



UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR (ANNABA)
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ET BIOCATALYSE ORGANIQUE

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN SCIENCES

Option
CHIMIE ORGANIQUE
Par

Mme Djamilia HELLEL

Synthèse asymétrique de molécules biologiquement actives et étude théorique du mécanisme et de la sélectivité

Soutenue le .././2017

COMPOSITION DU JURY

Mr. Messaoud LIACHA	Président	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Directeur de thèse	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE	Co-directeur de thèse	MC "A"	ENSET de Skikda
Mr. Sidi Mohamed MEKELLECHE	Examineur	Professeur	Université de Tlemcen
Mr. Fayçal DJAZI	Examineur	Professeur	Université de Skikda
Mr. Salah-Eddine DJILANI	Examineur	Professeur	Université d'Annaba

Synthèse asymétrique de molécules biologiquement
actives et étude théorique du mécanisme et de la
sélectivité

Mme Djamila HELLEL

© *date d'édition 24 novembre 2017*

24 novembre 2017

Remerciement

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO) à l'Université Badji Mokhtar Annaba-Algérie, et le laboratoire d'Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés (AM₂N) à l'Ecole Normale Supérieure de Chimie Montpellier-France ENSCM.

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la force et la foi et de m'avoir permis d'arriver à ce stade

Mes plus vifs remerciements s'adressent au Monsieur *DJEROUROU Abdelhafid* qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant ces années. Je le remercie tout particulièrement pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer au cours de longues discussions qui ont été toujours fructueuses. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique.

Tous mes remerciements vont ensuite à Monsieur *KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek* qui a co-dirigé cette thèse. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, ce qui m'a permis d'entrer dans le monde de la chimie théorique. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta patience, pour ta grande disponibilité, pour tes encouragements et pour tes conseils avisés. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés.

Je remercie Monsieur *LIACHA Messaoud* Professeur à l'université Badji-Mokhtar Annaba, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

Je remercie également monsieur *DJILANI Salah-Eddine* Professeurs à l'université Badji-Mokhtar Annaba, qui me fait l'honneur d'examiner ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie vivement monsieur *DJAZI Fayçal*, professeur à l'université de Skikda d'avoir accepter de juger ce travail et pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Un grand merci aussi pour Monsieur *MEKELLECHE Sidi Mohamed* professeur à l'université de Tlemcen pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce mémoire et suis très honorée de le compter parmi les membres de jury.

Je voudrais aussi exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur *Emmanuel Vrancken* de m'avoir accueillie au sein de l'Equipe Campagne et accepté de m'encadrer durant mon stage au sein de laboratoire AMzN "Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés" de l'Institut Charles Gerhardt Montpellier (ICGM). Je le remercie plus particulièrement pour la patience dont il a su faire preuve.

Je remercie également tous les membres de la Campagne Team : **Jean-marc Campagne** (pour ton accueil, ta bonne humeur et tes conseils scientifiques), **Eric** (pour ta sympathie et ton aide) **Renata** (pour ta gentillesse), **Mélanie**, **Jean-Simon**, **Piere**, **Camille**, **Sammy**, **Kim**, **Mafakher** et **Marwa** (pour nos discussions et vos conseils).

Un grand Merci à tous mes amis, **CHAFAA Fouad**, **LACHETAR Zahra**, **BELAFRIEKH Abderahmane**, **BOUGHNI Lazhar** et **AISSAOUI Mohamed**. Je leur souhaite un bon courage pour la suite. Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes collègues de travail et mes collègues du Laboratoire pour l'atmosphère agréable.

Un grand merci à mes parents, mes frères et ma sœur, pour votre présence de tous les instants et en particulier pour le soutien que vous m'avez apporté tout au long de mes études. Merci également à toute ma famille et belle famille pour leurs encouragements et leur soutien moral.

Enfin je voudrais remercier mon mari, *Kamel (Abdelkader)*. Je ne saurais jamais quels sont les bons mots pour te remercier de tout ce que tu as fait pour moi. Merci de m'avoir accompagné tout le long de mes études, peu importe l'endroit, peu importe le temps où j'y restais. Merci pour ta confiance, ton oreille attentive même lorsque je te parlais de chimie, tes conseils et tes encouragements. Merci d'être toi.

ملخص

هذا العمل يعتمد على تحضير بعض المشتقات الايسوكزازوليدينية بتفاعل الإضافة الحلقية 1-3، ثنائي القطب بين-C فنيل-N-مثيل نترون ومجموعة من الالكينات المستبدلة. النتائج التجريبية بينت ان هذه التفاعلات تتميز بانتقائية موضعية كاملة و فراغية عالية. كما قمنا كذلك بدراسة حاسوبية لفهم و تفسير الفعالية و الانتقائية الملاحظة تجريبيا في هذه التفاعلات. هذه الدراسة تمت في المستوى النظري B3LYP/6-31G(d,p) و باستخدام نماذج كمية مثل نظرية الحالة الانتقالية و مؤشرات الفعالية المشتقة من DFT. النتائج المتحصل عليها بينت ان هذه التفاعلات تتم وفق لية غير متزامنة و خلال مرحلة واحدة و ذات طابع غير قطبي بحيث تتطلب طاقة تنشيط كبيرة. نتائج الدراسة النظرية على توافق مع النتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية: نترون، ايسوكزازوليدين، إضافة حلقية 1,3، ثنائي القطب، الانتقائية، لية التفاعل، حساب DFT.

Résumé

Ce travail est basé sur la synthèse de nouveaux dérivés isoxazolidiniques par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la *C*-phényl-*N*-méthylnitron et une série des alcènes. Les résultats expérimentaux montrent que ces réactions présentent une régiosélectivité complète et une stéréosélectivité élevée. On a également effectuée une étude théorique pour expliquer et comprendre la réactivité et la sélectivité observées expérimentalement. Cette étude a été réalisée au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p) au moyen des approches quantiques, à savoir, la théorie de l'état de transition (TET) et les indices de réactivité dérivant de la DFT. Les résultats obtenus montrent que ces réactions se déroulent par un mécanisme asynchrone en une seule étape avec un caractère non-polaire et nécessitent une énergie d'activation élevée. Les résultats de l'étude théorique sont en accord avec les résultats expérimentaux.

Mots-clés: Nitrones, Isoxazolidines, Cycloaddition 1,3-dipolaire, Sélectivité, mécanisme, DFT.

Abstract

This work is based on the synthesis of new isoxazolidine derivatives using the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of *C*-phenyl-*N*-methylnitron with different substituted alkenes. The experimental results show that these 1,3DC reactions are characterized by a complete regioselectivity and high stereoselectivity. In addition, we have performed a theoretical study in order to explain and understand the reactivity and the selectivity observed experimentally. This study was performed at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory using a quantum approaches such as transition states theory and DFT-based reactivity indices. The obtained results indicating that these cycloaddition reactions take place through one-step asynchronous mechanism with non-polar mechanism and high activation energies. The theoretical results are in agreement with the experimental findings.

Keywords: nitrones, isoxazolidines, 1,3-dipolar cycloaddition, selectivity, mechanism, DFT calculations

- Tables des matières -

Introduction générale	01
Référence	05
Partie I: Etude bibliographique	
Chapitre 1: Les isoxazolidines	
1. Introduction	06
2. Généralité sur les isoxazolidines	06
2.1. Structure	06
2.2. Historique	07
2.3. Nomenclature	07
2.4. Propriétés chimiques	07
a. Décomposition et isomérisation thermiques	07
b. La photolyse	08
c. Réduction (Hydrogénation)	08
d. Oxydation	09
e. Substitution	09
f. Alkylation	09
2.5. Propriétés physiques	10
a. Basicité	10
b. Stéréochimie	10
3. Méthodes de préparation des isoxazolidines	10
3.1. A partir d'un azétidine	11
3.2. A partir de N-Buténylhydroxylamines	11
3.3. A partir de l'oxydation d'une hydroxylamine secondaire	12
3.4. A partir d'une oxime	13
3.5. A partir des vinylidèncyclopropanes	14
3.6. A partir d'une nitrone et d'un alcène	15
3.7. A partir d'un composé nitrosé	16
4. Utilisation des isoxazolidines en synthèse organique	17
4.1. Synthèse des β -lactames	17
4.2. Synthèse des β -énaminones et furanones	18
4.3. Synthèse des 1,3-amino-alcools	19
5. Intérêts des dérivés isoxazolidiniques dans divers domaines	20
5.1. Antibactériens et antifongiques	21
5.2. Agents antitumoraux et antiviraux	22
5.3. Précurseurs de dérivés non naturels	24
5.4. Précurseurs de produits naturels	24
5.5. Inhibiteurs de corrosion	25
Référence	27
Chapitre 2: Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	
1. Introduction	30
2. Généralités	30
2.1. Les 1,3-dipôles	31
2.2. Les dipolarophiles	32

3. Les nitrones	32
3.1. Description des nitrones	32
3.2. Synthèse des nitrones	34
3.2.1. Synthèse de nitrones par réactions d'oxydation	34
a. A partir de l'oxydation d'une hydroxylamine	34
b. A partir de l'oxydation d'une amine secondaire	34
c. A partir de l'oxydation d'une imine	35
3.2.2. A partir de la <i>N</i> -alkylation d'oximes	35
3.2.3. A partir de l'addition d'une hydroxylamine	36
a. Addition sur un dérivé carbonylé	36
b. Addition sur un alcyne	36
3.2.4. A partir de la réduction des hydroxylamides	37
3.2.5. A partir de composés nitrosés	38
3.3. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les alcènes	38
4. Sélectivité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	39
4.1. La chimiosélectivité	39
4.2. La régiosélectivité	39
4.3. La stéréosélectivité	40
5. Nature du mécanisme moléculaire	42
5.1. Mécanisme concerté	43
5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone	43
5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	44
5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique	44
5.5. Polarité des réactions de CD13	45
Références	48

Chapitre 3: Méthodes de la chimie quantique et modèles de la réactivité chimique

1. Introduction	51
2. Méthodes de la chimie quantique	51
2.1. L'équation de Schrödinger	51
2.2. Approximation de Born-Oppenheimer	52
2.3. Méthode de Hartree	52
2.4. Méthode de Hartree-Fock	53
2.5. Méthode de Hartree-Fock-Roothan	53
2.6. Méthodes Post-HF	54
2.6.1. Méthode d'interaction de configuration	54
2.6.2. Méthode de perturbation de Møller-Plesset	55
- Les bases des orbitales atomiques	55
2.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	55
- Terme d'échange-corrélation	57
- Les fonctionnels hybrides	58
3. Modèles théoriques de la réactivité chimique	58
3.1. Introduction	58
3.2. Théorie de l'état de transition	59
- La loi d'Arrhenius	60
- Contrôle cinétique	60
- Distribution de Boltzmann	61

- Postulat de Hammond	61
3.3. Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	62
La DFT conceptuelle	63
3.3.1. Les indices globaux	63
3.3.1.1. L'électronégativité χ	63
3.3.1.2. Le potentiel chimique μ	64
3.3.1.3. La dureté η	64
3.3.1.4. La mollesse S	64
3.3.1.5. L'électrophilie ω	64
3.3.1.6. La nucléophilie N	65
3.3.2. Les indices locaux	65
a. Les fonctions de Fukui	66
- Dureté et mollesse locales	67
- Electrophilie locale	67
b. Les fonctions de Parr	67
Référence	68

Partie II: Résultats et discussion

1. Introduction	70
2. Objectif du travail	70
3. Partie expérimentale	71
3.1. Synthèse de la C-phényl- <i>N</i> -méthylnitron	71
3.2. Synthèse des isoxazolidines	73
3.2.1. Réaction entre la nitron 1 et le <i>trans</i> -cinnamaldéhyde 2a	75
3.2.2. Réaction entre la nitron 1 et le <i>trans-p</i> -méthoxycinnamaldéhyde 2b	77
3.2.3. Réaction entre la nitron 1 et le <i>trans-o</i> -nitrocinnamaldéhyde 2c	79
3.2.4. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et le cyclopent-2-ène 2d	81
3.2.5. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et le méthylindol 2e	83
3.2.6. Remarques	85
4. Partie computationnelle	86
4.1. Les profils énergétiques	86
4.1.1. Profils énergétique de la réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène 2a	86
a. Energie électronique	87
b. Calculs thermodynamiques	89
4.1.2. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène 2d	90
a. Energies électroniques	91
b. Calculs thermodynamiques	92
4.1.3. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène 2e	94
a. Energies électroniques	94
b. Calculs thermodynamiques	96
4.2. Mécanisme moléculaire	97
4.2.1. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène 2a	97
a. Géométrie des états de transition	97
b. Analyse de la polarité	98
4.2.2. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène 2d	99
a. Géométrie des états de transition	99

b. Analyse de la polarité	100
4.2.3. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2e	100
a. Géométrie des états de transition	100
b. Analyse de la polarité	101
4.3. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	102
4.3.1. Les indices de réactivité globaux	102
4.3.2. Les indices de réactivité locaux: les indices de Parr	102
5. Conclusion	106
Références	108

Partie III: Partie expérimentale

1. Remarques générales	109
1.1. Matériels de manipulations	109
1.2. Solvants et réactifs	109
1.3. Chromatographie	109
1.4. Spectroscopie	110
a. Infrarouge	110
b. Résonance Magnétique Nucléaire	110
c. Spectroscopie de masse	110
2. Modes opératoires	111
2.1. Synthèse de la nitrone 1	111
2.2. Synthèse des isoxazolidines	112
2.2.1. Protocole général	112
2.2.2. Détail des expériences	113
a. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2a	113
b. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2b	114
c. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2c	115
d. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2d	116
e. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2e	117
3. Méthodes de computations	118
Référence	119
Conclusion générale	120
Annexe	122

- Tables des figures -

Figure 1. Critères définissant une réaction de “Click Chemistry”	01
Figure 2. Synthèse des isoxazolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitroène et un alcène simple	02
Figure 3. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et les dipolarophiles 2a-e	03
Figure 1.1. Structure de l’isoxazolidine la plus simple	06
Figure 1.2. Structure de l’isoxazole la plus simple	07
Figure 1.3. Décomposition des isoxazolidines	08
Figure 1.4. Isomérisation des isoxazolidines	08
Figure 1.5. Photolyse d’un isoxazolidine	08
Figure 1.6. Hydrogénation des isoxazolidines	09
Figure 1.7. Oxydation des isoxazolidines	09
Figure 1.8. Substitution des isoxazolidines	09
Figure 1.9. Alkylation des isoxazolidines	10
Figure 1.10. Stéréochimie des isoxazolidines	10
Figure 1.11. Synthèse des isoxazolidines à partir d’un cycle azétidine	11
Figure 1.12. Mécanisme de formation des isoxazolidines à partir d’un azétidine	11
Figure 1.13. Synthèse des isoxazolidines à partir de N-Buténylhydroxylamines	12
Figure 1.14. Mécanisme de synthèse des isoxazolidines à partir de N-Buténylhydroxylamines	12
Figure 1.15. Synthèse des isoxazolidines à partir d’une hydroxylamine secondaire	13
Figure 1.16. Synthèse des isoxazolidines à partir d’une oxime	13
Figure 1.17. Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire d’une oxime avec la but-3-èn-2-one	14
Figure 1.18. Synthèse des isoxazolidines à partir de vinylidèncyclopropanes	15
Figure 1.19. Mécanisme de Synthèse des isoxazolidines à partir de vinylidèncyclopropanes	15

Figure 1.20. Synthèse des isoxazolidines à partir de nitrones et des alcènes	16
Figure 1.21. Cycloaddition entre une nitrone et un nitrooléfine en présence d'un catalyseur chiral	16
Figure 1.22. Synthèse des isoxazolidines à partir d'un composé nitrosé	16
Figure 1.23. Produits formés à partir de l'ouverture du cycle isoxazolidinique	17
Figure 1.24. Synthèse d'un cycle β -lactame à partir des isoxazolidines	18
Figure 1.25. Mécanisme de la formation d'un β -lactame à partir d'un isoxazolidine	18
Figure 1.26. Conversion chimique des isoxazolidines 3-alcoyrcarbone aux 3-amino-2(5H)-furanones et β -enaminones	19
Figure 1.27. Mécanisme de conversion des isoxazolidines 3-alcoyrcarbone aux 3-amino-2(5H)-furanones et β -enaminones	19
Figure 1.28. Formation du 1,3-aminoalcool à partir d'un isoxazolidine	20
Figure 1.29. Synthèse du 1,3-aminoalcool par hydrogénation catalytique d'un isoxazolidine	20
Figure 1.30. Quelques composés isoxazolidiniques biologiquement actifs	21
Figure 1.31. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme des antibactériens et antifongiques.	22
Figure 1.32. Quelques homonucleosides	22
Figure 1.33. Rétrosynthèse des analogues d'homonucleoside	23
Figure 1.34. Cycloaddition des nitrones dérivées de nucléobases avec l'alcool allylique	23
Figure 1.35. Synthèse des phosphonates d'isoxazolidine	24
Figure 1.36. Synthèse de vinyle-isoxazolidines par une hydroamination intramoléculaire des allènes hydroxylaminées	24
Figure 1.37. Structures de quelques indoles naturels	25
Figure 1.38. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme des précurseurs de produits naturels	25
Figure 1.39. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme inhibiteurs de corrosion	26
Figure 2.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile	30

Figure 2.2. Catégories des dipôle-1,3	31
Figure 2.3. Dipôlarophiles utilisés dans la réaction de CD13	32
Figure 2.4. Mésonérie de la nitrone et de la cétone	33
Figure 2.5. Différents types de nitrones	33
Figure 2.6. Synthèse d'une nitrone par oxydation d'une hydroxylamine	34
Figure 2.7. Synthèse d'une nitrone par oxydation d'une amine secondaire	34
Figure 2.8. Synthèse d'une nitrone par oxydation d'une imine	35
Figure 2.9. Synthèse d'une nitrone par <i>N</i> -alkylation d'oximes	36
Figure 2.10. Synthèse d'une nitrone par addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonyle	36
Figure 2.11. Synthèse d'une nitrone par addition d'une hydroxylamine sur un alcyne	37
Figure 2.12. Synthèse de nitrones par réduction des hydroxylamides	37
Figure 2.13. Synthèse de nitrone à partir de composés nitrosés	38
Figure 2.14. Cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitrone et un alcène	38
Figure 2.15. Chimiosélectivité de la réaction de CD13 entre une nitrone et un alcène	39
Figure 2.16. Régiosélectivité de la réaction de CD13 entre une nitrone et un alcène	40
Figure 2.17. Approches stériques endo et exo dans la réaction de CD13	41
Figure 2.18. Interaction primaires et secondaires dans l'approche <i>endo</i>	41
Figure 2.19. Encombrement stérique dans l'approche endo	42
Figure 2.20. Liaison hydrogène favorable	42
Figure 2.21. Mécanisme concerté	43
Figure 2.22. Mécanisme synchrone et asynchrone	44
Figure 2.23. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	44
Figure 2.24. Mécanisme en deux étapes zwitterionique	45
Figure 2.25. Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation	46

Figure 2.26. Type de mécanismes polaire en une seule étape	47
Figure 2.27. Polarité des réactions de CD13	47
Figure 3.1. Profil énergétique d'une réaction	59
Figure 3.2. Contrôle cinétique d'une réaction	60
Figure 3.3. Cas possible de la compétition entre le produit cinétique et le produit thermodynamique	62
Figure 3.4. Représentation 3D de l'ASD avec les fonctions de Parr	67
Figure 4.1. Synthèse des isoxazolidines par réaction de CD13 entre la nitrone 1 et des alcènes substitués 2	70
Figure 4.2. Les alcènes engagés en réaction de CD13 avec la nitrone 1	70
Figure 4.3. Synthèse de la C-phényl-N-méthylnitrone 1	71
Figure 4.4. Mécanisme proposé pour la réaction de formation de la nitrone 1	72
Figure 4.5. Régioisomères <i>ortho</i> et <i>méta</i>	73
Figure 4.6. Stéréoisomères <i>cis</i> et <i>trans</i>	73
Figure 4.7. Méthode utilisée pour déterminer la stéréochimie des cycloadduits	74
Figure 4.8. Synthèse des isoxazolidines 3a-e par la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et les alcènes 2a-e	75
Figure 4.9. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène <i>trans</i> -cinnamaldéhyde 2a	76
Figure 4.10. Encombrement stérique dans l'approche <i>ortho-endo</i>	76
Figure 4.11. Approche <i>méta-endo</i> aboutissant à la formation de l'isoxazolidine 3a	77
Figure 4.12. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène <i>trans-p</i> -méthoxycinnamaldéhyde 2b	78
Figure 4.13. Approche <i>méta-endo</i> aboutissant à la formation de l'isoxazolidine 3b	79
Figure 4.14. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène <i>trans-o</i> -nitrocinnamaldéhyde 2c	80
Figure 4.15. Approches <i>méta-endo</i> et <i>méta-exo</i> aboutissant à la formation de l'isoxazolidine 3c	81
Figure 4.16. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène cyclopent-3-énone 2d	82

Figure 4.17. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène cyclopent-3-ène 2d	83
Figure 4.18. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène méthylindole 2d	84
Figure 4.19. Approche <i>ortho-exo</i> aboutissant à la formation de l'isoxazolidine 3e	85
Figure 4.20. Les voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2a.	87
Figure 4.21. Profils énergétiques pour les voies réactives compétitives associées à la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2a.	89
Figure 4.22. Voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2d.	91
Figure 4.23. Profils énergétiques pour les voies réactives compétitives associées à la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2d.	92
Figure 4.24. Voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2e	94
Figure 4.25. Profils énergétiques pour les voies réactives compétitives correspondant à la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2e.	95
Figure 4.26. Structure des états de transition correspondant à la réaction de C entre la nitroène 1 et l'alcène 2a	98
Figure 4.27. Structure des états de transition correspondant à la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2d	99
Figure 4.28. Structure des états de transition correspondant à la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2e	101
Figure 4.29. Carte 3D du ASD des cations radicalaires de la nitroène 1 ⁺ et de l'alcène 2e ⁺ et des anions radicalaires de l'alcène 2a ⁻ , de l'alcène 2d ⁻ et de la nitroène 1 ⁻ , avec les indices locaux de réactivité	105

- *Listes des tableaux* -

Tableau 4.1. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2a en phase gazeuse.	88
Tableau 4.2. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol ⁻¹ K ⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2a.	90
Tableau 4.3. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2d en phase gazeuse.	91
Tableau 4.4. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol ⁻¹ K ⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2d.	93
Tableau 4.5. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2e en phase gazeuse.	95
Tableau 4.6. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol ⁻¹ K ⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol ⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2e.	96
Tableau 4.8. Potentiel électronique chimique μ , indices d'électrophilie ω , dureté globale η et indices de nucléophilie globale N en (eV) des réactifs 1, 2a, 2d et 2e.	102

- Abréviations -

Groupements et molécules chimiques

MeOH	Methanol
NEt₃	Triéthylamine
EP	Ether de pétrole
EtOAc	Acétate d'éthyle
TCE	Tétracyanoéthylène
Ph	Phényle
arom	Aromatique
Me	Méthyle
TMS	Tétraméthylsilane
HCl	Acide chlorhydrique
Et₂O	éther diéthylique
Alk	Alkyle
Ar	Aryle
MTO	méthyltrioxorhenium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
TCE	tétracyanoéthylène
DMDO	diméthylidioxirane
PSP	polymer supported perruthenate
NMO	N-oxyde de N-méthylmorpholine
Yb(OTf)₃	ytterbiumtriflate(III)
<i>m</i>CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
TFA	Acide trifluoroacétique
IBX	<i>o</i> -iodoxybenzoic acid
UHP	uréé hydrogen peroxide
MTO	methyltrioxorhenium
DCM	dichlorométhane
NaOtBu	Sodium <i>t</i> -butoxide

Abréviations utilisés en modélisation moléculaire

FMO	Orbitales Moléculaire Frontières
GEDT	Transfert Global de la Densité Electronique
TS	états de transition (Transition State)
TET	Théorie des états de transition
HOMO (HO)	Highest occupied molecular orbital (Haute occupée)
LUMO (BV)	Lowest unoccupied molecular orbital (Basse vacante)
ASD	Densité de Spin Atomique
DFT	La théorie de la fonctionnelle de la densité
B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
NPA	Analyse de la Population Naturelle
HF	Hartree-Fock
MQ	Mécanique quantique
ω	Indice l'électrophilie
N	Indice de nucléophilie
μ	Potentiel chimique
η	Dureté globale
P_k^+	L'indice d'électrophilie de Parr
P_k^-	L'indice de nucléophilie de Parr
RHF	Restricted Hartree-Fock
UHF	Unrestricted Hartree-Fock
MM	Mécanique moléculaire
PES	Surface d'énergie potentielle
I	Potentiel d'ionisation
A	Affinité électronique
S	mollesse globale
CD	capto-donneurs
DEN	demande électronique normale
TC	transfert de charge
LSDA	Approximation locale de la densité du spin

Instruments et analyses

HPLC	Chromatographie liquide haute performance
ESI	Ionisation à l'Électro Spray
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
HRMS	Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
COSY	séquence RMN 2D utilisée pour la corrélation proton/proton
HMQC	séquence RMN 2D utilisée pour la corrélation proton/carbone
MS	Spectrométrie de Masse
UV	Ultraviolet
FT-IR	spectrométrie Infrarouge à Transformée de Fourier

s	Singulet
d	Doublet
t	Triplet
q	Quadruplet
m	Multiplet
δ	Déplacement chimique
J	Constante de couplage
<i>v</i>	Nombres d'ondes

Unités

°C	degré Celsius
g, mg, μg	gramme, milligramme, micro-gramme
L, mL, μL	Litre, millilitre, micro-Litre
mol, mmol	mole, millimole
eq	équivalent
m/z	unité de masse par charge élémentaire
ppm	partie par million
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
M	Molaire ou masse molaire
Min	Minute
j	Jours
h	Heurs
eV	électronvolt
e	électrons
Cal, kcal	Calerie, kilocalorie
u.a	Unité atomique

Autres abréviations

CMI	Concentration Minimal Inhibitrice
TA	Température Ambiante
Rdt	Rendement
13 CD	Cycloaddition 1,3-Dipolaire
MW	Micro Wave
CA	Cycloadduit
R_f	Rapport frontale
Δ	Chauffage
GEA	Groupement électroattracteurs
GED	Groupement électrodonneurs
SN2	Substitution nucléophile de type II
CA	Chemical Abstract
CTA	Composés Tri Atomiques

Introduction générale

Introduction générale

La recherche de nouveaux processus chimiques à la fois modulables et efficaces a longtemps fait partie des priorités de la communauté scientifique. Sur la base de cette idée, plusieurs études ont été effectuées afin de développer une large gamme de méthodes sélectives, modulables et facilement assemblables pour un vaste champ d'applications. Ce concept est connu par le terme "Click Chemistry", qui a été introduit en 2001 par Sharpless et ses collaborateurs. Ayant pour objectif de déterminer les différents critères de ce terme [1]. Selon la première définition, le *click chemistry* englobe toutes les réactions répondant à une série de critères précis (Figure 1).

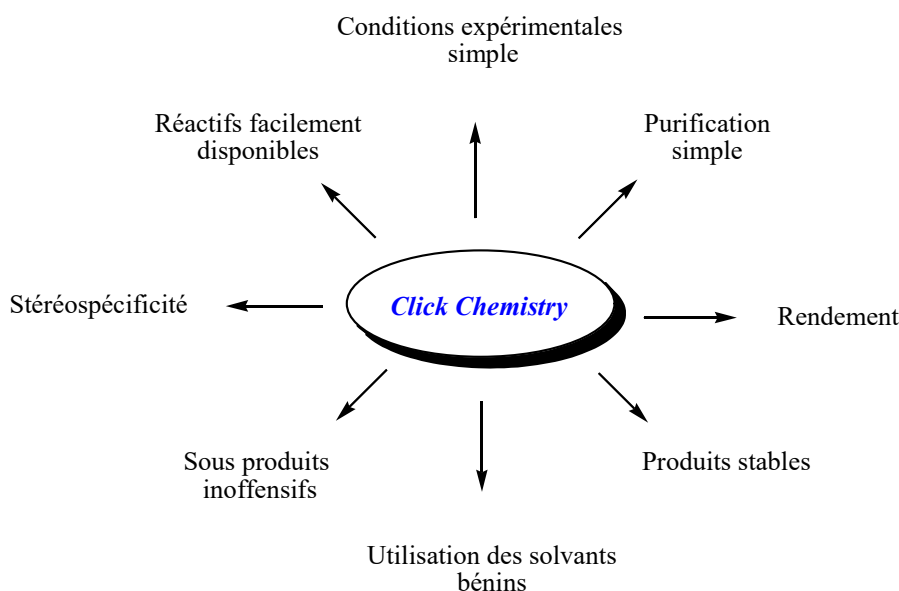


Figure 1. Critères définissant une réaction de "Click Chemistry"

Selon Sharpless, plusieurs classes de transformations chimiques peuvent être considérées comme réaction de click chemistry ; parmi eux, on trouve les cycloadditions des molécules insaturées (dipôles-1,3, diènes,...etc). Certaines substitutions nucléophiles (ouverture d'hétérocycles électrophiles), ou additions sur liaisons C-C (époxydation, dihydroxylation,...etc) [1].

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (CD13) sont des méthodes de choix pour l'accès aux différents types des hétérocycles à cinq chaînons [2]. Ces hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels ainsi que dans de nombreuses molécules biologiquement actives; pharmaceutiques ou

agrochimiques. De par l'importance de ces structures, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques. Cependant, la cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les alcènes est l'une des méthodes les plus importantes [3] pour la synthèse des hétérocycles isoxazolidiniques (Figure 2) qui renferment une activité antimicrobienne [4,5], et inhibition d'enzymes [6,7]. Ils sont aussi utilisés comme analogues de nucléosides (où un cycle de furanose a été remplacé par un système isoxazolidinique) qui ont montré une activité antivirale potentielle [8,9]. Les isoxazolidines sont aussi utilisées comme des composés intermédiaires pour la synthèse de produits naturels, comme les alcaloïdes, les α -aminoacides, les β -lactames, les sucres aminés et également les 1,3-amino-alcools obtenus par la rupture de la liaison N-O [10,11].

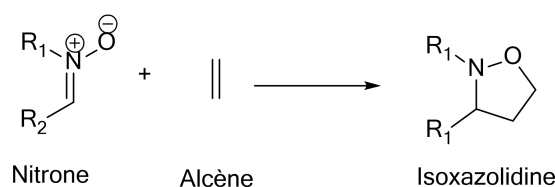


Figure 2. Synthèse des isoxazolidines par une cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitrone et un alcène simple

Vu l'importance de ce genre de composés, plusieurs groupes de chimistes ont concentrés leurs objectifs sur le développement des réactions de CD13 sélectives. Ils sont arrivés au stade de contrôler la sélectivité à l'étape d'addition, où la stéréochimie de ces réactions peut être contrôlée soit par le choix des substrats appropriés, ou par l'utilisation d'un catalyseur agissant comme un acide de Lewis [12]. Les deux facteurs essentiels sont les effets stériques et électroniques qui peuvent influencer la sélectivité de ces réactions [13,14]. La nature du substituant porté par le centre réactif du dipôle ou le dipôlarophile peut avoir une influence déterminante sur le chemin réactionnel suivi.

D'autre part, l'accès à des produits énantiomériquement purs constitue un des enjeux majeurs de ces dernières années. C'est notamment le cas dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, où la synthèse énantiosélective de molécules biologiquement actives est devenue incontournable, car environ 80 % des médicaments en phase de développement sont aujourd'hui des produits chiraux [15].

Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressées plus particulièrement à la synthèse d'une nouvelle famille d'hétérocycles isoxazolidiniques en utilisant la réaction de CD13 entre la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne (**1**) et des alcènes diversement substitués (**2a-e**) (Figure 3) dans le but de prévoir la réactivité et la sélectivité de ces réactions de CD13 en fonction de la nature électronique et géométrique des alcènes utilisés. Nous avons également projeté d'étudier théoriquement la nature du mécanisme moléculaire et son influence sur les paramètres de réactivité et de la sélectivité observées expérimentalement.

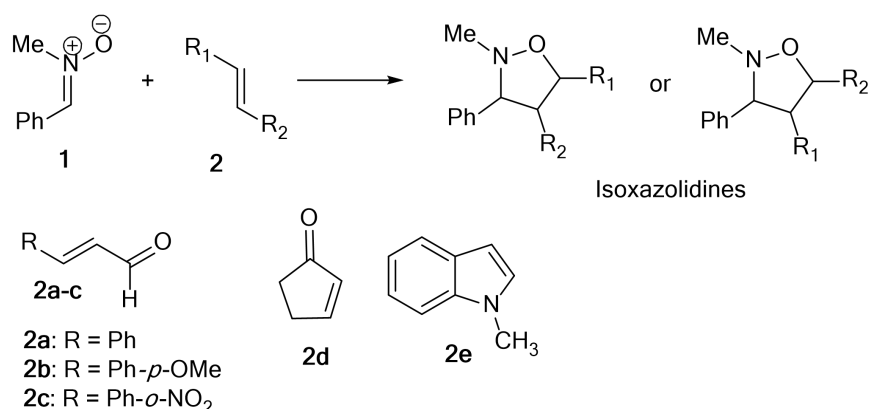


Figure 3. Réaction de CD13 entre la nitronne **1** et les dipolarophiles **2a-e**

L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans cette thèse en trois parties dépendantes, qui débute par une étude bibliographique qui comporte trois chapitres différents.

Le premier chapitre est consacré à la présentation des hétérocycles isoxazolidiniques, en rappelant leurs propriétés physiques et chimiques et leurs mises au point, à savoir ceux possédant une activité biologique, ainsi que les différentes méthodes de leurs synthèses rapportées dans la littérature.

Dans le second chapitre on s'intéresse à la réaction de cycloadditions 1,3-dipolaire et plus particulièrement à la réaction entre les nitrones et les alcènes. Ce chapitre englobe des généralités sur les dipôles-1,3, une description des principales méthodes de préparation des nitrones et les différents types de mécanisme de ces réactions.

Le troisième chapitre fera le point sur les différentes méthodes de la chimie quantique qui sont utilisées pour mener la partie théorique de ce travail. De plus, des théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition [16]

et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [17] sont également présentées dans ce chapitre.

La deuxième partie intitulée résultats et discussion est réservée à l'ensemble des résultats obtenus ainsi qu'aux discussions qui en découlent, elle traite l'étude expérimentale et l'investigation théorique.

Dans la dernière partie (partie expérimentale), nous décrirons les techniques utilisées pour réaliser ce travail. Les spectres des produits obtenus sont également donnés dans cette partie.

Nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale qui englobe les différents aboutissements extraites à partir de ce travail.

Références

- [1]. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie*, **2001**, 40, 2004-2021.
- [2]. W. Lwowski, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, *Wiley-Interscience, New York*, **1984**, Vol.1. Ch. 5.
- [3]. A. Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. *Wiley: New York*, **1984**.
- [4]. M. P. Sadashiva, H. Mallesha, N. A. Hitesh, K. S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem*, **2004**, 12, 6389-6395.
- [5]. K. R. Ravi Kumar, H. Mallesha, M. P. Basappa, K. S. Rangappa, *Eur. J. Med. Chem*, **2003**, 38, 613-619.
- [6]. P. Vallance, H. D. Bush, B. J. Mok, R. Hurtado-Guerrero, H. Gil, S. Rossiter, J. D. Wilden, S. Caddick. *Chem. Commun*, **2005**, 5563-5565.
- [7]. P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. J. Oliver, O. Wiest, *Org. Lett*, **2004**, 6, 7805-1808.
- [8]. A. Procopio, S. Alcaro, A. De Nino, L. Maiuolo, F. Ortuso, G. Sindona, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2005**, 15, 545-550.
- [9]. U. Chiacchio, F. Genovese, D. Iannazzo, A. Piperno, P. Quadrelli, C. Antonio, R. Romeo, V. Valveri, A. Mastino, *Bioorg. Med. Chem*, **2004**, 12, 3903-3909.
- [10]. A. Padwa. W. H. Pearson. *Synthetic applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Naturel products*. Wiley: New York, NY., **2002**.
- [11]. M. Frederickson, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 403-425.
- [12]. K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863-909.
- [13]. A. Padwa, *Synthetic Applications of 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry To ward Heterocycles and Natural Products*. Eds.; Wiley Sons: Hoboken, NJ, **2003**.
- [14]. P. Merino. *Science of Synthesis*, volume 27. Ed.; George Thieme: New York, NY., **2004**.
- [15]. (a) P. Jenner, B. Testa, *Drug. Metab. Rev.*, **1973**, 2, 117; (b) B. Hauer, M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 788.
- [16]. H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107.
- [17]. (a) P. Geerlings, F. De Proftand W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793. (b) D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 2337.

Partie I

Partie bibliographique

Chapitre I

Les isoxazolidines

1. Introduction

La recherche dans le domaine de la synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, autant parce qu'elle requiert une planification synthétique particulière que parce que sont souvent des pièces maîtresses de cibles synthétiques des produits pharmaceutiques. Parmi les hétérocycles les plus répandus sont les isoxazolidines. Ces composés ont attiré l'attention de plusieurs chercheurs en raison de leurs activités biologiques potentielles, comme ils sont également utilisés comme des intermédiaires synthétiques pour la synthèse des produits naturels et des produits d'intérêt biologique. En particulier, la synthèse d'une grande variété d'alcaloïdes et des antibiotiques naturels [1]. De plus ils sont considérés parmi les composés les plus stables et leurs coûts de préparation demeurent relativement faibles.

Nous nous intéresserons ainsi dans ce chapitre à la chimie des isoxazolidines, dont on expose une étude bibliographique concernant ces hétérocycles, ainsi que les principales méthodes d'élaboration de ces composés en soulignant leurs principales activités biologiques décrites dans la littérature.

2. Généralités sur les isoxazolidines

2.1. Structure

Les composés hétérocycliques à cinq chaînons peuvent être classés selon la nature des hétéroatomes qu'ils comportent, l'emplacement de ces derniers et le nombre d'insaturations qu'ils contiennent. Les isoxazolidines sont des dérivés saturés des isoxazoles, qui sont donc, des hétérocycles à cinq chaînons saturés, dont, les hétéroatomes sont l'oxygène et l'azote situés en position adjacente ou 1,2 (Figure 1.1) [2].

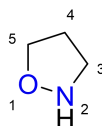


Figure 1.1. Structure de l'isoxazolidine la plus simple

2.2. Historique

La préparation de l'hétérocycle isoxazolidine a été rapportée pour la première fois par Bodfors en 1918 [3], puis par Kohler en 1924 [4]. En 1942, King [5] a réussi de synthétiser l'isoxazolidine le plus simple (Figure 1.1). Depuis les travaux de King, et pendant plus de dix ans, peu de travaux ont été ajoutés à ce domaine. Au cours des années 1959-1960, quelques nouvelles voies ont été proposées pour l'accès aux isoxazolidines, qui comprennent la cyclisation intramoléculaire des nitrones-oléfiniques de LeBe [6] et la réaction de cycloaddition intermoléculaire des nitrones et des oléfines de Huisgen [7].

Plus tard, Huisgen a systématisé la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en tant qu'une méthode synthétique clé pour la synthèse des hétérocycles, et la CD13 entre les nitrones et les oléfines s'est avérée être une méthode efficace pour la préparation des isoxazolidines [8].

2.3. Nomenclature

L'isoxazolidine le plus simple est nommé 1,2-oxazolidine selon les règles de nomenclature systématique des hétérocycles de Hantzsch-Widman [9]. Cependant, l'hétérocycle insaturé correspondant (Figure 1.2) avec des doubles liaisons conjuguées est classiquement nommé isoxazole, donc le 1,2-oxazolidine est le plus fréquemment nommé isoxazolidine en Chemical Abstract (CA). Il peut également être nommé 1,2-oxazolidine ou tétrahydroisoxazole.

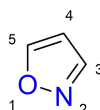


Figure 1.2. Structure de l'isoxazole la plus simple

2.4. Propriétés chimiques

a. Décomposition et isomérisation thermiques

Généralement les isoxazolidines sont stables à haute température, mais il y a quelques isoxazolidines qui se décomposent par chauffage donnant des nitrones et des oléfines (Figure 1.3) [10]. Egalement, certains d'autres se transforment aux isomères plus stables (isomérisation). Par exemple, le 5-éthoxycarbonylisoxazolidine par chauffage donne l'isomère 4-substitué (Figure 1.4) [11].

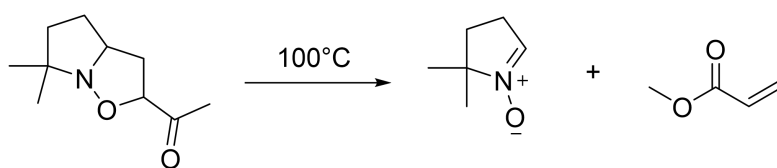


Figure 1.3. Décomposition des isoxazolidines

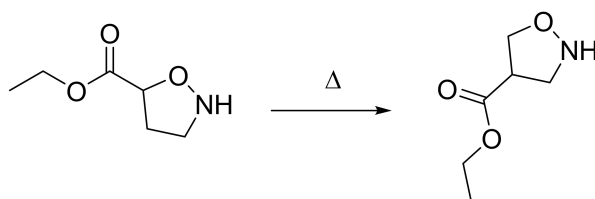


Figure 1.4. Isomérisation des isoxazolidines

b. La photolyse

La photolyse ou l'irradiation des isoxazolidines peut donner lieu à des réactions d'isomérisation ou de réarrangement pour quelques isoxazolidines, où ils aboutissent aux composés correspondants (Figure 1.5) [12].

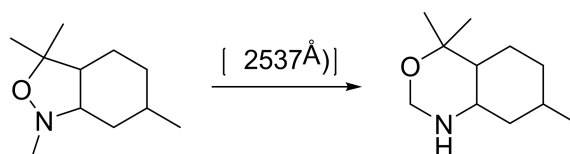


Figure 1.5. Photolyse d'un isoxazolidine

c. Réduction (Hydrogénation)

Lorsque les isoxazolidines sont hydrogénées, un clivage de la liaison N–O est généralement eu lieu formant des 3-amino-alcools. Les catalyseurs utilisés sont Ni, Pd/C, Pd/CaCO₃, Zn/AcOH, Na/BuOH...etc.

Etant donné que la configuration est conservée pendant la réaction, l'hydrogénation est fréquemment utilisée comme un moyen pour confirmer la stéréochimie des isoxazolidines (Figure 1.6) [13].

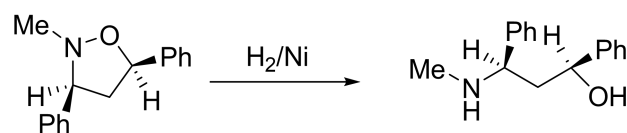


Figure 1.6. Hydrogénation des isoxazolidines

d. Oxydation

L'oxydation de l'isoxazolidine avec le permanganate aboutit à la décomposition complète du cycle isoxazolidine (Figure 1.7) [14].

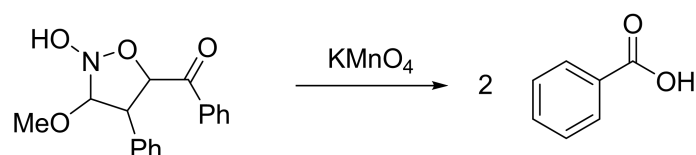


Figure 1.7. Oxydation des isoxazolidines

e. Substitution

Le groupe NH de l'isoxazolidine possède des propriétés similaires à celles des amines aliphatiques, donc, l'atome d'azote est facilement acylé [15]. En effet, le simple isoxazolidine est acylé par le chlorure d'acyle en présence d'une amine tertiaire (Figure 1.8).

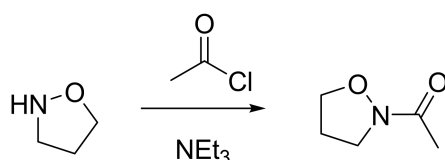


Figure 1.8. Substitution des isoxazolidines

f. Alkylation

La présence du doublet libre de l'atome d'azote rend la structure des isoxazolidines similaire à celle des amines tertiaires, donc ils sont facilement alkylés en présence d'halogénure d'alkyle pour former les sels quaternaires correspondants (Figure 1.9) [16].

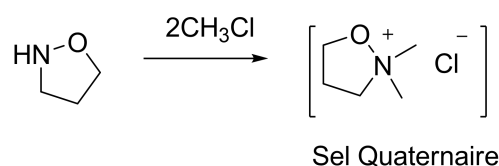


Figure 1.9. Alkylation des isoxazolidines

2.5. Propriétés physiques

a. Basicité

L'isoxazolidine le plus simple est une base forte ($pK_a=5.05$), son état physique: produit huileux et son point d'ébullition est de 80°C . Les isoxazolidines substituées sont des bases légèrement plus faibles que l'isoxazolidine simple avec des valeurs de pK_a entre 5,83 et 5,90 [17].

b. Stéréochimie

L'analyse par rayon X décrit dans la littérature indique que la plus part des cycles isoxazolidiniques ont la structure du conformère enveloppe (Figure 1.10). Le moment dipolaire de l'isoxazolidine simple est 2,88D dans le benzène. Pour les isoxazolidines substitués, le moment dipolaire varie entre 2,10 et 2,97D. Le moment dipolaire partiel de la liaison N–O est de l'ordre de 1D [18].

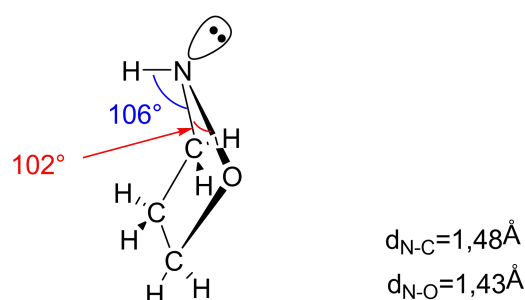


Figure 1.10. Stéréochimie des isoxazolidines

3. Méthodes de préparation des isoxazolidines

Vu l'importance particulière des isoxazolidines, une grande variété de méthodes pour la préparation de ce type d'hétérocycles ont été décrits dans la littérature. Dans les dernières années, de nouvelles méthodologies efficaces ont été développées, dont la plupart impliquent le passage par des intermédiaires comme les nitrones [19].

3.1. A partir d'un azétidine

En 2012, Menguy et ses collaborateurs [20] ont synthétisés une série d'isoxazolidines utilisant la réaction d'oxydation des azétidines avec le *m*CPBA ou le peroxyde d'hydrogène (Figure 1.11). Ces azétidines possèdent une fonction nitrile ou ester porté par le carbone C2, dont l'oxydation forme l'intermédiaire *N*-oxide correspondant, qui va ensuite se transformer en isoxazolidine par un réarrangement de Meisenheimer [21]. Cette transformation se produit facilement sans piéger l'intermédiaire *N*-oxyde. Cette réaction permet l'obtention de l'isoxazolidine correspondant à partir d'un cycle d'azétidine avec un rendement de 54% et un réarrangement qui est caractérisé par une régiosélectivité complète (Figure 1.12).

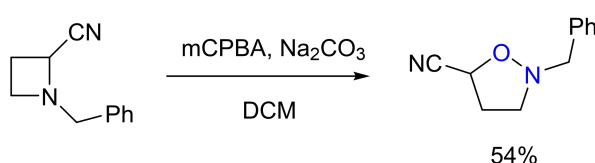


Figure 1.11. Synthèse des isoxazolidines à partir d'un cycle azétidine

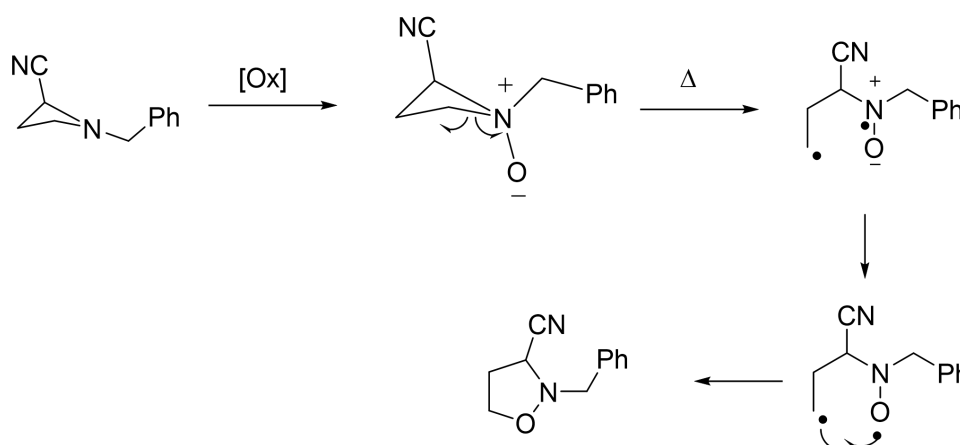


Figure 1.12. Mécanisme de la formation des isoxazolidines à partir d'un azétidine

3.2. A partir de *N*-Buténylhydroxylamines

Une nouvelle approche de la synthèse des isoxazolidines substitués a été décrite par le groupe de Hay [22]. Cette méthode est une réaction de carboétherification d'un dérivé de *N*-butényle-hydroxylamine avec des bromures d'aryle catalysée par le palladium (Figure 1.13).

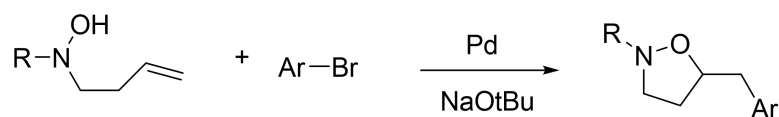


Figure 1.13. Synthèse des isoxazolidines à partir de N-Butènylhydroxylamines

Cette réaction est initiée par une addition du catalyseur Pd sur le bromure d'aryle formant le complexe correspondant. Ce dernier va ensuite se transformer à un intermédiaire suite à sa réaction avec la N-Butènylhydroxylamines en présence de NaOtBu. L'isoxazolidine correspondant est ensuite formé après quelques transformations intramoléculaires de cet intermédiaire (Figure 1.14).

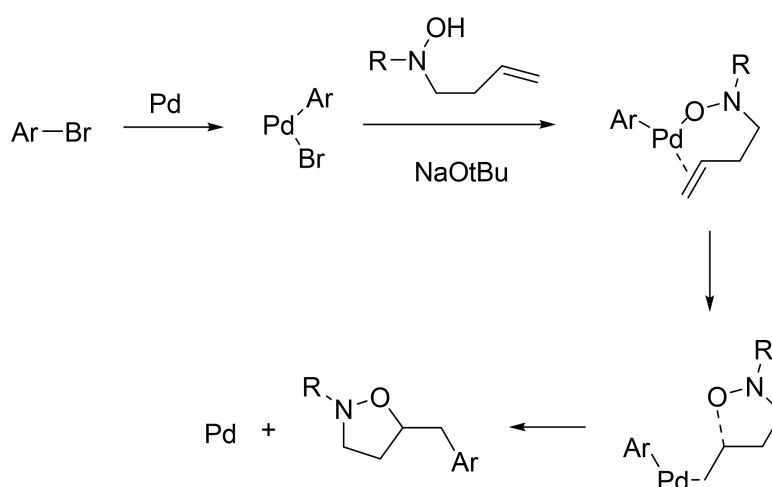


Figure 1.14. Mécanisme de synthèse des isoxazolidines à partir de N-Butènylhydroxylamines

3.3. A partir de l'oxydation d'une hydroxylamine secondaire

Les hydroxylamines peuvent être préparées *in situ* à partir des amines correspondantes en utilisant le diméthyldioxirane (DMDO) [23], qui sont ensuite transformées aux nitrones correspondantes par une oxydation utilisant le réactif PSP (polymer supported per ruthenate). En raison de la stabilité faible de ces composés, il est préférable d'effectuer cette oxydation en présence d'un dipolarophile appauvri en électron. L'isoxazolidine correspondant est obtenu avec un bon rendement par une réaction multi-composante en une seule étape contenant deux réactions successives ; oxydation des hydroxylamines en nitrones puis cycloaddition avec l'alcène formant ainsi les isoxazolidines (Figure 1.15) [24].

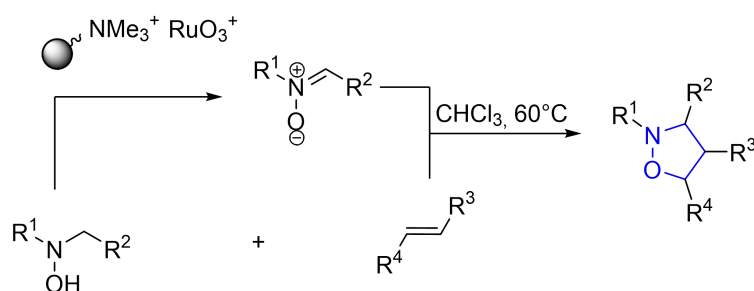


Figure 1.15. Synthèse des isoxazolidines à partir d'une hydroxylamine secondaire

L'avantage de cette réaction multi-composante c'est que ces deux réactions d'oxydation et de cycloaddition peuvent être réalisées dans le même procédé, sans aucune purification préliminaire de la nitroxe, pour obtenir des isoxazolidines avec de bons rendements après élimination du réactif solide par une simple filtration.

3.4. A partir d'une oxime

Selon Lablache-Combiere et ses collaborateurs [25], les isoxazolidines peuvent être obtenus par une réaction d'addition entre une oxime qui va jouer le rôle d'un dipôle 1,3 et un alcène (Figure 1.16).

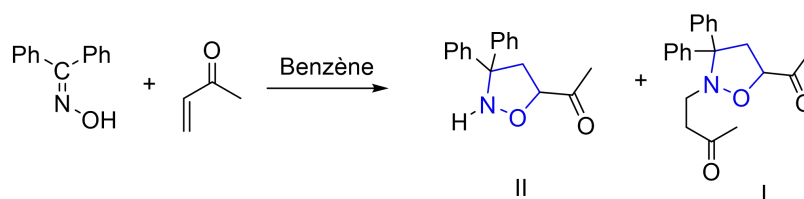


Figure 1.16. Synthèse des isoxazolidines à partir d'une oxime

En effet, la réaction d'addition d'une oxime de benzophénone sur la but-3-èn-2-one qui a été réalisée par Lablache-Combiere et ses collaborateurs aboutit à la formation d'un mélange constitué de deux structures différentes d'isoxazolidines I et II. L'isoxazolidine *N*-substituée est obtenue à partir de l'addition de Michael de l'autre isoxazolidine sur la but-3-èn-2-one. Dans ce type de réaction les oximes réagissent selon la forme mésomère présentée dans la Figure 1.17 [26].

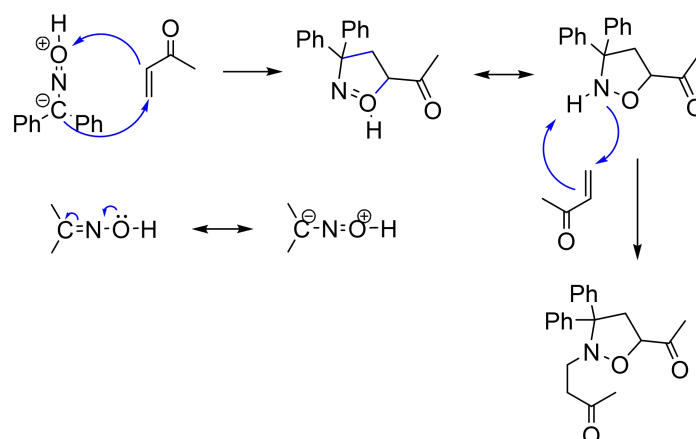


Figure 1.17. Mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire d'une oxime avec la but-3-èn-2-one

3.5. A partir des vinylidèncyclopropanes

Les vinylidèncyclopropanes (VDCP), constitués d'un groupement allène et d'un cycle propanique, sont des composés organiques très importants dans la chimie des petits anneaux fortement tendus. Il est connu que ces cyclopropanes fortement contraints sont des substances thermiquement stables et réactives, qui peuvent facilement subir de nombreux réarrangements intramoléculaires catalysées par une variété d'acides Lewis.

En 2011, Lei et ses collaborateurs [27] ont synthétisés un nouveau type de sulfonamide-substitués 1,1-vinylidèncyclopropanediester à partir du phthalimide-substitué VDCP-diesters (Figure 1.18). Ces VDCP-diesters substitués par un sulfonamide, contient deux groupes électroattracteurs portés par le même atome du cyclopropane et porte également un groupe sulfonamide supplémentaire nucléophile, prévoyant que l'attaque nucléophile intramoléculaire peut déclencher une transformation domino d'hydro-amination intramoléculaire avec un clivage hautement régiosélectif de la liaison C₁-C₂ (clivage de la liaison adjacente au cycle) du cyclopropane en présence d'un acide de Lewis. Cette transformation a eu lieu pour produire des isoxazolidines avec un excellent rendement en présence de l'acide de Lewis, le Ytterbium (III) triflate (Yb(OTf)₃)

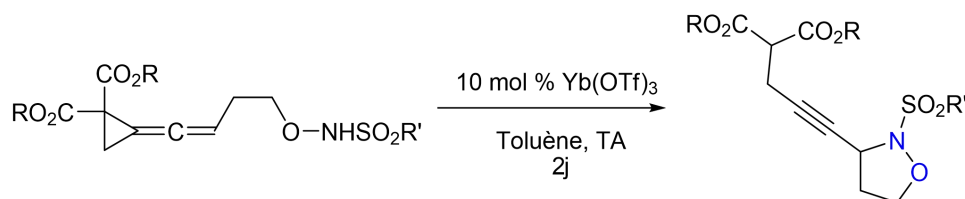


Figure 1.18. Synthèse des isoxazolidines à partir de vinylidencyclopropanes

Ces réactions sont déclenchées par l'activation de la fraction allène utilisant la coordination des fonctions esters avec l'acide de Lewis associée. Cette activation suivie d'une ouverture du cyclopropane qui peut subir une transformation sélective selon le mécanisme illustré dans la [Figure 1.19](#).

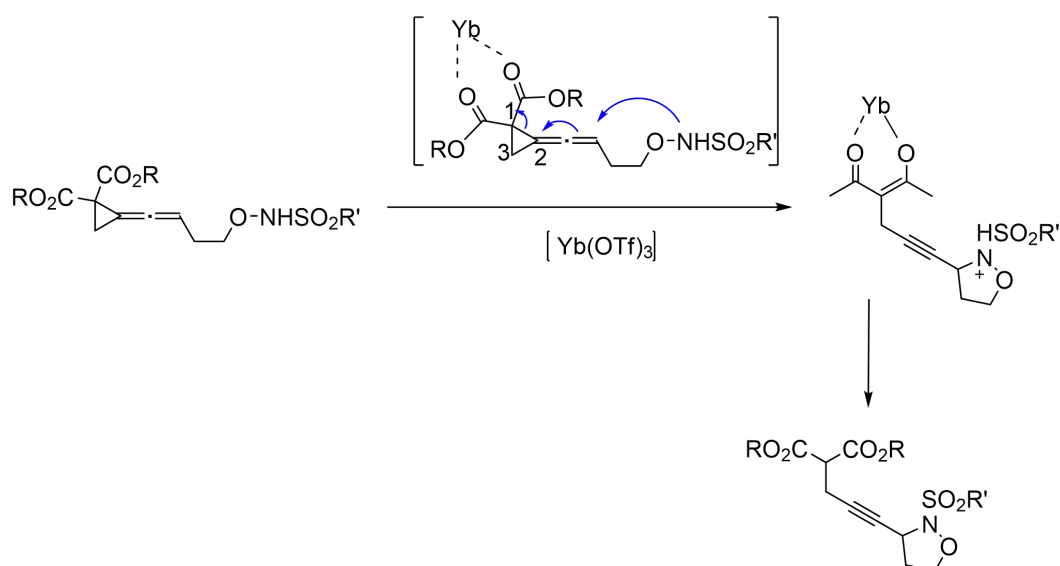


Figure 1.19. Mécanisme de synthèse des isoxazolidines à partir de vinylidencyclopropanes

3.6. A partir d'une nitronne et d'un alcène

Les nitrones possèdent une structure dipolaire-1,3, peuvent être exploitées dans les réactions de cycloaddition du même type. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones avec les alcènes aboutissant aux isoxazolidines ([Figure 1.20](#)) est une réaction fondamentale en chimie organique [28].

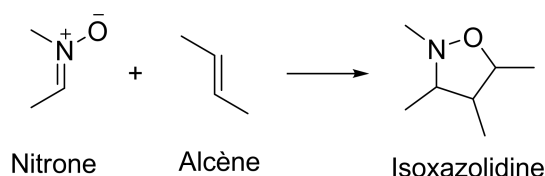


Figure 1.20. Synthèse des isoxazolidines à partir de nitrones et des alcènes

La cycloaddition asymétrique 1,3-dipolaire entre les nitrones et les nitro-oléfines a été étudiée par le groupe de Wei [29], utilisant de nouveaux organo-catalyseurs chiraux contenant la thiourée. Cette réaction a montrée une excellente sélectivité (Figure 1.21).

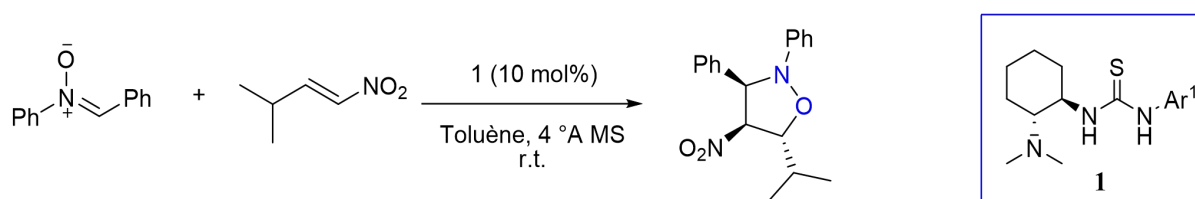


Figure 1.21. Cycloaddition entre une nitronne et un nitrooléfine en présence d'un catalyseur chiral

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les alcènes reste la méthode la plus utilisée et la plus commode pour la préparation de dérivés isoxazolidiniques. Ainsi, nous nous sommes intéressés dans le deuxième chapitre à illustrer cette méthode qui met en jeu une nitronne et un alcène pour arriver à de nouveaux composés isoxazolidiniques.

3.7. A partir d'un composé nitrosé

Le groupe de Kang a pu synthétiser une série d'isoxazolidines à partir de nitrosobenzène et le styrène (Figure 1.22). Cette réaction s'est qualifiée d'être une méthode efficace, sélective et peut conduire en une seule étape aux produits désirés à partir des produits commerciaux disponibles [30].

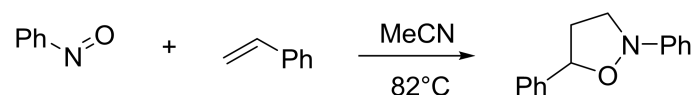


Figure 1.22. Synthèse des isoxazolidines à partir d'un composé nitrosé

4. Utilisation des isoxazolidines en synthèse organique

Vu le développement remarquable dans les méthodes de préparation des isoxazolidines, ces derniers ont été largement utilisés en synthèse organique, où l'ouverture du cycle isoxazolidine constitue l'étape clé qui permet l'accès facile à une variété d'intermédiaires fonctionnalisés. Parmi ces composés, on trouve les β -lactames, les alcools aminés, les α,β -énones, les tétrahydro-1,3-oxazines, les *N*-hydroxylamines substitués, les 1,3-amino-cétones, les alcools allylique polysubstitués γ - et δ -lactams (Figure 1.23) [31]. Nous détaillons dans ce qui suit quelques exemples utiles en synthèse organique.

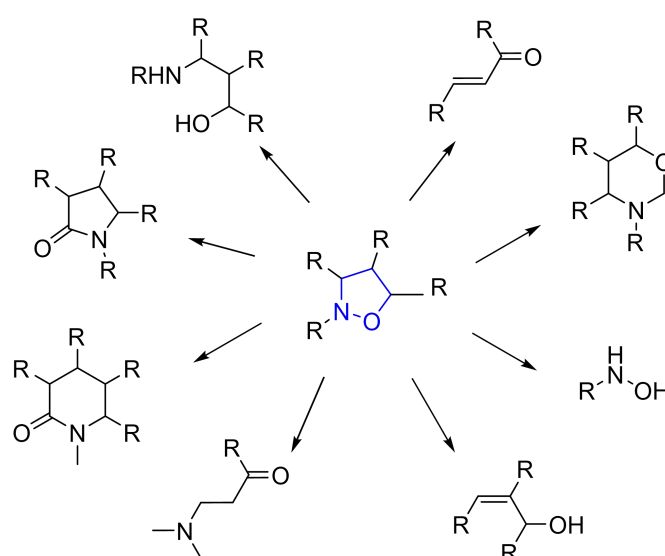


Figure 1.23. Produits formés à partir de l'ouverture du cycle isoxazolidinique

4.1. Synthèse des β -lactames

Le groupe de Franca [32] a rapporté une méthode de synthèse énantiosélective du β -lactames passant par une contraction du cycle isoxazolidinique suivie par une élimination d'une molécule d'éthylène en présence de l'acide trifluoroacétique (TFA) à reflux du toluène (Figure 1.24). Cette méthode aboutit à la formation d'un cycle β -lactame à partir d'un isoxazolidine avec une rétention de la configuration et avec un rendement de 72%.

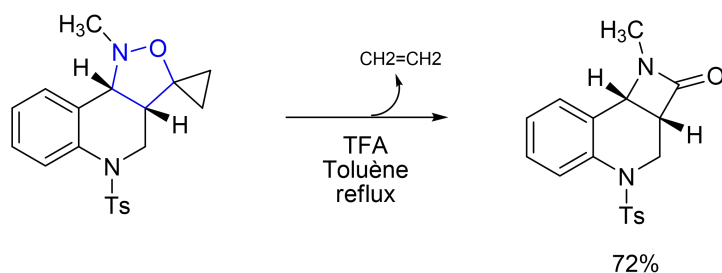


Figure 1.24. Synthèse d'un cycle β -lactame à partir des isoxazolidines

Le mécanisme de cette réaction s'est effectué au début par une protonation de l'atome d'azote de l'isoxazolidine, ce qui provoque un clivage facile de la liaison N–O selon une coupure hétérolytique ou homolytique. Dans le cas d'une coupure hétérolytique, l'atome d'oxygène deviendra un centre appauvri en électrons, ce qui déclenche un réarrangement conduisant à la formation de l'intermédiaire cation oxétane **3** (Figure 1.25). Ce dernier peut être piégé d'une manière intramoléculaire par l'atome d'azote pour former le spiro-oxétane **4** qui peut ensuite se transformer donnant lieu à la formation du β -lactame **5** avec un dégagement d'une molécule d'éthylène. (Figure 1.25)

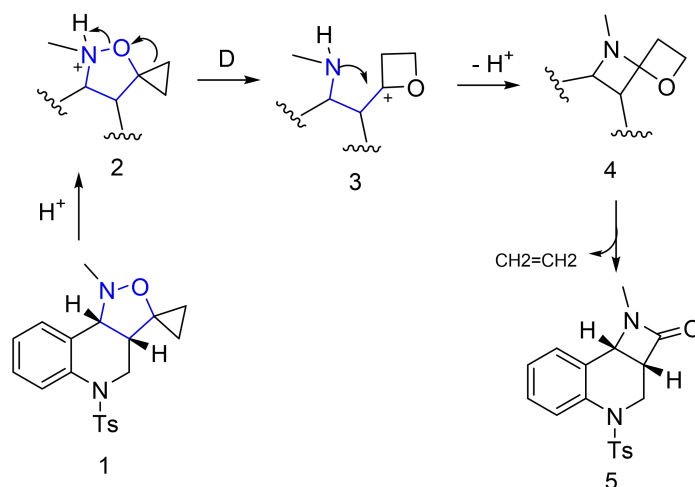


Figure 1.25. Mécanisme de la formation d'un β -lactame à partir d'un isoxazolidine

4.2. Synthèse des β -énaminones et furanones

Le traitement basique des isoxazolidines convenablement activées à la position 3 du cycle a été utilisé comme une approche synthétique pour la préparation des 3-alkylamino-2(5H)-furanones. Ces composés sont considérés comme des synthons polyvalents en synthèse organique, en particulier, pour la synthèse des β -lactames [33]. Ainsi,

les isoxazolidines 3-alcoyrcarbonyle après un traitement par une base faible tels que le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) à température ambiante subissent à un réarrangement pour donner un mélange de deux produits avec un ratio de 80/20 de 3-amino-2(5H)-furanones et β -enaminones, respectivement (Figure 1.26) [34]. Le mécanisme proposé de ces deux réarrangements est détaillé dans la Figure 1.27.

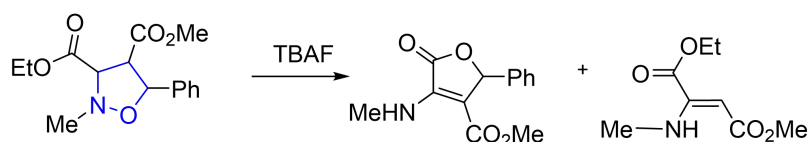


Figure 1.26. Conversion chimique des isoxazolidines 3-alcoyrcarbonyle aux 3-amino-2(5H)-furanones et β -enaminones

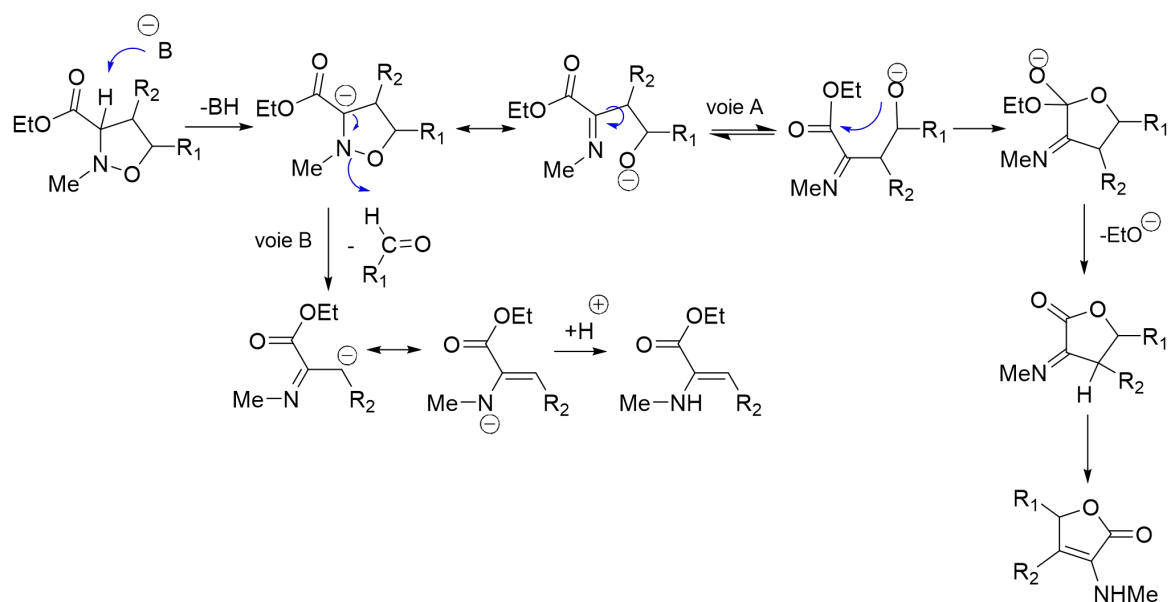


Figure 1.27. Mécanisme de la conversion des isoxazolidines 3-alcoyrcarbonyle aux 3-amino-2(5H)-furanones et β -enaminones

4.3. Synthèse des 1,3-amino-alcools

En 2016, le groupe de Gagandeep a rapporté la synthèse des 1,3-aminoalcools *via* un clivage réducteur de la liaison N–O des isoxazolidines tricycliques en utilisant du formiate d'ammonium en présence de palladium sur charbon (Pd/C) (Figure 1.28) [35].

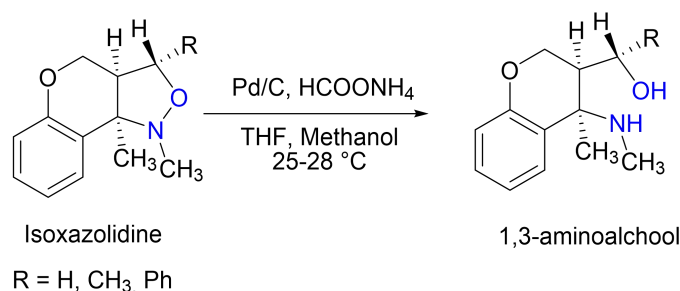


Figure 1.28. Formation du 1,3-aminoalcool à partir d'un isoxazolidine

En outre, Alexander et ses collaborateurs ont pu synthétiser le 1,3-aminoalcool (3) et (4) par une hydrogénation catalytique des dérivés du 5-(pyrrol-1-yl)isoxazolidines (Figure 1.29) [36].

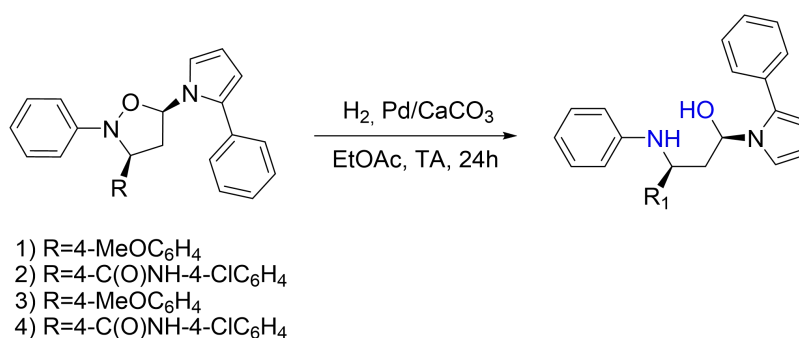


Figure 1.29. Synthèse du 1,3-aminoalcool par une hydrogénation catalytique d'un isoxazolidine

5. Intérêt des dérivés isoxazolidiniques dans divers domaines

Les isoxazolidines ont suscité un intérêt en raison de leurs activités biologiques vaste, en particulier, la cytotoxicité et l'activité anti-VIH, résultant de leurs capacités à agir comme analogues des nucléosides. De plus, ils ont été utilisés comme des précurseurs pour la synthèse d'autres classes de composés biologiquement actifs, notamment les antimicrobiens et les antiviraux [37]. Ils sont également considérés comme des motifs très récurrents pour la synthèse des produits naturels tels que la pyrinodémine A, la D-actylicapnosinine et la lycojaponicumine A (Figure 1.30) [38].

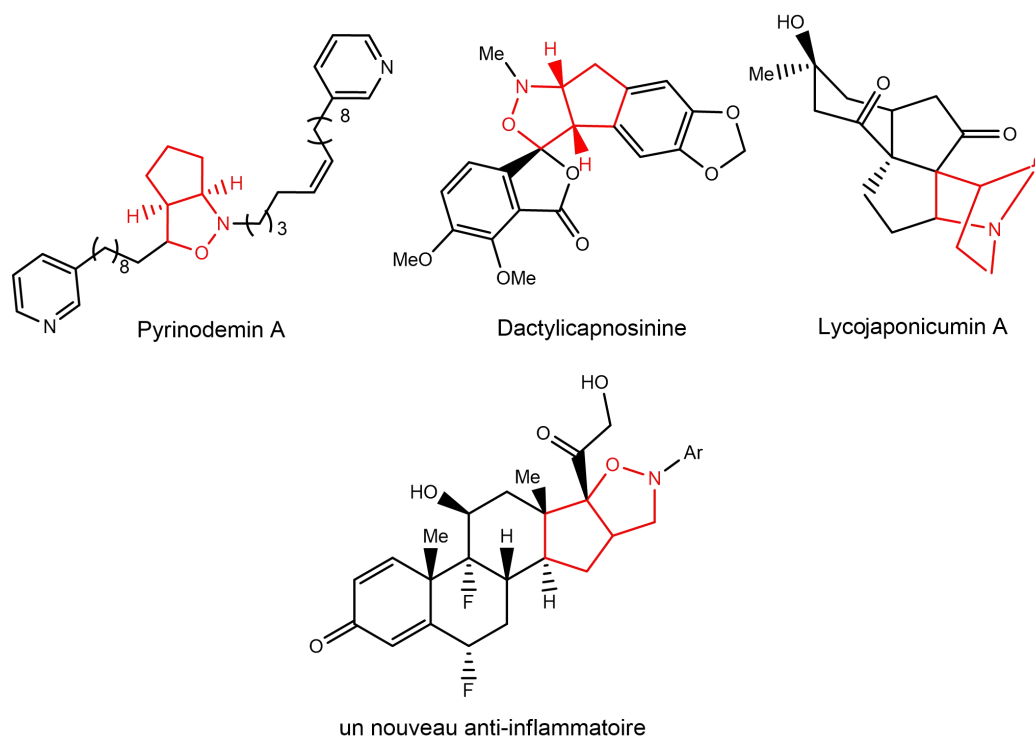


Figure 1.30. Quelques composés isoxazolidiniques biologiquement actifs

En tenant compte l'importance de ces molécules, la littérature nous rapporte des efforts énormes qui ont été consacrés au développement de nouveaux cycles isoxazolidiniques. Nous nous intéresserons ainsi à quelques principaux travaux concernant ce sujet qui ont utilisé la méthode de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitroène et un alcène pour la formation des isoxazolidines en mettant l'accent sur leurs intérêts dans divers domaines.

5.1. Antibactériens et antifongiques

Kodagahally et ses collaborateurs [39] ont étudiés l'activité antibactérienne et antifongique de quelques isoxazolidines synthétisés par le même groupe utilisant la réaction de cycloaddition [3+2] des nitroènes et oléfines (Figure 1.31).

La comparaison entre la concentration minimal inhibitrice (CMI) antibactérienne et antifongique des isoxazolidines synthétisés avec celle des médicaments standards, l'Ampicilline et la Nystatine indique que les composés A₁, A₃ et B₃ ont montrés une activité antibactérienne et antifongique contre plusieurs types de bactéries et champignons.

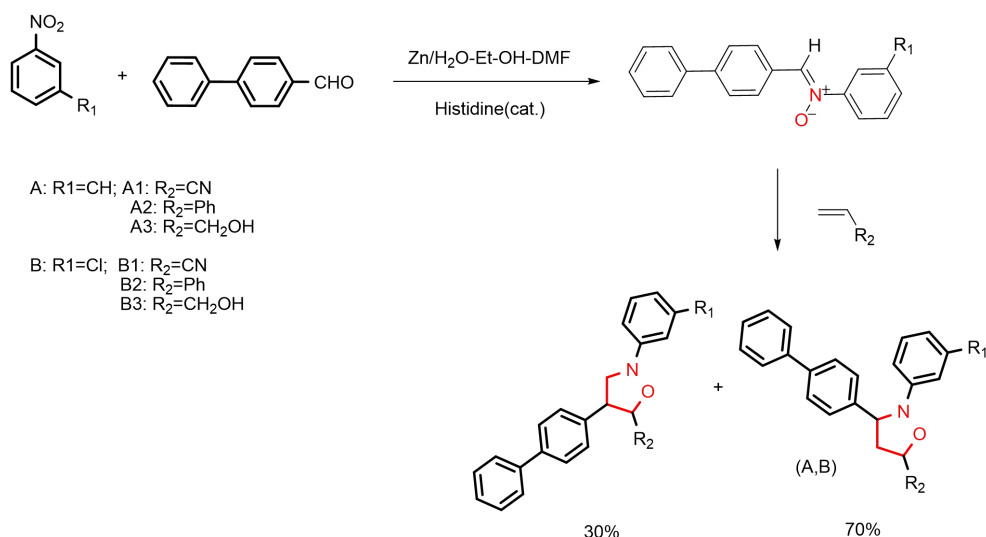


Figure 1.31. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme des antibactériens et antifongiques.

5.2. Agents anti-tumoraux et antiviraux

La [Figure 1.32](#) montre quelques exemples de composés homonucléosides qui sont déjà connus comme des agents antitumoraux et antiviraux [40].

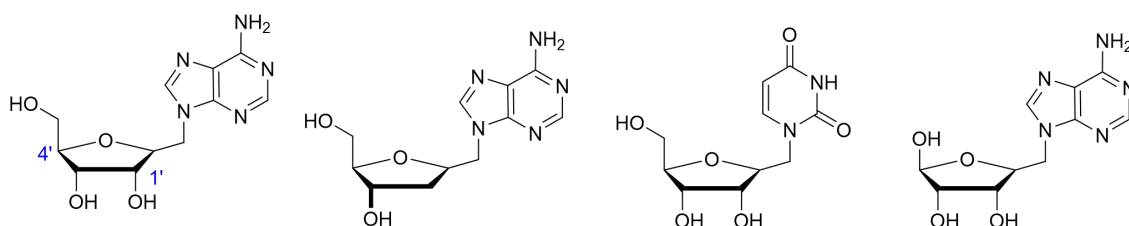


Figure 1.32. Quelques homonucléosides

La résistance à la dégradation enzymatique de ces produits était la raison principale de la conception d'autres analogues nucléosidiques, dans lesquels le groupe de Gotkowska [41] a modifié ces nucléosides par des analogues nucléosidiques de l'isoxazolidine. L'idée c'était de synthétiser des isoxazolidines avec une nucléobase en position C3 ([Figure 1.33](#)). La méthode la plus efficace pour réaliser cette synthèse est la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre nitrones et nucléobases *N*-vinyliques ou *N*-allyliques appropriées.

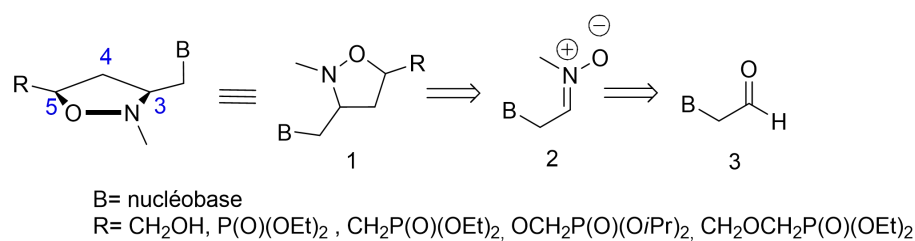


Figure 1.33. Rétrosynthèse des analogues d'homonucléoside

Une série de nitrones substituées par des nucléobases a été préparé à partir des *N*-(2-oxoéthyl) nucléobases dans le but de synthétiser des isoxazolidines correspondants. Le choix des dipolarophiles été bien étudié afin de garder le résidu HO-CH₂-C4 inhérent aux nucléosides naturels comme l'alcool allylique (Figure 1.34).

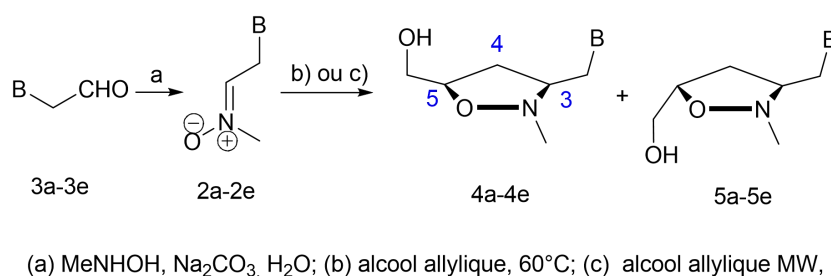


Figure 1.34. Cycloaddition des nitrones dérivées de nucléobases avec l'alcool allylique

D'autres composés antiviraux de type phosphonates d'isoxazolidine ont été synthétisés par Piotrowska et ses collaborateurs en 2016 [42]. Ces isoxazolidines ont été évalués pour leurs activités antivirales avec une variété de virus d'ADN et d'ARN. Tandis que certains d'entre eux ont montrés une activité cytostatique légère vis-à-vis de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (testées sur le virus *varicelle-zona* présent dans une lignée cellulaire immortelle *HeLa*).

Ces composés ont été synthétisés par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaires entre les nitrones *C*-phosphorylés et des dérivés de *N*¹-allyl-*N*³-benzoylquinazoline-2,4-diones. Les isoxazolidines obtenus sous forme de mélanges constitués généralement de deux diastéréoisomères *trans* et *cis*, où l'isomère *trans* est le cycloadduit majoritaire (Figure 1.35).

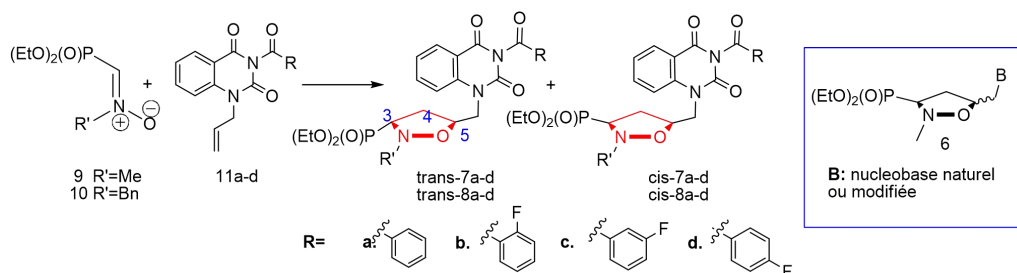


Figure 1.35. Synthèse des phosphonates d'isoxazolidine

5.3. Précurseurs de dérivés non naturels

Récemment, une nouvelle méthode permet l'accès rapide aux vinyle-isoxazolidines chiraux, ces hétérocycles ont été utilisés comme des précurseurs de dérivés d'acides aminés non naturels tels que la 5-oxaproline, les alcools allyliques chiraux et les 1,3-diamines. Cette méthode consiste à une hydroamination des allènes en présence des complexes chiraux, qui sont considérés comme des catalyseurs appropriés pour l'addition intramoléculaire énantiosélective de l'azote nucléophile sur les allènes (Figure 1.36) [43].

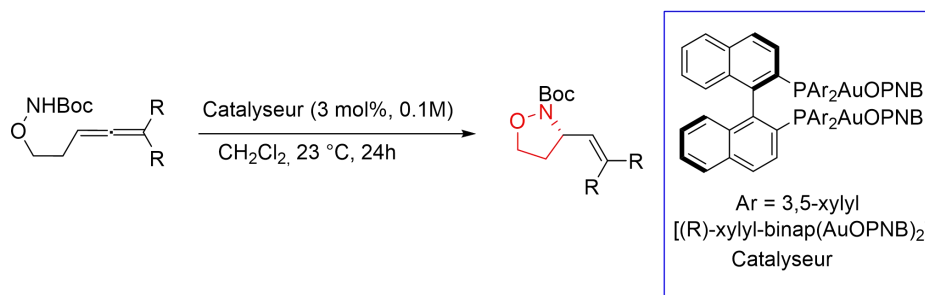


Figure 1.36. Synthèse de vinyle-isoxazolidines par une hydroamination intramoléculaire des allènes hydroxylaminées

5.4. Précurseurs de produits naturels

Des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire régio- et stéréosélectives de C-(3-indolyl)-N-phénylnitronne avec des dipolarophiles diversement substitués ont été effectuées par le groupe de Gagandeep en 2016 [35]. Ils ont préparés des indolyl-isoxazolidines convenablement substitués et qui sont considérés comme des précurseurs de produits naturels à base d'indole (Figure 1.37).

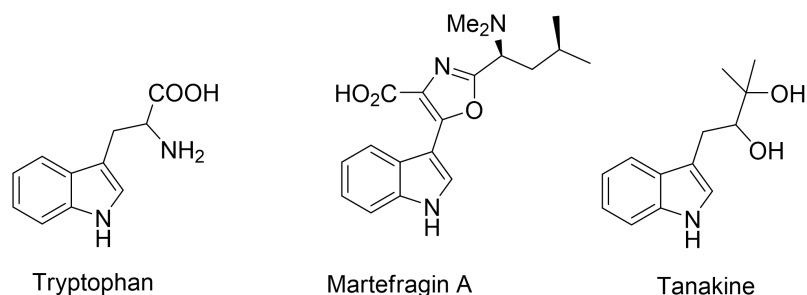


Figure 1.37. Structures de quelques indoles naturels

Ces indolyl-isoxazolidines ont été préparés par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de la *C*-(3-indolyl)-*N*-phénylnitronne utilisant des différents dipolarophiles monosubstitués par une irradiation micro-onde avec une quantité équimolaire des réactifs (Figure 1.38).

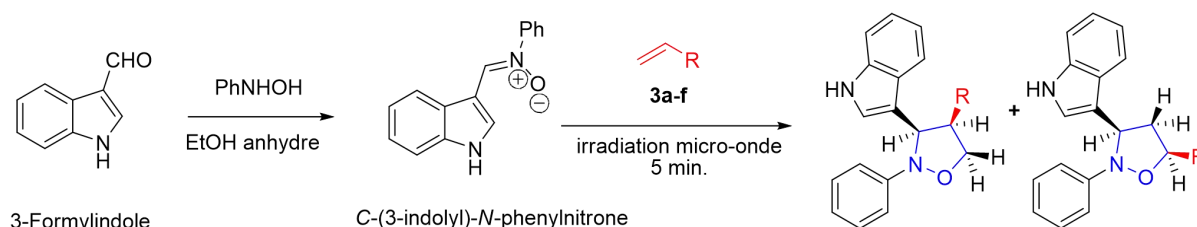


Figure 1.38. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme des précurseurs de produits naturels

5.5. Inhibiteurs de corrosion

Les isoxazolidines porteurs d'une longue chaîne alkylée latérale ont été synthétisés et testés pour leurs propriétés inhibitrices de corrosion dans des milieux d'acide chlorhydrique et / ou d'huile minérale par Yildirim et ses collaborateurs (Figure 1.39) [44].

Tous ces composés ont été ensuite testés sur l'acier dans un milieu acide par une méthode gravimétrique et certains d'entre eux ont été testés sur le même métal dans un milieu d'huile minérale à base de paraffine par une méthode standard.

Les résultats obtenus montrent que presque tous les isoxazolidines synthétisés présentent une propriété d'inhibition prometteuse à une concentration de 50 ppm en milieu acide. De plus, les composés ont été testés dans un milieu huileux et ont montrés une excellente efficacité d'inhibition de corrosion.

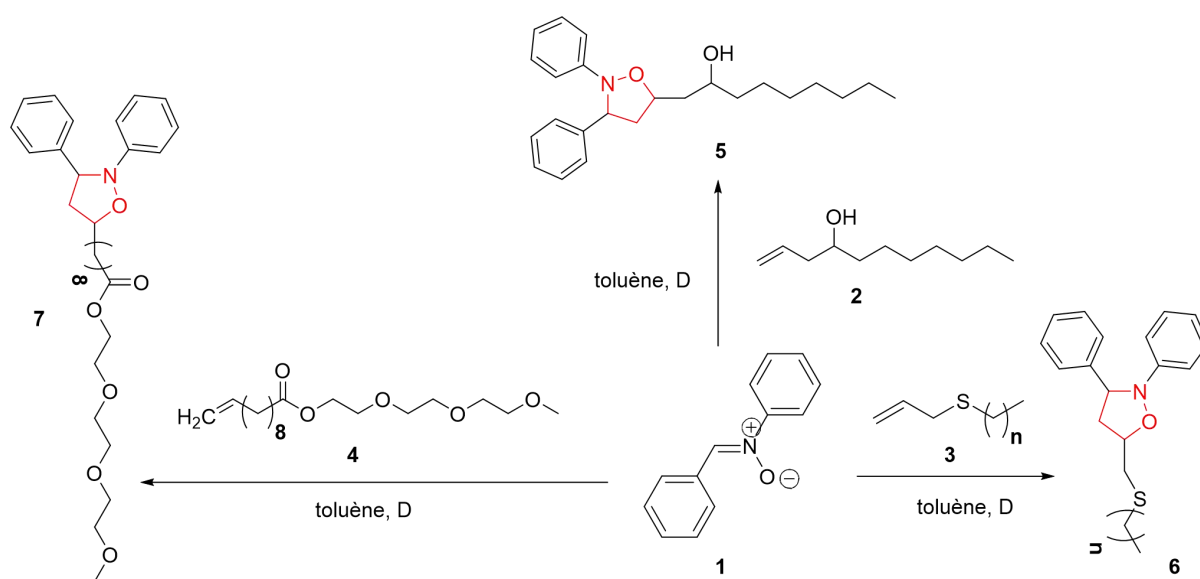


Figure 1.39. Synthèse des isoxazolidines utilisés comme inhibiteurs de corrosion

Références

- [1]. (a) R. C. F. Jones; J. N. Martin, In *Synthetic Application of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; A. Padwa, W. H. Pearson, Eds.; Wiley: New York, NY, **2002**; p 1. (b) J. J. Tufariello, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, NY., **1984**; Vol. 2, p 83. (d) I. A. Grigor'ev, In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; H. Feuer, Ed.; Wiley: Hoboken, NJ., **2007**, p 129. (e) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8341
- [2]. K. B. G. Torsell, *Nitriles oxides, Nitronates and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis*, VCH Publishers, **1987**.
- [3]. S. Bodfors, *Ber. Deut. Chem. Ges.*, **1918**, 51, 192.
- [4]. E. P. Kohler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1924**, 46, 503.
- [5]. H. King, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 432.
- [6]. N. A. Lebel and J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 6334.
- [7]. R. Grashey, R. Huisgen and L. Leiternann, *Tetrahedron Lett.*, **1960**, 33 (1)9-13.
- [8]. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604.
- [9]. W. H. Powell, Revision of the extended Hantzsch-Widman system of nomenclature for heteromonocycles, *Pure and Applied Chemistry*, **1983**, 55, 409-416.
- [10]. (a) R. Huisgen, Hauck, R. Grashey, and H. Seidl, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 2568. (b) M. Masui, K. Suda, M. Yamauchi and C. Yijima, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 1605.
- [11]. G. R. Delpierre and M. Larnchen, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4693.
- [12]. N. A. Lebel and J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3076.
- [13]. J. J. Tufariello and E. J. Trybulski, *Chem. Commun.*, **1973**, 720.
- [14]. R. O. C. Norman, R. Purchase, and C. B. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 1701.
- [15]. V. A. Tartakovskii, A. A. Onishchenko, G. V. Lagodzinskaya and S. S. Novikov, *Zh. Org. Khim.*, **1967**, 3, 765.
- [16]. N. A. LeBel, M. E. Postand J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3759.
- [17]. H. J. Brass, J. O. Edwards and N. J. Fina, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1972**, 726.
- [18]. (a) M. Dobler, J. D. Dunitz and D. M. Hawley, *Helv. Chim. Acta.*, **1969**, 52, 1831. (b) K. Miille, *Helv. Chim. Acta* 53., **1970**, 1, 112.
- [19]. (a) J. J. Tufariello, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, Wiley Interscience, New York., **1984**, p. 83., (b) E. Colacino, P. Nun, F. M. Colacino, J. Martinez and F. Lamaty, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5569-5576.

- [20]. L. Menguy, B. Drouillat, J. Marrot, F. Couty, *Tetrahedron Letters.*, **2012**, 53, 4697–4699.
- [21]. J. B. Bremner, E. J. Browne, P. E. Davies & L. V. Thuc, *Aust. J. Chem.*, **1980**, 33, 833-841.
- [22]. Michael B. Hay and John P. Wolfe Isoxazolidine synthesis. *Angew. Chem. Int.*, **2007**, 46, 6492 –6494.
- [23]. M. D. Wittman, R. L. Halcomb and S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 198; W. Adam, J. Bialas and L. Hadjarapoglou, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 2377.
- [24]. B. Hinzen and S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1998**, 1.
- [25]. A. Lablache-Combier, M. L. Villaume, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 6951-6957.
- [26]. M. Ochiai, M. Obayashi et K. Morita, *Tetrahedron*, **1967**, 23, 2641.
- [27]. L. Wu and M. Shi, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13160 – 13165.
- [28]. J.J.Tufariello, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa Ed.; Wiley; Interscience: New York.,1994; pp83-188.
- [29]. W. Du, Y. K. Liu, L. Yue, Y. C. Chen., *Syn. lett.*, **2008**, 19, 2997–3000.
- [30]. J. Y. Kang, A. Bugarin and Brian T. Connell, *Chem. Commun.*, **2008**, 3522–3524.
- [31]. (a) RT. B. Nguyen, A. Beauseigneur, A. Martel, R. Dhal, M. Laurent, G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 611–620; (b) A. Badoiu, Y. Brinkmann, F. Viton, E. P. Künding, *Pure App. Chem.*, **2008**, 80, 1013–1018; (c) T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2621–2632; (d) R. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, M. A. Chiacchio, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 11, 2368–2373; (e) G. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, A. Corsaro, A. Rescifina, U. Chiacchio, *Mini- Rev. Org. Chem.*, **2005**, 2, 59–77; (f) P. Merino, *Compt. Rend. Chim.*, **2005**, 8, 775–788; (g) U. Chiacchio, A. Piperno, A. Rescifina, G. Romeo, N. Uccella, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5695–5708; (h) F. Casuscelli, M. R. Di Bella, R. Ficarra, S. Melardi, G. Romeo, U. Chiacchio, A. Rescifina, *Gazz. Chim. It.*, **1997**, 127, 367–371; (i) U. Chiacchio, A. Liguori, G. Romeo, G. Sindona, N. Uccella, *Heterocycles*, **1993**, 36, 799–817; (j) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3351–3354; (k) J. W. Grate, G. C. Frye, in: Sensors Update (Eds.: H. Baltes, W. Göpel, J. Hesse), *Wiley-VCH, Weinheim*, **1996**, vol. 2, pp. 10–20.
- [32]. F. M. Cordero, F. Pisaneschi, A. Goti, J. Ollivier, J. Salau'n and A. Brandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8075-8076
- [33]. J. Ariza, J. Font, R. M. Ortuno, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1979–1982.

- [34]. D. Iannazzo, E. Brunaccini, S. V. Giofrè, A. Piperno, G. Romeo, S. Ronsisvalle, M. A. Chiacchio, G. Lanza, and U. Chiacchio, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 5897–5905.
- [35]. S. Gagandeep, S. Sharma, V. Gupta, T. Raj, P. Singh, M. Paul S. Ishar , *Tetrahedron*, **2016**, 72, 900-911.
- [36]. A. P. Moclchanov, R. S. Savinkov, A. V. Stepakov, G. L. Starova, R. R. Kostikov, V. S. Barnakova, A. V. Ivanov, *Synthesis*, **2014**, 46, 0771–0780.
- [37]. (a) J. Peng, D. Jiang, W. Lin; Y. Chen, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1391. (b) T. Kiguchi, M. Shirakawa, R. Honda, I. Ninomiya, T. Naito, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15589. (c) M. M. Andrade, M. T. Barros, R. C. Pinto, Clean and Sustainable Methodologies for the Synthesis of Isoxazolidines. In *Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis*; Carreiras, M. C., Marco-Contelles, J., Eds.; *Research Signpost: Trivandrum, India*, **2011**; pp 51–67.
- [38]. J. Xie, Q. Xue, H. Jin, H. Li, Y. Cheng and C. Zhu, *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 1281.
- [39]. K. R. Ravi Kumar, H. Mallesha, K. S. Rangappa, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*, **2003**, 336, 159–164,.
- [40]. (a) Lamberth, *C. Org. Prep. Proced. Int.*, **2002**, 34, 149–167, (b) N. Hossain, N. Blaton, O. Peeters, J. Rozenski, P. A. Herdewijn, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 5563–5578.
- [41]. J. Gotkowska, J. Balzarini, D. G. Piotrowska, *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 7097–7100.
- [42]. D. G. Piotrowska, G. Andrei, D. Schols, R. Snoeck, M. Łysakowska, *Eur. J. Med. Chem*, **2017**, 126, 84-100.
- [43]. R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, and F. Dean Toste, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 608 –611.
- [44]. A. Yıldırım, M. C. Etin, *Corrosion Science*, **2008**, 50, 155–165.

Chapitre II

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipôlaire

1. Introduction

Les hétérocycles sont des motifs récurrents que l'on peut trouver dans de nombreuses familles de produits naturels biologiquement actifs, ils sont aussi considérés comme la structure de base de nombreux médicaments, produits pharmaceutiques et agrochimiques [1]. Vu l'importance de ces structures, plusieurs études ont été dévouées pour le développement ou la découverte de nouvelles méthodes caractérisées par une synthèse sélective, efficace et économique. Parmi ces méthodes, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (CD13) qui sont considérées comme étant une méthode clé qui vérifie les propriétés souhaitables et pour laquelle plusieurs chimistes ont consacré leurs études, notamment le chimiste Huisgen [2] qui a effectué une étude systématique de ces réactions, ce qui a permis de comprendre le mécanisme de ces derniers. En effet, l'utilisation des nitrones dans la cycloaddition avec les alcènes a contribué à l'essor de cette stratégie, ce qui rend la synthèse des isoxazolidines par une réaction avec les alcènes facilement accessibles [3].

2. Généralités

La cycloaddition 1,3-dipolaire ou généralement nommée cycloaddition [3+2] est une réaction entre deux molécules, un dipôle-1,3 et un dipolarophile, qui se combinent entre eux par une réaction de cyclisation pour former un cycle à cinq chaînons (Figure 2.1).

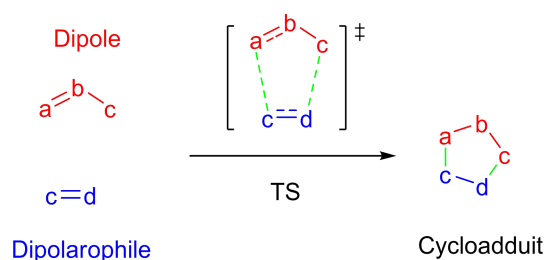


Figure 2.1. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre un dipôle-1,3 et un dipolarophile

Cette réaction a été utilisée pour la préparation des différents types d'hétérocycles possédant une structure très complexe, en particulier ceux qui possèdent plusieurs centres asymétriques. Cette réaction est basée sur la cyclisation entre deux molécules, où la première a une structure dipolaire-1,3 appelée dipôle-1,3 et la deuxième est un dipolarophile contenant une insaturation entre deux atomes, ce qui conduit à la nomenclature [3+2] pour ce type de réactions [4].

2.1. Les 1,3-dipôles

Selon la définition d'Huisgen [2], un 1,3-dipôle, est une molécule qui peut être représentée par une structure zwitterionique octet de Lewis et qu'elle réagit par une addition 1,3 avec des composés possédant une liaison multiple.

Ces structures zwitterionique possèdent une charge positive et une autre négative réparties entre trois atomes adjacents A–B–C. Ce système est caractérisé par quatre électrons p répartis entre trois atomes, et ceci a donné la nomenclature de CTA (Composés Tri Atomiques) à ce type de composés. Les atomes les plus fréquents dans les dipôle-1,3 sont l'azote, le carbone et l'oxygène. Selon leurs structures, les dipôles-1,3 sont divisés en deux groupes, le premier groupe est de type anion allylique qui ont une structure courbée résultant de l'hybridation sp^2 de l'atome centrale et le deuxième groupe est de type anion propargylique avec une structure linéaire (hybridation sp) [5]. Il y a un total de 18 types de dipôles-1,3 qui sont habituellement utilisés en cycloaddition 1,3-dipolaire (Figure 2.2) [2].

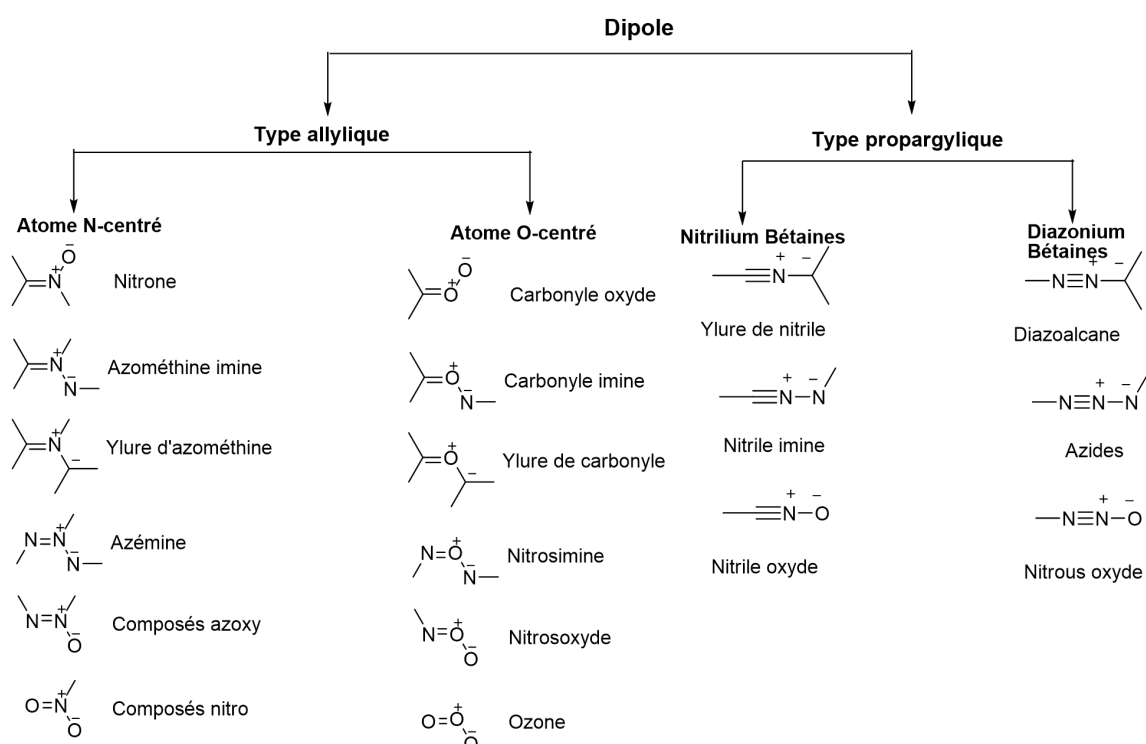


Figure 2.2. Catégories des dipôle-1,3

2.2. Les dipolarophiles

Les dipolarophiles sont des molécules insaturées (contenant des liaisons π) et possèdent un dipôle-1,2 (Figure 2.3). Ainsi, la réactivité et le caractère électronique de la réaction dépendent de la structure du dipôle utilisé. En effet, le méthylvinyléther a un caractère nucléophile à cause de l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy. D'autre part, l'aldéhyde acrylique réagit dans la plupart des cas en tant qu'électrophile à cause de l'effet attracteur du groupement carbonyle de la fonction aldéhyde.

Les alcènes et les alcynes sont les dipolarophiles les plus communs utilisés dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires. Les dipolarophiles contenant un hétéroatome citant par exemples les carbonyles, les nitriles et les imines peuvent également réagir avec les dipôles *via* une cycloaddition [3+2]. Les dipolarophiles cycliques possédant une tension angulaire sont plus réactif par rapport à ceux aliphatiques en raison de l'augmentation de l'énergie de l'état fondamental [5].

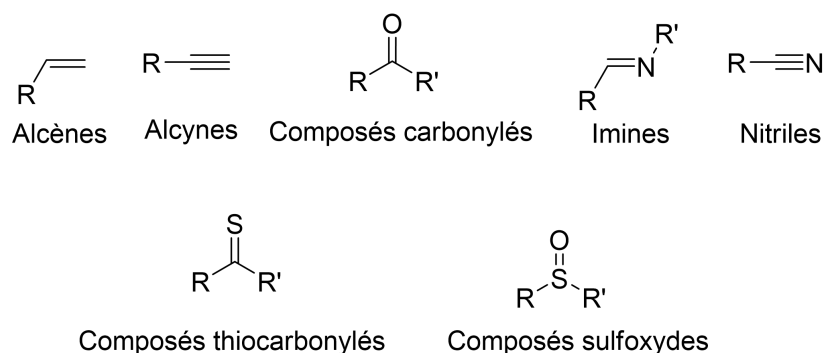


Figure 2.3. Dipolarophiles utilisés dans la réaction de CD13

3. Les nitrones

3.1. Description des nitrones

Les nitrones sont des *N*-oxydes des imines, avec une structure générale $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{N}^+\text{R}_3\text{O}^-$ qui ont été largement utilisées comme des dipôle-1,3 dans les réactions de cycloaddition. En synthèse organique, les nitrones ont une grande importance à cause de leurs participations dans de nombreuses réactions [6]. Elles peuvent réagir avec une grande variété de dipolarophiles, en particulier les alcènes et les alcynes pour donner les isoxazolidines ou isoxazoles, respectivement [7].

Les nitrones étaient préparées pour la première fois par Beckmann en 1890 [8]. Le terme **nitron** a été proposé par Pfeiffer [9] pour les composés possédant le groupe imine-*N*-oxyde par analogie avec les cétones qui signifie la contraction du nitrogène et cétone (Figure 2.4). L'analogie se résume à l'effet mésomère où il est prédominé dans les deux classes de ces groupes exercé par le groupe nitron, et considéré comme une extension de la fonction carbonyle.

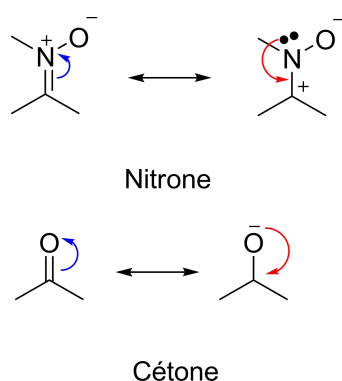


Figure 2.4. Mésomérie de la nitronne et de la cétone

Il existe deux types de nitronnes, les aldonitronnes et les cétonitronnes qui sont préparées à partir des aldéhydes et des cétones, respectivement. Les cétonitronnes peuvent être cycliques ou acycliques (Figure 2.5). Dans le cas des nitronnes cycliques, l'isomère géométrique *E* est le seul isomère possible, tandis que les nitronnes acycliques peuvent exister sous la forme géométrique *Z* et/ou *E* (Figure 2.5) [10].

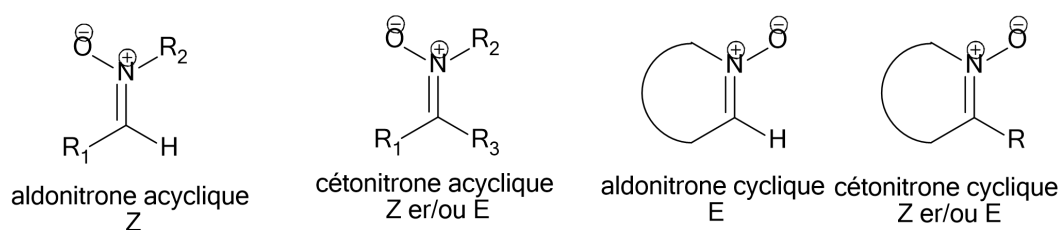


Figure 2.5. Différents types de nitronnes

3.2. Synthèse des nitrones

Les principales méthodes de synthèse de nitrones sont largement décrites dans la littérature [11]. Il existe cinq principales méthodes essentielles qui ont été largement utilisées pour la préparation de ces composés [12].

Notre travail est consacré à la synthèse des hétérocycles isoxazolidiniques en utilisant des nitrones acycliques de types aldonitrones. Par conséquent, on s'intéresse dans ce qui suit à la présentation des principales méthodes pour la préparation de ce type de nitrones.

3.2.1. Synthèse de nitrones par réactions d'oxydation

a. A partir de l'oxydation d'une hydroxylamine

Pour oxyder les hydroxylamines en nitrones, on peut utiliser de nombreux oxydants dont certains sont des oxydants courants. En 2015, le groupe de Matassini [13] a réussi de préparer des aldonitrones dans des conditions douces avec un bon rendement et une régiosélectivité élevée à partir des hydroxylamines non asymétriques mettant en évidence l'IBX (acide *o*-iodoxybenzoïque) comme réactif de choix (Figure 2.6).

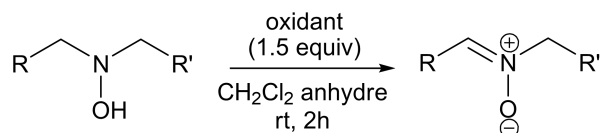


Figure 2.6. Synthèse d'une nitron par oxydation d'une hydroxylamine

b. A partir de l'oxydation d'une amine secondaire

Les amines secondaires peuvent être oxydées par un grand nombre d'oxydants, citant l'exemple de H₂O₂ qui a été utilisé en 2009 par Goti et ses collaborateurs [14] en présence du Methyltrioxorhenium (CH₃ReO₃) comme catalyseur (Figure 2.7).

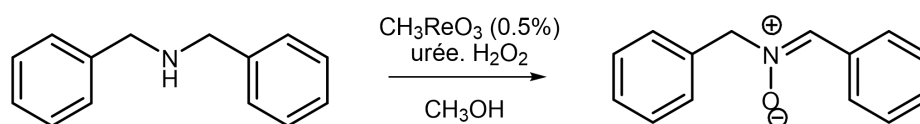


Figure 2.7. Synthèse d'une nitron par oxydation d'une amine secondaire

c. A partir de l'oxydation d'une imine

L'oxydation des imines en nitrones est difficile, dans le cas des nitrones acycliques, les réactifs oxydants classiques tels que les complexes de molybdène, l'oxone, le peroxyde d'hydrogène, le diméthylidioxirane et les peracides conduisent majoritairement aux oxaziridines [15]. Les mêmes problèmes ont été rencontrés dans la synthèse des nitrones cycliques à six chaînons [16]. Une méthode efficace a été décrite en 2007, qui consiste à l'utilisation de methyltrioxorhenium (MTO, CH_3ReO_3) et de l'uréé en présence de peroxyde d'hydrogène (UHP, H_2NCONH_2) (Figure 2.8) afin d'oxyder l'imine d'une manière chimiosélective pour donner la nitrone correspondante [17].

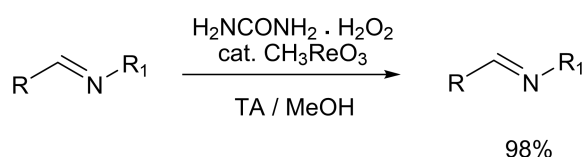


Figure 2.8. Synthèse d'une nitrone par oxydation d'une imine

3.2.2. A partir de la *N*-alkylation d'oximes

La *N*-alkylation d'oximes conduit aux nitrones, mais elle est souvent réalisée en compétition avec leur *O*-alkylation, en particulier, dans les réactions bimoléculaires [18]. Par contre, dans le cas de la synthèse des nitrones cycliques, la synthèse par la *N*-alkylation intramoléculaire est efficace donnant lieu à des cycles à cinq et à six chaînons. Cette méthode a été proposée par Holzapfel et Crous en 1998 pour obtenir une nitrone à partir du tri-*O*-benzyl-*D*-ribofuranose [19]. Elle a été ensuite largement employée pour la préparation de nitrones cycliques chirales, en particulier avec les dérivés de sucres (Figure 2.9) [20].

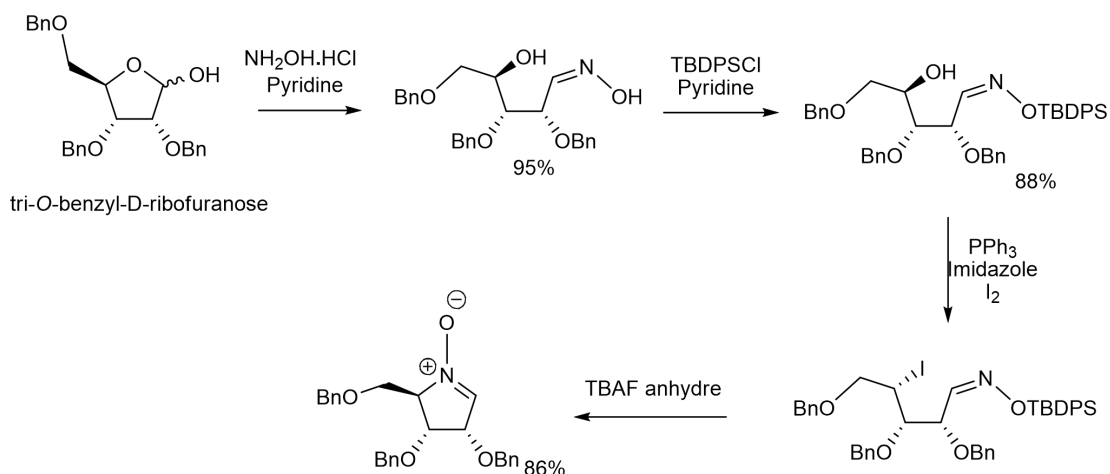


Figure 2.9. Synthèse d'une nitrone par *N*-alkylation d'oximes

3.2.3. A partir de l'addition d'une hydroxylamine

a. Addition sur un dérivé carbonylé

Les nitrones sont facilement accessibles à partir des aldéhydes et des hydroxylamines-*N*-substituées [21]. En effet, le phénylcinnamaldéhyde réagit avec la *N*-méthyl et la *N*-benzyl hydroxylamine (Figure 2.10) pour donner des produits stables (stabilité attribuée à son énergie de résonance). Il faut noter que l'hydroxylamine est utilisée sous forme d'un sel.

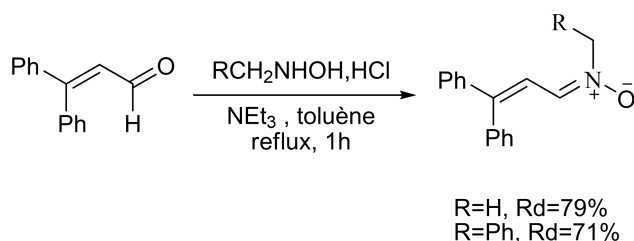


Figure 2.10. Synthèse d'une nitrone par addition d'une hydroxylamine sur un dérivé carbonylé

b. Addition sur un alcyne

La méthode de préparation de nitrones à partir des alcynes a été décrite par l'équipe de Holmes [22]. En effet, l'utilisation de l'amide chirale qui est le camphre sultamique a permis d'accéder aux nitrones correspondantes avec de bon rendements (Figure 2.11) [23]. Les hydroxylamines ont été préparées à partir de *N*-acylsultames *via* une hydroxyamination électrophile asymétrique d'Oppolzer [24]. L'attaque du doublet libre de l'atome d'azote sur la

fonction alcyne a conduit, après isomérisation de la double liaison, aux nitrones correspondantes (Figure 2.11).

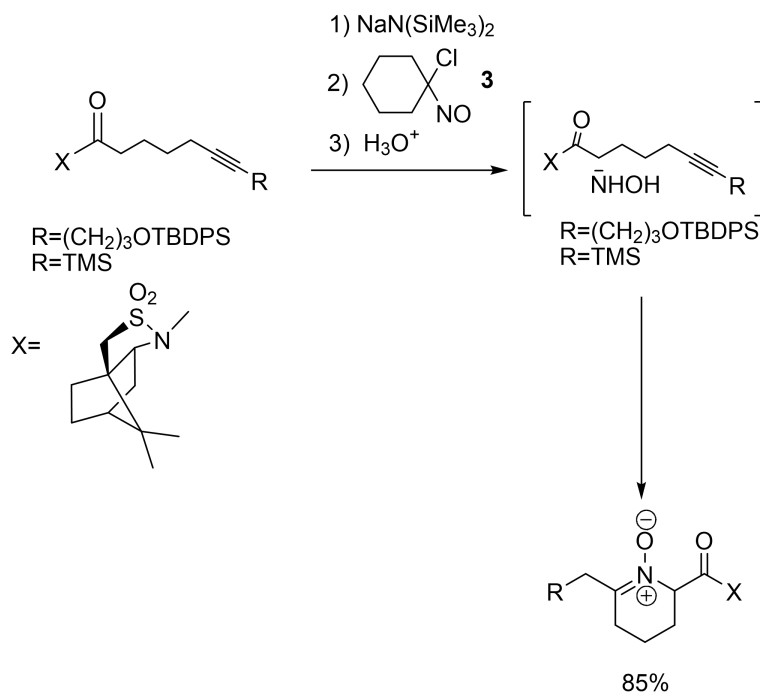


Figure 2.11. Synthèse d'une nitronne par addition d'une hydroxylamine sur un alcyne

3.2.4. A partir de la réduction des hydroxylamides

En 2016, Katahara et ses collaborateurs [25] ont rapportés la synthèse des nitrones en utilisant la réaction de réduction des *N*-hydroxylamides catalysée par l'iridium (Figure 2.12). Le procédé a montré une chimiosélectivité élevée en présence des groupes fonctionnels appropriés tels que les esters méthyliques, et a été employé avec succès pour la synthèse de nitrones cycliques et macrocycliques.

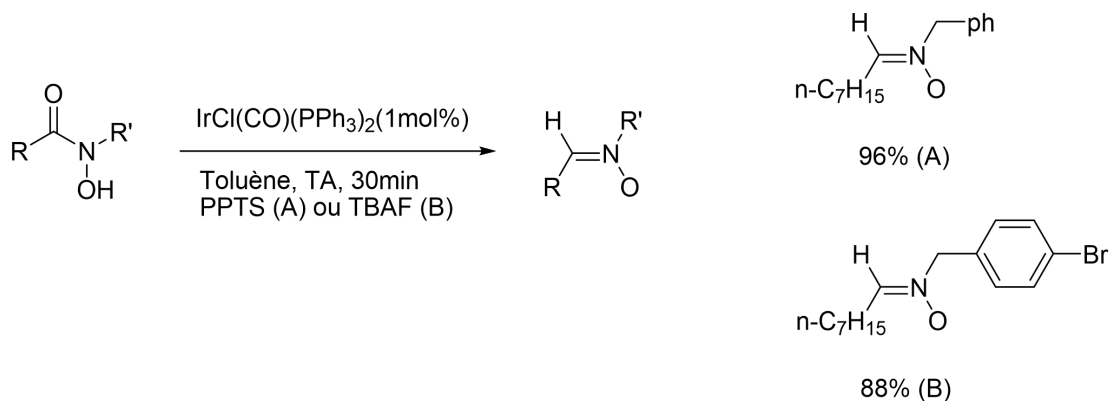


Figure 2.12. Synthèse de nitrones par réduction des hydroxylamides

3.2.5. A partir de composés nitrosés

Les composés qui possèdent un méthylène activé, par un bon groupe partant, réagit en présence d'une base avec des composés aromatiques nitrosés, pour donner les nitrones *N*-arylsubstituées. Ce procédé est souvent connu sous le nom de réaction de Kröhnke (Figure 2.13) [26].

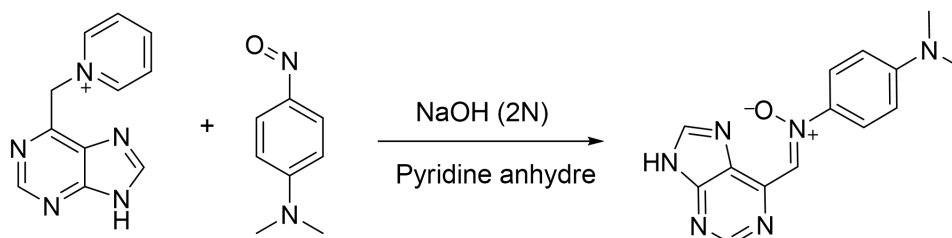


Figure 2.13. Synthèse de nitronium à partir de composés nitrosés

Parmi ces méthodes qui ont été employées pour préparer des nitrones, notre choix s'est porté sur la méthode de la condensation entre une hydroxylamine *N*-substituée et un aldéhyde, en particulier, la benzaldéhyde pour aboutir à la nitronium correspondante, qu'on va l'engager ensuite en tant que dipôle-1,3 en réaction de cycloaddition-1,3 avec les alcènes pour la synthèse des isoxazolidines.

3.3. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les alcènes

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones les plus connues sont celles avec les alcènes donnant des isoxazolidines [27]. Ces hétérocycles sont considérés comme une cible synthétique pour la préparation d'une large gamme de produits biologiquement actifs, ce qui explique le nombre considérable des efforts réalisés pour la synthèse de ce type de composés. De plus, le cycloadduit généré à partir de cette réaction peut contenir jusqu'à trois nouveaux centres chiraux (Figure 2.14).

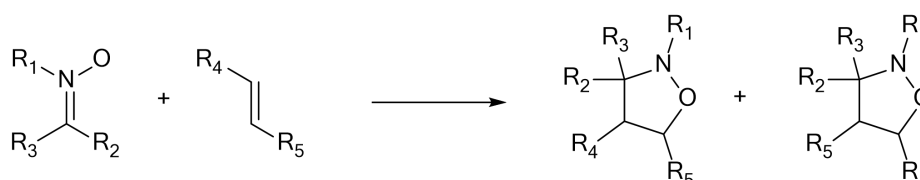


Figure 2.14. Cycloaddition 1,3-dipolaire d'une nitronium et un alcène

4. Sélectivité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont caractérisées par une chimiosélectivité, une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevées. En effet, la littérature nous rapporte que la majorité des réactions de CD13 entre les nitrones et les alcènes conduit à la formation d'un seul isomère et dans d'autres cas d'un mélange constitué de deux isomères d'où un est majoritaire parmi quatre stéréoisomères possibles. L'isomère majoritaire résulte de l'approche favorable des réactifs entre eux. Généralement, ces approches correspondent aux deux types de sélectivité, la régiosélectivité *ortho/méta* et la stéréosélectivité *endo/exo*

4.1. La chimiosélectivité

La chimiosélectivité de la cycloaddition 1,3-dipolaire implique une addition sélective du réactif sur une double liaison parmi plusieurs liaisons multiples du substrat (Figure 2.15) [28].

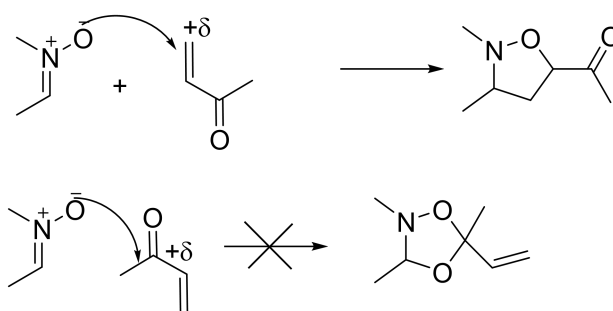


Figure 2.15. Chimiosélectivité de la réaction de CD13 entre une nitronne et un alcène

4.2. La régiosélectivité

Dans le cadre des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, la régiosélectivité est définie par ; quel atome du dipôle se reliera à un atome déterminé du dipolarophile. Cette question se pose lorsque le dipôle et le dipolarophile sont asymétriques [29]. Dans ce cas, deux voies réactives du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à la formation d'un mélange d'isomères, *ortho* et *méta* (Figure 2.16).

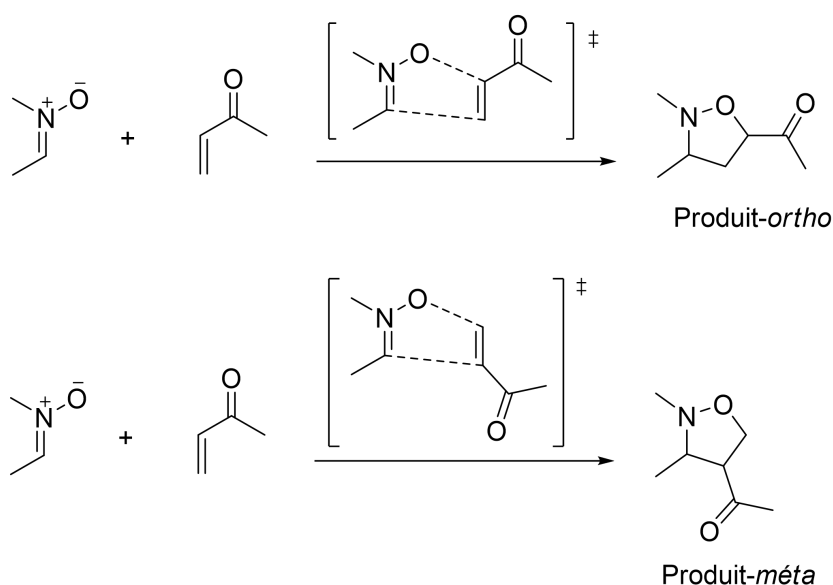


Figure 2.16. Régiosélectivité de la réaction de CD13 entre une nitroène et un alcène

Houk a proposé la théorie des FMO pour la prédiction de la régiosélectivité et ceci en calculant les coefficients atomiques des orbitales moléculaire frontières [30]. En effet, la régiosélectivité peut être prédite par la règle qui stipule que l'interaction la plus favorable aura lieu entre les centres sur les FMO ayant les plus grands coefficients, généralement ce sont l'HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile et la réaction est dite à caractère demande électronique normale DEN. Le caractère nucléophile ou électrophile des réactifs est sensible à la nature électronique des substituants, donc, on doit déterminer en premier lieu les orbitales en interaction qui sont les plus proches en énergie, ensuite, on calcule les coefficients atomiques sur les orbitales concernées.

Cette théorie est basée seulement sur la nature électronique des substituant, il y a plusieurs autres facteurs qui peuvent influencer la réactivité comme la conjugaison, la tension (cas des cycles) et l'encombrement stérique, et dans plusieurs cas, ces facteurs contrôlent la régiosélectivité. Par conséquent, il faut étudier chaque cas séparément et surtout analyser les structures des états de transition pour déterminer les interactions spécifiques qui ne sont pas considérés par la théorie des FMO [31].

4.3. La stéréosélectivité

Le contrôle de la stéréochimie des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire dépend du type de rapprochement du dipôle vers le dipolarophile dans l'espace (Figure 2.17). Ainsi, vu la structure planaire du dipôle et du dipolarophile, il y a deux mode de rapprochement stérique à

savoir, l'approche *endo* et l'approche *exo*, conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis*. Dans plusieurs cas, l'approche *endo* est stabilisée par des interactions entre les orbitales secondaires *p* des atomes qui ne sont pas implantés en réaction (Figure 2.18), contribuant à la favorisation de la stéréosélectivité *endo* [32]. Cependant, d'autres facteurs peuvent avoir aussi une influence majeure sur la stéréosélectivité *endo/exo* tels que les facteurs stériques qui peuvent souvent outrepasser cet effet stabilisant aboutissant à la formation du produit issu de l'approche *exo* (Figure 2.19). De plus, quelques études ont montrés qu'il y a également des approches qui sont favorisées par la présence d'autres interactions favorables telles que la liaison hydrogène (Figure 2.20) [33].

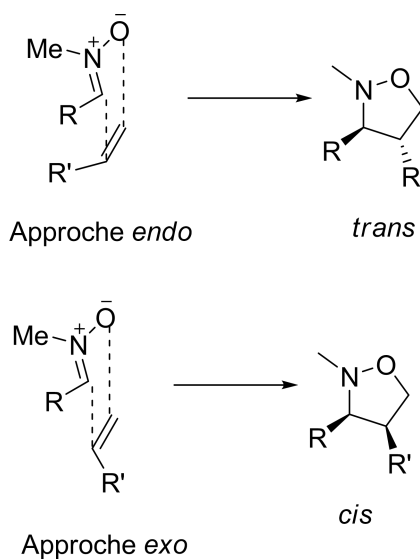


Figure 2.17. Approches stériques endo et exo dans la réaction de CD13

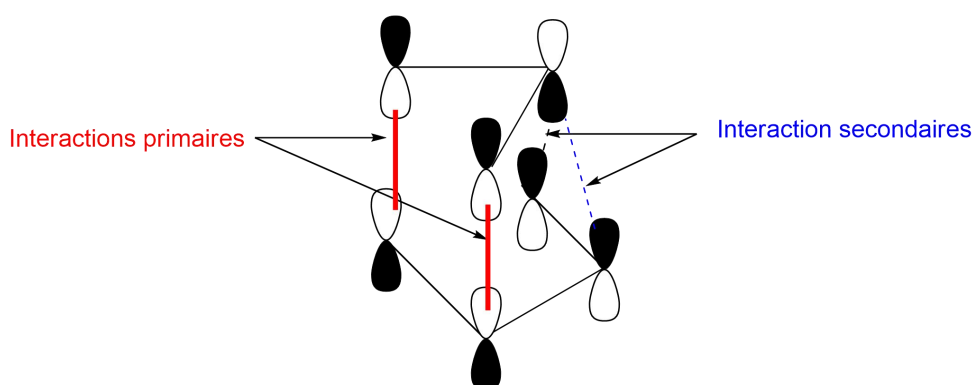


Figure 2.18. Interaction primaires et secondaires dans l'approche *endo*

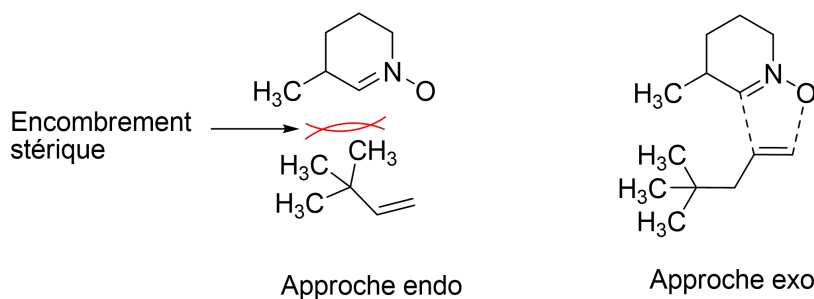


Figure 2.19. Encombrement stérique dans l'approche endo

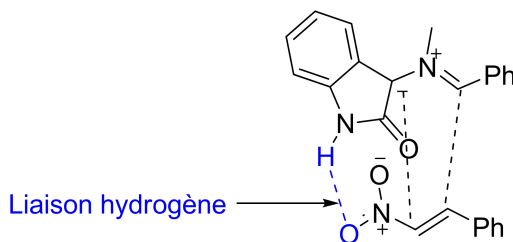


Figure 2.20. Liaison hydrogène favorable

5. Nature du mécanisme moléculaire

Durant plusieurs années, le caractère concerté ou en plusieurs étapes du mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est l'un des problèmes les plus débattus dans le domaine de la chimie organique. L'importance de ce problème est due au fait que dans une réaction de CD13, lorsque la nature du mécanisme change à partir du caractère concerté en caractère en deux étapes, la stéréospécificité est perdue et par conséquent, les stéréoisomères indésirables peuvent ainsi apparaître.

Cette réaction se déroule le plus souvent en une seule étape, mais pas avec un mécanisme concerté. Ceci signifie que les deux nouvelles liaisons sont formées simultanément, mais pas nécessairement au même temps. Cependant, la nature du mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est toujours un sujet de débat en chimie organique théorique.

Néanmoins, la présence de groupements attracteurs d'électrons ou donneurs d'électrons dans le dipôle ou dans le dipolarophile peut accélérer d'une façon dramatique le processus de la cycloaddition et par conséquent la nature du mécanisme change. Ainsi, la nature du mécanisme des réactions de cycloaddition a fait l'objet de plusieurs études [34]. Selon ces études, le mécanisme moléculaire des réactions de CD13 et de Diels-Alder peut être

déterminé selon le caractère électronique en zwitterionique ou bi-radical et selon la polarité, une réaction polaire ou non polaire.

5.1. Mécanisme concerté

La première proposition concernant le mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire a été faite par Huisgen dans les années 1960 à partir des études de synthèse sur cette réaction. Il a proposé un mécanisme concerté en une seule étape ce qui rend cette réaction stéréospécifique [35]. La théorie de Huisgen sur le mécanisme de la réaction de CD13 a été soutenue par la théorie de Woodward-Hofmann sur les réactions péri-cycliques [36]. De plus, elle a été également soutenue par la théorie de Fukui qui a défini les orbitales moléculaires frontières [37]. Cette réaction peut se dérouler d'une manière concertée, avec formation partielle de deux nouvelles liaisons dans un seul état de transition (Figure 2.21).

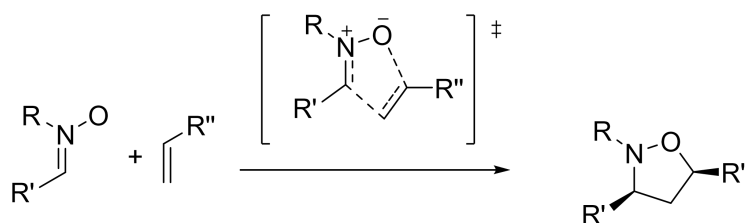


Figure 2.21. Mécanisme concerté

5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

Au cours des dernières décennies, la croyance générale était que la plupart des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire se déroulent selon un mécanisme concerté avec un degré différent de synchronicité. Si l'état d'avancement de la formation des deux nouvelles liaisons aux états de transition a la même valeur ou des valeurs proches, ceci est appelé un mécanisme concerté synchrone; sinon, il est asynchrone. Cette propriété peut être déterminée par les longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg [38] (ordre de liaison) (Figure 2.22). Les structures de transition synchrones sont généralement liées aux réactifs symétriques et aux régioisomères non-favorables [39].

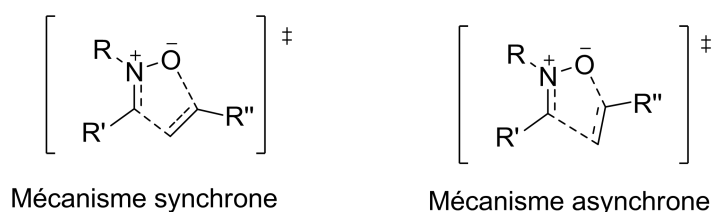


Figure 2.22. Mécanisme synchrone et asynchrone

5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

En 1968, Firestone a proposé un autre type de mécanisme pour la réaction de CD13 qui est contrasté avec la théorie de Huisgen [40]. Il suggère que la réaction passe par la formation d'un intermédiaire di-radicalaire entre les réactifs et les produits, cela indique que la réaction se déroule selon un processus en deux étapes [40,41], impliquant en premier lieu la création de l'intermédiaire résultant de la formation d'une seule simple liaison entre le dipôle et le dipolarophile. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Figure 2.23).

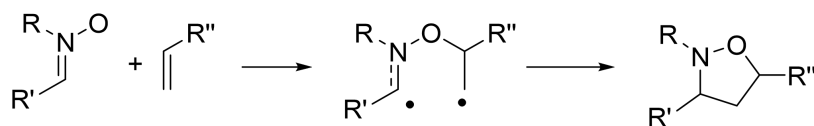


Figure 2.23. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

En 1986, Huisgen et Mlostoń ont découvert que dans le cas de la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire d'un ylure de thiocarbonyle riche en électrons avec un tétracyano-alcène très pauvre en électrons, la réaction passe par un intermédiaire zwitterionique qui rend la réaction se procède en deux étapes [42]. Cette réaction se procède par l'attaque nucléophile du dipôle sur le dérivé éthylénique pour donner un intermédiaire zwitterionique. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire donne le composé cyclique (Figure 2.24).

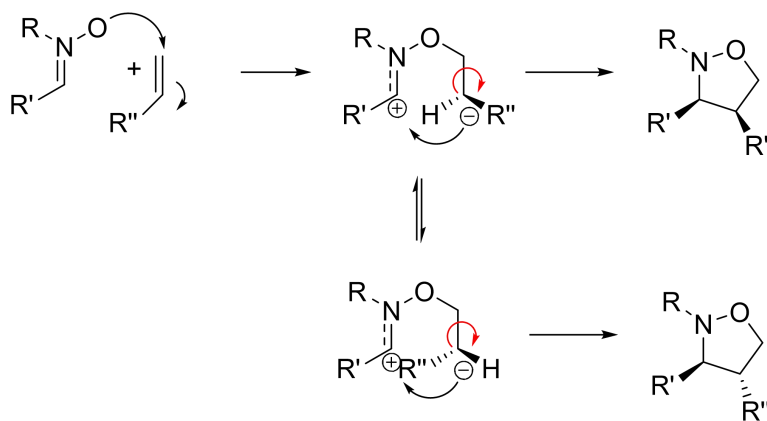


Figure 2.24. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

5.5. Polarité des réactions de CD13

A partir de plusieurs études sur les réactions de cycloaddition, Domingo a montré qu'il y a une relation entre l'énergie d'activation et le transfert de charge qui se transmet aux états de transition de ces réactions de cycloaddition (Figure 2.25) [43]. Egalement, à partir d'autres études, il a trouvé que la nature électronique du groupement porté par les réactifs a une influence déterminante sur la synchronicité de ces réactions (Figure 2.26). Les résultats de ces études indiquent qu'il existe une relation directe entre la diminution de l'énergie d'activation des réactions de cycloaddition et le transfert de charge (TC) qui ait lieu aux cours du processus de formation de nouvelles liaisons [44]. Ainsi, l'augmentation du caractère donneur en électrons du dipôle (la nucléophilie), avec l'augmentation du caractère déficient en électrons du dipolarophile (l'électrophilie), entraîne une augmentation du TC qui s'accompagne avec un abaissement de l'énergie d'activation. De plus, il a prouvé que la synchronicité a une relation directe avec l'énergie d'activation de ces réactions (Figure 2.27) [45].

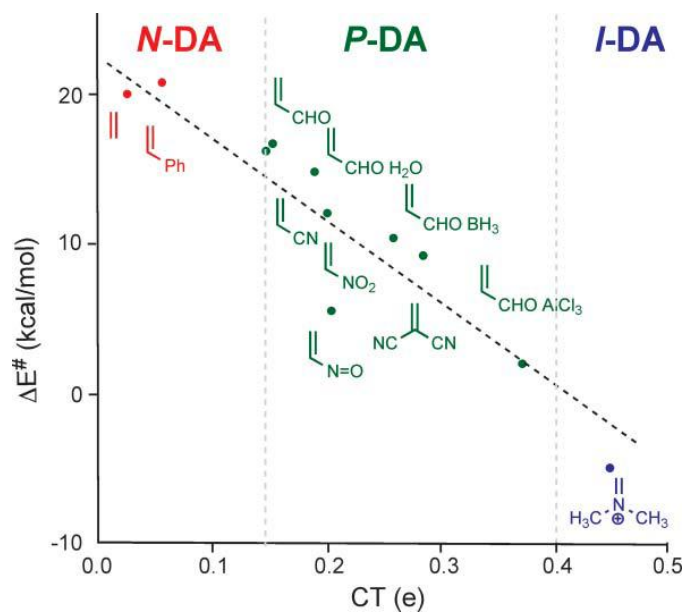


Figure 2.25. Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation

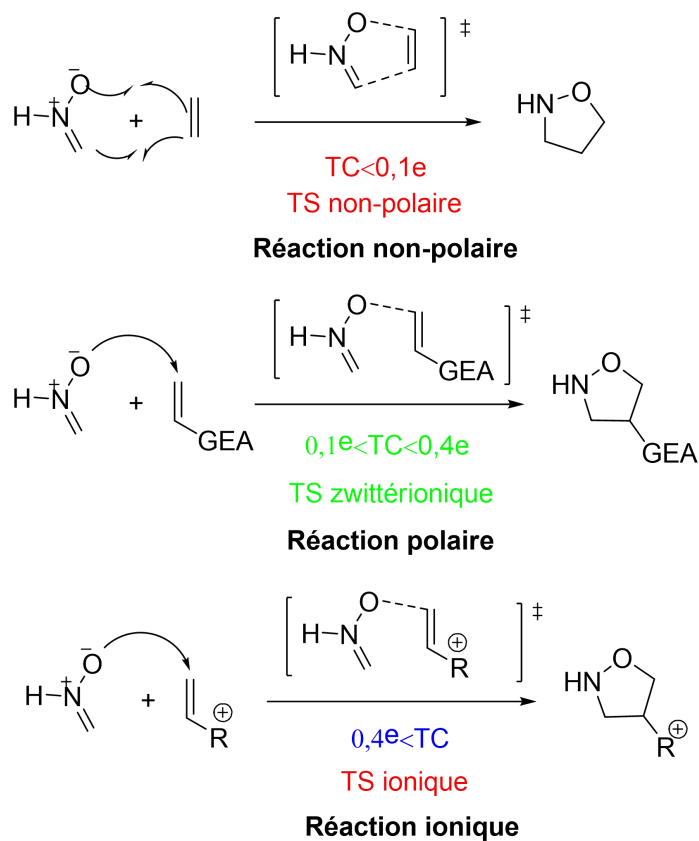


Figure 2.26. Type de mécanismes polaire en une seule étape

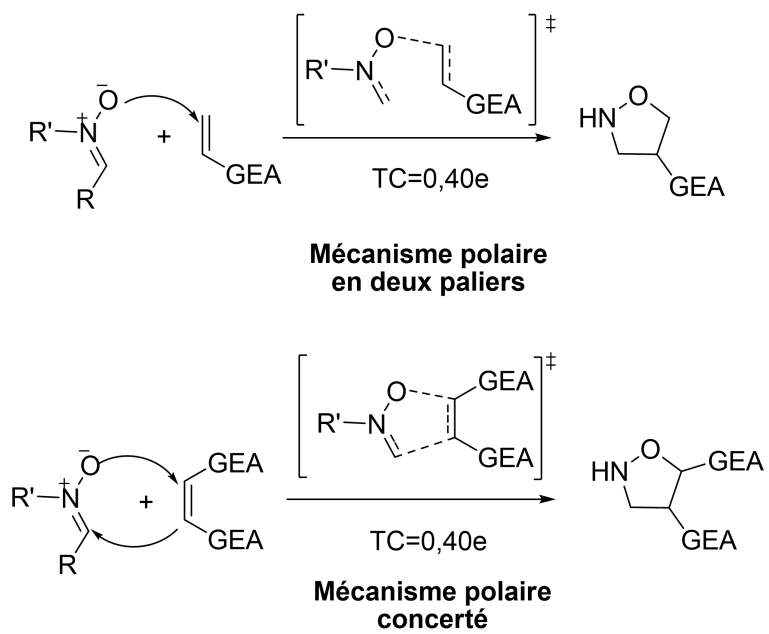


Figure 2.27. Polarité des réactions de CD13

Références

- [1]. A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky; *Heterocycles in Life and Society*; John Wiley: Chichester, UK, **1997**.
- [2]. R. Huisgen, *Angewandte Chemie International*, **1963**, 2, 565.
- [3]. R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey and H. Seidl, *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 2568.
- [4]. K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 863.
- [5]. (a) R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 2, 633. (b) M. Sh. Singh, S. Chowdhury, S. Koley *Tetrahedron.*, **2016**, 72, 1603-1644.
- [6]. K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*; VCH Publisher: New York., **1988**.
- [7]. (a) C. J. Smith, A. B. Holmes, N. Press, *J. Chem. Commun.*, **2002**, 1214-1215; (b) J. J. Tufariello; In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley: New York., **1984**, 2, pp83. (c) J. J. Tufariello, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley; Interscience: New York., **1994**, pp83-188.
- [8]. E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1680.
- [9]. P. Pfeiffer, *Annalen*, **1916**, 72, 411.
- [10]. (a) Y. Inouye, J. Hara; H. Kakisawa, *Chem. Lett.*, **1980**, 1407 (b) Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 244.
- [11]. P. N. Confalone and E. M. Huie; The [3+2] Nitron-Olefin Cycloaddition Reaction, *Organic Reactions.*, **1988**.
- [12]. R. Huisgen, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley: New York., **1984**, 1, 3-27.
- [13]. C. Matassini, C. Parmeggiani, F. Cardona and Andrea Goti, *Org. Lett.*, **2015**, 17 (16), 4082-4085.
- [14]. A. Goti, F. Cardona, G. Soldaini, X. Jiang and M. J. Miller. *Organic Syntheses*, **2009**, 11, 114-120.
- [15]. P. Merino, In *Science of Synthesis*, A. Padwa, Georg Thieme Verlag (Ed.); KG, **2004**, Vol. 27, Chapitre 13, pp 511, .
- [16]. C. H. Heathcock, D. Joe, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1131.
- [17]. G. Soldaini, F. Cardona, and A. Goti. *Organic Letters*, **2007**, 9, 473-476.
- [18]. (a) E. J. Buehler, *Org. Chem.*, **1967**, 32, 261; (b) J. Clayden, *Organic Chemistry*, Oxford, Wiley (Ed.), **2000**, p.352. (c) J. March, M. B. Smith, *Advanced Organic Chemistry, 6th Ed.*, Wiley interscience Ed., **2007**, p. 564.

- [19]. C. W. Holzapfel, R. Crous, *Heterocycles*, **1998**,48, 1337.
- [20]. J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis*, **2007**,485.
- [21]. (a) H.Stamm, H.Steudle, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 647. (b) P. G. M. Wuts, Y. w. Jung, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1957, (c) D. D. Dhavale, C. Trombini, *Hétérocycles*, **1992**, 34, 2253.
- [22]. (a) A. B. Holmes, A. L. Smith, S. F. Williams, *J. Org. Chem.*,**1991**, 56, 1393; (b) M. E. Fox, A. B. Holmes, *Tetrahedron Lett.*,**1992**, 33, 7421.
- [23]. (a) G. M. William, S. D. Roughley, J. E. Davies, A. B. Holmes,*J. Am. Chem. Soc.*,**1999**, 121, 4900; (b)E. C. Davison, M. E. Fox, A. B. Holmes, S. D. Roughley, C. J. Smith, G. M. Williams, J. E. Davies, P. R. Raithby, J. P. Adams, I. T. Forbes, N. J. Press, M. J. Thompson. *Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 1494.
- [24]. (a) W. Oppolzer, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 991, (b) W. Oppolzer, O. Tamura,*J. Deerberg Helv. Chim. Acta.*, **1992**, 75, 1965.
- [25]. S. Katahara, S. Kobayashi, K. Fujita, T. Matsumoto, T. Sato, N. Chida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138 , 5246–5249 .
- [26]. A. Giner-Sonolla; I. Zimmerman; A. Bendich, *J. Am. Chem. Pharm. Soc.*, **1959**, 81, 2515.
- [27]. (a) L. I. Smith,*Chem. Rev.*, **1938**, 23, 193; (b) J. Hamerand, A. Macaluso,*Chem. Rev.*, **1964**,64, 473; (c) J. J. Tufariello,*Acc. Chem.*,**1979**, Res, 12, 396; (d) P. N. Confalone, E. M. Huie,*Org. React.*, **1988**,36, 1.
- [28]. (a) R. W. Hoffmann, *Synthesis*, **2006**, 3531; (b) N. A. Afagh, A. K. Yudin, *Angew. Chem., Int. Ed.*,**2010**, 49, 262.
- [29]. R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 2291.
- [30]. K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*,**1973**, 95, 4092.
- [31]. ML Kuznetsov, *Russian Chemical Reviews.*, **2006**, 75, 935-960.
- [32]. (a) M. T. Rispens, E. Keller, B. d. Lange, R. W. J. Zijlstra, B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, 5, 607-624; (b) R.Sustmann, *Tetrahedron Lett.*,**1971**, 2717-2720; (c) R.Sustmann, *Pure Appl. Chem.*,**1974**, 40, 569-593; (d) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.*,**1973**, 95, 7301-7315.
- [33]. (a) C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.*,**2017**, 30; (b) L. Nasri, M. Rios-Gutierrez, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *Theor Chem Acc*, **2017**, 136, 104.
- [34]. (a) K. N. Houk, J. Gonzalez and Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 81–90; (b) O. Wiest, D. C. Montiel and K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 8378–8388.

- [35]. R.Huisgen, R.Grasheyand J. Sauer, *The Alkenes*, **1964**, 1, 739.
- [36]. R. B. Woodwardand R.Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1969**, 8,781.
- [37]. (a) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata and H. Shingu, *J. Chem. Phys.*,**1954**, 22, 1433;(b) F. E. Harris, *Adv. Quantum Chem.*, **1967**, 3, 61.
- [38]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron.*, **1968**, 24, 1083–1096.
- [39]. B. R. Beno, K. N. Houk, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.*,**1996**, 118, 9984-9985.
- [40]. R.A. Firestone, *J. Chem. Soc., A*, **1970**, 92, 1570.
- [41]. (a) R.A.Firestone, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2181; (b) R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3009.
- [42]. R. Huisgen, G. Mlostońand, E.Langhals, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4085.
- [43]. L. R. Domingo, M. Arno and J. Andres, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5867–5875.
- [44]. (a) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-arques, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8739–8748; (b) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-Arques, *J. Mol. Struct. (Theochem)*,**1996**, 362, 209–213; (c) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres, V. Moliner and V. S. Safont, *Tetrahedron*,**1996**, 52, 10693–10704; (d) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres and V. S. Safont, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1775–1778; (e) L. R. Domingo, M. T. Picher and R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9183–9189; (f) L. R. Domingo, M. T. Picher and M. J. Aurell, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 11425–11430.
- [45]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3884–3890.

Chapitre III

Méthodes de la chimie quantique et
modèles de la réactivité chimique

1. Introduction

L'étude théorique a pour objectif deux points essentiels, le premier est la compréhension et la prévision, c'est-à-dire, l'interprétation des résultats déjà réalisées et le deuxième consiste à la prédiction des résultats des expériences qui sont éventuellement réalisable.

L'étude classique basée sur la réalisation expérimentale de l'expérience, mais, récemment, à cause du développement de la technologie informatique, et vue le coup économique de l'expérience expérimentale ; le prix couteux des produits chimiques, les matériels et les appareils spécifiques pour l'analyse et la main-d'œuvre qualifiée, il est devenu important de réaliser une simulation théorique de ces expériences afin d'aider à la conception de nouvelles composés chimiques par un coup simple et économique [1].

Les chimistes théoriciens utilisent principalement les méthodes de la chimie théorique implantées dans les logiciels de calcul. Les principales méthodes de calculs sont celles basées sur les théorèmes et les postulats de la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et de la mécanique quantique. Cette dernière est souvent la plus utilisée car elle affirme que les systèmes microscopiques sont décrits par des «fonctions d'onde» qui caractérisent entièrement toutes les propriétés physiques du système, malgré que l'inconvénient majeur de cette méthode qui est le temps de calcul, et en particulier, pour l'étude des systèmes de grande taille comme les enzymes [2].

2. Méthodes de la chimie quantique

En mécanique quantique, on appelle la théorie de la structure électronique des molécules, la chimie quantique. L'état d'un système est décrit par une fonction ψ , des coordonnées et du temps. Cette fonction, appelée fonction d'état ou fonction d'onde, englobe toute les informations qui caractérisent le système.

2.1. L'équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger est une équation d'onde qui permet de décrire l'évolution d'un système [3].

$$\hat{H}\psi = E\psi \dots \dots (1)$$

Où L'hamiltonien \hat{H} est l'opérateur associé à l'énergie (E) qui contient des termes cinétiques et potentiels comme suit :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{Na} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i - \sum_{a=1}^{Na-1} \sum_{b>a}^{Na} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{Na} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots \dots (2)$$

Où r_a et r_b sont les vecteurs de position pour les électrons i et j , respectivement. R_i et R_j sont les vecteurs de position pour les protons i et j . Le premier terme de la somme correspond à l'énergie cinétique des électrons, le second à l'énergie cinétique des noyaux. Le troisième et le quatrième sont respectivement l'interaction répulsive entre les noyaux et attractive entre les noyau-électron. Le dernier terme correspond à l'interaction répulsive électron-électron.

2.2. Approximation de Born-Oppenheimer

Born et Oppenheimer [4] ont proposé une approximation appuie sur la base de la grande différence de masse entre les noyaux et les électrons, impliquant que les noyaux sont considérés immobiles (fixes). Cette approximation s'articule sur la séparation des termes de distributions nucléaires et électroniques d'une molécule. Sujette à cette approximation, l'énergie pour une molécule de N noyaux et n électrons est donnée par :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i - \sum_{a=1}^{Na-1} \sum_{b>a}^{Na} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{Na} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots \dots (3)$$

Malgré que cette approximation facilite un peu la résolution analytique de l'équation de Schrödinger, cette dernière devienne impossible dès qu'il y a plus d'un électron dans le système, puisque le terme de répulsion inter-électronique bloque cette résolution. Donc des approximations supplémentaires sont devenues nécessaires pour résoudre ce problème.

2.3. Méthode de Hartree

L'équation de Schrödinger n'est résolue analytiquement que pour quelques systèmes simples comme l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes à cause de l'existence de l'interaction coulombienne entre les électrons. Hartree a proposé une approximation qui consiste à décrire le système à N électrons en interaction, en prenant pour référence le même

système dans lequel la résolution électronique est négligeable [5]. Les électrons évoluent de manière indépendante, la fonction d'onde peut s'écrire comme un simple produit des fonctions d'onde mono-électronique.

$$\psi = \psi_1(1)\psi_2(2) \dots \psi_n(n) \dots \dots \dots (4)$$

Cette fonction d'onde résout exactement l'équation de Schrödinger si ce n'était que pour le terme de répulsion électron-électron de l'hamiltonien de l'équation 3. Ensuite, Hartree réécrit ce terme comme une expression qui décrit la répulsion ressentie par un électron à partir de la position moyenne des autres électrons. En d'autres termes, la répulsion exacte électron-électron est remplacée par un champ effectif (V_i^{eff}) produit par les positions moyennes des électrons restants. Avec cette hypothèse, les fonctions séparables ψ_i satisfont les équations de Hartree.

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_I \frac{Z_I}{r_{Ii}} + V_i^{eff} \right) \psi_i = E_i \psi_i \dots \dots \dots (5)$$

2.4. Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde de Hartree ne respecte pas le principe de Pauli [6], l'équation (4) n'étant pas antisymétrique par échange de deux électrons. Fock [7] proposa de réécrire le produit de Hartree sous la forme d'un déterminant appelé déterminant de Slater [8].

$$\psi(1,2, \dots n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \left| \phi_1(1) \bar{\phi}_1(2) \dots \phi_{n/2} \left(\frac{n}{2} - 1 \right) \bar{\phi}_{n/2} \left(\frac{n}{2} \right) \right| \dots \dots \dots (6)$$

Avec : $\phi_1(1) = \phi_1(1)\alpha(1)$, $\bar{\phi}_1(2) = \phi_1(2)\beta(2)$

ϕ : Orbitale moléculaire mono-électronique. α et β les fonctions de spin.

2.5. Méthode de Hartree-Fock-Roothan

Les solutions du modèle de Hartree-Fock, sont connues sous le nom d'orbitales moléculaires. Ces orbitales couvrent généralement toute la molécule, tout comme les orbitales atomiques (OA) couvrent l'espace autour d'un atome.

Roothan [9] a proposé en 1951 une méthode de résolution des équations de Hartree-Fock basée sur les orbitales moléculaires, et qui est aujourd'hui largement utilisée. Son intérêt réside dans l'obtention des équations de Hartree-Fock sous forme matricielle, dont la résolution est alors beaucoup plus facile. Pour des raisons de simplicité, nous ne présenterons ici cette méthode que dans le cas d'un système à couche fermée. Dans le cadre de la théorie

des orbitales moléculaires, chaque orbitale (fonction d'espace) est écrite comme une combinaison linéaire des orbitales atomiques (CLOA) sous la forme :

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^K C_i \chi_{\mu} \quad (i = 1, \dots, K) \dots \dots \dots (7)$$

Le principe de variation peut être exploité pour trouver les valeurs des coefficients C_i .

2.6. Méthodes Post-HF

La principale source d'erreur de l'approche Hartree-Fock est due au mauvais traitement de la corrélation électronique. Des méthodes prenant en compte la corrélation ont donc été proposées par la suite. Nous ne les avons pas utilisées dans nos études et nous nous contentons donc d'en rappeler brièvement le principe.

2.6.1. Méthode d'interaction de configuration

L'interaction de configuration [10] consiste à écrire la fonction d'onde de l'état fondamental comme une combinaison linéaire de déterminant de Slater. Cette combinaison représente les différentes transitions de un ou plusieurs électrons des orbitales moléculaires occupées vers les orbitales moléculaires vides.

$$\psi = \sum_K^A C_K \phi_K \dots \dots \dots (8)$$

Où les déterminants Φ_k , $k = 1, 2, 3, \dots$, décrivent respectivement l'état fondamental et les états mono, bi et tri-excités, \dots , etc. A est le nombre de configurations prises en considération. Pour obtenir un résultat satisfaisant, il est nécessaire d'avoir une combinaison très étendue des déterminants. Une valeur exacte de l'énergie exigera, à priori, une infinité de déterminants. L'état correspondant à $k = 0$ ou état fondamental dans les méthodes IC, représente en effet le niveau HF. L'énergie du système et les coefficients sont obtenus par la méthode de variation.

$$\sum_k^A C_k (H_{kl} - e S_{kl}) = 0 \dots \dots \dots (9)$$

2.6.2. Méthode de perturbation de Møller-Plesset

Une autre approche pour traiter la corrélation électronique consiste à utiliser un traitement perturbatif. La méthode de perturbation proposée par Møller et Plesset [11], basée sur l'expression de l'hamiltonien constitué de deux parties : l'hamiltonien de référence H_0 et un terme perturbatif λV rendant compte des effets de la corrélation électronique.

$$H = H_0 + \lambda V \dots \dots \dots (10)$$

L'équation de Schrödinger est alors développée en série de Taylor en fonction des puissances croissantes du paramètre λ , selon l'ordre de perturbation.

Les bases des orbitales atomiques

Afin de trouver l'énergie et la fonction d'onde dans la procédure Hartree-Fock-Roothaan, les orbitales atomiques doivent être déterminées. Il existe deux types de fonctions de base, celles de type Slater [12], et celles de type gaussienne [13]. Le choix de ces fonctions provient d'un compromis entre la qualité des résultats et la rapidité des calculs.

Le premier type de base sont les orbitales de type Slater (STO) qui sont les meilleurs OA analytique définies par :

$$\psi_{nlm} = N_n r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \dots \dots \dots (11)$$

Où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentiel orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Le deuxième type de base est les fonctions gaussiennes définies de la manière suivante :

$$g(\alpha, r) = C X^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \dots \dots \dots (12)$$

2.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La fonction d'onde électronique dépend de $3n$ variables: les coordonnées x , y et z pour chaque électron. Donc, il est assez compliqué et difficile de la déterminer. La densité électronique totale $\rho(r)$ dépend seulement de trois variables: x , y et z des positions dans l'espace. Puisque $\rho(r)$ est plus simple que la fonction d'onde et possède un sens physique, elle pourrait offrir un moyen plus simple pour obtenir l'énergie d'une molécule.

Le théorème de Hohenberg-Kohn [14] décrit l'existence d'une fonctionnelle tel que :

$$E[\rho(r)] = E_{\text{elec}} \dots \dots \dots (13)$$

Où E_{elec} est l'énergie électronique exacte.

On note que la fonctionnelle mathématique relie une fonction à une quantité scalaire est noté avec des parenthèses, c'est-à-dire $y = F [f (x)]$.

Afin de résoudre l'énergie par la méthode DFT, Kohn et Sham [15] ont proposé la forme suivante pour la fonctionnelle:

$$E[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)] \dots \dots \dots (14)$$

Où V_{ne} est le terme d'attraction noyau-électron:

$$V_{ne} = \sum_j^{\text{noyaux}} \int \frac{Z_i}{|r - r_k|} \rho(r) dr \dots \dots \dots (15)$$

Et V_{ee} , le terme classique de répulsion électron-électron, s'écrit:

$$V_{ee}[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1 - r_2|} \dots \dots \dots (16)$$

Kohn et Sham ont défini le premier terme comme l'énergie cinétique des électrons non-interactifs dont la densité est la même que celle des électrons réels. Le dernier terme est appelé la fonctionnelle d'échange-corrélation, ce terme englobe tous les autres interactions du système.

La procédure de Kohn-Sham est alors résolue pour déterminer les orbitales qui minimisent l'énergie, dont elle se réduit à l'ensemble des équations de pseudo-valeurs propres.

$$\hat{h}_i^{KS} \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \dots \dots \dots (17)$$

Les orbitales de Kohn-Sham sont analogues à celles de HF. L'équation (17) peut donc être résolue en utilisant un ensemble d'étapes semblables à celles utilisées dans la méthode Hartree-Fock-Roothaan.

L'avantage de la méthode DFT est que la valeur d'énergie calculée contient l'énergie de la corrélation électronique. Cette méthode possède également ses propres problèmes, le théorème

de Hohenberg-Kohn décrit l'existence d'une fonctionnelle qui relie la densité électronique à l'énergie, mais il ne précise pas la forme de cette fonctionnelle. Le vrai problème est le terme d'échange-corrélation. Donc une série de différentes fonctionnelles ont été proposées, conduisant à la découverte de différentes méthodes DFT. Un autre inconvénient de la méthode DFT est que si la fonction choisie échoue, il n'y a aucun moyen de corriger systématiquement ses performances, contrairement à la méthode d'IC, où on peut améliorer le résultat en augmentant le nombre et le type de configurations employé ou avec la théorie de MP, où on peut passer à des corrections d'ordre supérieure, si une fonction donnée ne fournit pas un résultat approprié. Donc, il faut revenir au départ et sélectionner un nouveau fonctionnel.

- Terme d'échange-corrélation

La fonctionnelle d'échange-corrélation est généralement écrite comme une somme de deux composantes, une partie d'échange et une partie de corrélation.

$$E_{xc}[\rho(r)] = E_x[\rho(r)] + E_c[\rho(r)] = \int \rho(r)\varepsilon_x[\rho(r)]dr + \int \rho(r)\varepsilon_c[\rho(r)]dr \dots\dots\dots (18)$$

L'approximation de la densité locale (LDA) suppose que la valeur de ε_x pourrait être déterminée à partir de la valeur de la densité [16]. L'approche la plus réussie est basée sur le gaz d'électrons homogène qui donne :

$$\varepsilon_x^{LDA} = -C_x\rho^{1/3} \dots\dots\dots (19)$$

Cette dernière a été étendue à l'approximation locale de la densité du spin (LSDA) [17].

Plus tard, plusieurs fonctionnelles de corrélation locale ont été développées, impliquant un certain nombre de termes et de facteurs de correction empiriques [18]. Afin d'apporter des améliorations par rapport à la LSDA, il faut supposer que la densité n'est pas uniforme. L'approche qui a été adoptée consiste à développer des fonctionnelles qui dépendent non seulement de la densité des électrons mais aussi des dérivés de la densité appelées GGA [19].

Généralement, la fonctionnelle est décrite par un acronyme qui définit les fonctionnelles d'échange et de la corrélation utilisées. La fonctionnelle d'échange la plus utilisée est celle proposée par Becke [20], il a introduit un terme de correction à la LSDA qui implique le dérivé de la densité où la lettre "B" signifie son utilisation comme un terme d'échange. Parmi les nombreuses fonctionnelles de corrélation, les deux les plus largement utilisées sont de Lee, Yang et Parr [21] (abrégées "LYP") et de Perdew et Wang [22] (appelé "PW91"). La

fonctionnelle PW91 dépend du dérivé de la densité et la fonctionnelle LYP dépend de $\nabla^2\rho$. Ainsi, la désignation BPW91 indique l'utilisation de la fonctionnelle d'échange de Becke avec la fonctionnelle de corrélation de Perdew-Wang 91.

- Les fonctionnels hybrides

Les méthodes hybrides combinent les fonctionnelles d'échange-corrélation avec le terme d'échange de HF. Parmi ce type de fonctionnelles hybrides, la fonctionnelle la plus utilisée est la B3LYP [23] qui inclut le terme de la fonctionnelle d'échange de Becke avec la fonctionnelle de corrélation de LYP:

$$E_{B3LYP}^{XC} = \alpha_0 E_{LDA}^X + (1 - \alpha_0) E_{HF}^{XC} + \alpha_1 \Delta E_{Becke}^X + E_{LDA}^C + \alpha_2 (E_{LYP}^C - E_{LDA}^C) \dots \dots \dots \quad (20)$$

Les trois paramètres d'ajustement (a, b et c) désignent le nombre 3 dans l'acronyme, sont: $\alpha_0 = 0,20$; $\alpha_1 = 0,72$ et $\alpha_2 = 0,81$ [23].

Récemment, des fonctionnels méta hybrides [24] ont été développés, elles incluent le terme de la densité d'énergie cinétique. Ces nouvelles fonctionnelles ont montré d'excellentes performances dans les cas où on a des problèmes avec l'utilisation des fonctionnels classiques, telle que la prise en considération des interactions non covalentes comme l'interaction π - π .

3. Modèles théoriques de la réactivité chimique

3.1. Introduction

La chimie est généralement la science où on étudie les processus de la création ou la coupure des liaisons. Ainsi, pour comprendre ces processus, il faut connaître l'énergie nécessaire pour 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 leurs obtentions nécessitent toujours l'application des théories de la chimie quantique. Donc, cette dernière offre la possibilité d'étudier la réactivité des réactifs à l'état fondamental (molécules séparées) et la sélectivité des réactions ainsi que leurs mécanismes réactionnels. Différentes théories ont été découvertes pour étudier ces phénomènes chimiques, en particulier, la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [25].

3.2. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition, également appelée théorie du complexe activé, permet de déterminer la constante de vitesse d'une réaction à l'aide de grandeurs thermodynamiques. Cette théorie qui a été développée en 1935 par Eyring [26] est la théorie la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions. La popularité de TST est due à leur simplicité et utilité pour la tendance de corrélérer les vitesses des réactions avec les quantités. Cette théorie affirme que les réactifs (état initial) doivent passer par un état de transition en forme de complexe activé avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. La barrière d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs} \dots \dots \dots (21)$$

D'après le profil du chemin réactionnel ; l'énergie relative du système est en fonction des coordonnées de la réaction, l'état de transition est le point où l'énergie est en maximum, les réactifs et les produits correspondent aux points où l'énergie est en minimum (Figure 3.1).

A partir de la géométrie de l'état de transition on peut déterminer le type du mécanisme des réactions. On peut également avoir une approche quantitative et rigoureuse pour comparer les énergies d'activation des réactions compétitives [26].

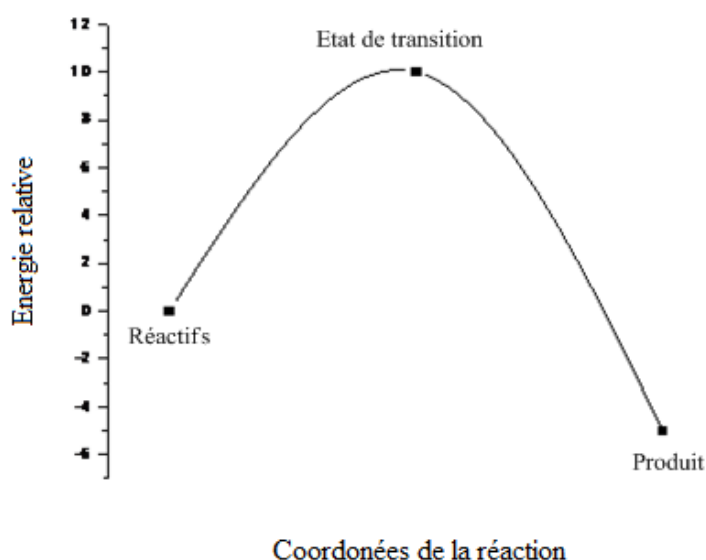


Figure 3.1. Profil énergétique d'une réaction

- **La loi d'Arrhenius**

En 1889, Arrhénius [27] a proposé la loi qui relie la constante de vitesse d'une réaction à deux grandeurs :

$$k = A \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) \dots \dots \dots (22)$$

E_a : l'énergie d'activation.

A : facteur de fréquence.

- **Contrôle cinétique**

La réaction sous contrôle cinétique est une réaction susceptible de produire deux composés de stabilités différentes où le pourcentage de ces deux composés dans le mélange final ne dépend pas de la stabilité thermodynamique de chacun de ces composés mais de la rapidité à laquelle ils se forment dans les conditions expérimentales de la réaction.

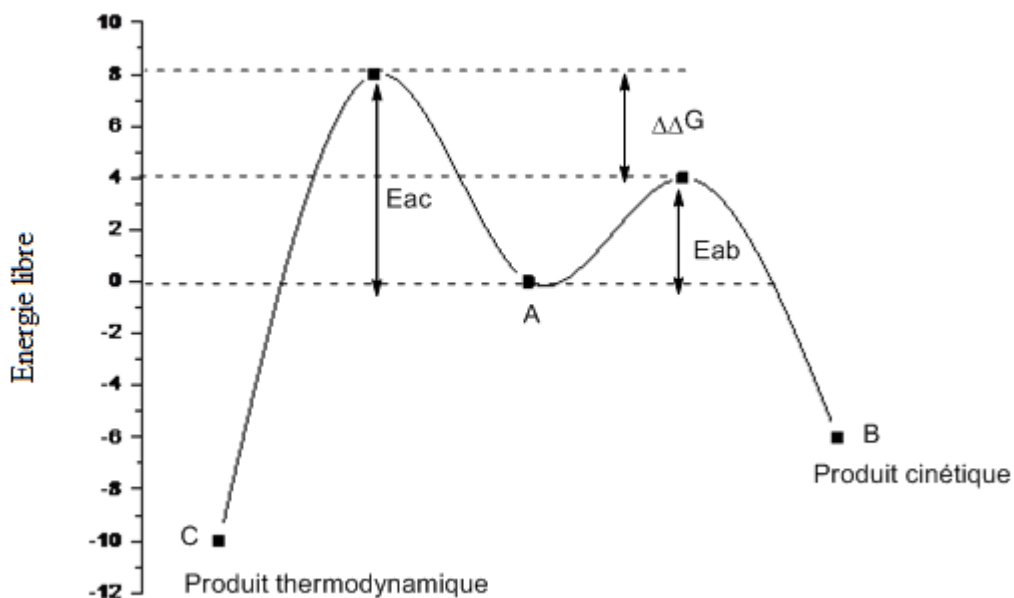


Figure 3.2. Contrôle cinétique d'une réaction

- **Distribution de Boltzmann**

L'équation de Boltzmann [28] régit le pourcentage des produits dans la réaction sous contrôle thermodynamique. L'abondance relative de ces composés en fonction de la température est donnée par l'équation de Boltzmann. Le rapport réel entre les quantités des produits dépend également de la température de la réaction et il est donné par l'équation de Boltzmann suivante :

$$\frac{N_i}{N} = \frac{\exp\left[-\frac{E_i}{K_B T}\right]}{\sum_i \exp\left[-\frac{E_i}{K_B T}\right]} \dots \dots \dots (23)$$

Où : $N = \sum N_i$, E_i est l'énergie du produit i , T : température et K_B constante de Boltzmann.

Une réaction sous contrôle thermodynamique est une réaction chimique qui n'attient pas l'achèvement. Le ratio de différents produits possibles est lié à leurs stabilités thermochimiques selon l'équation de Boltzmann.

- **Postulat de Hammond**

Si une réaction conduit à la formation de plusieurs produits *via* plusieurs chemins réactifs compétitifs. Avant l'équilibre, le produit majoritaire est celui qui a été formé le plus rapidement (le produit cinétique). Lorsque l'équilibre est atteint, c'est le produit le plus stable qui va devenir majoritaire (produit thermodynamique). Le Produit cinétique et le produit thermodynamique ne sont pas nécessairement les mêmes. D'après la [Figure 3.3](#), dans les quatre cas, P1 est le produit cinétique mais ce n'est pas le produit thermodynamique que dans les cas a, c et d.

Compte-tenu des barrières d'activation à franchir pour former les produits, parfois les équilibres n'ont pas le temps de s'établir et les réactions chimiques sont alors dites sous contrôle cinétique. Dans ce cas, le produit majoritaire correspond à l'état de transition le plus stable. D'après le postulat de Hammond [29], lors d'une réaction exothermique (cas a et b), l'état de transition ressemble d'un point de vue énergétique et structurel aux réactifs (état de transition précoce) tandis que lors d'une réaction endothermique (cas d et c), il ressemble aux produits (état de transition tardif). De ce fait, la détermination de la géométrie de l'état de

transition la plus stable nous a permis de comprendre les interactions stabilisantes entre les réactifs favorisant ainsi la formation du produit majoritaire.

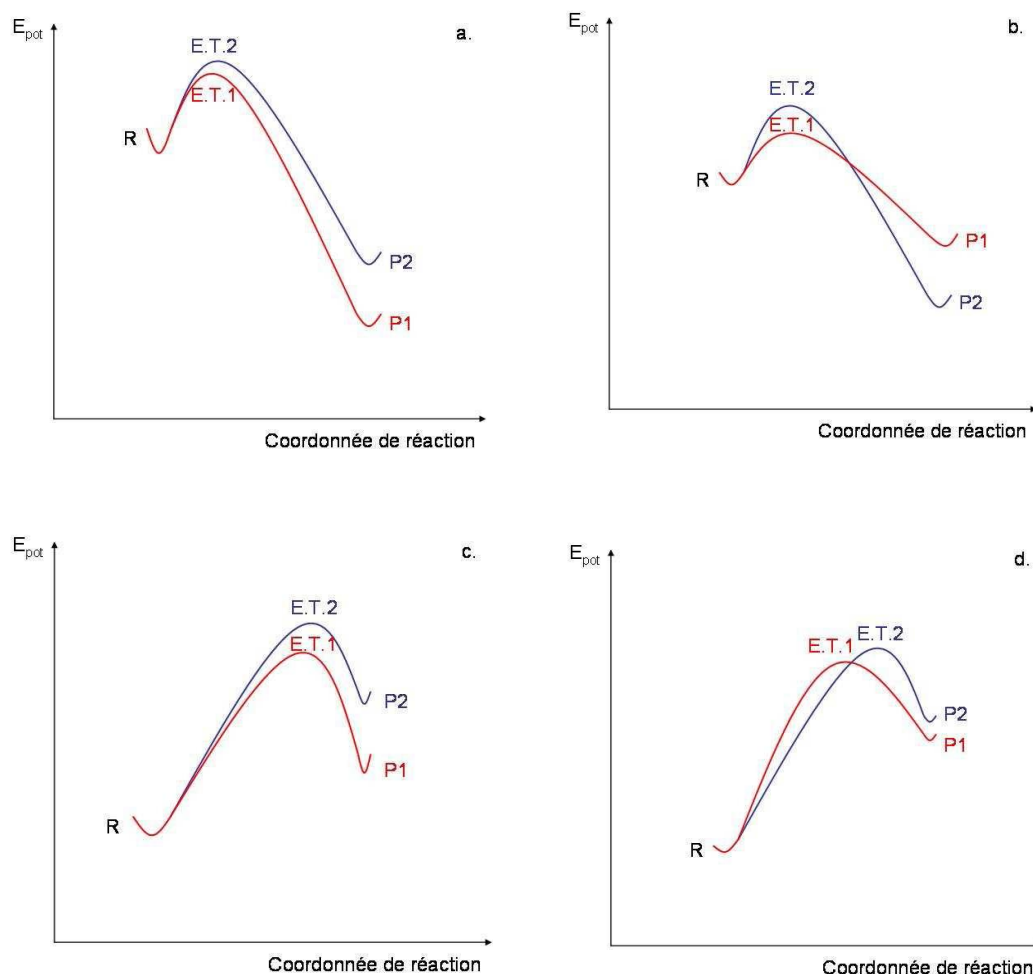


Figure 3.3. Cas possibles de la compétition entre le produit cinétique et le produit thermodynamique

3.3. Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Depuis l'introduction du concept de la liaison chimique par Lewis au début du 20^{ème} siècle [30], deux théories de la chimie quantique ont été développées basées sur l'équation de Schrödinger [3], à savoir, la théorie de la Valence de la liaison (Bond valence) [31] et la théorie des orbitales moléculaire (MO) [32]. Dans les années 60 du dernier siècle, sur la base des théorèmes de Hohenberg et Kohn, une nouvelle théorie quantique a été découverte pour étudier la structure de la matière, connue sous le nom de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [14] où l'énergie d'un système à N-électron est une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$:

$$N = \int \rho(r) dr \dots \dots \dots (24)$$

E est une fonctionnelle de $\rho(r)$ qui dépend du nombre d'électron N et du potentiel électronique extérieur $v(r)$.

$$E = E[\rho(r)] \dots \dots \dots (25)$$

$$E = E[N, v(r)] \dots \dots \dots (26)$$

La variation de l'énergie du système est due à la perturbation du nombre des électrons (N) ou potentiel extérieur ($v(r)$) exercé lors du rapprochement d'un autre réactif. L'énergie de la molécule peut donc être exprimée sous forme d'un développement de Taylor :

$$\left(\frac{\partial^m E}{\partial^n \partial n'} \right) \text{ avec } (m = n + n') \dots \dots \dots (27)$$

La DFT conceptuelle

A la fin des années 1970 et au début des années 1980, Parr a développé ce qu'on appelle la DFT conceptuelle [33]. Cette dernière est un sous-champ de la DFT fondamentale qui a été utilisé dans le but de définir et élucider les concepts chimiques de la structure moléculaire et de la réactivité. Ces concepts sont extraits à partir de la densité électronique qui nous permette de prédire et de comprendre les différents propriétés physiques et chimiques des molécules. Plus tard, Parr et ses collaborateurs, ainsi qu'une grande communauté de chimistes théoriciens ont pu découvrir plusieurs concepts chimiques déjà utilisés depuis plusieurs années et dans divers domaines de la chimie.

3.3.1. Les indices globaux

3.3.1.1. L'électronégativité χ

L'électronégativité est définie comme la dérivée de l'énergie par rapport au nombre d'électron (N), c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace [34].

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \dots \dots \dots (28)$$

L'électronégativité χ peut être exprimée selon l'approximation de différences finies comme suit :

$$\chi = \frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}) \dots \dots \dots (29)$$

3.3.1.2. Le potentiel chimique μ

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron n_i a été appelée potentiel chimique électronique (μ) [35].

$$\mu = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_v = -\chi \dots \dots \dots (30)$$

3.3.1.3. La dureté η

Parr et Pearson [36] ont identifié la dureté (η) comme la seconde dérivé de l'énergie par rapport au nombre d'électron N selon la relation suivante :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} \dots \dots \dots (31)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \dots \dots \dots (32)$$

La dureté chimique η est une mesure de la stabilité du système : le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

3.3.1.4. La mollesse S

La mollesse [37] est définie comme l'inverse de la dureté, c'est la capacité d'un atome ou d'une molécule de conserver une charge acquise, cette propriété est donnée par la relation suivante :

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2}(\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \dots \dots \dots (33)$$

3.3.1.5. L'électrophilie ω

L'électrophilie ω [38] est définie par la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique ΔN . l'expression approximative de ω à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (34)$$

3.3.1.6. La nucléophilie N

En 2002, Domingo et ses collaborateurs [39] ont montré que le fait qu'une molécule soit un électrophile faible, alors elle est systématiquement un nucléophile fort; n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, pour les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, elles peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. [39] Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse d'électrophilie.

En 2008, le groupe de Domingo [40] ont démontré que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de perdre sa densité électronique. La plus simple approche de la nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP) en phase gazeuse (intrinsèque), à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de la nucléophilie correspondent aux valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Ils ont utilisé dans leur étude les énergies des orbitales HOMO obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (35)$$

La molécule de tétracyanoéthylène (TCE) est prise comme une référence dans l'échelle de la nucléophilie, car elle a la plus basse énergie de l'HOMO dans une grande série de molécules étudiées dans le cadre des cycloadditions de Diels-Alder et 1,3-dipolaire. Ce choix permet de créer une échelle de nucléophilie avec des valeurs positives.

3.3.2. Les indices locaux

Les indices de réactivité théorique basés sur la théorie fonctionnelle de la densité conceptuelle (DFT) sont devenus un outil puissant pour l'étude de la réactivité organique. Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature, mais les indices d'électrophilie ω et

de nucléophilie N , ainsi que les indices d'électrophilie ω_k et de nucléophilie N_k correspondants, sont les indices les plus pertinents pour étudier la réactivité des molécules organiques.

a. Les fonctions de Fukui

En 1984, Parr a proposé la fonction de Fukui $f(r)$ qui est définie par la variation de la densité électronique en chaque point r lorsque le nombre d'électrons change et à potentiel extérieur constante [41].

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \dots \dots \dots (36)$$

Il est important de différencier la variation de la densité électronique lors de l'ajout ou du retrait d'électrons, c'est-à-dire différencier les attaques électrophiles des attaques nucléophiles.

$$\text{Attaque nucléophile : } f^+(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^+ \dots \dots \dots (37)$$

$$\text{Attaque électrophile : } f^-(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)}^- \dots \dots \dots (38)$$

Dans la plupart des études de la sélectivité chimique, les fonctions de Fukui sont calculées à l'aide des approximations des différences finies [42].

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \dots \dots \dots (39)$$

$$f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \dots \dots \dots (40)$$

Pour obtenir des résultats comparables il est nécessaire de condenser ces fonctions sur des sites atomiques :

$$f_k^+ = q_k^{N+1} - q_k^N \dots \dots \dots (41)$$

$$f_k^- = q_k^N - q_k^{N-1} \dots \dots \dots (42)$$

Où : $q_k^{N_0}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec N électrons (neutre).

$q_k^{N_0+1}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec $(N+1)$ électrons (anion).

$q_k^{N_0-1}$ représente la population électronique atomique de l'atome k avec $(N-1)$ électrons (cation).

Dureté et mollesse locales

Les fonctions $s^+(r)$ et $s^-(r)$ sont obtenus par la multiplication des fonctions de Fukui par la mollesse totale [43].

$$S(r) = f(r) \cdot S \dots \dots \dots (43)$$

$$S_k^\mp = f_k^\mp \cdot S \dots \dots \dots (44)$$

Electrophilie locale

En 2003, Chattaraj et ses collaborateurs [44] ont proposé un moyen de calculer l'indice de l'électrophilie locale pour trouver le site le plus réactif, cet indice est définie par :

$$\omega_k^+ = \omega f_k^+ \dots \dots \dots (45)$$

b. Les fonctions de Parr

En 2013, Domingo [45] a proposé les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de la densité électronique de spin qui se produit au cours de processus du transfert de GEDT à partir du nucléophile vers l'électrophile (Figure 3.4):

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \dots \dots \dots (46) \text{ pour une attaque électrophile}$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \dots \dots \dots (47) \text{ pour une attaque nucléophile}$$

Où $\rho_s^{rc}(r)$ et $\rho_s^{ra}(r)$ sont les densités du spin atomique (ASD) de l'atome r du radical cation et du radical anion respectivement de la molécule étudiée.

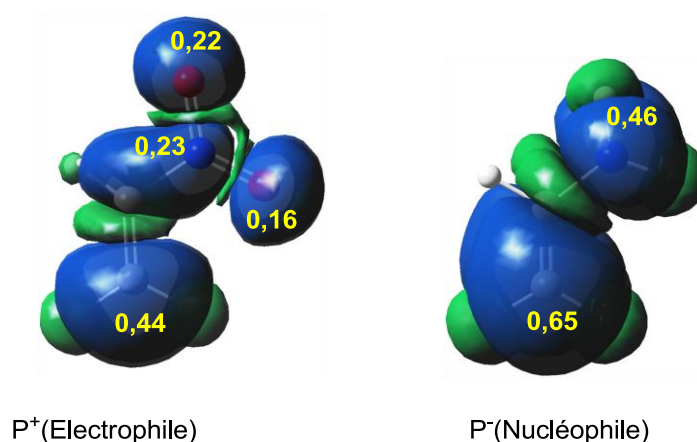


Figure 3.4. Représentation 3D de l'ASD avec les fonctions de Parr

Références

- [1]. (a) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley VCH, New York, **2000**. (b) R. Nieminen, *J. Phys. Cond. Matter.* **2002**, 14, 2859. (c) L. Noodleman, T. Lovell, W. Han, J. Li, F. Himo, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 459.
- [2]. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **2001**.
- [3]. E. Schrödinger, *Ann Physik*, **1926**, 79, 361.
- [4]. M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann Physik*, **1927**, 74, 457.
- [5]. D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1928**, 24, 98.
- [6]. W.Z. Pauli, *Ann. Physik.*, **1925**, 31, 765.
- [7]. V. Fock, *Physik.*, **1930**, 61, 126.
- [8]. J.C. Slater, *Phys. Rev.*, **1929**, 36, 57.
- [9]. C.C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 21, 69.
- [10]. I. Shavitt, In *Methods of Electronic Structure Theory*, H. F., Shaefer, Ed Plenum Press, New York, **1977**.
- [11]. C. Møler, M.S. Plesset., *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618.
- [12]. J. C. Slater, *J. Chem. Phys.*, **1930**, 36, 57.
- [13]. S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.*, **1950**, 200 (A).
- [14]. P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, B **1964**, 136, 846.
- [15]. W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev. A*, **1965**, 140, 1133.
- [16]. Dirac, PAM. *Proc. Cambridge Phil. Roy. Soc.*, **1930**, 26, 376-385.
- [17]. G. L. Oliver; J. P. Perdew, *Phys. Rev. A*. **1979**, 20, 397-403.
- [18]. R. G. Parr, Yang, Weitao, *Théorie de la densité fonctionnelle des atomes et des molécules*, Oxford: Oxford University Press, **1994**.
- [19]. W. Koch and M. C. Holthausen. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, **2000**.
- [20]. A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098-3100.
- [21]. C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785-789.
- [22]. J. P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **1992**, 45, 13244-13249.
- [23]. (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652; (b) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 11623-11627.
- [24]. (a) Y. Zhao, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 6908-6918; (b) Y. Zhao, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 5656-5667; (c) Y. Zhao, N. E. Schultz, and D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, 2, 364-382.

- [25]. M. B. Steven, Computational Organic Chemistry, *John Wiley & Sons, Inc.*, **2007**.
- [26]. (a) H. Eyring, M. Polanyi, *Phys. Chem.*, **1931**, 12, 279; (b) H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107; (c) H. Eyring, *Chem. Rev.*, **1935**, 17, 65-77.
- [27]. S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.*, **1889**, 4, 226.
- [28]. B. J. McClelland, "Statistical Thermodynamics." *Halsted Press., NY.*, **1973**, 15-17.
- [29]. G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 334-338.
- [30]. G.N. Lewis, The atom and the molecule. *J. Am. Chem. Soc.*, **1916**, 38, 762–785.
- [31]. (a) J.C. Slater, *Phys. Rev. B*, **1931**, 38, 1109–1144. (b) L. Pauling, *Nature*, **1948**, 161, 1019–1020.
- [32]. R.S. Mulliken, *Science* **1967**, 157, 13–24.
- [33]. R.G. Parr, W. Yang, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1995**, 46, 701–728.
- [34]. R. P. Iczkowski, J. L. Margave, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3457.
- [35]. R. G. Parr, W. Wang, Density Theory for atoms and Molecules. *University Press: Oxford*, **1989**.
- [36]. R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 105 : 1503.
- [37]. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512.
- [38]. R. G. Parr, L. V .Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 21, 1922.
- [39]. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58: 4417.
- [40]. L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615–4624.
- [41]. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4049–4050.
- [42]. W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5708–5711.
- [43]. R. K. Roy, S. Krishnamurti, P. Geerlings, S. Pal, *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 3746–3755.
- [44]. P. K. Chattaraj, B. Maiti, U. P. Sarkar, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 4973–4975.
- [45]. (a) L. R. Domingo; P. Pérez; J.A. Sáez, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 1486–1494.(b) E. Chamorro, P. Pérez, L. R. Domingo, *Chem. Phys. Lett.*, **2013**, 582, 141–143.

Partie II

Résultats et discussion

1. Introduction

Dans la continuité des travaux effectués par notre équipe, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'une nouvelle série des isoxazolidines utilisant toujours la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (CD13) entre une nitroène et un alcène (Figure 4.1), en variant la structure et la nature électronique du substituant porté par l'alcène utilisé (Figure 4.2).

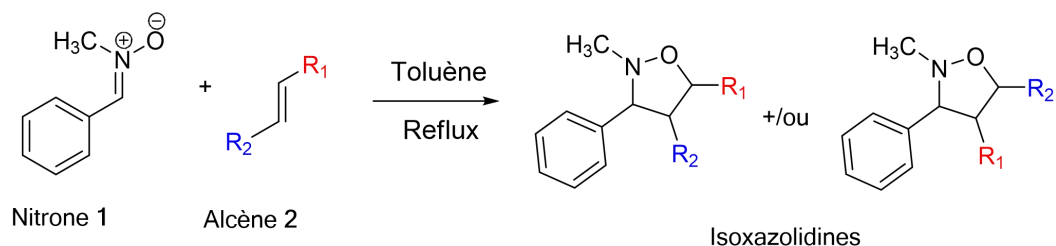


Figure 4.1. Synthèse des isoxazolidines par la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et les alcènes substitués **2**

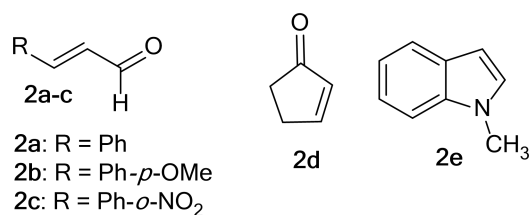


Figure 4.2. Les alcènes engagés en réaction de CD13 avec la nitroène **1**

2. Objectif du travail

L'objectif de notre travail s'articule autour de deux axes. Dans le premier axe, nous allons essayer de réaliser la synthèse des hétérocycles isoxazolidiniques dans le but de prévoir la réactivité, régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions de CD13 permettant l'obtention de ces produits. De plus, les produits obtenus ont été caractérisés utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN et SM). Dans le deuxième axe nous allons effectuer une investigation théorique pour comprendre les facteurs géométriques et électronique influençant sur la réactivité et la sélectivité de ces réactions de CD13.

3. Partie expérimentale

3.1. Synthèse de la C-phényl-*N*-méthylnitrone

Pour synthétiser les isoxazolidines souhaités, il faut tous d'abord synthétiser la C-phényl-*N*-méthylnitrone **1**. Cette dernière est facilement accessible à partir de la réaction de condensation entre la benzaldéhyde et l'hydrochlorure de *N*-méthyl-hydroxylamine en présence d'une base tel que la triéthylamine et à reflux du solvant aprotique comme le toluène (Figure 4.3).

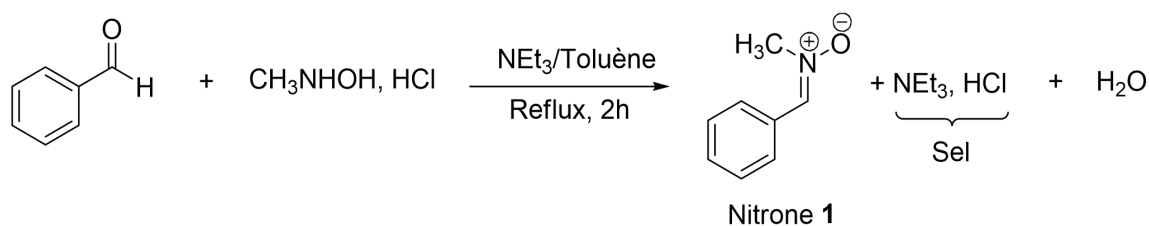


Figure 4.3. Synthèse de la C-phényl-*N*-méthylnitrone **1**

Le protocole expérimental de la réaction de condensation est décrit dans la littérature [1]. Nous procédons à l'addition d'une base en l'occurrence la triéthylamine, qui a pour rôle de libérer l'hydroxylamine et former le sel correspondant que nous séparons ensuite par une filtration sous vide. Les molécules d'eau générées au cours de la réaction sont éliminées à l'aide d'un Dean Stark pour éviter la réaction inverse.

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction de condensation est détaillé dans la Figure 4.4.

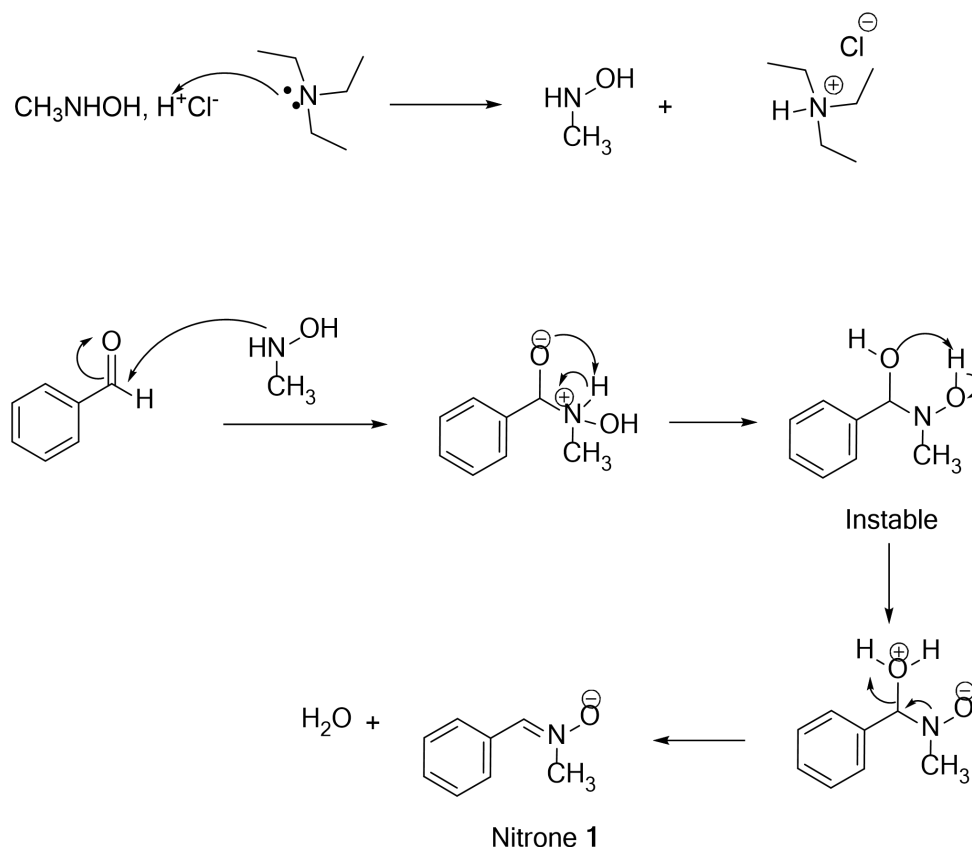


Figure 4.4. Mécanisme proposé pour la réaction de formation de la nitrone **1**

Nous avons pu aboutir à la nitrone **1** avec un bon rendement (de l'ordre de 70%), qui a été ensuite purifiée par une recristallisation dans l'éther diéthylique à froid. La structure de cette nitrone a été caractérisée par une analyse spectrale utilisant les méthodes spectroscopiques; IR, RMN et SM.

L'analyse du spectre RMN ^1H confirme la structure de la nitrone **1**, les atomes d'hydrogène du groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet intense à 3,88 ppm. Le proton porté par le carbone lié à l'atome d'azote et au groupement phényle apparaît plus déblindé ($\delta = 8.2$ ppm) sous forme d'un multiplet (proton oléfinique des nitrones issues de la condensation avec les aldéhydes). Celui-ci apparaît dans la région des champs faibles, suite à l'effet attracteur de l'atome d'oxygène et de la conjugaison avec le noyau aromatique. Les protons portés par le cycle aromatique résonnent sous forme d'un multiplet entre 7,37 et 7,42 ppm.

La spectroscopie de masse confirme la structure du composé préparé grâce à l'apparition du pic de l'ion moléculaire à $m/z=135$ avec une abondance de 70 %.

La spectroscopie infrarouge confirme tout à fait nos résultats. En effet, le spectre montre clairement la présence d'une bande d'absorption à 1630cm^{-1} qui représente ce type de composés (vibration de valence de la liaison C=N). En plus, la bande caractéristique de vibration de valence de la liaison N-O apparaît au $\nu = 1180\text{cm}^{-1}$.

3.2. Synthèse des isoxazolidines

La littérature nous rapporte que la majorité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les composés éthyléniques forment un mélange constitué de plusieurs isomères ; des régioisomères ou des stéréoisomères [2]. Par analogie avec les substituants des cycles aromatique bi-substitués, on utilise la nomenclature *ortho* et *méta* pour différencier entre les régioisomères substitués en position 5 et 4, respectivement (Figure 4.5) [3].

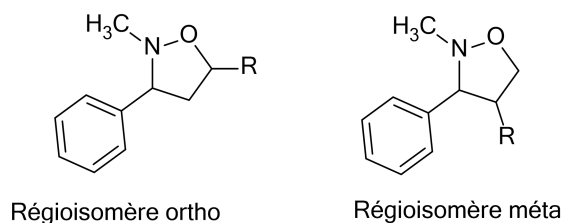


Figure 4.5. Régioisomères *ortho* et *méta*

Chaque régioisomère peut être constitué de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis* issues des approches *endo* et *exo*, respectivement (Figure 4.6). La structure du régioisomère (*ortho* ou *méta*) peut être déterminé par l'analyse du spectre RMN COSY (RMN bidimensionnelle ^1H - ^1H). Où, dans le cas du cycloadduit *ortho* on remarque l'apparition de deux taches de corrélation pour les protons portés par l'atome C4 (Figure 4.5), ceci confirme que le cycloadduit obtenu est le régioisomère *ortho*. Tandis que, dans le cas du régioisomère *méta*, on remarque qu'on a une seule tache de corrélation pour ces protons.

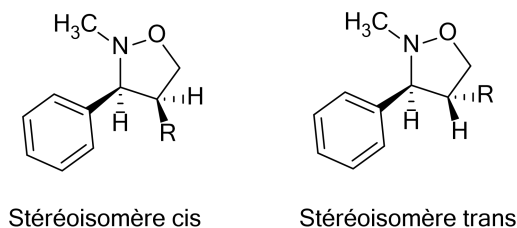


Figure 4.6. Stéréoisomères *cis* et *trans*

La stéréochimie *trans* ou *cis* est déterminée à partir du spectre RMN ^1H à l'aide de la constante de couplage des protons portés par les carbones asymétriques. La constante de couplage des protons en position *cis* ($J > 6 \text{ Hz}$) est toujours supérieure à celle des protons en position *trans* ($J < 6 \text{ Hz}$) (Figure 4.7) [4].

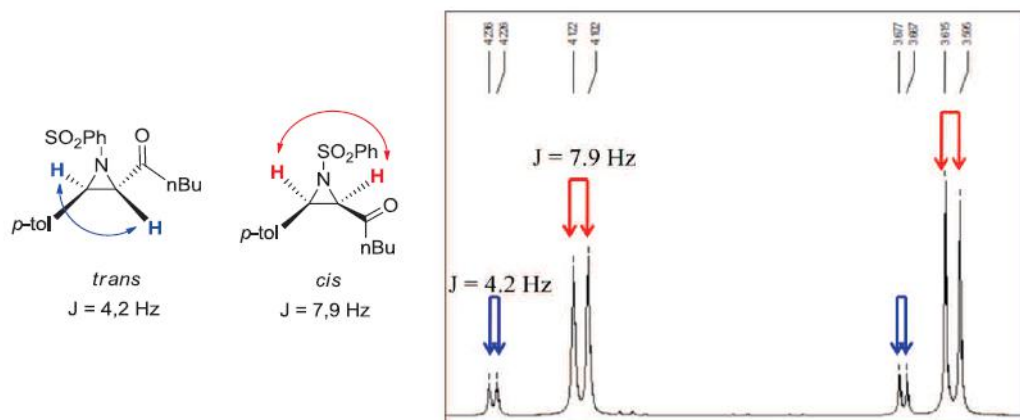


Figure 4.7. Méthode utilisée pour déterminer la stéréochimie des cycloadduits

Dans cette partie, les isoxazolidines obtenues **3a-e** (Figure 4.8) ont été préparées selon le protocole expérimental décrit par Huisgen, qui consiste à faire réagir la nitroène **1** avec les alcènes **2a-e** dans un reflux d'un solvant polaire aprotique comme le toluène. La structure des isoxazolidines obtenues est déterminée après une purification sur une colonne chromatographique, en utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles; IR, RMN (H^1 et C^{13}) et SM.

Les alcènes **2a**, **2b** et **2c** sont di-substitués, donc, la nomenclature (*ortho* et *méta*) et (*endo* et *exo*) est attribuée à la fonction aldéhyde par rapport à l'angle C–N–O de la nitroène **1**. Ici, il existe une corrélation directe et unique entre la stéréochimie des cycloadduits et l'approche; le cycloadduit *trans* issu de l'approche *endo* et le cycloadduit *cis* issu de l'approche *exo*.

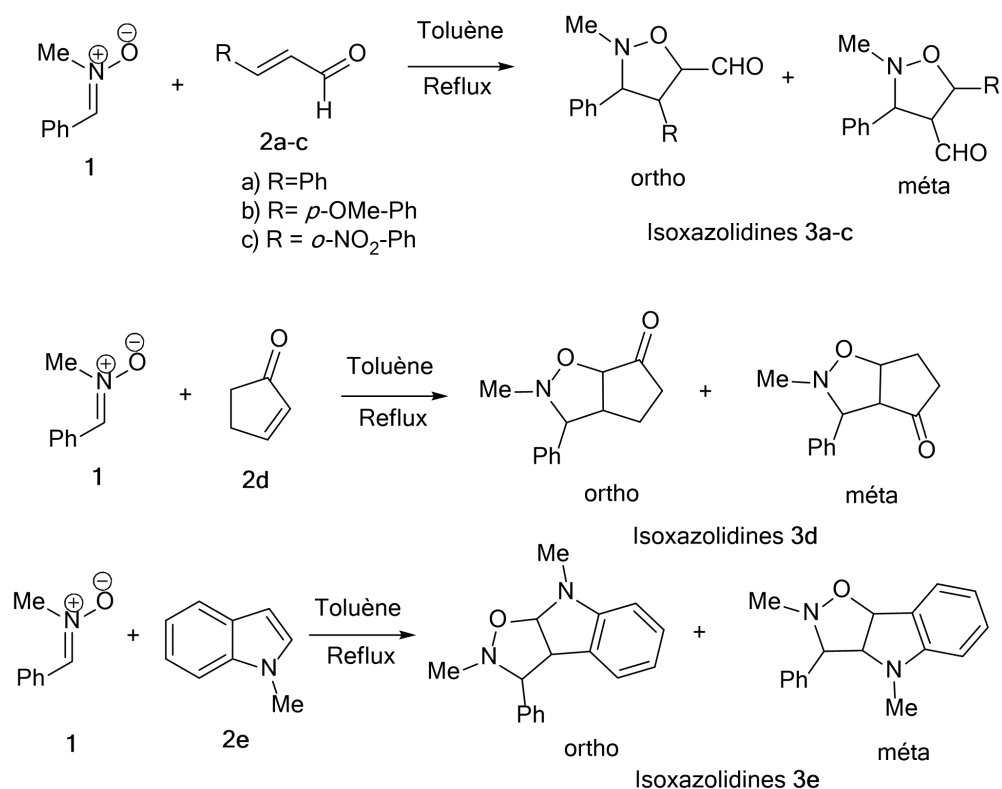


Figure 4.8. Synthèse des isoxazolidines **3a-e** par la réaction de CD13 entre la nitron **1** et les alcènes **2a-e**

3.2.1. Réaction entre la nitron **1** et le *trans*-cinnamaldéhyde **2a**

La réaction de CD13 de la nitron **1** avec l'alcène **2a** est complètement régiosélective et stéréosélective. En effet, l'analyse chromatographique montre qu'on a obtenu un seul cycloadduit (Figure 4.9). De plus, à partir des spectres RMN, les signaux des protons caractéristiques du cycle isoxazolidine sont clairement observés. Ceci nous a permis de déterminer facilement et sans ambiguïté la structure tridimensionnelle du cycloadduit formé à partir des spectres RMN ¹H et ¹³C.

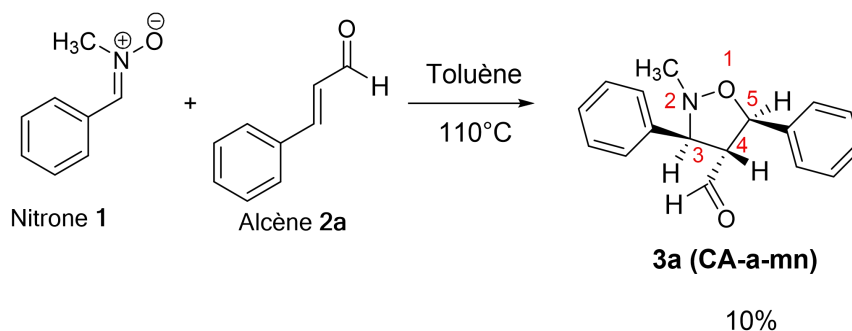


Figure 4.9. Réaction de CD13 entre la nitron 1 et l'alcène trans-cinnamaldehyde 2a

A partir du spectre RMN bidimensionnelle (^1H - ^1H) cosy, on remarque que le proton lié au carbone C4 (C₄-H) apparaît sous forme d'un multiplet à $\delta = 2.56$ ppm, couple avec les protons portés par les carbones adjacents; le proton de la fonction aldéhyde (CHO), le proton du carbone C3 (C₃-H) qui apparaît sous forme d'un doublet à $\delta = 4.32$ ppm, et couple également avec le proton du carbone C5 (C₅-H) qui apparaît sous forme d'un doublet plus déblindé ($\delta = 5.37$ ppm) suite à l'effet inductif attracteur l'atome d'oxygène. Ces deux taches de corrélation COSY du proton porté par le carbone C4 indique que le cycloadduit obtenu est le régioisomère *mé*ta. Cette régiosélectivité est expliquée par l'absence de l'encombrement stérique entre les groupements phényle portés par les réactifs, ce phénomène est présent dans les voies *ortho* (Figure 4.10). De plus, l'effet mésomère attracteur de la fonction aldéhyde de l'alcène utilisé 2a rend le carbone en position *mé*ta chargé positivement, favorisant ainsi la formation de la liaison O1-C5.

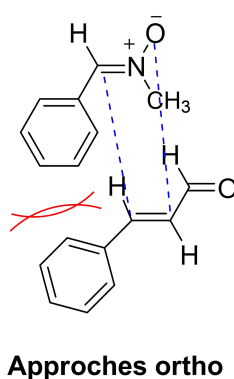


Figure 4.10. Encombrement stérique dans l'approche *ortho-endo*

D'après le spectre RMN ^1H , la constante de couplage entre les deux protons C₃-H et C₄-H est $J_{3,4} = 3.68$ Hz ($J_{3,4} < 6$) (voir Figure 4.8 pour la numérotation des atomes), ceci indique que

ces deux protons sont en relation *trans* par rapport à la liaison C₃-C₄. De plus, la constante du couplage ($J_{4,5} = 5.8$ Hz) montre que les protons C₄-H et C₅-H sont en position *trans* par rapport à la liaison C₄-C₅. Ceci est expliqué par le rapprochement *endo* de l'alcène par rapport à la nitronne **1** (Figure 4.11).

En résumé, la réaction de CD13 entre l'alcène *trans*-cinnamaldéhyde **2a** et la C-phényl-*N*-méthylnitronne conduit à la formation régiosélective et stéréosélective d'un seul cycloadduit isoxazolidinique **3a** (CA-a-mn) qui est le (3*S*,4*R*,5*R*)-2-méthyl-3,5-diphénylisoxazolidine-4-carbaldehyde avec un faible rendement de l'ordre de 10%.

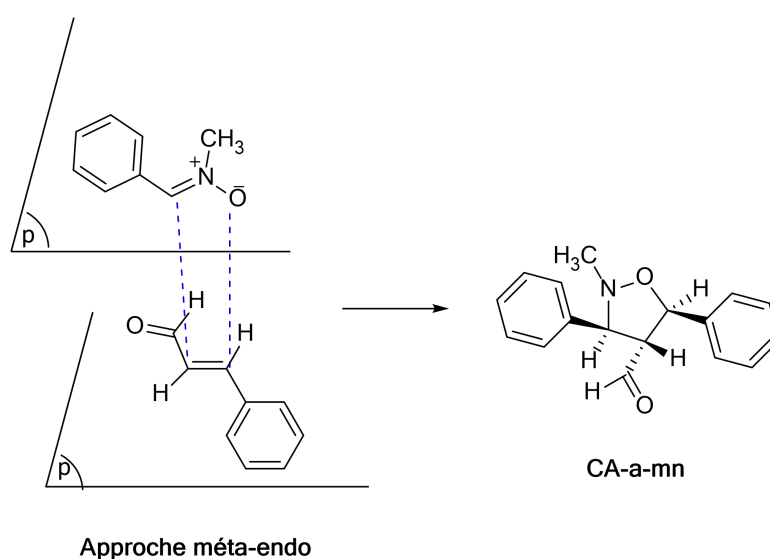


Figure 4.11. Approche *méta-endo* aboutissant à la formation de l'isoxazolidine **3a**

3.2.2. Réaction entre la nitronne **1** et le *trans-p*-méthoxycinnamaldéhyde **2b**

L'analyse chromatographique indique que la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2b** (*trans-p*-méthoxycinnamaldéhyde) aboutit à la formation d'un seul produit isoxazolidinique (Figure 4.12). En effet, l'analyse spectrale de ce produit utilisant les techniques RMN ¹H et C¹³ confirme notre résultat.

A partir du spectre RMN ¹H, on remarque que les protons portés par les carbones C₃ et C₅ résonnent sous forme d'un doublet à 4,68 et 6,05 ppm, respectivement. Ce phénomène de déblindage résultant de l'effet attracteur provoqué par les atomes d'oxygène et d'azote voisins.

De plus, le signal du proton porté par le carbone C₄ apparaît un peu moins déblindé ($\delta = 3.18$ ppm) sous forme d'un quadruplet.

La formation d'un seul régioisomère peut être expliquée par l'effet électro-donneur du groupement méthoxy (OMe) situé en position *para* du cycle phényle de l'alcène **2b**, ainsi que par l'effet électro-attracteur de la fonction aldéhyde, ce qui rend le carbone en position *méta* par rapport à la fonction aldéhyde chargé positivement, favorisant ainsi une addition de type Michael (addition-1,4) de la nitrone **1** sur l'alcène **2b**. Par conséquent, le cycloadduit formé est un régioisomère *méta* (Figure 4.12).

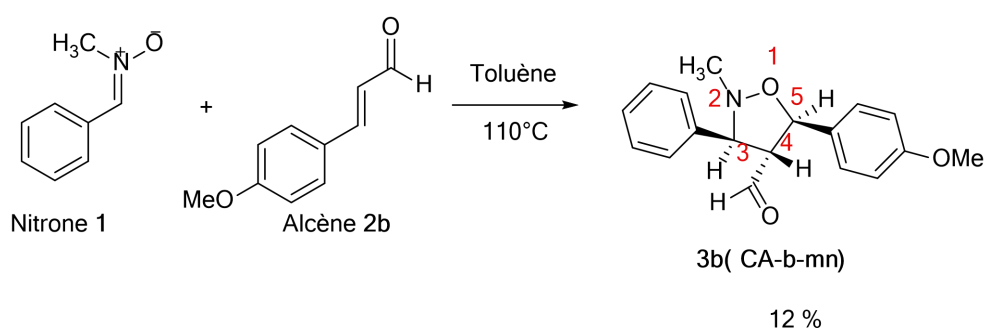


Figure 4.12. Réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène *trans-p*-méthoxycinnamalaldéhyde **2b**

La régiochimie de l'isoxazolidine obtenu a été également déterminée en utilisant l'analyse spectrale, en particulier, le spectre bidimensionnel (RMN COSY ¹H-¹H). En effet, ce spectre montre la présence de deux taches de corrélation. La projection de la première corrélation indique qu'elle s'effectue entre l'hydrogène C₄-H et l'hydrogène C₃-H, tandis que la deuxième se produise entre l'atome d'hydrogène C₄-H avec celui lié au carbone C5 (C₅-H). Ces deux taches de corrélations confirment la formation de l'isoxazolidine *méta*. Par conséquent on peut déduire que la régiosélectivité de cette réaction est favorisée à la fois par le groupement aldéhyde et la présence d'un groupement méthoxy donneur d'électron porté par le cycle phényle de l'alcène **2b**.

D'autre part, la configuration relative a été déterminée à partir des constantes de couplages extraits à partir du spectre RMN ¹H. Les valeurs de ces constantes sont $J_{3,4} = 3.68$ Hz et $J_{4,5} = 5.8$ Hz. Toutes ces valeurs sont inférieures à 6 Hz, indiquant que les trois hydrogènes (C₃-H et C₄-H) et (C₄-H et C₅-H) se trouvent en position *trans* l'un par rapport à

l'autre (Figure 4.12). Donc, le cycloadduit isoxazolidinique **3b** a été généré à partir d'une approche *endo*.

La formation du stéréoisomère majoritaire (**CA-b-mn**) peut être expliquée par l'approche favorable *endo* du dipolarophile à la nitrone minimisant la gêne stérique, en plus du développement d'une interaction non-covalente faible de type orbitalaire (Figure 4.13).

On peut donc déduire que le cycloadduit formé à partir de la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène *trans*-*p*-méthoxycinnamaldéhyde **2b** est le **CA-b-mn** avec un rendement médiocre de l'ordre de 12%.

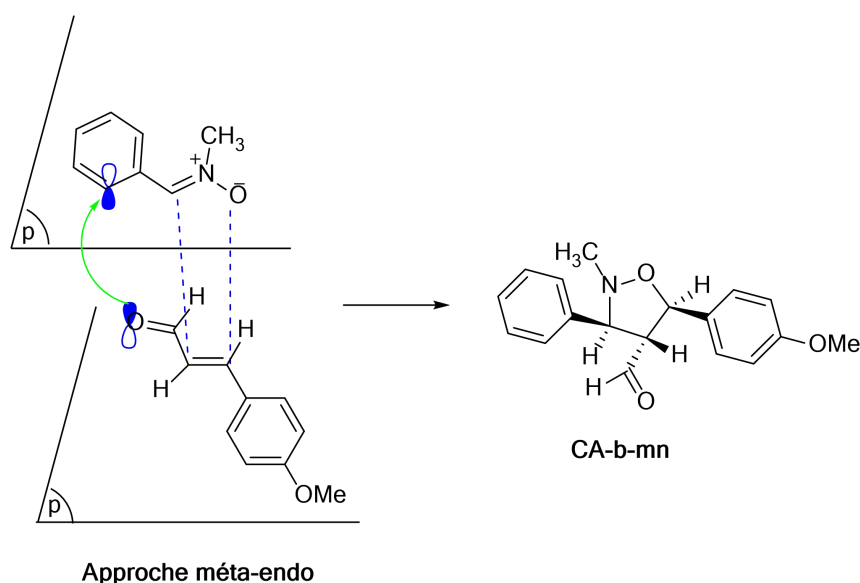


Figure 4.13. Approche *méta-endo* aboutissant à la formation de l'isoxazolidine **3b**

3.2.3. Réaction entre la nitrone **1** et le *trans*-*o*-nitrocinnamaldéhyde **2c**

Contrairement aux réactions précédentes, la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2c** est caractérisée par un rendement moyen (de l'ordre de 49%). De plus, la régiosélectivité est totalement *méta*, mais la stéréosélectivité n'est pas complète (80 *endo* : 20 *exo*). Ces résultats pourraient être expliqués par l'augmentation de la réactivité de cet alcène par rapport aux alcènes **2a** et **2b** à cause de la présence d'un groupement électro-attracteur (le groupement nitro NO₂), provoquant une augmentation de l'électrophilie de cet alcène.

Pour la détermination de la configuration relative, l'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre l'apparition de deux signaux adjacents avec des intensités différentes, indiquant la formation d'un mélange de deux stéréoisomères *cis* et *trans* (Figure 4.14).

Les signaux des protons $\text{C}_5\text{-H}$ correspondants aux cycloadduits *cis* et *trans* sont clairement observés dans le spectre RMN ^1H . Ceci nous permet une détermination facile et sans ambiguïté de la stéréosélectivité de ces stéréoisomères ainsi que le ratio diastérisomérique.

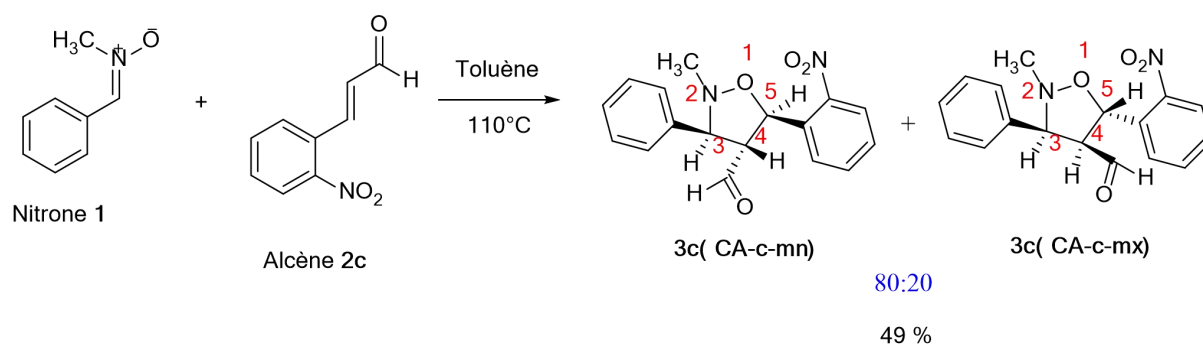


Figure 4.14. Réaction de CD13 entre la nitron **1** et l'alcène *trans*-o-nitrocinnamaldehyde **2c**

Le rapport (*cis* : *trans*) entre les deux stéréoisomères est établi sur la base de l'intégration des signaux du spectre RMN ^1H du proton $\text{C}_5\text{-H}$, dont on remarque que le déplacement chimique de l'isomère *cis* est nettement supérieur à celui de l'isomère *trans*.

En utilisant la règle du constante de couplage [4], le proton $\text{C}_5\text{-H}$ de l'un des deux stéréoisomère apparaît sous forme de doublet à $\delta = 5,90$ ppm ($J = 12$ Hz > 6) et le deuxième résonne à $\delta = 5,95$ ppm ($J = 4$ Hz < 6). Ces valeurs indiquent que le doublet qui apparaît à 5,90 ppm correspond au diastérisomère *cis* et l'autre qui apparaît à 5,95 ppm, correspond au diastérisomère *trans*. Le calcul proportionnel de l'intensité des pics a montré que le diastérisomère *trans* est formé en quantité majoritaire, de l'ordre de 80%, tandis que le diastérisomère *cis* est le produit minoritaire (20%).

Un seul diastérisomère (*trans*) a pu être isolé par chromatographie sur une colonne de gel de silice et qui a été analysé utilisant la technique RMN Cosy $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$. Le proton $\text{C}_4\text{-H}$ qui résonne sous forme d'un multiplet à $\delta = 3,38$ ppm couple avec le proton $\text{C}_3\text{-H}$ qui apparaît sous forme d'un doublet à $\delta = 3,84$ ppm et couple également avec le proton $\text{C}_5\text{-H}$ qui apparaît sous forme d'un doublet à $\delta = 5,95$ ppm. Par conséquent, le cycloadduit obtenu est le régioisomère *mé*ta.

On peut donc déduire que la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2c** conduit expérimentalement à la formation d'un mélange de deux diastéréoisomères *méto* (**CA-c-mn** et **CA-c-mx**) issus de deux approches stéréoisomériques *endo* et *exo* (Figure 4.15). L'analyse du spectre RMN ^1H du brut réactionnel montre que le *ratio* diastéréoisomérique (*endo* : *exo*) est de 80:20.

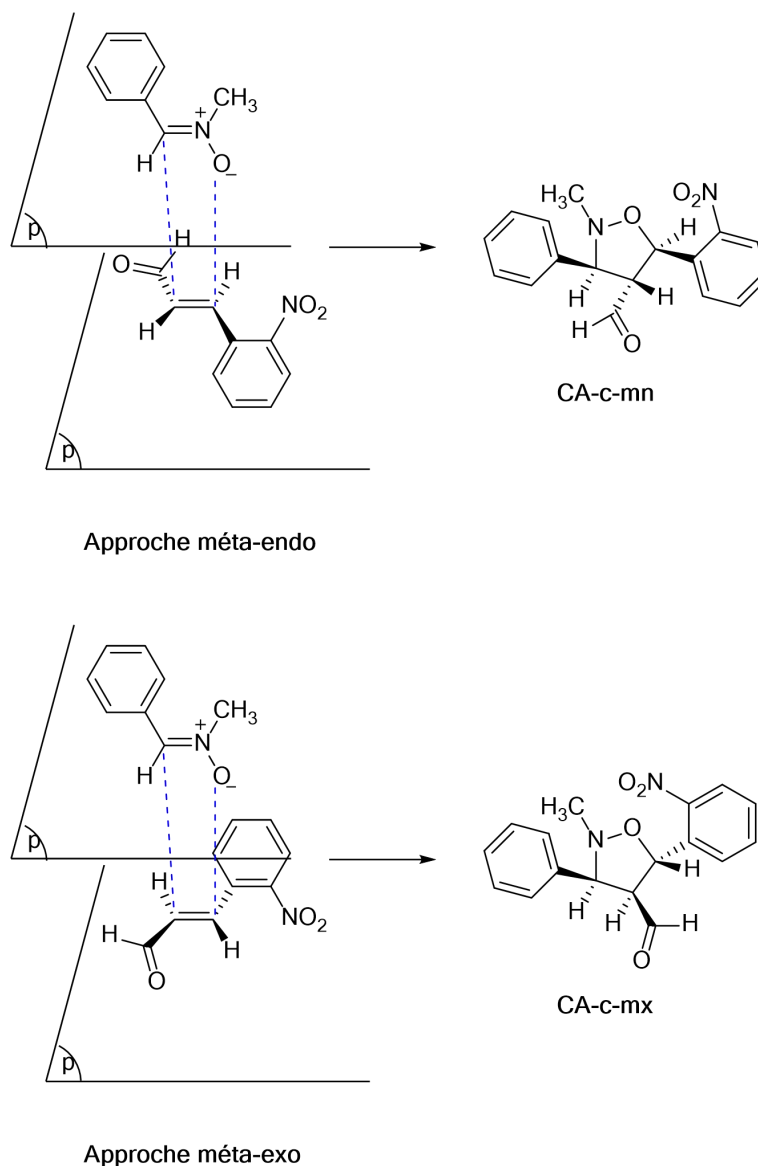


Figure 4.15. Approches *méto-endo* et *méto-exo* aboutissant à la formation de l'isoxazolidine

3c

3.2.4. Réaction de CD13 entre la nitronne **1** et le cyclopent-2-ènone **2d**

L'engagement de l'alcène **2d** en réaction de CD13 avec la nitronne **1** dans les mêmes conditions expérimentales, permet de remarquer un abaissement remarquable du temps de la

réaction et une augmentation considérable du rendement, avec une conversion presque complète.

L'absence d'un dédoublement des pics dans le spectre RMN ^1H du brut, signifie que la réaction de ^{13}CD entre la nitroène **1** et l'alcène **2d** conduit à un seul régiosiomère qu'on a pu l'identifier par l'analyse du spectre RMN COSY. On remarque la présence de deux taches de corrélation signifie que le proton $\text{C}_4\text{-H}$ adjacent au groupement carbonyle (Figure 4.16) (multiplet à $\delta = 2,90$ ppm) est également couplé avec le proton $\text{C}_3\text{-H}$ (doublet à $\delta = 3,42$ ppm) et avec $\text{C}_5\text{-H}$ qui apparaît sous forme d'un multiplet à $\delta = 4.86$ ppm. De ce fait, l'isoxazolidine obtenu est le régiosomère *méto*. Cela est dû à l'effet électro-attracteur du carbonyle présent dans l'alcène **2d** ce qui rend le carbone en position méto par rapport à ce dernier chargé positivement, favorisant l'attaque de l'atome d'oxygène de la nitroène **1** sur ce site réactif.

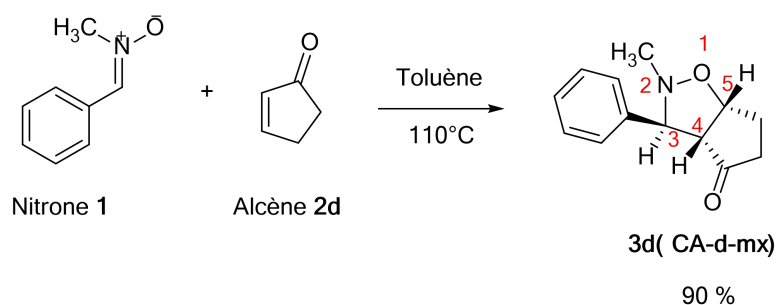


Figure 4.16. Réaction de ^{13}CD entre la nitroène **1** et l'alcène cyclopent-3-ène **2d**

Afin de déterminer la configuration relative du cycloadduit **3d**, on a comparé les valeurs de constantes de couplages des protons $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$ et $\text{C}_5\text{-H}$. Ces valeurs sont $J_{3,4} = 3,68$ Hz et $J_{5,4} = 5,8$ Hz. La valeur faible de constante de couplage entre $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$ indique que ces protons sont en relation *trans*. En revanche, la valeur de constante de couplage entre $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$ est proche de 6 Hz, donc ces deux protons sont en relation *cis*. On déduit alors la structure indiquée dans la Figure 4.14. La formation du cycloadduit **3d** (CA-d-mx) est issue d'une approche *exo* de l'alcène **2d** à la nitroène **1** qui peut être expliqué par l'absence d'une gêne stérique entre les groupements méthylène de la l'alcène **2d** et le groupement méthyle de la nitroène **1** (Figure 4.17). Cette gêne stérique existe dans l'approche *méto-endo*.

De plus, l'amélioration considérable du rendement et la baisse du temps de cette réaction de ^{13}CD sont attribués à la réactivité de cet alcène et par conséquent sa structure particulière.

Contrairement aux alcènes **2a-c** possédant un cycle phényle, qui par conjugaison avec la double liaison rend l'effet attracteur mésomère du groupement carbonyle se distribue dans tous le système. Par conséquent, dans l'alcène **2d** qui ne contient pas un cycle phényle, la fonction carbonyle influe seulement sur la double liaison de l'alcène, ce qui rend ce dernier très réactif.

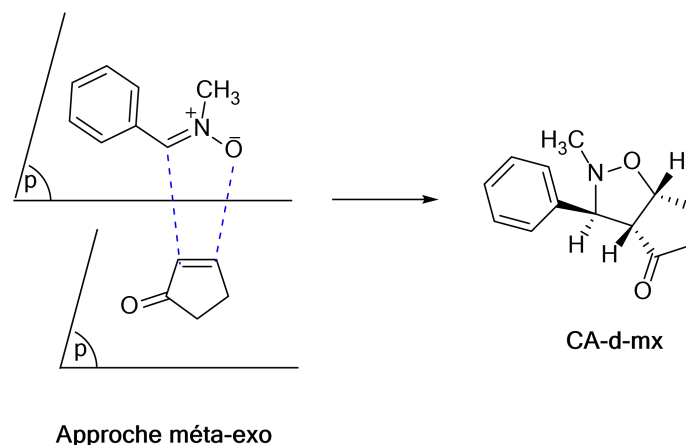


Figure 4.17. Réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène cyclopent-3-èneone **2d**

3.2.5. Réaction de CD13 entre la nitrone **1** et le méthylindol **2e**

Dans le cas de l'alcène **2e**, la réaction de DC13 de ce dernier avec la nitrone **1** est totalement régiosélective et stéréosélective aboutissant à la formation d'un seul cycloadduit (un régioisomère contenant un seul stéréoisomère) avec un rendement médiocre (23%). Cette faible réactivité peut être expliquée par l'effet mésomère donneur d'électron de l'atome d'azote, ce qui rend la fonction éthylène de l'alcène très riche en électrons, et en conséquence, il réagit en tant que nucléophile avec la nitrone **1** dont elle est classée comme étant un composé nucléophile. Par conséquent, la réaction de DC13 entre ces réactifs nécessite des conditions expérimentales dures comme le chauffage à une température élevée ou la manipulation sous une haute pression.

Pour la détermination de la structure de l'isoxazolidine **3e**, l'analyse des données spectrales indique que le cycloadduit obtenu est un régioisomère *ortho*. En effet, d'après le spectre RMN ^1H , on remarque que le proton $\text{C}_5\text{-H}$ apparaît dans la région de faible intensité, ceci remonte aux effets électro-attracteurs des deux atomes adjacents; l'atome d'oxygène et d'azote (Figure 4.18). Par conséquent, le signal des atomes C_5 et $\text{C}_5\text{-H}$ apparaît dans la zone des grandes valeurs de déplacements chimiques. De plus, cet hydrogène $\text{C}_5\text{-H}$ apparaît

comme un doublet car il se couple qu'avec le proton C₄-H, ceci est confirmé également par la présence d'une seule tache de corrélation dans le spectre RMN COSY. Cette régiosélectivité est essentiellement gouvernée par la présence d'un effet mésomère donneur induit par le doublet libre de l'atome d'azote de l'indole.

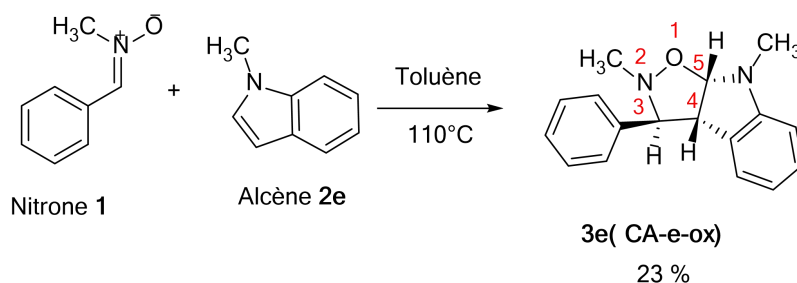


Figure 4.18. Réaction de CD13 entre la nitron **1** et l'alcène méthylindole **2e**

Concernant la détermination de la configuration de l'isoxazolidine **3e**, l'analyse du spectre RMN ¹H de ce produit indique que la constante de couplage des protons C₃-H et C₄-H est $J_{3,4} \approx 0$ Hz, signifiant que ces deux protons sont en position *trans* (Figure 4.18). Par conséquent, l'isoxazolidine **3e** a été obtenu à partir d'une approche *exo* de l'alcène **2e** vers la nitron **1** (Figure 4.19).

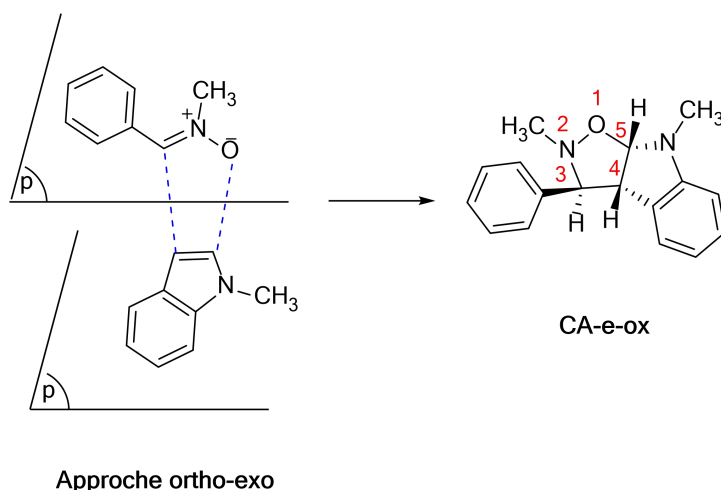


Figure 4.19. Approche *ortho-exo* aboutissant à la formation de l'isoxazolidine **3e**

3.2.6. Remarques

La régiosélectivité des réactions de CD13 de la nitronne **1** avec l'ensemble des alcènes **2a-e** est complète ainsi que la stéréosélectivité sauf que dans le cas de l'alcène **2c**. L'inconvénient majeur de ces réactions est le rendement faible dans la plupart des cas.

Devant ces résultats limités, nous avons accédé à d'autres conditions pour résoudre le problème de la réactivité faible des réactifs étudiés afin d'améliorer le rendement. Donc, lors de la réalisation de ce travail on a effectué quelques essais supplémentaires qu'on les résume dans les points suivant :

- L'optimisation a été réalisée en faisant varier les coefficients stœchiométrique des réactifs ainsi que la quantité du solvant afin d'augmenter le contact entre ces derniers, mais sans aucune amélioration.
- Un temps de réaction prolongé ne conduit qu'à la dégradation des produits de départ. Dans les conditions thermiques plus poussées (130°C, 3jours), le rendement de ces isoxazolidines ne s'est pas amélioré.
- En raison du temps court, on n'a pas pu essayer d'autres voies (nature du solvant ou catalyseurs) pour améliorer le rendement de ces réactions.

4. Partie computationnelle

Dans cette partie, on se propose d'étudier théoriquement les effets électroniques et stériques sur la détermination de la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la nature du mécanisme des réactions de CD13 étudiés expérimentalement de la nitroène **1** avec les alcènes diversement substitués **2a-e**. Par conséquent, notre choix s'est porté sur les alcènes **2a**, **2d** et **2e**, dont le premier a une structure plane et les autres ayant, respectivement un groupement électroattracteurs et électrodonneurs. Ce travail a été réalisé en se basant sur la théorie des états de transition et les concepts de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.

4.1. Les profils énergétiques

L'analyse du profil énergétique de la réaction 13CD permet d'identifier la régiosélectivité *ortho/méta* et la stéréosélectivité *endo/exo* (*cis/trans*) par une comparaison entre les énergies d'activation des états de transition possibles; afin de déterminer le produit formé rapidement (produit cinétique). De plus, la comparaison entre les énergies des produits nous permet de déterminer le produit le plus stable (produit thermodynamique). Pour simuler les conditions expérimentales (température, nature du solvant et pression), on a également prolongé notre étude en calculant les grandeurs thermodynamique (ΔH , ΔS et ΔG) des réactions étudiées.

4.1.1. Profils énergétique de la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2a**

La réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2a** peut s'effectuer par deux voies régioisomériques, à savoir, *ortho* et *méta* et en deux approches stéréoisomériques *endo* et *exo* (Figure 4.20). Par conséquent, globalement, on a étudié les quatre cycloadduits possibles avec les quatre états de transition correspondants.

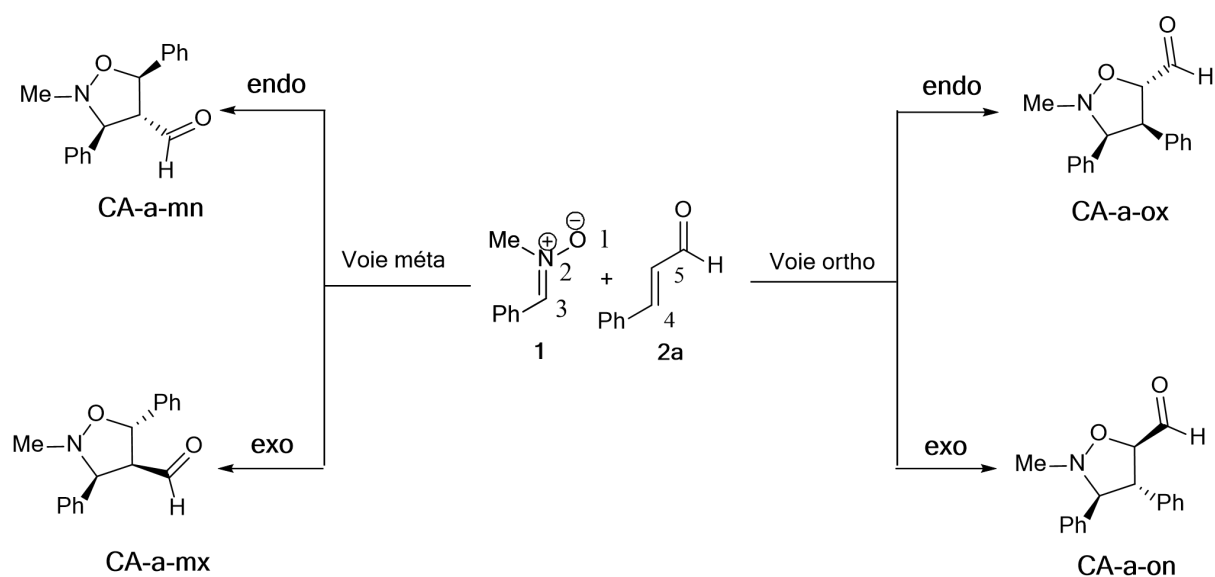


Figure 4.20. Les voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitron **1** et l'alcène **2a**.

a. Energie électronique

La [Figure 4.20](#) montre les voies régioisomériques et les approches stéréosélectives possibles pour la réaction entre la nitron **1** et l'alcène **2a**, tandis que, les valeurs des énergies totales et relatives pour tous les points stationnaires en phase gazeuse impliqués dans cette réaction sont rassemblés dans le [Tableau 4.1](#). Les profils des énergies relatives pour les quatre voies possibles sont illustrés dans la [Figure 4.21](#).

Tableau 4.1. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2a** en phase gazeuse.

Système	E(u.a)	ΔE (kcal/mole)
Alcène 2a	-422,9759669	
Nitronne 1	-440,1687323	
TS-a-mn	-863,1238497	13,08
TS-a-mx	-863,1206696	15,08
TS-a-on	-863,1166294	17,61
TS-a-ox	-863,1173735	17,15
CA-a-mn	-863,164208	-12,24
CA-a-mx	-863,1624402	-11,13
CA-a-on	-863,1599374	-9,56
CA-a-ox	-863,1633643	-11,71

Les énergies d'activation associées à cette réaction de CD13 sont 13,08 (**TS-a-mn**), 15,08 (**TS-a-mx**), 17,61 (**TS-a-on**) et 17,15 kcal.mol⁻¹ (**TS-a-ox**). Ces valeurs indiquent que l'état de transition **TS-a-mn** est plus stable par 2,00 kcal.mol⁻¹ par rapport à la deuxième approche favorisée (**TS-a-mx**), et par 4,06 kcal.mol⁻¹ par rapport à l'approche la plus favorisée des voies *ortho* (**TS-a-on**). Ces valeurs expliquent bien la régiosélectivité *méta* et la stéréosélectivité *endo* complètes. En outre, les cycloadduits formés sont légèrement stables selon les valeurs compris entre - 9,56 et -12,24 kcal.mol⁻¹, ce qui explique la réversibilité de cette réaction de CD13, où le cycloadduit **CA-a-mn** est le produit le plus stable ($\Delta E = -12,24$ kcal.mol⁻¹). Par conséquent, la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2a** favorise cinétiquement et thermodynamiquement la formation d'un seul régio- et stéréoisomère (**CA-a-mn**) généré à partir de l'approche *méta-endo*, ce qui est en accord avec nos résultats expérimentaux.

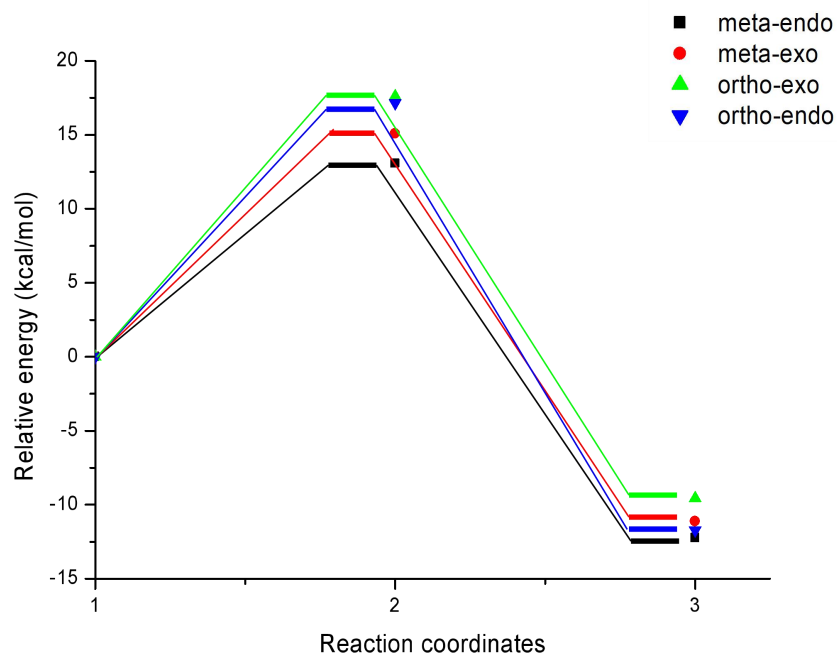


Figure 4.21. Profils énergétique pour les voies réactives compétitives associées à la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2a**.

b. Calculs thermodynamiques

Le [Tableau 4.3](#) regroupe les valeurs des enthalpies totales (H) et relatives (ΔH), les entropies totales et relatives (S et ΔS), et les énergies de Gibbs totales et relatives (G et ΔG) de tous les points stationnaires correspondants à la réaction de CD13 de la nitroène **1** avec l'alcène **2a**.

On remarque que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques augmente les enthalpies relatives (ΔH) des états de transition et des cycloadduits par environ 2 kcal.mol⁻¹ ([Tableau 4.2](#)), gardant toujours l'approche **TS-a-mn** ($\Delta H = 15,08$ kcal.mol⁻¹) la voie réactive la plus favorisée. De plus, le cycloadduit correspondant à cette approche (**CA-a-mn**) est le produit le plus stable ($\Delta H = -7,40$ kcal mol⁻¹).

L'addition de la contribution entropique ($-T\Delta S$) à l'enthalpie (ΔH) augmente considérablement l'énergie d'activation de Gibbs (ΔG) à 33,06, 34,89, 37,45 et 37,35 kcal.mol⁻¹ pour les états de transition **TS-a-mn**, **TS-a-mx**, **TS-a-on** et **TS-a-ox**, respectivement, mais ne change pas la régiosélectivité et la stéréosélectivité de cette réaction de CD13. Cette augmentation est une conséquence de l'entropie d'activation défavorable associée à ces processus bimoléculaires. En outre, le processus devient légèrement

endergonique, ce qui rend la réaction effectivement réversible, expliquant le faible rendement obtenu expérimentalement.

La réversibilité de cette réaction de CD13 indique qu'elle est également sous contrôle thermodynamique, dans laquelle le cycloadduit **CA-a-mn** est favorisé à la fois cinétiquement et thermodynamiquement.

Tableau 4.2. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol⁻¹K⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2a**.

Système	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Alcène 2a	-422,839105		103,872		-422,902528	
Nitronne 1	-440,021877		103,085		-440,084819	
TS-a-mn	-862,836946	15,08	160,036	-46,921	-862,934662	33,06
TS-a-mx	-862,833627	17,17	160,700	-46,257	-862,931749	34,89
TS-a-on	-862,830376	19,21	159,343	-47,614	-862,927668	37,45
TS-a-ox	-862,830417	19,18	159,531	-47,426	-862,927825	37,35
CA-a-mn	-862,872782	-7,40	160,141	-46,816	-862,970562	10,53
CA-a-mx	-862,870968	-6,27	160,419	-46,538	-862,968918	11,56
CA-a-on	-862,868324	-4,61	158,058	-48,899	-862,964832	14,13
CA-a-ox	-862,871644	-6,69	160,010	-46,947	-862,969344	11,30

4.1.2. Réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2d**

De même que la réaction précédente, la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2d** peut se procéder *via* deux voies régioisomériques (*ortho* et *méta*) et deux approches stéréoisomériques (*endo* et *exo*). Par conséquent, Nous étudierons toujours quatre états de transition et quatre cycloadduits correspondants (Figure 4.22).

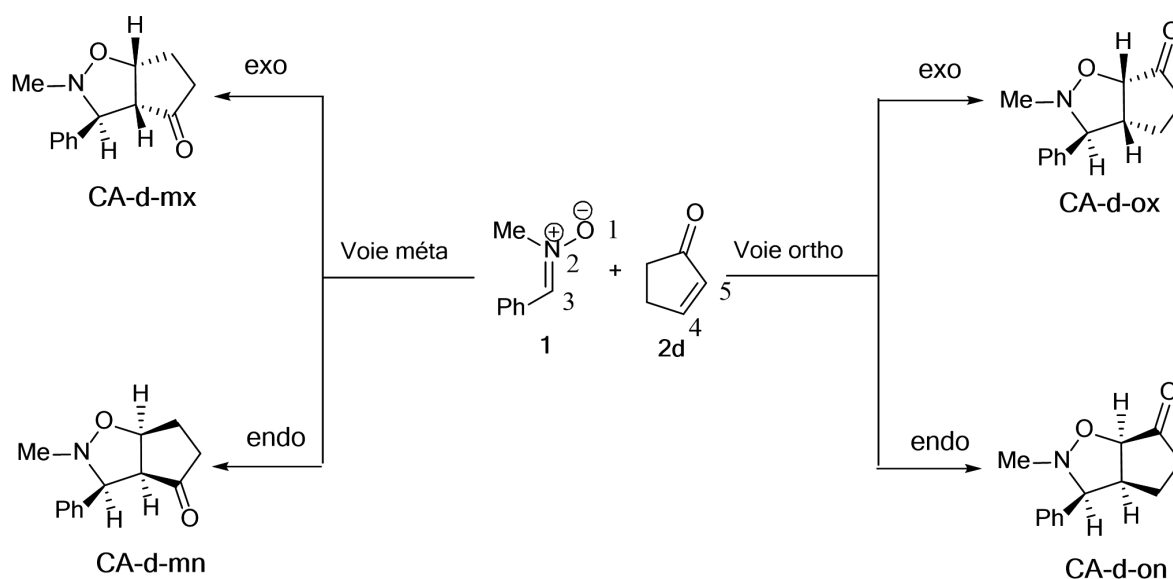


Figure 4.22. Voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2d**.

a. Energies électroniques

Le [Tableau 4.3](#) regroupe les valeurs des énergies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2d** en phase gazeuse. La [Figure 4.23](#) montre une représentation schématique des profils énergétiques en phase gazeuse pour les quatre voies possibles de cette réaction de CD13.

Tableau 4.3. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2d** en phase gazeuse.

Système	E(u.a)	ΔE (kcal/mole)
Nitron 1	-440,168732	
Alcène 2d	-269,349344	
TS-d-on	-709,488685	18,44
TS-d-ox	-709,493491	15,43
TS-d-mn	-709,496283	13,68
TS-d-mx	-709,500402	11,09
CA-d-on	-709,543075	-15,69
CA-d-ox	-709,545595	-17,27
CA-d-mn	-709,549365	-19,63
CA-d-mx	-709,552707	-21,73

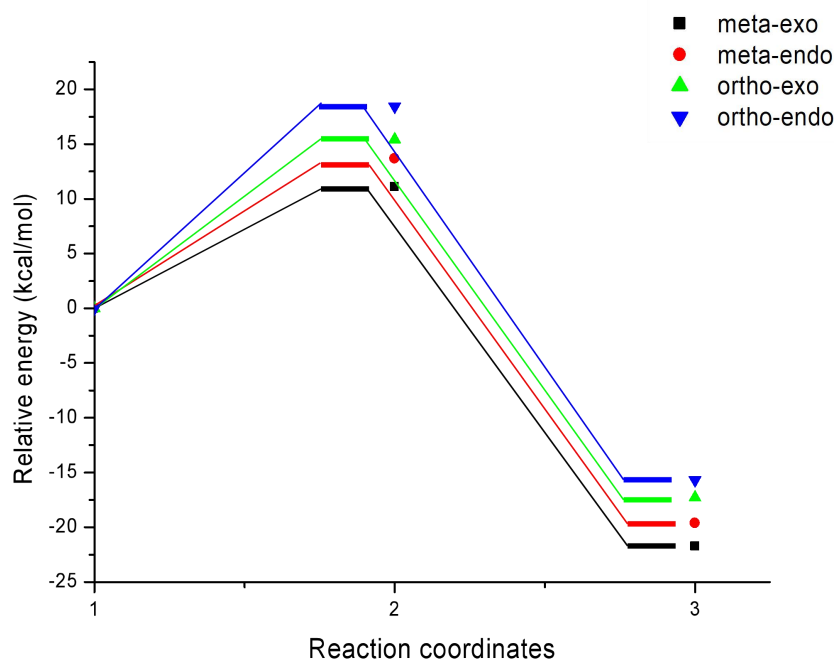


Figure 4.23. Profils énergétique pour les voies réactives compétitives associées à la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2d**.

Les énergies d'activation associées à cette réaction de CD13 sont 13,68 (**TS-d-mn**), 11,09 (**TS-d-mx**), 18,44 (**TS-d-on**) et 15,43 kcal mol⁻¹ (**TS-d-ox**). A partir de la comparaison entre ces valeurs, on remarque que l'état de transition **TS-d-mx** a la valeur la plus faible. Cet état de transition est favorisé par 2,59 kcal.mole⁻¹ par rapport à la deuxième approche favorisée (**TS-d-mn**), et par 4,34 kcal.mole⁻¹ par rapport à l'approche la plus favorisée des voies *ortho* (**TS-d-ox**). Ces valeurs indiquent que cette réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2d** est caractérisée par une régiosélectivité *mé*ta et une stéréosélectivité *exo* complètes. Par conséquent, cette réaction favorise cinétiquement la formation d'un cycloadduit unique généré à partir de l'approche *mé*ta-*exo* (**CA-d-mx**). Ces résultats sont en accord avec nos observations expérimentales.

b. Calculs thermodynamiques

Les valeurs des enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives, et les énergies de Gibbs totales et relatives de tous les points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2d** sont rassemblées dans le [Tableau 4.4](#).

Tableau 4.4. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol⁻¹K⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2d**.

System	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Nitronne 1	-440,021877		103,085		-440,084819	
Alcène 2d	-269,257861		79,702		-269,306507	
TS-d-on	-709,247238	20,39	135,817	-46,97	-709,330134	38,40
TS-d-ox	-709,252715	16,96	137,177	-45,61	-709,336441	34,44
TS-d-mn	-709,254373	15,92	137,225	-45,56	-709,338128	33,38
TS-d-mx	-709,25891	13,07	137,921	-44,86	-709,34309	30,27
CA-d-on	-709,297281	-11,01	134,141	-48,64	-709,379154	7,64
CA-d-ox	-709,299436	-12,36	135,044	-47,74	-709,38186	5,94
CA-d-mn	-709,303247	-14,75	134,318	-48,46	-709,385227	3,83
CA-d-mx	-709,306405	-16,73	135,508	-47,27	-709,389112	1,39

Une comparaison entre les valeurs d'enthalpie d'activation indique que l'approche *méta-exo* est la voie la plus favorable, ce qui est en accord avec l'énergie d'activation prédite dans l'étude en phase gazeuse. En plus, d'après les valeurs de l'entropie d'activation de cette réaction qui sont dans la gamme de $-46,97$ à $-44,86$ cal.mol⁻¹.K⁻¹, nous constatons que cette réaction de CD13 est entropiquement défavorable en raison de son processus bi-moléculaire. Par conséquent, l'ajout des corrections thermiques et de la contribution entropique à l'énergie électronique augmente considérablement les énergies d'activation libres d'environ 18 kcal.mole⁻¹. Les énergies de Gibbs sont 38,40, 34,44, 33,38, 30,27 kcal.mol⁻¹ pour les états de transition **TS-d-on**, **TS-d-ox**, **TS-d-mn** et **TS-d-mx**, respectivement. Ces valeurs élevées ne changent pas la sélectivité *méta-exo*, mais rendent cette réaction de CD13 légèrement défavorable. En outre, les cycloadduits obtenus sont un peu plus stables par rapport à ceux obtenus dans la réaction de CD13 de la nitrone **1** avec l'alcène **2a**, expliquant le bon rendement obtenu expérimentalement.

4.1.3. Réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2e**

La réaction 13CD entre la nitronne **1** et l'alcène **2e** qui a conduit à la formation d'un seul cycloadduit a également été étudiée. Les voies régio- et stéréoisomériques possibles associées à cette réaction de CD13 sont illustrés dans la [Figure 4.24](#). Les valeurs des énergies totales et relatives en phase gazeuse des points stationnaires impliqués dans cette réaction de CD13 sont données dans le [Tableau 4.5](#). La [Figure 4.25](#) présente une illustration schématique des profils énergétiques en phase gazeuse pour les quatre voies possibles de cette réaction de CD13.

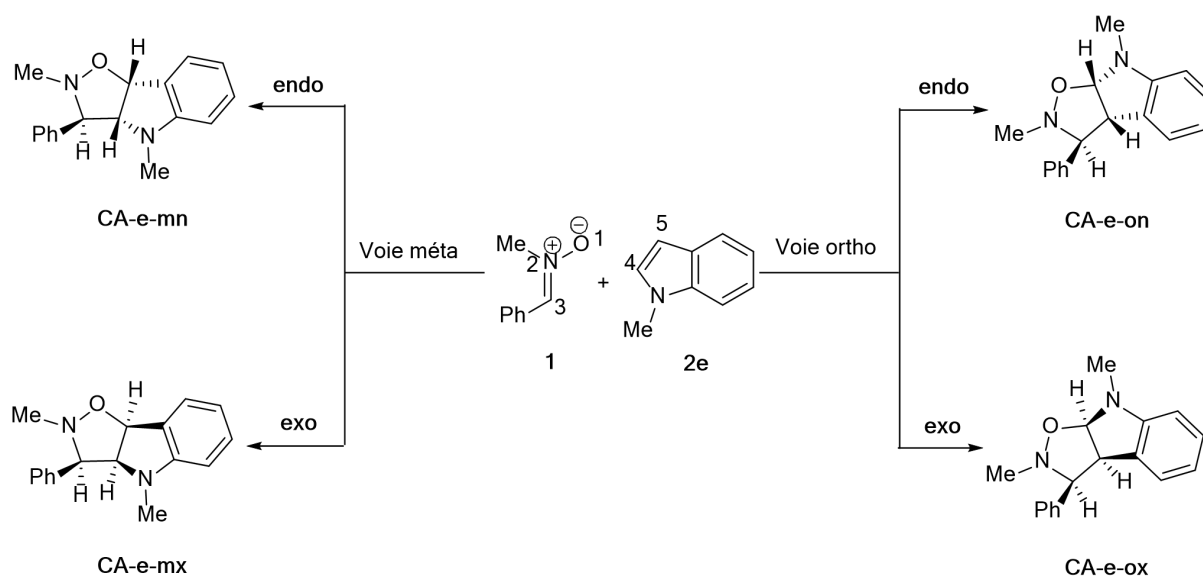


Figure 4.24. Voies régio- et stéréoisomériques possibles pour la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2e**

a. Énergies électroniques

Les énergies d'activation associées à la réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2e** en phase gazeuse sont 25,09 (TS-e-mn), 23,27 (TS-e-mx), 19,47 (TS-e-on) et 18,63 kcal.mol⁻¹ (TS-e-ox). Ces valeurs montrent que la réaction est complètement *ortho* régiosélective et *exo* stéréosélective ([Figure 4.23](#)). En effet, l'approche *ortho-exo* est plus favorisée par 0,84 kcal.mol⁻¹ par rapport à l'approche *ortho-endo* et par 4,64 kcal.mol⁻¹ par rapport à celle favorisée dans les voies *méta* (TS-e-mn). D'autre part, l'analyse des énergies relatives des cycloadduits montre que ces produits sont un peu moins stables, indiquant le caractère réversible de cette réaction de 13CD.

On peut donc déduire que cette réaction de CD13 s'est déroulée sous contrôle cinétique et thermodynamique favorisant cinétiquement et thermodynamiquement la formation d'un seul cycloadduit (**CA-e-ox**), ce qui est en accord avec le résultat expérimental.

Tableau 4.5. Energies totales et relatives des points stationnaires impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2e** en phase gazeuse.

Systeme	E	ΔE
Alcène 2e	-403,128930	
Nitroène 1	-440,168732	
TS-e-mn	-843,257674	25,09
TS-e-mx	-843,260581	23,27
TS-e-on	-843,266636	19,47
TS-e-ox	-843,267973	18,63
CA-e-mn	-843,309746	-7,58
CA-e-mx	-843,311227	-8,51
CA-e-on	-843,317355	-12,36
CA-e-ox	-843,317470	-12,43

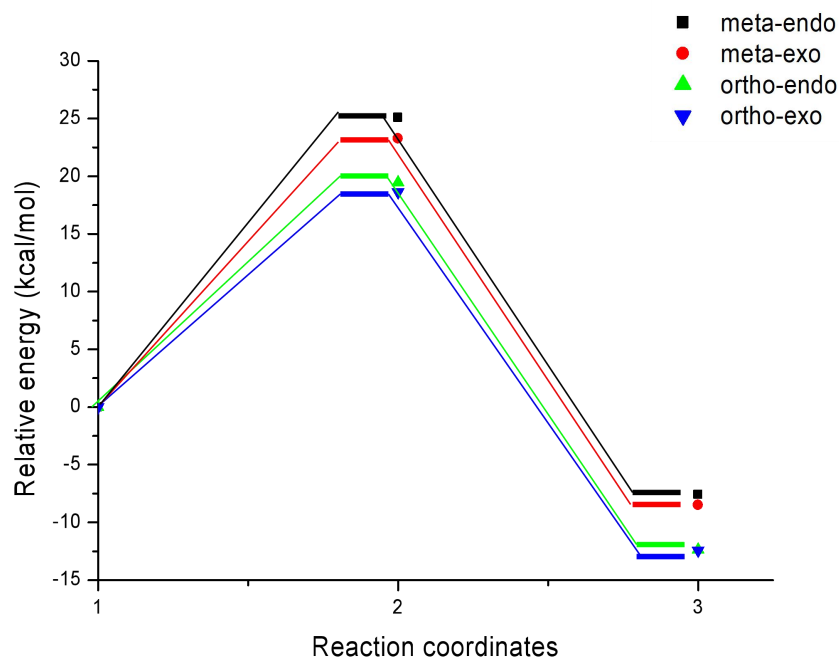


Figure 4.25. Profils énergétiques pour les voies réactives compétitives correspondant à la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2e**.

b. Calculs thermodynamiques

Les valeurs des enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives, et les énergies de Gibbs totales et relatives des réactifs, états de transition et cycloadduits impliqués dans la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e** sont regroupées dans le [Tableau 4.6](#).

Tableau 4.6. Valeurs des enthalpies totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹), des entropies totales et relatives (en cal mol⁻¹K⁻¹), et des énergies de Gibbs totales (en u.a) et relatives (en kcal·mol⁻¹) des points stationnaires associés à la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e**.

Système	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Alcène 2e	-402,979204		98,053		-403,039074	
Nitronne 1	-440,021877		103,085		-440,084819	
TS-e-mn	-842,957197	27,54	155,657	-45,48	-843,052239	44,97
TS-e-mx	-842,961207	25,02	156,009	-45,13	-843,056465	42,31
TS-e-on	-842,965525	22,31	154,595	-46,54	-843,059918	40,15
TS-e-ox	-842,967557	21,04	156,577	-44,56	-843,063161	38,11
CA-e-mn	-843,005534	-2,79	153,881	-47,26	-843,099491	15,31
CA-e-mx	-843,007021	-3,73	153,64	-47,50	-843,100831	14,47
CA-e-on	-843,012798	-7,35	153,016	-48,12	-843,106228	11,09
CA-e-ox	-843,012718	-7,30	153,259	-47,88	-843,106296	11,04

A partir du [Tableau 4.6](#), une comparaison entre les enthalpies d'activation correspondant aux quatre chemins réactives de la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e** indique que le chemin réactif le plus favorable est celui qui correspond au **TS-e-ox** ($\Delta H = 21,04$ kcal.mol⁻¹). De plus, l'addition de la contribution entropique à l'enthalpie augmente l'énergie d'activation de Gibbs de ce chemin réactif à 38,11 kcal.mol⁻¹, à cause du caractère bi-moléculaire défavorable de cette réaction ($\Delta S = -53$ cal.mol⁻¹K⁻¹). En outre, cette réaction montre un caractère légèrement endergonique, expliquant le caractère réversible de cette réaction et le rendement faible obtenu expérimentalement.

En tenant compte le caractère endergonique de cette réaction, le cycloadduit **CA-e-ox** est également favorisé thermodynamiquement (le produit le plus stable). Par conséquent, cette réaction aboutie à la formation d'un seul isomère. Ceci est en accord avec nos résultats expérimentaux.

4.2. Mécanisme moléculaire

L'analyse énergétique et géométrique des états de transition nous permet de prédire ou d'expliquer la sélectivité ainsi que la nature du mécanisme moléculaire impliqué pour la réaction de cycloaddition, en utilisant une comparaison géométrique entre les longueurs des deux nouvelles liaisons formées aux états de transition ($O_{\text{nitro}}-C_{\text{alcène}}$ et $C_{\text{nitro}}-C_{\text{alcène}}$) au cours de la réaction de CD13 entre la nitroène et l'alcène utilisé.

La polarité de cette réaction a été analysée en calculant le transfert global de la densité électronique (GEDT) aux états de transition utilisant l'analyse de la population naturelle (NPA) [5]. Dans le cas d'une réaction polaire, il y a un transfert d'une densité électronique à partir du réactif nucléophile vers le réactif électrophile. Ce transfert peut être analysé à partir de la valeur du GEDT, dont la valeur élevée du GEDT aux états de transition indique un caractère polaire élevé de la réaction étudiée.

4.2.1. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2a

a. Géométrie des états de transition

Les structures géométriques des états de transition correspondants aux deux modes de cycloaddition *ortho/méta* et deux modes d'approche stérique *endo/exo* dans la réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2a sont représentées dans la [Figure 4.26](#).

Pour les voies régioisomères *méta*, les longueurs des nouvelles liaisons formées O–C et C–C sont 1,965 et 2,194 Å à l'état de transition **TS-a-mn**, 1,941 et 2,217 Å à l'état de transition **TS-a-mx**. Pour les voies *ortho*, les longueurs des liaisons O–C et C–C sont de 2,036 et 2,142 Å à l'état de transition **TS-a-on** et 2,033 et 2,084 Å à l'état de transition **TS-a-ox**. Ces valeurs indiquent que dans les voies *ortho*, la formation des liaisons O–C et C–C a été effectuée d'une manière synchrone. Cependant, pour les voies *méta*, la formation des liaisons O–C et C–C a été effectuée d'une manière asynchrone, où la formation de la nouvelle liaison σ O–C est plus avancée par rapport à la nouvelle liaison C–C.

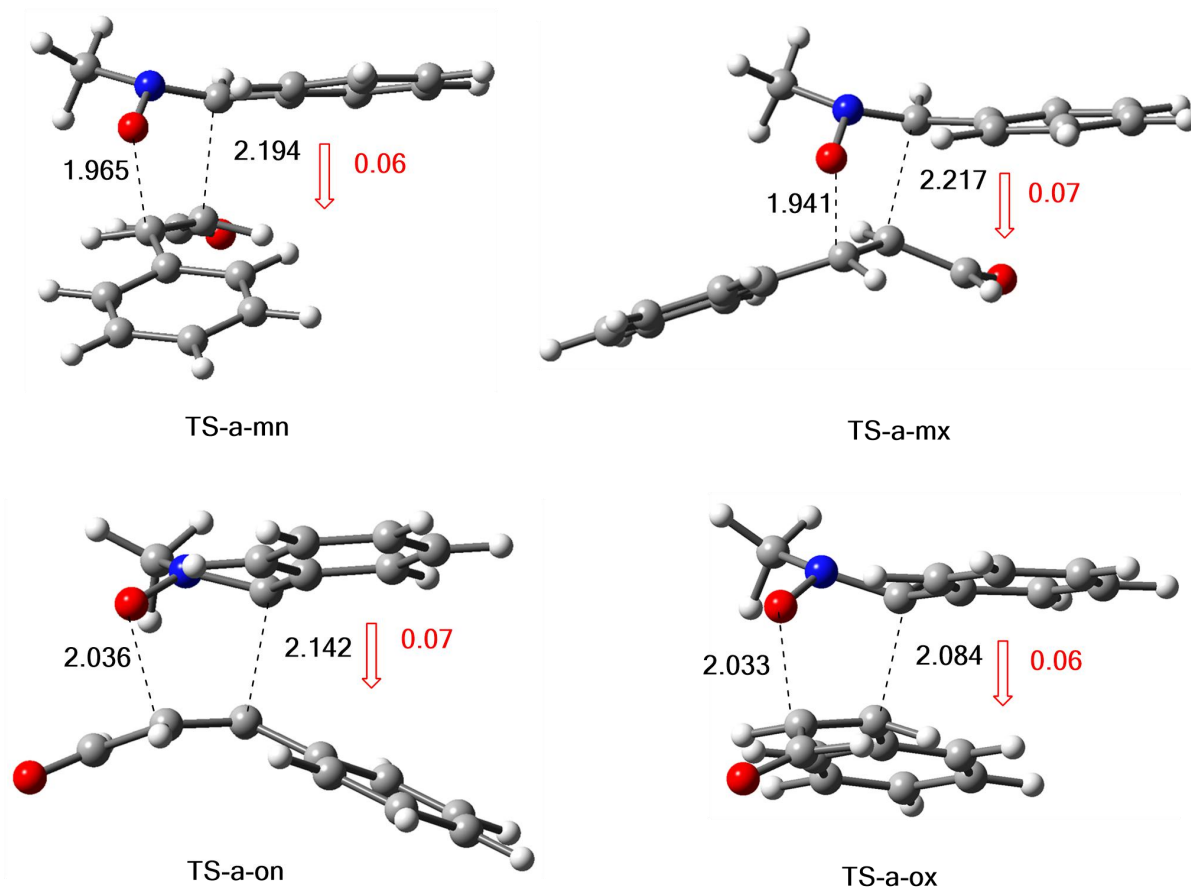


Figure 4.26. Structure des états de transition correspondant à la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2a**

b. Analyse de la polarité

Pour analyser la polarité de cette réaction, on a calculé la quantité du transfert global de la densité électronique (GEDT) [6], qui a été effectué aux états de transition de tous les chemins réactionnels possibles utilisant l'analyse de la population naturelle (NPA). Les charges atomiques naturelles aux états de transition ont été calculées à partir de la somme des charges résiduelles des atomes de l'alcène **2a**. Le signe négatif du GEDT obtenu indique que le flux des électrons a eu lieu à partir de la nitrone **1** vers l'alcène **2a** (Figure 4.26). Par conséquent, la nitrone **1** est considérée comme un nucléophile, alors que l'alcène **2a** a réagi en tant que composé électrophile. De plus, on remarque que les valeurs du GEDT sont faibles (0,06e au **TS-a-ox**), (0,07e au **TS-a-on**), (0,07e au **TS-a-mx**) et (0,06e au **TS-a-mn**). Ce qui indique que cette réaction de CD13 se procède avec un caractère non-polaire [7], justifiant les énergies d'activation élevées et le rendement faible.

4.2.2. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2d

a. Géométrie des états de transition

Les structures des états de transition implantées dans la réaction CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2d** sont données dans la Figure 4.27. Les longueurs des nouvelles liaisons O–C et C–C dans les chemins régioisomériques *ortho* sont 2,09 et 2,05 Å pour **TS-d-on**, 2,18 et 2,06 Å pour **TS-d-ox**. Pour les voies favorisées *méta*, les longueurs des liaisons σ au cours de la formation des liaisons O–C et C–C sont 1,83 et 1,29 Å à l'état de transition **TS-d-mn** et 1,98 et 2,61 Å pour **TS-d-mx**. Ces valeurs nous a permis de déduire que dans les voies *ortho*, la formation de la liaison O–C et C–C a été effectuée d'une manière synchrone. Par contre, dans les voies *méta*, la formation de ces liaisons a été effectuée d'une manière asynchrone; où la formation de la nouvelle liaison O–C est plus avancée par rapport à la liaison C–C [7].

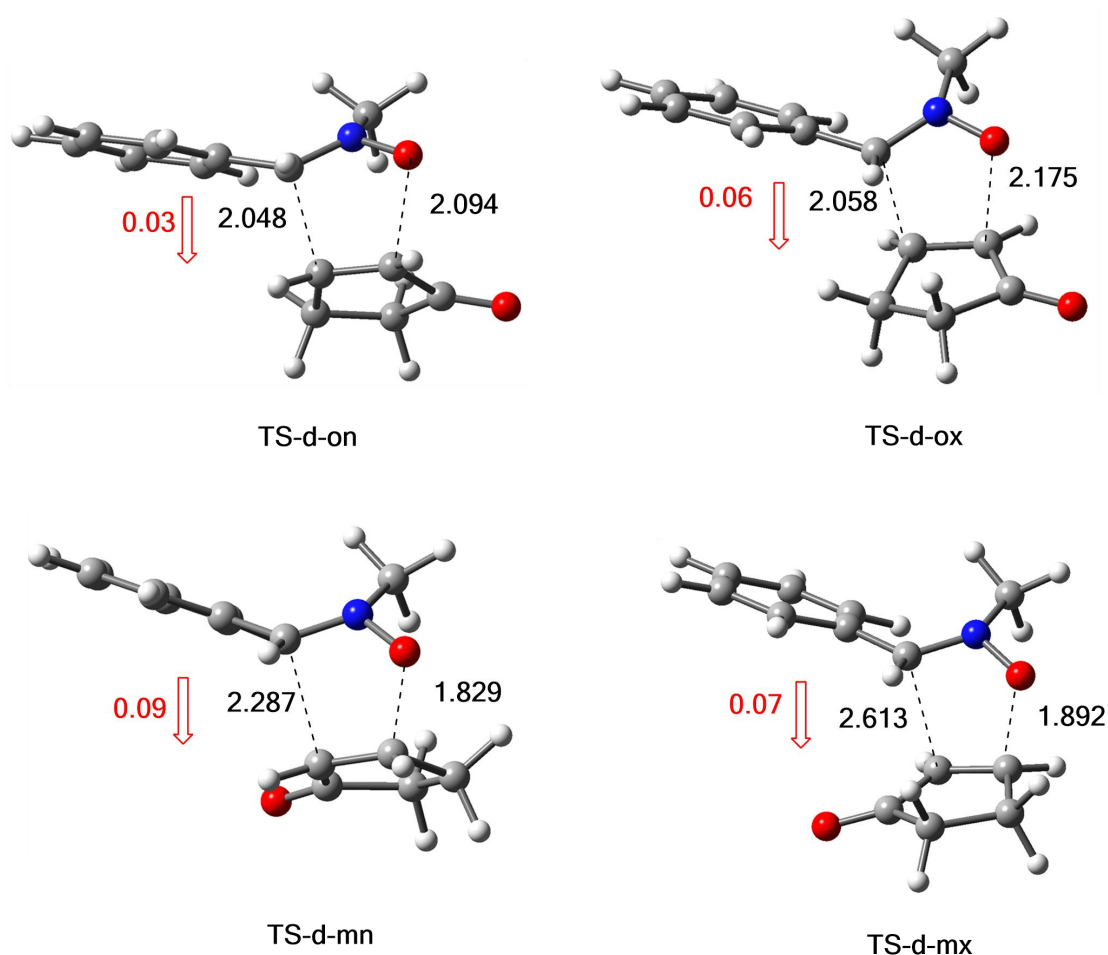


Figure 4.27. Structure des états de transition correspondant à la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2d**

b. Analyse de la polarité

Similairement à la réaction de CD13 précédente, nous avons évalué les valeurs du GEDT [6] pour toutes les voies réactives possibles en utilisant l'analyse de la population naturelle (NPA). Les charges atomiques naturelles aux états de transition ont été calculées à partir de la charge résiduelle de l'alcène **2d**. Le signe négatif du GEDT indique que le flux de densité électronique provient à partir de la nitrone **1** vers l'alcène **2d**. Par conséquent, la nitrone **1** réagira en tant que nucléophile, alors que l'alcène **2d** en tant qu'un électrophile.

Les valeurs du GEDT sont de $0,06e$ au **TS-d-ox**, $0,03e$ au **TS-d-on**, $0,07e$ au **TS-d-mx** et $0,09e$ au **TS-d-mn**. Ces faibles valeurs indiquent un caractère non-polaire pour cette réaction de CD13.

4.2.3. Réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e**

a. Géométrie des états de transition

Les structures des états de transition implantées dans la réaction de CD13 de la nitrone **1** avec l'alcène **2e** sont illustrées dans la [Figure 4.28](#). Pour les voies régioisomères préférées *ortho*, les longueurs des liaisons au cours de formation O-C et C-C sont $2,05$ et $2,09$ Å à l'état de transition **TS-e-ox** et $2,00$ et $2,12$ Å à l'état de transition **TS-e-on**. En outre, pour les voies *méta*, les longueurs des liaisons formées O-C et C-C sont $2,16$ et $2,02$ Å au **TS-e-mx** et $2,08$ et $2,04$ Å au **TS-e-mn**. Ces valeurs indiquent que la formation des liaisons O-C et C-C s'est effectué d'une manière synchrone dans les deux voies régioisomériques *ortho* et *méta*.

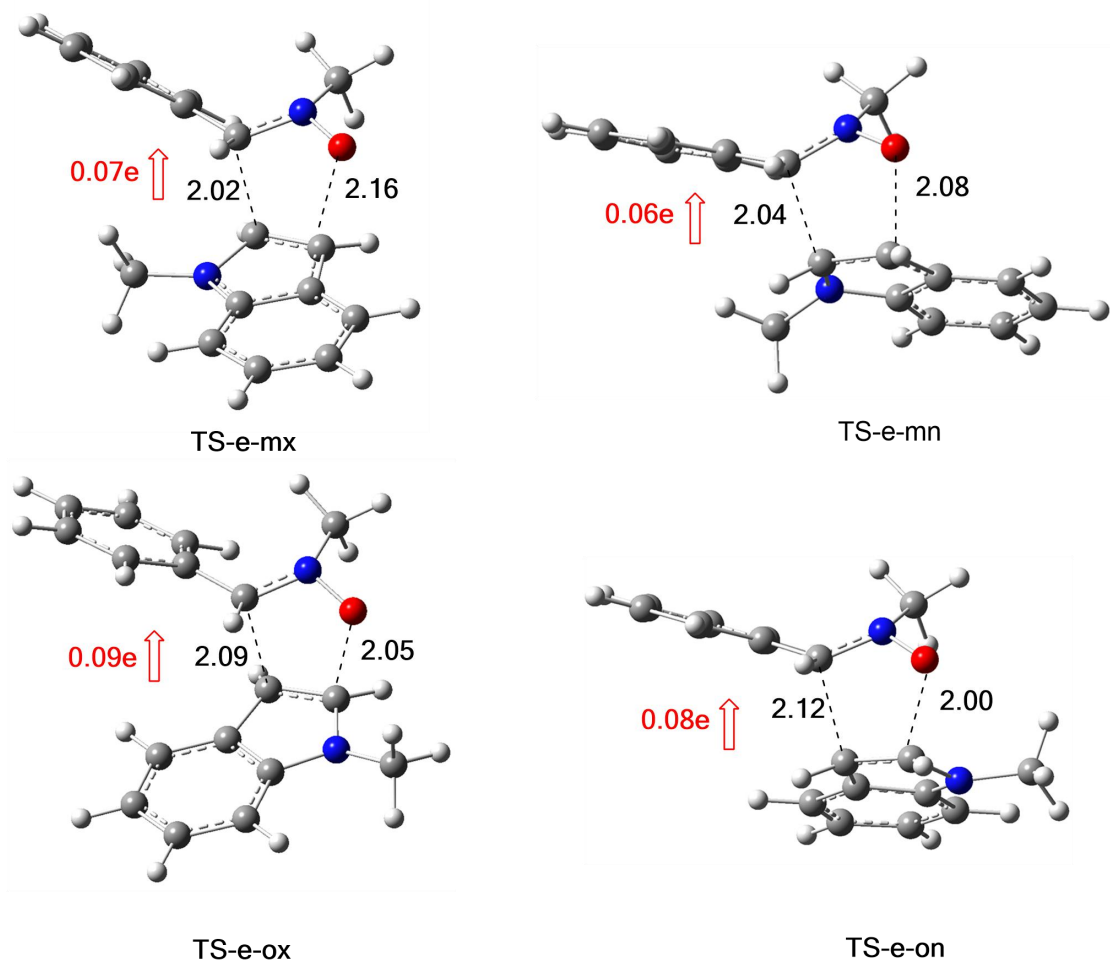


Figure 4.28. Structure des états de transition correspondant à la réaction de CD13 entre la nitrene **1** et l'alcène **2e**

b. Analyse de la polarité

Les valeurs du GEDT [6] sont calculées à partir de la somme des charges résiduelles partielles des atomes de nitrene **1**. Dans ce cas, le signe négatif du GEDT obtenu pour la nitrene **1**, indiquant que le flux de la densité électronique s'est effectué à partir de l'alcène **2e** vers la nitrene **1**. Ainsi, nous pouvons classer la nitrene **1** comme un réactif électrophile, tandis que l'alcène **2e** est le réactif nucléophile. Les valeurs du GEDT sont 0,09e au **TS-e-ox**, 0,08e au **TS-e-on**, 0,07e au **TS-e-mx** et 0,06e au **TS-e-mn**. Ces valeurs indiquent que cette réaction de CD13 possède un caractère polaire faible, justifiant clairement les énergies d'activation élevées et le rendement faible obtenu expérimentalement.

4.3. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Aux états de transition, il y a un transfert de la densité électronique à partir de l'entité nucléophile vers l'entité électrophile, qui est mesuré par la valeur du GEDT [6]. Dans la littérature, plusieurs études ont montré qu'il existe une relation entre le caractère polaire d'une réaction et la nature des réactifs [8]. Ces études indiquent que les indices de réactivité sont des bons outils pour l'étude de la faisabilité des réactions ainsi que la réactivité des réactifs [7]. Le dernier aspect, s'agit de prédire la réactivité chimique qui consiste à trouver une corrélation entre la distribution électronique et la réactivité à l'état fondamentale, dans le but de déterminer d'ordre global des molécules les plus réactives dans une réaction quelconque (l'entité qui va jouer le rôle d'un nucléophile ou électrophile), et d'identifier d'ordre local les sites les plus réactifs dans une même molécule [9].

4.3.1. Les indices de réactivité globaux

L'étude de la réactivité globale des molécules qui est basée sur le calcul des indices globaux, déduit des propriétés électroniques qui va nous permettre de classer les réactifs selon leurs rôles au cours de la réaction. De plus, ils nous ont permis de prédire la nucléophilie et l'électrophilie des réactifs utilisés dans une réaction quelconques.

Les valeurs des potentiels électroniques chimiques μ , les indices d'électrophilie ω , la dureté globale η et la nucléophilie globale N des réactifs : nitrone **1**, alcènes **2a**, **2d** et **2e** ont été calculés au moyen des relations citée dans le troisième chapitre utilisant les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO à l'état fondamental des réactifs. Ces indices ont été calculés par la méthode B3LYP/6-31G (d) et sont donnés dans le [Tableau 4.8](#).

Tableau 4.7. Potentiel électronique chimique μ , indices d'électrophilie ω , dureté globale η et indices de nucléophilie globale N en (eV) des réactifs **1**, **2a**, **2d** et **2e**.

	HOMO	LUMO	μ	H	ω	N
Nitronne 1	-5,49	-1,32	-3,41	4,17	1,39	4,00
Alcène 2a	-6,58	-2,09	-4,33	4,49	2,09	2,91
Alcène 2d	-6,38	-2,01	-4,19	4,37	2,01	3,11
Alcène 2e	-5,13	-0,11	-2,62	5,03	0,68	4,36

On remarque que le potentiel chimique électronique de la nitroène **1** ($\mu = -3,41$ eV) est supérieur à celui de l'alcène **2a** ($\mu = -4,33$ eV) et de l'alcène **2d** ($\mu = -4,19$ eV). Par conséquent, au cours de ces réactions de CD13, le transfert du GEDT aura lieu à partir de la nitroène **1** vers les alcènes **2a** et **2d**. D'autre part, cette valeur est inférieure à celle de l'alcène **2e** ($\mu = 2,62$ eV), ce qui indique que dans ce cas, le transfert du GEDT s'effectue à partir de l'alcène **2e** vers la nitroène **1** (en accord avec l'analyse des valeurs du GEDT calculé aux états de transition).

En outre, les indices d'électrophilie et de nucléophilie de la nitroène **1** sont $\omega = 1,39$ et $N = 4,00$ eV, permettant de la classer en tant qu'électrophile modéré et un nucléophile fort, en se basant sur les échelles d'électrophilie [10] et de nucléophilie.[11] En outre, les indices d'électrophilie et de nucléophilie de l'alcène **2a** ($\omega = 2,09$ et $N = 2,91$ eV), et de l'alcène **2d** ($\omega = 2,01$ et $N = 3,11$ eV) ce qui va nous permettre de les classer à la fois comme des électrophiles et des nucléophiles de force moyenne. Par conséquent, la nitroène **1** a réagi comme un nucléophile fort et les alcènes **2a** et **2d** comme des électrophiles modérés. En effet, ces réactions de CD13 présentent une énergie d'activation relativement moyenne et se déroulent selon un mécanisme légèrement polaire.

En revanche, dans le cas de l'alcène **2e**, les indices d'électrophilie et de nucléophilie sont $\omega = 0,68$ et $N = 4,36$ eV, permettant de le classer comme un électrophile faible et comme un nucléophile fort. Par conséquent, dans la réaction de CD13 entre la nitroène **1** et l'alcène **2e**, le dipôle (nitroène **1**) a réagi comme un électrophile et le dipolarophile (alcène **2e**) réagit en tant que nucléophile. Prenant en compte que la nitroène **1** et l'alcène **2e** sont des nucléophiles forts, la réaction de CD13 entre eux exige des conditions expérimentales dures et se déroule *via* un mécanisme non polaire et demande une énergie d'activation élevée, en accord avec les données expérimentales et l'analyse du GEDT. Ceci nous permet de expliquer le rendement faible obtenu expérimentalement.

4.3.2. Les indices de réactivité locaux: les indices de Parr

Afin de prédire la régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition, des études récentes indiquent que le chemin réactif le plus favorable implique l'interaction entre les deux centres les plus électrophiles et nucléophiles des deux réactifs [12].

Récemment, Domingo et ses collaborateurs [13] ont proposé une nouvelle méthode basée sur les fonctions de Parr. Ces indices sont l'indice d'électrophilie local P_k^+ et de nucléophilie local P_k^- , qui sont dérivés à partir du changement de la densité du spin atomique associé au

processus du transfert de la densité électronique du nucléophile vers l'électrophile. Ces indices ont prouvé d'être un outil important pour l'étude de la réactivité locale. Par conséquent, les indices d'électrophilie local P_k^+ des atomes réactifs pour l'alcène **2a**, **2d** et de la nitrone **1** ainsi que les indices locaux de nucléophilie P_k^- pour l'alcène **2e** et de la nitrone **1** sont analysées afin de prédire l'interaction la plus favorable entre les deux centres électrophile/nucléophile dans ces réactions de CD13 et ceci pour expliquer la régiosélectivité observée expérimentalement.

Les cartes tridimensionnelles (3D) de la densité du spin atomique (ASD) des deux systèmes; le cation radical de la nitrone **1**⁺ et de l'alcène **2e**⁺ et celui de l'anion radical de l'alcène **2a**⁻ et de l'alcène **2d**⁻ et de la nitrone **1**⁻, y compris les valeurs des indices de Parr nucléophilie de la nitrone **1** et de l'alcène **2e** et les indices de Parr électrophilie de l'alcène **2a**, **2d** et de la nitrone **1** sont illustrés dans la [Figure 4.29](#).

L'analyse des données de la [Figure 4.29](#) montre que le long de ces réactions de CD13, les indices d'électrophilie local des alcènes **2a** et **2d** sont principalement concentrés sur l'atome du carbone C4 (voir les [Figures 4.20](#) et [4.22](#) pour la numérotation des atomes), indiquant que cet atome est le centre le plus électrophile dans ces deux molécules (**2a** et **2d**), $P = 0,229$ pour l'alcène **2a** et $P = 0,552$ pour l'alcène **2d**. D'autre part, l'indice de nucléophilie local de la nitrone **1** est concentré sur l'atome d'oxygène O1 ($P = 0,586$). Par conséquent, l'interaction favorable nucléophile/électrophile aura lieu entre l'atome d'oxygène de la nitrone **1** et l'atome du carbone C4 de l'alcène **2a** ou **2d** aboutissant à la formation du régioisomère *mé*ta.

En revanche, pour la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e**, l'analyse des indices d'électrophilie local de la nitrone **1** indique que l'atome du carbone C3 est le centre le plus électrophile ($P = 0,188$). En plus, pour l'alcène **2e**, l'analyse des indices de nucléophilie local montre que le centre le plus nucléophile est l'atome C5 (Voir [Figure 4.24](#) pour la numérotation des atomes). En conséquence, l'interaction dominante nucléophile/électrophile sera effectuée entre l'atome du carbone C3 de nitrone **1** et l'atome du carbone C5 de l'alcène **2e** conduisant à la formation d'un régioisomère *ortho*, ce qui est en accord avec le résultat expérimental.

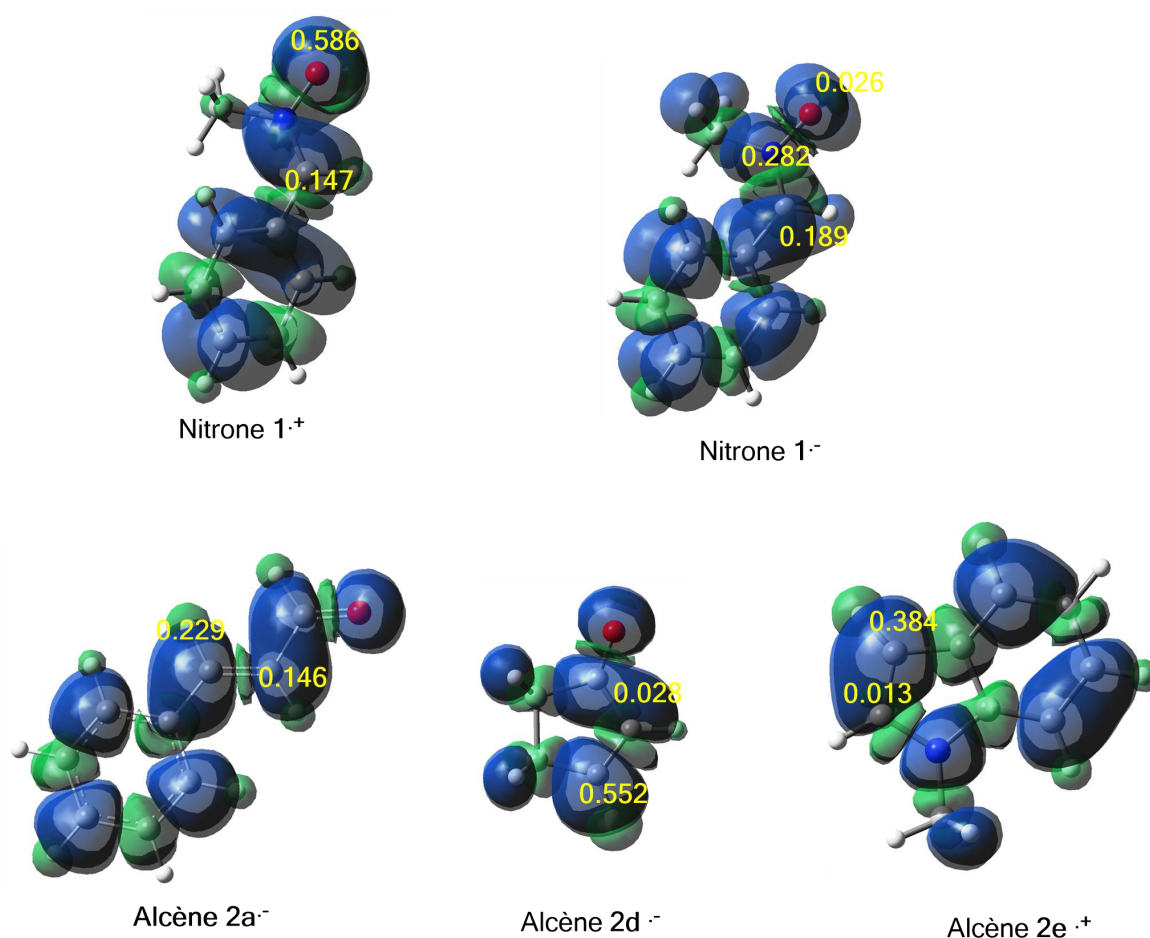


Figure 4.29. Carte 3D du ASD des cations radicaux de la nitron 1^{•+} et de l'alcène 2e^{•+} et des anions radicaux de l'alcène 2a^{•-}, de l'alcène 2d^{•-} et de la nitron 1^{•-}, avec les indices locaux de réactivité

5. Conclusion

Dans ce travail, nous avons pu étudier expérimentalement et théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de CD13 de la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne avec différents alcènes substitués.

Pour la partie synthèse, les isoxazolidines obtenus ont été purifiés et identifiés en utilisant la technique de chromatographie sur colonne, tandis que la configuration des structures a été déterminée en utilisant les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN et SM). Les principaux aboutissements extraits à partir de nos résultats sont les suivants:

- a. Les réactions de CD13 de la nitronne **1** avec les alcènes **2a**, **2b** et **2d** sont complètement *méta*-régiosélective et endo-stéréosélective pour les alcènes **2a** et **2b** et exo-stéréosélective pour l'alcène **2d**.
- b. La réaction de CD13 entre la nitronne **1** et l'alcène **2c** est complètement régiosélective, mais elle présente une stéréosélectivité moyenne conduisant à la formation d'un mélange de deux cycloadduits *méta-endo* et *méta-exo* avec un ratio diastéréoisomérique de 80/20.
- c. La réaction de CD13 de la nitronne **1** avec l'alcène **2e** est totalement régiosélective et stéréosélective conduisant à la formation d'un seul cycloadduit généré *via* l'approche *ortho-exo*.

Pour la partie théorique, nous avons effectué une étude computationnelle du mécanisme et de la sélectivité des réactions de CD13 de la nitronne **1** avec les alcènes **2a**, **2d** et **2e** en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP / 6-31G (d). Les principales conclusions qui peuvent être extraites à partir de nos résultats sont les suivantes:

- a. La réaction de CD13 de la nitronne **1** avec l'alcène **2e** est complètement *ortho*-régiosélective et *exo*-stéréosélective conduisant cinétiquement et thermodynamiquement à la formation d'un seul diastéréoisomère **CA-e-ox**, avec une énergie d'activation élevée.
- b. Les réactions de CD13 de la nitronne **1** avec les alcènes **2a** et **2d** sont complètement *méta*-régiosélective et endo-stéréosélective pour l'alcène **2a** et *exo*-stéréosélective pour l'alcène **2d**, conduisant cinétiquement et thermodynamiquement à la formation d'un seul diastéréoisomère **CA-a-mn** et **CA-d-mx**, respectivement, ce qui est en accord avec les observations expérimentales.

- c. L'inclusion des corrections thermiques et de la contribution entropique aux énergies électroniques ne modifie pas la sélectivité trouvée en utilisant les énergies électroniques en phase gazeuse. Le changement principal est l'augmentation des énergies d'activation, en conséquence des valeurs négatives des entropies associées au caractère bimoléculaire de ces réactions de CD13.
- d. Le caractère endothermique explique la réversibilité de ces réactions de CD13, ce qui révèle qu'elles sont également sous contrôle thermodynamique, dans lequel le produit cinétique est également favorisé thermodynamiquement et explique le rendement faible obtenu expérimentalement.
- e. L'analyse du GEDT et les géométries des états de transition indiquent que ces réactions de CD13 se déroulent selon un mécanisme asynchrone non polaire pour la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2e**, en conséquence du caractère nucléophile des deux réactifs. Pour la réaction de CD13 entre la nitrone **1** et les alcènes **2a** et **2d**, les chemins réactifs *méta* favorables procèdent *via* un mécanisme non-polaire asynchrone et possédant des énergies d'activation relativement faibles, en conséquence du caractère électrophile de ces alcènes.
- f. L'analyse des indices de réactivité à l'état fondamental des réactifs impliqués dans ces réactions de CD13 indique que la nitrone **1** et l'alcène **2e** sont des bon nucléophiles et que les alcènes **2a** et **2d** sont de bons électrophiles, expliquant les énergies d'activation obtenues.
- g. L'analyse des indices de réactivité locaux basés sur la méthode des fonctions de Parr prédit correctement la régiosélectivité observées expérimentalement.
- h. La présente étude suggère que les effets électroniques et stériques ont un rôle important dans la détermination de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité, ainsi que de la réactivité des réactifs.

Références

- [1]. R. C. F. Jones and J. N. Martin, in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, A. Padwa and W. H. Pearson, John Wiley & Sons, New York, NY., **2002**, pp. 1–81.
- [2]. (a) R.Huisgen, H.Hauck, R.Grashey & H.Seidl, *European Journal of Inorganic Chemistry*, **1968**, 101, 2568-2584; (b) G.Singh, M. P. S.Ishar, N. K.Girdhar & L. Singh, *Journal of heterocyclic chemistry*, **2005**, 42, 1047-1054.
- [3]. A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley/Interscience, New York, **1984** vols.1 and 2.
- [4]. M. P. S. Ishar, G.Singh, K.Kumar & R.Singh. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7817-7828.
- [5]. (a) A. E. Reed, R. B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1985**, 83, 735; (b) A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 899.
- [6]. L. R. Domingo *RSC Adv*, **2014**, 4, 32415.
- [7]. L. R. Domingo, J. A. Sáez, *Organic & biomolecular chemistry*, **2009**, 7, 3576-3583.
- [8]. (a) U. Chiacchio, F. Casuscelli, A. Cocsaro, A. Rescifina, G. Romeo and N. Uccella, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6671–6680; (b) M. Bakavoli, F. Moeinpour, A. Davoodnia and A. Morsali, *J. Mol. Struct.*, **2010**, 969, 139–144; (c) K. V. Gothelf and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2000**, 1449–1458; (d) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 67–70. (e) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793; (f) M. Rios-Gutiérrez, F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou and L. R. Domingo, *J. Mol. Graphics Modell.*, **2016**, 70, 296–304.
- [9]. L. R. Domingo, and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3576.
- [10]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417.
- [11]. P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, **2008**, 865, 68.
- [12]. (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, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1267; S. Bouacha, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 4030 ; (d) R. Jasinski, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 927; (e) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Mol. Phys.*, **2016**, 114, 663.
- [13]. L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Saez, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 1486.

Partie III

Partie expérimentale

1. Remarques générales

1.1. Matériels de manipulations

- La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à haute température.
- Toutes les réactions sensibles à l'air ou à l'eau ont été réalisées sous argon sec utilisant un réacteur Radellet muni d'une agitation magnétique, celle-ci nous a permis d'effectuer plusieurs manipulations à la fois dans les mêmes conditions expérimentales.

1.2. Solvants et réactifs

- Le toluène a été utilisé fraîchement distillé sur Sodium.
- Les réactifs utilisés ont été achetés chez Aldrich, Alfa Aesar, et ont été utilisés sans purification supplémentaire à l'exception du réactif *trans*-cinnamaldéhyde et le benzaldéhyde qui ont été utilisés fraîchement distillés.

1.3. Chromatographie

- L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silice 60 F₂₅₄Merck. Les révélateurs utilisés sont l'UV, des révélateurs colorés (le permanganate de potassium, la vanilline et la ninhydrine) suivie par un simple chauffage compris entre 250 et 300°C.

Les révélateurs colorés ont été préparés comme suit:

Ninhydrine : Dissoudre 0,3 g de Ninhydrine dans 100 ml de *n*-butanol et 3ml d'acide acétique.

Solution de permanganate de potassium (KMnO₄) : Dissoudre 1,5 g de KMnO₄ et 10g de K₂CO₃ dans 200 ml de H₂O et 1,25 ml de NaOH (10%).

Vanilline : Dissoudre 15 g de Vanilline dans 250 ml d'éthanol puis additionner goutte à goutte 2,5 ml de l'acide sulfurique concentré.

- Les purifications par une chromatographie flash sur colonne ont été effectuées sur gel de silice 60 A (35-70 μ m) avec l'utilisation d'un mélange de l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle comme éluant.

1.4. Spectroscopie

a. Infrarouge

Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER FT-IR Spectrum 1000. Les valeurs de bandes d'absorption les plus caractéristiques sont données en cm^{-1} .

b. Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton ^1H (400 MHz) et du carbone ^{13}C (100 MHz) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER 400 MHz, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutéré ($\delta = 7,26$ ppm dans RMN ^1H et $\delta = 77,0$ ppm dans RMN ^{13}C). Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant: le déplacement chimique est exprimé par partie par million (ppm), multiplicité des signaux (s: singulier, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet), constantes de couplage en Hz.

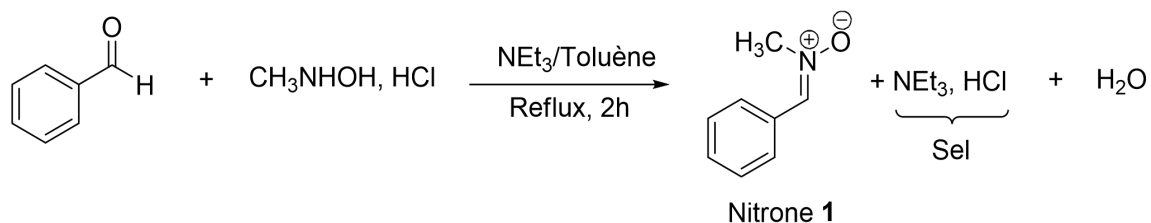
c. Spectroscopie de masse

Les spectres de masse à haute résolution (SMHR) ont été effectués par ionisation à l'électro spray (ESI) au Laboratoire de Mesure Physique à l'Université de Montpellier II.

Les taches de corrélation ont été obtenus par la technique de l'RMN bi-dimension; COSY (^1H - ^1H) et HMQC (^1H - ^{13}C).

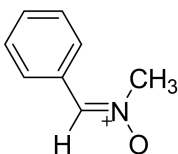
2. Modes opératoires

2.1. Synthèse de la nitrone 1



La synthèse des nitrones par réaction de condensation entre un composé carbonyle et l'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine a eu lieu selon le mode opératoire général suivant :

Dans un bicol de 250 ml muni d'une agitation magnétique, on introduit 10 mmol d'une solution d'aldéhyde dans le toluène anhydre (fraîchement distillés) et un équivalent d'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine (CH₃NHOH, HCl). Ensuite, une quantité de un équivalent du triéthyl amine (NEt₃) dissoute dans le même solvant est rajoutée goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange réactionnel est porté à reflux et un Dean Stark est utilisé pour piéger l'eau formée au cours de la réaction. Une fois la réaction est achevé, le ballon est refroidi dans un bain de glace, puis filtré sous vide. La phase organique est ensuite évaporée sous pression réduite. La nitrone est ensuite purifié par recristallisation dans l'éther diéthylique (Et₂O) [1].



C-phényl-*N*-méthylnitron

C₈H₉NO

M=135g/mole

Détail de l'expérience

La réaction est réalisée avec 2,12 g (0,02mol) du benzaldéhyde distillé dissous dans 80ml de toluène anhydre et 1,67 g (0,02mol) de l'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine (CH₃NHOH, HCl) et de 2,04 ml (0,02mol) de triéthylamine (NEt₃). Le mélange est porté à reflux pendant 2 heures de temps. La purification par recristallisation dans l'éther diéthylique à permet d'isoler 1,880g (70%).

Rdt = 70 %

Aspect: cristaux transparents

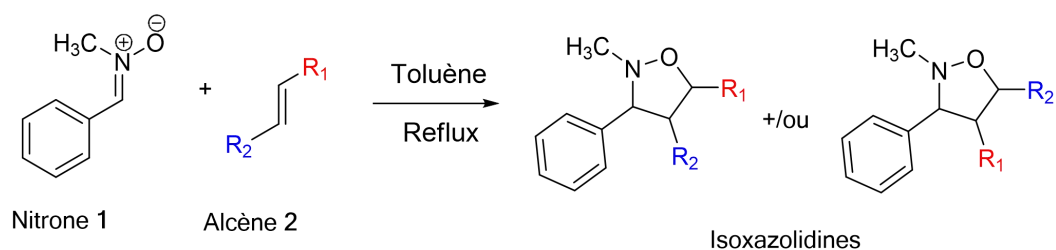
R_f: 0,21 [Et₂O/ CH₂Cl₂ (80/20)]

IR (FT-IR): 3055 (m) ν_{C-H} , 2993 (m) ν_{C-H} , 1589 (f) $\nu_{C=N}$, 1558 (f) $\nu_{C=C}$, 1080 (m) ν_{N-C} , 1296 (m) ν_{N-O} .

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,88 (s, 3H, CH₃) ; δ 7,37-7,42 (m, 5H, H_{arom}), δ 8,20 (q, 1H, J=3,22 Hz, CH=N).

2.2. Synthèse des isoxazolidines

2.2.1. Protocol général



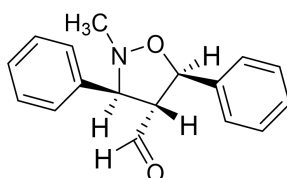
Une quantité équimolaire de l'alcène et de la nitronium a été introduite dans un tube à radellet sec et sous argon. Ensuite, une quantité de toluène anhydre a été rajoutée. Le mélange est porté à reflux du solvant en utilisant le réacteur radellet. L'évolution de la réaction est

contrôlée par CCM. Après évaporation du solvant, l'isoxazolidine formé a été purifié sur une colonne chromatographique de silice en utilisant un mélange de l'éther de pétrole et l'acétate d'éthyle (EtOAc) comme éluant [2].

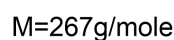
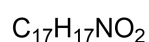
2.2.2. Détail des expériences

a. Réaction de CD13 entre la nitrone 1 et l'alcène 2a

La réaction a été réalisée à partir d'un mélange constitué de 0,135g (1mmol) de la nitrone 1 et 125,86 μ l (1mmol) de l'alcène *trans*-cinnamaldéhyde fraîchement distillé dans 8ml de toluène anhydre. Le mélange a été soumis à une agitation magnétique à 110°C pendant 24 heures. Le cycloadduit formé est ensuite purifié sur une colonne chromatographique flash en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (80/20).



(3S,4R,5R)-2-méthyl-3,5-diphénylisoxazolidine-4-carbaldéhyde



Rdt = 10 %

Aspect: Huile rouge brique

R_f: 0,29 [Ether de pétrole/AcOEt (80/20)]

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,70 (s, 3H, N-CH₃), δ 2,56 (m, 1H, C4-H), δ 4,32 (d, J = 3,68 Hz, 1H, C3-H), δ 5,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H, C5-H), δ 7,27-7,35 (m, 10H, H_{arom}), δ 9,85 (s, 1H, CHO).

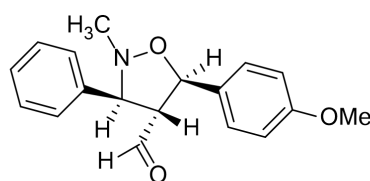
RMN¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ 42,70 (N-CH₃), 44,52 (C₃), 61,24 (C₄), 62,5 (C₅), 125,73(C_{arom}), 127,7(C_{arom})₃, 127,81(C_{arom}), 128,31(C_{arom}), 128,77(C_{arom}), 128,85(C_{arom}), 128,92(C_{arom}), 129,04 (C_{arom}), 135 (CHO).

IR (FT-IR) cm⁻¹: 2832 (faible) ν_{C-H} aliphatique, 1728 (forte) $\nu_{C=O}$, 1340 (moyenne) ν_{C-N} , 1040 (moyenne) ν_{N-O} .

HRMS (ESI+) m/z: calculée pour une masse théorique 268,1338 [C₁₇H₁₇NO₂+H]⁺ ; trouvé 268,1337.

2.2.3. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2b

La réaction a été réalisée à partir de 0,0675g (0,5mmol) de la nitroène 1 et 125,86μl (0,5mmol) de l'alcène *trans-p*-méthoxycinnamaldéhyde en solution dans 5ml de toluène anhydre. La réaction a lieu sous une agitation magnétique et portée à reflux du toluène pendant 24 heures. Le produit formé est ensuite purifié sur une colonne chromatographique flash en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (90/10). Le rendement obtenu après la purification est de 12%.



(3S,4R,5R)-5-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-3-phénylisoxazolidine-4-carbaldéhyde

C₁₈H₁₉NO₃

M=297g/mole

Rdt = 12 %

Aspect: Huile rouge

R_f: 0,17 [Ether de pétrole / AcOEt (80/20)]

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,15 (s, 3H, N-CH₃), δ 3,81 (s, 3H, O-CH₃), δ 4,09 (q, 1H, C4-H), δ 4,69 (d, J= 5,6 Hz, 1H, C3-H), δ 6,02 (d, J= 14,4 Hz, 1H, C5-H), δ 6,84 (m, 2H, CH_{arom}), δ 7,03-7,36 (m, 7H, CH_{arom}), δ 8,42 (s, 1H, CHO).

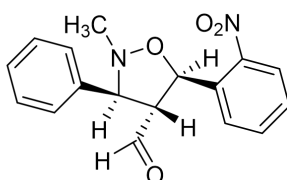
RMN¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ46,88 (N-CH₃), 55,35 (O-CH₃), 66,09 (C4), 70,37 (C5), 81,24 (C3), 110,86 (C_{arom}), 114,22(C_{arom}), 114,29(C_{arom}), 126,63(C_{arom}), 127,02(C_{arom}), 150(C_{arom}), 194,36 (CHO)

IR (FT-IR) cm⁻¹: 2830 (faible) ν_{C-H} aliphatique, 1720 (forte) ν_{C=O}, 1135 (moyenne) ν_{C-N}, 1018ν_{N-O}.

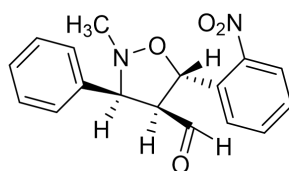
HRMS (ESI+) m/z: calculée pour une masse théorique 298,1443 [C₁₈H₁₉NO₃+H]⁺; trouvée 298,14.

2.2.4. Réaction de CD13 entre la nitrone **1** et l'alcène **2c**

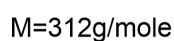
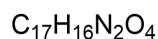
La réaction a été effectuée à partir de 0,0675g (0,5mmol) de la nitrone **1** et 0,0885g (0,5mmol) de l'alcène *trans*-*o*-nitrocinnamaldehyde dans 5ml de toluène anhydre. Le mélange a été porté sous une agitation magnétique et à une température de 110°C pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est ensuite purifié par une chromatographie sur une colonne de silice en utilisant l'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (90/10) comme éluant. Uniquement le produit *méto-endo* a pu être purifié.



(3S,4R,5R)-2-méthyl-5-(2-nitrophényl)-3-phénylisoxazolidine-4-carbaldéhyde



(3S,4S,5S)-2-méthyl-5-(2-nitrophényl)-3-phénylisoxazolidine-4-carbaldéhyde



Rdt =49 %

Aspect: Huile jaune

R_f: 0,44 [Ether de pétrole/AcOEt (80/20)]

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,73 (s, 3H, N-CH₃), δ 3,38 (m, 1H, C4-H), δ 3,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, C3-H), δ 5,90 (d, $J=12$ Hz, 1H, C5-H) pour le cycloadduit **CA-c-mn**, δ 5,95 (d, $J=4$ Hz, 1H, C5-H) pour le diastéréoisomère **CA-c-mx**, δ 7,28 (m, 5H, H_{arom}), δ 7,47 (m, 1H, H_{arom}), δ 7,75 (m, 1H, H_{arom}), δ 8,14 (d, $J=1,2$ Hz, 1H, H_{arom}), δ 8,33 (d, $J=8$ Hz, 1H, H_{arom}), δ 10,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, CHO),

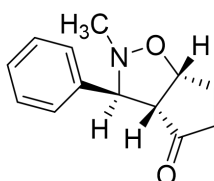
RMN¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ 42,3 (N-CH₃), 72,20 (C5), 74,65 (C5), 76,15 (C3), 124,91 (C_{arom}), 127,84(C_{arom}), 128,40(C_{arom}), 128,53(C_{arom}), 128,93(C_{arom}), 129,04(C_{arom}), 134,34(C_{arom}), 136,35(C_{arom}), 139,45(C_{arom}), 198,14 (CHO).

IR (FT-IR) cm⁻¹: 2850 (faible) ν_{C-H} aliphatique, 1726 (forte) $\nu_{C=O}$, [1521, 1345] ν_{C-NO_2} (deux bandes intenses), 1302 (moyenne) ν_{C-N} , 1048 (moyenne) ν_{N-O} .

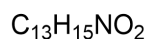
HRMS (ESI⁺) m/z: calculée pour une masse théorique 313,1188 [C₁₇H₁₆N₂O₄ +H]⁺ ; trouvée 313,1192.

2.2.5. Réaction de CD13 entre la nitroène 1 et l'alcène 2d

La réaction a été réalisée en mélangeant 0,0675g (0,5mmol) de la nitroène 1 et 0,041ml (0,5mmol) de l'alcène 2-cyclopentèn-1-one dans 5ml de toluène anhydre. Le mélange à été soumis à une agitation magnétique à une température de 110°C pendant 8 heures de temps. Le produit brut obtenu est ensuite purifié avec une flash colonne chromatographique de gel silice en utilisant un éluant d'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (85/15). Après purification on a obtenu un rendement de l'ordre de 90%.



(3S,3aR,6aR)-tétrahydro-2-méthyl-3-phényl-2H-cyclopenta[d]isoxazol-4(5H)-one



Rdt = 90 %

Aspect: Huile jaune

R_f: 0,26 [Ether de pétrole/ AcOEt (85/15)]

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,97 (m, 2H, CH₂), δ 2,01 (m, 2H, CH₂), δ 2,54 (s, 3H, N-CH₃), δ 2,90 (t, 1H, C4-H), δ 3,42 (d, *J*= 5.6Hz, 1H, C3-H), δ 4,86 (q, 1H, C5-H), δ 7,17 (m, 5H, H_{arom}).

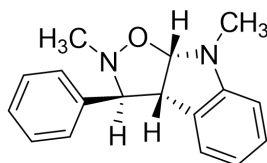
RMN¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ 24,14 (CH₂), 29,66(CH₂), 35,24 (N-CH₃), 42,89 (C4), 64,94 (C5), 77,56 (C3), 127,66 (C_{arom}), 127,74 (C_{arom}), 128,03 (C_{arom}), 128,42 (C_{arom}), 138,84 (C_{arom}), 217,83 (C=O).

IR (FT-IR) cm⁻¹: 2848.83 (faible) *ν*_{C-H} aliphatique, 1736 (forte) *ν*_{C=O}, 1154.64 (moyennement forte) *ν*_{C-N}.

HRMS (ESI+) m/z: calculée pour une masse théorique 218,1181 [C₁₃H₁₅NO₂+H]⁺; trouvée 218,1186.

2.2.6. Réaction 13CD entre la nitronne 1 et l'alcène 2e

La réaction a été réalisée à partir de 0,0675g (0,5mmol) de la nitronne 1 et 0,061ml (0,5mmol) de l'alcène 1-méthylindole dans 5ml de toluène anhydre. Le mélange est soumis à une agitation magnétique et porté à reflux du solvant pendant 12 heures de temps. Après évaporation du solvant, le produit brut obtenu est ensuite purifié avec une chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant un mélange d'éther de pétrole et de l'acétate d'éthyle (85/15) comme éluant. Un rendement de 23% est obtenu pour le produit pur.



(3S,3aR,8aS)-3,3a,8,8a-tetrahydro-2,8-dimethyl-3-phenyl-2H-isoxazolo[5,4-b]indole

C₁₇H₁₈N₂O

M= 266g/mole

Rdt = 23 %

Aspect: Huile rose

R_f: 0.36 [Ether de pétrole/ AcOEt (85/15)]

RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,68 (s, 3H, N-CH₃), δ 3,71 (s, 3H, N-CH₃), δ 3,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, C4-H), δ 4,21 (d, *J* ≈ 00 Hz, 1H, C3-H), δ 5,82 (d, *J* ≈ 00 Hz, 1H, C5-H), δ 6,52 (s, 1H, H_{arom}), δ 6,80 (t, 1H, H_{arom}), δ 7,19 (m, 2H, H_{arom}), δ 7,29 (m, 5H, H_{arom}).

RMN¹³C (CDCl₃, 400 MHz): δ 29,71 (N-CH₃_{indole}), 32,57 (N-CH₃_{isoxa}), 51,43 (C4), 80,00 (C3), 109,03 (C5), 118,62(C_{arom}), 120,03(C_{arom}), 121,40(C_{arom}), 126,00(C_{arom}), 128,25(C_{arom}), 135,12(C_{arom}), 136,31(C_{arom}), 148,64(C_{arom}).

IR (FT-IR) cm⁻¹: 3015 (faible) *v*_{C-H} aliphatique, 1660 (f) *v*_{C=C} indole, 1545 (f) *v*_{C=C} arom, 1280 (m) *v*_{N-C} 1290 (m) *v*_{N-O}.

HRMS (ESI+) m/z: calculée pour une masse théorique de 289,1341 du [C₁₉H₁₇N₂O+H]⁺; trouvée 289,1340.

3. Méthodes de computations

Les structures de tous les systèmes impliqués dans ces réactions CD13 ont été optimisées en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP [3] avec la base standard 6-31G(d) [4]. La nature des points stationnaires (réactifs, états de transition et produits) a été confirmée par des calculs de fréquences afin de distinguer entre les minimums et les états de transition. L'état de transition a une seule fréquence imaginaire correspondante aux liaisons au cours de formation. Les valeurs des enthalpies, entropies et les énergies de Gibbs ont été calculées dans le toluène à une température de 383K et de 1 atmosphère en utilisant les structures optimisées en phase gazeuse [5]. Tous les calculs ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 09 W [6].

Références

- [1]. R. C. F. Jones and J. N. Martin, in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, A. Padwa and W. H. Pearson, John Wiley & Sons, New York, NY, **2002**, pp. 1–81.
- [2]. J. Tufariello, In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley; Interscience: New York., **1994**; pp83-188.
- [3]. (a) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, **1988**, 37, 785; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [4]. W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, and J. A. Pople, *ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York., **1986**.
- [5]. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648.
- [6]. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta Jr, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. Fox, *J. Gaussian 09*, Gaussian, Wallingford, CT, **2009**.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le travail présenté dans cette thèse est principalement consacré à la synthèse sélective de molécules hétérocycliques de type isoxazolidines et étudier la réactivité et la sélectivité chimiques des réactions permettant leurs obtention. Ces composés sont généralement préparés à partir de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne et une série d'alcène diversement substitués.

Nous avons pu avec succès atteindre le premier objectif qui était la synthèse de la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne utilisant la réaction de condensation entre le benzaldéhyde et le *N*-méthylhydroxylamine. Cette nitronne a été utilisée comme dipôle-1,3 pour la synthèse des isoxazolidines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec les alcènes diversement substitués. Dans le but de travailler sur des systèmes définis, deux facteurs principaux du groupement porté par l'alcène ont été choisis ; l'effet électronique et l'effet stérique.

Les résultats que nous avons obtenus au cours de nos travaux sont globalement positifs. En effet, dans la partie expérimentale, nous avons pu accéder à des isoxazolidines par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Sur le plan spectral, on a pu identifier les produits préparés par les méthodes spectroscopiques usuelles.

A l'exception du cas de l'alcène *trans*-2-nitrocinnamaldéhyde, ces réactions ont montré une régiosélectivité complète et une stéréosélectivité élevée. Elles conduisent à la formation dans la plupart des cas d'un seul isomère parmi quatre possibles. Ceci nous permet de déduire que les réactions étudiées ont abouti à la formation des hétérocycles isoxazolidiniques chirales par une simple manipulation (réaction de CD-1,3).

Parallèlement, on a complété l'étude expérimentale par une étude computationnelle, dont le but était de comprendre les détails mécanistique influençant sur la nature du mécanisme moléculaire, la réactivité et la sélectivité de ces réactions. Cette étude a été menée en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP / 6-31G (d).

Les aboutissements suivants sont extraits à partir des résultats obtenus.

L'étude de la réactivité et de la régiosélectivité de ces réactions de CD-1,3 utilisant les indices globaux de la réactivité et les indices locaux basés sur fonctions de Parr confirme les rendements et la régiosélectivité observées expérimentalement.

La stéréosélectivité observée expérimentalement a été confirmée par la théorie de l'état de transition où le produit cinétique est déterminé à partir du calcul des barrières d'activation pour toutes les voies possibles, et le produit favorisé thermodynamiquement est déterminé par le calcul de la différence d'énergie entre les énergies des produits formés.

Les faibles rendements expérimentaux peuvent être expliqués par la réversibilité de ces réactions et la faible réactivité des réactifs de départ.

La nature du mécanisme moléculaire de ces réactions a été étudiée par l'analyse du transfert global de la densité électronique et la géométrie des états de transition. Cette analyse indique que ces réactions se procèdent via un mécanisme non-polaire partiellement asynchrone pour les approches favorisées, expliquant les énergies d'activation élevées et les rendements expérimentaux faibles.

En conclusion, les effets électroniques et stériques ont un rôle important dans la détermination de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité, ainsi que la réactivité des réactifs.

En perspective, nous allons étudier l'effet de différents catalyseurs ainsi que l'effet de la nature du solvant sur la sélectivité et la réactivité chimique de ce type de réaction de cycloaddition.

Annexes

Publication

Cite this: *RSC Adv.*, 2017, 7, 30128

Regio- and stereoselective synthesis of novel isoxazolidine heterocycles by 1,3-dipolar cycloaddition between *C*-phenyl-*N*-methylnitrone and substituted alkenes. Experimental and DFT investigation of selectivity and mechanism†

Djamila Hellel,^a Fouad Chafaa,^a Abdelmalek Khorief Nacereddine,^b ^{*ab} Abdelhafid Djerourou^a and Emmanuel Vrancken^c

A series of isoxazolidine heterocycles was synthesized through the 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) reaction of *C*-phenyl-*N*-methylnitrone with different substituted alkenes. The structures and stereochemistry of the cycloadducts were determined by spectroscopic methods. These 13DC reactions are characterized by complete regioselectivity and high stereoselectivity. The molecular mechanism, reactivity and selectivity of these 13DC reactions have been investigated by means of transition state theory and reactivity indices derived from conceptual DFT using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. The obtained results indicate that these cycloaddition reactions take place through a one-step synchronous mechanism with a non-polar mechanism and high activation energies. The theoretical results are in agreement with the experimental findings.

Received 7th January 2017
Accepted 15th May 2017

DOI: 10.1039/c7ra00258k

rsc.li/rsc-advances

1. Introduction

The 1,3-dipolar cycloaddition (13DC) reaction is one of the most useful reactions in organic synthesis.¹ Many dipoles and dipolarophiles have been employed to obtain either carbocyclic or heterocyclic compounds with both oxygen and nitrogen atoms.² Nitrones are a class of powerful reagents, which readily undergo 13DC with various dipolarophiles, in particular with alkenes to afford in high yields important isoxazolidines (Scheme 1).³ These cycloadducts have attracted considerable attention due to their potential biological activities, have been used as precursors for β -amino alcohols through reductive cleavage of the N–O bond, and have been considered as potential precursors for the synthesis of many natural products such as β -lactam antibiotics, alkaloids,⁴ and especially sugar and nucleoside analogues.⁵ Isoxazolidines possess medicinal activities such as

antibacterial, anticonvulsant, antibiotic, antitubercular and antifungal activities⁵

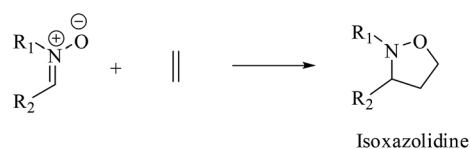
A tremendous number of experimental and theoretical works can be found in the literature devoted to the study of the 13DC reaction of nitrones with alkenes for the synthesis of isoxazolidines.⁶ Tran *et al.*⁷ experimentally studied the 13DC reaction between *C*-phenyl-*N*-methylnitrone and dimethyl 2-benzylidenecyclopropane-1,1-dicarboxylate finding that this reaction is regio- and stereoselective yielding the corresponding *ortho/endo* cycloadduct as a single regio- and stereocycloadduct (Scheme 2). In order to explain the observed regio- and stereoselectivities, we have studied recently this 13DC reaction finding the formation of a non-classical hydrogen bond (HB) between the carbonyl oxygen atom of one of the two carboxylate groups of alkene and the nitron C3–H hydrogen atom (Fig. 1). Formation of this non-classical HB, provokes a stabilization by 7 kcal mol⁻¹ and can overcome the low *meta* regioselectivity.⁸

^aLaboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria. E-mail: khorief.abdelmalek@univ-annaba.org

^bDépartement de Physique et Chimie, Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, Cité des frères Boucetta, Azzaba, Skikda, Algeria

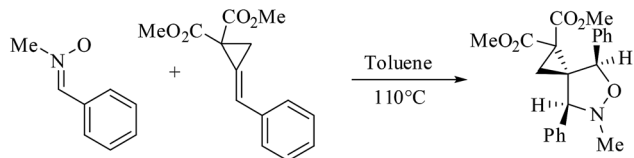
^cInstitut Charles Gerhardt, UMR 5253 CNRS-UM2-UM1 ENSCM, Laboratoire Architectures Moléculaires et Matériaux Nanostructurés (AM2N), Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 Rue de l'Ecole Normale, 34296 Montpellier, France

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c7ra00258k



Scheme 1 Synthesis of isoxazolidines by 13DC reaction of nitrones with simplest ethylene.





Scheme 2 13DC reaction between C-phenyl-N-methylnitrone and dimethyl 2-benzylidenecyclopropane-1,1-dicarboxylate.

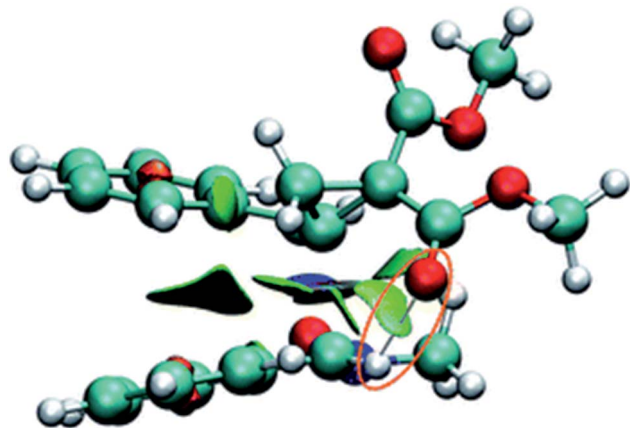
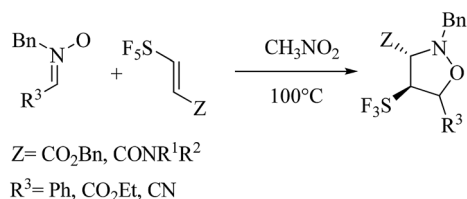


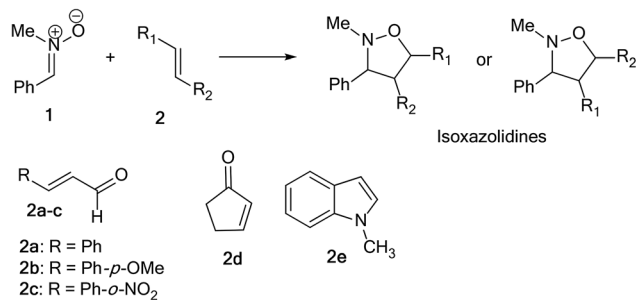
Fig. 1 Non-classical HB at the *meta-endo* approach.

Recently, Falkowska and co-workers⁹ reported the synthesis of SF₅-substituted isoxazolidines which prepared in moderate yields by 13DC reactions between pentafluorosulfanyl-substituted acrylic ester or amides with nitrones as dipoles (Scheme 3). The authors have founds from his theoretical study that the selectivity of this 13DC reaction is a result of the balance between two sterical interactions, in which the sterical bulkiness of substituent Z is predominant, SF₅-*endo*-approaches will be favored conducting to a mixture of diastereoisomers. On the contrary, minimizing the steric effect with SF₅ will conduct to 3,4-*trans* diastereoisomer.

From the literature, we can note that the regio- and stereoselectives of cycloaddition reaction and namely 13DC are mainly controlled by the electronic and steric factors of the substituent at the dipole or at the dipolarophile. Despite that there are many theoretical approaches that can predict the regioselectivity; such as the Houk's rule based on FMO analysis¹⁰ and the DFT-based reactivity indices,¹¹ the stereoselectivity is often generally reliant to the steric effects of the



Scheme 3 13DC reaction between pentafluorosulfanyl-substituted acrylic ester and amides with nitrones reported by Falkowska.⁹



Scheme 4 13DC reaction between nitrone 1 and dipolarophiles 2a–e.

substituent, alike, in many cases, when the reactants possess a voluminous substituent's, the regioselectivity cannot be predicted using these theoretical models. Thereby, it is necessary to study each reaction as a separate system.

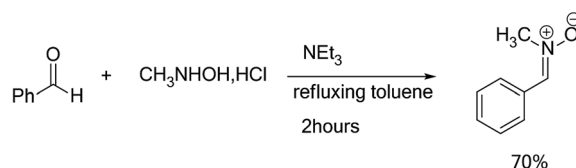
Herein, we focused to perform an experimental as well as theoretical studies of the 13DC reactions between nitrone 1 prepared previously as dipole with various substituted alkenes 2a–e as a dipolarophiles leading to the formation of the corresponding isoxazolidines (Scheme 4) in order to shed light on the factors that controlled the regio- and stereoselectivities, as well as the molecular mechanism of these 13DC reactions.

2. Results and discussion

The present study has been divided into two dependent parts; in the first part, the synthesis of isoxazolidines heterocycles using 13DC reactions between nitrone 1 and a series of alkenes 2a–e were performed and the structure of cycloadducts was characterized using spectroscopic usual methods (IR, NMR and MS). In the second part, we have performed a theoretical analysis using DFT methods of the regio- and stereoselectivities observed in the Experimental part as well as the molecular mechanism using theoretical approaches such as transition state theorem¹² and reactivity indices defined within the context of the conceptual DFT.¹³

2.1. Experimental part

In order to synthesize the isoxazolidines heterocycles, we envisaged to prepare in first place the nitrone 1 which is easily accessible from the condensation reaction between benzaldehyde and the N-methyl-hydroxylamine-hydrochloride (Scheme 5). This nitrone has been obtained according to the procedure reported in literature,¹⁴ in which its structure was determined by spectroscopic methods (IR, NMR and mass). The



Scheme 5 Synthesis of nitrone 1.



Table 1 Experimental results of 13DC reactions between nitron 1 and alkenes 2a–e

Alkene	Time (h)	Yield (%)	Cycloadduct
2a	24	10	CA-a-mn (100%)
2b	24	12	CA-b-mn (100%)
2c	24	49	CA-c-mn (80%) CA-c-mx (20%)
2d	08	90	CA-d-mx (100%)
2e	12	23	CA-e-ox (100%)

13DC reaction of nitron 1 with the set of alkenes 2a–e were performed under refluxing polar solvent (toluene) at 110 °C in order to enhance the reactivity of both nitron and alkenes. In the case of alkenes 2a, 2b and 2e, the corresponding isoxazolidines were obtained in a low yields 10, 12 and 23%, respectively (Table 1: entries 1, 2 and 5). Increasing the time of reaction or heating at 130 °C for 20 hours did not improve the yield. On the other hand, the 13DC reaction of nitron 1 with both alkenes 2c and 2d leading to the formation of the corresponding isoxazolidines cycloadducts in a moderate (49%) and good yields (90%), respectively (see Table 1: entries 3 and 4). The slight increase in the yield can be explained by the presence of an electron-withdrawing group (NO₂) at the alkene 2c which enhance the reactivity of the alkene to become a good electrophile.

The structural determination of isoxazolidines 3a–e has been performed spectroscopically using usual methods such as IR, NMR and MS spectrums. In the case of isoxazolidines 3a and 3b, only one regioisomer (*meta*) and one diastereoisomer (*trans*) is observed. The assigned structures are again based on rigorous spectroscopic analysis for NMR data. The structure of different

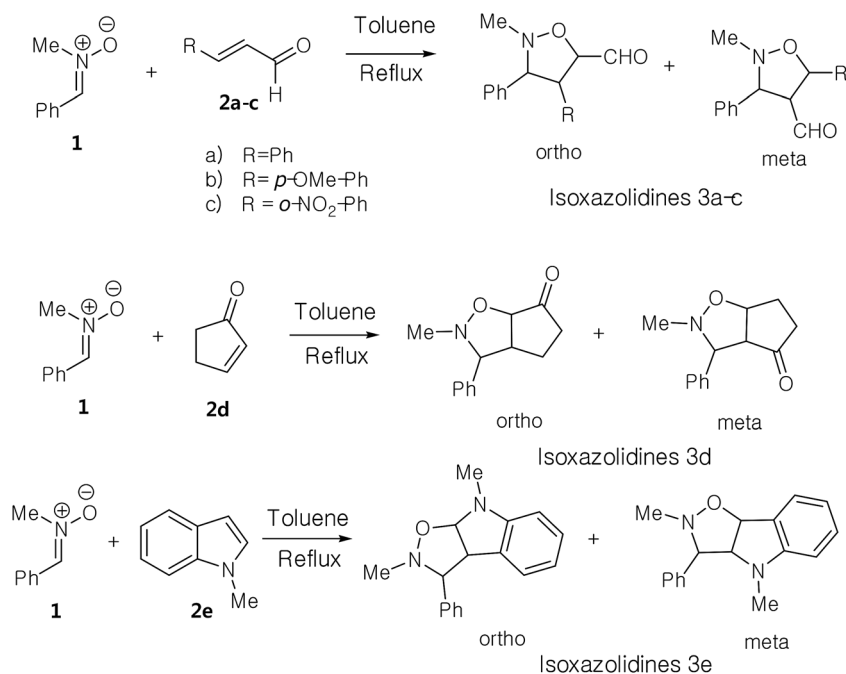
stereoisomers has been determined from coupling constant of selected hydrogens at the ¹H NMR spectrum according to the data reported in the literature.¹⁵ Thus, the value of coupling constant of the hydrogens in position *cis* ($J > 6$ Hz) is always higher than that of hydrogens *trans* ($J < 6$ Hz).

The 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2c processed with completely *meta* regioselectivity and leads to the formation of a mixture of two diastereoisomers (*trans/cis*) in a ratio of 80 : 20 (see Table 1, entry 3). Note that the diastereoisomeric ratio was determined by integration of the corresponding ¹H NMR signals of the crude mixture spectrum.

The two-dimensional NMR (¹H–¹H and ¹H–¹³C) and HRMS analysis has been also used to confirm the structures of the obtained compounds.

Using the same reaction conditions (Scheme 6), the alkene 2d reacts with the nitron 1 during 8 hours to give a single regio- and diastereoisomer cycloadduct in a good yield (90%). However, in the case of the alkene 2e (Scheme 6), this 13DC reaction leads to the formation of a single regio- and stereoisomer in a poor yield (23%), for 12 hours of time (see Table 1, entry 5). This fact may be explained by the effects electronic donating of the conjugate nitrogen atom which make the alkene 2e electron-rich ethylene, and thereby, it reacts as a nucleophile with nitron 1 that it is naturally classified as a nucleophile species. Therefore, this 13DC become requiring strong experimental reaction conditions such as hard heating or high pressure, which explain the obtained low yield.

The obtained regioisomers (*ortho/meta*) were determined from *cosy* ¹H/¹H spectrum. On the other hand, the stereoisomers (*trans/cis*) determination has been performed using hydrogen coupling constants (J), which were extracted from the ¹H NMR spectrum. The assigned regiochemistry of isoxazolidines 2a, 2b

**Scheme 6** Synthesis of isoxazolidines via 13DC reaction of nitron 1 with alkenes 2a–e.

and **2c** is based on the chemical shift value and multiplicity of C4-H. The *trans/cis* or *endo/exo* determination between C3-H and C4-H and between C4-H and C5-H are based on the value of coupling constant ^1H NMR, using the rule that *cis* vicinal ^1H coupling constant are always higher (5–9 Hz) than that of *trans* (0–5 Hz) in case of isoxazolidines and related heterocycles.¹⁵

The analysis of NMR cosy spectra of isoxazolidines **3a**, **3b** and **3c** shows that the signal of the proton C4-H at δ 3.38 ppm appear as multiplet which is coupled with the protons C3-H and C5-H and is also coupled with the proton of the aldehyde function (CHO) which is appear in the range from δ 8–10 ppm (Scheme 7). Therefore, the isoxazolidines cycloadducts **3a**, **3b** and **3c**, are a regioisomers *meta*. For the isoxazolidines **3d**, the signal of C4-H appear as a multiplet at δ 2.90 ppm is also coupled with the C3-H that is appear as a doublet at δ 3.42 ppm and with C5-H that is appear as multiplet at δ 4.86 ppm. Thereby, the obtained isoxazolidines is the *meta* regioisomer.

For the isoxazolidine **3e**, the obtained cycloadduct is an *ortho* regioisomer, because the proton C5-H appears in a low intensity, this fact is due to the electron withdrawing effects of two electro-attractor atoms; oxygen and nitrogen. Thereby, the signal of C5 and C5-H atoms appear in low values of chemical shifts. Furthermore, this hydrogen appears as a doublet because it coupled only with the C4-H. The assigned ^{13}C chemical shift values are in consonance with the assigned structures of isoxazolidines **3a–e**.

For the isoxazolidines **3e**, the low coupling constant of the C3-H with C4-H ($J \approx 0$ Hz), being indicative that the C3-H and the C4-H are in *trans* relationship, based on the value obtained in the isoxazolidines heterocycles.¹⁵ Consequently, the stereochemistry of isoxazolidines **3e** is *ortho-trans* or *ortho-exo* (see Scheme 7).

For, isoxazolidine **3a**, the coupling constant $J_{3,4} = 3.68$ Hz account for a *trans* relationship between C3-H and C4-H. In addition the coupling constant $J_{5,4} = 5.8$ Hz indicated that the C4-H and C5-H are in *trans* position (see Scheme 7). The same reasoning in the case of isoxazolidine **3b**, in which the low values of coupling constants $J_{3,4} = 3.68$ Hz and $J_{5,4} = 5.8$ Hz indicative for the *trans* relationship between them and leading to predict the structure shown in Scheme 7.

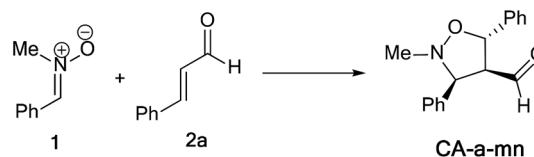
For the isoxazolidine **3c**, the apparition of two signals adjacent with different integrations in the ^1H NMR spectrum of the crude product for the C5-H indicative for the formation of a mixture of two diastereoisomers, in which one appears at δ 5.90 as doublet ($J = 12$ Hz) and the second also as a doublet at δ 5.95 ($J = 4$ Hz). From the value of coupling constants, these values indicative for a *cis*-diastereoisomer for signal at 5.90 ppm and a *trans*-diastereoisomer for a signal at δ 5.95 ppm. The proportion calculation shown that the *trans*-diastereoisomer formed in a major amount (80%), whereas, the *cis*-diastereoisomer is the minor (20%).

From these results, we can note that the presence of a electron withdrawing group at the alkene favour the formation of a *meta* regioisomers, however, the electron-donating group favor the *ortho* regioisomers. The *exo* stereoselectivity observed in these 13DC reactions may be attributed to steric factors.

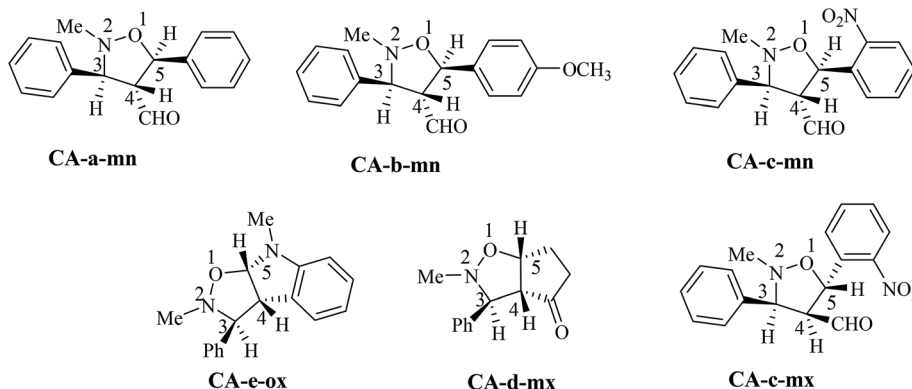
2.2. Computational part

In this part, we have planned to study theoretically the effects of electronic and steric factors on the determination of the regio- and stereoselectivities as well as the nature of molecular mechanism. Therefore, we have chosen the alkenes **2a**, **2d** and **2e**, which the first has a planner structure and the others having an electron withdrawing and donating group, respectively.

2.2.1. Study of the 13DC reaction between nitrone 1 and alkene 2a. The 13DC reaction between nitrone **1** and alkene **2a** (Scheme 8) can proceeds *via* two regioisomeric channels (*ortho* and *meta*) and two stereoisomeric approaches (*endo* and *exo*). Consequently, four cycloadducts and the corresponding four transition states have been located and characterized. Scheme 9 show the possible regio- and stereoselective pathways together with the values of the relative energies of the transition states

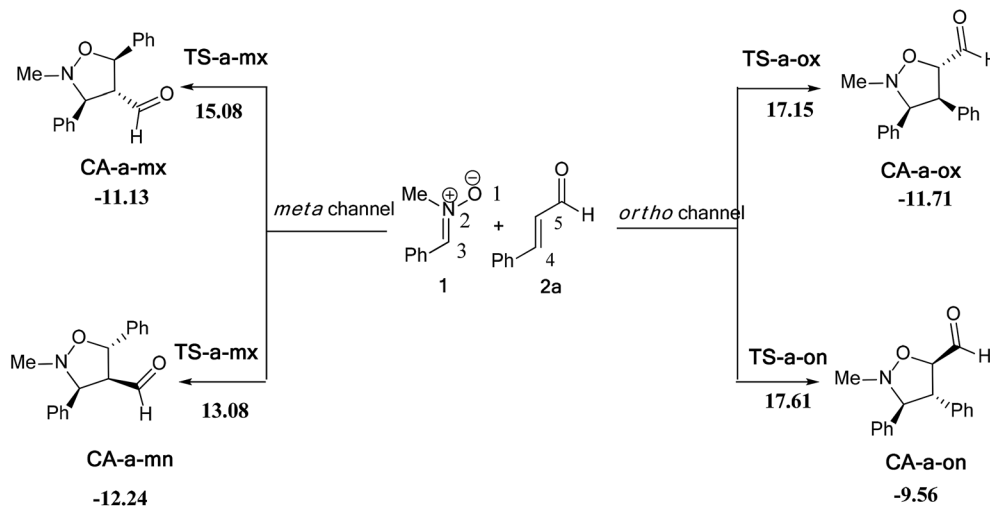


Scheme 8 13DC reaction between nitrones **1** and alkene **2a**.



Scheme 7 Stereochemistry of the obtained cycloadducts of the 13DC reaction of nitrone **1** with alkenes **2a–e**.





Scheme 9 The possible regio- and stereoisomeric pathways for the 13DC reaction of nitron **1** with alkene **2a**.

(TSs) and cycloadducts, while relative energy profiles for the four possible pathways are given in Fig. 2. Total and relative energies of all stationary points involved in this 13DC reaction, in gas phase are gathered in Table S1 in ESI.†

The activation energies associated with this 13DC reaction are 13.08 (**TS-a-mn**), 15.08 (**TS-a-mx**), 17.61 (**TS-a-on**) and 17.15 kcal mol⁻¹ (**TS-a-ox**). These values indicate that **TS-a-mn** is more favored by 2.00 kcal mol⁻¹ than the second favored approach (**TS-a-mx**) and by 4.06 kcal mol⁻¹ than the more favored *ortho* approach (**TS-a-ox**), account for the complete *meta* regioselectivity and *endo* stereoselectivity. Moreover, the former cycloadducts are slightly stables between -9.56 and -12.24 kcal mol⁻¹, which account for the reversibility of this 13DC reaction, where, the **CA-a-mn** is the more stable one ($\Delta E = -12.24$ kcal mol⁻¹). Therefore, the 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2a** favors kinetically and thermodynamically the formation of a single stereoisomer (**CA-a-mn**) generated from

meta-exo approach, in great agreement with our experimental observation.

Values of relative enthalpies, entropies, and Gibbs free energies of the TSs and CAs involved in the 13DC reaction of nitron **1** with alkene **2a** are displayed in Table 2, while total ones are collected in Table S2 in ESI.†

Inclusion of thermal corrections to the electronic energies increases the relative enthalpies of the TSs and CAs in the borderline of 2 kcal mol⁻¹ (see Table 2), which remaining **TS-a-mn** ($\Delta H = 15.08$ kcal mol⁻¹) the more favored approach and the corresponding cycloadduct **CA-a-mn** ($\Delta H = -7.40$ kcal mol⁻¹) the more stable one. Addition of the entropic contribution to the enthalpy increases dramatically the activation Gibbs free energy to 33.06, 34.89, 37.45 and 37.35 kcal mol⁻¹ for **TS-a-mn**, **TS-a-mx**, **TS-a-on** and **TS-a-ox**, respectively, but does not change the regio- and stereoselectivities. This fact is a consequence of the unfavorable activation entropy associated with these bimolecular processes. In addition, the process becomes slightly endothermic, account for the reversibility of this 13DC reaction, which explains the experimental low yield. The reversibility of this 13DC reaction indicates that it is also under thermodynamic control, in which

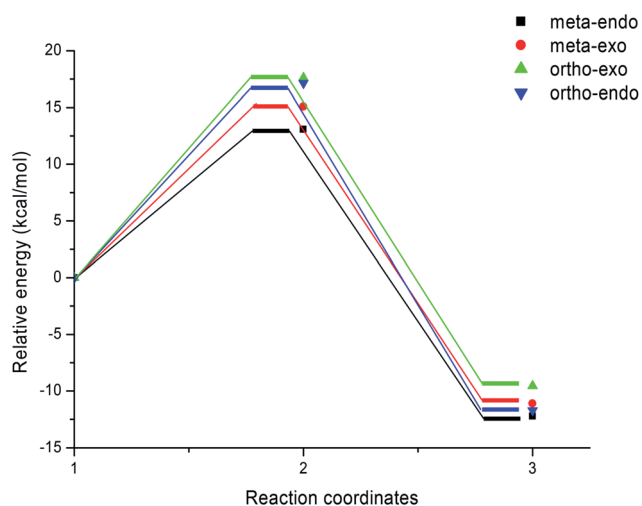


Fig. 2 Energy profiles for the competitive reactive pathways associated with the 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2a**.

Table 2 B3LYP/6-31G(d) relative enthalpies (ΔH , in kcal mol⁻¹), entropies (ΔS , in cal mol⁻¹ K⁻¹) and Gibbs free energies (ΔG , in kcal mol⁻¹), for the TSs and CAs involved in the 13DC between nitron **1** and alkene **2a**

	ΔH	ΔS	ΔG
TS-a-mn	15.08	-46.921	33.06
TS-a-mx	17.17	-46.257	34.89
TS-a-on	19.21	-47.614	37.45
TS-a-ox	19.18	-47.426	37.35
CA-a-mn	-7.40	-46.816	10.53
CA-a-mx	-6.27	-46.538	11.56
CA-a-on	-4.61	-48.899	14.13
CA-a-ox	-6.69	-46.947	11.30



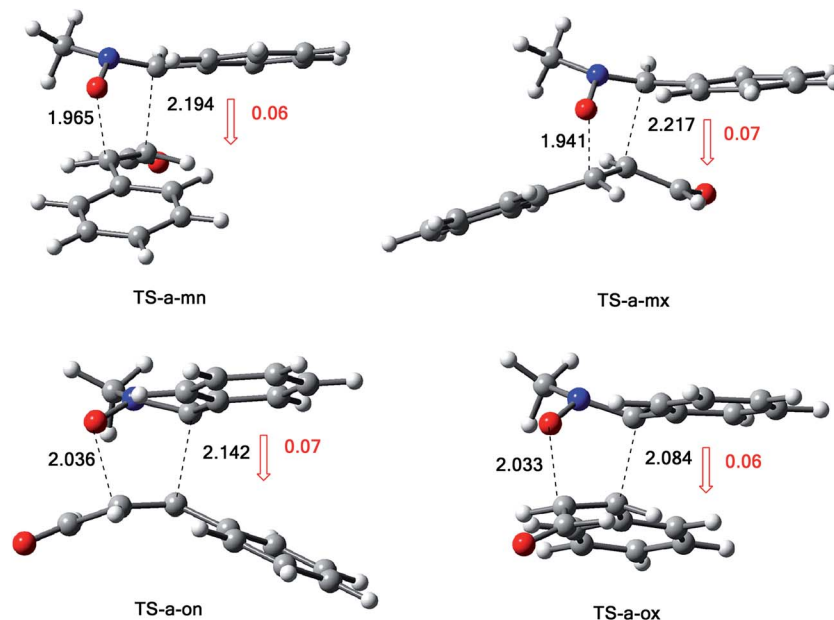
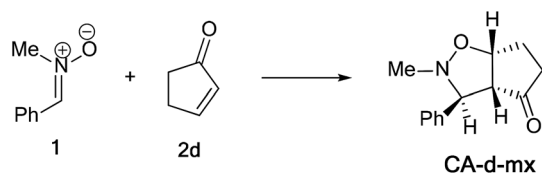


Fig. 3 Structure of TSs involved in the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2a.



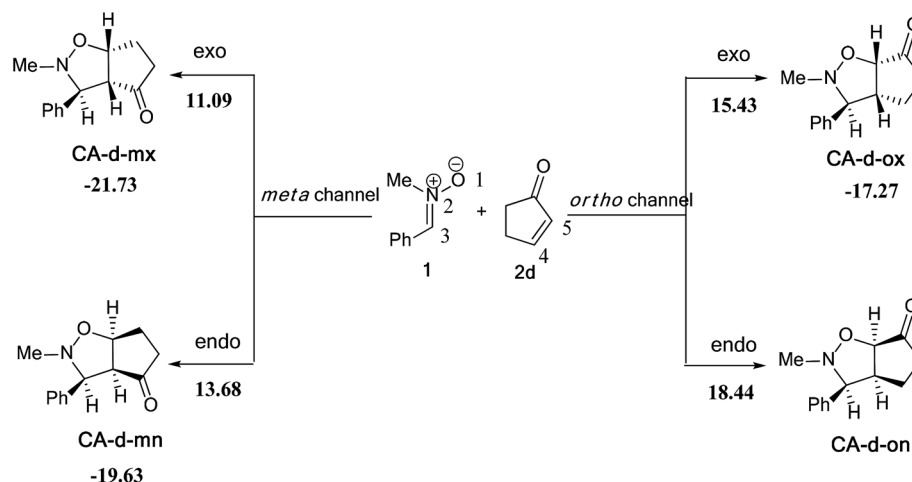
Scheme 10 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2d.

CA-a-mn is favoured both kinetically and thermodynamically (more stable one).

The structures of the TSs involved in the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2a are given in Fig. 3. For the *meta* regioisomeric pathways, the lengths of the newly formed bonds O-C and C-C are 1.965 and 2.194 Å at **TS-d-mn**, 1.941

and 2.217 Å at **TS-d-mx**. For the *ortho* pathways, the lengths of the O-C and C-C new forming bonds are 2.036 and 2.142 Å at **TS-d-on** and 2.033 and 2.084 Å at **TS-d-ox**. These values indicate that at the *ortho* pathways the formation of O-C and C-C were performed synchronously. However, for the *meta* pathways, the formation of O-C and C-C were performed asynchronously; where, the new O-C σ bond is more advanced than the C-C one.

The polarity of this 13DC reaction has been analyzed by computing the global electron density transfer (GEDT) at the TSs. Along a polar reaction there is an electron-density transfer from the nucleophile partner toward the electrophile partner. This transfer can be analyzed through the GEDT value, in which, the high value of the GEDT at the TSs indicate for the high polar character of the reaction.



Scheme 11 The possible regio- and stereoisomeric pathways for the 13DC reaction of nitron 1 with alkene 2d.



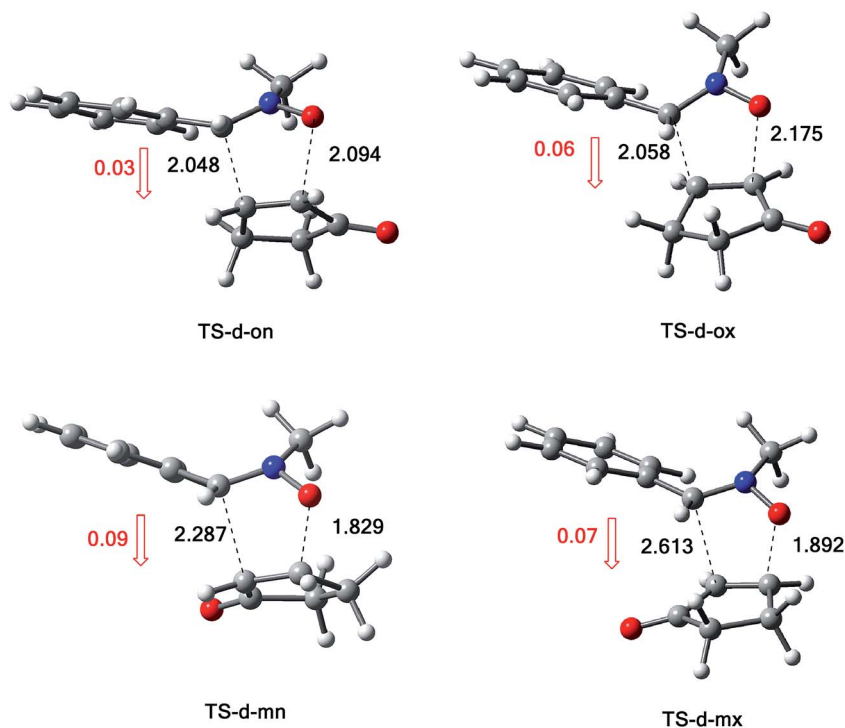


Fig. 4 Structure of TSs involved in the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2d.

The GEDT along these possible pathways using Natural Population Analysis (NPA).¹⁶ The natural atomic charges at the TSs were calculated from the residual charge at the alkene 2a. The negative sign of the GEDT account that the flux of GEDT takes place from nitron 1 toward alkene 2a. Therefore, nitron 1 is considered as a nucleophile, whereas, alkene 2a as an electrophile. The values of GEDT are $0.06e$ at **TS-a-ox**, $0.07e$ at **TS-a-on**, $0.07e$ at **TS-a-mx** and $0.06e$ at **TS-a-mn**. These low values accounts for a non-polar character for this 13DC reaction, justifying the obtained high activation energies and the experimental low yield.

2.2.2. Study of the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2d. The 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2d. was studied in this part (Scheme 10). This 13DC can proceeds *via* two regioisomeric channels (*ortho* and *meta*) and two stereoisomeric approaches (*endo* and *exo*). Consequently, four cycloadducts and the corresponding four transition states were been located and characterized (Scheme 11). Values of the total and relative energies of the stationary points involved in this 13DC reaction, in gas phase are gathered in Table S3 in ESI,[†] while relative energies are included in Scheme 11. A schematic representation of the gas phase energy profiles for the four possible pathways is depicted in Fig. 5.

The activation energies associated with this 13DC reaction are 13.68 (**TS-d-mn**), 11.09 (**TS-d-mx**), 18.44 (**TS-d-on**), and 15.43 kcal mol⁻¹ (**TS-d-ox**). We can notice that **TS-d-mx** is more favored by 2.59 kcal mol⁻¹ than the second favoured approach (**TS-d-mn**) and by 4.34 kcal mol⁻¹ than the more favoured *ortho* approach (**TS-d-ox**). These values accounts for a high *meta* regioselectivity and an *exo* stereoselectivity. Therefore, the

present 13DC reaction favors the formation of a single stereoisomer which generated from *meta-exo* approach (**CA-d-mx**), in great agreement with our experimental observation.

The structures of the TSs implanted in the 13DC reaction of nitron 1 with alkene 2d are given in Fig. 4. For the *ortho* regioisomeric pathways, the lengths of the O-C and C-C new forming bonds are 2.09 and 2.05 Å at **TS-d-on**, 2.18 and 2.06 Å at **TS-d-ox**. For the favoured *meta* pathways, the lengths of the O-C and C-C newly formed bonds are 1.83 and 1.29 Å at **TS-d-mn** and 1.98 and 2.61 Å at **TS-d-mx**. Therefore, for the *ortho* pathways the formation of O-C and C-C were performed

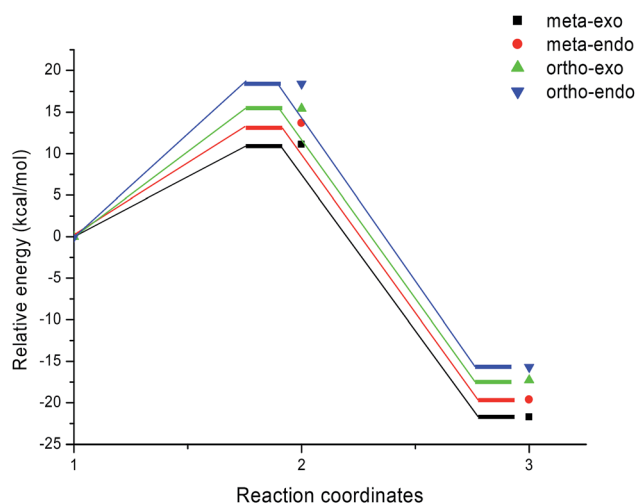


Fig. 5 Energy profiles for the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2d.



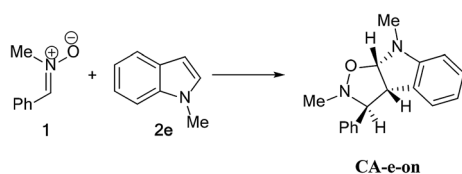
Table 3 B3LYP/6-31G(d) relative enthalpies (ΔH , in kcal mol⁻¹), entropies (ΔS , in cal mol⁻¹K⁻¹) and Gibbs free energies (ΔG , in kcal mol⁻¹), for the TSs and cycloadducts involved in the 32CA between nitron 1 and alkene 2e

	ΔH	ΔS	ΔG
TS-d-on	20.39	-46.97	38.40
TS-d-ox	16.96	-45.61	34.44
TS-d-mn	15.92	-45.56	33.38
TS-d-mx	13.07	-44.86	30.27
CA-d-on	-11.01	-48.64	7.64
CA-d-ox	-12.36	-47.74	5.94
CA-d-mn	-14.75	-48.46	3.83
CA-d-mx	-16.73	-47.27	1.39

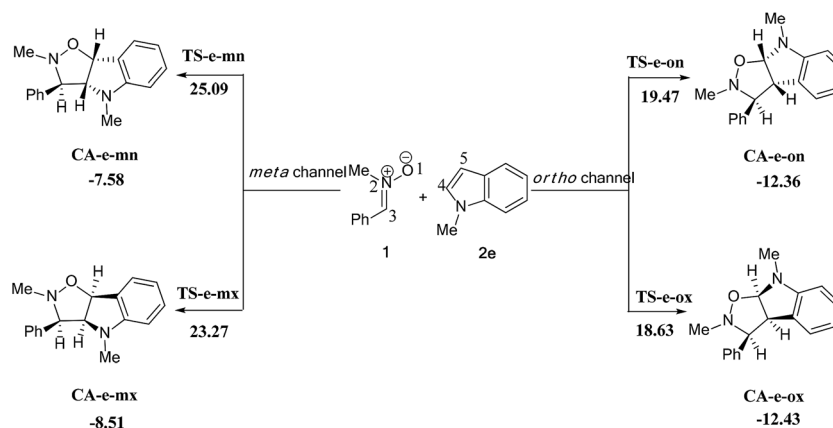
synchronously. However, for the *meta* pathways, The formation of O-C and C-C were performed asynchronously; where, the new O-C σ bond was more advanced than the C-C one.

As the previous 13DC reaction, here also, we have evaluated the GEDT along these possible pathways using Natural Population Analysis (NPA).¹⁶ The natural atomic charges at the TSs were calculated from the residual charge at the alkene 2d. The negative sign of the GEDT indicate that the fluxes of GEDT occur from nitron 1 toward alkene 2d. Therefore, nitron 1 will react as a nucleophile, whereas, alkene 2d as an electrophile. The values of GEDT are 0.06e at **TS-d-ox**, 0.03e at **TS-d-on**, 0.07e at **TS-d-mx** and 0.09e at **TS-d-mn**. These low values accounts for a non-polar character for this 13DC reaction.

The values of relative enthalpies, entropies and free energies associated to this 13DC reaction are collected in Table 3, while the values of total ones are gathered in Table S4 in ESI.†



Scheme 12 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2e.



Scheme 13 The possible regio- and stereoisomeric pathways of the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2e.

A comparison between the activation enthalpy values indicated that the approach *meta-exo* is the more favoured reactive pathway, in agreement with the predicted activation energy. In addition, we notice that this 13DC reaction is entropically unfavourable due to bimolecular process. Thus, this 13DC reaction has activation entropy in the range from -46.97 to -44.86 cal mol⁻¹ K⁻¹, thereby, the addition of thermal corrections and entropic contribution to the electronic energies increases the activation free energies by around 18 kcal mol⁻¹, which raises the free activation energy to 38.40 to 34.44, 33.38, 30.27 kcal mol⁻¹ for **TS-d-on**, **TS-d-ox**, **TS-d-mn** and **TS-d-mx**, respectively. Therefore, these high values do not change the *meta-exo* selectivity, but it making this 13DC reaction slightly unfavourable. In addition, the obtained cycloadducts are more stables in comparison with these obtained in the 13DC reaction of nitron 1 with alkene 2a, which explain the experimental good yield.

2.2.3. Study of the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2e. The 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2e leading to the formation of a single cycloadduct was also studied (Scheme 12). Values of the total and relative phase gas energies of the stationary points involved in this 13DC reaction are given in Table S5 in ESI,† while relative ones are included in Scheme 13.

We can notice from Scheme 13 that the gas phase activation energies associated with the 13DC reaction between nitron 1 and alkene 2e are 25.09 (**TS-e-mn**), 23.27 (**TS-e-mx**), 19.47 (**TS-e-on**), and 18.63 kcal mol⁻¹ (**TS-e-ox**), these values accounts for a complete *ortho* regioselectivity and an *exo* stereoselectivity (Fig. 6). On the other hand, the comparison between the cycloadducts energies shows that these products are less stables. This fact accounts for the irreversibility of this 13DC reaction. Thereby, this cycloaddition is under both kinetic and thermodynamic controls. Therefore, the present 13DC reaction favoring kinetically and thermodynamically the formation of a single stereoisomer **CA-e-ox**, in great agreement with experimental data.

The values of the relative enthalpies, entropies and Gibbs free energies of the TSs and cycloadducts involved in the



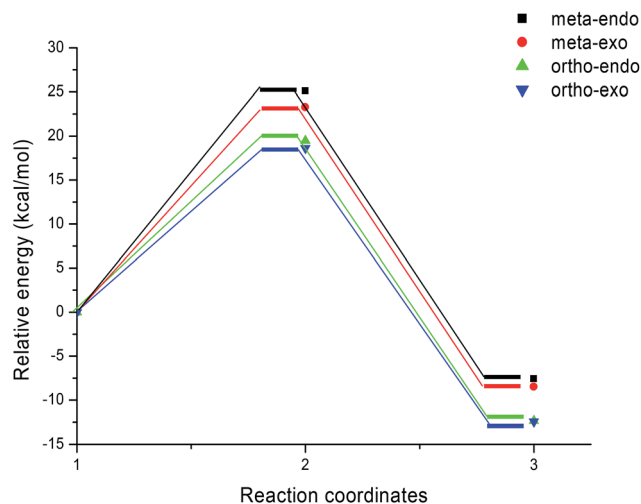


Fig. 6 Energy profiles for the 13DC reaction between nitrone **1** and alkene **2e**.

reaction of nitrone **1** with alkene **2e** are collected in Table 4, while the total ones are given in Table S6 in ESI.†

From Table 2, a comparison between the relative activation enthalpies associated with the four reactive pathways of the 13DC reaction of nitrone **1** with alkene **2e** indicates that the most favourable approach mode is always that associated with **TS-e-ox** ($\Delta H = 21.04 \text{ kcal mol}^{-1}$). Addition of the entropic contribution to the enthalpy increases the activation Gibbs free energy of this reactive channel to $38.11 \text{ kcal mol}^{-1}$, as a consequence of the unfavourable negative activation entropy, $\Delta S = -53.9 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. Moreover, this 13DC reaction shows slightly endothermic character, which account for its reversibility, where **CA-e-ox** is favoured thermodynamically because it is the more stable cycloadduct. Consequently, it is expected to obtain a single isomer (**CA-e-ox**) from this 13DC reaction, as observed experimentally.

The structures of the TSs implanted in the 13DC reaction of nitrone **1** with alkene **2e** are illustrated in Fig. 7. For the favoured *ortho* regioisomeric pathways, the lengths of the O–C and C–C newly formed bonds are 2.05 and 2.09 Å at **TS-e-ox**, 2.00 and 2.12 Å at **TS-e-on**. For the *meta* pathways, the lengths of the O–C and C–C new forming bonds are 2.16 and 2.02 Å at **TS-e-mx** and

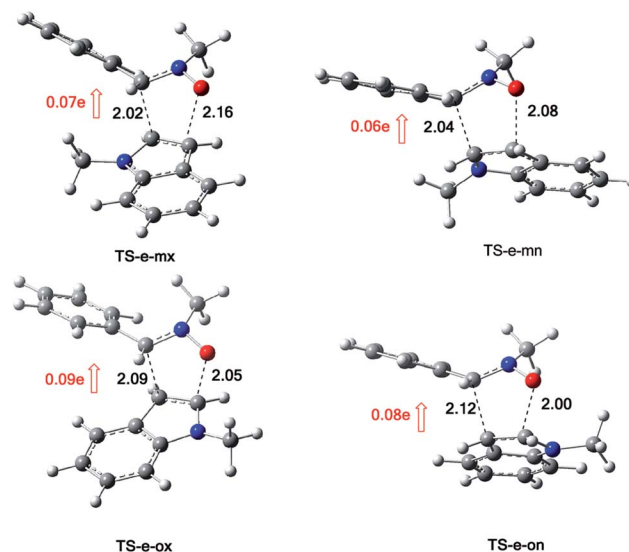


Fig. 7 Structure of TSs involved in the 13DC reaction between nitrone **1** and alkene **2e**.

2.08 and 2.04 Å at **TS-e-mn**. Therefore, for both the *ortho* and *meta* pathways the formation of O–C and C–C were performed synchronously.

The evaluation of the GEDT along these 13DC paths is performed using NPA analysis.¹⁶ The natural atomic charges at the TSs were shared between nitrone **1** and alkene **2e**. These values are calculated from the sum of the partial residual charge of the nitrone **1** atoms. The negative sign of GEDT indicates that the fluxes of the GEDT occur from alkene **2e** toward nitrone **1**. The values of GEDT are 0.09e at **TS-e-ox**, 0.08e at **TS-e-on**, 0.07e at **TS-e-mx** and 0.06e at **TS-e-mn**. These values indicate that this 13DC reaction has a low polar character, which account for a non-polar 13DC reaction and justifying the high activation energy.¹⁷

2.2.4. Analysis of reactivity indices derived from conceptual DFT. At the transition states, there is an electron density transfer from the nucleophile fragment toward the electrophile fragment, which is measured by the GEDT value.¹⁶ The low value of the GEDT account for the non-polar reaction. In the literature, various studies have shown that there is a relationship between the polar character of the reactions and the nature of the reactants.¹⁸ These studies indicates that the global reactivity indices are a powerful tools for study the feasibility of the reaction, as well as the reactivity of the reagents.¹⁹ The global reactivity indices of nitrone **1**, alkenes **2a**, **2d** and **2e** are calculated and given in Table 5.

Table 4 B3LYP/6-31G(d) relative enthalpies (ΔH , in kcal mol^{-1}), entropies (ΔS , in $\text{cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) and Gibbs free energies (ΔG , in kcal mol^{-1}), for the TSs and cycloadducts involved in the 13DC between nitrone **1** and alkene **2e**

System	ΔH	ΔS	ΔG
TS-e-mn	27.54	−45.48	44.97
TS-e-mx	25.02	−45.13	42.31
TS-e-on	22.31	−46.54	40.15
TS-e-ox	21.04	−44.56	38.11
CA-e-mn	−2.79	−47.26	15.31
CA-e-mx	−3.73	−47.50	14.47
CA-e-on	−7.35	−48.12	11.09
CA-e-ox	−7.30	−47.88	11.04

Table 5 Electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω) and global nucleophilicity (N), in eV, of nitrone **1** and alkenes **2a**, **2d** and **2e**

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
Nitron 1	−5.49	−1.32	−3.41	4.17	1.39	4.00
Alkene 2a	−6.58	−2.09	−4.33	4.49	2.09	2.91
Alkene 2d	−6.38	−2.01	−4.19	4.37	2.01	3.11
Alkene 2e	−5.13	−0.11	−2.62	5.03	0.68	4.36



The electronic chemical potential of nitron **1**, $\mu = -3.41$ eV is higher than that of alkene **2a**, $\mu = -4.33$ eV and alkene **2d**, $\mu = -4.19$ eV. Thereby, during these 13DCs, the GEDT will take place from nitron **1** toward alkenes **2a** and **2b**. On the other hand, this value is lower of that of alkene **2e**, $\mu = -2.62$ eV, indicating that the GEDT will occur from alkene **2e** towards nitron **1**, in great agreement with the GEDT calculated at the TSs.

The electrophilicity and nucleophilicity indices of nitron **1** are $\omega = 1.39$ and $N = 4.00$ eV, allow its classification as a moderate electrophile and a strong nucleophile based on the electrophilicity²⁰ and nucleophilicity²¹ scales. In addition, the electrophilicity and nucleophilicity indices of alkene **2a** are $\omega = 2.09$ and $N = 2.91$ eV, and for alkene **2b** are $\omega = 2.01$ and $N = 3.11$ eV, being classified as a moderate electrophiles and as a moderate nucleophiles. Therefore, nitron **1** will react as a strong nucleophile and alkenes **2a** and **2d** as a moderate electrophiles. Consequently, these 13DC reactions will present relatively moderate activation energy and proceeds *via* a slightly polar mechanism.

On the other hand, the electrophilicity and nucleophilicity indices of alkene **2e** are $\omega = 0.68$ and $N = 4.36$ eV, being classified as a marginal electrophile and as a strong nucleophile. Therefore, in the 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2e**, the dipole (nitron **1**) will react as an electrophile and the dipolarophile (alkene **2e**) as a nucleophile. Tacking account that both nitron **1** and alkene **2e** are a strong nucleophiles, this 13DC reaction will demand a strong experimental conditions, and proceeds *via* a non-polar mechanism and high activation energy, in agreement with experimental data and GEDT analysis, which allowing to explain the obtained low yield.

In order to predict the regioselectivity in cycloaddition reactions, recent studies indicate that the most favorable reactive channel is that implied by the initial two-center interaction between the most electrophilic and nucleophilic centers of both reagents.²² Recently, Domingo *et al.*²³ proposed the electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions derived from the changes of spin electron-density occurred *via* the GEDT process from the nucleophile to the electrophile as powerful tools in the study of the local reactivity. Therefore, the electrophilic P_k^+ Parr functions for alkene **2a**, alkene **2d**, and nitron **1** and the nucleophilic P_k^- Parr functions for alkene **2e** and nitron **1** are analysed in order to predict the most favourable electrophile/nucleophile two-center interaction in these 13DC reactions and, accordingly to explain the regioselectivity observed experimentally.

The tridimensional (3D) maps of the atomic spin density (ASD) of both systems; the radical cation of nitron **1** and alkene **2e** and the radical anion of alkene **2a**, alkene **2d** and nitron **1**, including the values of nucleophilic Parr functions of nitron **1** and alkene **2e** and the electrophilic Parr functions of alkene **2a**, alkene **2d** and nitron **1** are given in Fig. 8.

From Fig. 8, we can notice that along these 13DC reactions, analysis of electrophilic Parr functions of alkenes **2a** and **2b** indicates that the C4 carbon atom (see Schemes 9 and 11 for atom numbering) is the most electrophilic one of these molecules, $P = 0.229$ for alkene **2a** and $P = 0.552$ for alkene **2b**. On the other hand, the nucleophilic Parr functions of nitron **1** are mainly concentrated at the O1 oxygen atom ($P = 0.586$), account for a *meta* regioselectivity of these 13DC reactions. For the 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2e**, analysis of electrophilic Parr functions of nitron **1** indicates that the C3 carbon atom is the most electrophilic center ($P = 0.189$). In addition,

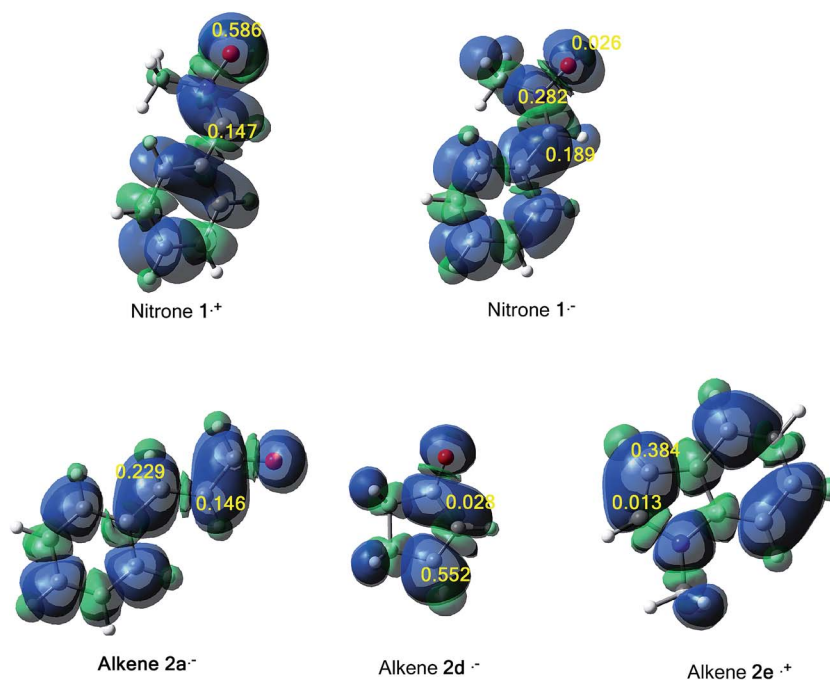


Fig. 8 3D Maps of ASD for cation radicals nitron $1^{+\cdot}$, alkene $2e^{+\cdot}$ and anion radical nitron $1^{-\cdot}$ and alkene $2d^{-\cdot}$ and alkene $2a^{+\cdot}$ with the nucleophilic P_k^- of nitron $1^{+\cdot}$ and alkene $2e^{+\cdot}$ and electrophilic P_k^+ Parr functions for nitron $1^{-\cdot}$, alkene $2a^{+\cdot}$ and alkene $2d^{-\cdot}$.



for the alkene **2e**, the most nucleophilic center is located at the C5 atom (see Scheme 13 for atom numbering). Thereby, the most favourable nucleophilic/electrophilic interaction will occur between C3 carbon atom of nitron **1** and C5 atom of alkene **2e** leading to the formation of the *ortho* regioisomers, in good agreement with the experimental outcome.

3. Conclusions

In this work, we have investigated experimentally and theoretically the regio- and stereoselectivities of the 1,3-dipolar cycloaddition of *C*-phenyl-*N*-methylnitron with different substituted alkenes.

For the synthesis of isoxazolidines, the pure products were purified using chromatography technique and the structures were determined using spectroscopic methods. The principal conclusions are the followings:

(a) The 13DC reactions of nitron **1** with alkenes **2a**, **2b** and **2d** are completely regioselective and stereoselective leading to the formation of the cycloadduct generated from *meta-endo* and *meta-exo* approaches, respectively.

(b) The 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2c** is completely regioselective but it has a poor stereoselectivity leading to the formation of a mixture of both *meta-endo* and *meta-exo* cycloadducts in a ratio of 80/20.

(c) The 13DC reactions of nitron **1** with alkene **2e** are completely regioselective and stereoselective leading to the formation of the cycloadduct generated from *ortho-exo* approach.

For the theoretical investigation, we have performed a computational study of the mechanism and the regio- and stereoselectivities of the 13DC reactions of nitron **1** with alkenes **2a**, **2d** and **2e** using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) theoretical level. The main conclusions which can be extracted from our results are the following:

(i) The 13DC reaction of nitron **1** with alkene **2e** is completely *ortho*-regioselective and an *exo* stereoselective leading kinetically and thermodynamically to the formation of a single diastereoisomer **CA-e-ox**, in a low yield.

(ii) The 13DC reactions of nitron **1** with alkenes **2a** and **2d** is completely *meta* regioselective and an *endo* stereoselective for the alkene **2a** and *exo* stereoselective for the alkene **2d**, leading kinetically and thermodynamically to the formation of a single diastereoisomer **CA-a-mn** and **CA-d-mx**, respectively, in a great agreement with experimental observations.

(iii) An analysis of the relative free energies of the TSs involved in these 13DCs reveals that the inclusion of the thermal corrections and entropic contribution to the electronic energies does not modify the selectivity found with the gas-phase electronic energies. The main change is the increase of the activation energies, as a consequence of the negative values of entropies associated with the bimolecular character of these 13DC reactions.

(iv) The endothermic character account for the reversibility of these 13DC reactions, which reveals that they also under thermodynamic control, in which the kinetic product is also favoured thermodynamically.

(v) Analysis of GEDT and geometries of TSs indicates that these 13DC reactions proceed *via* a non-polar synchronous mechanism for the 13DC reaction between nitron **1** and alkene **2e**, as a consequence of the nucleophilic character of both reagents. For the 13DC reaction between nitron **1** and alkenes **2a** and **2d**, the favorable *meta* paths proceeds with an asynchronous non-polar mechanism and a relatively low activation energies, as a consequence for the electrophilic character of both alkene **2a** and alkene **2d**.

(vi) Analysis of the DFT reactivity indices at the ground state of the reagents involved in these 13DC reactions indicates that both nitron **1** and alkene **2e** are a strong nucleophile and alkenes **2a** and **2d** are a good electrophiles which explain the obtained activation energies and the polar character of these 13DC reactions.

(vii) The analysis of local reactivity indices based on Parr functions method predicts correctly the regioselectivity observed experimentally.

(viii) The present study suggests that the electronic and steric effects have an important role in the determination of the regioselectivity and the stereoselectivity, as well as the reactivity of the reagents.

4. Experimental section

4.1. General

All reactions were carried out in dried reaction glassware under argon, using a parallel reactor that will allow us to run multiple reactions simultaneously and under the same conditions; same temperature and same stirring speed. The temperatures of the reaction are reported as the temperature of the hot plate used. The commercial products were obtained from Sigma Aldrich, Alfa Aesar and was typically used without further purification except the reagent *trans*-cinnamaldehyde **2a** and toluene solvent which were used freshly distilled. The spectra of ^1H NMR, ^{13}C NMR, cosy (2D: ^1H - ^1H) and HMQC (2D: ^1H - ^{13}C) were recorded on a Bruker Ultra shield 400 MHz. Chemical shifts (δ) are expressed on parts per million (ppm) relative to external reference TMS. Coupling constants (J) are given in hertz. The NMR spectra were performed in CDCl_3 and referenced to the residual peak of CHCl_3 at $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm and $\delta_{\text{C}} = 77.00$ ppm for ^1H and ^{13}C , respectively. Infrared spectra (IR) were recorded with a spectrometer Perkin Elem spectrum 1000. Mass spectra and high-resolution mass spectra were obtained from the mass spectrometer operated by the Laboratory of Physics Measurement of the University Montpellier 2. All the reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) on silica gel 60 F_{254} TLC plates; the revelation was attended up with UV light, and a colored solution of potassium permanganate or a ninhydrin solution followed by simple heating. Chromatography was carried out with silica gel 60 A (35–70 μm). Petroleum ether and ethyl acetate were used as eluent for purification with column chromatography.

4.2. Procedure for the synthesis of nitron **1**

In a ball bicol of 250 ml under magnetic stirring, the benzaldehyde (0.02 mol) was dissolved in an anhydrous toluene, then



the *N*-methylhydroxylamine hydrochloride (CH₃NHOH, HCl) (0.02 mol), was added. When the refluxing began, a solution of triethylamine (NEt₃) (0.02 mol) dissolved in dry toluene was added dropwise using a dropping funnel. The reaction mixture is brought to refluxed toluene for 2 hours. We use a Dean Stark for removing the water molecules, which generated during the reaction. Once the reaction is completed, the mixture is immersed in an ice bath, the precipitate removed by vacuum filtration, the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by re-crystallization in diethyl ether. The nitrone **1** was separated by filtration as crystals. The characterization data and spectroscopic detail for the nitrones **1** are given in ESI.†

4.3. General procedure for the synthesis of isoxazolidines heterocycles 3a–e

An equimolecular amount (1 mmol) of the alkene and the nitrone **1** was introduced on tube of a parallel reactor and dissolved in anhydrous toluene (5 ml) under argon atmosphere. The mixture was refluxed of the solvent with stirring. The reaction evolution was monitored by TLC. After completion of the reaction, the reaction mixture was then cooled to room temperature, evaporated of solvent under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (silica gel) which afforded the corresponding isoxazolidines. The reported yields were determined based on the isolated pure products and in the case of the mixture, the relative proportions were determined from ¹H NMR spectrum.

4.4. Characterization data and spectroscopic detail for the obtained compounds

4.4.1. Reaction of nitrone 1 with alkene 2a. Reaction of nitrone **1** with alkene **2a** afforded isoxazolidine **3a** as a single regio- and stereoisomer (**CA-a-mn**). This compound was prepared according to general procedure as described above. The resulting crude product was purified by silica gel column chromatography (petroleum ether : ethyl acetate 80 : 20 eluent) afforded **3a** as brick red oil in 10% yield as one diastereoisomer (**CA-a-mn**). *R*_f = 0.29 (petroleum ether : ethyl acetate: 80 : 20 eluent). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.70 (s, 3H, N-CH₃), δ 2.56 (m, 1H, C4-H), δ 4.32 (d, *J* = 3.68 Hz, 1H, C3-H), δ 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, C5-H), δ 7.27–7.35 (m, 10H, H_{arom}), δ 9.85 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 42.70 (N-CH₃), 44.52 (C3), 61.24 (C4), 62.5 (C5), 125.73 (C_{arom}), 127.73 (C_{arom}), 127.81 (C_{arom}), 128.31 (C_{arom}), 128.77 (C_{arom}), 128.85 (C_{arom}), 128.92 (C_{arom}), 129.04 (C_{arom}), 135 (CHO). IR (thin film): 2832, 1827, 1660, 1340, 1040 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₇NO₂ + H]⁺: 268.1338; found 268.1337.

4.4.2. Reaction of nitrone 1 with alkene 2b. This 13DC reaction afforded isoxazolidines **3b** which was prepared according to general procedure described previously. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/AcOEt: 80 : 20) given **3b** as red oil in 12% yield as a single regio- and stereoisomer (**CA-b-mn**). *R*_f = 0.17 (petroleum ether : ethyl acetate: 80 : 20 eluent). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.25 (s, 3H, CH₃), δ 3.18 (q, 1H, C4-H),

δ 3.80 (s, 3H, O-CH₃), δ 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3-H), δ 6.05 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H, C5-H), δ 6.84 (m, 2H, CH_{arom}), δ 7.03–7.36 (m, 7H, CH_{arom}), δ 8.42 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 38.67 (N-CH₃), 55.35 (O-CH₃), 70.53 (C4), 72.98 (C5), 80.94 (C3), 110.86 (C_{arom}), 114.22 (C_{arom}), 114.29 (C_{arom}), 126.63 (C_{arom}), 127.02 (C_{arom}), 150 (C_{arom}), 190.36 (CHO) IR (thin film): 2830, 1720, 1550, 1135, 1018 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₁₈H₁₉NO₃ + H]⁺: 298.1443; found 298.14.

4.4.3. Reaction of nitrone 1 with alkene 2c. Reaction of nitrone **1** with alkene **2c** afforded isoxazolidine **3c**. The title compound was prepared according to general procedure as described above. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/AcOEt: 80/20 eluent) to give **3c** in 49% yield as one regioisomer in two diastereoisomers (**CA-c-mn** and **CA-c-mx**) were initially present in an 80 : 20 of ratio, respectively, but only one diastereoisomer was isolated as an yellow oil. *R*_f = 0.44 (PE/AcOEt eluent: 80 : 20). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.73 (s, 3H, N-CH₃), δ 3.38 (m, 1H, C4-H), δ 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C3-H), δ 5.90 (d, *J* = 12 Hz, 1H, C5-H) for **CA-c-mn**, δ 5.95 (d, *J* = 4 Hz, 1H, C5-H) for **CA-c-mx**, δ 7.28 (m, 5H, H_{arom}), δ 7.47 (m, 1H, H_{arom}), δ 7.75 (m, 1H, H_{arom}), δ 8.14 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), δ 8.33 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H_{arom}), δ 10.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CHO), ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 42.3 (N-CH₃), 72.20 (C5), 74.65 (C5), 76.15 (C3), 124.91 (C_{arom}), 127.84 (C_{arom}), 128.40 (C_{arom}), 128.53 (C_{arom}), 128.93 (C_{arom}), 129.04 (C_{arom}), 134.34 (C_{arom}), 136.35 (C_{arom}), 139.45 (C_{arom}), 198.14 (CHO). IR (thin film): 2850, 1726, 1521, 1345, 1302 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₁₇H₁₆N₂O₄ + H]⁺: 313.1188; found 313.1192.

4.4.4. Reaction of nitrones 1 with alkene 2d. The reaction of nitrone **1** with alkene **2d** afforded isoxazolidine **3d**. The title compound was prepared according to general procedure as described above. The resulting crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/AcOEt: 85 : 15) to give **3d** in 90% yield as a single regio- and diastereoisomer (**CA-d-mx**). *R*_f = 0.26 (PE : AcOEt: 85 : 15 eluent) as yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.97 (m, 2H, CH₂), δ 2.01 (m, 2H, CH₂), δ 2.54 (s, 3H, N-CH₃), δ 2.90 (t, 1H, C4-H), δ 3.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3-H), δ 4.86 (q, 1H, C5-H), δ 7.17 (m, 5H, H_{arom}). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 24.14 (CH₂), 29.66 (CH₂), 35.24 (N-CH₃), 42.89 (C4), 64.94 (C5), 77.56 (C3), 127.66 (C_{arom}), 127.74 (C_{arom}), 128.03 (C_{arom}), 128.42 (C_{arom}), 138.84 (C_{arom}), 217.83 (C=O). IR (thin film): 2848.83, 1736, 1154.64 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for [C₁₃H₁₅NO₂ + H]⁺: 218.1181; found 218.1186.

4.4.5. Reaction of nitrone 1 with alkene 2e. The reaction of nitrone **1** with alkene **2e** afforded isoxazolidines **3e**. The title compound was prepared according to general procedure as described above. The obtained crude product was purified by column chromatography (silica gel, PE/AcOEt: 85 : 15) to give **3e** in 23% yield as one diastereoisomer. *R*_f = 0.36 (PE/AcOEt: 85/15) as pink oil. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.68 (s, 3H, N-CH₃), δ 3.71 (s, 3H, N-CH₃), δ 3.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, C4-H), δ 4.21 (d, *J* = 0 Hz, 1H, C3-H), δ 5.82 (d, *J* = 0 Hz, 1H, H_{arom}), δ 6.52 (s, 1H, H_{arom}), δ 6.80 (t, 1H, H_{arom}), δ 7.19 (m, 2H, H_{arom}), δ 7.29 (m, 5H, H_{arom}). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 29.71 (N-CH₃_{isoxa}), 32.57 (N-CH₃_{isoxa}), 51.43 (C4), 80.00 (C3), 109.03 (C5), 118.62 (C_{arom}), 120.03 (C_{arom}), 121.40 (C_{arom}), 126.00 (C_{arom}), 128.25 (C_{arom}), 135.12 (C_{arom}), 136.31 (C_{arom}), 148.64 (C_{arom}). IR (thin film):



3110, 3015, 1660, 1545 cm^{-1} . HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$: 289.1341; found 289.1340.

5. Computational methods

The structures of all systems involved in these 13DC reactions were optimized using the B3LYP²⁴ functional together with the 6-31G(d) basis set.²⁵ The nature of the stationary points were confirmed by frequency calculations in order to distinguished between the minimums and transition states, which have zero and one imaginary frequency, respectively. The electronic structures of the TSs were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method.²⁶ Values of enthalpies, entropies, and Gibbs free energies in chloroform were calculated with standard statistical thermodynamics at 383 K and 1 atmosphere over the optimized gas-phase structures.²⁷ All computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs.²⁸

The global electrophilicity index,²⁹ ω , is given by the following expression, $\omega = (\mu^2/2\eta)$, in terms of the electronic chemical potential μ and the chemical hardness η . Both quantities may be approached in terms of the one-electron energies of the Frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, ε_{H} and ε_{L} , as $\mu \approx (\varepsilon_{\text{H}} + \varepsilon_{\text{L}})/2$ and $\eta = (\varepsilon_{\text{L}} - \varepsilon_{\text{H}})$, respectively.³⁰ The empirical (relative) nucleophilicity index,³¹ N , based on the HOMO energies obtained within the Kohn–Sham scheme,³² is defined as $N = \varepsilon_{\text{HOMO(Nu)}} - \varepsilon_{\text{HOMO(TCE)}}$, where tetracyanoethylene (TCE) is the reference because it presents the lowest HOMO energy in a long series of molecules already investigated in the context of polar organic reactions. The electrophilic P_k^+ and nucleophilic P_k^- Parr functions²² were obtained through the analysis of the Mulliken atomic spin densities (ASD) of the corresponding radical anion and radical cation by single-point energy calculations over the optimized neutral geometries.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government [project CNEPRU Code: E01620140051].

References

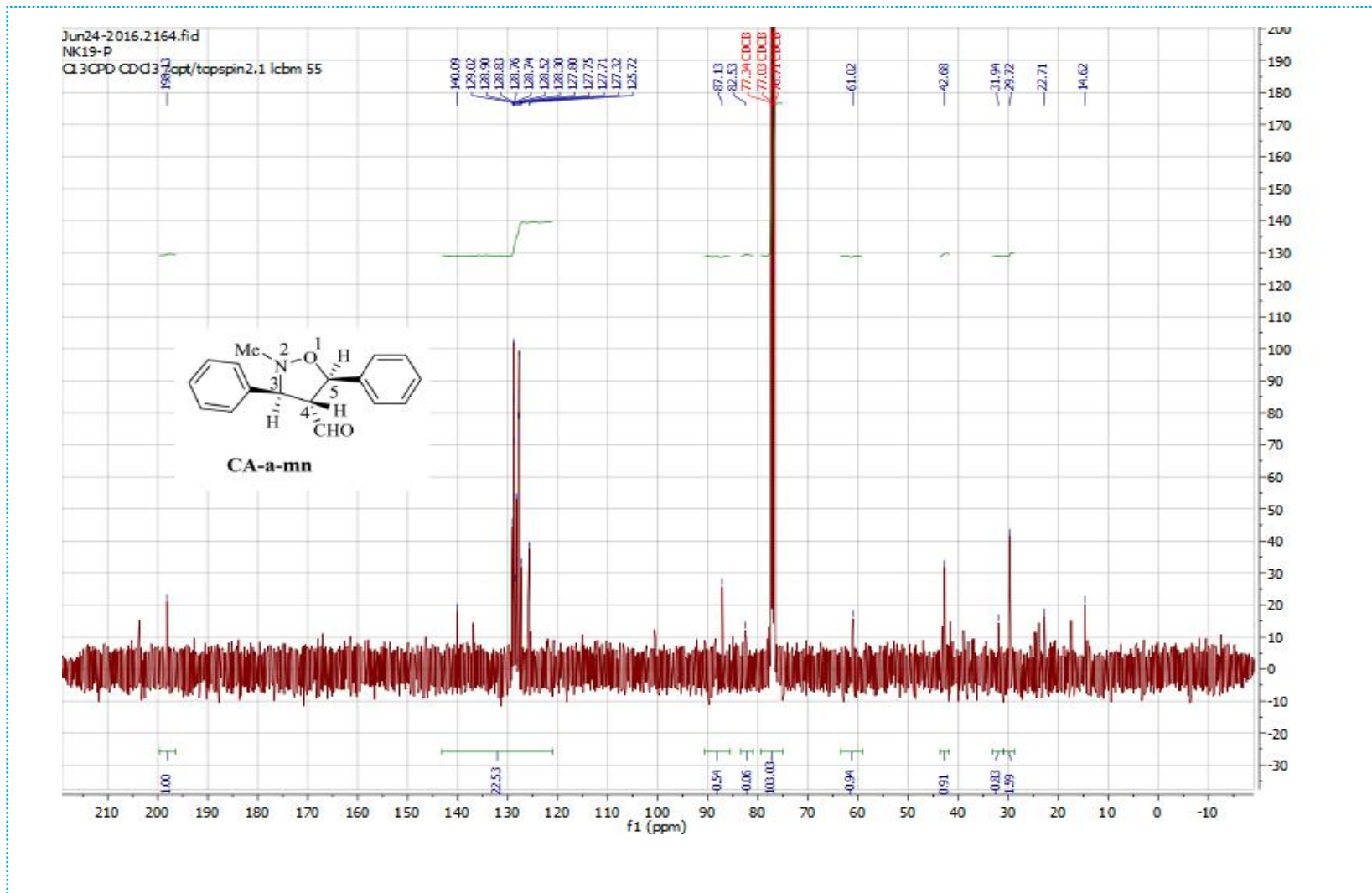
- R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, John Wiley & Sons, New York, 1984, vol. 1, pp. 42–47.
- J. N. Martin and R. C. Jons, Nitrones, in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition. Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, ed. A. Padwa and W. H. Pearson, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2003, ch. 1.
- (a) M. Frederickson, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 403–425; (b) K. V. Gothelf and K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 863–909.
- J. P. G. Seerden, M. M. M. Boeren and H. W. Scheeren, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 11843.
- (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.
- (a) U. Chiacchio, F. Casuscelli, A. Cocsaro, A. Rescifina, G. Romeo and N. Uccella, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 6671–6680; (b) M. Bakavoli, F. Moeinpour, A. Davoodnia and A. Morsali, *J. Mol. Struct.*, 2010, **969**, 139–144; (c) K. V. Gothelf and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2000, 1449–1458; (d) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 67–70.
- T. Q. Tran, V. V. Diev and A. P. Molchanov, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 2391.
- A. K. Nacereddine, C. Sobhi, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez and L. R. Domingo, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 99299.
- E. Falkowska, M. Y. Laurent, V. Tognetti, L. Joubert, P. Jubault, J. Bouillon and X. Pannecoucke, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 8067–8076.
- K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, 1975, **8**, 361.
- (a) R. G. Parr and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4049; (b) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 6871–6875.
- H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, 1935, **3**, 107.
- P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793; D. H. Ess, G. O. Jones and K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 2337.
- R. C. F. Jones and J. N. Martin, in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, A. Padwa and W. H. Pearson, John Wiley & Sons, New York, NY, 2002, pp. 1–81.
- (a) M. P. S. Ishar, G. Singh, K. Kumar and R. Singh, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 7817; (b) G. Singh, M. P. S. Ishar, N. K. Girdhar and L. Singh, *J. Heterocycl. Chem.*, 2005, **42**, 1047; (c) R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl and M. Burger, *Chem. Ber.*, 1969, **102**, 1117; (d) R. Sustmann, R. Huisgen and H. Huber, *Chem. Ber.*, 1967, **100**, 1802.
- (a) A. E. Reed, R. B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 735; (b) A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899.
- L. R. Domingo, M. J. Aurell and P. Pérez, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 4519.
- (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793; (b) M. Ríos-Gutiérrez, F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou and L. R. Domingo, *J. Mol. Graphics Modell.*, 2016, **70**, 296–304.
- L. R. Domingo and J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 3576.
- L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4417.
- P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, 2008, **865**, 68.
- (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, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 1267; S. Bouacha, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 4030. ; R. Jasinski, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 927. (d) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine and A. Djerourou, *Mol. Phys.*, 2016, **114**, 663.
- L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Saez, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 1486.



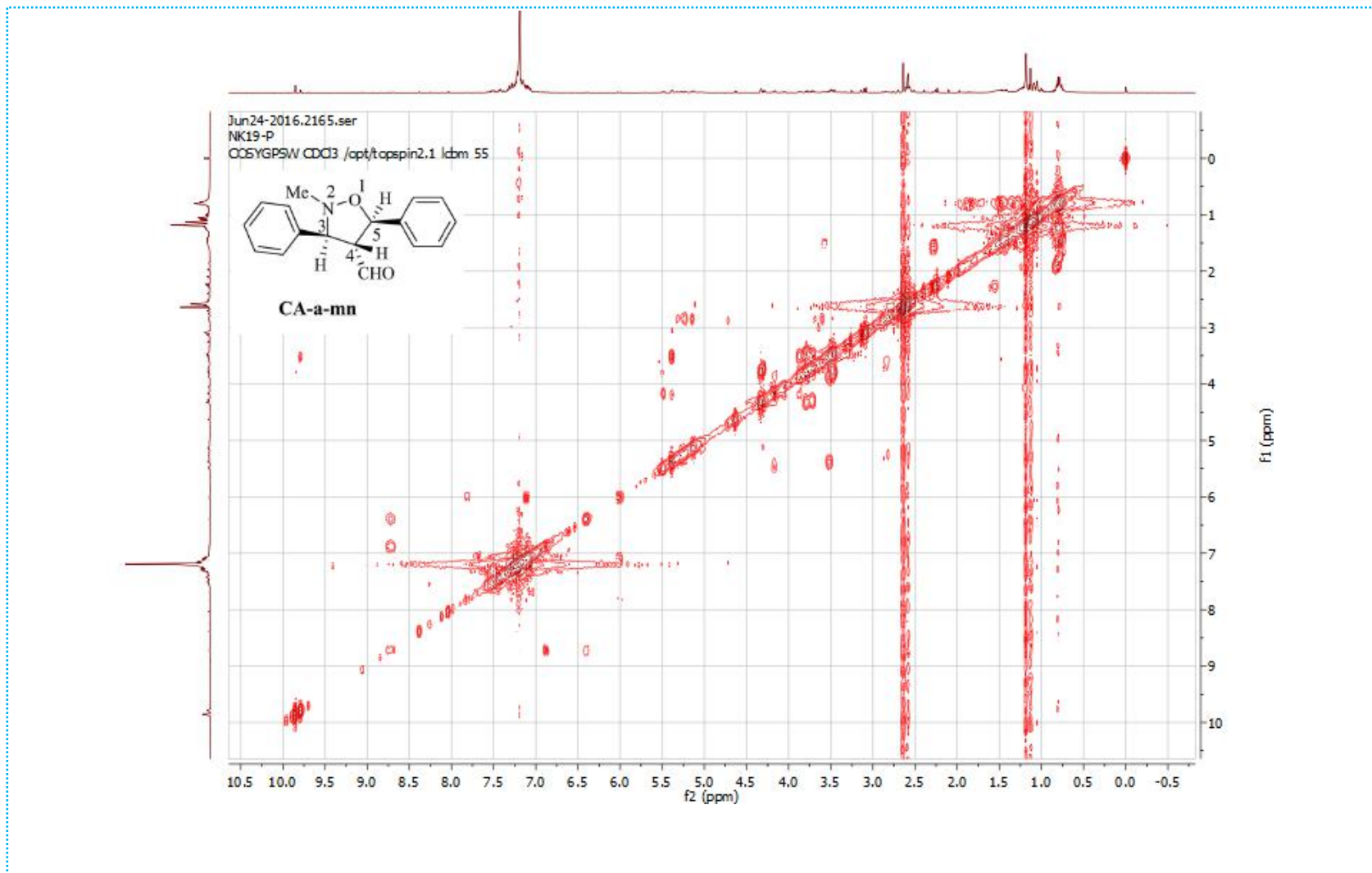
- 24 (a) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.*, 1988, **37**, 785; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- 25 W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, and J. A. Pople, *ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- 26 (a) A. E. Reed, R. B. Weinstock and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 735; (b) A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899.
- 27 A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.
- 28 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta Jr, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. Fox, *J. Gaussian 09*, Gaussian, Wallingford, CT, 2009.
- 29 R. G. Parr, L. V. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922.
- 30 (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.
- 31 (a) L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Perez, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4615; (b) L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 7168.
- 32 W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, 1133.



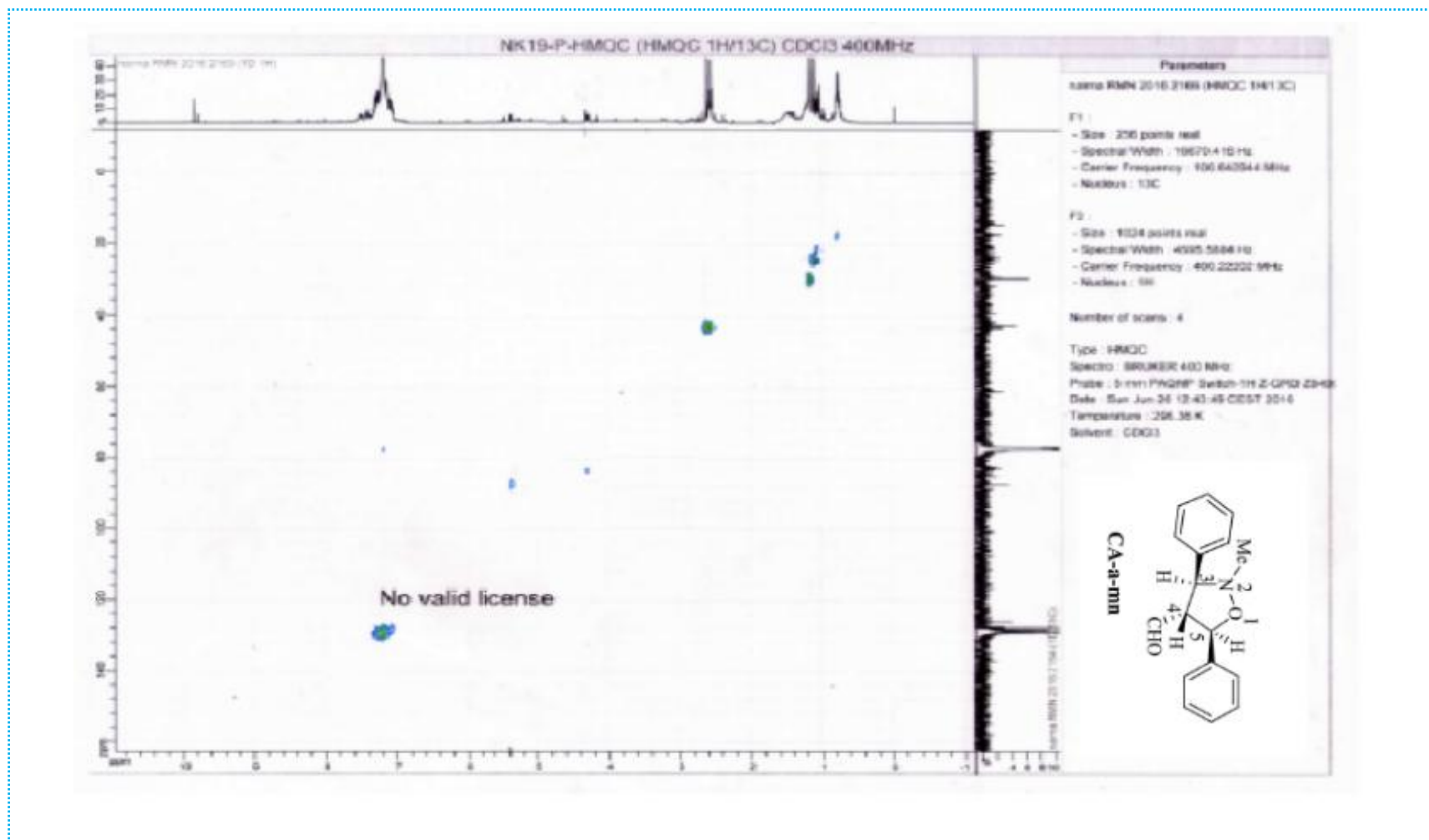
Spectres



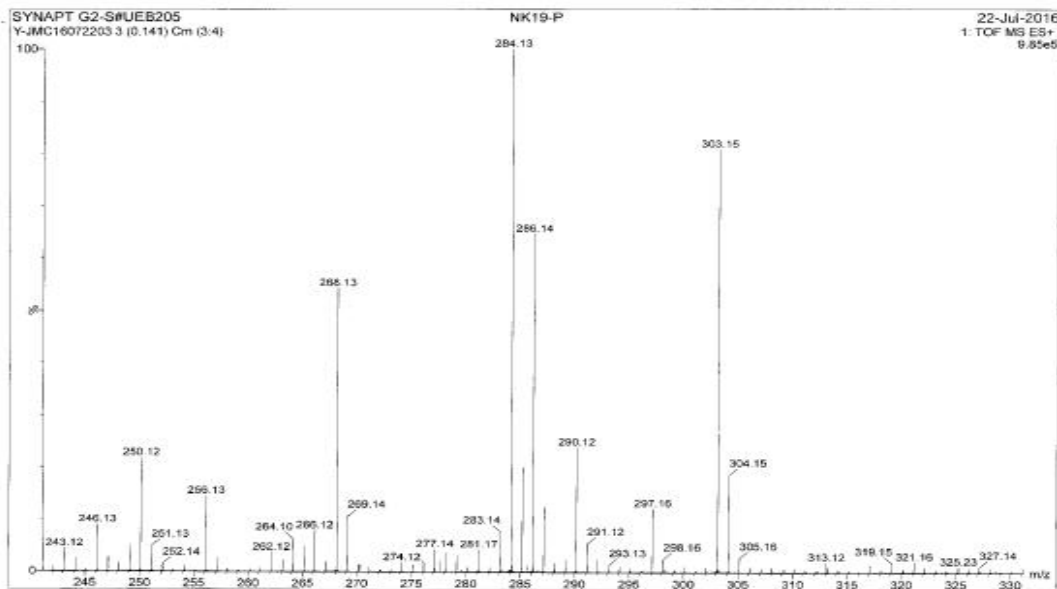
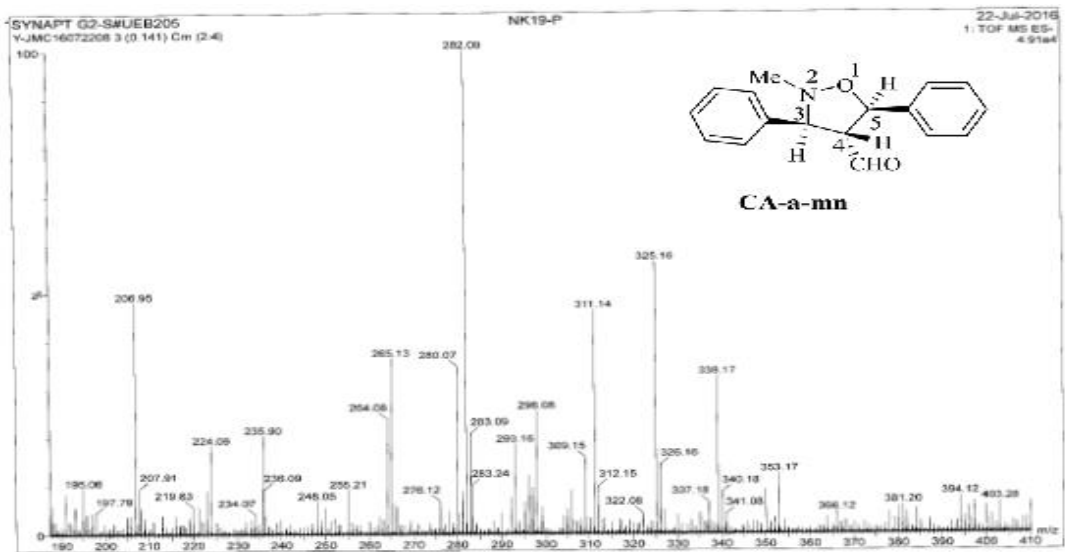
Spectre RMN ¹³C du cycloadduit 3a



Spectre COSY (^1H - ^1H) du cycloadduit 3a



Spectre HMQC (^1H - ^{13}C) du cycloadduit 3a



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
972 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)
Elements Used:

C: 0-100 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10

SYNAPT G2-S#UEB205

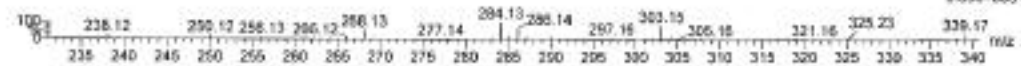
NK19-P

22-Jul-2016

Y-JMC16072203 3 (0.141) Cm (3:4)

1: TOF MS ES+

9.85e+005



MINIMUM:

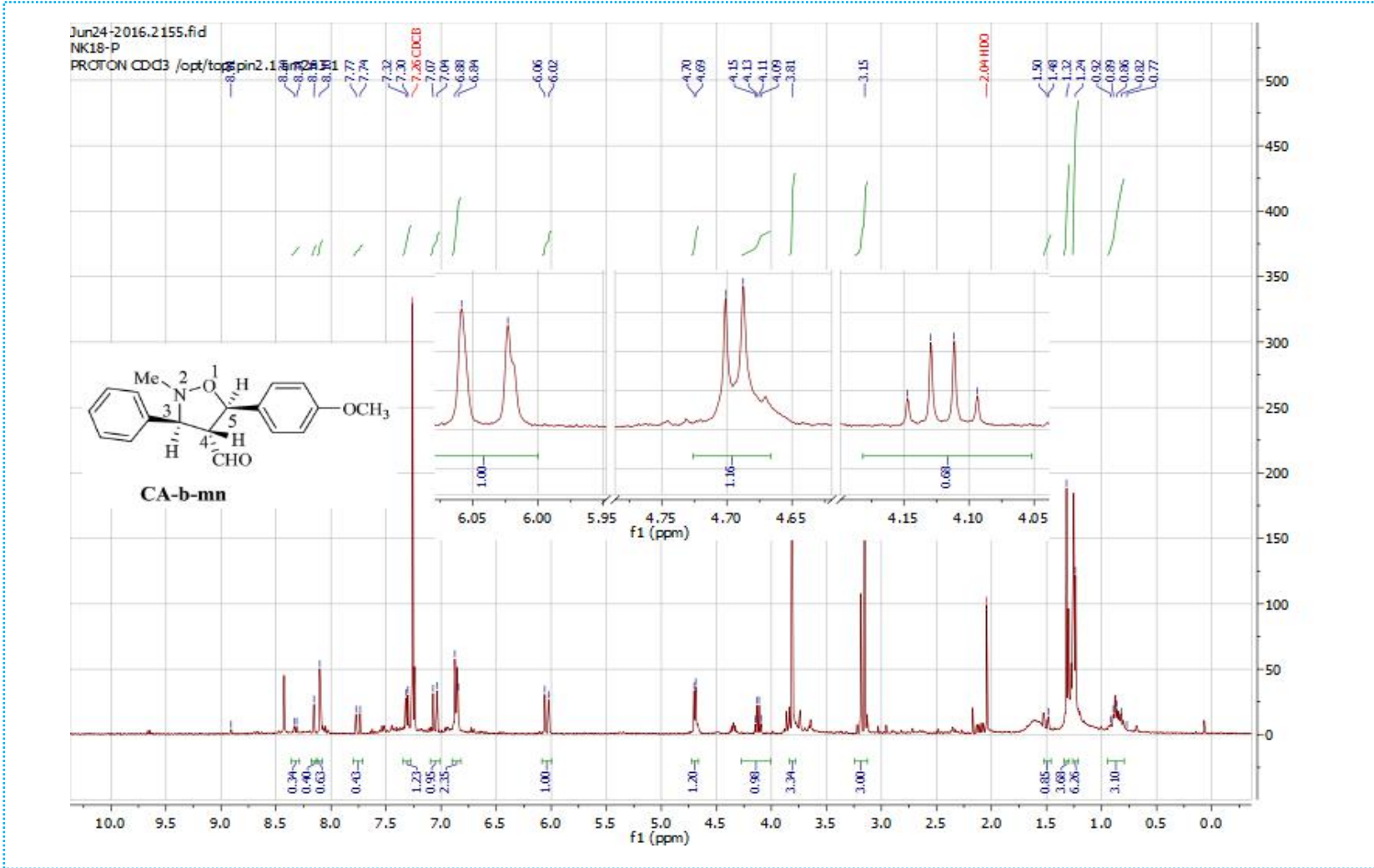
MAXIMUM:

1.0 10.0 =50.0 100.0

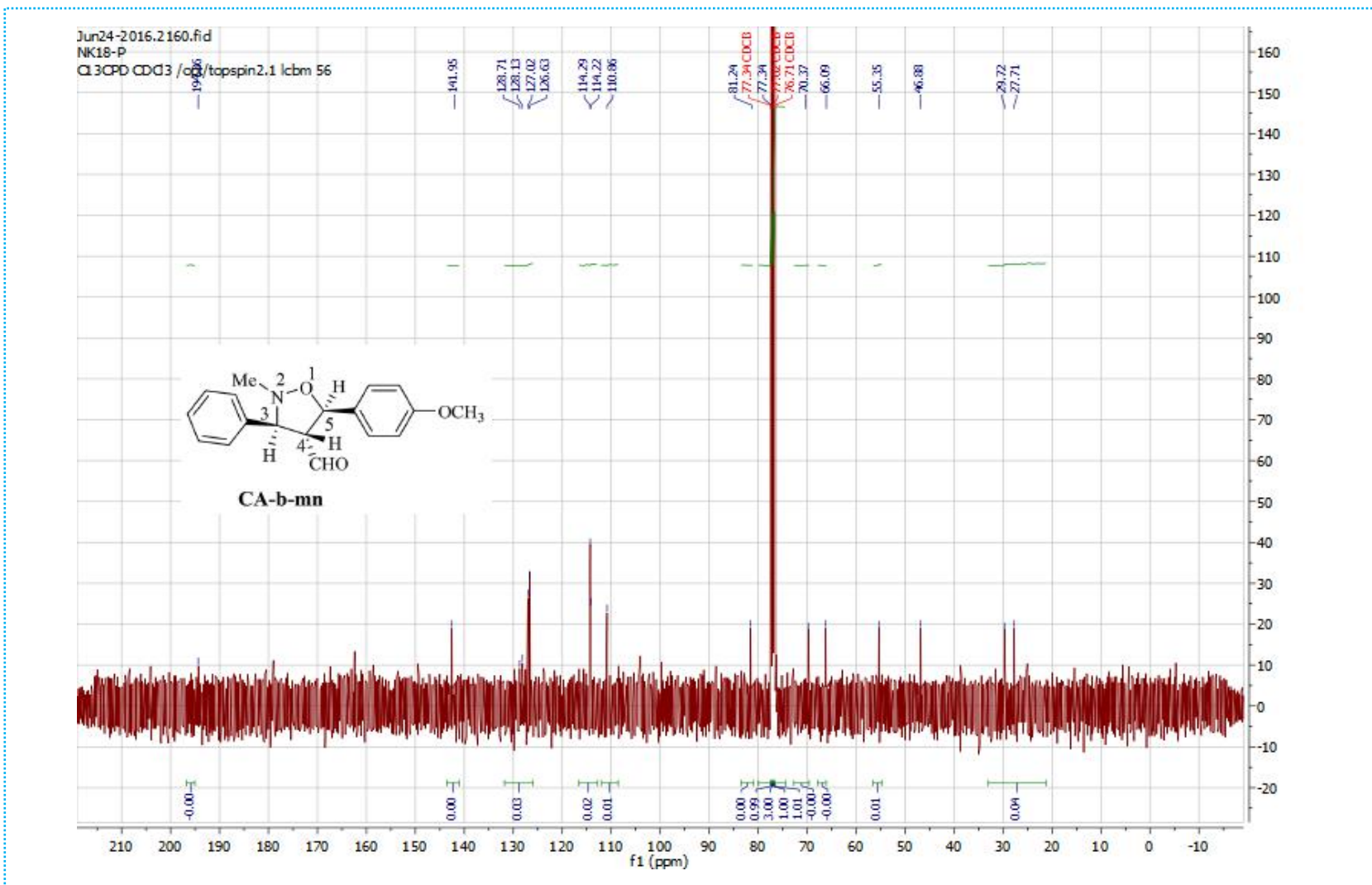
Mass Calc. Mass xDa ppm DBE i-FIT Norm Conf(%) Formula

266.1337 266.1338 -0.1 -0.4 9.5 1729.0 0.000 100.00 C17 H18 N O2
266.1329 0.8 1.0 -2.5 1742.6 13.660 0.00 C 18 H 19 O 1

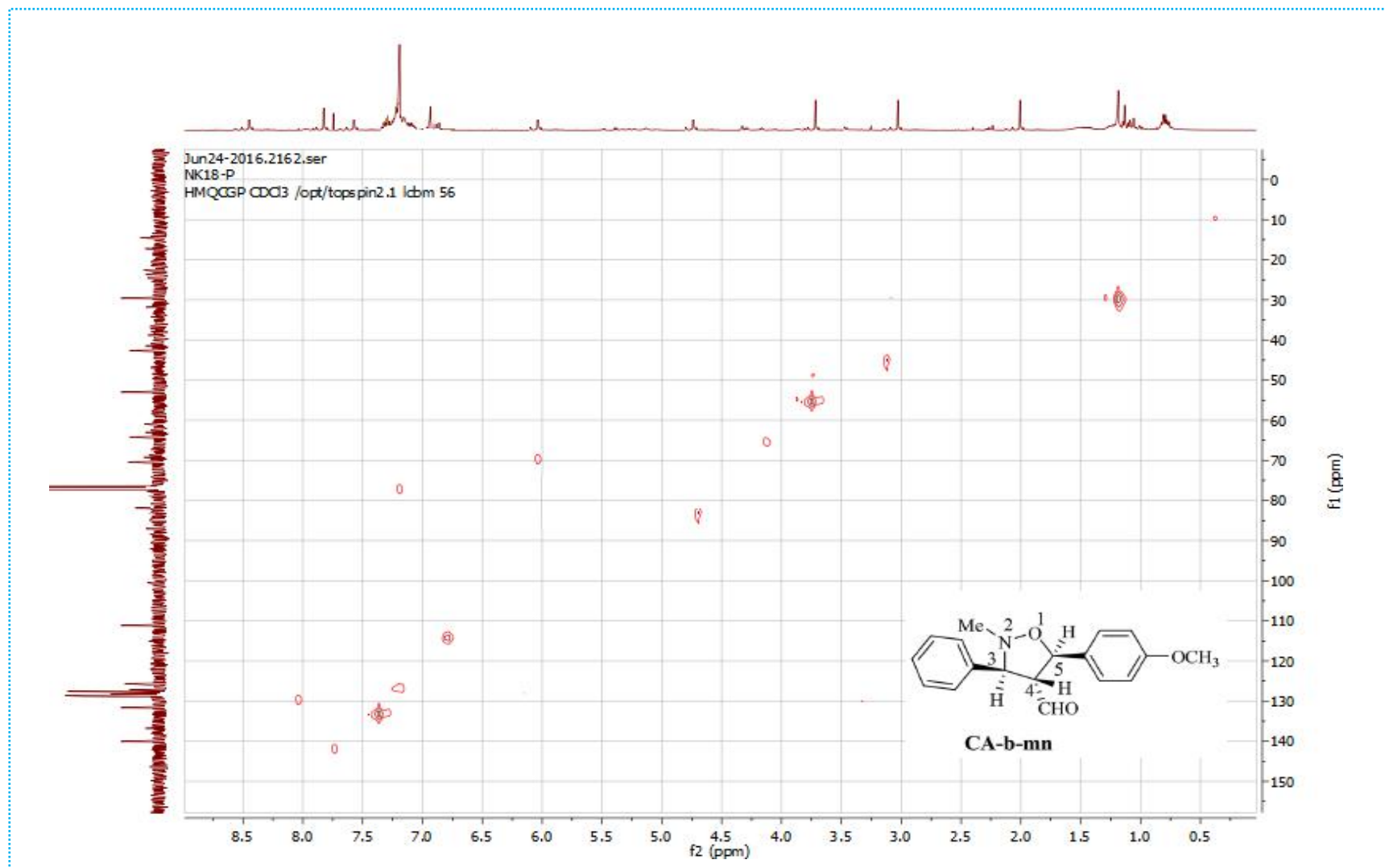
Spectre HRMS du cycloadduit 3a



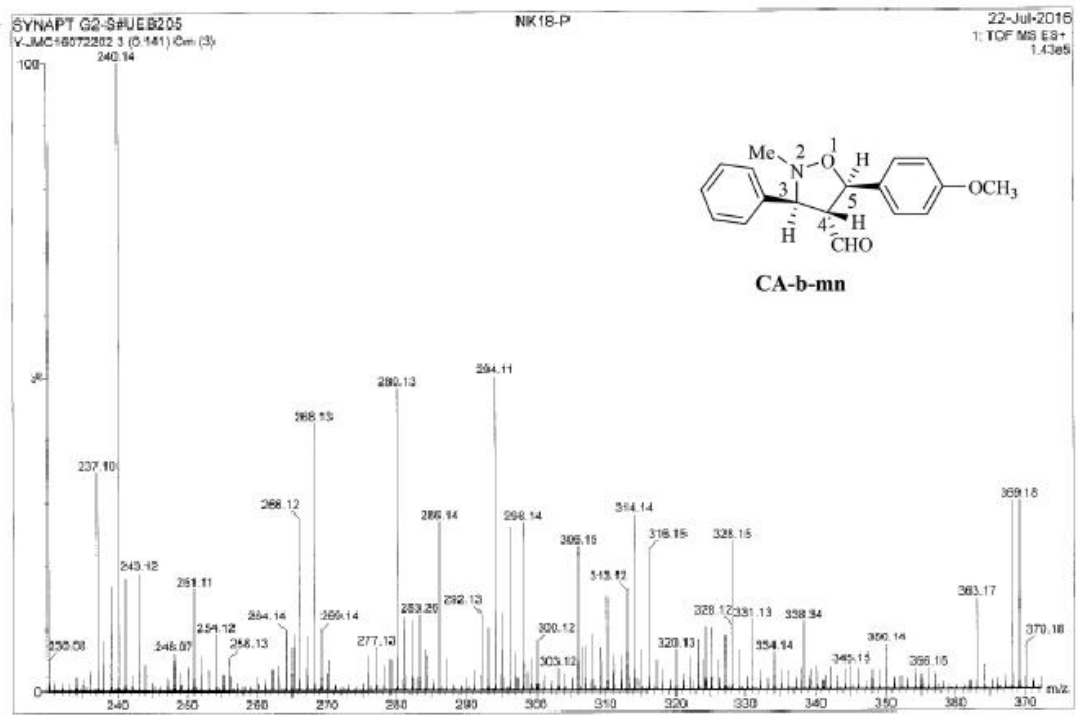
Spectre RMN ¹H du cycloadduit 3b



Spectre RMN ¹³C du cycloadduit 3b



Spectre HMQC (^1H - ^{13}C) du cycloadduit 3a



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
 1102 formula(e) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10

SYNAPT G2-S#UEB205

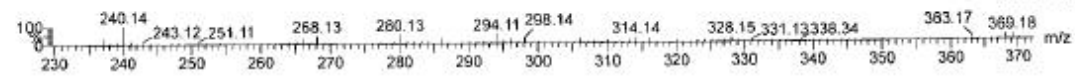
NK18-P

22-Jul-2016

1: TOF MS ES+

V-JMC16072202 3 (0.141) Cm (3)

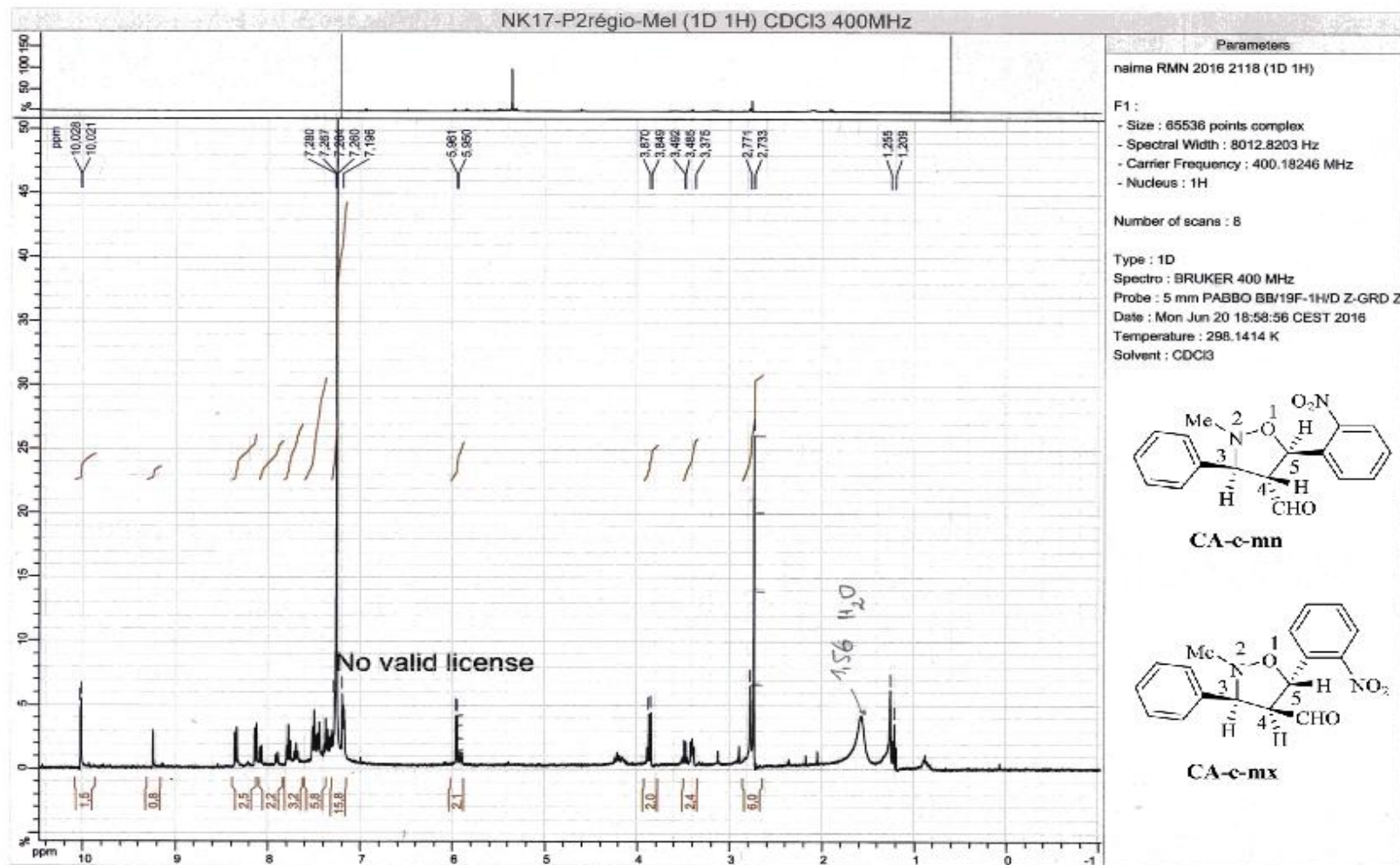
1.43e+005



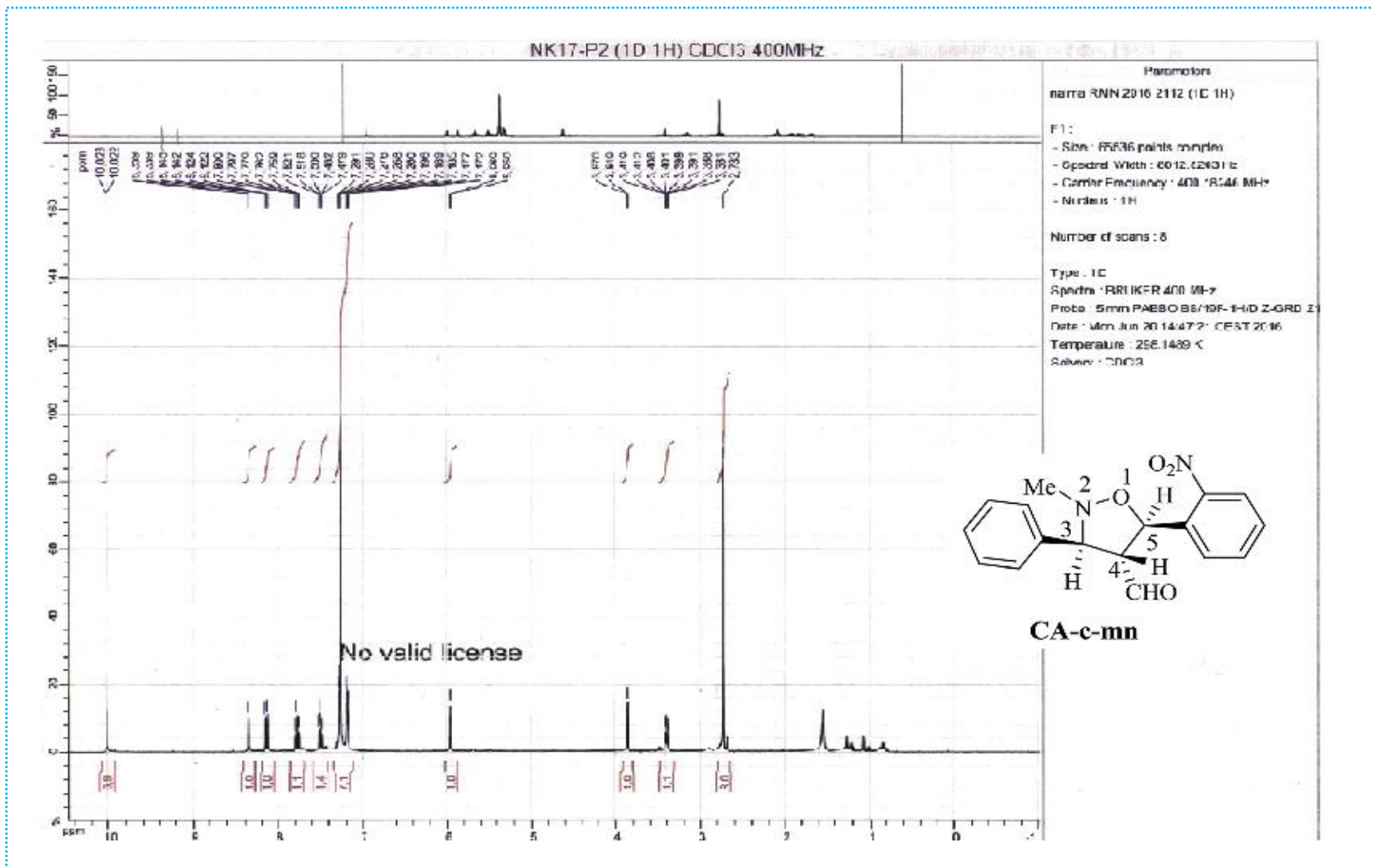
Minimum: -50.0
 Maximum: 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
298.1440	298.1443	-0.3	-1.0	9.5	1415.1	0.011	98.90	C18 H20 N O3
	298.1435	0.5	1.7	-2.5	1419.6	4.507	1.10	C2 H20 N9 O8

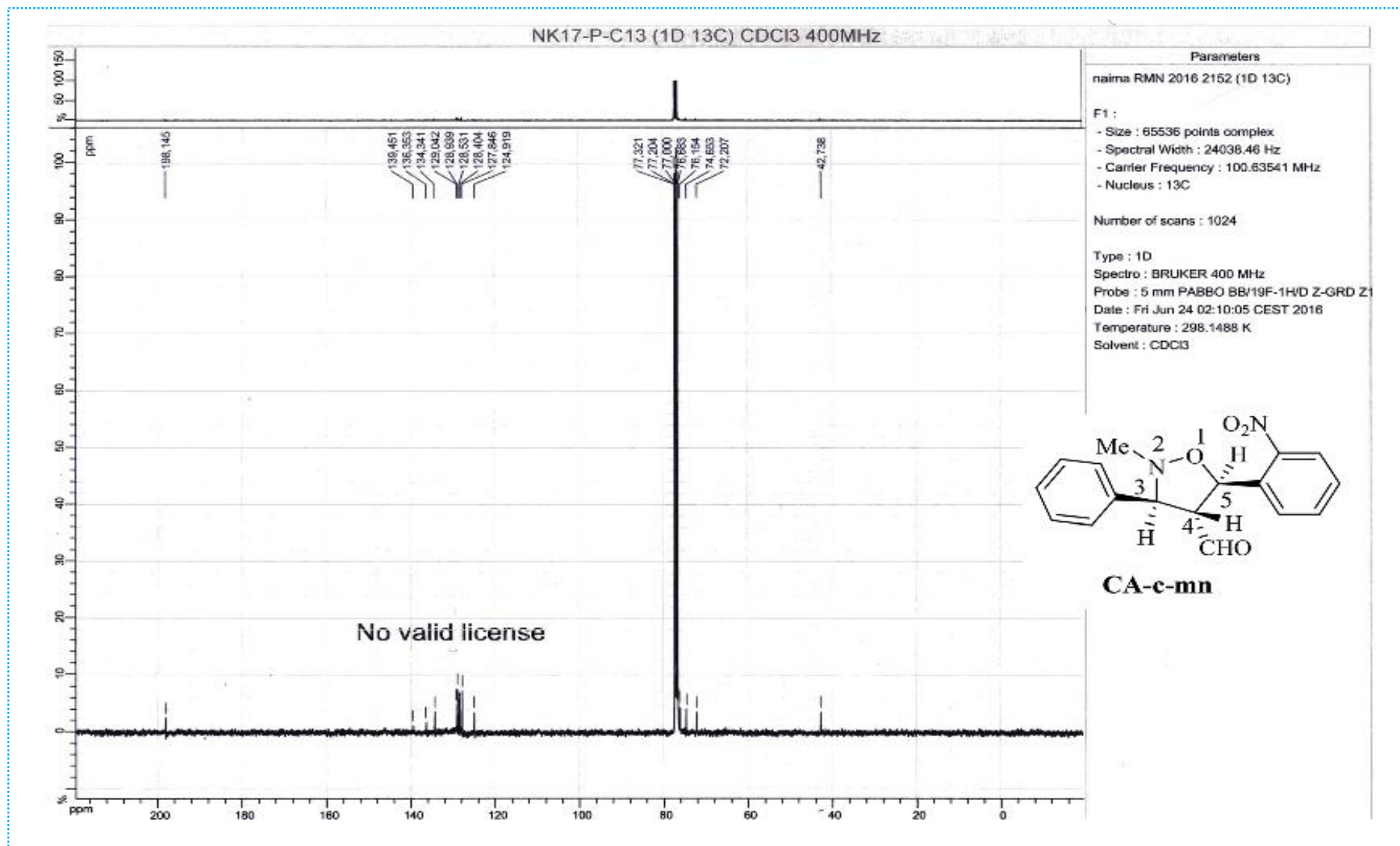
Spectre HRMS du cycloadduit 3b



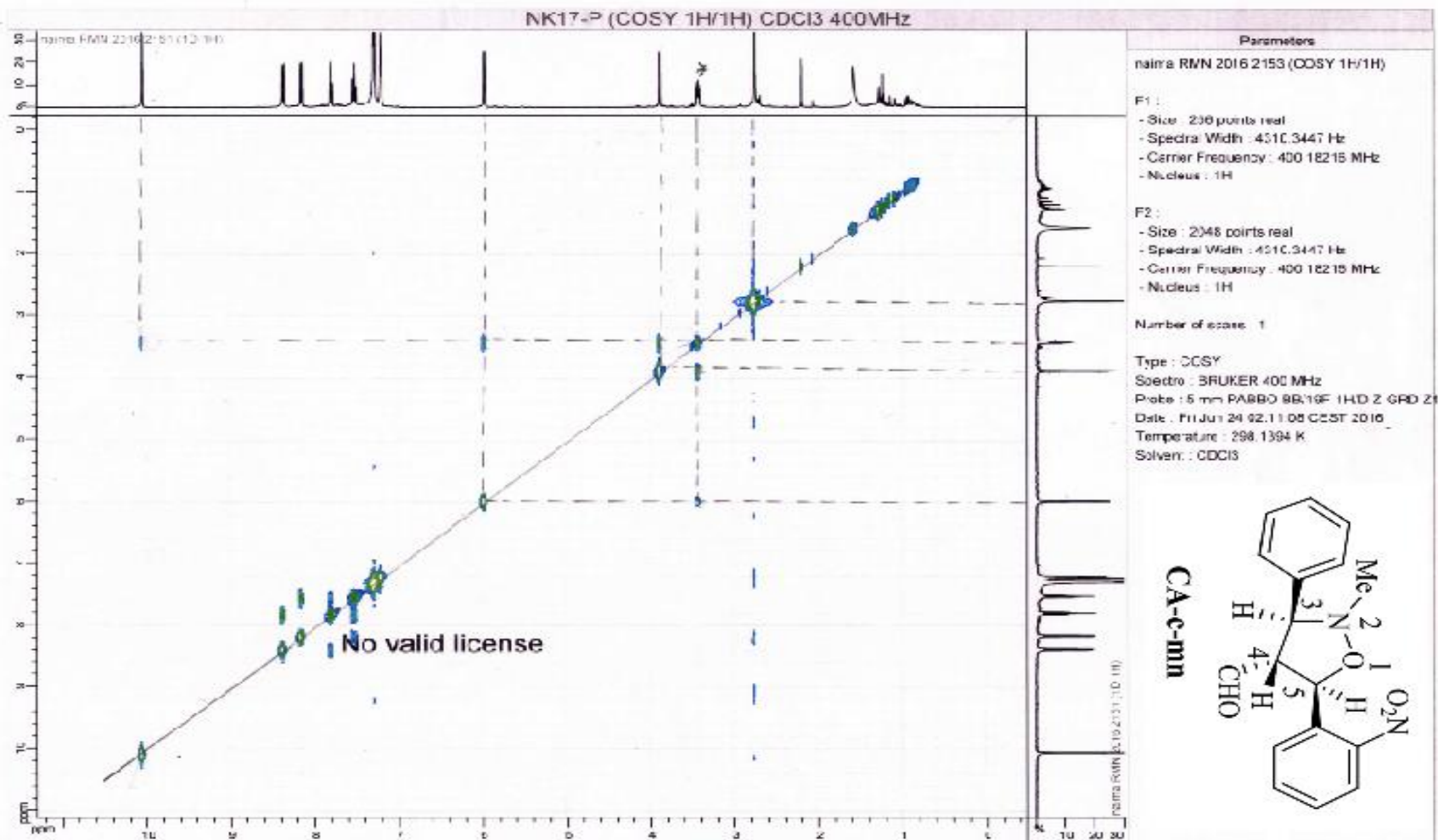
Spectre RMN ¹H des deux régioisomère CA-c-mn et CA-c-mx cycloadduit 3c



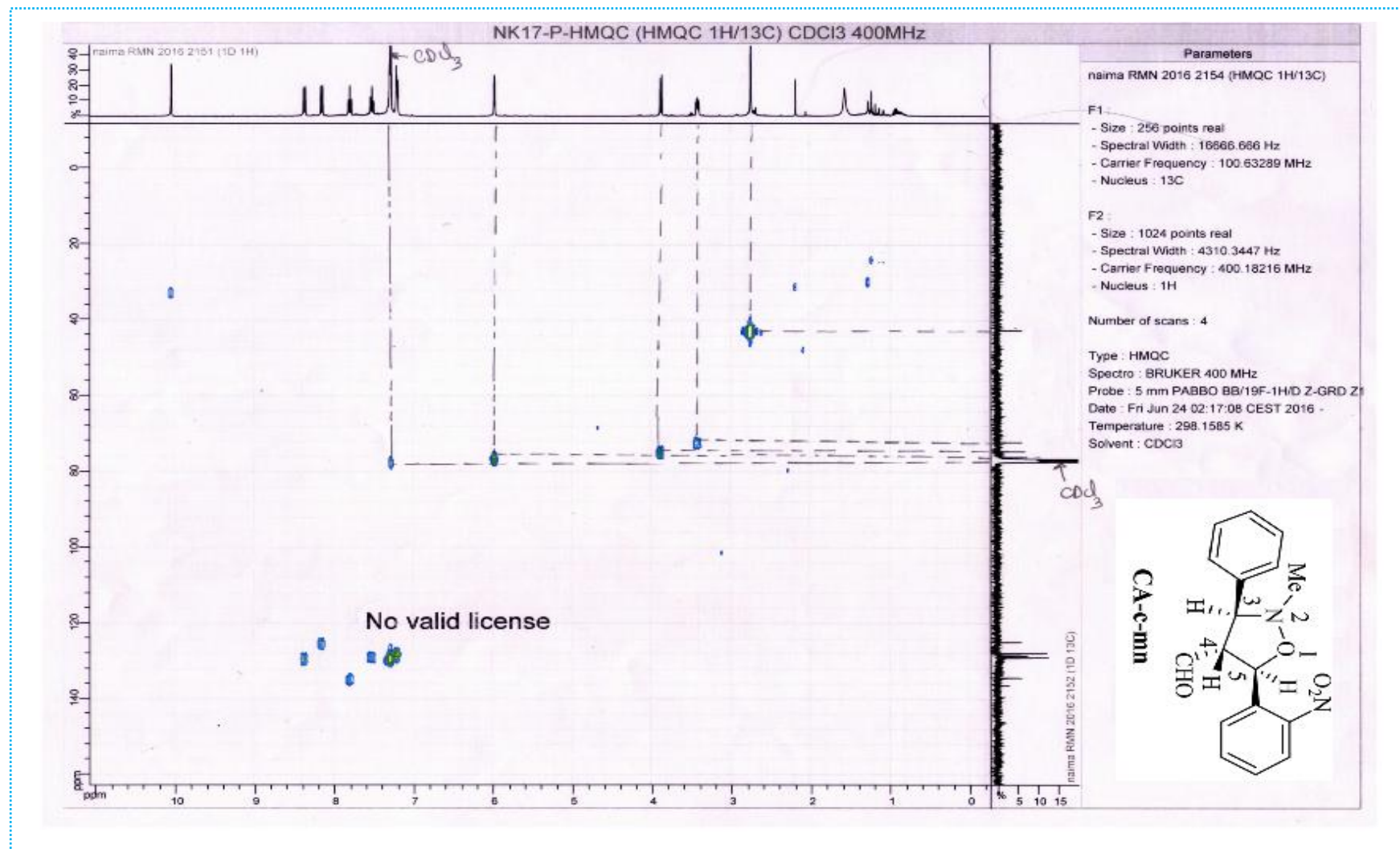
Spectre RMN ¹H du cycloadduit 3c



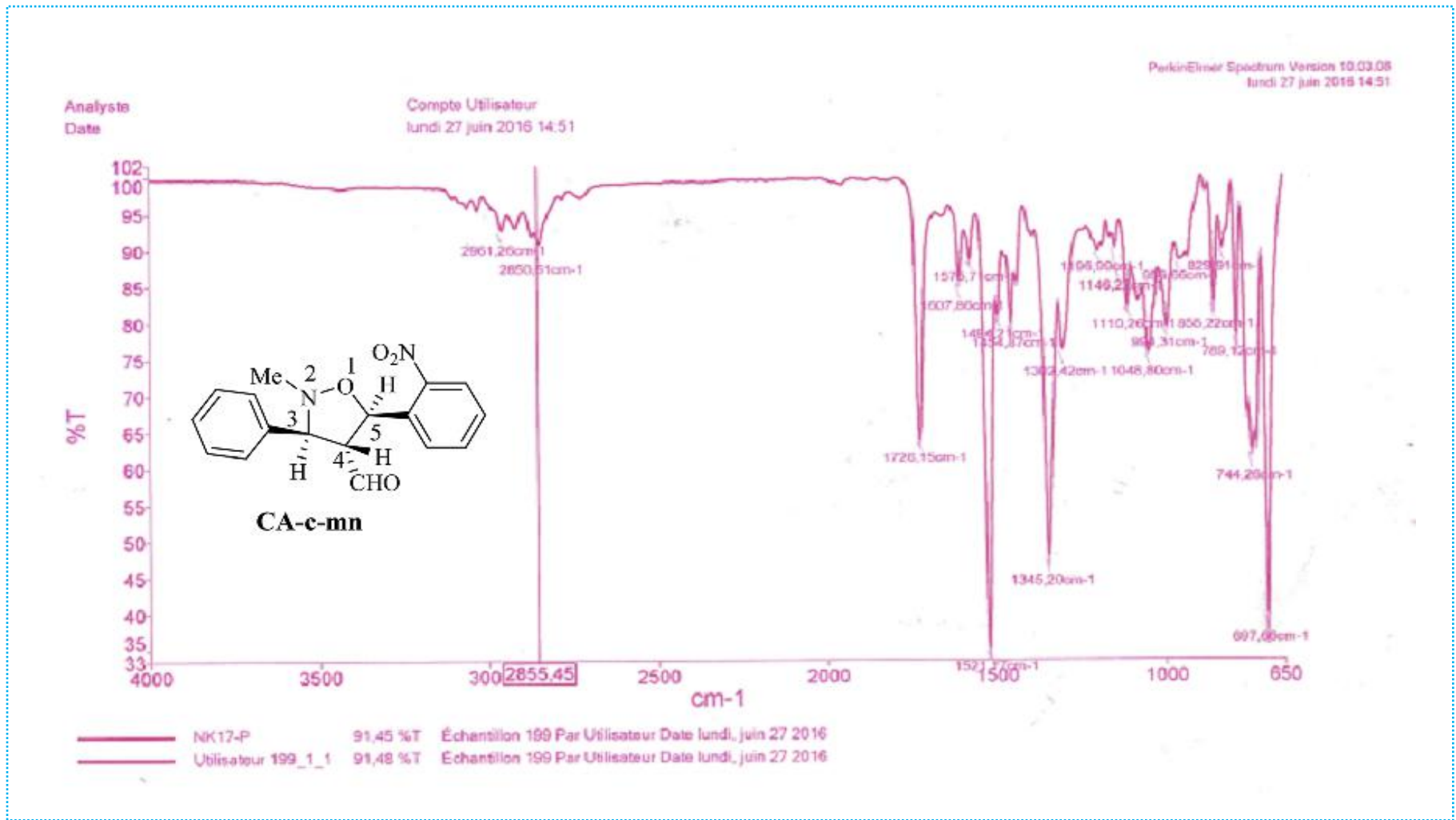
Spectre RMN ¹³C du cycloadduit 3c



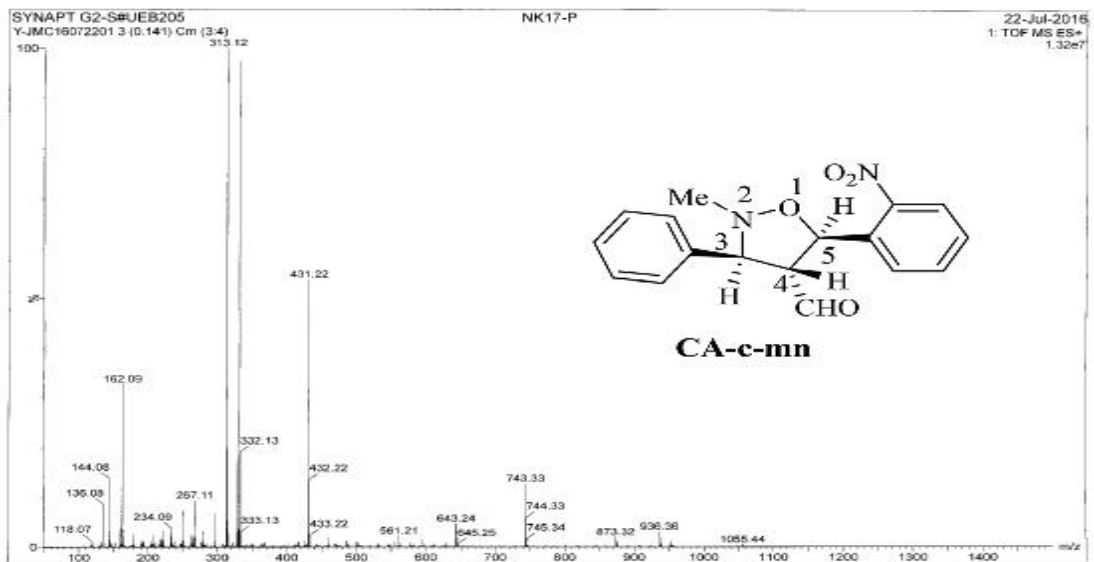
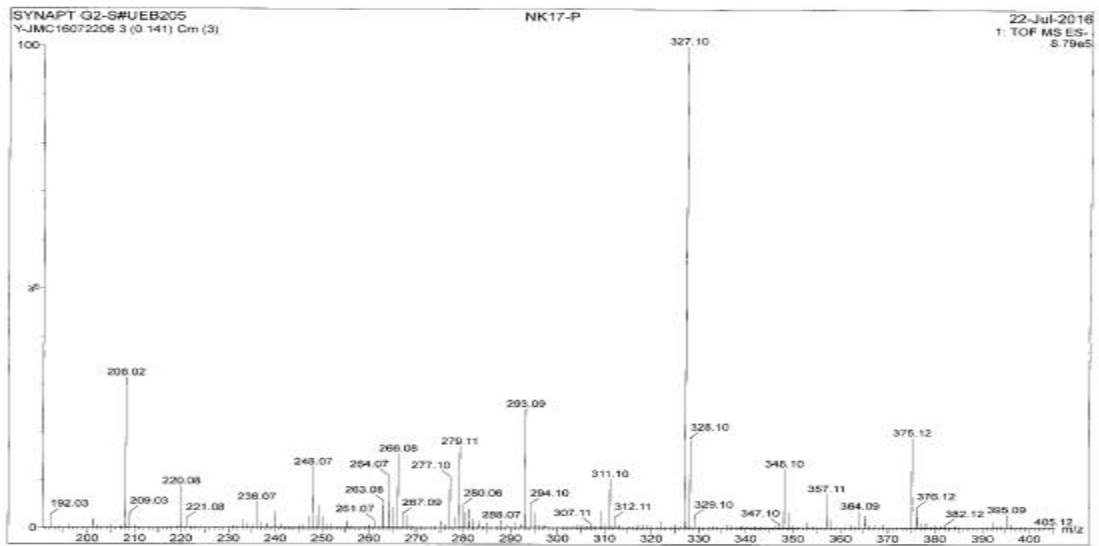
Spectre COSY (^1H - ^1H) du cycloadduit 3c



Spectre HMQC (¹H-¹³C) du cycloadduit 3c



Spectre Infra-rouge du cycloadduit 3c



Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

1166 formula(s) evaluated with 2 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-100 H: 0-150 N: 0-10 O: 0-10

SYNAPT G2-S#UEB205

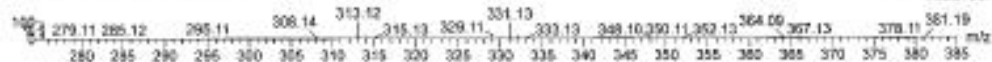
NK17-P

22-Jul-2016

Y-JMC16072201 3 (0.141) Cm (3-4)

1: TOF MS ES+

1.32e+007

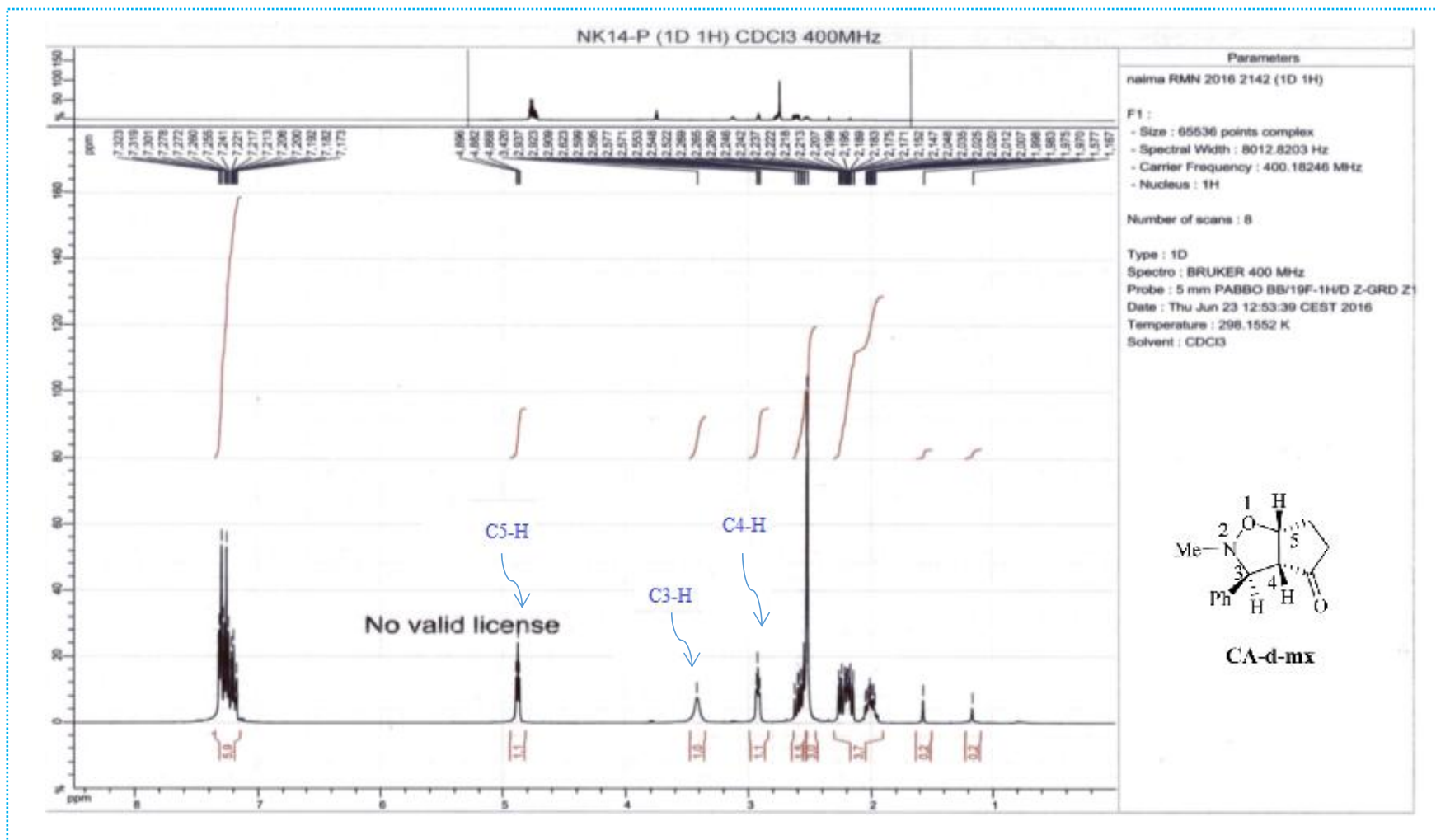


Minimum: -50.0
Maximum: 1.0 10.0 100.0

Mass	Calc. Mass	ΔDa	PPM	DBE	1-FIT	Norm	Conf(R)	Formula
313.1192	313.1188	0.4	1.3	10.5	1929.3	0.006	99.43	C17 H17 N2 O4
	313.1202	-1.0	-3.2	15.5	1934.4	5.173	0.57	C18 H13 N6

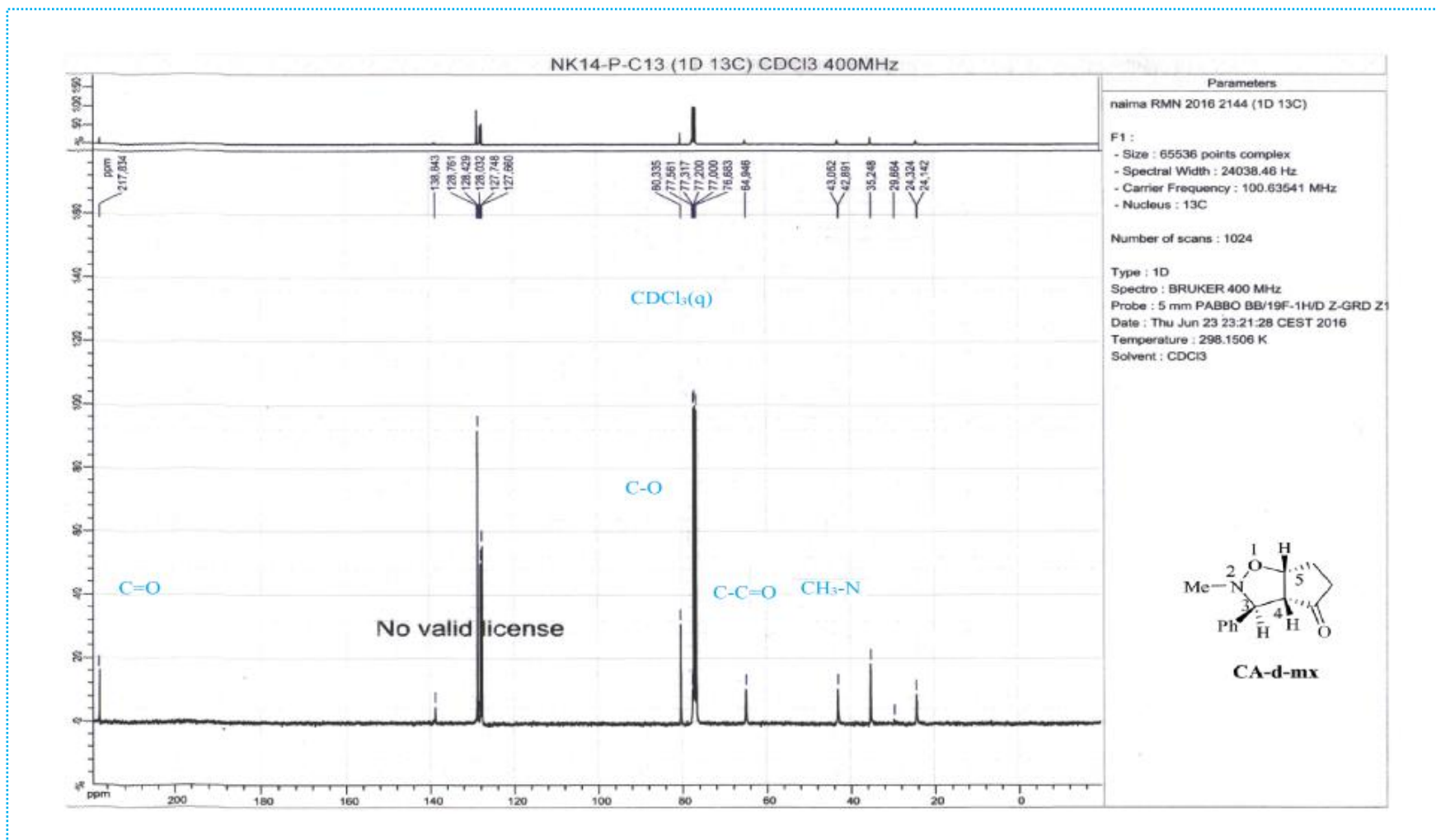
Spectre HRMS du cycloadduit 3c

Annexe



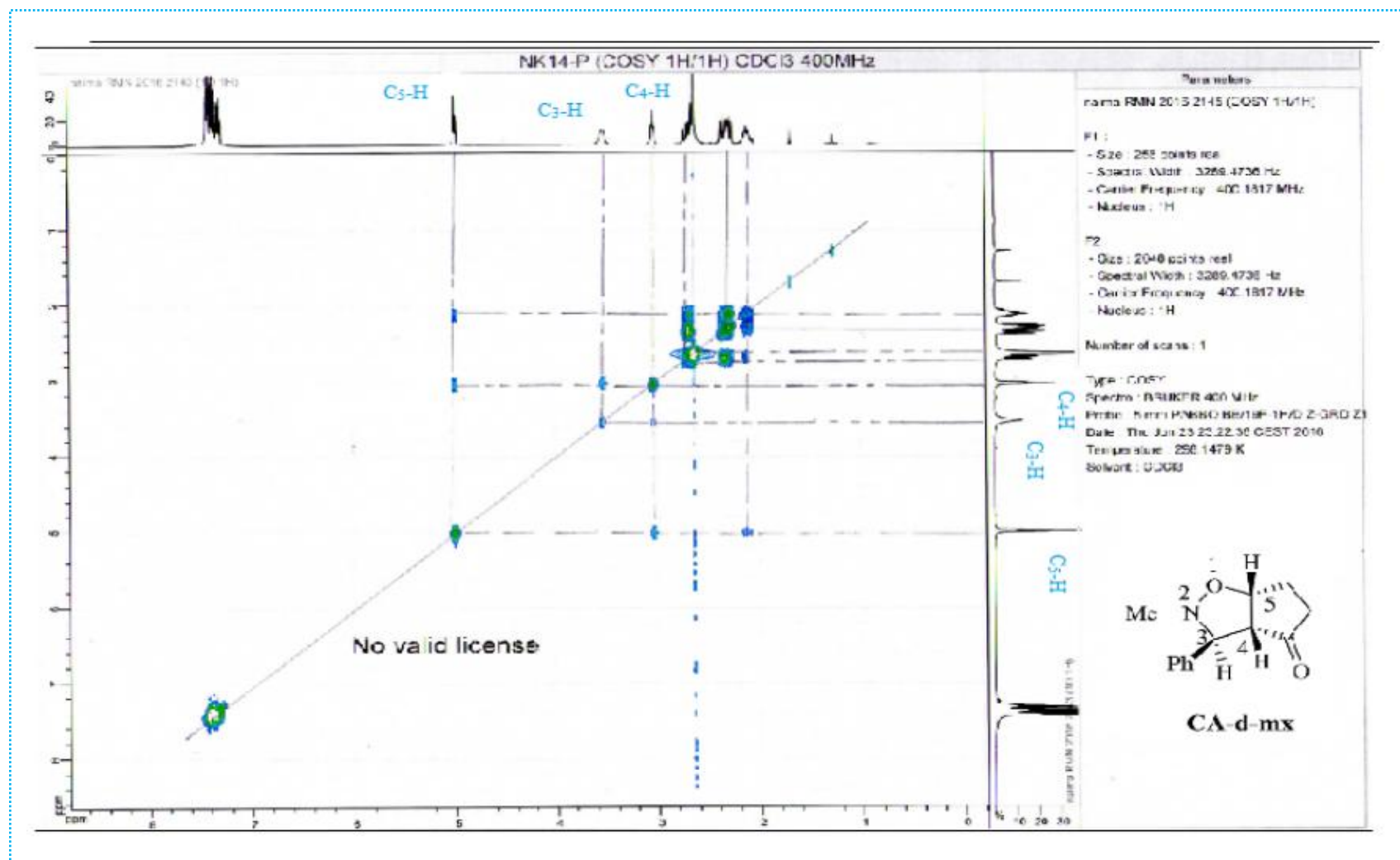
Spectre RMN ¹H du cycloadduit 3d

Annexe



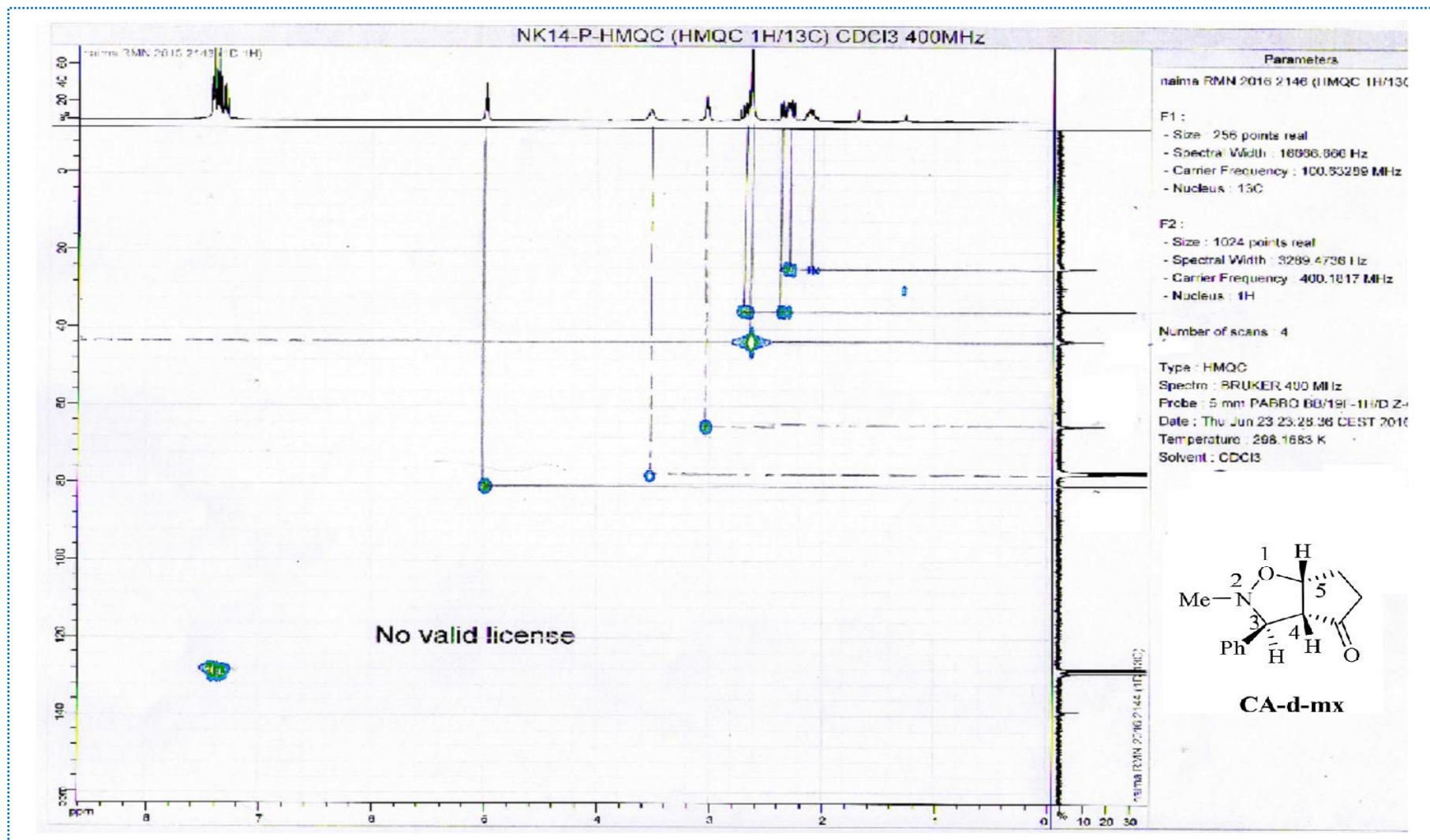
Spectre RMN ¹³C du cycloadduit 3d

Annexe



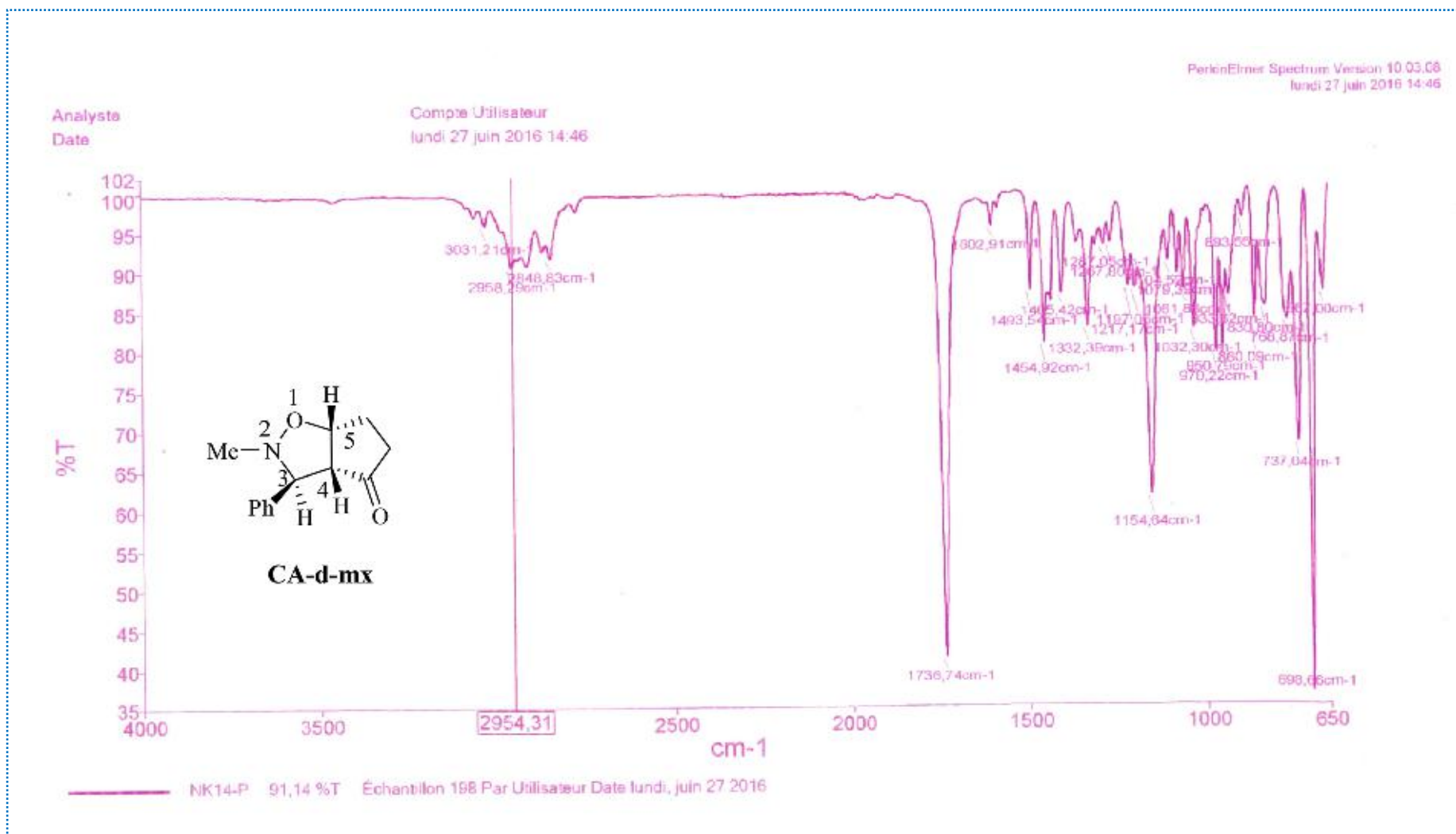
Spectre COSY (¹H-¹H) du cycloadduit 3d

Annexe



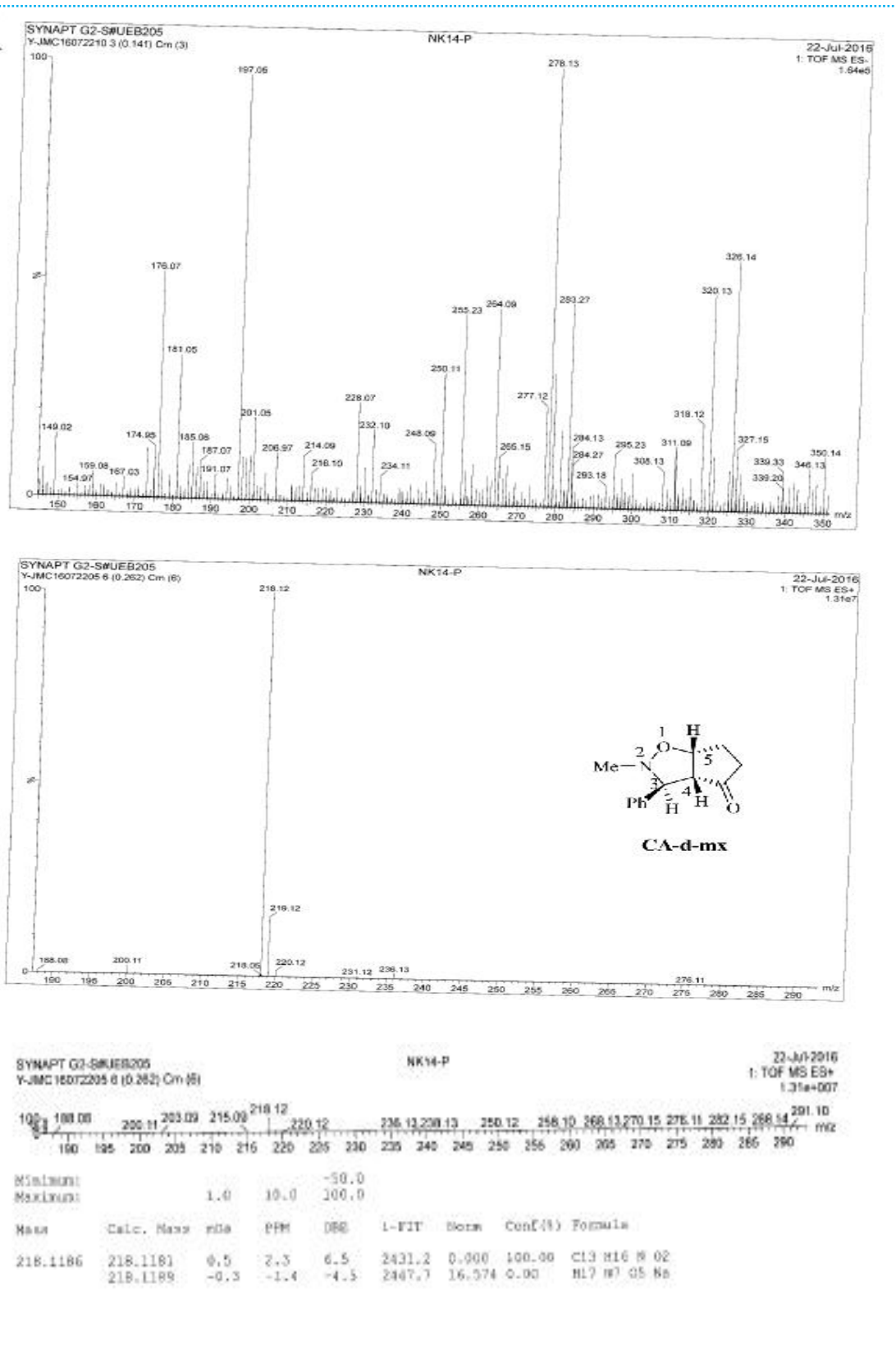
Spectre HMQC(¹H-¹³C) du cycloadduit 3d

Annexe



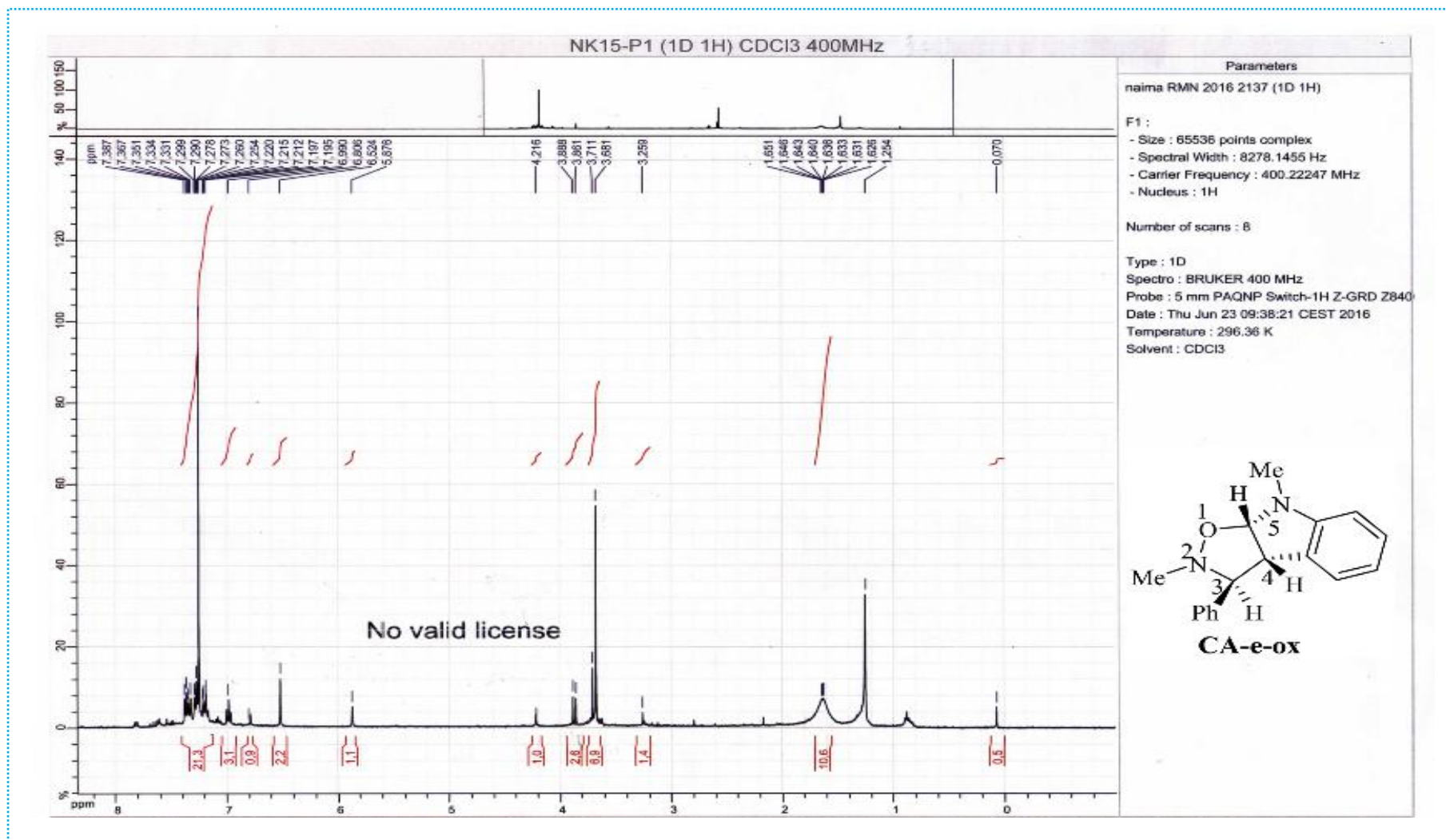
Spectre Infra-rouge du cycloadduit 3d

Annexe



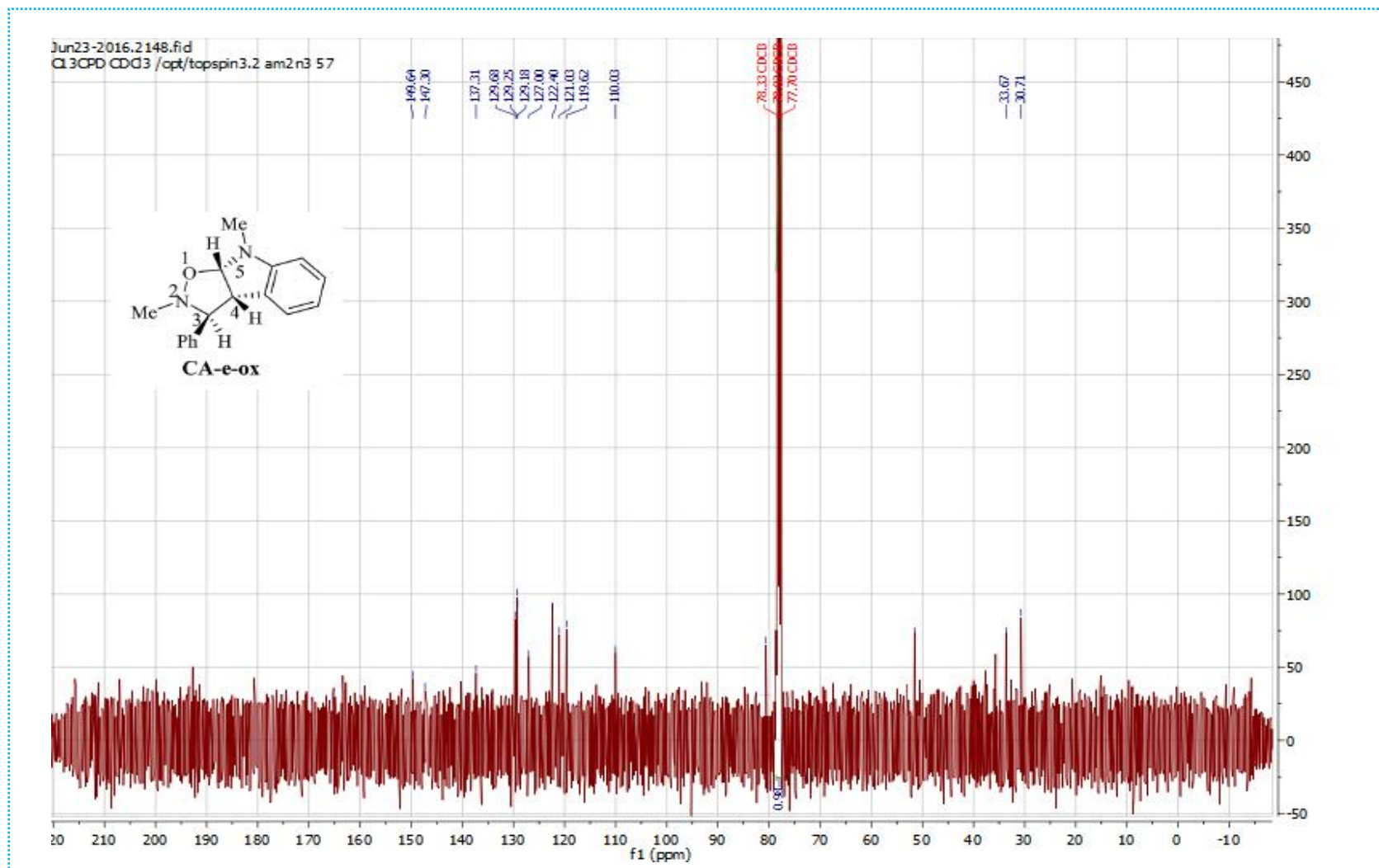
Spectre HRMS du cycloadduit 3d

Annexe



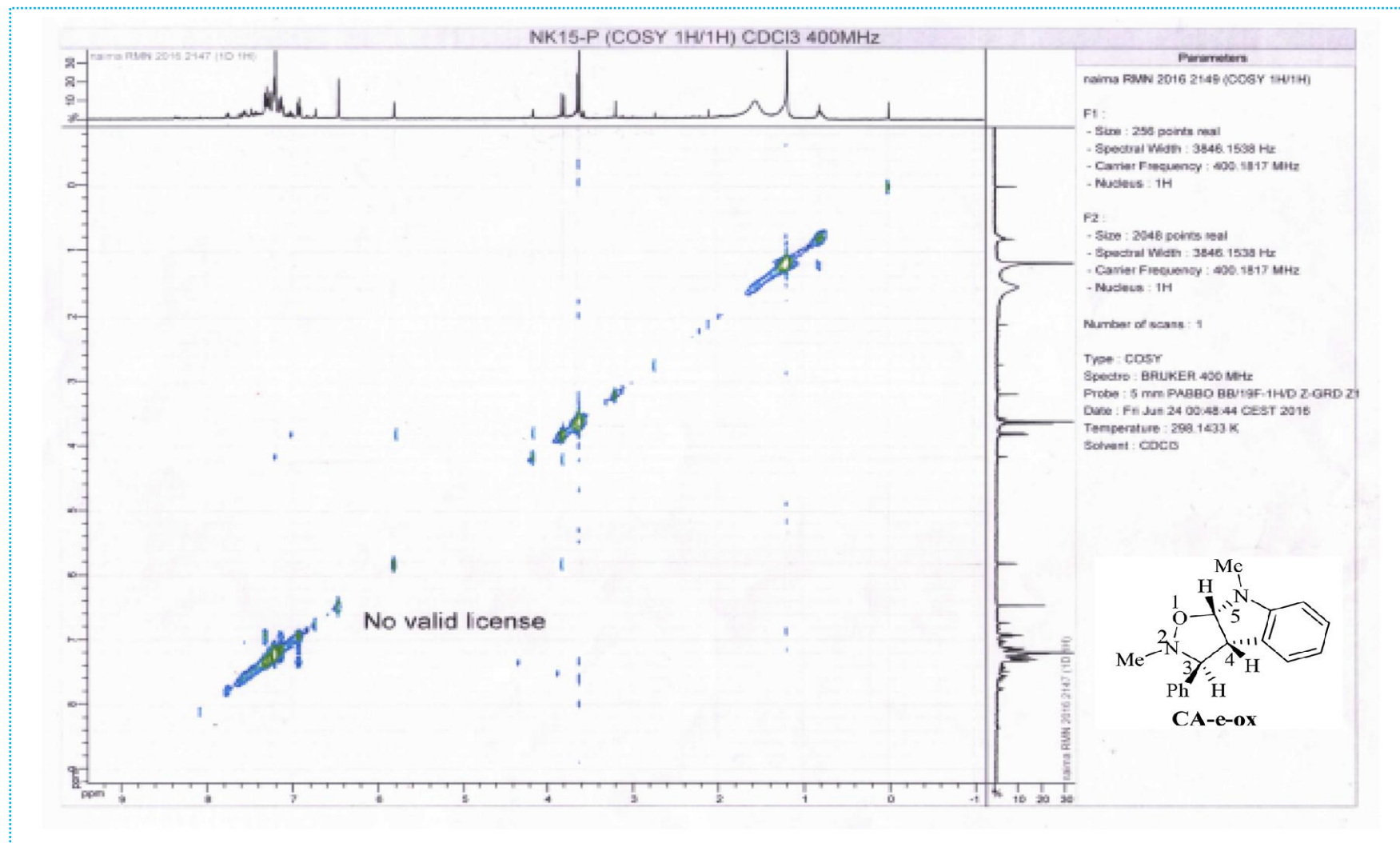
Spectre RMN ¹H du cycloadduit 3e

Annexe



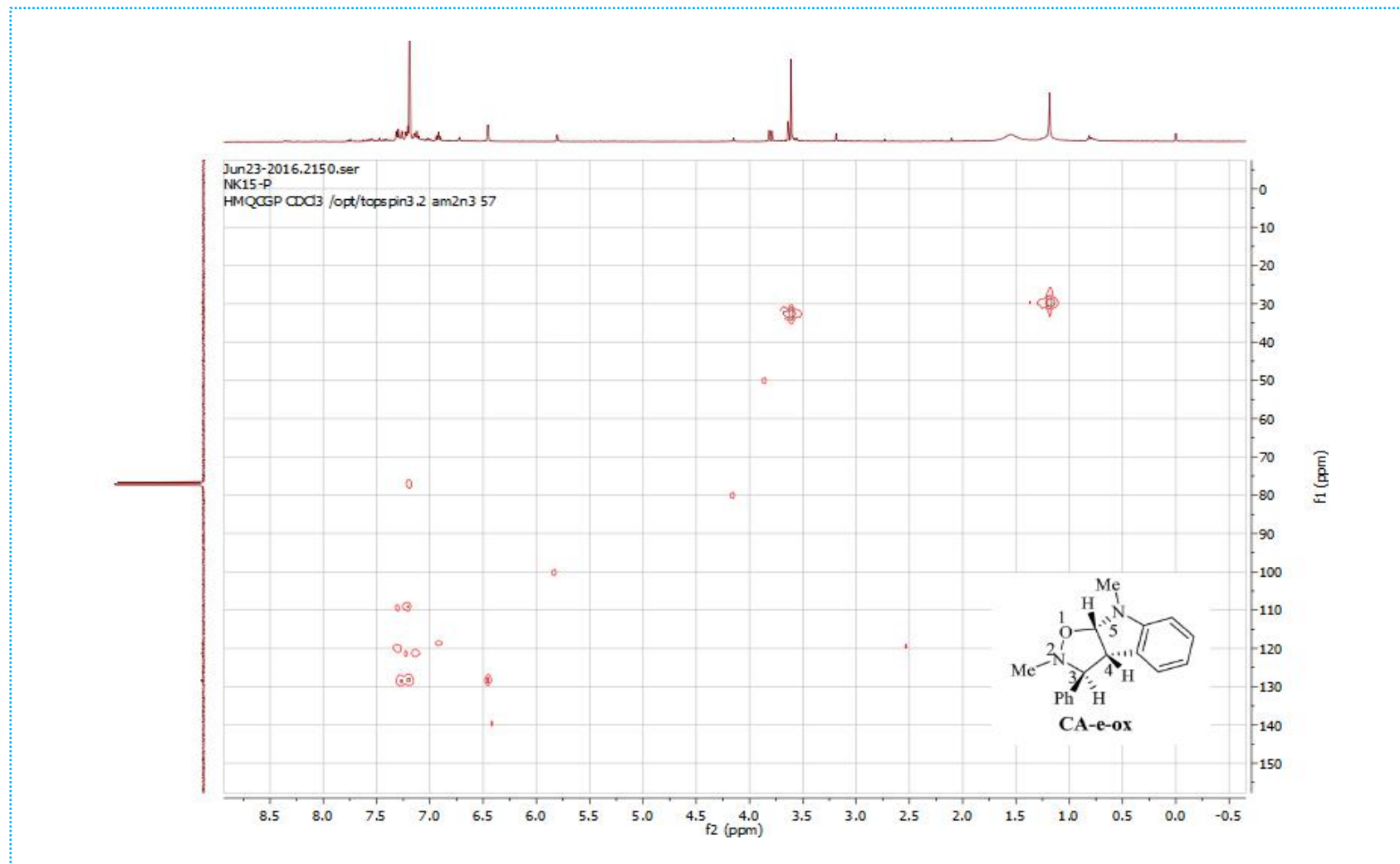
Spectre RMN ¹³C du cycloadduit 3e

Annexe



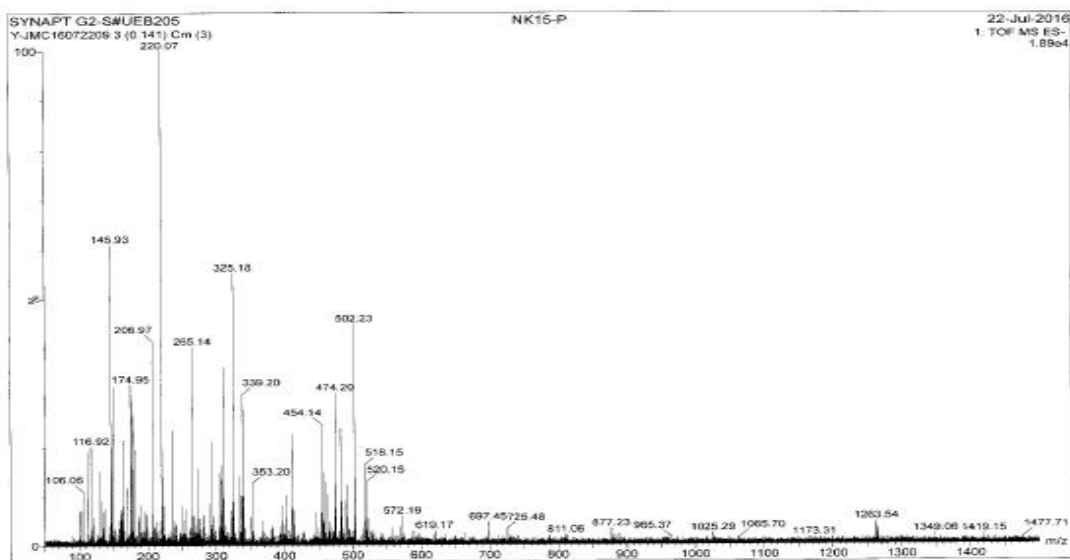
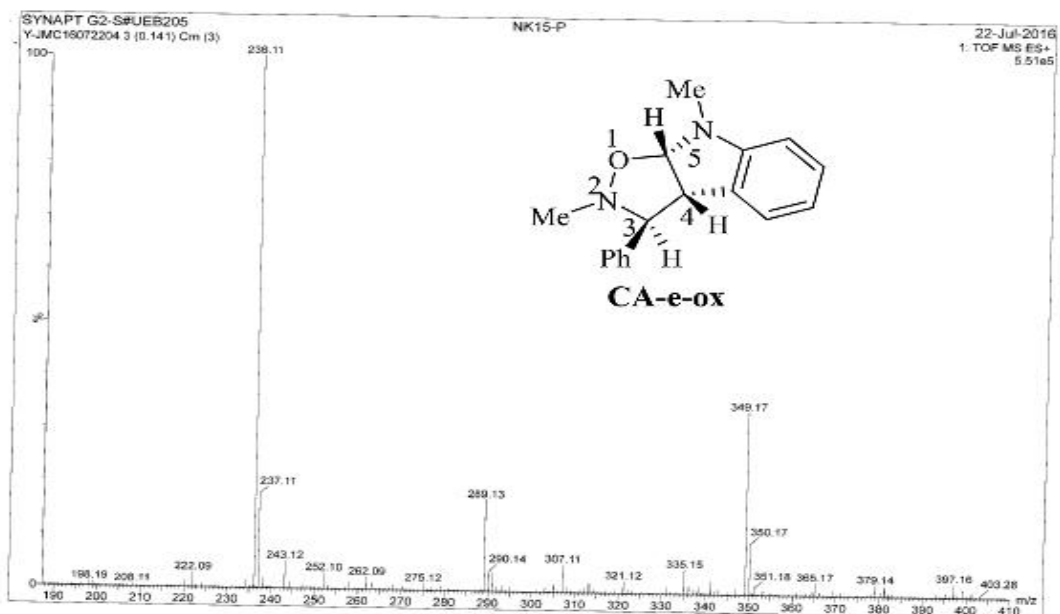
Spectre COSY (^1H - ^1H) du cycloadduit 3e

Annexe



Spectre HMQC (^1H - ^{13}C) du cycloadduit 3e

Annexe

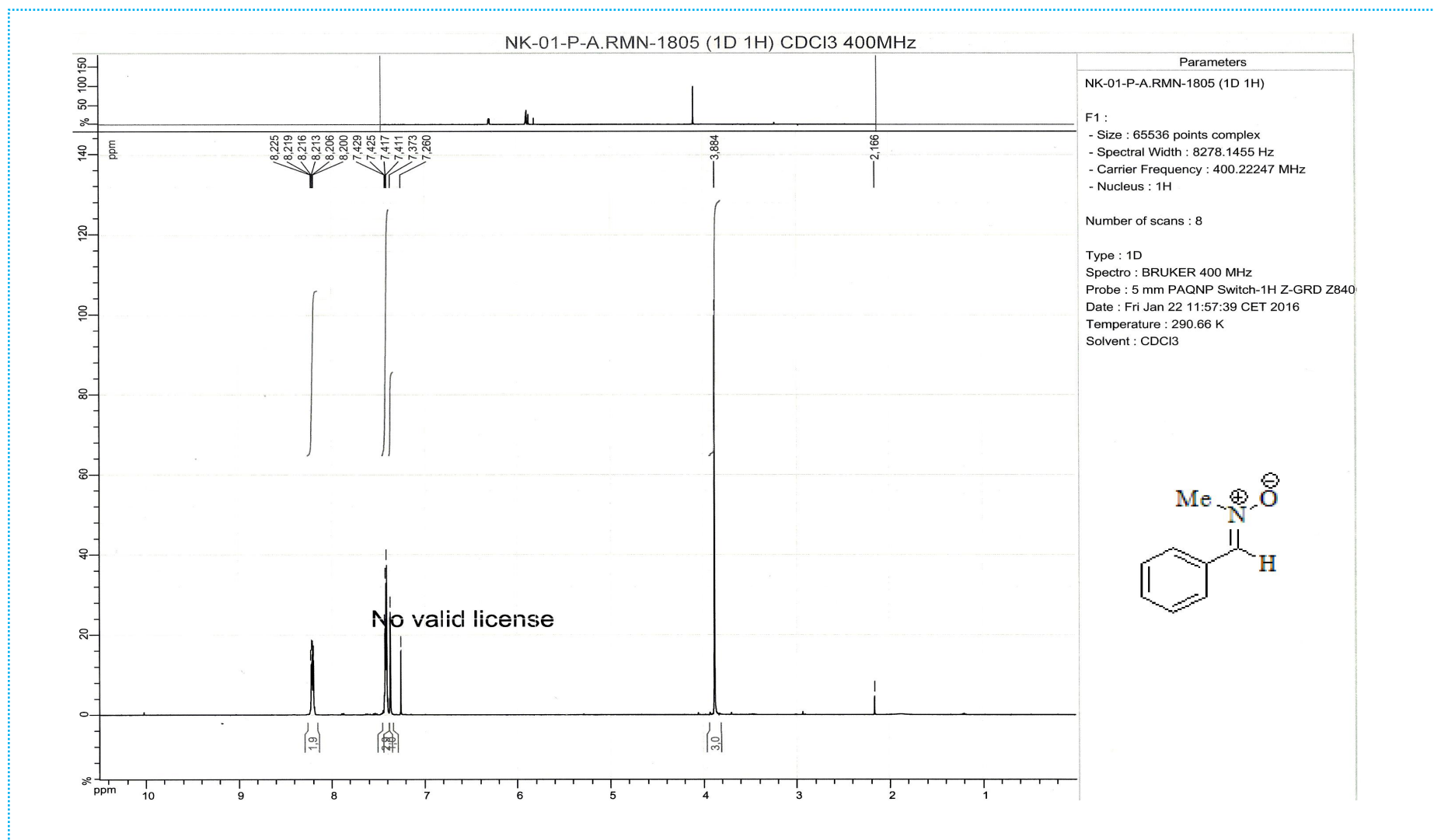


SYNAPT G2-S#UEB205 NK15-P 22-Jul-2016
Y-JMC16072204 3 (0.141) Cm (3) 1: TOF MS ES+ 5.51e+000

Mass	Calc. Mass	ΔDa	ΔPPM	ΔDC	1-FIT	Norm	Conf (%)	Formula
289.1340	289.1341	-0.1	-0.3	12.5	1172.5	0.000	100.00	C19 H17 S2 O
289.1349	289.1349	+0.9	-3.1	1.5	1187.1	14.857	0.00	C6 H18 N6 O3 Na
289.1333	289.1333	0.5	1.7	-3.5	1187.6	15.085	0.00	C5 H22 N4 O6 Na
289.1333	289.1333	0.7	2.4	0.5	1189.3	16.852	0.00	C3 H17 N10 O6

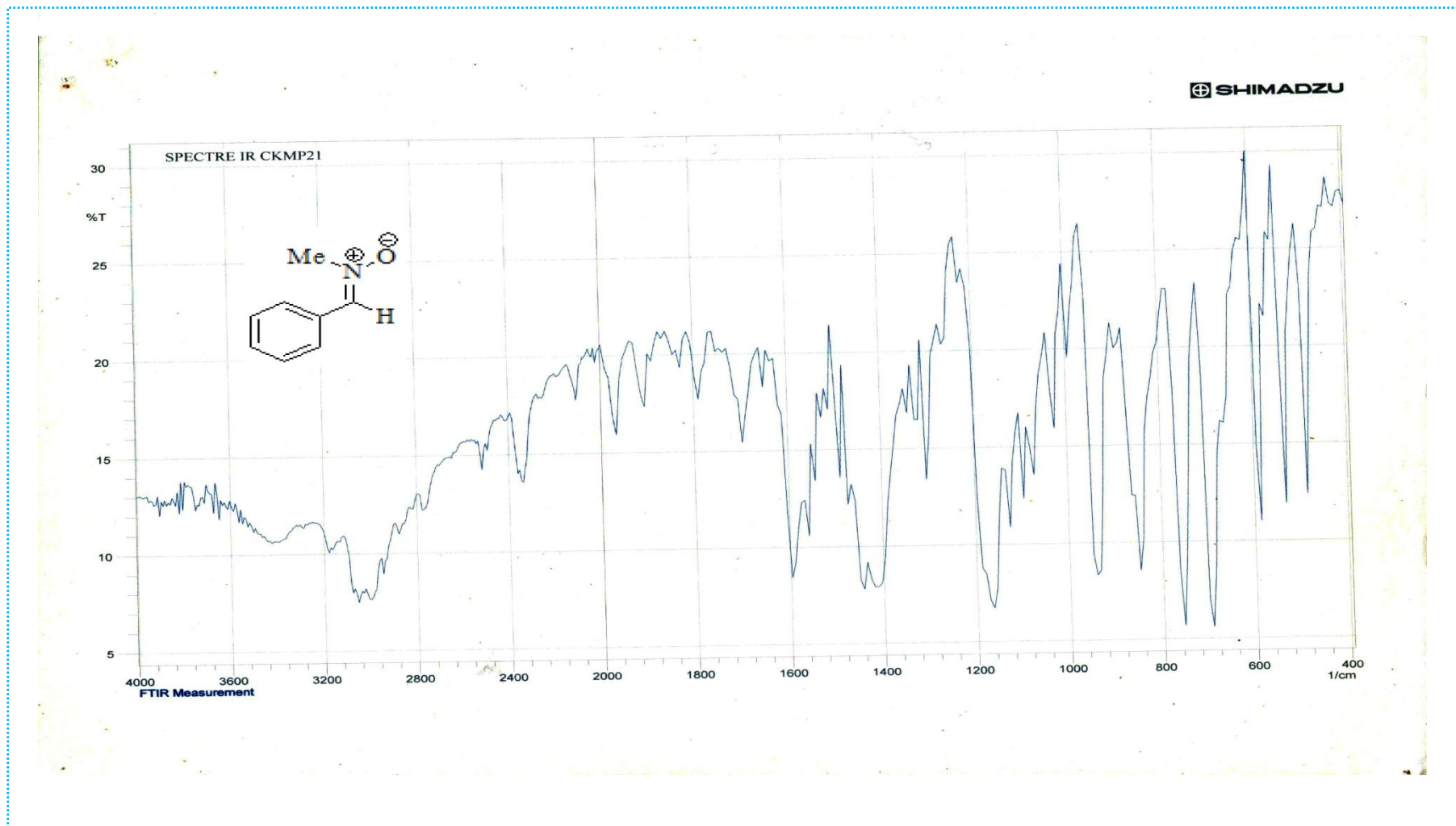
Spectre HRMS du cycloadduit 3e

Annexe



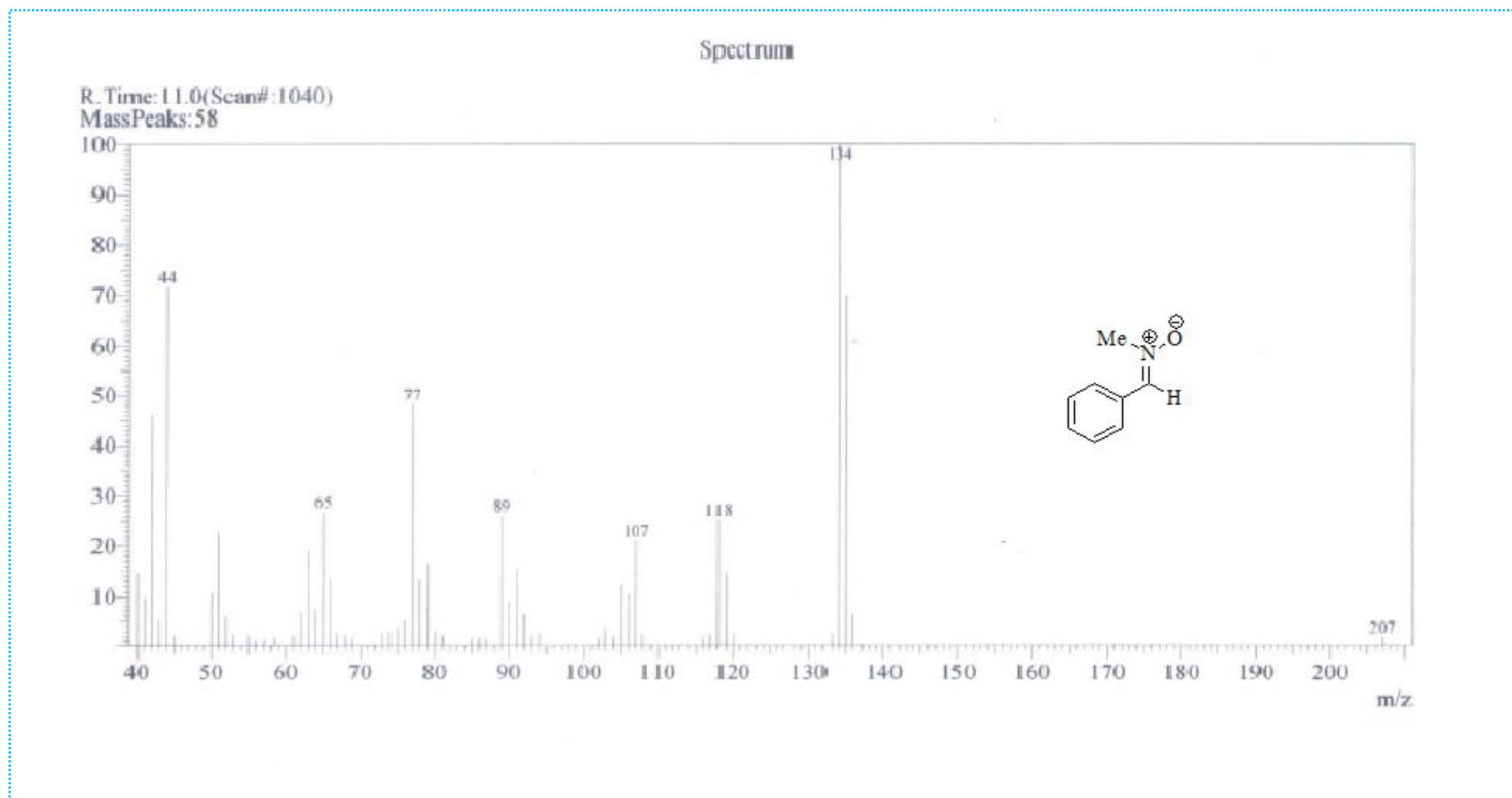
Spectre RMN ¹H de la nitrone 1

Annexe



Spectre Infra-rouge de la nitron 1

Annexe



Spectre de masse de la nitrone 1