante:

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs}$$

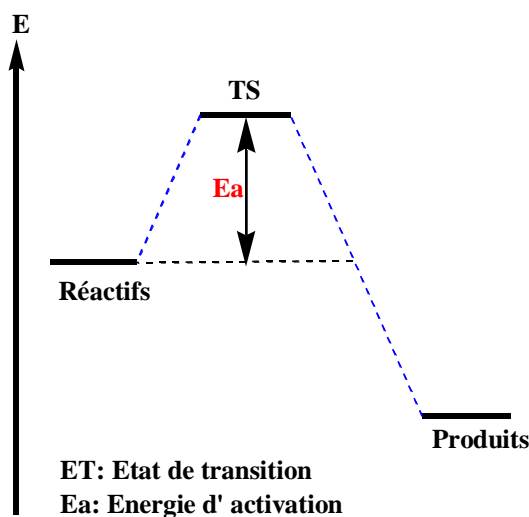


Schéma II.1 Profil énergétique de la réaction.

Cette théorie a été proposée en 1930 par Eyring et ses collaborateurs [5], dont la plus courante équation de cette théorie est [6] :

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

La constante de vitesse est écrite selon l'équation d'Arrhenius [7] :

$$K = \frac{K_B T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

K_B : La constante de Boltzman.

T : température absolue 298.15 K.

h : La constante de Planck.

R : constante des gaz parfaits 1.9872 cal K⁻¹ mol⁻¹.

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

Théorie des orbitales moléculaires frontières

La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) a été développée dans les années 1950 par F.Fukui afin d'expliquer la régiosélectivité observée dans les réactions organiques [8]. L'idée de Fukui consiste en ce que lors de la réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu à l'état de transition implique principalement, les électrons de l'orbitale moléculaires occupées les plus élevées (HOMO) du nucléophile et les orbitales moléculaires inoccupées les plus basses (LUMO) de l'électrophile.

L'énergie des orbitales moléculaires

Selon la classification de Pearson [9] les espèces dur et mou des acides de Lewis et des bases, il semble que les espèces dures sont très chargées et ont des orbitales très contractées. Contrairement aux espèces mous, elles sont faiblement chargées et ont des orbitales faiblement contractées. De plus les acides durs ont une énergie de LUMO très élevée et les bases dures un HOMO très faible.

Les coefficients des orbitales atomiques

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'approche la plus favorable est celle qui implique les charges élevées de signes opposés. Par conséquent, dans une réaction entre un nucléophile et un électrophile, l'interaction la plus favorisée est celle entre le centre le plus négatif (le site le plus chargé négativement) de le nucléophile et le centre le plus positif (le site le plus chargé positivement) de l'électrophile. Et exclue les charges élevées de même signe.

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

Si la réaction est sous contrôle de transfert de charge, selon la règle de Houk [10], c'est les coefficients des orbitales atomiques appartenant aux orbitales moléculaires frontières qui déterminent les interactions favorables. La règle indique que l'interaction la plus favorable pour une réaction contrôlée par un transfert de charge est celle impliquant, l'atome avec le plus grand coefficient dans le HOMO du nucléophile et l'atome avec le plus grand coefficient dans le LUMO de l'électrophile (Schéma II.2).

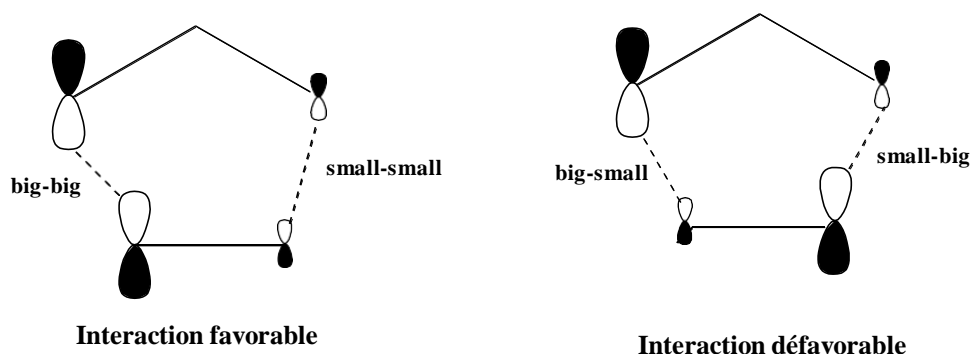


Schéma II.2 Les interactions possibles entre les centres atomiques.

Indices de réactivité basés sur DFT

En ces dernières années, d'importantes approches en chimie quantique basées sur les théorèmes de Kohn et Hohenberg sont apparues. [11] Ainsi, ce premier théorème montre que la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ détermine le nombre d'électrons N du système par la relation :

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

Au cours de son développement, il a fourni une formule base pour un certain nombre de concepts tels que, le potentiel chimique électronique μ et la dureté chimique η . [12] Les deux quantités peuvent être approchées à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ϵ_H et ϵ_L d'un électron.

Indices globaux

Potentiel chimique électronique (μ)

Parr a montré que pour tout système chimique, il existe une quantité μ , appelée potentiel chimique électronique. Le potentiel chimique électronique est associé à la possibilité

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

pour une molécule échange la densité électronique avec l'environnement [13] ; il est défini dans le DFT conceptuel comme :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \approx \frac{\varepsilon_H + \varepsilon_L}{2}$$

Où:

E : L'énergie électronique totale.

N: Le nombre d'électrons.

V(r) : Le potentiel électrostatique externe.

Dureté chimique

La dureté chimique η a été introduite par Bob Parr et Pearson [14], elle a été définie par l'expression suivante :

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial^2 N} \right) \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H$$

Électrophilicité et nucléophilicité

Un électrophile spécifique est capable d'accepter une quantité spécifique de charge tout au long de la réaction et un nucléophile est une molécule capable de donner une quantité de densité électronique [15]. Cette quantité de transfert de charge est appelée électrophilicité pour électrophile et nucléophilicité pour nucléophile.

a. Électrophilicité

Parr et ses collaborateurs ont introduit l'expression suivante pour définir l'électrophilicité [16] :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Où:

μ : est le potentiel chimique.

η : est la dureté absolue.

Elle est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge lorsque le système acquiert une charge électronique.

b. Nucléophilicité

La nucléophilicité est basée sur les énergies HOMO obtenues dans le schéma de Kohn-Sham [17], et elle est définie par :

$$N = E_{HOMO}(nuc) - E_{HOMO}(TCE)$$

Où la nucléophilicité est référée au tétracyanoéthylène "TCE" car il présente l'énergie HOMO la plus faible dans une grande série de molécules.

Indices locaux

Fonction de Fukui

La fonction de Fukui est donnée comme le changement de la fonction de densité $\rho(\mathbf{r}, N)$ de la molécule comme une conséquence du changement du nombre d'électrons. [18]

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})}$$

Une approche différente de la fonction Fukui a été proposée sur la base des charges brutes de Mulliken $q(\mathbf{r})$ d'un atome d'une molécule avec $N-1$, N et $N+1$ électron. [19]

➤ Pour un électrophile :

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N)$$

➤ Pour un nucléophile :

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1)$$

Où :

$q_k(N + 1)$: La charge de l'atome k lorsqu'il accepte un électron.

$q_k(N)$: Lorsque l'atome est électriquement neutre.

$q_k(N - 1)$: La charge de l'atome k lorsqu'il cède un électron.

Électrophilicité locale et nucléophilicité locale

Les indices locaux se sont avérés être des outils utiles dans l'étude de la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition. [20]

Électrophilicité locale

Défini par:

$$\omega_k = \omega \times f_k^+$$

Nucléophilicité locale

Défini par:

$$N_k = N \times f_k^-$$

Les fonctions de Parr

Les fonctions de Parr est un nouvel indice de réactivité locale $p(\mathbf{r})$, il est basé sur la distribution de la densité de spin du radical anion et du radical cation d'une molécule neutre. Il existe deux fonctions locales $p^-_k(\mathbf{r})$ pour les attaques nucléophiles et $p^+_k(\mathbf{r})$ pour les attaques électrophiles. [21]

Références

- [1]. Staemmler, Volker. Computational Nanoscience: Do It Yourself, **2006**, vol. 31, p. 1-18.
- [2]. Kohn, Walter. Reviews of Modern Physics, **1999**, vol. 71, no 5, p. 1253.
- [3]. Ramachandran, K.I., Deepa, Gopakumar, et Namboori, Krishnan. Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications. Springer Science & Business Media, **2008**.
- [4]. Lewars, E., et al. J. Computational chemistry, Ontario Canada, **2003**.
- [5]. Williams, Ian H. Chemical Society Reviews, **1993**, vol. 22, no 4, p. 277-283.
- [6]. Clary, David C. Science, **1998**, vol. 279, no 5358, p. 1879-1882.
- [7]. S. Arrhenius. *Z. Physik*, **1889**, 4 :228.
- [8]. Baker, Don R. Chemical Geology, **1992**, vol. 98, no 1-2, p. 11-21.
- [9]. R. G. Pearson. Hard and Soft acid and Bases. Dowden, Hutchinson and Ross Stroudenburg, PA, **1973**.
- [10]. K. N. Houk. Acc. Chem. Res, **1975**, 8: 361.
- [11]. P. Hohenberg. ; W. Kohn. Phys. Rev, **1960**, 136(B): 864,. Chapter II Quantum methods and Chemical reactivity Models 34.
- [12]. R. G. Parr. ; W. Wang. Density Theory for atoms and Molecules. University Press Oxford, **1989**.
- [13]. Parr, Robert G. Springer, Dordrecht, **1980**. p. 5-15.
- [14]. R. G. Parr. ; R. G. Pearson. J. Am. Chem. Soc, **1993**, 105: 1503.
- [15]. Walter, Michael G., Rudine, Alexander B., et Wamser, Carl C. Journal of Porphyrins and Phthalocyanines, **2010**, vol. 14, no 09, p. 759-792.
-

Méthodes quantiques et modèles de la réactivité chimique

- [16]. Chamorro, Eduardo, Chattaraj, Pratim K., et Fuentealba, Patricio. *The Journal of Physical Chemistry*, **2003**, vol. 107, no 36, p. 7068-7072.
- [17]. Domingo, Luis R., Rios-Gutierrez, Mar, et Perez, Patricia. *Rsc Advances*, **2017**, vol. 7, no 43, p. 26879-26887.
- [18]. Bultinck, Patrick, Fias, Stijn, Van Alsenoy, Christian, et al. *The Journal of chemical physics*, **2007**, vol. 127, no 3, p. 034102.
- [19]. Contreras, Renato R., Fuentealba, Patricio, Galvan, Marcelo, et al. *Chemical physics letters*, **1999**, vol. 304, no 5-6, p. 405-413.
- [20]. Contreras, Renato R., Fuentealba, Patricio, Galvan, Marcelo, et al. *Chemical physics letters*, **1999**, vol. 304, no 5-6, p. 405-413.
- [21]. Domingo, Luis R., Perez, Patricia, et Saez, José A. *Rsc Advances*, **2013**, vol. 3, no 5, p. 1486-1494.

PARTIE II :
Résultats et discussion

Chapitre III

Méthodes et techniques de calcul

Méthodes de calcul

- Les structures de tous les systèmes impliqués dans ces réactions CD-1,3 dipolaire ont été optimisées en utilisant la méthode DFT en niveau théorique B3LYP 6-31G(d,p) [1]. La nature des points stationnaires a été confirmée par le calcul de fréquence afin de faire la distinction entre les réactifs et les états de transition, qui ont une seule fréquence imaginaire zéro.
- Les valeurs des enthalpies, des entropies et des énergies libres de Gibbs dans le dichlorométhane ont été calculées avec les conditions thermodynamiques standard à 298 K et 1 atmosphère à partir des structures optimisées dans la phase gazeuse [2]. Tous les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09. [3]
- L'indice d'électrophilicité global ω [4], est donné par l'expression suivante, $\omega = (\mu^2 / 2\eta)$, avec les termes du potentiel chimique électronique μ et de la dureté chimique η . Les deux expressions peuvent être approché en termes d'énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO d'un électron, ϵ_H et ϵ_L , d'où $\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L) / 2$ et $\eta = (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectivement. [5]. L'indice de nucléophilicité (relative) N [6], basé sur les énergies de HOMO obtenus du schéma de Kohn-Sham, [7] est défini comme $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, où tétracyanoéthylène (TCE) est la référence car il présente l'énergie HOMO la plus faible d'une longue série de molécules déjà étudiées dans le cadre de réactions organiques polaires.
- Le P_k^+ électrophile et P_k^- nucléophile des fonctions de Parr [8] ont été obtenues grâce à l'analyse de la densité de spin atomique de Mulliken (ASD), de l'anion radical et du cation radical correspondants par des calculs d'énergie en un seul point sur les géométries optimisées neutres.

Procédure de calcul

La procédure de calcul a été effectuée selon le schéma suivant :

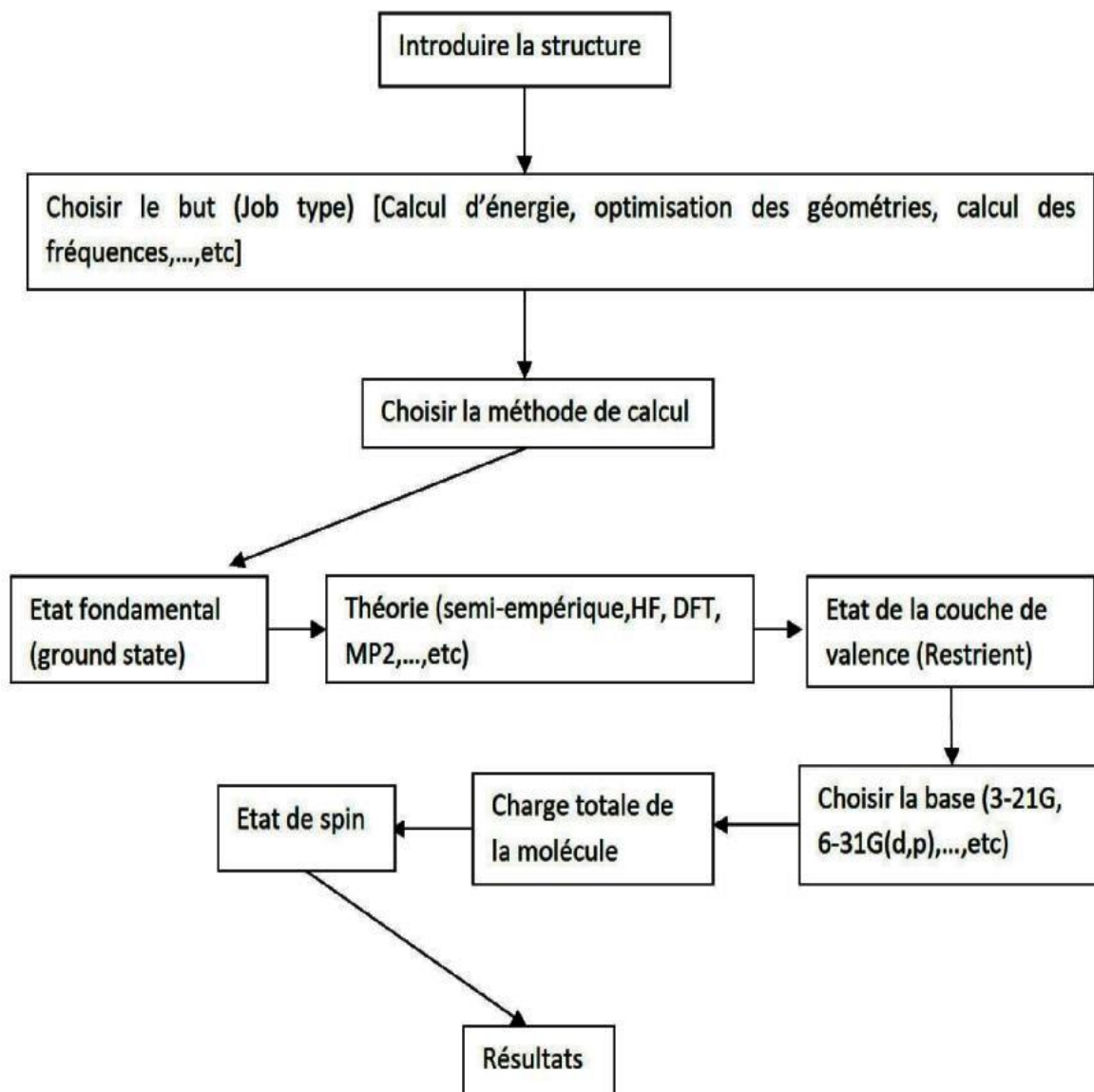


Schéma III.1 La procédure de calcul.

Quelques exemples :

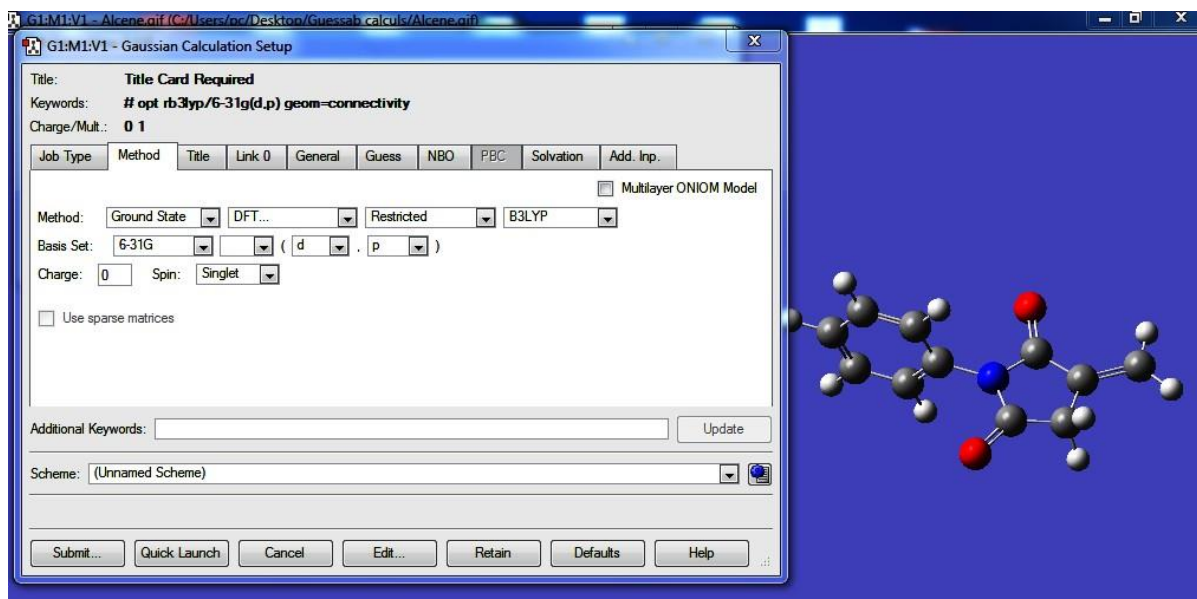


Figure III.1. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de l'alcène.

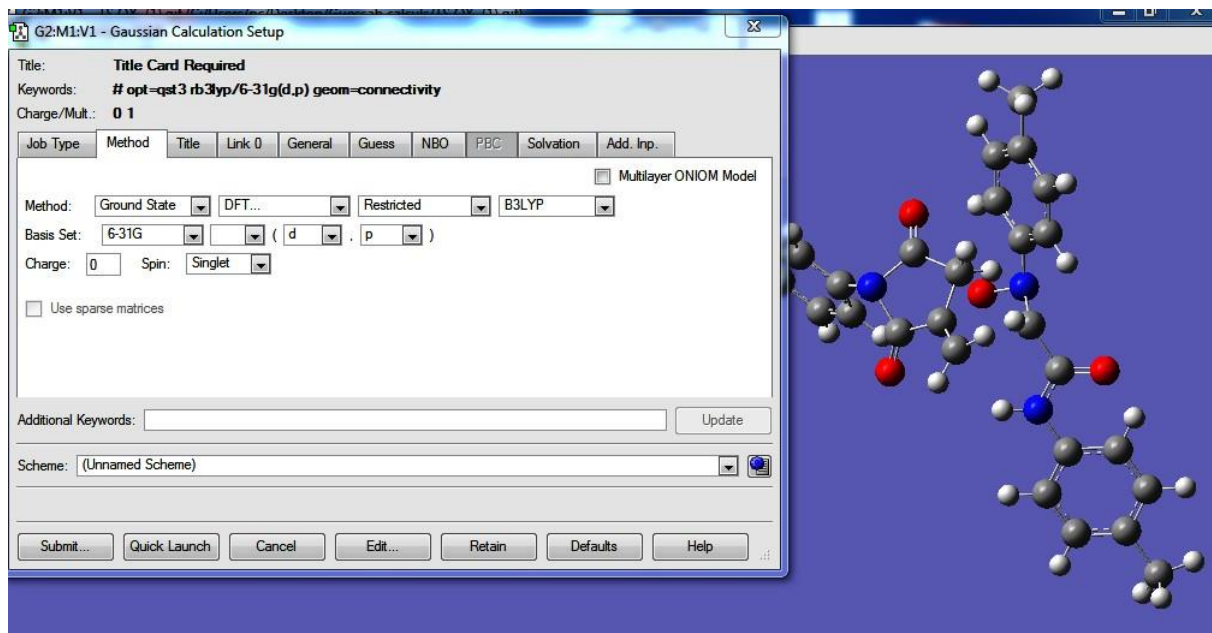


Figure III.2. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de TSON dans la phase gazeuse.

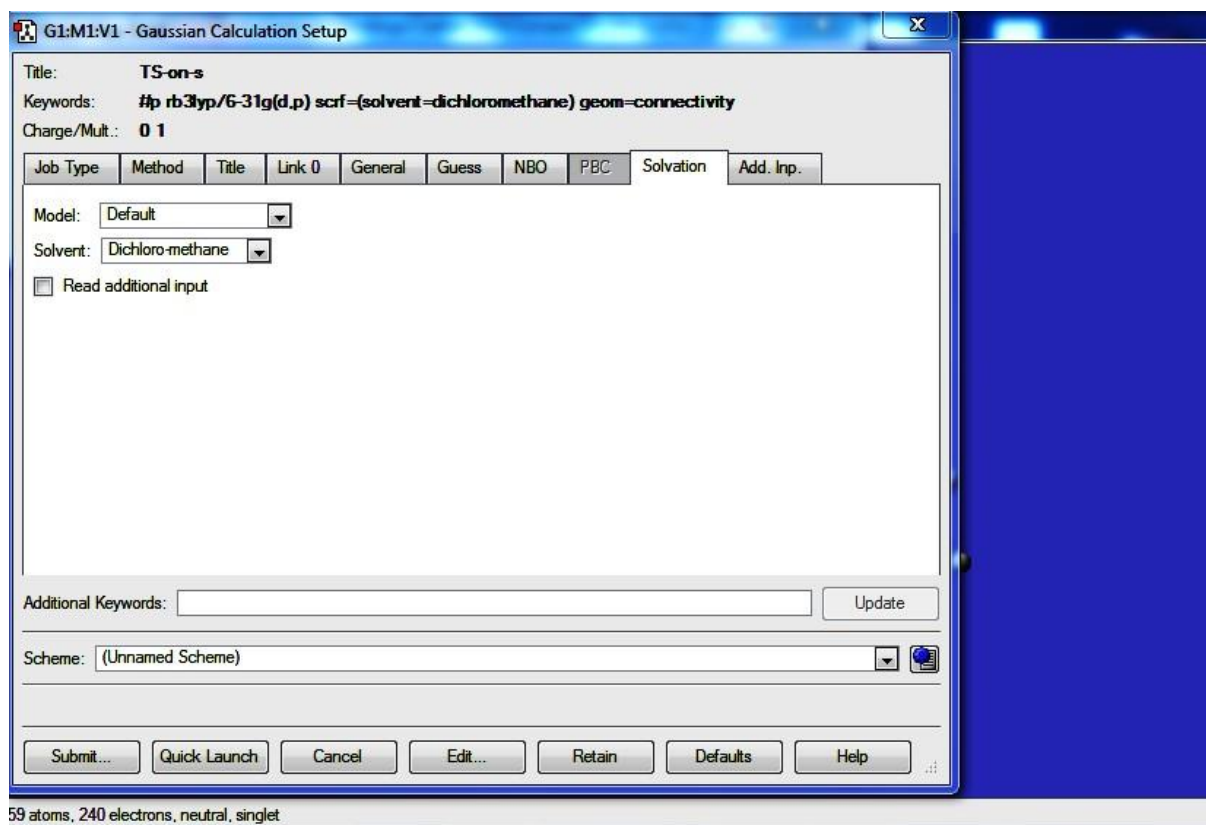


Figure III.3. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de TSON dans le solvant.

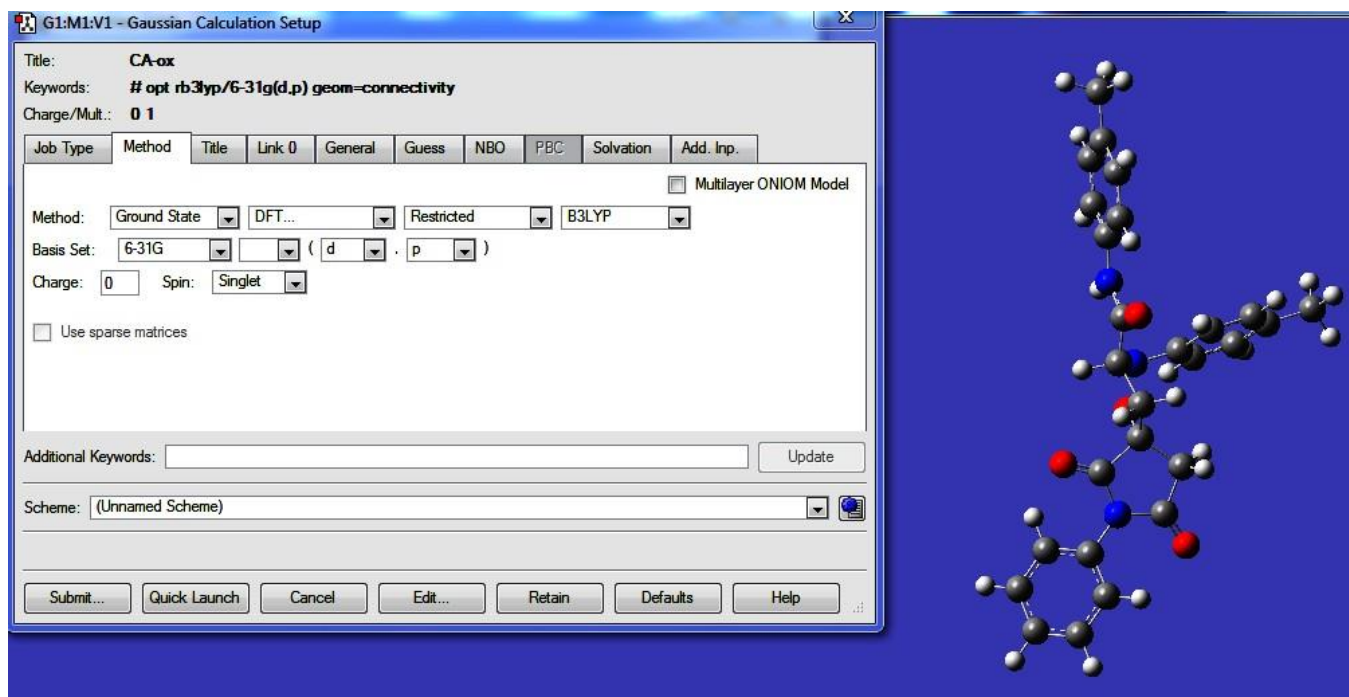


Figure III.4. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie de CAOx.

The screenshot shows the Gaussian output window for the transition state (TS) calculation. The window title is "T-TS-mx.out". The output displays energy values and thermodynamic corrections. The following table summarizes the key thermodynamic properties shown in the output:

Property	Value
Zero-point correction=	0.451490 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=	0.481016
Thermal correction to Enthalpy=	0.481960
Thermal correction to Gibbs Free Energy=	0.385071
Sum of electronic and zero-point Energies=	-1508.591189
Sum of electronic and thermal Energies=	-1508.561663
Sum of electronic and thermal Enthalpies=	-1508.560719
Sum of electronic and thermal Free Energies=	-1508.657608

	E (Thermal) KCal/Mol	CV Cal/Mol-Kelvin	S Cal/Mol-Kelvin
Total	301.842	115.867	204.023
Electronic	0.000	0.000	0.000
Translational	0.888	2.981	44.233
Rotational	0.888	2.981	37.442

Figure III.5. Capture de la fenêtre des résultats de calcul des propriétés thermodynamiques.

1817 1 low occupancy (<1.9990e) core orbital found on C 28
 1818
 1819
 1820 **Summary of Natural Population Analysis:**
 1821
 1822 Natural Population
 1823 -----
 1824 Atom No Natural Charge Core Valence Rydberg Total
 1825 -----
 1826 N 1 0.00987 1.99914 4.96695 0.02404 6.99013
 1827 C 2 -0.06261 1.99912 4.03956 0.02392 6.06261
 1828 C 3 -0.22763 1.99889 4.20865 0.02010 6.22763
 1829 C 4 -0.26938 1.99895 4.25671 0.01371 6.26938
 1830 O 5 -0.45652 1.99987 6.44250 0.01415 8.45652
 1831 C 6 0.10883 1.99889 3.87324 0.01903 5.89117
 1832 C 7 -0.23618 1.99903 4.22358 0.01357 6.23618
 1833 C 8 -0.22047 1.99904 4.20889 0.01254 6.22047
 1834 C 9 -0.02348 1.99903 4.01068 0.01376 6.02348
 1835 C 10 -0.21834 1.99904 4.20643 0.01287 6.21834
 1836 C 11 -0.24718 1.99903 4.23618 0.01198 6.24718
 1837 C 12 -0.70295 1.99939 4.69651 0.00704 6.70295
 1838 C 13 -0.55939 1.99915 4.54878 0.01146 6.55939
 1839 C 14 0.72128 1.99940 3.23839 0.04093 5.27872
 1840 N 15 -0.49350 1.99919 5.48237 0.01194 7.49350
 1841 C 16 0.69474 1.99919 3.26368 0.04240 5.30526
 1842 O 17 -0.57623 1.99978 6.55803 0.01842 8.57623
 1843 O 18 -0.57480 1.99979 6.55616 0.01885 8.57480

Figure III.6. Capture de la fenêtre des résultats de calcul de la population naturel (BO).

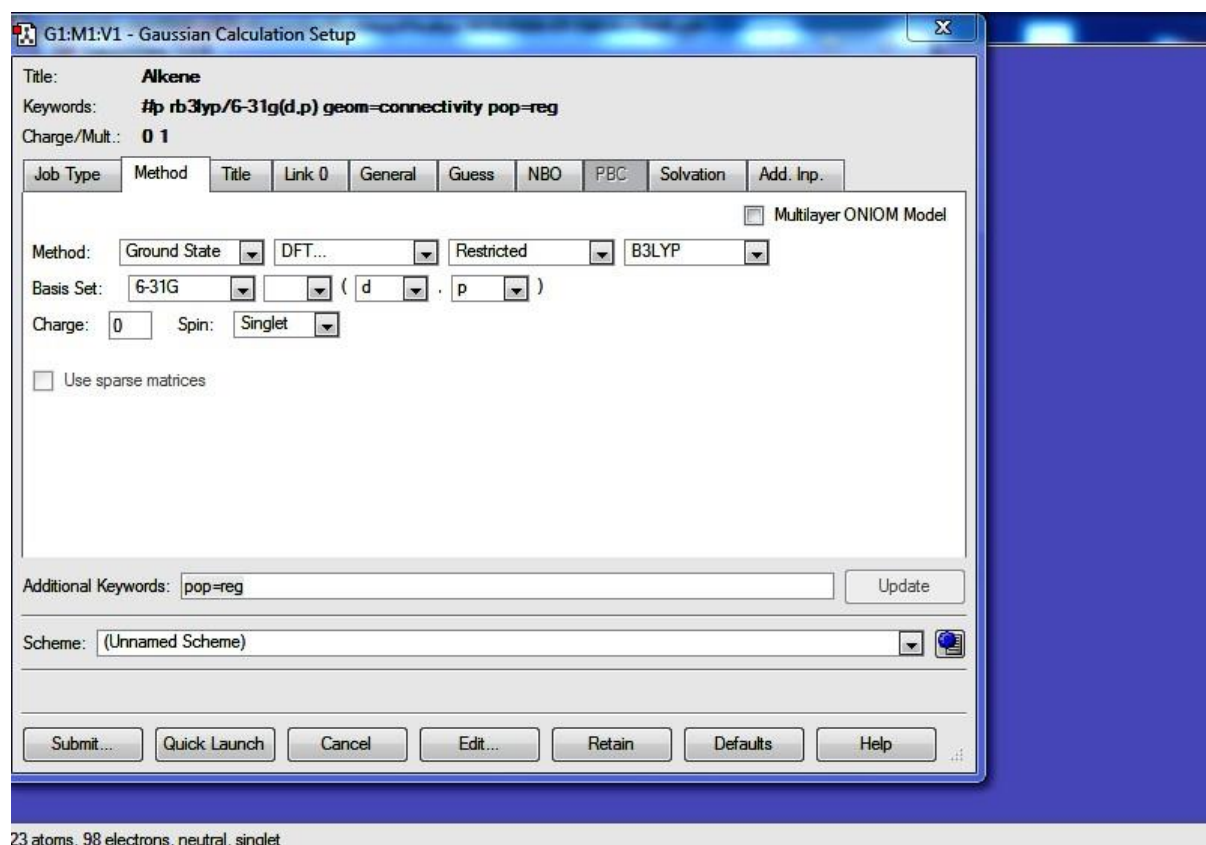
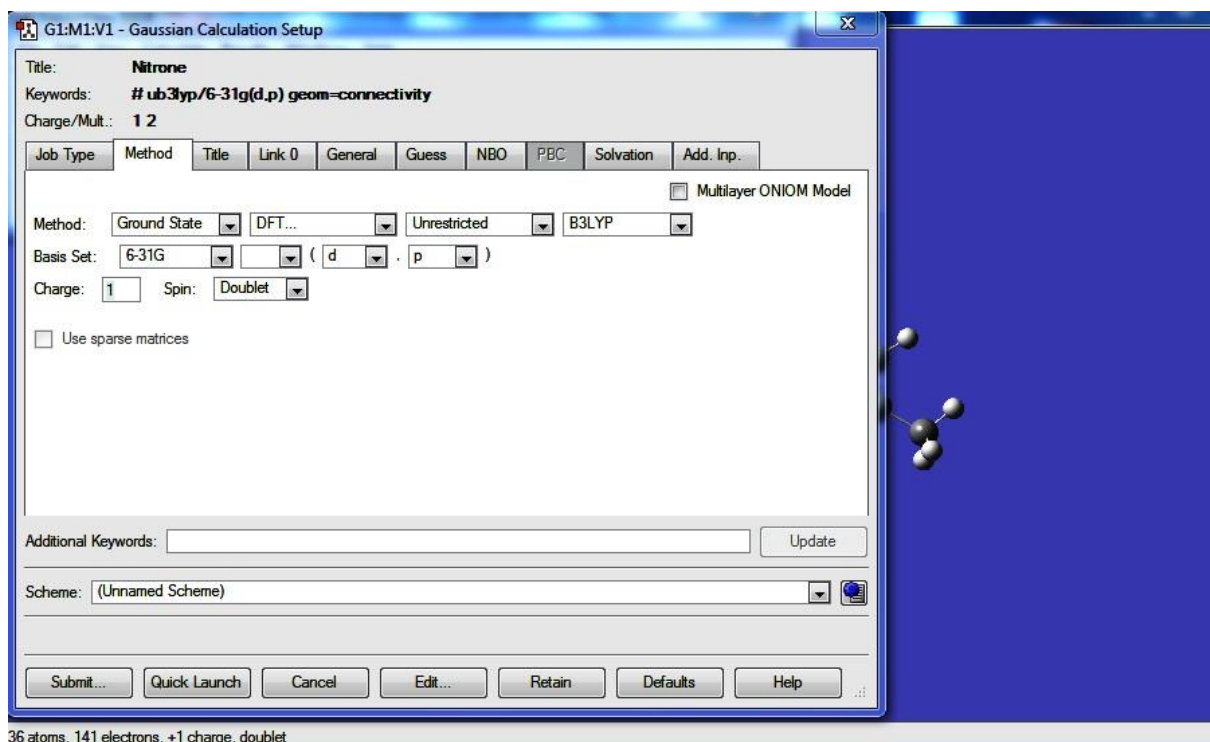


Figure III.7. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation de l'énergie des énergies d'HOMO et LUMO des réactifs.



36 atoms, 141 electrons, +1 charge, doublet

Figure III.8. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour le calcul des indices nucléophilique P_K^- et électrophilique P_K^+ et de Parr.

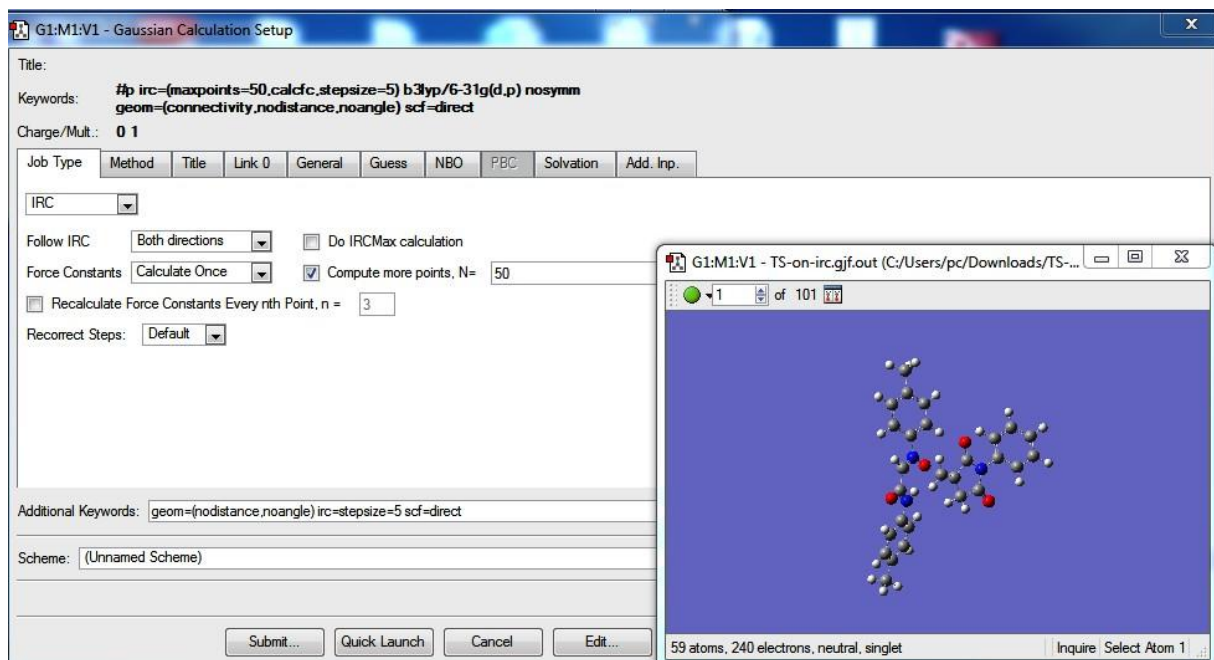


Figure III.9. Capture de la fenêtre des commandes utilisées pour l'optimisation d'IRC.

Références

- [1]. J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.*, 13, **2007**, 1173-213.
- [2]. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [3]. M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, *Gaussian 09*, Gaussian, Wallingford, CT, **2009**.
- [4]. R. G. Parr, L. V. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922.
- [5]. (a) R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512; (b) R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [6]. (a) L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Perez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615; (b).
- [7]. W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.
- [8]. (a) A. Ghomri and S. M. Mekelleche, *Mol. Phys.*, **2014**, 112, 566; (b) L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, 11, 4350; (c) L. R. Domingo and S. R. Emamian.

Chapitre IV

Résultats et discussion

Introduction

Le présent chapitre est consacré à la présentation et à la discussion des résultats de l'étude computationnelle de la réaction de CD-1,3 dipolaire de N-arylitaconimide avec la nitronne comme une voie très efficace pour la synthétiser 5-spiroisoxazolidine avec une haute régio- et stéréosélectivité (Schéma IV.1). [1]

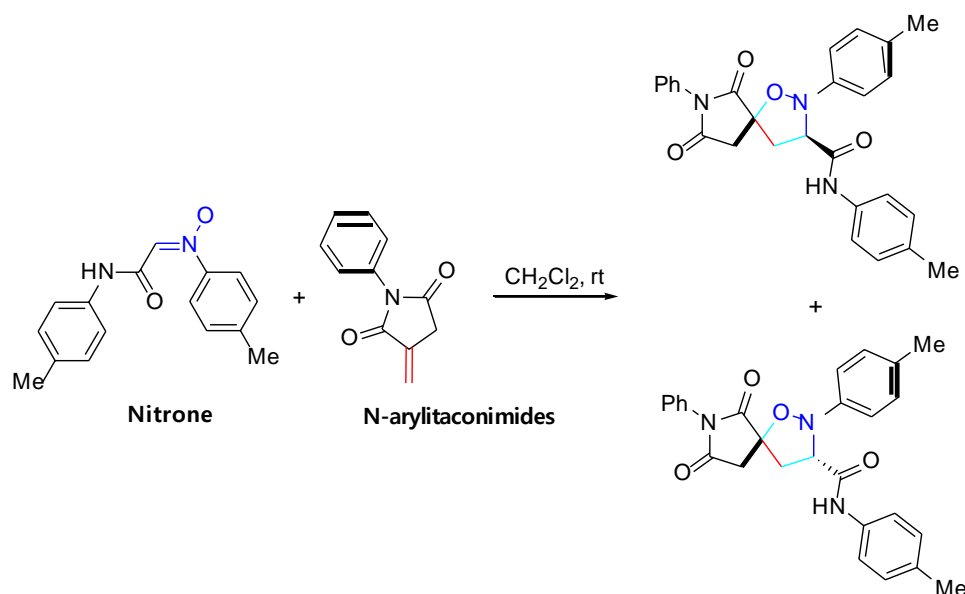


Schéma IV.1 Synthèse des 5-Spiroisoxazolidines par la réaction de CD-1,3 dipolaire entre la N-arylitaconimides et la nitronne.

Notre étude est basée sur un ensemble de théories qui se sont révélées efficaces pour interpréter et prédire les résultats expérimentaux à savoir ; la théorie de l'état de transition, théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT. Ainsi, nous étudierons la régio- et stéréosélectivité en absence et en présence du solvant, la nature du mécanisme moléculaire de cette cycloaddition est également étudiée.

Analyse de l'énergie et des géométries

La théorie des états de transition est utilisée dans les réactions de la chimie organique pour déterminer à la fois la régiosélectivité (ortho/méta) et la stéréosélectivité (endo/exo).

Cela dépend d'un principe que les réactifs passent par un état de transition où un composé actif se forme avant d'obtenir des produits. Dans ce cas, le composé cinétique est déterminé en comparant l'énergie d'activation des états de transition possibles, alors que le composé le plus stable (composé thermodynamique) est défini en comparant l'énergie entre les produits.

En raison de la géométrie asymétrique des deux réactifs, l'alcène peut réagir avec la nitroène dans deux voies possibles ortho et méta et deux approches stéréosélectives (endo/exo). Par conséquent, nous avons étudié quatre produits possibles avec quatre états de transition correspondants (Schéma IV.2).

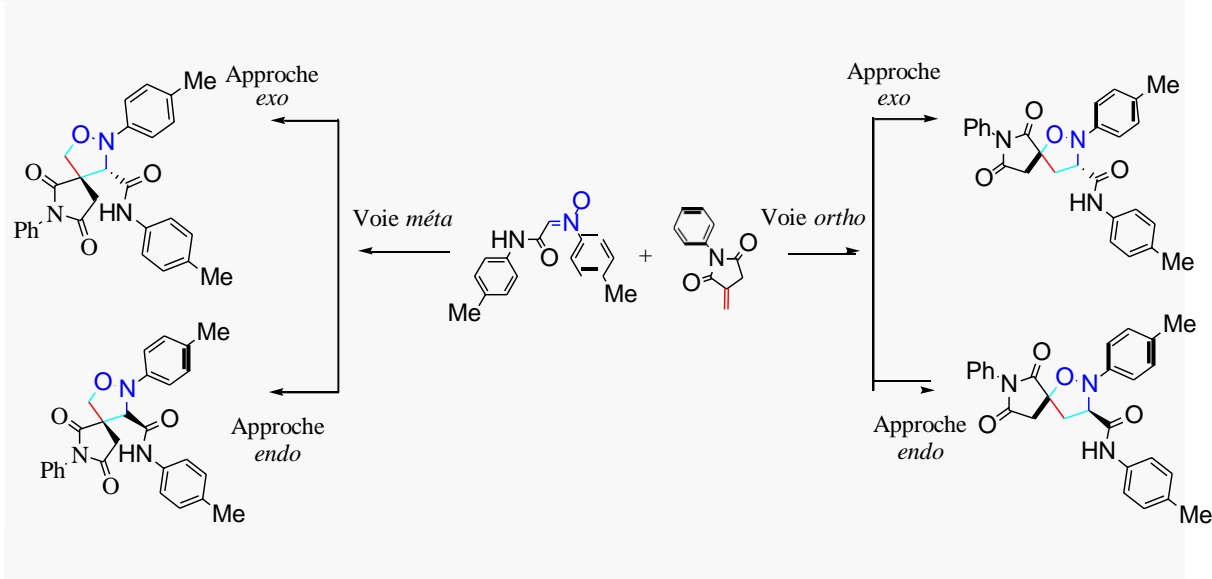


Schéma IV.2 Les voies possibles de la réaction de CD-1,3 entre la Nitroène et N-arylitaconimides.

Les structures des réactifs et des produits de cette réaction sont présentées dans les figures IV.1. et IV.2. respectivement, et aussi les structures des états de transition de cette réaction ainsi que les longueurs des nouvelles liaisons formées sont présentées dans la figure IV.3.

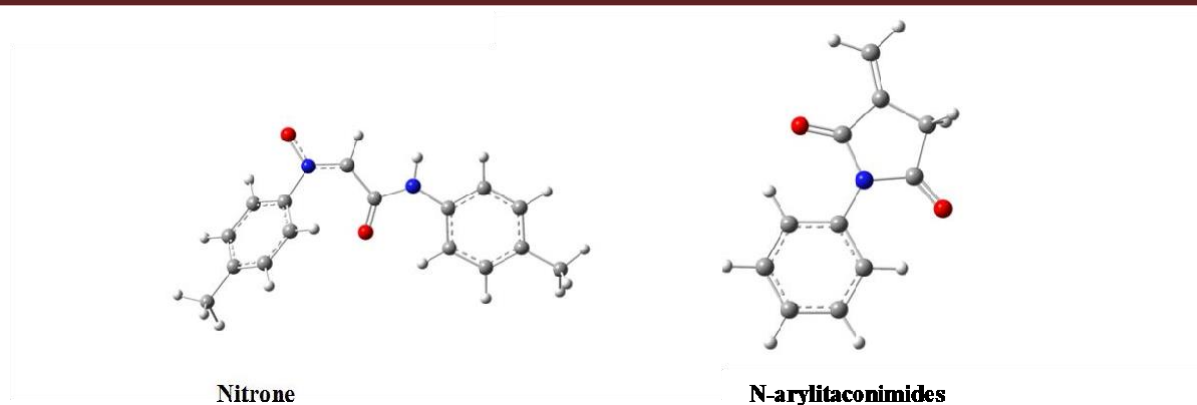


Figure IV.1. Structures des réactifs de cette réaction CD-1,3 dipolaire.

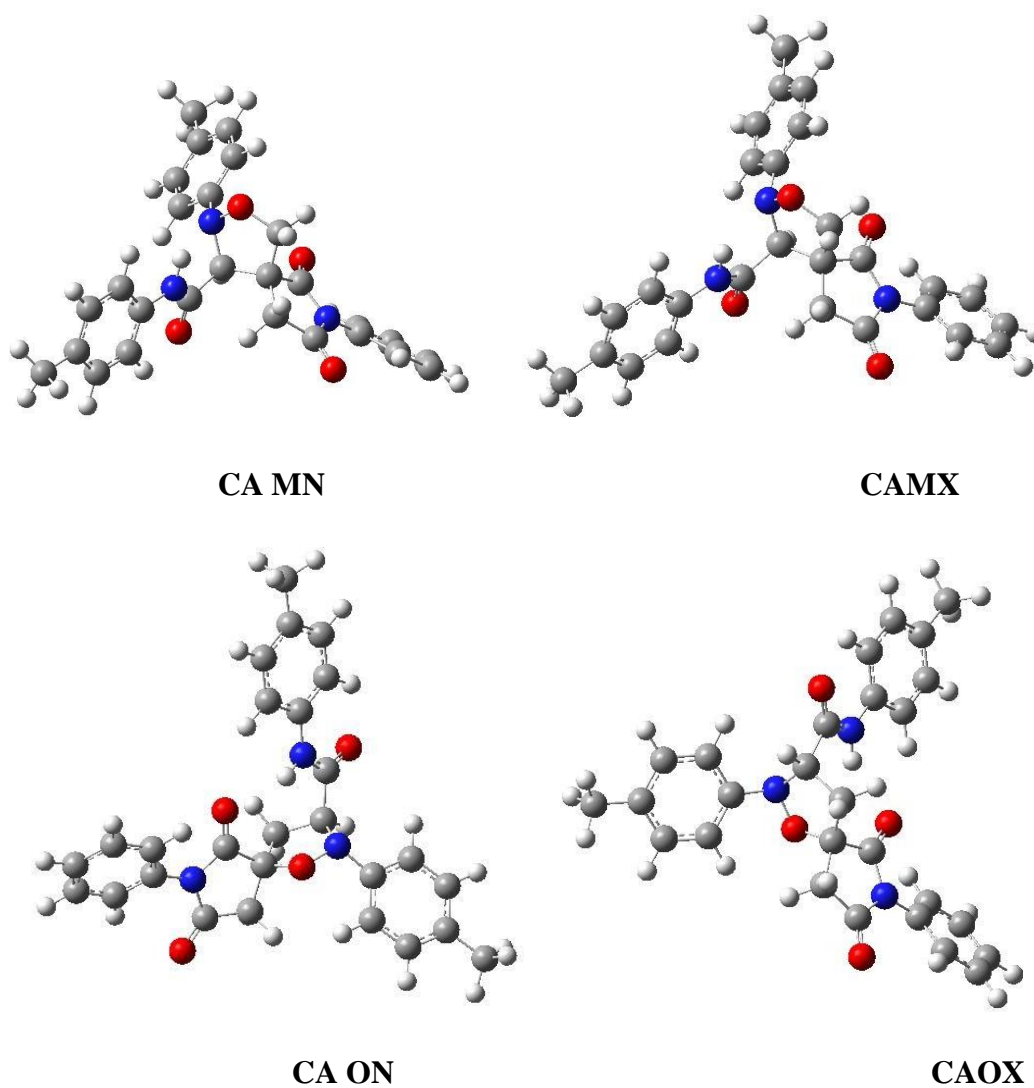
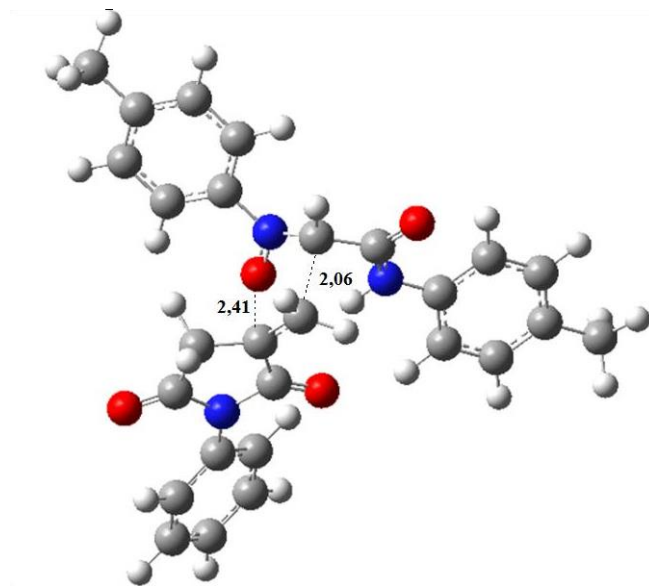
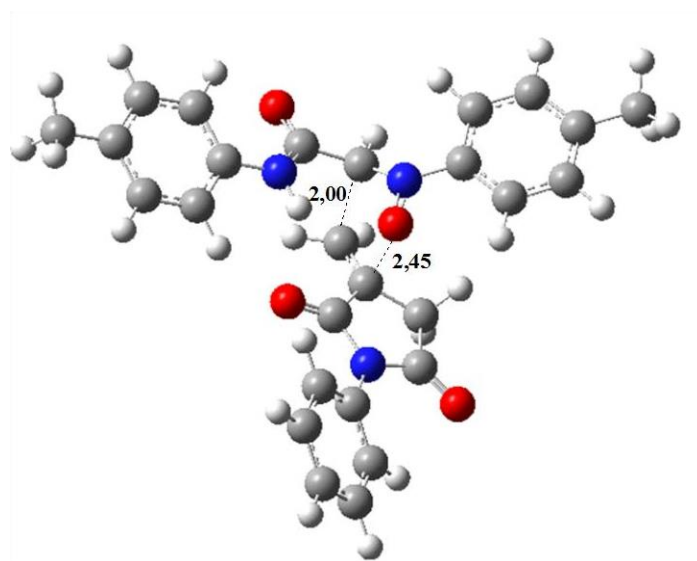


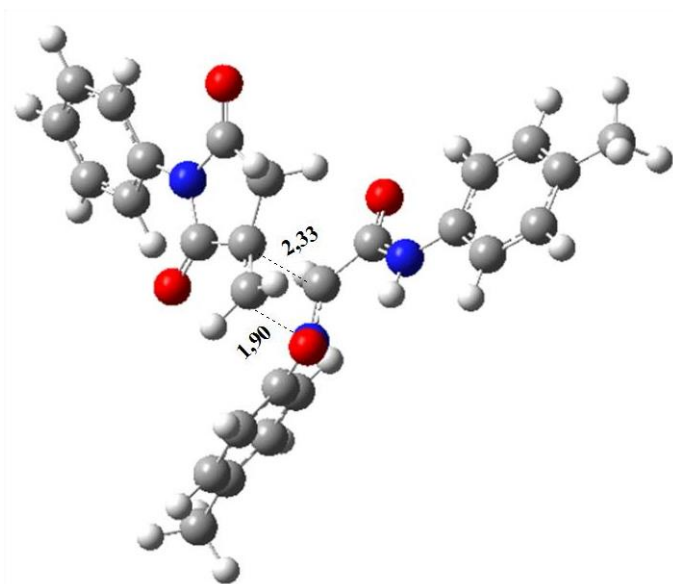
Figure IV.2. Structures des produits de cette réaction CD-1,3 dipolaire.



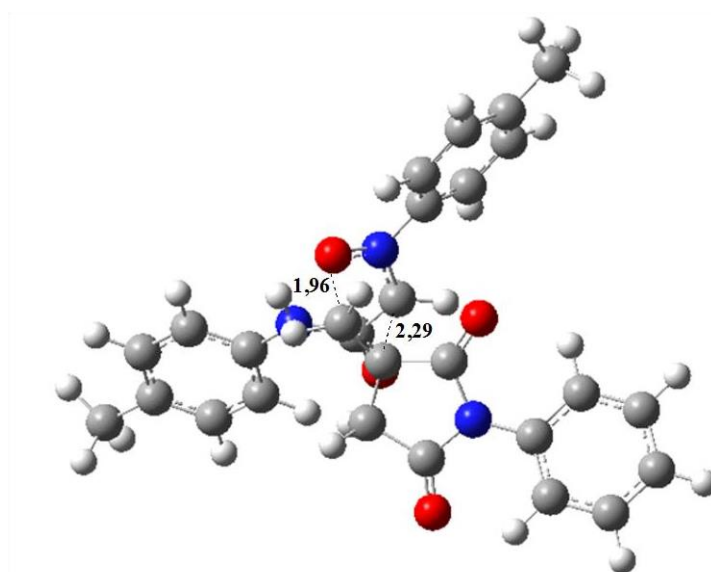
TS OX



TS ON



TS MX



TS MN

Figure IV.3. Structures des états de transition de cette réaction ainsi que les longueurs des nouvelles liaisons formées.

Réaction en phase gazeuse

L'énergie (u.a) et l'énergie relative (kcal/mol) des points stationnaires ; réactifs, produits et les états de transition de la réaction de CD-1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitrone en phase gazeuse sont recueillies dans le tableau IV.1, tandis que la courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction de CD-1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitrone en phase gazeuse est présenté dans la figure IV.4.

Tableau IV.1 Les énergies et les énergies relatives des réactifs, états de transition et produits de la réaction de CD-1,3 entre la nitrone et l'alcène.

Système	E (u.a)	ΔE (Kcal /mole)
Alcène	-629,81087385	
Nitronne	-879,26188784	
ET-m-endo	-1509,0661241	4,17
ET-m-exo	-1509,0671251	3,54
ET-o-endo	-1509,0743802	1,02
ET-o-exo	-1509,0588222	8,75
Pt-m-endo	-1509,1157135	-26,95
Pt-m-exo	-1509,1157403	-26,97
Pt-o-endo	-1509,1238384	-32,05
Pt-o-exo	-1509,1116651	-24,41

D'après les valeurs des énergies relatives rapportées dans le tableau IV.1, nous pouvons remarquer que l'énergie d'activation de l'état de transition ortho-endo TS-ON (1,02 kcal/mol), qui correspond à la formation du cycloadduit Pt-ON est inférieure à celle des autres états de transition.

Par conséquent, le Pt-ON est le produit favorisé cinétiquement, et de ce fait, c'est le cycloadduit qui sera formé plus rapidement et en grande quantité.

D'autre part, l'énergie d'activation de la deuxième approche favorable, TS-OX (8,75 kcal/mol) indique que le cycloadduit Pt-OX sera formé, mais en quantité mineure, comme observé expérimentalement.

Par conséquent, la réaction de CD-1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitroène est totalement ortho régiosélective et endo stéréosélective. Concernant les produits, on note que les énergies des produits sont inférieures à celle des réactifs, rendant compte de l'irréversibilité de la réaction, en conséquence le produit cinétique Pt-ON est le plus stable parmi les autres, ce qui indique que la réaction est uniquement sous contrôle cinétique.

La grande différence d'énergie (7,64 kcal/mol > 3) entre l'énergie d'activation de Pt-OX et celle de Pt-ON permet la formation d'un seul régioisomère qui est le Pt-ON comme observé expérimentalement.

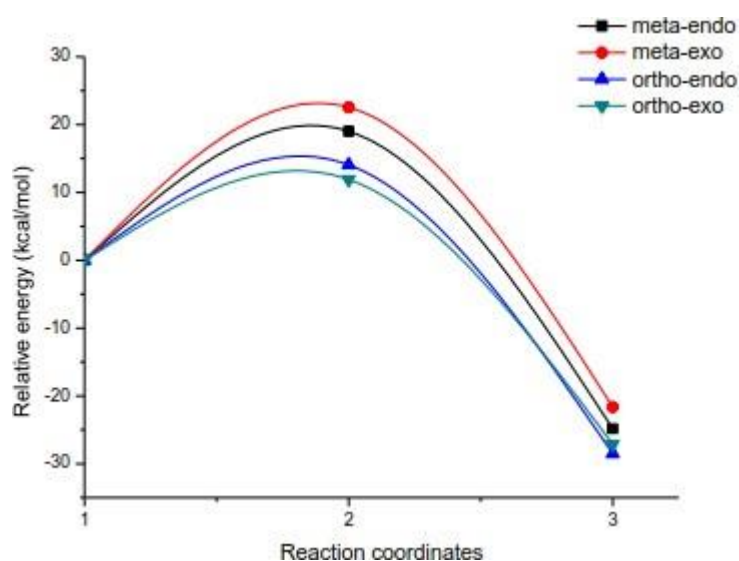


Figure IV.4. La courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction CD -1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitroène en phase gazeuse.

Réaction dans le solvant dichlorométhane

La plupart des réactions chimiques sont réalisées en solution, les effets des solvants peuvent avoir une certaine influence sur le mécanisme réactionnel et sur le choix du chemin

de la réaction, donc nous sommes obligés d'approfondir notre étude sur l'effet des interactions entre solvant et soluté.

Les valeurs énergétiques (u.a), énergie relative (kcal/mol) des réactifs, produits et états de transitions de la réaction de cycloaddition -1,3 entre l'alcène et la nitrone en présence de solvant «dichlorométhane», sont rassemblés dans le Tableau IV.2.

La courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction CD -1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitrone dans le solvant t est illustrée dans la figure IV.5.

Tableau IV.2 Valeurs énergétiques (u.a), énergie relative (kcal/mol) des réactifs, produits et états de transitions de la réaction de cycloaddition -1,3 entre l'alcène et la nitrone en présence de solvant «dichlorométhane».

Système	E (a.u)	ΔE (kcal/mol)
<u>Dichlorométhane</u>		
Alcène	-629.823074	
Nitronne	-879.27378	
ET-m-endo	-1509.08303	8.68
ET-m-exo	-1509.08269	8.89
ET-o-endo	-1509.08977	4.45
ET-o-exo	-1509.07558	13.36
Pt-m-endo	-1509.13108	-21.47
Pt-m-exo	-1509.13074	-21.26
Pt-o-endo	-1509.13821	-25.95
Pt-o-exo	-1509.12653	-18.62

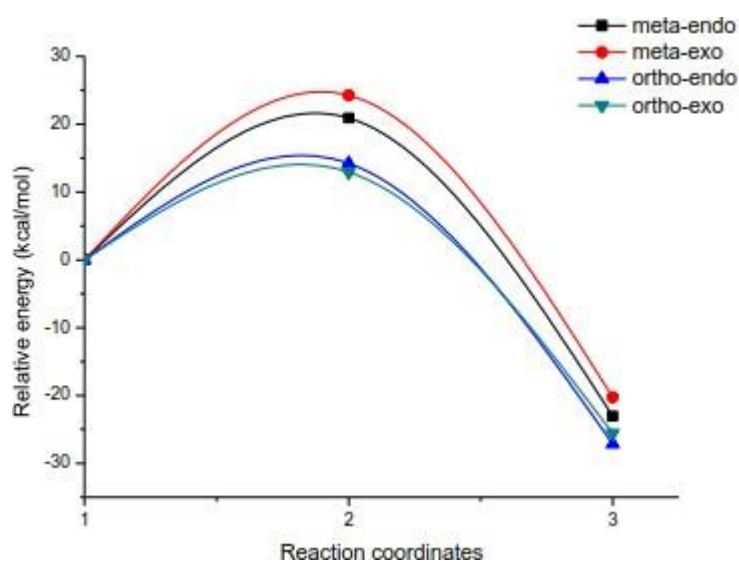


Figure IV.5. La courbe de l'énergie en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre l'alcène et la nitroène dans le solvant.

On peut remarquer d'après le tableau IV.2 que l'état de transition TS-ON (4.45 Kcal/mol) est toujours l'approche la plus stable. De plus, le changement le plus remarquable avec l'inclusion de l'effet du solvant est l'augmentation des énergies d'activation des TSs et des cycloadduits par rapport aux résultats en phase gazeuse d'environ 4 kcal/mol, et par conséquent diminue le caractère exothermique de la réaction. Ces changements des énergies d'activation et le caractère exothermique de cette réaction sont attribués à une bonne solvation des réactifs par rapport aux TSs et CAs. [2]

En conclusion, l'étude utilisant la théorie des états de transition, en phase gazeuse et en solvant de la réaction CD-1,3 dipolaire de la nitroène avec l'alcène conduit à la formation de Pt-ON comme produit cinétique et thermodynamique, l'effet du solvant ne modifie pas la régiosélectivité, mais augmente l'énergie d'activation, en conséquence diminue le caractère exothermique de la réaction.

Analyse des orbitales moléculaires frontières (OMF)

Cette méthode est utilisée en premier lieu pour déterminer les propriétés nucléophiles et électrophiles des réactifs de toute la réaction par la détermination de l'interaction favorable. Ainsi, le calcul de la différence d'énergie entre les orbitales moléculaires frontières des interactions possibles des réactifs facilite la détermination de la nature électronique des réactifs (donneur et accepteur).

Généralement, si la nitroène est un nucléophile, la réaction possède un caractère DEN et si la nitroène est un électrophile, la réaction possède un caractère DEI.

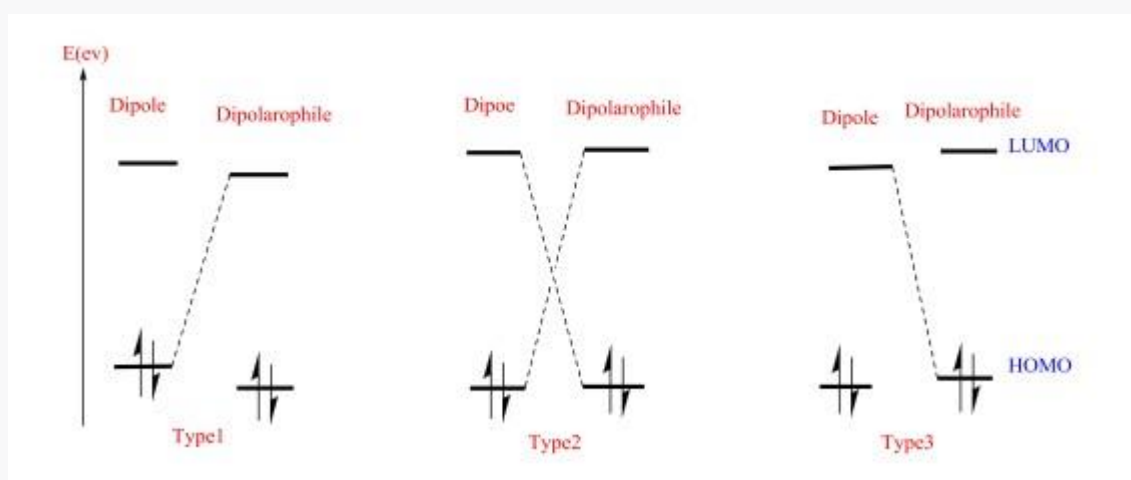


Schéma IV.3 Classification des réactions de CD-1,3 dipolaire basée sur les interactions des orbitales moléculaires frontières.

Nature électronique de la réaction

L'énergie des orbitales moléculaires frontières de l'alcène et de la nitroène sont recueillies dans le Tableau IV.3, tandis que les interactions possibles entre eux sont présentées dans le schéma IV.4.

Tableau IV.3 L'énergie des orbitales moléculaires frontières de l'alcène et de la nitroène.

Réactif	HOMO	LUMO
Nitroène	-5.74	-2.05
Alcène	-6.39	-1.80

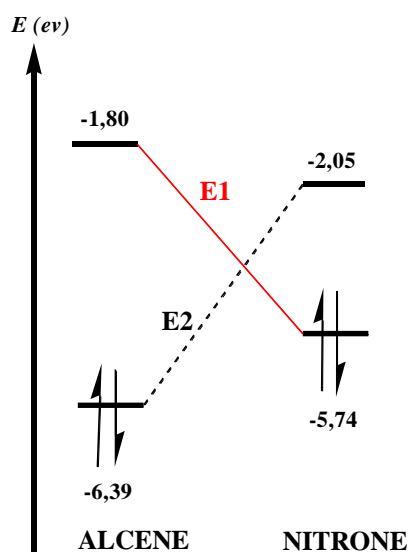


Schéma IV.4 Interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières de l'alcène et de la nitroène.

Les valeurs des énergies d'interaction ΔE_1 et ΔE_2 ont été calculées en utilisant les équations suivantes :

$$\Delta E_1 = E_{LUMO(alkene)} - E_{HOMO(nitroene)}$$

$$\Delta E_2 = E_{LUMO(nitroene)} - E_{HOMO(alkene)}$$

L'application numérique donne les valeurs suivantes :

$$\Delta E_1 = -1.80 + 5.74 = 3,94 \text{ eV}$$

$$\Delta E_2 = -2.05 + 6.39 = 4,34 \text{ eV}$$

On remarque que la valeur de ΔE_1 est inférieure à ΔE_2 . Par conséquent, lors de cette réaction, le transfert d'électrons se déroulera de la HOMO de la nitroène à LUMO de l'alcène. Ainsi, la nitroène agira comme un nucléophile, tandis que l'alcène agira comme un électrophile, compte tenu du fait que cette réaction CD-1,3 dipolaire possède un caractère DEN.

La régiosélectivité

Selon la règle de Houk [3] en général, la régiosélectivité de ces cycloadditions peut être rationalisé en termes d'interactions OMF les plus favorables entre les plus grands coefficients de dipôle et du dipolarophile.

Les coefficients atomiques des OMF de la nitrone et de l'alcène sont résumés dans le tableau IV.4. La numérotation atomique des réactifs est donnée dans le schéma IV.5.

Tableau IV.4 Coefficients atomiques des atomes réactifs dans l'alcène et dans la nitrone.

COEFFICIENTS ATOMIC		
NITRONE	O3	C1
	0,2119	0,1215
ALCENE	C5	C6
	0,4968	-0,0099

L'analyse des coefficients atomiques de la nitrone et de l'alcène indique que le coefficient atomique de l'oxygène de la nitrone **O3**=0,2119 est supérieur à celui de l'atome de carbone **C1**=0,1215. En revanche, au niveau de l'alcène, le coefficient atomique **C5**=0,4968 est supérieure à celui de l'atome de carbone **C6**= -0,0099. On se basant sur le principe de la règle de « Houk » qui indique que l'interaction la plus préférée est l'interaction grand-grand, donc, dans cette réaction CD-1,3 dipolaire, les points d'interaction les plus préférés sont entre l'atome d'oxygène **O3** de la nitrone et l'atome de carbone **C5** de l'alcène, conduisant ainsi, à la formation de l'isomère ortho, en accord avec les données expérimentales et les résultats de l'analyse des énergies des TSs.

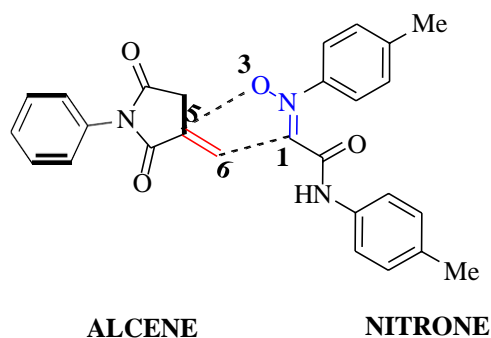


Schéma IV.5 La numérotation atomique des réactifs.

Analyse des indices de réactivité

La nature du mécanisme de cette réaction CD-1,3 dipolaire a été analysée à l'aide des indices de réactivité dérivants de la DFT. [4] Ces indices sont des outils qui ont été utilisés avec succès dans de nombreuses études concentrées sur les réactions de Diels-Alder et de CD-1,3 dipolaire, pour comprendre la réactivité des molécules à leur état fondamental. [5]

Indices globaux

Les indices de réactivité chimique globaux sont généralement utilisés pour déterminer la nature de la réaction, tandis que les locaux sont utilisés pour déterminer la régiosélectivité. Les indices de réactivité globaux de la nitroène et de l'alcène ont été calculés en utilisant les relations mentionnées dans chapitre II, et sont rassemblés dans le tableau IV.5.

Tableau IV.5 Energies des OMF et valeurs des indices globaux, en eV, de la nitroène et l'alcène.

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
Nitroène	-5.74	-2.05	-3.89	3.68	2.06	3.39
Alcène	-6.39	-1.80	-4.09	4.58	1.83	2.74

D'après les valeurs du tableau IV.5, on peut remarquer que le potentiel chimique μ de la nitroène est supérieur à celui de l'alcène, ainsi, le transfert de charge se produira de la nitroène vers l'alcène, en bon accord avec l'analyse OMF, et qui est également confirmé par le

fait que l'indice de nucléophilicité de la nitroène ($N = 3.39$ eV) est supérieur à celui d'alcène ($N = 2.74$).

Les réactions CD-1,3 à caractère polaires nécessitent la participation de bon réactif, l'un doit être un bon électrophile et l'autre doit être un bon nucléophile. En se basant sur les échelles d'électrophilicité [6] et de nucléophilicité [7], la nitroène peut être classé comme un bon nucléophile ($N = 3.39$ eV), de plus, l'indice d'électrophilicité de l'alcène est de 1,83 eV, ce qui permet de le classer comme électrophile modéré.

Par conséquent, cette réaction CD-1,3 dipolaire se déroule via un mécanisme faiblement polaire et une faible énergie d'activation, en accord avec les résultats de l'analyse des énergies des TSs.

Indices locaux

Pour prédire la régiosélectivité de ces réactions CD-1,3 dipolaire, des études récentes indiquent que le chemin réactif le plus favorable est celui qui implique l'interaction initiale entre le centre le plus électrophile du réactif électrophile et le centre le plus nucléophile du réactif nucléophile. [6]

Récemment, Domingo et ses collaborateurs [8] ont découvert une nouvelle méthode basée sur les fonctions d'électrophilicité P_K^+ et de nucléophilicité P_K^- de Parr, respectivement, et qui sont obtenues à partir des changements de la densité électronique de spin, qui se produit via le processus GEDT du nucléophile vers électrophile. Cette méthode s'est avérée être un outil puissant pour l'étude de la réactivité locale, et ainsi, déterminer la régiosélectivité expérimentale observée.

Les indices locaux calculés avec les fonctions de Parr, ainsi que la carte de la densité de spin atomique (ASD) des ions, le radical anion-1 de l'alcène et le radical cation +1 de la nitroène sont donnés dans la figure. IV.6.

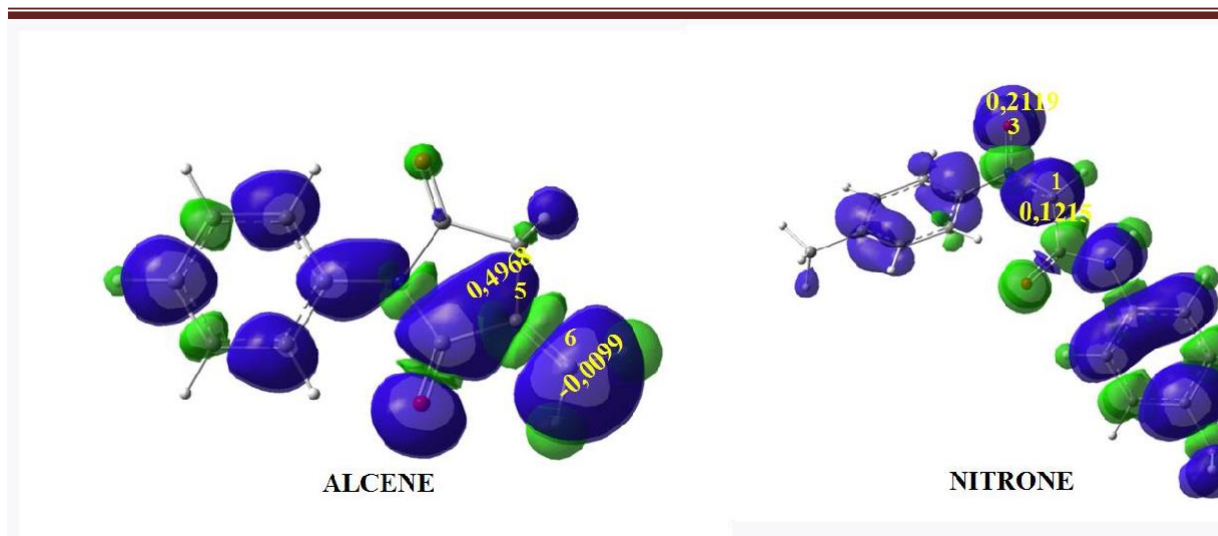


Figure IV.6. La carte de représentation de la densité de spin atomique du cation radical nitrone +1 et de l'anion radical alcène -1, avec des indices de réactivité locaux de la nitrone et de l'alcène.

D'après la figure IV.6, l'indice nucléophile local de la nitrone indique que l'atome d'oxygène **O3** (voir figure IV.6. pour la numérotation des atomes) est le centre le plus nucléophile de ce réactif, $P_{O3}=0,2119$. De plus, l'indice électrophilique local de l'alcène est principalement concentré sur l'atome de carbone **C5**, $P_{C5}=0,4968$. Par conséquent, cette réaction CD-1,3 dipolaire conduisant à la formation du cycloadduit généré à partir de l'interaction entre l'atome de carbone **C5** de l'alcène et l'atome d'oxygène **O3** de la nitrone, représente une régiosélectivité ortho, en bon accord avec les modèles théoriques précédents tels que la théorie des états de transition et OMF et les données expérimentales.

Etude thermodynamique

En chimie organique, il faut considérer les conditions expérimentales comme la pression et la température, qui peuvent avoir une certaine influence sur la sélectivité et le mécanisme de la réaction. Par conséquent, on a réalisé une étude théorique des propriétés thermodynamiques : L'enthalpie H, l'enthalpie relative ΔH , l'entropie S, l'entropie relative ΔS , l'énergie libre G et l'énergie libre relative ΔG des réactifs, des états de transition et des produits.

Tableau IV.6 Les valeurs de l'enthalpie totale et relative des réactifs, états de transition et produits.

Système	H	ΔH
Alcène	-629.636002	
Nitrone	-878.976215	
ET-m-endo	-1508.600621	7.28
ET-m-exo	-1508.560719	32.31
ET-o-endo	-1508.568092	27.69
ET-o-exo	-1508.555116	35.83
Pt-m-endo	-1508.645213	-20.70
Pt-m-exo	-1508.644865	-20.49
Pt-o-endo	-1508.652843	-25.49
Pt-o-exo	-1508.64097	-18.04

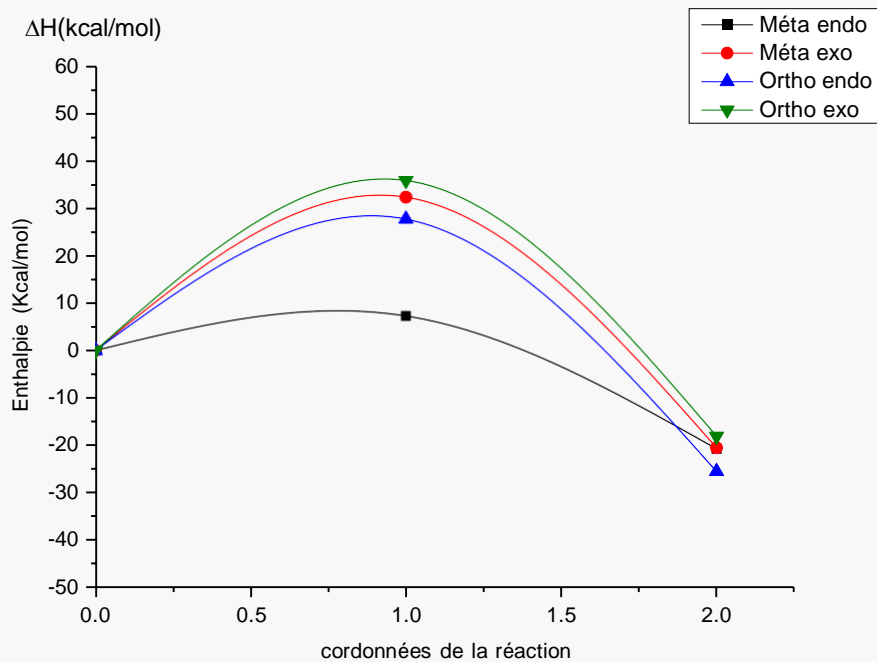


Figure IV.7. La courbe d'énergie de l'enthalpie et l'enthalpie relative en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitronne et l'alcène.

Tableau IV.7 Les valeurs de l'entropie totale et relative des réactifs, états de transition et produits de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitrone et l'alcène.

Système	S	ΔS
Alcène	103,971	
Nitronne	128,396	
ET-m-endo	212,335	-33,45
ET-m-exo	205,58	-33,36
ET-o-endo	198,913	-20,03
ET-o-exo	199,006	-26,78
Pt-m-endo	196,267	-36,1
Pt-m-exo	196,278	-36,08
Pt-o-endo	197,937	-34,43
Pt-o-exo	197,966	-34,40

Tableau IV.8 Les valeurs de l'énergie libre totale et relative des réactifs, états de transition et produits de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitrone et l'alcène.

Système	G	ΔG
Alcène	-629.68453	
Nitronne	-879.044638	
ET-m-endo	-1508.699885	18.38
ET-m-exo	-1508.657608	44.90
ET-o-endo	-1508.664558	49.82
ET-o-exo	-1508.649771	40.54
Pt-m-endo	-1508.744521	-9.63
Pt-m-exo	-1508.744583	-9.67
Pt-o-endo	-1508.753212	-15.09
Pt-o-exo	-1508.741057	-7.46

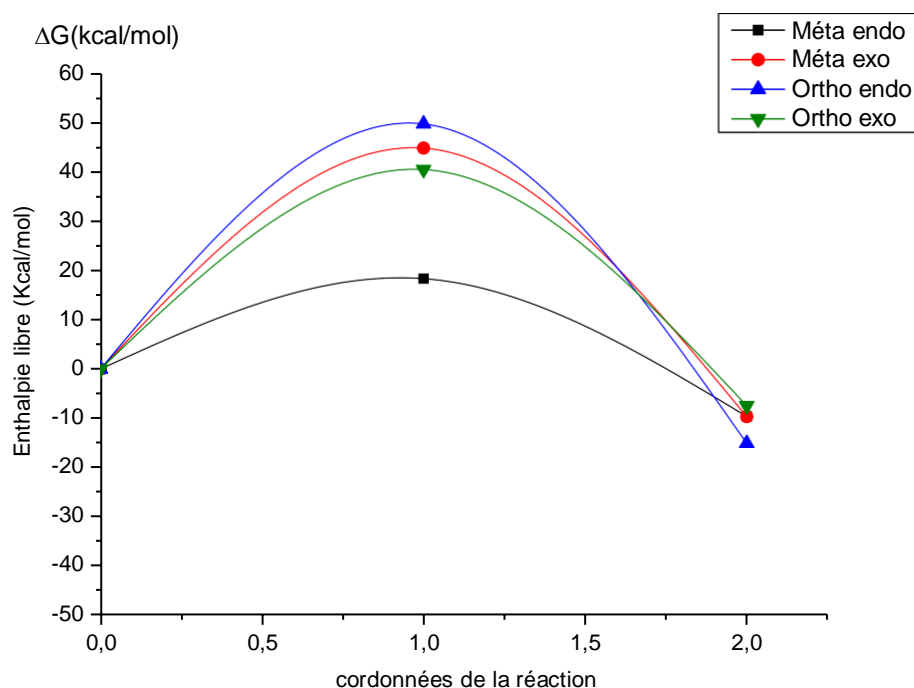


Figure IV.8. La courbe d'énergie libre totale et relative en termes de coordonnées de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène.

D'après les valeurs rapportées dans le tableau IV.6, nous pouvons remarquer que l'ajout de l'énergie thermique à l'énergie électronique conduit à l'augmentation considérable des valeurs d'enthalpie, tandis que le cycloadduit Pt-O-N est toujours le produit favorisé cinétiquement ($E_a = 1,02$ kcal/mol).

De plus, le signe négatif des valeurs d'enthalpie relative des produits indique que cette réaction CD-1,3 dipolaire a un caractère exothermique.

D'autre part, d'après le tableau IV.7, les valeurs négatives de l'entropie relative indiquent que cette réaction CD-1,3 dipolaire a une forte contribution entropique, qui est essentiellement due au caractère bi-moléculaire de cette réaction, et ainsi un encombrement stérique sera développé.

L'ajout de la contribution entropique $T.\Delta S$ aux valeurs d'enthalpie relative ΔH augmente les valeurs de l'énergie libre relatives ΔG d'environ 11 kcal/mol.

Cette grande valeur d'augmentation est en raison du caractère bi-moléculaire de cette réaction, et qui se voit clairement dans les valeurs élevées de l'entropie relative, qui sont -33,45, -33,36, -20,03 et -26,78 kcal/mol, pour ET-m-endo, ET-m-exo, ET-o-endo, ET-o-exo, respectivement.

Les énergies de Gibbs révèlent que le cycloadduit Pt-ON est le produit favorisé cinétiquement et thermodynamiquement également ($\Delta G = -15,09$ kcal/mol).

Nature du mécanisme moléculaire

Synchronicité de la formation des nouvelles liaisons

La nature du mécanisme moléculaire de cette réaction est prédite au moyen de la comparaison entre les longueurs des nouvelles liaisons formées à l'état de transition. La relation $\Delta r = (dc-c-dc-o)$ a été utilisée pour déterminer la synchronicité de la formation des nouvelles liaisons.

Le tableau IV.9 regroupe les valeurs de Δr et le transfert de charge (TC) des quatre états de transitions.

Tableau IV.9 Valeurs de Δr (Å) et TC des TS_S de la réaction entre la nitroène et l'alcène.

Etat de transition	Δr (Å)	TC (e)
ET-o-exo	0,35	-0,027
ET-o-endo	0,44	-0,033
ET-m-exo	0,10	-0,011
ET-m-endo	0,08	-0,005

A partir d'une comparaison entre les longueurs des nouvelles liaisons en cours de formation aux états de transition, on remarque que ces voies réactives s'effectuent via un mécanisme asynchrone, où, le chemin réactif ortho est le plus asynchrone. De plus, dans l'approche la plus favorisée (ortho-endo), la formation de la nouvelle liaison **C4-O5** ($d=2,45$ Å) est plus avancée que la nouvelle liaison **C3-C2** ($d=2,00$ Å).

Pour approfondir l'étude de la synchronicité du mécanisme on a réalisée l'analyse des indices de liaisons de Wiberg [9].

Les valeurs de l'ordre de liaison (BO) des TSs indiquent que la progression de la formation de nouvelles liaisons C–C et O–C est de **43%** et **21%** à TSox, **46%** et **19%** à TSox, **0,28 %** et **2,76%** à TSmx et **0,32%** et **2,70%** à TSmn respectivement. Ces valeurs indiquent que le mécanisme est asynchrone dans toutes les voies réactionnelles, notant que la formation de la nouvelle liaison C–C est plus avancée que celle de la liaison C–O dans les voies ortho.

IV.11.2. Transfert de charge électronique global

La nature électronique de la réaction a également été évaluée par le calcul de la GEDT [10], les valeurs de TC sont évaluées selon la charge résiduelle sur dipolarophile, au niveau des TSs associés aux quatre voies réactives. Les valeurs calculées sont 0.033e, 0.027e, 0.005e, 0,011e aux TSox, TSox, TSmn, TSmx respectivement.

Ces valeurs indiquent que le transfert de charge est faible dans tous les états de transition, par conséquent, le mécanisme est concerté. Le signe négatif de ces valeurs indique que le transfert de charge aura lieu de la nitroène vers l'alcène. On déduit, que la nitroène se comporte comme un nucléophile et l'alcène agira comme un électrophile.

Par conséquent, cette réaction possède un faible caractère polaire, en accord avec l'analyse des indices de réactivité globale précédent.

IV.11.3. IRC

L'analyse à travers les chemins de l'IRC, qui relie les TSs à leurs deux minimums (réactifs et produits), indique que cette réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène se déroule selon un mécanisme concerté, en une seule étape.

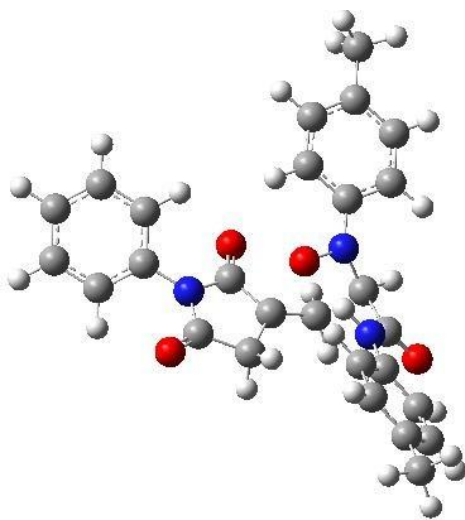


Figure IV.9. Structure de l'IRC de TSON de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitrone et l'alcène.

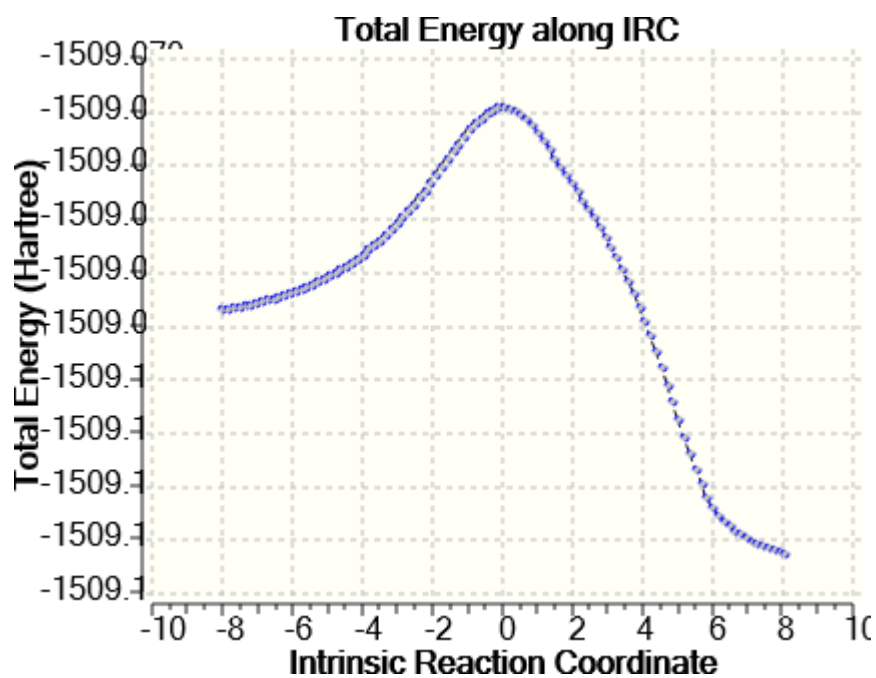


Figure IV.10. L'allure de la courbe IRC de TSON de la réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitrone et l'alcène.

Références

- [1]. P.S. Teterina; M.M. Efremova ; E.V. Sirotkina ; A.S. Novikov ; O.V. Khoroshilova ; A.P. Molchanov, *Tetrahedron Letters*, **2019**, 60 , 151063
- [2]. W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell, and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem*, **2011**.24, 611
- [3]. Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361.
- [4]. a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793 b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules*, **2016**, 21, 748.
- [5]. a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417, b) P. Pérez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3117.
- [6]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. P_erez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417.
- [7]. P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. P_erez, *J. Mol. Struct. Theochemt*, **2008**, 865, 68.
- [8]. L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Saez, *RSC Adv.* **2013**, 3, 1486.
- [9]. Wiberg KB, *Tetrahedron.* **1968**, 24:1083.
- [10]. L.R. Domingo and S.R. Emamian, *Tetrahedron*, **2014**,70, 1267.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons effectué une étude computationnelle qui a fourni une analyse de plusieurs propriétés moléculaires de la nitroène et l'alcène impliqués dans cette réaction par la méthode DFT au niveau théorique B3LYP avec la base 6-31G (d,p). Cette méthode utilisée est tout à fait satisfaisant dans la prédiction de la réactivité chimique des molécules étudiées. Les principales conclusions qui peuvent être extraites à partir de nos résultats sont les suivantes :

- La comparaison entre les énergies d'activation des TSs obtenues indique que cette réaction CD-1,3 dipolaire est caractérisée par une ortho-régiosélectivité et endo-stéréosélectivité totale, comme observé expérimentalement.
- L'inclusion des effets de solvant ne modifie pas la régiosélectivité ortho conclu dans l'étude en phase gazeuse, mais augmente légèrement l'énergie d'activation et diminue le caractère exothermique de cette réaction CD-1,3 dipolaire, en raison de la plus grande solvation des réactifs par rapport aux états de transition et les cycloadduits.
- L'analyse par la théorie OMF et les indices de réactivité basés sur la DFT conceptuelle à l'état fondamental, des réactifs impliqués dans la réaction CD-1,3 dipolaire indique que la nitroène agira comme un bon nucléophile, tandis que l'alcène agira comme un électrophile modéré, par conséquent, cette réaction CD-1,3 dipolaire se déroule via un mécanisme faiblement polaire, avec une faible énergie d'activation. Compte tenu du fait que cette réaction CD-1,3 dipolaire possède un caractère DEN.
- L'analyse des indices de réactivité locaux basés sur la méthode des fonctions de *Parr* prédit correctement la régiosélectivité ortho observées expérimentalement.
- Une analyse des enthalpies relatives des TS impliqués dans cette réaction CD-1,3 révèle que l'inclusion de la correction thermique et la contribution entropique à l'énergie électronique ne modifient pas la régiosélectivité ortho. le signe négatif des valeurs d'enthalpie relative des produits indique que cette réaction CD-1,3 dipolaire a un caractère exothermique. Les valeurs de l'énergie libre des produits révèlent que le cycloadduit Pt-ON est le produit favorisé cinétiquement et thermodynamiquement.
- Le calcul de la GEDT indique que le transfert de charge est faible dans tous les chemins réactionnels, par conséquent, cette réaction possède un faible caractère polaire, en accord avec l'analyse des indices de réactivité globale précédent.

Conclusion Générale

- L'analyse à travers les chemins de l'IRC, qui relie les TS_s à leurs deux minimums (réactifs et produits), indique que cette réaction CD-1,3 dipolaire entre la nitroène et l'alcène se déroule selon un mécanisme concerté, en une seule étape.

المخلص :

في الجزء الأول من هذه المذكرة ، تمنا بوصف لطرق تحضير الإيزوكسازوليدين ، بما في ذلك تفاعل الإضافة الحلزونية 1.3 ثنائي القطب بين النيترونات والألكينات. كما تم وصف طرق الكيمياء الكمومية ونماذج التفاعل الكيمياء المستخدمة لتحديد آلية وانتقالية التفاعل المدروس.

في الجزء الثاني ، أجرينا دراسة حسابية لتفاعل الإضافة الحلزونية 1.3 ثنائي القطب للألكين مع النيترون في وجود وغياب المذيب باستخدام طريقة DFT على المستوى النظري B3LYP مع القاعدة 6-31G (d,p) . أظهر تحليل نتائج الدراسة باستخدام نظرية الحالات الانتقالية أن هذا التفاعل يحدث ونا آليا غير متزامنة وبقطبية ضعيفة، مع تفضيل حركيا للمسار التفاعلي ortho. يشير التحليل باستخدام نظرية المدارية الجزيئية ومؤشرات التفاعل إلى أن النيترون يتفاعل كنيتروكلينونيل بينما الألكين كالكترولونيل. يؤكد تحليل المعاملات الذرية ومؤشرات التفاعل الموضوعية على انتقالية المسار التفاعلي ortho لهذا التفاعل. أظهرت دراسة الخصائص الديناميكية الحرارية أن إضافة الشروط التجريبية في الحساب تزيد من قيمة الطاقة الحرة بسبب الطابع الجزيئي الثنائي لهذه التفاعلات. نتائج الدراسة المتحصل عليها على توافق مع النتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية: الإضافة الحلزونية 1,3 ثنائي قطب، إيزوكسازوليدين، نيترون، الانتقالية الموضوعية ، آلية التفاعل، حساب DFT

Résumé :

Dans la première partie de ce mémoire, on a décrit les méthodes de préparation des isoxazolidines y compris la réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire entre les nitrones et les alcènes. On a également décrit les méthodes quantiques et les modèles de réactivité chimique utilisée pour rationaliser le mécanisme et la sélectivité de la réaction étudiée.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé une étude computationnelle de la réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire de l'alcène avec la nitrone en présence et en absence du solvant à l'aide de la méthode DFT au niveau théorique B3LYP avec la base 6-31G (d,p). L'analyse des résultats de l'étude par la théorie des états de transition a montré que cette réaction se déroule selon un mécanisme asynchrone, favorisant cinétiquement la voie ortho. L'analyse utilisant la théorie des orbitales moléculaires et les indices de réactivité indique que la nitrone réagit comme un nucléophile et l'alcène comme un électrophile. L'analyse des coefficients atomiques et des indices de réactivité locaux confirme la régiosélectivité ortho pour cette réaction. L'étude des propriétés thermodynamiques a montré que l'ajout des conditions expérimentales dans le calcul augmente les valeurs de l'énergie libre à cause du caractère bimoléculaire de ces réactions. Les résultats obtenus sont en accord avec les résultats expérimentaux.

Mots clé : Cycloaddition dipolaire-1,3, Isoxazolidines, Nitron, Régiosélectivité, Mécanisme, Calcul DFT.

Abstract:

In the first part of this memoir, methods for the preparation of isoxazolidines were described, including the dipolar 1,3-cycloaddition reaction between nitrones and alkenes. Also described are quantum methods and chemical reactivity models used to rationalize the mechanism and selectivity of the reaction studied.

In the second part, we carried out a computational study of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of alkene with nitron in the presence and absence of the solvent using the DFT method at the theoretical level B3LYP with the base 6-31G (d,p). The analysis of the results of the study by the theory of transition states showed that this reaction takes place according to an asynchronous mechanism, kinetically favoring the ortho pathway. Analysis using molecular orbital theory and reactivity indices indicates that nitron reacts as a nucleophile and alkene as an electrophile. Analysis of atomic coefficients and local reactivity indices confirms the ortho regioselectivity for this reaction. The study of the thermodynamic properties showed that the addition of the experimental conditions in the calculation increases the values of the free energy because of the bi-molecular character of these reactions. The results obtained are in agreement with the experimental results.

Keywords: 1, 3 Dipolar cycloaddition, Isoxazolidines, Nitron, Regioselectivity, Mechanism, DFT calculation.