

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR (ANNABA)

FACULTÉ DES SCIENCES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ET BIOCATALYSE ORGANIQUE

Mémoire

Présentée pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Ecole Doctorale de Chimie Organique : **Synthèse de Molécules Actives et Matériaux
Organiques**

Synthèse et étude théorique d'une série d'isoxazolidines par réaction de cycloaddition.

Par

Bilal ACHOURI

devant le JURY

Mme BERREDJEM Malika	Présidente	Professeur	Université d'Annaba
M. Abdelhafid DJEROUROU	Rapporteur	Professeur	Université d'Annaba
M. Messaoud LIACHA	Examineur	Professeur	Université d'Annaba
M. Lekhmici KAABOUB	Examineur	Maître de Conférence	Université de Tebessa

Synthèse et étude théorique d'une série
d'isoxazolidines par réaction de cycloaddition.

Bilal ACHOURI

©*date d'édition 18 septembre 2011*

18 septembre 2011

Dédicaces

A mes parents,

Mon frère et mes sœurs.

Je dédie ce travail...

Résumé

Résumé : Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont des méthodes de choix pour l'accès à des hétérocycles à cinq chaînons en chimie organique. Dans ce travail nous avons pu accéder à des isoxazolidines par réaction entre une nitronne et un alcène. La multitude des centres stéréogéniques (trois centre), créés aux cours de la réaction fait de cette réaction, un modèle de choix dans l'étude de la régio et de la stéréosélectivité. Ainsi nous avons pu faire une étude théorique par modélisation moléculaire sur la régiosélectivité de cette reaction. Cette étude nous a permis de confirmer nos résultats expérimentaux et de comprendre le mécanisme de cette réaction.

Mots Clés : Réaction d'addition 1.3-DC, régiosélectivité, isoxazolidines,DFT .

Abstract : The 1,3-dipolar cycloaddition reactions are methods of choice for access to five heterocyclic links in organic chemistry. In this work we able to access isoxazolidines by reaction between a nitronne and an alkene. The multitude of stereogenic centers (three center), created during the reaction to the fact that reaction, a model of choice in the study of regional and stereoselectivity. Thus we were able to study theoretical molecular modeling of the regioselectivity. This study confirmed our experimental results and to understand the mechanism this reaction.

Keywords : Reaction of 1.3-DC, régiosélectivité, isoxazolidines, DFT .

ملخص.

إن تفاعلات الإضافة الحلقية 1.3-ثنائي القطب تدرج من إحدى أفضل الطرق لخلق الحلقات غير المتجانسة الخماسية في الكيمياء العضوية. في هذا العمل قمنا بتخليق بعض ايزوكسازوليدينات عن طريق تفاعل النيترون مع الالكينات. هذه التفاعلات تنتج خليط من المتماكبات الموضعية, والهدف هو دراسة الاختيار الموضعي اعتمادا على طبيعة مستبدلات على الكن. لذا فقد قمنا بدراسة النظرية التي النمذجة الجزيئية على الاختيار الموضعي. سمحت لنا هذه الدراسة لتأكيد النتائج التي توصلنا التجريبية وفهم آلية هذا التفاعل.

الكلمات الدالة. الإضافة الحلقية 1.3-ثنائي القطب, ايزوكسازوليدين , الاختيار الموضعي

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique du département de Chimie à l'Université d'Annaba.

Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur **Abdelhafid DJEROUROU** Professeur à l'Université d'Annaba, qui a accepté de m'encadrer durant mon travail avec une disponibilité permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique et théorique.

Je veux remercier ensuite l'ensemble des membres du Jury :

- Mlle. **Malika BERREDJEM** Professeur à l'Université d'Annaba, qui me fait l'honneur d'accepter la Présidence du Jury de cette thèse.
- Mr. **Messaoud LIACHA** Professeur à l'Université d'Annaba, pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce manuscrit et je suis très honoré de le compter parmi les membres du Jury.
- Mr **Lekhmici KABOUB** Maître de Conférences à l'Université de Tebessa d'avoir accepté de faire partie du Jury.

Mes remerciements vont également à :

Monsieur **Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE** pour son aide précieuse ainsi aux membres de notre Laboratoire et toutes les personnes qui m'ont aidées pour la réalisation de ce travail.

Table des figures

0.1	Formation d'isoxazolidine	2
1.1	Synthèse des isoxazolidines	6
1.2	Rôle de l'effet stérique et électronique lors de la cycloaddition	7
1.3	L'addition (13-DC) et la stéréosélectivité	8
1.4	Effet de l'eau sur la réaction 13-DC	9
1.5	Utilisation des microondes	10
1.6	La réaction de cycloaddition [3+2] avec un vinylaryl	11
1.7	A partir d'hydroxylamine γ - δ insaturée	12
1.8	Réaction de plusieurs réactifs simultanément.	12
1.9	Utilisation de MgBr_2 anhydre en engendrant le complexe magnésien.	13
2.1	Interaction favorable et défavorable	17
2.2	Surface d'énergie potentielle	18
2.3	Réaction de 1,3-DC entre la nitrone simple et le chlorosulfonyl de vinyle.	20
2.4	Réaction de 1,3-DC de la C,N-diphénylnitrone avec le tert-butylvinyl éther.	20
3.1	Réaction de condensation entre un aldéhyde et l'hydrochlorure	23
3.2	libérer l'hydroxylamine	23
3.3	Mécanisme de condensation	23
3.4	La nitrone	24
3.5	Réactants mis en jeu	24
3.6	Réaction entre une nitrone et un alcène	24
3.7	Réaction avec la para-acétoxystyrène	25
3.8	Mécanisme d'attaque	26
3.9	Mécanisme d'attaque conduisant aux régioisomères (5) et (6)	26
3.10	Encombrement stérique du régioisomère (8)	27

3.11 RMH ^1H du Régioisomère 5	28
3.12 RMN ^{13}C du régioisomère (5)	28
3.13 Réaction avec le para-methoxystyrène	29
3.14 Mécanisme d'attaque conduisant au régioisomère (7)	30
3.15 Encombrement stérique du régioisomère (8)	30
3.16 RMN ^1H du régioisomère (6)	31
3.17 spectroscopie RMN ^{13}C	31
4.1 Réactifs de la réaction 1,3-DC	34
4.2 La géométrie optimisée de la nitronne (2a) et de l'alcène (3a)	34
4.3 Réactions 1,3-CD entre la nitronne 2a et l'alcène 3a	35
4.4 Interaction entre les orbitales frontières	36
4.5 Interactions possibles HO/BV entre la nitronne et l'alcène	36
4.6 Structures d'état de transition de la nitronne (2a) et alcène (3a)	38
4.7 Profils énergétiques de la réaction 1,3-DC entre (2a) et (3a)	39
4.8 L'alcène (4a)	40
4.9 La géométrie optimisée de l'alcène (4a)	40
4.10 Les voies possibles de la réaction de 1,3-DC entre (2a) et (4a)	41
4.11 Interaction entre les orbitales frontières HOMO / LUMO du dipôle et dipolarophile	42
4.12 Interactions possibles HO/BV de la 1,3-DC entre (2a) et (4a)	42
4.13 Structures d'état de transitions de 1,3-DC de la nitronne (2a)et alcène (4a)	43
4.14 Profils énergétiques de la réaction de 1,3-DC entre 2a et 4a	44

Liste des tableaux

1.1	La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire étudiée dans l'eau.	9
1.2	Utilisation des microondes en présence de nucléobase.	10
1.3	A partir d'un oxaziridine chirale.	11
4.1	Ecart énergétique entre les deux combinaisons possibles HO/BV.	36
4.2	Coefficients atomiques des OMF de la nitronne et l'alcène.	37
4.3	Les énergies et énergies relatives des réactants , états de transition, et produits.	38
4.4	L'écart énergétique entre les deux combinaisons possibles HO/BV.	41
4.5	Coefficients atomiques des OMF de la nitronne (2a) et l'alcène (4a)	43
4.6	Energies et énergies relatives des réactants, des produits et états de transition	44

Table des matières

<i>I Introduction générale</i>	1
<i>II Partie Bibliographique</i>	4
1. Synthèse des isoxazolidines	5
1.1 A partir d'une nitronne avec un alcène.	5
1.1.1 La Régiosélectivité.	6
1.1.2 La Stéréosélectivité.	7
1.1.3 L'effet du solvant sur la stéréo- et la régio-sélectivité.	9
1.1.4 Utilisation des microondes.	9
1.2 A partir d'un oxaziridine chirale.	10
1.3 A partir d'hydroxylamine γ - δ insaturée	11
1.4 Réaction de plusieurs réactifs simultanément.	12
2. Etude théorique de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	14
2.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).	14
2.2 Méthodes de réactivité chimique.	16
2.2.1 Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO.	16
2.2.2 Théorie de l'état de transition TST	17
<i>III Résultats et discussions</i>	21
3. Préparation des isoxazolidines	22
3.1 Synthèse de C-phényl-N-méthylnitronne.	22
3.2 Synthèse des isoxazolidines	24

3.2.1	Réaction avec la para-acétoxystyrène (3)	25
3.2.2	Réaction avec le para-méthoxystyrène (4).	29
3.3	Conclusion	32
4.	<i>Etude théorique</i>	33
4.1	Application I : la Réaction 1,3-DC entre le C-phényl-N-méthylnitron et le para-acétoxystyrène	34
4.1.1	La géométrie des réactifs.	34
4.1.2	La régiosélectivité <i>ortho/méta</i>	35
4.1.3	Analyse des orbitales moléculaires frontières	35
4.1.4	Utilisation La théorie de l'état de transition et le calcul des barrières d'activation	37
4.2	Application II :La Réaction 1,3-DC entre le C-phényl-N-méthylnitron et le para-méthoxystyrène	39
4.2.1	La géométrie des réactifs.	40
4.2.2	La régiosélectivité <i>ortho/méta</i>	40
4.2.3	Analyse des orbitales moléculaires frontières.	41
4.2.4	Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activations.	43
4.3	Conclusion :	45
IV	<i>Partie expérimentale</i>	46
5.	<i>Techniques Générales</i>	47
5.1	Spectroscopie	47
5.2	Chromatographie	48
5.3	Solvants et réactifs	48
5.4	Modélisation moléculaire	48
5.4.1	Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation	48
5.5	Modes opératoires	49
5.5.1	Synthèse de la nitron	49
5.5.2	synthèse des isoxazolidines par réaction 1,3-DC.	50
V	<i>Conclusion générale</i>	52
	<i>Bibliographie</i>	55
	<i>Index</i>	61
	<i>Annexes</i>	65

But du travail

C^E Travail s'inscrit dans la cadre de la préparation du diplôme de Magister de l'Ecole Doctorale en Chimie Organique(EDCO) : Synthèse de Molécules Actives et Matériaux Organiques », où l'impénétrant est sensé mené un travail d'initiation à la recherche en Chimie Organique d'une durée égale à deux semestres où il pourra principalement :

1. Intégrer un Laboratoire et une équipe de recherche.
2. Mener un travail de recherche permettant au post graduant de se familiariser avec les techniques de la synthèse organique.
3. Rédiger un mémoire ou seront rassemblés :
 - (a) Une recherche bibliographique succincte sur le sujet.
 - (b) Les techniques employées et les résultats obtenus.
 - (c) Une partie expérimentale rassemblant les spectres et leurs descriptions.

Dans notre cas nous avons choisi un thème en rapport avec les sujets développés par notre groupe et piloté principalement par le Dr KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek, relatif à la synthèse d'isoxazolidines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Le travail consistera à la synthèse de quelques composés et à une étude théorique par modélisation moléculaire pour conforter nos résultats.

Abréviations

Ac	Acyle
AM1	Austin Model 1
Ar	Aryle
Arom	Aromatique
Bn	Benzyle
BV	Basse Vacante
1,3-DC	1,3-Cycloaddition Dipolaire
DEI	Demande Electronique Inverse
DEN	Demande Electronique Normale
DFT	Density Fonctionnel Theory
Et	Ethyle
HF	Hartree-Fock
HO	Haute Occupée
IR	Infra Rouge
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
Me	Méthyle
OMF	Orbitales Moléculaires Frontières
RMN	Résonance Magnétique et Nucléaire
STO	Slater Type Orbital
TST	Transition State Theory

Première PARTIE

Introduction générale

Introduction générale

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) sont des méthodes de choix pour l'accès à des hétérocycles à cinq chaînons en chimie organique [Lwowski \(1984\)](#) et [Torsell \(1998\)](#). La cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones avec les alcènes est parmi les voies les plus utilisées dans ce domaine à cause de la facile accessibilité aux nitrones et la multitude de centres stéréogéniques (plus de trois) créés lors de la formation de l'hétérocycle. C'est une réaction très utilisée pour la synthèse de produits naturels et de produits d'intérêts biologiques : comme les isoxazolidines qui possèdent une activité antimicrobienne [Sadashiva et al. \(2004\)](#) et [Kumar et al. \(2003\)](#) et d'inhibition d'enzymes [Vallance et al. \(2005\)](#) et [Ding et al. \(2004\)](#). Elles sont ainsi utilisées comme analogues de nucléosides - qui ont montré une activité antivirale potentielle- où un cycle furane est remplacé par un système isoxazolidinique [Procopio et al. \(2005\)](#) et [Chiacchio et al. \(2004\)](#). Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons saturés, dont les hétéroatomes : l'oxygène et l'azote sont adjacents (Figure 0.1) .

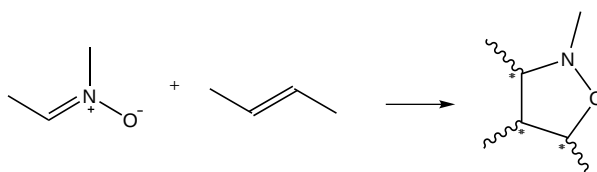


Fig. 0.1: Formation d'isoxazolidine

Ce mémoire comprend trois parties :

La première partie est consacrée à une étude bibliographique où nous avons rassemblé les principaux travaux dans le domaine qui nous concerne. Cette partie est divisée en deux chapitres.

- Le premier est consacré aux cycloadditions 1,3-dipolaire et plus particulièrement à l'addition des nitrones sur les alcènes.
- Le deuxième chapitre est relatif à l'étude théorique de la réactivité par la modélisation moléculaire (DFT ,TS , FMO).

La deuxième partie est consacrée aux résultats obtenus lors de nos expériences pratiques. Elle est divisée en deux chapitres :

- Le premier est consacré aux différents produits synthétisés, les méthodes employées et les techniques spectroscopiques utilisées pour la caractérisation de ces produits avec les commentaires nécessaires.
- Le deuxième chapitre en complément du premier est consacré à l'étude de la réactivité par la modélisation moléculaire. Ce chapitre vient conforter les résultats obtenus et les analyses spectroscopiques effectuées. Notamment ceux relatifs à la régiosélectivité .

Dans la troisième partie dite expérimentale sont rassemblés :

- Une description des spectres des produits obtenus, les techniques utilisées, les spectres etc.

Enfin une partie consacrée aux références bibliographiques suivie d'une annexe clôture ce mémoire.

.

Deuxième PARTIE

Partie Bibliographique

Synthèse des isoxazolidines

Introduction.

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons saturés. Ce sont des intermédiaires synthétiques très importants pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels et de molécules à intérêt biologique, en particulier les alcaloïdes, les aminoacides, les amino-sucres et les β -lactames [Tufariello \(1979\)](#) , [Balasubramanian \(1985\)](#) et [Frederickson et al. \(1997\)](#). Il y a un intérêt de plus en plus croissant dans la synthèse d'analogues nucléosides et leur incorporation dans les séquences ADN. Dans cette partie, nous nous citerons plus particulièrement les synthèses les plus récentes des isoxazolidines.

1.1 A partir d'une nitrone avec un alcène.

La cycloaddition dipolaire d'alcènes simples avec les nitrones a été très étudiée. Les réactions de cycloaddition 1,3 -dipolaire (1,3-DC) des nitrones les plus communes sont celles avec les alcènes donnant des isoxazolidines. Les travaux de [Smith \(1938\)](#) , [Hamer and Macaluso \(1964\)](#), [Tufariello \(1979\)](#) et [Confalone and Huie. \(1988\)](#) en sont une bonne illustration. Le cycloadduit isoxazolidinique ainsi formé contient trois centres chiraux (Figure [1.1](#)) permettant à une multitude d'investigations aussi bien sur la régiosélectivité que sur la stéréosélectivité.

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

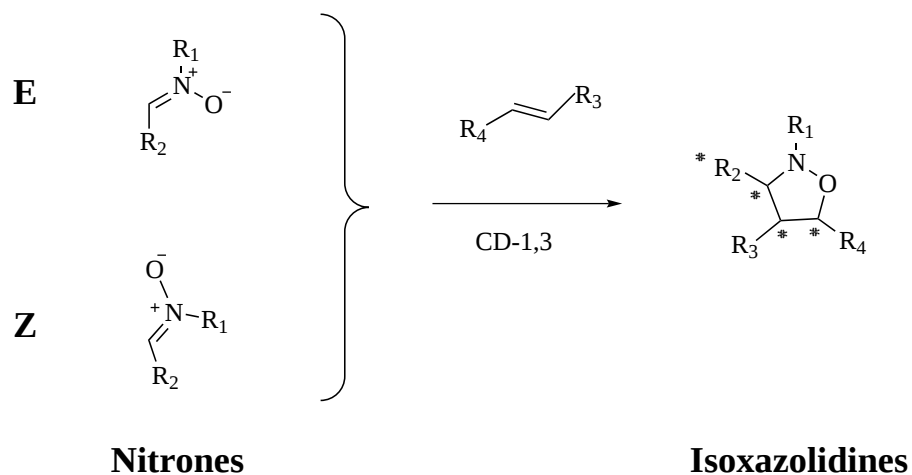


Fig. 1.1: Synthèse des isoxazolidines

1.1.1 La Régiosélectivité.

Pour la cycloaddition des alcènes monosubstitués électro-enrichis (éthers/esters vinyliques) ou neutres (alcènes simples), la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques. Pour la cycloaddition des alcènes monosubstitués électro-appauvris, la situation est plus compliquée car les effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique reste déterminant et joue un rôle primordiale.

Ainsi [Inouye et al. \(1980\)](#) a montré que lors de la cycloaddition entre l'acrylate de méthyle et la nitron ester (**a**), les adduits 5-substitués (**b1**) dont la formation est électroniquement défavorisée sont formés exclusivement. Les travaux de [Ali et al. \(1988\)](#) ont aussi démontrés que l'on obtient le même cycloadduit si une nitron à faible effet stérique comme le 3,4- dihydro-2H-pyrrole N-oxyde b2 est utilisé vis-à-vis du même dipolarophile

La formation des adduits 4- substitués (**b3**) reste minoritaire bien que favorisée par effet électronique (Figure 1.2).

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

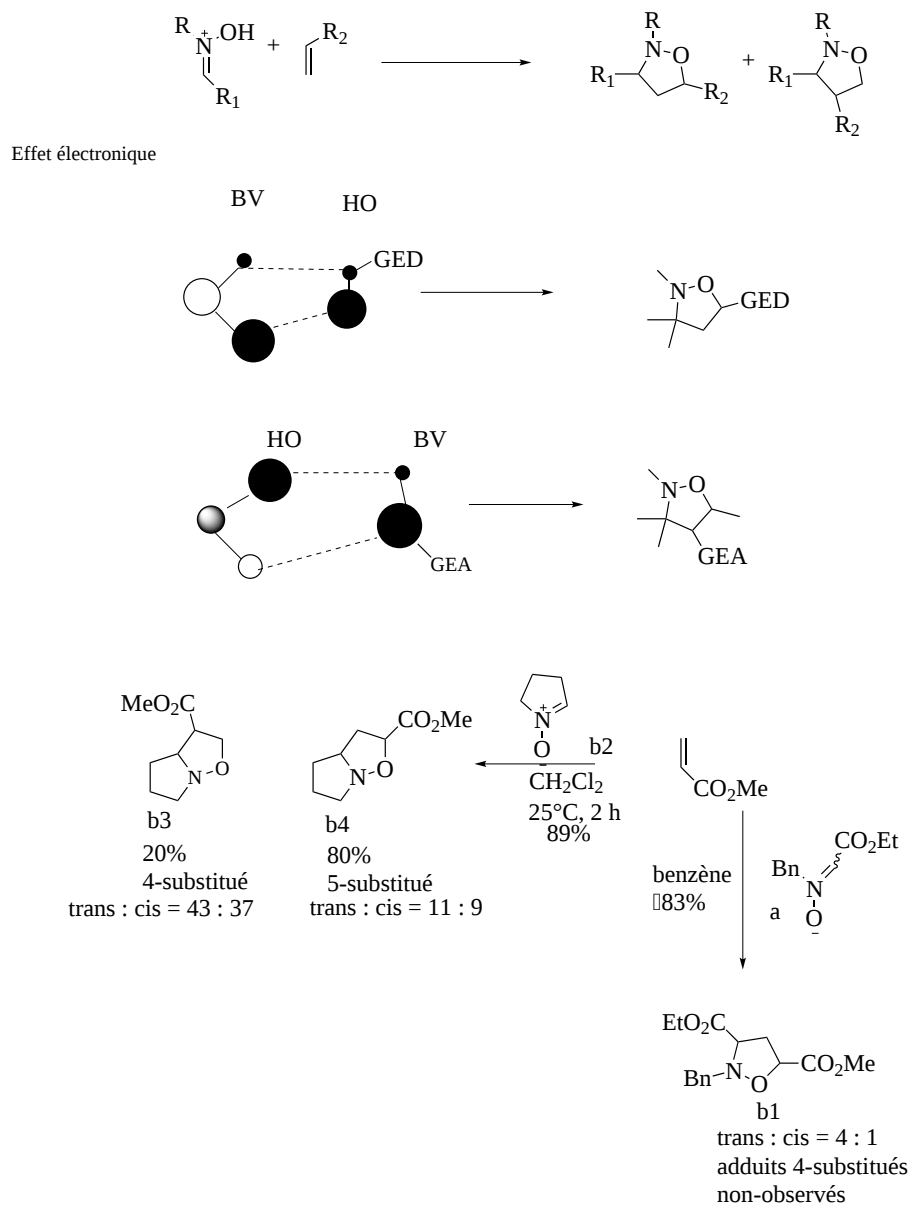


Fig. 1.2: Rôle de l'effet stérique et électronique lors de la cycloaddition

1.1.2 La Stéréosélectivité.

Généralement, la cycloaddition entre une nitronie et un alcène non substitué peut conduire aux quatre stéréoisomères possibles avec la création de deux centres stéréogènes (Figure 1.3). Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition :

les stéréosélectivités *endo/exo* et *faciale α/β* . Si la nitronie existe dans un équilibre configurationnel entre deux

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

isomères *Z* et *E*, alors on double le nombre de stéréoisomères .

l'adduit *trans-B* peut être par exemple issu d'une approche *endo* par la face α de la nitronne *Z* ou d'une approche *exo* par la face β de la nitronne *E*.

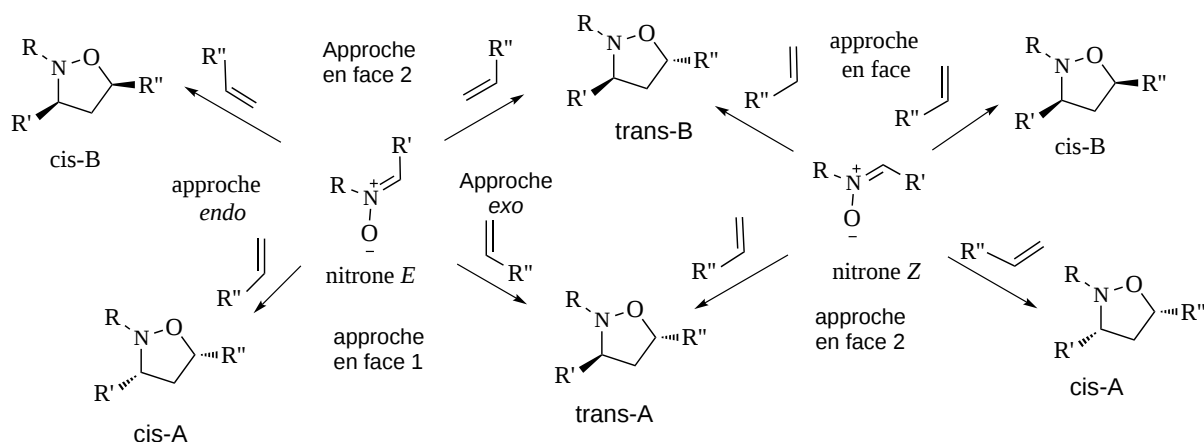


Fig. 1.3: L'addition (13-DC) et la stéréosélectivité

Stéréosélectivité faciale : *endo*/ *exo*.

En cycloaddition de Diels-Alder Diels-Alder, l'approche *endo* est généralement privilégiée par des interactions orbitales secondaires favorables. De manière sensiblement différente ; pour [Gothelf and Jörgensen \(1998\)](#) ces interactions sont moins importantes en cycloaddition 1,3-dipolaire et la stabilisation de l'approche *endo* est faible. La sélectivité *endo*/*exo* est donc contrôlée essentiellement par les substrats ou par un éventuel catalyseur. Dans les cycloadditions dipolaires où la nitronne peut subir une interconversion *Z/E* , la sélectivité *endo*/*exo* n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité *cis/trans*.

Stéréosélectivité α/β .

Le contrôle de l'approche du dipolarophile par le dessus (approche α) ou le dessous (approche β) du plan de la nitronne concerne le domaine de la synthèse asymétrique . Deux stratégies peuvent être envisagées :

- L'utilisation d'une nitronne ou/et d'un alcène portant une copule chirale qui encombre une face créant les conditions d'une diastéréosélectivité faciale.
- L'utilisation d'un catalyseur -acide de Lewis chirale- qui peut se chélater ou se complexer à la nitronne pour masquer sélectivement l'une de deux faces créant les conditions d'une énantiosélectivité faciale .

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

1.1.3 L'effet du solvant sur la stéréo- et la régio-sélectivité.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre N-phényl- α -chloronitrone et différents dipolarophiles a été étudiée dans l'eau pour synthétiser des nouvelles isoxazolidines avec des bons rendements (Tableau 1.1). B.Chakrobotry et al. (2010) remarqué un changement de la stéréosélectivité et de la régiosélectivité en utilisant d'autres solvants organiques (Figure 1.4, Tableau 1.1).

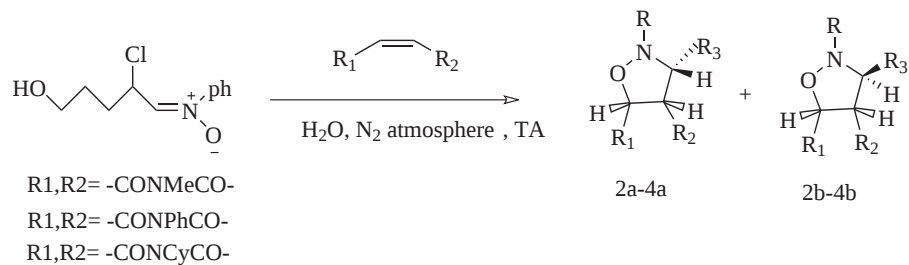


Fig. 1.4: Effet de l'eau sur la réaction 13-DC

Tab. 1.1: La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire étudiée dans l'eau.

Nitrone	dipolarophile	Cycloadduit	Rdt%
		Cis (2a, 4a) Trans (2b, 4b)	
N-phényl- α -chloro nitrone	N-méthyl maleimide	2a :76 2b :20	96
N-phényl- α -chloro nitrone	N- phényl- maleimide	3a :71 3b :23	94
N-phényl- α -chloro nitrone	N-cyclohexyl maleimide	4a :68 4b :27	95

1.1.4 Utilisation des microondes.

Récemment la technologie de micro-ondes est utilisée pour réaliser des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Elle est d'une grande importance pour la synthèse des cycles à cinq chaînons.

Pineiro and Pinho e Melo (2009) ont étudiés la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les deux nitrones : le N-benzyl-C-phénylnitrone et N-Méthyl-C-phénylnitrone avec une nucléobase vinylique (Figure 1.5) sans solvant en utilisant l'irradiation par micro-ondes qui conduit à de bons résultats et de bons rendements (Tableau 1.2).

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

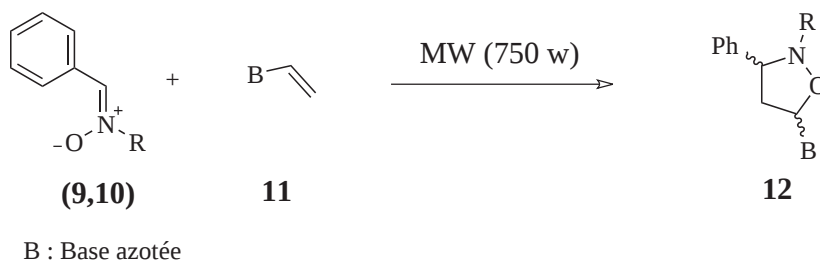


Fig. 1.5: Utilisation des microondes

Tab. 1.2: Utilisation des microondes en présence de nucléobase.

B	(R=Me)	(R=Bn)
	endo :exo	endo :exo
Thymine 80%	(80 :20) 80%	(80 :20)
Uracil 80%	(78 :22) 80%	(70 :30)
Cytosine 50%	(75 :25) 60%	(65 :35)
5-Fluorocytosine 90%	(84 :16) 90%	(71 :29)
Adenine 70%	(70 :30) 72%	(72 :28)

1.2 A partir d'un oxaziridine chirale.

Selon [Troisi et al. \(2008\)](#), l'oxaziridine chirale est un bon réactif pour obtenir des isoxazolidines purement énantiosélectives, à partir de la réaction de cycloaddition [3+2] avec un vinylaryl (Figure 1.6). Ces oxaziridines ont été préparées par l'oxydation d'un imine chirale avec l'acide Méta-chloroperbenzoïque (m-CPBA).

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

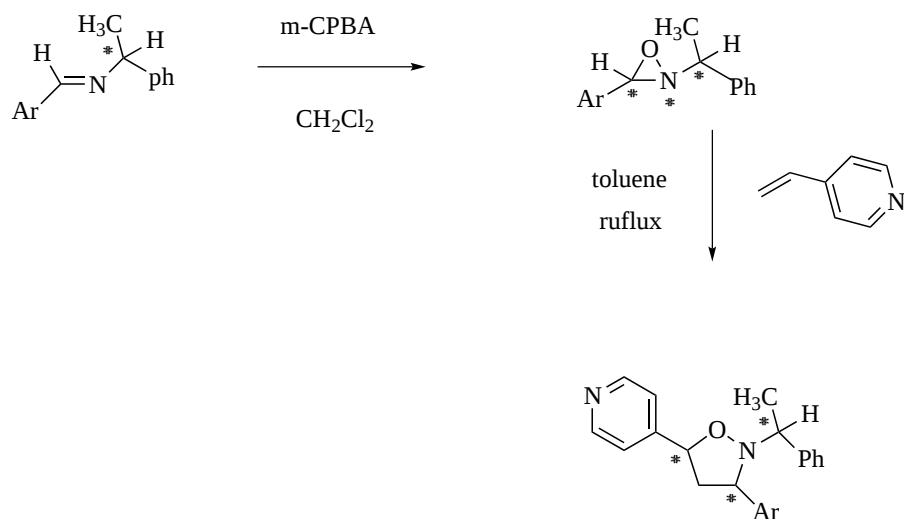


Fig. 1.6: La réaction de cycloaddition [3+2] avec un vinylaryl

Tab. 1.3: A partir d'un oxaziridine chirale.

Oxaziridine	Distribution isomérique (%)	Rotation spécifique (%)
(1'R, 2R, 3R)	(1'R, 3R, 5R)- (70)	(1'R,3R, 5R)- (30) ;
$[\alpha]_D = +60.2$	$[\alpha]_D = -50.1$	$[\alpha]_D = +70.4$
(1'S, 2S, 3S)	(1'S, 3S, 5S)- (70)	(1'S, 3S, 5R)- (30)
$[\alpha]_D = - 60.1$	$[\alpha]_D = +50.0$	$[\alpha]_D = -70.2$
(1'R, 2S, 3S)	(1'R, 3S, 5S)- (72)	(1'R, 3S, 5R)- (28) ;
$[\alpha]_D = - 79.9$	$[\alpha]_D = +21.2$	$[\alpha]_D = -26.0$
(1'S, 2R, 3R)	(1'S, 3R, 5R)- (72) ;	(1'S, 3R, 5S)- (28)
$[\alpha]_D = +81.5$	$[\alpha]_D = -21.0$	$[\alpha]_D = +26.3$

1.3 A partir d'hydroxylamine γ - δ insaturée .

Les hydroxylamines γ - δ insaturées ont été synthétisées à partir de l'addition du réactif de Grignard allylique sur une nitroène. Mancini et al. (1991), Dhavale et al. (1992) et Fiumana et al. (1997) ont réussi à mettre en

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

évidence que l'avantage de ces composés est leur utilisation dans les réactions d'iodocyclisation des dérivés O-silylés. Ces derniers peuvent être transformés en 5-iodométhylisoxazolidine ou l'ouverture par un traitement acide est possible pour aboutir à une chaîne ouverte : le 1,3-aminoalcool (Figure 1.7).

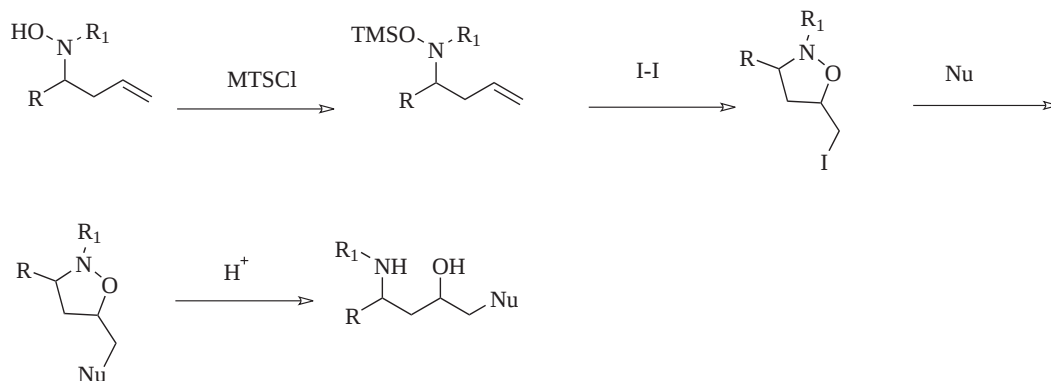


Fig. 1.7: A partir d'hydroxylamine γ - δ insaturée

1.4 Réaction de plusieurs réactifs simultanément.

Récemment [Hanselmann et al. \(2003\)](#) ont introduit l'hydroxylamine chirale comme réactif dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Celle-ci conduit après action avec un mélange d'aldéhyde et d'alcool allylique, à l'isoxazolidine correspondante, avec un bon rendement. La diastéréosélectivité a été très avantageée par l'utilisation de $MgBr_2$ anhydre en engendrant le complexe magnésien portant l'alcool allylique et la nitronne formée *in situ* grâce à la coordination des atomes d'oxygène (Figures 1.8 et 1.9).

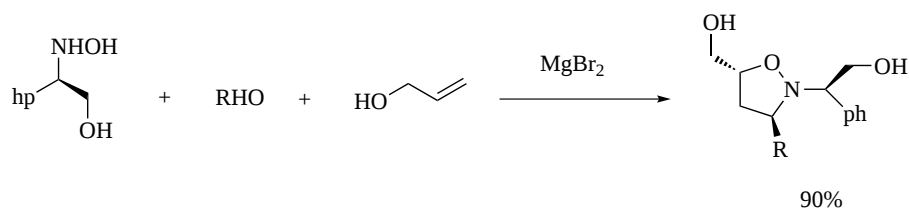


Fig. 1.8: Réaction de plusieurs réactifs simultanément.

1. SYNTHÈSE DES ISOXAZOLIDINES

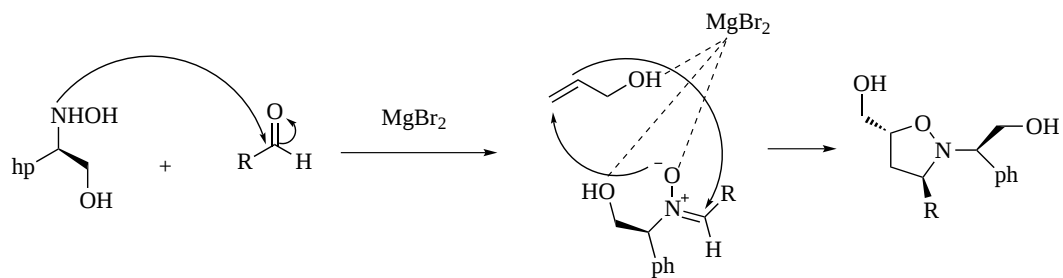


Fig. 1.9: Utilisation de MgBr_2 anhydre en engendrant le complexe magnésien.

Etude théorique de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Introduction.

L'étude de la stabilité de certaines molécules, la réactivité et la sélectivité des réactions chimiques est toujours sujet à débat en chimie organique. La chimie quantique offre la possibilité d'étudier ces deux paramètres. Différentes approches théoriques ont été découvertes pour étudier ces phénomènes chimiques. Dans cette partie on ne présentera pas toutes les théories quantiques. Mais on se limitera à des rappels bibliographiques sur les techniques que nous avons employées : la théorie fonctionnelle de la densité électronique (**DFT**), la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières (**OMF**).

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

Historiquement, les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Thomas (1927), Fermi (1927, 1928) et Dirac (1930) sur le modèle du gaz uniforme d'électrons non interagissant. Le but des méthodes DFT comme montré par Epiotis (1973) est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg and Kohn (1964) qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique. L'étude des propriétés d'un système moléculaire nécessite souvent la prise en compte

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

des effets de corrélations électroniques.

Au cours de ces dernières années, la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT) , a eu un impact important dans l'étude des systèmes moléculaires et des problèmes de réactivités chimiques [Boys \(1950\)](#). Il existe plusieurs raisons majeurs qui font de la DFT , une méthode théorique intéressante pour la chimie :

Cette théorie inclut dans son formalisme la majeure partie des corrélations électroniques.

La méthode peut être appliquée à des systèmes covalents, ioniques ou métalliques.

Les études des systèmes moléculaires de plus grande taille deviennent accessibles. Dans les modèles HF , l'énergie du système E_{HF} est écrite comme suit :

$$E_{HF} = E^{core} + E^{nucleaire} + E^{coulomb} + E^{échange} \quad (2.1)$$

où

- E^{core} est l'énergie d'un seul électron avec les noyaux.
- $E^{nucleaire}$ est l'énergie de répulsion entre les noyaux pour une conjuration nucléaire donnée.
- $E^{coulomb}$ est l'énergie de répulsion entre les électrons.
- $E^{échange}$ prend la corrélation spin-spin en quantité

Dans la méthode DFT , l'énergie du système comporte les parties core, nucléaire, et coulombienne, mais l'énergie d'échange avec l'énergie de corrélation $E_{XC} [\rho]$ est calculée en fonction de la matrice de la densité électronique $\rho(r)$.

Dans l'approche la plus simple que l'on nomme la théorie de la densité électronique locale , les énergies d'échange et de corrélation sont déterminées comme une intégrale d'une certaine fonction de la densité électronique totale .

$$E_{XC} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (2.2)$$

La matrice de la densité électronique $\rho(r)$ est déterminée à partir des orbitales de [Kohn and Sham \(1965\)](#) ψ_i donnée dans l'expression suivante pour un système à N électrons.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 \quad (2.3)$$

Le terme ρ_{XC} représente l'énergie d'échange-corrélation. Les fonctions d'onde de [Kohn and Sham \(1965\)](#) sont déterminées à partir des équations de Kohn-Sham.

$$\{-1/2.\nabla_1^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{A1}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr^2 + V_{XC}(r_1)\} \psi_1(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_i) \quad (2.4)$$

Les termes ε_i sont les énergies des orbitales de Kohn-Sham. Le potentiel de corrélation et d'échange V_{XC} est la dérivée de l'énergie de corrélation et d'échange.

$$V_{XC}(\rho) = \frac{\delta E_{XC}(\rho)}{\delta \rho} \quad (2.5)$$

Si E_{XC} est connue, V_{XC} peut être calculé.

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

2.2 Méthodes de réactivité chimique.

2.2.1 Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO.

La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par Fukui et al. (1952) et Fukui et al. (1954) qui ont montrés l'existence d'une corrélation entre la densité électronique des orbitales moléculaires frontières et la réactivité chimique des hydrocarbures aromatiques. Ce résultat a conduit un groupe de théoriciens à formuler une théorie de la réactivité, l'étendant progressivement a des composés très variés et développant ainsi le concept d'orbitale frontière. A partir de 1970, Fukui qui s'intéressait au déroulement des réactions chimiques, visualisa le rôle des orbitales frontières en décrivant les diagrammes de leur transformation. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique : La HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ; la LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule. Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire. La théorie FMO est basée sur les approximations suivantes :

1. Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.
2. Toutes les interactions occupée-vacante, à l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.
3. Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.

Les coefficients des orbitales atomiques.

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'approche la plus favorable est celle qui rapproche des charges élevées de signes opposés, et éloigne des charges élevées de même signe. On retrouve la règle bien connue selon laquelle au cours d'une réaction sous contrôle électrostatique : parmi toutes les interactions possibles entre l'électrophile et le nucléophile, la plus favorable est celle qui met en jeu le site le plus positivement chargé de l'électrophile et le site le plus négativement chargé du nucléophile. Si la réaction est sous contrôle transfert de charge, selon la règle de Houk (1975) ce sont les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières qui vont être déterminants. On retrouve bien la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable pour une réaction sous contrôle de transfert de charge est celle qui met en jeu l'atome du nucléophile avec le plus gros coefficient dans la HO et l'atome de l'électrophile avec le plus gros coefficient dans la BV (Figure 2.1).

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

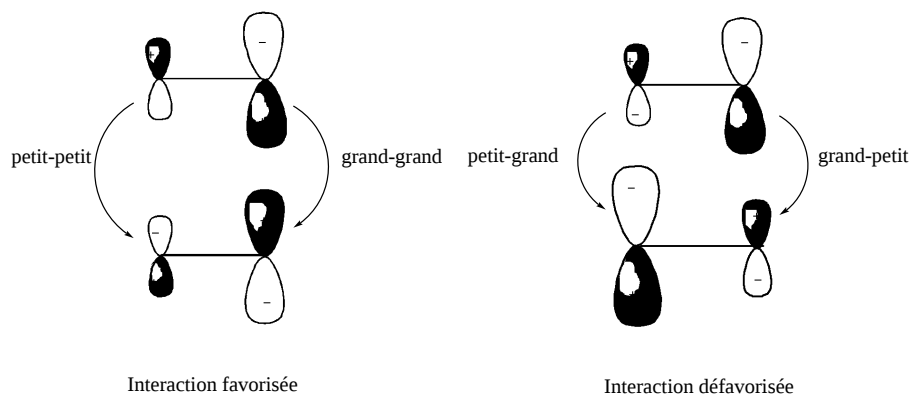


Fig. 2.1: Interaction favorable et défavorable

2.2.2 Théorie de l'état de transition TST .

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques . Elle prétend que les réactifs doivent franchir un état de transition en forme de complexe active et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle a la concentration de ce complexe actif . L'avantage de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.



Selon la théorie de l'état de transition , le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition ; c'est à dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculée par :

$$E_a = E(TS) - E(\text{réactifs}) \quad (2.7)$$

Surface d'énergie potentielle.

La surface d'énergie potentielle est souvent représentée par l'illustration, donnée dans la (Figure 2.2). Ces surfaces précisent les chemins dans lesquels l'énergie du système moléculaire varie avec un changement dans leur structure. Dans ces chemins la surface d'énergie potentielle est une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante. Par exemple pour une molécule diatomique, la surface d'énergie potentielle peut être représentée par une courbe bidimensionnel avec la distance internucléaire sur l'axe des x et l'énergie de la longueur de la liaison sur l'axe des y. Pour les systèmes à taille élevée la surface possède plusieurs dimensions égales aux degrés de liberté dans la molécule. La surface d'énergie potentielle illustrée dans cette (Figure 2.2) prends en compte seulement deux degrés de liberté et illustre l'énergie sous forme d'une surface. Chaque point représente une structure moléculaire particulière, la hauteur de la surface a ce point correspond à l'énergie de cette structure. Notre exemple contientt trois minimums : un minimum est un point en dessous de la surface,

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

ou chaque mouvement dans n'importe quelle direction conduit à une énergie élevée. Deux sont des minimums locaux, correspondant à un minimum dans une région limitée (locale), et un des trois est un minimum global pour toute les régions de la courbe : c'est le point d'énergie le plus bas dans la surface de la courbe. Les Différents minimums correspondent aux différents conformations ou isomères de la molécule. La(Figure 2.2) représente aussi deux maximums (états de transition) et un point de selle d'ordre-2 Pople et al. (1989). Dans tous les cas autant pour les minimums, maximums et le point de selle, la première dérivée de l'énergie (connue comme gradient) est égal à zéro. Le gradient est le négative des forces sont aussi égales à zéro dans ces points. Les points dans la surface où les forces sont égales à zéro sont nommés points stationnaires.

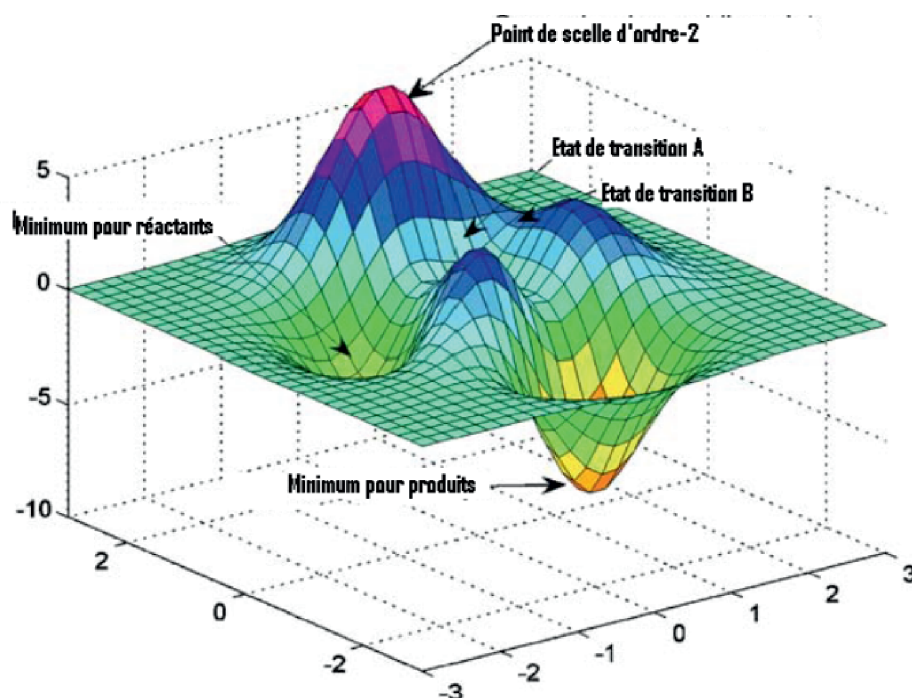


Fig. 2.2: Surface d'énergie potentielle

Recherche de l'état de transition.

Un état de transition est un point de selle d'ordre 1 dans la surface d'énergie potentielle, c'est un état de transition d'une réaction chimique, au contraire d'un minimum, un de ses dérivées secondes est négative (possède une seule fréquence imaginaire de vibration). Un point de selle d'ordre n ($n \geq 2$) possède 2 ou plusieurs fréquences imaginaires n'est pas un état de transition.

Ainsi :

Pour les réactions a contrôle cinétique (réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 par exemple), le calcul des énergies d'activation permet de favoriser la formation d'un produit par rapport a un autre et par conséquent

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

conclure sur le mécanisme le plus favorisé cinétiquement.

Pour des systèmes en équilibre la probabilité de trouver une molécule dans un état dépend de son énergie au moyen de la distribution de Boltzman.

Le système a le choix entre plusieurs chemins réactionnels La proportion des produits formés selon chacun des processus montre que le système choisit de préférence, le chemin le plus facile, c'est-à-dire correspondant à l'énergie d'activation la plus faible.

La constante de vitesse est écrite selon l'équation d' Arrhenius (1889) 2.8.

$$K = \frac{K_B T}{h} e^{-\Delta G/RT} \quad (2.8)$$

et où :

1. K_B : Constante de Boltzman.
2. T : température en degré Kelvin.
3. h : La constante de Planck.
4. R : Constante des gaz parfaits $1.9872 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$
5. ΔG : La différence d'énergie libre dite de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

Dans une étude computationnelle de la réaction de 1,3-DC entre une nitroène simple et le chlorosulfonyl de vinyle (Figure 2.3), Marakchi et al. (24 January 2003) ont menée une étude comparative en utilisant les méthodes *ab initio* et DFT au niveau HF, MP₂ et B3LYP, avec la base 6-31G. Ces études montrent une stéréosélectivité *endo*, tandis que la régiosélectivité *méta* dépend du niveau computationnel : ainsi, les calculs HF et DFT prédisent la voie *méta*.

Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux, tandis que le calcul par la méthode MP₂ prédit la régiosélectivité *ortho*. Les auteurs ont aussi réalisés une analyse des OMF, ils ont trouvé que ces réactions sont sous contrôle d'interaction HO_{dipôle}-BV_{dipolarophile}, ce qui est en accord avec l'analyse de transfert de charge au cours de l'état de transition.

2. ETUDE THÉORIQUE DE LA RÉACTION DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE

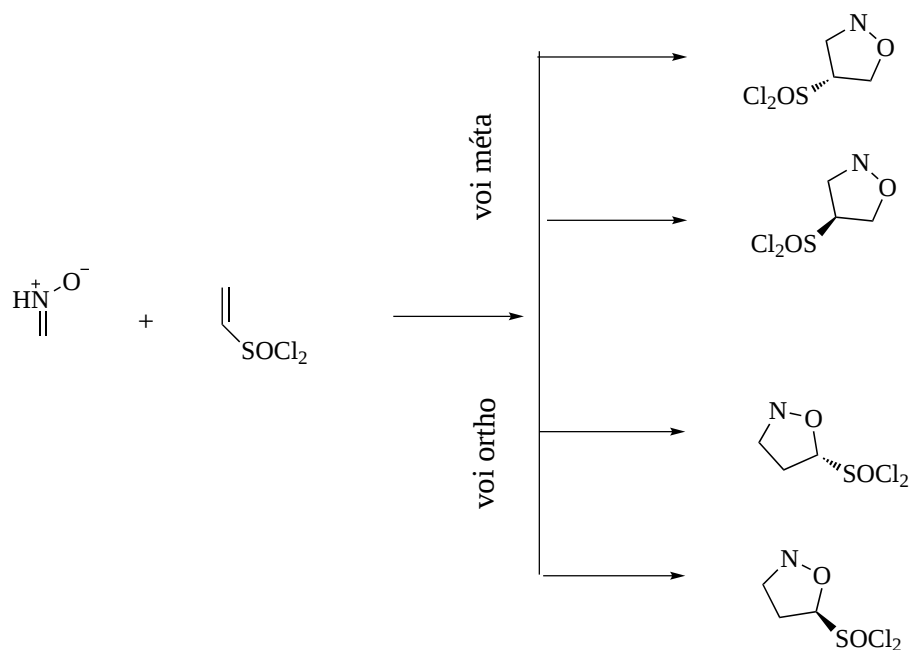


Fig. 2.3: Réaction de 1,3-DC entre la nitrone simple et le chlorosulfonyl de vinyle.

Domingo (2000) a étudié la réaction de la C,N-diphénylnitrone avec le tert-butylvinyl éther (Figure 2.4). Les calculs par la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G prédisent une régiosélectivité *ortho* et une stéréosélectivité *exo*, qui sont en accord avec les données expérimentales. Les auteurs ont justifié la sélectivité *exo* par rapport à l'approche *endo* par l'encombrement stérique généré entre le groupe phényle porté par l'atome d'azote de la nitrone et le groupe tert-butyle de l'éther.

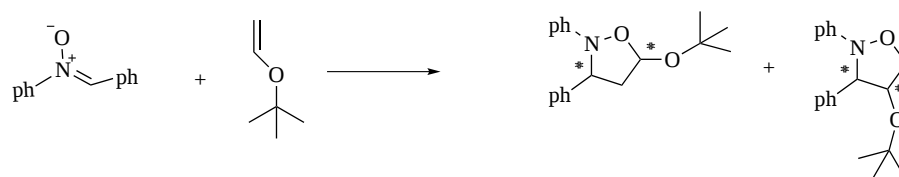


Fig. 2.4: Réaction de 1,3-DC de la C,N-diphénylnitrone avec le tert-butylvinyl éther.

Troisième PARTIE

Résultats et discussions

Préparation des isoxazolidines

Introduction

Comme nous avons mentionné dans la première partie, en ce qui concerne la préparation des isoxazolidines à partir de nitrone, les méthodes de condensation entre les composés carbonylés et les hydroxylamine-N-substituées sont les plus souvent employées pour la synthèse de ce nitrone.

3.1 Synthèse de C-phényl-N-méthylnitronne.

Nous avons synthétisé la C-phényl-N-méthylnitronne (**2**) à partir de la condensation entre l'hydrochlorure de N-méthylhydroxylamine (**1**) et le benzaldéhyde. La réaction de condensation entre un aldéhyde et l'hydrochlorure de N-méthylhydroxylamine que nous avons pu obtenir avec différentes nitrones aliphatiques et aromatiques par des manipulations relativement simples. En effet, nous procédons à l'addition d'une base en l'occurrence la triéthylamine, pour libérer l'hydroxylamine, dans le but de former le sel correspondant, que nous séparons ensuite par filtration sous vide. Les molécules d'eau générées au cours de la réaction sont piégées à l'aide d'un Dean Stark et éliminées aussitôt pour éviter la réaction inverse.

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

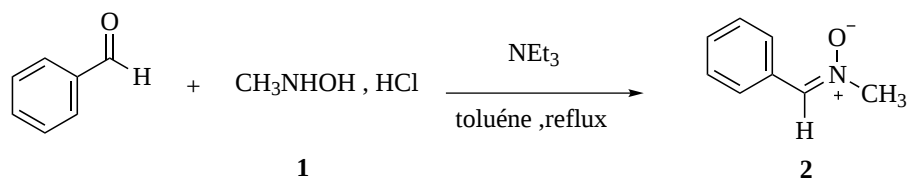


Fig. 3.1: Réaction de condensation entre un aldéhyde et l'hydrochlorure

Nous obtenons la nitrone (**2**) avec un bon rendement (61%) (Figure 3.1). Ce produit a été purifié par recristallisation dans l'éther diéthylique à froid et identifié grâce à ses caractéristiques spectrales (IR, RMN ^1H). Le mécanisme réactionnel s'effectue selon le schéma suivant :



Fig. 3.2: libérer l'hydroxylamine

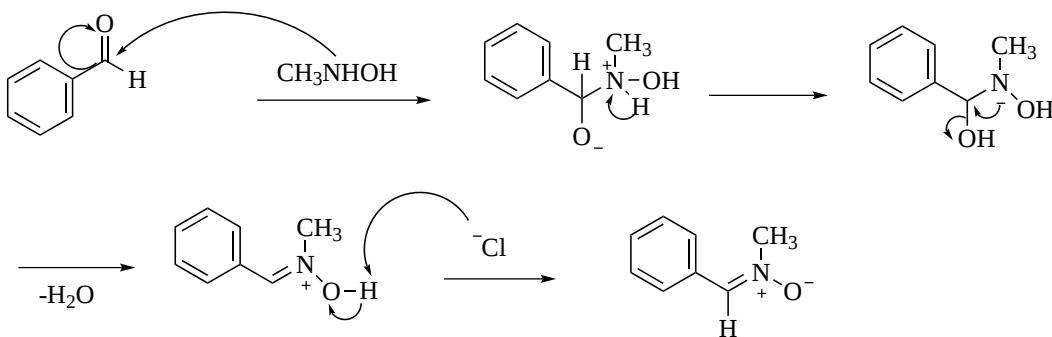


Fig. 3.3: Mécanisme de condensation

Le spectre infra rouge montre :

- La bande de vibration de valence de la liaison $\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$ à 1604 cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de $\text{C}-\text{N}$ à 1080 cm^{-1}
- La bande de vibration de valence de $\text{N}-\text{O}$ vers 1250 cm^{-1} .

L'analyse par spectroscopie de RMN ^1H confirme la structure de nitrone (**2**) :

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

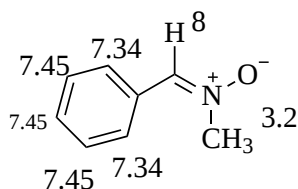


Fig. 3.4: La nitrone

Les hydrogènes du groupement méthyle ont leur signal à 3,2 ppm sous la forme d'un singulet. Le proton du carbone C1 résonne à 8ppm comme un multiplet et Les protons du groupement phényle apparaissent entre 7,2 et 7,6 ppm.

3.2 Synthèse des isoxazolidines .

La majorité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitrone et un alcène forment un mélange de régioisomères et de diastérisomères (Figure 3.6). Nous avons synthétisé des isoxazolidines à partir de la nitrone (2) avec les alcènes (3) et (4) (Figure 3.5).

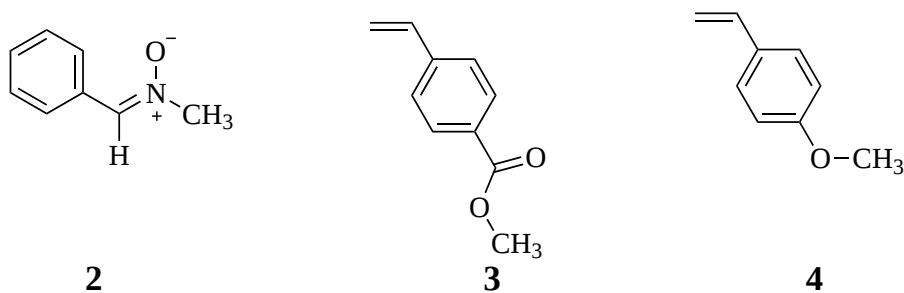


Fig. 3.5: Réactants mis en jeu

Le but de ce travail est d'étudier la réactivité, la régiosélectivité et la diastéréosélectivité de cette réaction en fonction de la nature des substituants portés par l'alcène.

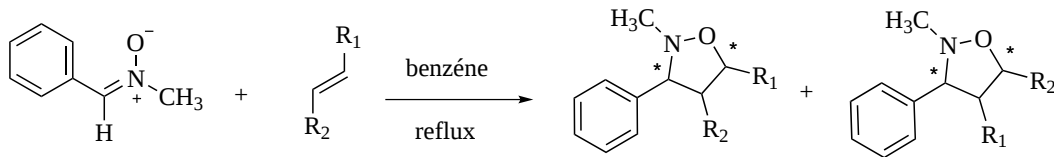


Fig. 3.6: Réaction entre une nitrone et un alcène

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

3.2.1 Réaction avec la para-acétoxystyrène (**3**) .

Le para-acétoxystyrène (**3**) est un alcène monosubstitué portant le groupement acétoxy en position 4, ce qui entraîne un effet électroattracteur. Nous devrions obtenir deux régioisomères (**5**) et (**6**) avec deux diastérisomères (5a, 5b) et (6a, 6b) pour chacun d'eux respectivement. L'obtention du régioisomère (**5**) est expliquée par l'effet stérique du groupement phényle porté par la nitrone (**2**) et le groupement acétoxybenzène de l'alcène (**3**) (Figure 3.7). Ces produits ont le même R_f ce qui n'a pas permis leur séparation par chromatographie sur colonne. On a pu identifier ces produits uniquement par RMN ^1H et RMN ^{13}C . La réaction s'effectue selon le schéma réactionnel suivant :

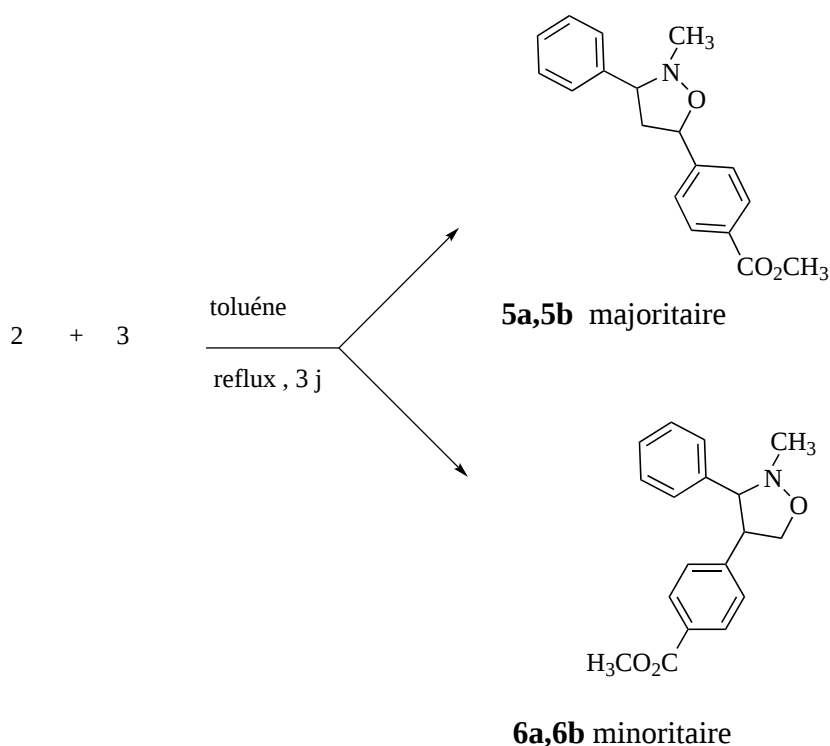


Fig. 3.7: Réaction avec la para-acétoxystyrène

Le mécanisme d'obtention de ces produits est le suivant :

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

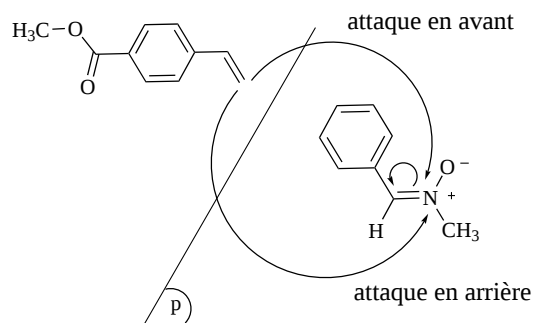


Fig. 3.8: Mécanisme d'attaque

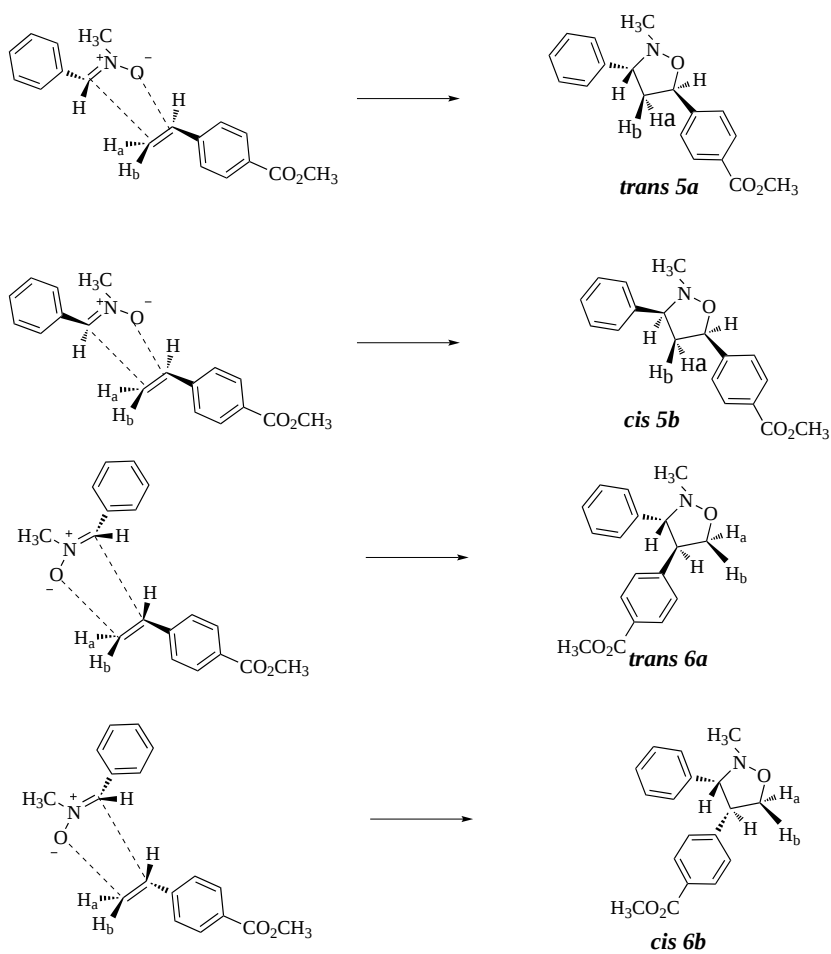


Fig. 3.9: Mécanisme d'attaque conduisant aux régioisomères (5) et (6)

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

On remarque que les régioisomères ((**5a**), (**5b**)) sont favorisés en raison de l'encombrement stérique des groupements phényles de la nitroène (**2**) et l'acétoxy benzène de l'alcène (**3**). Mais ils sont défavorisés par l'effet électronique ; le groupement acétoxy est un groupe attracteur d'électrons ; il favorise l'obtention du régioisomère 4-substitué(Figure 3.10).

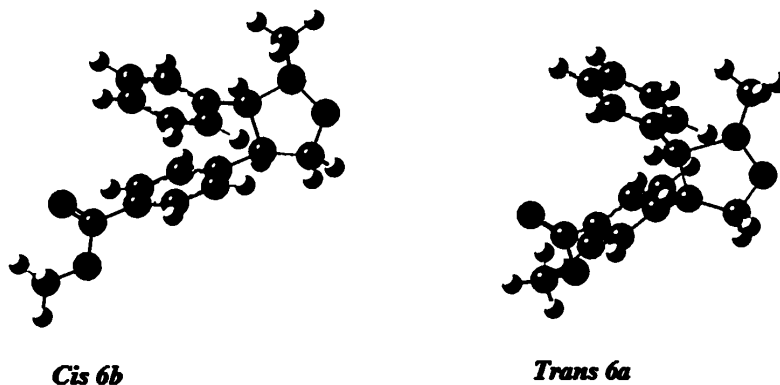


Fig. 3.10: Encombrement stérique du régioisomère (8)

Le spectre infra rouge montre :

- La bande de vibration de valence de la liaison C=O vers 1700cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de la liaison C=C_{arom} à 1604cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de C-O à 1270cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de C-N à 1160cm^{-1} .
- la bande de vibration de valence de N-O à 1030cm^{-1} .

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H précise d'une manière évidente, l'existence de deux diastérisomères ((**5a**), (**5b**)). L'identification de chaque diastérisomère est difficile et nécessite l'emploi d'autres méthodes spectroscopiques plus développées.

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

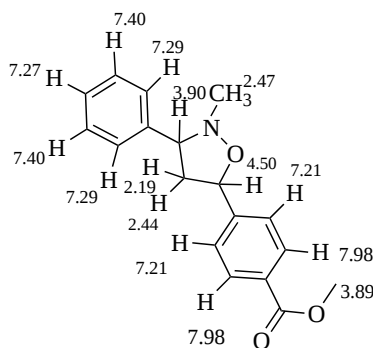


Fig. 3.11: RMH ^1H du Régioisomère 5

Les protons des groupements méthylènes sur le C4 voient leurs signaux apparaître à 2,19 et 2,44 ppm sous la forme de multiplet vers la région des champs forts . Les protons situés sur le carbone C5 et résonnent sous forme de doublet de doublet à 4.5 et 3.9 ppm respectivement. Ce phénomène de déblindage est du à l'effet attracteur de l'atome d'oxygène et l'azote voisins. Les hydrogènes du deux groupements méthyles résonnent sous la forme d'un singulet. Les protons du groupement phényle apparaissent comme suit :

1. Les protons en position *ortho* à 7,29 ppm.
2. Les protons en position *méto* à 7.40 ppm.
3. Les protons en position *para* à 7.27 ppm.

L'analyse par spectroscopie de RMN ^{13}C indique aussi l'existence de ces régioisomères (5).

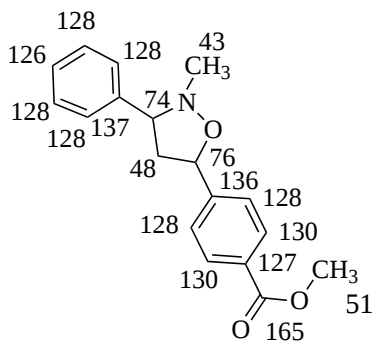


Fig. 3.12: RMN ^{13}C du régioisomère (5)

Les carbones asymétriques résonnent à 74 et 76 ppm du à l'effet de l'atome d'azote et l'oxygène, les CH_3 résonnent vers 43 et 51 ppm, le groupement méthylène apparaît à 48 ppm, les carbones sp^2 du noyau aromatique résonnent entre 125 et 130 ppm, et le carbone ($\text{C}=\text{O}$) apparaît à 165 ppm.

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

3.2.2 Réaction avec le para-méthoxystyrène (4).

Le para-méthoxystyrène est un alcène monosubstitué portant un groupement donneur d'électrons ce qui donne un alcène fortement polarisé, la réaction de l'alcène (4) avec la nitroène (2) (Figure 3.13) donne deux diastérisomères (7a) et (7b) sous forme d'huile après purification sur colonne de silice.

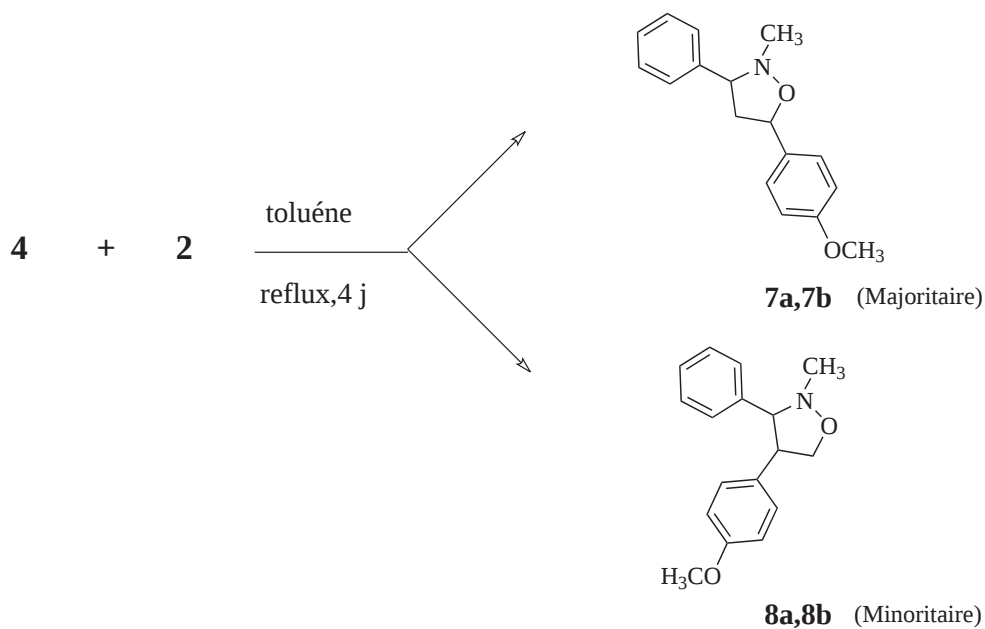


Fig. 3.13: Réaction avec le para-methoxystyrène

Le mécanisme d'obtention de ces produits est le suivant :

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

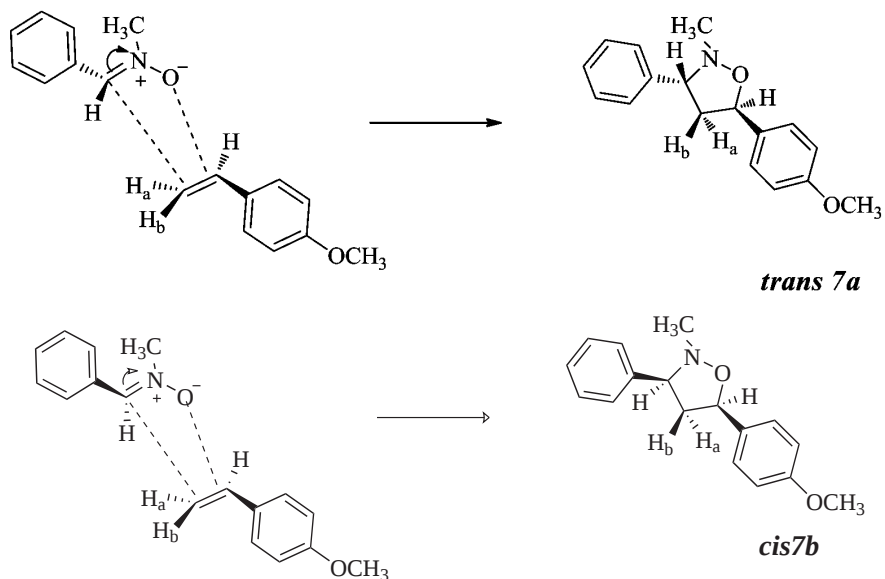


Fig. 3.14: Mécanisme d'attaque conduisant au régioisomère (7)

Les régioisomère (7a) et (7b) sont favorisés à la fois par l'effet stérique et électronique ; le groupement méthoxy est un groupe donneur d'électrons donc qui favorise l'obtention des régioisomères 5-substitués, en plus Les régioisomère (8a) et (8b) n'apparaissent pas en raison de l'encombrement stérique entre le groupement phényle de la nitronne (2) et le méthoxyphényle de l'alcène (4) : ce qui favorise la formation du régioisomère 5 substitué.

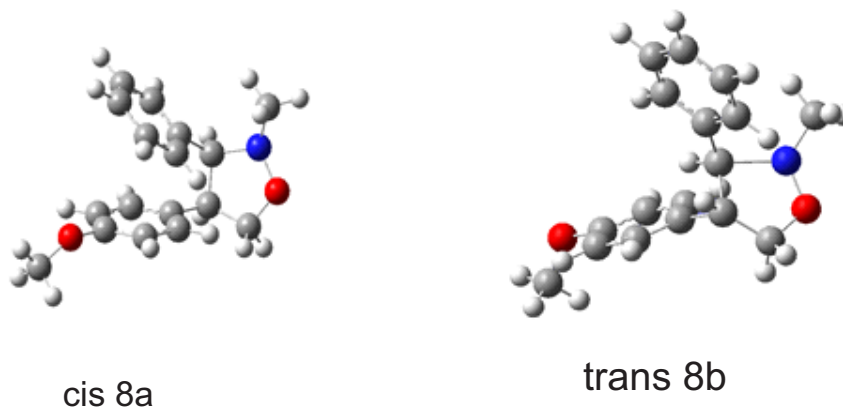


Fig. 3.15: Encombrement stérique du régioisomère (8)

Le spectre infra rouge montre :

- La bande de vibration de valence de la liaison C=Carom à 1604 cm^{-1} .

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

- La bande de vibration de valence de C-O à 1110 cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de C-N à 1160 cm^{-1} .
- La bande de vibration de valence de N-O à 1030 cm^{-1}

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H montre :

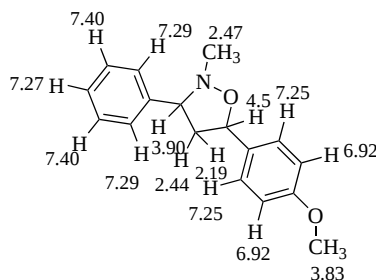


Fig. 3.16: RMN ^1H du régioisomère (6)

- Les protons situés sur le carbone C5 et C3 et résonnent sous forme de doublet de doublet à 4.5 et 3.9 ppm respectivement. Ce phénomène de déblindage est dû à l'effet attracteur de l'atome d'oxygène et l'azote voisins.
- Les protons des groupements méthylènes sur le C4 résonnent sous forme des multiplets vers 2.44 et 2.19 ppm
- Les hydrogénés des deux groupements méthyle apparaîtront sous forme d'un singlet.
- Pour le groupement phényle, les protons en position *ortho* apparaissent à 7.29 ppm, les protons en position *méta* à 7.40 ppm et les protons en position *para* à 7.27 ppm.

L'analyse par spectroscopie de RMN ^{13}C indique aussi :

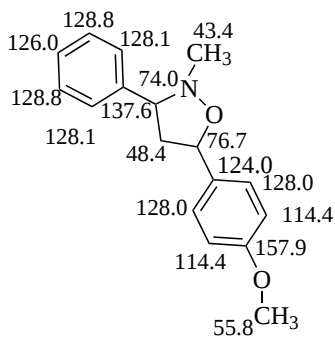


Fig. 3.17: spectroscopie RMN ^{13}C

- Le carbone C3 résonne à 74 ppm suite à l'effet de l'atome attracteur de l'azote ce qui est valable aussi

3. PRÉPARATION DES ISOXAZOLIDINES

pour C5 et les carbones des deux groupements méthyles

- Le carbone C4 résonne à champs fort à 48.4 ppm (plus loin par rapport aux autres carbones)
- les carbones sp^2 du noyau aromatique résonnent entre 125 et 130 ppm.
- Le carbone (C-O) arom résonne vers des champs faible 158 ppm.

3.3 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons mené une étude sur la régiosélectivité d'une cycloaddition entre la nitrone (C-phényl-N-méthylnitronne (**2**)) et deux alcènes, le para-acétoxystyrène (**3**) et le para-méthoxystyrène (**4**). Nous avons synthétisé la nitrone par la condensation d'un aldéhyde aromatique (benzaldéhyde) avec le N-méthylhydroxylamine (**1**). Sachant que les nitrones aromatiques sont porteurs du groupement aryles sur l'atome d'azote et donc plus stables à cause de la conjugaison qui existe dans la molécule. L'étude configurationnelle des isoxazolidines obtenus, montre que la régiosélectivité favorise le cycloadduit *ortho* par rapport au *méta* en raison de l'encombrement stérique du groupement porté par chacun des alcènes étudié. Donc on peut dire que pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, l'effet stérique jouer un rôle plus important et prédominant par rapport à l'effet électronique.

Etude théorique

Introduction

Les études théoriques de la régiosélectivité observée dans les réactions des nitrones avec différents dipolarophiles sont dues principalement à [Black et al. \(1975\)](#), [Herrera et al. \(2001\)](#), [Domingo \(2000\)](#) et [Merino et al. \(2003\)](#) et [Merino et al. \(2000\)](#). Plusieurs caractéristiques structurales affectent la réactivité des dipolarophiles, entre autres, le rôle des substituants dans la détermination de la régiosélectivité. Les dipolarophiles peuvent être regroupés selon qu'ils possèdent des substituants donneurs ou attracteurs d'électrons. Chaque dipôle 1,3 présente une régiosélectivité caractéristique vis-à-vis de différents types de dipolarophiles. Dans ce chapitre, on se propose d'étudier la régiosélectivité observée expérimentalement dans les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 de :

1. La cycloaddition 1,3 dipolaire C-Phényl-N-méthylnitronne (**2**), et le Para-acétoxystyrène
2. La cycloaddition 1,3 dipolaire C-Phényl-N-méthylnitronne (**2**), et le Para-méthoxystyrène .

L'étude théorique sera menée à l'aide de :

- La théorie de l'état de transition TST.
- La théorie des orbitales frontières FMO.

4.1 Application I : la Réaction 1,3-DC entre le C-phényl-N-méthylnitronne et le para-acétoxystyrène

En général, les études théoriques se limitent souvent à des systèmes basés sur des modèles simples. Dans notre cas l'étude de la réaction de cycloaddition -1,3 dipolaire a été réalisée sur la nitronne (**2a**) en remplaçant le groupement phényle de la nitronne par un hydrogène et l'alcène 3 par l'acrylate de méthyle (**3a**) (Figure 4.1).

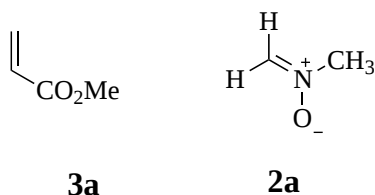


Fig. 4.1: Réactifs de la réaction 1,3-DC

4.1.1 La géométrie des réactifs.

La géométrie des réactifs a été optimisée au niveau B3LYP/6-31G (d, p). Les (Figures 4.2) représentent la géométrie de la nitronne (**2a**) et du dipolarophile (**3a**) respectivement, avec quelques paramètres structuraux. La longueur de liaison N-O est 1,26Å, cette valeur est inférieure à celle d'une liaison N-C (1,30Å) ceci indique que le doublet électronique de l'oxygène participe à la conjugaison avec la double liaison C=N, et formant un système fortement conjugué. La géométrie optimisée de l'acrylate de méthyle est donnée dans la (Figure 4.2). On remarque que la molécule est plane : tous ses atomes sont situés dans un plan à l'exception des hydrogènes du groupement méthyle. La longueur de la liaison C4-C6 est 1,48Å ce qui implique que cette liaison a un caractère intermédiaire entre une simple et une double liaison, donc la molécule est stable par conjugaison.

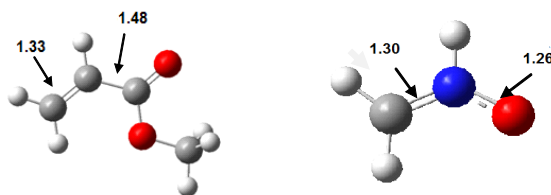


Fig. 4.2: La géométrie optimisée de la nitronne (**2a**) et de l'alcène (**3a**)

4. ETUDE THÉORIQUE

4.1.2 La régiosélectivité ortho/méta.

Comme nous l'avons déjà mentionné [Nacereddine et al. \(2010\)](#) ont dans un récent travail considéré les deux voies possibles de la réaction *ortho* et *méta* pour la formation des isoxazolidines substitués respectivement en 5 et 4. Par conséquent, deux états de transitions conduisant aux deux cycloadduits possibles ont été localisés. La nomenclature utilisée pour définir les points stationnaires est donnée à la (Figure 4.3). Du fait de la prédominance de l'effet stérique sur l'effet électronique le régioisomère *ortho* est majoritaire par rapport au *méta* ¹.

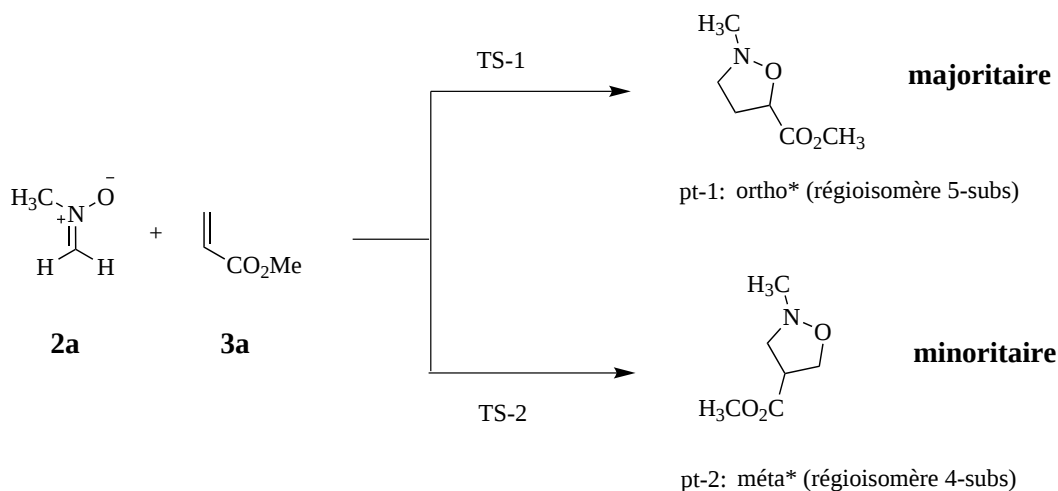


Fig. 4.3: Réactions 1,3-CD entre la nitroène 2a et l'alcène 3a

4.1.3 Analyse des orbitales moléculaires frontières .

Selon la règle de Houk , en général la régiosélectivité de ces réactions peut être interprétée par l'interaction la plus favorable entre les orbitales moléculaires frontières : celles des centres qui possèdent un grand coefficient du dipôle et dipolarophile ; les interactions de type grand- grand et petit-petit sont plus favorisées par rapport aux interactions grand-petit et petit-grand .

Prédiction du caractère DEN ou DEI.

Afin de mettre en évidence le caractère DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (Demande Electronique Inverse), nous avons calculé les écarts énergétiques HO-BV pour les deux interactions possibles (Tableau 4.1). Les Figures (4.4 et 4.5) montre une représentation schématique des interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières (HO nitroène - BV alcène) et (HO alcène - BV nitroène). L'analyse OMF de cette réaction montre que l'écart d'énergie (5,17eV) correspondant à la combinaison (HO alcène - BV nitroène)

1. ortho/méta par rapport à l'oxygène

4. ETUDE THÉORIQUE

est plus fort que celui correspondant à la combinaison (HO nitrone - BV alcène) (4.16eV) ; par conséquent, la nitrone (**2a**) se comporte comme un nucléophile (donneur d'électrons) et l'acrylate de méthyle(**3a**) comme un électrophile (accepteur d'électrons). L'interaction inter-orbitales aura lieu entre la HO de la nitrone de et la BV l'acrylate de méthyle (Demande électronique normal DEN).

Tab. 4.1: Ecart énergétique entre les deux combinaisons possibles HO/BV.

Réaction	DEN	DEI
2a+3a	4.16	5.17

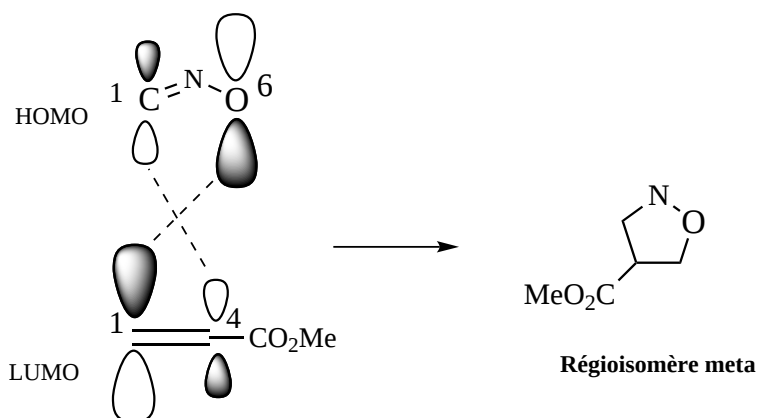


Fig. 4.4: Interaction entre les orbitales frontières

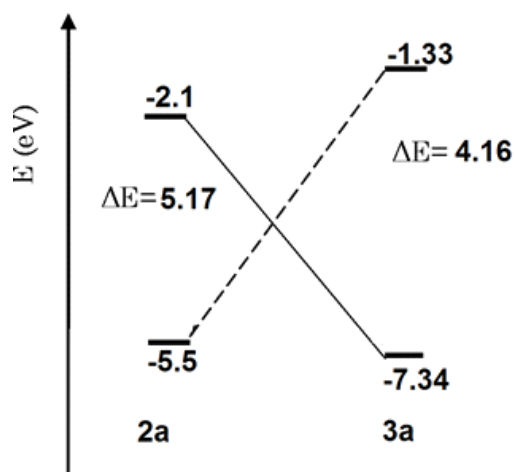


Fig. 4.5: Interactions possibles HO/BV entre la nitrone et l'alcène

4. ETUDE THÉORIQUE

Tab. 4.2: Coefficients atomiques des OMF de la nitrone et l'alcène.

Réactant	HO		BV	
	C1	O6	C1	O6
Nitrone 2a	0.1638	0.4246	0.4837	0.2901
Alcène 3a	C1	C4	C1	C4
	0.0948	0.1650	0.4836	0.0238

Les coefficients moléculaires des centres atomiques des orbitales moléculaires frontières, sont rassemblés au (Tableau 4.2). Les atomes de carbone et d'oxygène ont été numérotés selon la (Figure 4.4). Le (Tableau 4.2) indique que l'interaction dominante grand-grand aura lieu entre C1 de l'alcène (**3a**) et O6 de la nitrone (**2a**), et l'interaction petit-petit aura lieu entre C4 de l'alcène (**3a**) et C1 de la nitrone (**2a**) (voie *méta*). Parfois les interactions inter-orbitales conduisent au cycloadduit *méta* comme régioisomère majoritaire ; ce qui est en contradiction avec les résultats expérimentaux. Ce résultat montre la limite de la théorie FMO. Les mêmes constatations ont été relevées par d'autres auteurs pour les réactions de cycloaddition des nitrones et également pour les oléfines disubstituées.

4.1.4 Utilisation La théorie de l'état de transition et le calcul des barrières d'activation .

Pour élucider la régiosélectivité à l'aide de la théorie de l'état de transition TST, nous avons procédé en deux étapes :

Localisation de l'état de transition pour chaque mode de cyclisation.

Calcul de la barrière d'activation pour chaque mode de cyclisation.

Localisation de l'état de transition.

Les états de transitions TS-1 et TS-2, correspondantes aux régioisomères (*ortho*) et (*méta*) respectivement, ont été localisés au niveau B3LYP/6-31G(d,p). Les structures géométriques des états de transition TS-1 et TS-2 correspondants aux deux modes de cyclisation sont représentées dans la (figure 4.6).

4. ETUDE THÉORIQUE

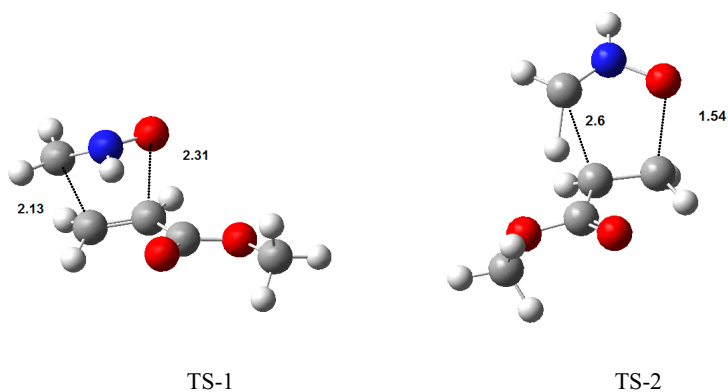


Fig. 4.6: Structures d'état de transition de la nitroène (**2a**) et alcène (**3a**)

Calcul de la barrière d'activation.

L'étude de la régiosélectivité *ortho*/*méta* a été réalisée par comparaison entre les énergies d'activation des états de transition possibles ; pour déterminer le produit formé rapidement (produit cinétique), et comparer entre les énergies des produits afin de déterminer le produit le plus stable (produit thermodynamique). Le (Tableau 4.3) regroupe les énergies E (u. a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mole). Les profils énergétiques du chemin réactionnel conduisant à la formation des deux produits sont illustrés dans la (Figure 4.7).

Tab. 4.3: Les énergies et énergies relatives des réactants , états de transition, et produits.

Réaction	Système	$E(\text{u. a})$	$\Delta E(\text{kcal/mole})$
2a+3a	Nitroène 2a	- 169.7998	
	Alcène 3a	-306.4753	
	ST-1(<i>ortho</i>)	-476.2690	3.82
	ST-2(<i>méta</i>)	-476.2154	37.4
	Pt-1(<i>ortho</i>)	-476.3254	-31.56
	Pt-2(<i>méta</i>)	-476.3191	-27.61

4. ETUDE THÉORIQUE

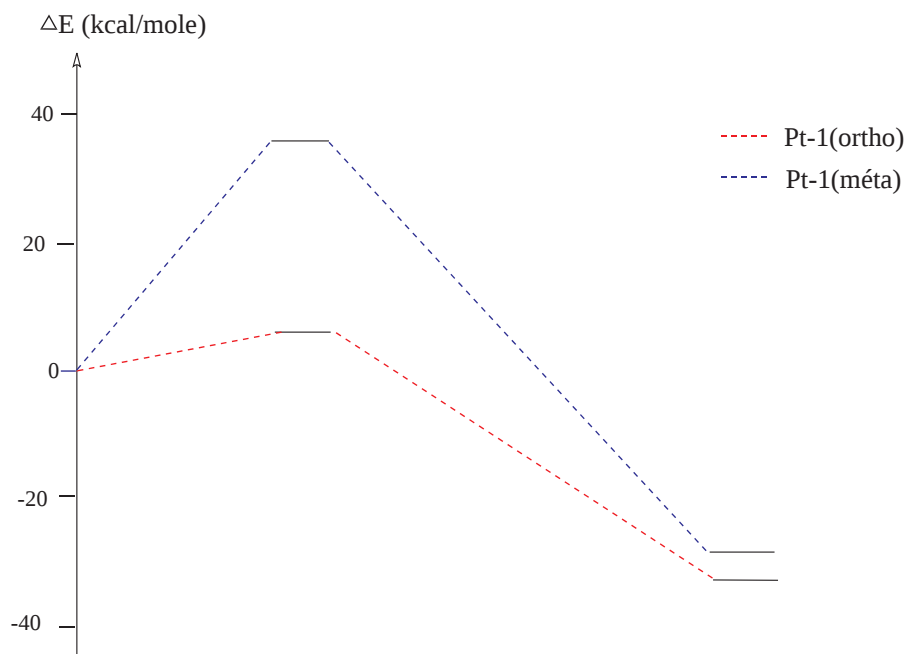


Fig. 4.7: Profiles énergétiques de la réaction 1,3-DC entre (2a) et (3a)

Nous pouvons noter à partir des énergies relatives, que l'approche *ortho* est favorisée cinétiquement en comparaison avec l'approche *méta* (ST-2), en plus le produit Pt-1-*ortho* est favorisé thermodynamiquement. La différence d'énergie généralement faible (3.9 kcal/mole) entre Pt-1(*ortho*) et Pt-2(*méta*) peut conduire à la formation d'un mélange de deux régioisomères avec le pt-1(*ortho*) c'est le régioisomère majoritaire. Ces résultats confirment les résultats expérimentaux. Le régioisomère *méta* est défavorable cinétiquement et thermodynamiquement : à cause de l'encombrement stérique.

4.2 Application II : La Réaction 1,3-DC entre le C-phényl-N-méthylnitronne et le para-méthoxystyrène

Comme nous l'avons indiquée dans l'application I, les études théoriques se limitent souvent à des systèmes basés sur des modèles simples. Donc on pourra remplacer l'alcène (4) par l'alcène (4a) (Figure 4.8).

4. ETUDE THÉORIQUE

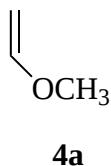


Fig. 4.8: L'alcène (4a)

4.2.1 La géométrie des réactifs.

La géométrie de l'alcène (4a) a été optimisée au niveau B3LYP/6-31G (d, p). La (Figure 4.9) représente la géométrie de cette dipolarophile (4a), avec quelques paramètres structuraux .

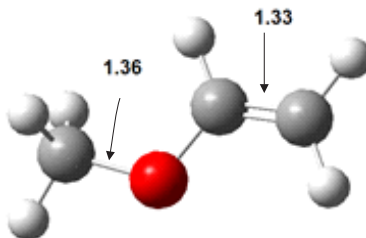


Fig. 4.9: La géométrie optimisée de l'alcène (4a)

4.2.2 La régiosélectivité ortho/méta.

Nous avons considéré les deux voies possibles de la réaction *ortho* et *méta* à la formation des isoxazolidines substitués respectivement en 5 et 4. Par conséquent, deux états de transitions conduisant aux deux cycloadduits possibles ont été localisés. La nomenclature utilisée pour définir les points stationnaires est donnée à la (Figure 4.10).

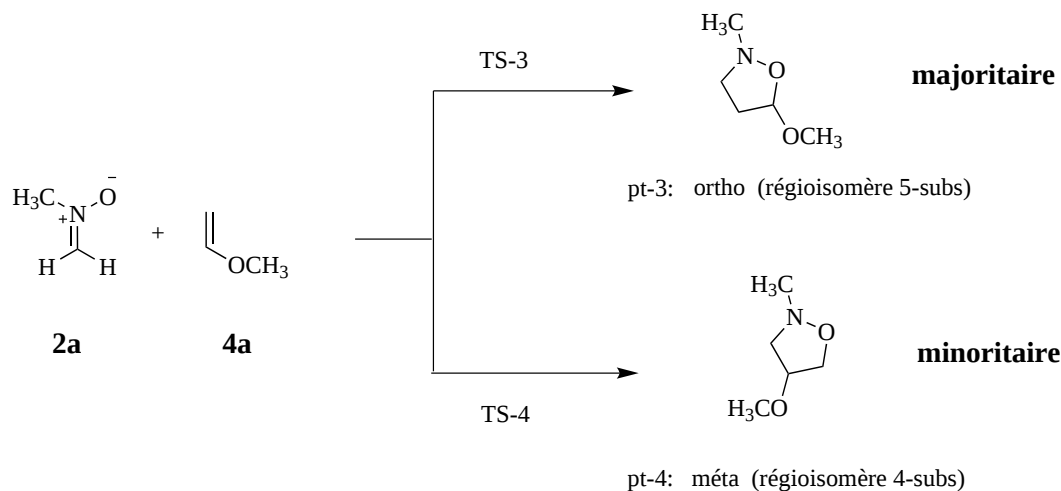


Fig. 4.10: Les voies possibles de la réaction de 1,3-DC entre (**2a**) et (**4a**)

4.2.3 Analyse des orbitales moléculaires frontières.

Prédiction du caractère DEN ou DEI

Afin de mettre en évidence le caractère DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (Demande Electronique Inverse), nous avons calculé les écarts énergétiques HO-BV pour les deux interactions possibles (Tableau 4.4). Les (Figures 4.11, 4.12) montrent une représentation schématique des interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières (HO nitron - BV alcène) et (HO alcène - BV nitron). L'analyse OMF de cette réaction montre que l'écart d'énergie (6,53 eV) correspondant à la combinaison (HO nitron - BV alcène) est supérieur à celui correspondant à la combinaison (HO alcène - BV nitron) (3,84 eV) ; par conséquent la nitron (**2a**) se comporte comme un électrophile (accepteur d'électrons), et l'alcène (**4a**) comme un nucléophile (donneur d'électrons). L'interaction interorbitale aura lieu entre la HO de l'alcène et la BV de nitron (Demande électronique inverse DEI).

Tab. 4.4: L'écart énergétique entre les deux combinaisons possibles HO/BV.

Réaction	DEN	DEI
2a+4a	6.56	3.84

4. ETUDE THÉORIQUE

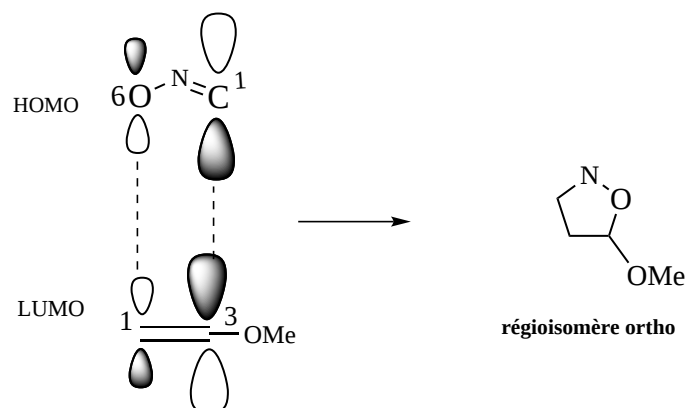


Fig. 4.11: Interaction entre les orbitales frontières HOMO / LUMO du dipôle et dipolarophile

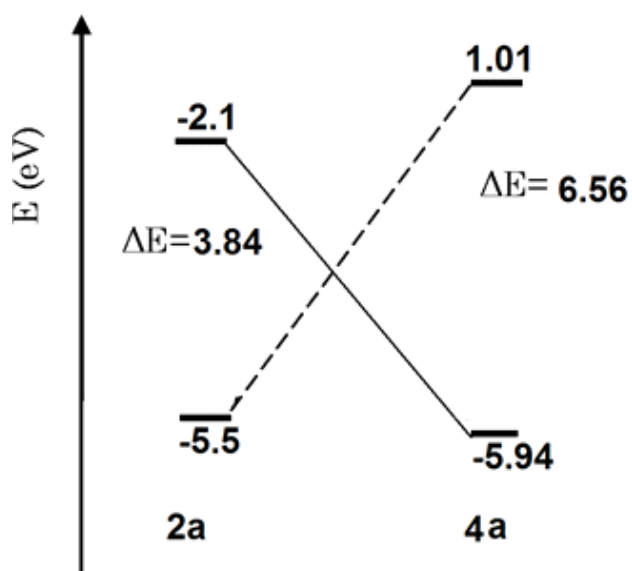


Fig. 4.12: Interactions possibles HO/BV de la 1,3-DC entre (2a) et (4a)

4. ETUDE THÉORIQUE

Tab. 4.5: Coefficients atomiques des OMF de la nitrone (**2a**) et l'alcène (**4a**)

Réactant	HO		BV	
Nitronne 2a	C1	O6	C1	O6
	0.1638	0.4246	0.4837	0.2901
Alcène 4a	C1	C3	C1	C3
	0.2741	0.3914	0.6134	0.0336

Les coefficients moléculaires des centres atomiques des orbitales moléculaires frontières, sont rassemblés au (Tableau 4.5). Les atomes de carbone et d'oxygène ont été numérotés selon la (Figure 4.11). Le (Tableau 4.5) indique que l'interaction dominante grand-grand aura lieu entre C3 de l'alcène (**4a**) et C1 de la nitronne (**2a**), et l'interaction petit-petit aura lieu entre C1 de l'alcène (**4a**) et O6 de la nitronne (**2a**) (voie *ortho*). Par conséquent, la règle de Houk confirme la régiosélectivité expérimentale.

4.2.4 Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activations.

Localisation de l'état de transition .

Les états de transitions TS-3 et TS-4, correspondants aux régioisomères (*ortho*) et (*méta*) respectivement, ont été localisés au niveau B3LYP/631-G*. Les structures géométriques des états de transition TS-3 et TS-4 correspondants aux deux modes de cyclisation sont représentées dans la (Figure 4.13).

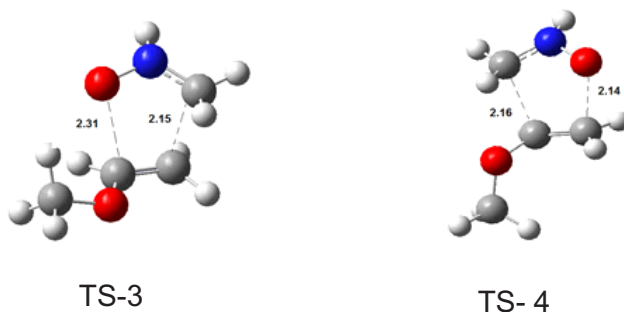


Fig. 4.13: Structures d'état de transitions de 1,3-DC de la nitronne (**2a**)et alcène (**4a**)

Calcul de la barrière d'activation.

La compréhension des structures de transitions permette de prédire la régiosélectivité de cette réaction. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la nitronne (**2a**) et l'alcène (**4a**) peut avoir deux voie réactives

4. ETUDE THÉORIQUE

correspondantes aux : la régiosélectivité *ortho* et la régiosélectivité *méta*. Par conséquent, nous étudierons deux états de transitions et deux produits. Le (Tableau 4.6) regroupe les énergies E (u. a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mole). Les profils énergétiques du chemin réactionnel conduisant à la formation des deux produits sont illustrés dans la (Figure 4.14).

Tab. 4.6: Energies et énergies relatives des réactants, des produits et états de transition

Réaction	système	E(u. a)	(kcal/mole)
2a+4a	Nitrone 2a	169.7998	
	Alcène 4a	-193.1192	
	ST-1(ortho)	-362.9051	8.72
	ST-2(méta)	-362.8921	16.88
	Pt-1(ortho)	-362.9824	-39,78
	Pt-2(méta)	-362.9619	-26,92

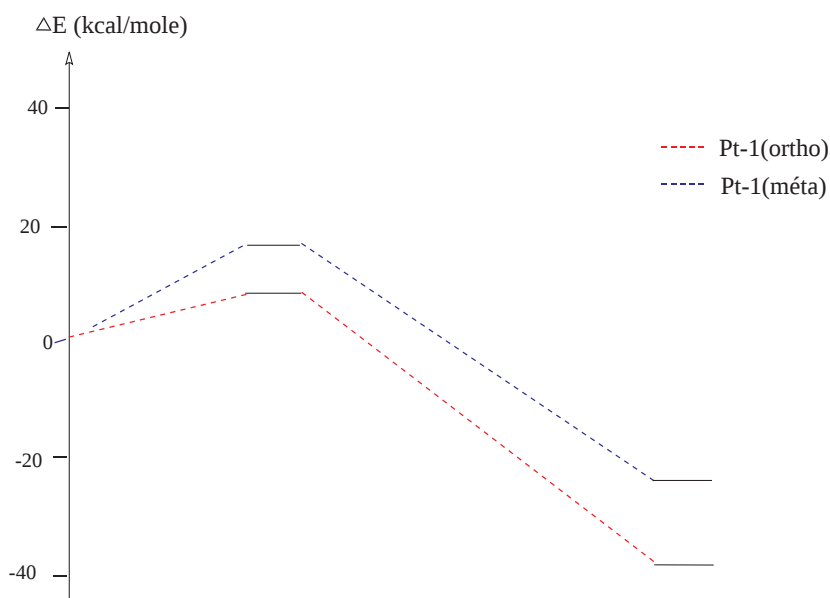


Fig. 4.14: Profils énergétiques de la réaction de 1,3-DC entre 2a et 4a

Les résultats présentés dans le (Tableau 4.6) précédent, montrent que les barrières d'activation correspondant aux TS-1 (*ortho*) sont plus faibles que celles correspondant aux TS-2 (*méta*). Par conséquent, le cycloadduit *ortho* est plus favorisé cinétiquement et thermodynamiquement par rapport au cycloadduit *méta*. Le régioisomère *méta* est défavorable cinétiquement et thermodynamiquement ; à cause de l'encombrement stérique.

B. ACHOURI

4.3 Conclusion :

Dans ce chapitre, la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la nitrone (**2a**) avec deux dipolarophile différents (acrylate de méthyle (**3a**) et méthoxyvinyle (**4a**)) a été étudiée en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p). La réaction entre la nitrone (**2**) avec l'alcène (**3**) est régiosélective aboutit à la formation du produit *ortho*. La prédiction théorique de la régiosélectivité utilisant la règle de Houk basée sur les coefficients des OMF favorise la formation du produit *méta*. La réaction entre la nitrone (**2**) et l'alcène (**4**) est régiosélective et aboutit à la formation du produit *ortho*. La prédiction théorique de la régiosélectivité utilisant la règle de Houk basée sur les coefficients des OMF favorise la formation du produit *ortho*. La comparaison entre les énergies des états de transition et des cycloadduits indique que ces réactions favorisent la formation des cycloadduits *ortho* cinétiquement et thermodynamiquement dans les deux cas. Par conséquent, la théorie de l'état de transition prédit la régiosélectivité observée expérimentalement.

Quatrième PARTIE

Partie expérimentale

Techniques Générales

Les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous :

5.1 Spectroscopie

Les spectres IR ont été enregistrés sur le spectrophotomètre infrarouge SHIMADZU - FTIR 8400S, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées (2-4mg) de l'échantillon dans 200-225 mg de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} , les lettres F, m, et f placés après ces derniers signifient respectivement forte, moyenne, faible.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre de masse couplé à un appareil de chromatographie en phase gazeuse équipé d'une colonne capillaire de polarité moyenne de type (25m FS-OV-1701-CB-0.25 CS-25292-82). On utilise l'ionisation par impact électronique (70eV), les intensités relatives sont indiquées entre parenthèses, le chiffre 100 est attribué au pic de base.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) et de carbone 13 (RMN ^{13}C) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 à 250 MHz. Les spectres ont été effectués dans le CDCl_3 . Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

Pour la description des signaux, nous utiliserons les abréviations suivantes :

- s : Pour singulet.
- d : Pour doublet.

5. TECHNIQUES GÉNÉRALES

- t : Pour triplet.
- q : Pour quadruplet
- m : Pour multiplet
- M : Pour massif
- dd : Pour doublet dédoublé

5.2 Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice sur aluminium 60 F 254 SDS,

Les CCM sont observées en lumière ultraviolette à 254 nm ou trempées dans un révélateur d'iode ($\text{SiO}_2 + \text{I}_2$).

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice SDS.

5.3 Solvants et réactifs

Le toluène est distillé et stockés sur tamis moléculaire 4Å.

Les réactifs ont été achetés chez Aldrich ont été utilisés sans purification supplémentaire

5.4 Modélisation moléculaire

5.4.1 Choix de la méthode à utiliser pour la modélisation

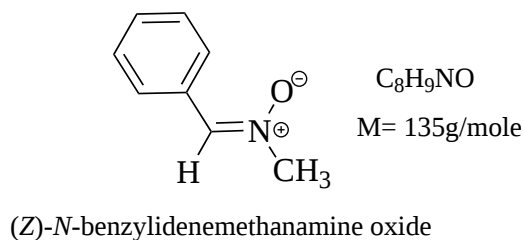
L'évolution du système moléculaire a été étudiée en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride (B3LYP) et la base double 6-31G(d,p) à l'aide du logiciel de modélisation Gaussian 03 [Frisch et al. \(2004\)](#). Des fonctions de polarisation ont été incluses dans la base du fait de la nécessité de décrire correctement des liaisons hydrogènes et les Interactions de Van Der Waals. Tous les systèmes réactionnels ont été étudiés par optimisation de l'état de transition à travers l'option QST₃ dans le programme Gaussian. L'existence de l'état de transition a été confirmé par la présence d'une seule fréquence imaginaire.

5.5 Modes opératoires

5.5.1 Synthèse de la nitrone

La Synthèse de nitrone par réaction de condensation entre un composé carbonylé et l'hydrochlorure de N-méthylhydroxylamine a lieu selon le mode opératoire général suivant :

Dans un bicol de 250 ml sous agitation magnétique, on introduit 10 mmol d'une solution d'aldéhyde dans le toluène ou le benzène anhydre et 1 équ. d'hydrochlorure de N-méthylhydroxylamine (CH_3NHOH , HCl). Ensuite est rajouté goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome la triéthylamine (NEt_3) dissoute dans le même solvant. Le mélange réactionnel est porté à reflux et un Dean Stark est utilisé pour piéger l'eau formée au cours de la réaction. La réaction est suivie par Chromatographie CCM. Une fois la réaction terminée, le ballon est refroidi et filtré sous vide. La phase organique est ensuite évaporée sous pression réduite. Le produit visqueux obtenu, est purifié par recristallisation dans l'éther diéthylique.



Nom commun : C-phényl-N-méthylnitronne (**2**).

réaction est réalisée sur 1.06 g (0.01mol) de benzaldéhyde dissous dans 20ml de toluène et 0.835 g (0.01mol) de (**1**) en solution dans 20 ml du toluène et de 1.4 ml (0.01 mol) de triéthylamine. Le temps de réaction est de 2 heures à reflux. La purification par recristallisation permet d'isoler 820 mg (61%)

- Rdt =61%
- Aspect : cristaux transparent (recristallisé dans l'éther diéthylique)
- R_f : 0.21 (Et_2O / CH_2Cl_2 (8/2))
- IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3055 (m) $\nu\text{C-H}$, 2993 (m), $\nu\text{C-H}$, 1589 (f) $\nu\text{C=N}$, 1558 (f) $\nu\text{C=C}$, 1080 (m) $\nu\text{N-C}$, 1296 (m) $\nu\text{N-O}$
- RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm) : 3.75 (s, 3H, CH_3) ; 7.28-7.38 (m, 5H, C_6H_5), 8.15 (q, 1H, $J=3.22$ Hz, CH=N).

5. TECHNIQUES GÉNÉRALES

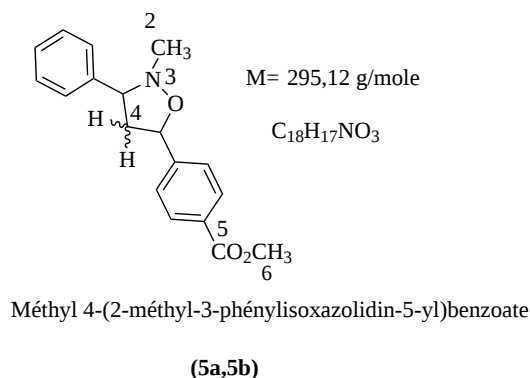
5.5.2 synthèse des isoxazolidines par réaction 1,3-DC.

Mode opératoire général

Dans un ballon de 250 ml on introduit la nitroène (2) et l'alcène avec des quantités équimoléculaires. Le mélange est dissous dans le toluène que l'on porte à reflux du solvant. L'évolution de la réaction est contrôlée par CCM. Après évaporation du solvant le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

réaction entre la nitroène (2) et l'alcène (3).

La réaction est réalisée à partir de 0,26 g (1.96 mmol) de nitroène (2) et (1.96 mmol, 0.3ml) de l'alcène (3) en solution dans le toluène. La réaction a lieu à reflux pendant 72 heures. Après purification du mélange réactionnel on isole 0,34g (1.17 mmol, 68%) des produits (5a.5b).



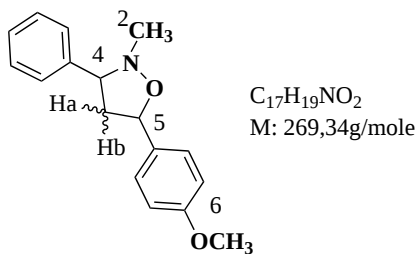
- Rdt = 68%
- Aspect : huile jaune.
- $R_f = 0.77$ (Et_2O / éther de pétrole (7/3)).
- IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3055 (m) $\nu\text{C-arom}$, 2993 (m) $\nu\text{C-H}$, 1768 (f) $\nu\text{C=O}$, 1558 (f) $\nu\text{C=C}$, 1080 (m) $\nu\text{N-C}$, 1296 (m) $\nu\text{N-O}$
- RMN ^1H (260MHz, CDCl_3), (δ , ppm) : 6.7 -7.52 (m, 9H, H-Ar), 5.82 (dd, 1H, H-C3), 5.3 (dd, 1H, H-C5), 2.4 (m, 1H, Ha -C4), 3.18 (m, 1H, Hb -C4), 2.3(S, 3H, H-C2), 2.7(S, 3H, H-C6).
- RMN ^{13}C (260MHz, CDCl_3) , (δ , ppm) : 74 , 76 (C-3 , C-5), 43 , 51 (C-2 , C-6), 70 (C-4), 170(C=O).

réaction entre la nitroène (2) et l'alcène (4).

Une solution d'alcène (4) 0.3g (2.26 mmol) et de nitroène 2 0.304g (2.26 mmol) dans le toluène (20mL) est chauffée à reflux sous agitation magnétique. Après consommation des produits de départ sous contrôle chromatographique (CCM) pendant 96 heures (04 jours). Le solvant est évaporé sous pression réduite et le

5. TECHNIQUES GÉNÉRALES

mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice . On isole 0.32g de produit (7a, 7b)
(59.21



5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-phenylisoxazolidine

(7a,7b)

- Rdt= 59.21%
- Aspect : huile jaune.
- $R_f = 0.28$ (Et₂O / éther de pétrole (2/8)).
- IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: $\nu\text{C-arom}$, 2993 (m) $\nu\text{C-H}$, 11172(m) $\nu\text{C-O}$, 1520 (f) $\nu\text{C=C}$, 1041 (m) $\nu\text{N-C}$, 1279 (m) $\nu\text{N-O}$.
- RMN ¹H (260MHz, CDCl₃), (δ , ppm) : 6.8 -7.50 (m, 9H, H-Ar), 3.8 (dd, 1H, H-C3), 5.3 (m, 1H, H-C5), 2.4 (m, 1H, Ha -C4), 3.7 (m, 1H, Hb -C4), 2.7(S, 3H, H-C2), 3.8(S, 3H, H-C6).
- RMN ¹³C (260MHz, CDCl₃) , (δ , ppm) : 78, 77 (C-3 , C-5), 48 (C-4), 157(C-O).

Cinquième PARTIE

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons accédé à une nitrone par la réaction de condensation entre le benzaldéhyde et le N-méthylhydroxylamine. Cette nitrone sera utilisée comme réactif dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcène diversement substitué pour conduire à l'isoxazolidine correspondante. Cette méthode permet d'obtenir des isoxazolidines chirales. La réaction du C-phényl-N-méthylnitron avec le para-acétoxystyrène donne un mélange de deux régioisomères (*ortho* et *méta*) avec majoritairement le régioisomère *ortho*. Ceci est dû à l'effet stérique du groupement phényle porté par la nitrone, et du groupement acétoxybenzène de l'alcène. Tandis que pour le para-méthoxystyrène la régiosélectivité est le fait de l'influence des deux facteurs, à savoir :

- L'effet électronique de groupement méthoxy (donneur d'électrons) en position para dans le styrène.
- L'effet stérique du groupement méthoxybenzène porté par cet alcène.

qui favorisent simultanément l'obtention du régioisomère *ortho*.

La régiosélectivité observée dans cette réaction a été déterminée à partir de l'analyse spectrale des produits. On a pu étudier théoriquement la régiosélectivité observée expérimentalement dans cette réaction. Pour cela on a utilisé les méthodes de la modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les résultats obtenus au cours de nos calculs sont globalement conformes avec les données expérimentales.

La régiosélectivité a été étudiée en utilisant deux modèles théoriques :

1. La règle de Houk basée sur la théorie OMF (interaction des orbitales moléculaires frontières) et les calculs des écarts énergétiques HO/BV pour la détermination des caractères DEN ou DEI, puis les recouvrements orbitaux des centres réactifs selon les coefficients des OMF (grand-grand et petit-petit).
2. L'utilisation de la théorie de l'état de transition TST pour le calcul des barrières d'activation. Barrière d'énergie pour toutes les voies possibles de cyclisation à savoir : voie *ortho* ou *méta* et aussi pour le calcul de la différence d'énergie entre les produits formés c'est-à-dire : déterminer les produits favorisés cinétiquement et les produits favorisés thermodynamiquement.

Comme la régiosélectivité (voie *ortho/méta*) de cette réaction peut être contrôlée par les coefficients des orbitales moléculaires frontières ; nous avons trouvé que l'interaction la plus favorable conduit à la formation du régioisomère *ortho*, sauf dans le cas de l'acrylate de méthyle où une contradiction avec les résultats expérimentaux

apparaît. Ce résultat montre la limite de la théorie FMO.

Nous estimons, au regard des résultats que nous avons obtenus et le travail que nous avons accompli que l'objectif recherché et le but que nous nous sommes fixé a été largement atteint.

Bibliographie

Bibliographie

Ali, S. A., Khan, J. H., Wazeer, M. I. M., 1988. The regiochemistry and stereochemistry of 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones. *Tetrahedron* 44 (18), 5911 – 5920.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402001814496>

Arrhenius, S., 1889. Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren. *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 4, 226–248.

Balasubramanian, N., 1985. Recent synthetic applications of nitrones. a review. *Organic Preparations and Procedures International* 17 (1), 23–47.

URL <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00304948509355467>

B.Chakrobotry, M.S.Chhetri, .Kafley, S., A.Sanamta, 2010. *Indian j. Chem. sec B* 49B, 209–215.

Black, D. S. C., Crozier, R. F., Davis, V. C., 1975. 1,3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *Synthesis* 4, 205–221.

URL <https://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/synthesis/doi/10.1055/s-1975-23713>

Boys, S. F., 1950. Electronic wave functions. i. a general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 200 (1063), 542–554.

URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/200/1063/542.abstract>

Chiacchio, U., Genovese, F., Iannazzo, D., Piperno, A., Quadrelli, P., Antonino, C., Romeo, R., Valveri, V., Mastino, A., 2004. 4'-[alpha]-c-branched n,o-nucleosides : synthesis and biological properties. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 12 (14), 3903 – 3909.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808960400344X>

Confalone, P. N., Huie., E. M., 1988. The [3 + 2] nitrone-olefin cycloaddition reaction. *Org. React* 36, 1.

BIBLIOGRAPHIE

- Dhavale, D. D., Gentilucci, L., Piazza, M. G., Trombinl, C., 1992. Iodocyclization of homoallylic hydroxylamines derived from d-glyceraldehyde. *Liebigs Annalen der Chemie* 1992 (12), 1289–1295.
URL <http://dx.doi.org/10.1002/jlac.1992199201213>
- Ding, P., Miller, M. J., Chen, Y., Helquist, P., Oliver, A. J., Wiest, O., 2004. Syntheses of conformationally constricted molecules as potential naaladase/psma inhibitors. *Organic Letters* 6 (11), 1805–1808, pMID : 15151419.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ol049473r>
- Domingo, L. R., 2000. Theoretical study of 1,3-dipolar cycloaddition reactions with inverse electron demand - a dft study of the lewis acid catalyst and solvent effects in the reaction of nitrones with vinyl ethers. *European Journal of Organic Chemistry* 2000 (12), 2265–2272.
URL [http://dx.doi.org/10.1002/1099-0690\(200006\)2000:12<2265::AID-EJOC2265>3.0.CO;2-C](http://dx.doi.org/10.1002/1099-0690(200006)2000:12<2265::AID-EJOC2265>3.0.CO;2-C)
- Epiotis, N. D., 1973. Regioselectivity of concerted cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society* 95 (17), 5624–5632.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00798a029>
- Fiumana, A., Lombardo, M., Trombini, C., 1997. Synthesis and iodocyclization of homoallylic hydroxylamines. *The Journal of Organic Chemistry* 62 (16), 5623–5626.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo970544s>
- Frederickson, M., Grigg, R., Markandu, J., Thornton-Pett, M., Redpath, J., 1997. X=y-zh systems as potential 1,3-dipoles. part 49. catalytic palladium (ii) mediated oxime-nitrone-isoxazolidine cascades. *Tetrahedron* 53 (44), 15051 – 15060.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402097010569>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Montgomery, Jr., J. A., Vreven, T., Kudin, K. N., Burant, J. C., Millam, J. M., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Barone, V., Mennucci, B., Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Klene, M., Li, X., Knox, J. E., Hratchian, H. P., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Ayala, P. Y., Morokuma, K., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Zakrzewski, V. G., Dapprich, S., Daniels, A. D., Strain, M. C., Farkas, O., Malick, D. K., Rabuck, A. D., Raghavachari, K., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cui, Q., Baboul, A. G., Clifford, S., Cioslowski, J., Stefanov, B. B., Liu, G., Liashenko, A., Piskorz, P., Komaromi, I., Martin, R. L., Fox, D. J., Keith, T., Al-Laham, M. A., Peng, C. Y., Nanayakkara, A., Challacombe, M., Gill, P. M. W., Johnson, B., Chen, W., Wong, M. W., Gonzalez, C., Pople, J. A., 2004. Gaussian 03, Revision C.02. Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

BIBLIOGRAPHIE

- Fukui, K., Yonezawa, T., Nagata, C., Shingu, H., 1954. Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *The Journal of Chemical Physics* 22 (8), 1433–1442.
URL <http://link.aip.org/link/?JCP/22/1433/1>
- Fukui, K., Yonezawa, T., Shingu, H., 1952. A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics* 20 (4), 722–725.
URL <http://link.aip.org/link/?JCP/20/722/1>
- Gothelf, K. V., Jørgensen, K. A., 1998. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews* 98 (2), 863–910.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr970324e>
- Hamer, J., Macaluso, A., 1964. Nitrones. *Chemical Reviews* 64 (4), 473–495.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60230a006>
- Hanselmann, R., Zhou, J., Ma, P., Confalone, P. N., 2003. Synthesis of cyclic and acyclic α -amino acids via chelation-controlled 1,3-dipolar cycloaddition. *The Journal of Organic Chemistry* 68 (22), 8739–8741, pMID : 14575516.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo034940o>
- Herrera, R., Nagarajan, A., Morales, M. A., M^ondez, F., Jim^onez-V^ozquez, H. A., Zepeda, L. G., Tamariz, J., 2001. Regio- and stereoselectivity of captodative olefins in 1,3-dipolar cycloadditions. a dft/hsab theory rationale for the observed regiochemistry of nitrones. *The Journal of Organic Chemistry* 66 (4), 1252–1263, pMID : 11312955.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo001393n>
- Hohenberg, P., Kohn, W., Nov 1964. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* 136 (3B), B864–B871.
- Houk, K. N., 1975. Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions. *Accounts of Chemical Research* 8 (11), 361–369.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar50095a001>
- Inouye, Y., Hara, J., Kakisawa, H., 1980. Novel e^oz equilibrium of n-alkyl- α -alkoxycarbonylnitrone in solution. *Chem. Lett*, 1407.
- Kohn, W., Sham, L. J., Nov 1965. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev.* 140 (4A), A1133–A1138.
- Kumar, K. R. R., Mallesha, H., Basappa, Rangappa, K. S., 2003. Synthesis of novel isoxazolidine derivatives and studies for their antifungal properties. *European Journal of Medicinal Chemistry* 38 (6), 613 – 619.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523403000771>

BIBLIOGRAPHIE

- Lwowski, W., 1984. 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry. Vol. 1. Wiley-Interscience, New York, Ch. 5.
- Mancini, F., Piazza, M. G., Trombini, C., 1991. A new route to 3,5-disubstituted isoxazolidines via the iodocyclization of homoallylic hydroxylamines. *The Journal of Organic Chemistry* 56 (13), 4246–4252.
URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jo00013a032>
- Marakchi, K., Kabbaj, O., Komiha, N., Jalal, R., Esseffar, M., 24 January 2003. Ab initio and dft studies on the mechanism of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between nitron and sulfonyl ethene chloride. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM* 620, 271–281(11).
URL <http://www.ingentaconnect.com/content/els/01661280/2003/00000620/00000002/art00611>
- Merino, P., Anoro, S., Merchán, F. L., Tejero, T., 2000. 1,3-dipolar cycloadditions of n-benzyl furfuryl nitrones with electron-rich alkenes. *Molecules* 5 (2), 132–152.
URL <http://www.mdpi.com/1420-3049/5/2/132/>
- Merino, P., Revuelta, J., Tejero, T., Chiacchio, U., Rescifina, A., Romeo, G., 2003. A dft study on the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of c-(methoxycarbonyl)-n-methyl nitron with methyl acrylate and vinyl acetate. *Tetrahedron* 59 (20), 3581 – 3592.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402003005477>
- Nacereddine, A. K., Yahia, W., Bouacha, S., Djerourou, A., 2010. A theoretical investigation of the regio- and stereoselectivities of the 1,3-dipolar cycloaddition of c-diethoxyphosphoryl-n-methylnitron with substituted alkenes. *Tetrahedron Letters* 51 (19), 2617 – 2621.
- Pineiro, M., Pinho e Melo, T. M. V. D., 2009. Microwave-assisted 1,3-dipolar cycloaddition : an eco-friendly approach to five-membered heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry* 2009 (31), 5287–5307.
URL <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.200900644>
- Pople, J. A., Head-Gordon, M., Fox, D. J., Raghavachari, K., Curtiss, L. A., 1989. Gaussian-1 theory : A general procedure for prediction of molecular energies. *The Journal of Chemical Physics* 90 (10), 5622–5629.
URL <http://link.aip.org/link/?JCP/90/5622/1>
- Procopio, A., Alcaro, S., Nino, A. D., Maiuolo, L., Ortuso, F., Sindona, G., 2005. New conformationally locked bicyclic n,o-nucleoside analogues of antiviral drugs. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 15 (3), 545 – 550.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X04014180>
- Sadashiva, M., Mallesha, H., Hitesh, N., Rangappa, K., 2004. Synthesis and microbial inhibition study of novel 5-imidazolyl substituted isoxazolidines. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 12 (24), 6389 – 6395.
URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808960400728X>

BIBLIOGRAPHIE

Smith, L. I., 1938. Aliphatic diazo compounds, nitrones, and structurally analogous compounds. systems capable of undergoing 1,3-additions. Chemical Reviews 23 (2), 193–285.

URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr60075a001>

Torsell, K. B. G., 1998. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. Wiley, Weinheim.

Troisi, L., Lorenzis, S. D., Fabio, M., Rosato, F., Granito, C., 2008. Chiral oxaziridines in the enantioselective synthesis of isoxazolidines. Tetrahedron : Asymmetry 19 (19), 2246 – 2251.

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957416608006472>

Tufariello, J. J., 1979. Alkaloids from nitrones. Accounts of Chemical Research 12 (11), 396–403.

URL <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ar50143a003>

Vallance, P., Bush, H. D., Mok, B. J., Hurtado-Guerrero, R., Gill, H., Rossiter, S., Wilden, J. D., Caddick, S., 2005. Inhibition of dimethylarginine dimethylaminohydrolase (ddah) and arginine deiminase (adi) by pentafluorophenyl (pfp) sulfonates. Chem. Commun., 5563–5565.

URL <http://dx.doi.org/10.1039/B510709A>

Index

Index

- 1,3-Aminoalcool, 12
1,3-DC, 2
5-Iodométhylisoxazolidine, 12

Voie *ortho*/ *méta*, 53

Acétoxybenzène, 25
acide de Lewis, 8
Acrylate de méthyle, 36
Activité antimicrobienne, 2
Affranchissement de barrière, 17
Alcène, 2
Alcool allylique, 12
Analyse OMF, 35
Approche α , 8
approche β , 8
Approche *méta*, 39
Approche *ortho*, 39
Approche *exo*, 8
Attracteur d'électrons, 27

B3LYP, 19
Barrière d'énergie, 37
Base 6-31G, 19
Benzaldéhyde, 22

C-Phényl-N-méthylnitron, 22, 33
C-phényl-N-méthylnitron, 34

Caractéristique spectrales, 23
Caractère accepteur, 16
Caractère donneur, 16
Carbone asymétrique, 28
Centre stéréogénique, 2
Champ faible, 32
Champ fort, 28
Coefficients moléculaires, 37, 43
Combinaison orbitale, 36
Complexe actif, 17
Complexe magnésien, 12
Contrôle électrostatique, 16
Contrôle frontalier, 16
Cycloaddition, 6
Cycloadduit, 5, 40
Cycloadduits, 45

Déblindage, 28
Degré de liberté, 17
DEI, 35
Demande électronique inverse, 35
Demande électronique normale, 35
DEN, 35
Densité électronique, 14–16
Densité électronique totale, 15
Densité locale, 15
DFT, 2, 14, 15, 19

- Diastéréosélectivité, 12
Diastérisomère, 29
Diastérisomères, 25
Diastérisélectivité, 24
Dipôle, 35
Dipôle 1,3, 33
Dipolarophile, 33, 35
dipolarophile, 8

Ecart énergétique, 41, 53
Ecart énergétique, 35
Effet attracteur, 28, 31
Effet électronique, 30
Effet stérique, 30
Electro-appauvris, 6
Electrophile, 16, 36
Enantiosélectivité faciale, 8
Encombrement stérique, 20, 27, 39
Energie potentielle, 17
Energie relative, 38
Energies relatives, 39
Etat de transition, 17, 43
Etude théorique, 2, 33

FMO, 2

Géométrie des réactifs, 34
Gaz uniforme, 14
Groupement phényle, 27

Hétérocycle, 2
HF, 15, 19
HOMO, 16
Hydrochlorure, 22
Hydrochlorure de-N-méthylhydroxylamine, 22
Hydroxylamine chirale, 12

Inhibition d'enzyme, 2
Interaction, 16

Interaction grand- grand, 35
Interaction grand-petit, 35
Interaction inter-orbitale, 36
Interaction petit- grand, 35
interaction petit- petit, 35
Interaction possible, 41
Interactions inter- orbitales, 37
interconversion *Z/E*, 8
Iodolactonisation, 12
Isoxazolidine, 12, 22, 24, 35
Isoxazolidines, 2
Isoxazolidines substitués, 40

LUMO, 16

Mécanisme d'obtention, 29
Mélange de diastérisomères, 24
Mélange de régioisomère, 24
Méta-chloroperbenzoïque, 10
Méthode *ab initio*, 19
Matrice de la densité locale, 15
Micro-ondes, 9
Minimum global, 18
Minimum local, 18
Modèle simple, 39
Modélisation moléculaire, 2
MP₂, 19

N-Benzyl-C-phénylnitrone, 9
N-Méthyl-C-phénylnitrone, 9
N-Méthylhydroxylamine, 22
Nitone, 2
nitrone, 6
Nomenclature, 35, 40
Nucléobase, 9
Nucléophile, 16, 36
Nucléoside, 2

Orbitales frontières, 16
Orbitales Moléculaires Frontière (OMF), 35
oxaziridine chirale, 10

Para-acétoxystyrène, 33
Para-acétoxystyrène, 25
Para-méthoxystyrène, 33
para-méthoxystyrène, 29
Paramètre stéréochimique, 8
Paramètre structuraux, 34
Paramètre thermodynamique, 17
Paramètres structuraux, 40
Point de scelle, 18
Potentiel de corrélation et d'échange, 15
Prédiction du caractère DEN ou DEI, 41
Profil énergétique, 38

Réactant, 38
Réactif de Grignard, 11
Réaction de condensation, 22
Réaction inverse, 22
Réactions de cycloadditions, 2
Réactivité chimique, 16
Réactivité moléculaire, 16
Régioisomère, 25, 30
régioisomère *méta*, 35
Régioisomère *ortho*, 35
Régioisomère majoritaire, 37
Régioisomères, 39
Régiosélectivité, 3, 19, 24, 33, 45

sélectivité *endo/exo*, 8
Spectroscopie de RMN ^{13}C , 28
Spectroscopie RMN ^1H , 27
Stéréoisomères, 8
Stéréosélectivité, 19
Stabilité par conjugaison, 34
synthèse asymétrique, 8

Synthèse d'isoxazolidine., 24
Système isoxazolidinique, 2

Théorie de la fonctionnelle de densité, 15
Théorie de l'état de transition, 14, 17, 33
Théorie de la fonctionnelle de densité, 14
Théorie des orbitales frontières, 14, 16, 33
Théorie fonctionnelle, 14
TS, 2
TST, 17

Vibration de valence, 23, 27, 30

Annexes

Annexes

Dans cette partie sont rassemblés les spectres des produits synthétisés et les fichiers de sorties (output) de nos calculs.

- Le spectre ANABISO1 représente la RMN ^1H et RMN ^{13}C de Méthyl 4-(2-méthyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)benzoate (5a,5b)
- Le spectre ANABISO2 représente la RMN ^1H et RMN ^{13}C de 5-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-3-phenylisoxazolidine(7a,7b)
- Le spectre CKPM21 représente la RMN ^1H de C-phenyl-N-methylnitrone
-
-
-

