

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

Faculté des Sciences
Département de Chimie



Domaine : **Science de la matière**
Filière : **Chimie**
Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Mémoire de Master

Thème

**Cycloaddition intramoléculaire des nitrones, étude
théorique par DFT**

Présenté par :

BERKANI Lylia

SI TAYEB Fazia

Soutenu publiquement, le 29 /10 / 2022, devant le Jury composé de :

M^{me} AMAR Anissa

MCA

UMMTO

Présidente

M^r LAYEB Hatem

MCB

UMMTO

Promoteur

M^{me} KRIM Lamia

MAA

UMMTO

Examinatrice

Session 2021 / 2022

Remerciement

Nous tenons à remercier en premier lieu le bon Dieu, de nous avoir donné la force, la patience, la volonté afin d'accomplir ce modeste travail qui présente le fruit de plusieurs années de sacrifices.

Nous tenons à remercier notre promoteur Mr LAYEB Hatem maitre de conférence B à L'UMMTO de Tizi Ouzou et pour son aide très précieuse, sa disponibilité, sa rigueur scientifique, de nous avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique et théorique qui ont fait progresser ce travail. Un agréable devoir de lui adresser un grand merci pour la confiance et liberté d'action dont nous avons bénéficié tout au long de ce mémoire.

Nous remercions très vivement madame Amar Anissa, maitre de conférences A à L'UMMTO Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'elle nous a fait de présider le jury de ce mémoire.

Nous voudrions exprimer notre profonde reconnaissance à Mme KRIM Lamia maitre assistante A à L'UMMTO Tizi-Ouzou, de l'intérêt Qu'elle porte à ce travail, en acceptant de l'examiner.

Nous tenons à remercier également l'ensemble de nos professeurs de chimie chacun avec son nom pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont prodigué au cours des cinq années passées à l'université de Mouloud Mammeri. Et aussi l'ensemble de tous les fonctionnaires du département de chimie.

Arrivés au terme de la rédaction de ce mémoire, nous exprimons notre gratitude pour toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à notre réussite.

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail à

*Mes très chers **parents**, à Mon très cher père paix à son âme qui a été mon pilier dans la vie, il m'a toujours comblé avec son amour, ses sacrifices et ses précieux conseils. Ma réussite je la dédie pour toi mon très cher papa et j'espère que tu seras très fière de ma réussite.*

A mes chers frères et sœurs qui m'ont épaulé durant tout au long de mes études et qui ont été toujours là pour moi.

*A ma sœur de cœur, Ma meilleure amie **Dabi** qui a été à mes côtés dans mes mauvais moments avant les bons, à tout nos beaux souvenirs ensemble.*

*Une dédicace particulière à mon professeur du lycée, Madame **S.Kfris** qui m'a toujours encouragé tout au long de mes études.*

*A mon cher binôme et ma chère amie **Fazia**, avec laquelle j'ai vécu des souvenirs inoubliables durant les cinq ans d'études à l'université.*

*Tous mes ami (es) proches, **Dyhia**, **Dalila** qui mon soutenu et qui ont été des personnes inoubliables et formidables.*

Lylia





Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail à

A ma très chère mère

A mes frères et mes sœurs

A ma petite famille surtout ma petite fille adorée

*A mon cher binôme **Lyfia**, avec laquelle J'ai vécu des souvenirs inoubliables durant les cinq ans d'études à l'université.*

Tous mes ami (es) proches, Dyhia, Dabi qui mon soutenu et qui ont été des personnes inoubliables et formidables.

Fazia

Liste des figures

Figure 1 : Le physicien Erwin Schrödinger.....	4
Figure 2 : La réaction d'une cycloaddition 1,3- dipolaire.....	10
Figure 3 : Structure d'une nitrone.....	11
Figure 4 : Structure général des isoxazolidines.....	12
Figure 5 : Mécanisme de la cycloaddition [3+2] d'une nitrone avec un alcène.....	12
Figure 6 : Procédure générale de la synthèse des isoxazolidines.....	13
Figure 7 : Formation de régioisomères d'isoxazolidine.....	14
Figure 8 : Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire.....	14
Figure 9 : Représentant la stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire.....	15
Figure 10 : Mécanisme concerté.....	16
Figure 11 : Interaction des orbitales moléculaires frontières.....	16
Figure 12 : Illustration schématique de chemin de la reaction.....	17
Figure 13 : cycloaddition 1,3 dipolaire intramoléculaire d'un ènediyne.....	18
Figure 14 : Mécanisme proposé.....	19
Figure 15 : Différentes conformations du réactif et leurs énergies.....	20
Figure 16 : la géométrie optimisée de la conformation C3.....	21
Figure 17 : Les différentes conformations du produit Cis et leurs énergies.....	22
Figure 18 : Différentes conformations du produit Trans et leurs énergies.....	23
Figure 19 : La gêne stérique dans la conformation Trans.....	24
Figure 20 : Profil énergétique en Kcal/mol pour la réaction 1.3-CD intramoléculaire.....	26
Figure 21 : Structures des états de transition Cis et Trans.....	27
Figure 22 : les interactions Localisateur d'orbitales localisées(LOL) entre $\sigma_1-\sigma_2$ et $\sigma_3-\sigma_4$...	28

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les énergies relatives de réactants et produits..... 24

Tableau 2 Les énergies des états de transitions avec leurs valeurs des Fréquences
imaginaires..... 25

Abréviations

AM1: Austin Model1

B3LYP : Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr

BC : Bergman's Cyclization

BV : Lowest Vacant Molecular Orbital

CC: Coupled Clusters

CCM : Thin-Layer Chromotography

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

CI : Configuration-Interaction

CLOA : Atomic Orbital Liner Suit

DFT : Density Functional Theory

GGA: Generalized Gradient Approximation

GTO : Gaussian-Like Orbital

\hat{H} : Hamiltonian

HF : Hartree-Fock

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

KS : Kohn et Sham

LDA: Local Density Approximation

LOL : Localized Orbital Locator

LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital

MP2: Moller-Plesset order2.

MP3: Moller-Plesset order3

MP4: Moller-Plesset order4

MP6: Moller-Plesset order6

MPn : Moller-Plesset ordern.

OA: Atomic Orbital

OH : Highest Occupied Molecular Orbital

OM : Molecular Orbital

OMF : Molecular Orbital Boundaries

PE : Electron Poor

RE : Rich in Electrons

SCF: Self Consistent Field

STO : Slater-type orbital

U.a : atomic unit

Φ : Phi

Ψ : Wave Function

∇ : Nabla Sign

SOMMAIRE

Remerciements

Liste des figures

Liste des tableaux

Abréviations

Introduction générale.....1

Chapitre 1 : Méthodes de la chimie quantique

1.1 Définition de la modélisation moléculaire.....	3
1.2 Généralités sur les méthodes de la chimie quantiques.....	3
1.3 Equation De Schrödinger.....	4
1.4 Approximation de Born Oppenheimer.....	5
1.5 Méthodes de Hartree Fock.....	5
1.6 Méthodes post HF.....	5
1.7 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	6
1.7.1 Méthode de Kohn et Sham.....	6
1.7.2 Approximation de la densité locale	6
1.7.3 Approximation du gradient généralisé.....	7
1.7.4 Fonctionnelles hybrides B3LYP.....	7
1.8 Méthode post SCF.....	7
1.9 Avantages de la DFT.....	7
1.10 Limites de la DFT.....	8
1.11 Bases d'orbitales atomiques.....	8
1.12 Logiciel utilisé Gaussian.....	9

Chapitre 2 : Aperçu sur la réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire

2.1 Généralités sur les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire.....	10
2.1.1 Introduction.....	10
2.1.2 Structure et réactivité des nitrones.....	11
2.2 Isoxazolidines.....	13
2.3 Procédure générale de la synthèse des isoxazolidines.....	13
2.4 Régiosélectivité.....	13
2.5 Sélectivité endo/exo.....	14
2.6 Mécanisme.....	15
2.7 Les orbitales frontières.....	16
2.8 Etat de transition.....	17

Chapitre 3 : Résultats et discussions

3. Résultats et discussions.....	18
3.1 Introduction.....	18
3.2 Méthodologie de calcul.....	19
3.3 Résultats et discussions.....	19

3.3.1 Mécanisme proposé.....	19
3.3.2 Géométrie du réactif	20
3.3.3 Géométrie des produits.....	22
3.3.4 Détermination du produit le plus stable thermodynamiquement.....	24
3.3.5 Géométrie des états de transition.....	25
3.3.6 Localisation des états de transition.....	25
3.3.7 Analyse structurale des états de transition.....	26
3.3.8 Localisateur d'orbitales localisées.....	27
3.4 Conclusion.....	29
Conclusion générale.....	30

Introduction générale

Introduction générale

La chimie Computationnelle est la chimie assistée par ordinateur, c'est à dire le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur, ses applications peuvent être de différentes natures, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique.

La Modélisation Moléculaire est l'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires, la modélisation moléculaire peut nous permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée. [1]

Les méthodes quantiques de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les chimiosélectivités, les stéréosélectivités et les régiosélectivité expérimentales. [2,3]

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est la réaction de cyclisation d'un dipôle-1,3 avec un dipolarophile, pour former un cycle à cinq chaînons possédant ou non des doubles liaisons selon le type du diénophile utilisé. La plupart de ces réactions procèdent par un mécanisme en une seule étape, impliquant la formation de deux nouvelles liaisons σ . Cette réaction est souvent nommée réaction de cycloaddition [3+2] car il y a trois atomes du dipôle et deux atomes de l'alcène qui sont engagés dans le mécanisme de cette réaction. [4]

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre [5], les lactames [6], les aminoacides [7], les alcaloïdes [8] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti inflammatoire, analgésique, herbicides...etc.) [9]

Dans ce travail, nous proposons d'élucider théoriquement la stéréo-sélectivités Cis/Trans d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaires intramoléculaire de nitrone.

Ce mémoire est présenté sous forme de trois chapitres :

Dans le premier chapitre nous présentons une étude bibliographique sur les méthodes de chimie quantiques et théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique.

Dans le 2ème chapitre nous parlons des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones.

Introduction générale

Dans le 3^{ème} chapitre nous présentons les résultats obtenus pour applications ssconcernant l'étude théorique d'une réaction de CD-1,3 dipolaire intramoléculaire d'une nitroène.

Chapitre 1

Les Méthodes de la chimie quantique

1.1 Définition de la modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des substances ou des systèmes de composés. Elle regroupe l'ensemble des méthodes théoriques et les techniques de calcul utilisées pour des modèles de petites molécules ainsi que de macromolécules biologiques. Elle décrit la création, la manipulation ou la représentation des structures tridimensionnelles des molécules et des propriétés physico-chimiques associées. Il s'agit d'une série de techniques informatisées basées sur la chimie théorique, des méthodes et des données expérimentales pour prédire les propriétés moléculaires et biologiques.[10]

1.2 Généralités sur les méthodes de la chimie quantique

Le principe des méthodes de la chimie quantique est basé sur la distribution des électrons dans l'espace. Ces électrons sont décrits par une fonction d'onde Ψ qui peut être déterminée en même temps que l'énergie du système, par la résolution de l'équation de Schrödinger. Ces informations nous donnent après quelques manipulations plusieurs propriétés chimiques comme le moment dipolaire, la charge portée par chaque atome et la densité électronique.[11]

Les théories quantiques de réactivité permettent actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétique mais également de justifier et prédire les chimiosélectivités, les stéréosélectivités et les régiosélectivité expérimentales.[2,3]

1.3 Equation de Schrödinger

La mécanique quantique est une science qui étudie les phénomènes physiques à l'échelle microscopique. [11] Quant à la chimie quantique, elle consiste en l'application de la mécanique quantique à des phénomènes chimiques. En 1926, le physicien autrichien Erwin Schrödinger (**Figure 1**) proposait une équation fondamentale dite de Schrödinger, dont la résolution, permet de déterminer toutes les informations du système étudié.[12]



Figure 1 : Erwin Schrödinger

L'équation dans le cas stationnaire indépendante du temps s'écrit :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Où :

Ψ est la fonction d'onde du système.

E désigne l'énergie totale associée à la fonction d'onde du système.

\hat{H} est l'opérateur Hamiltonien du système et représente la somme des deux opérateurs : énergie cinétique et énergie potentielle, avec :

$$\hat{H} = T + V \quad (2)$$

Pour un système moléculaire comprenant des électrons de coordonnées (\mathbf{r}) et des noyaux de coordonnées (\mathbf{R}), l'opérateur Hamiltonien d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes respectivement (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme d'attractions électrons-noyaux, terme de répulsions noyaux-noyaux, terme de répulsions électrons-électrons).

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2} \sum_{K=1}^N \frac{1}{m_K} \Delta_K - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n K \frac{Z_K e^2}{r_{Ki}} + \sum_{K=1}^N \sum_{L>K}^N \frac{K Z_K Z_L e^2}{R_{KL}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{K e^2}{r_{ij}}$$

r_{Ki} : distance entre l'électron 'i' et le noyau 'K'

R_{KL} : distance entre le noyau 'k' et le noyau 'L'

r_{ij} : distance entre l'électron 'i' et l'électron 'j'

m_k : masse du noyau 'K'

La résolution exacte l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les hydrogénoïdes, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre cette équation.

1.4 Approximation de Born Oppenheimer

La première approximation utilisée dans la chimie quantique est celle de Born Oppenheimer (1927). Ils se sont basés sur le fait que les noyaux sont beaucoup plus lourds et beaucoup plus lents que les électrons. Ainsi, les noyaux peuvent être considérés comme quasiment immobiles par rapport aux électrons. L'approximation de Born-Oppenheimer consiste à séparer lors de l'étude les deux types de mouvements, celui des électrons et celui des noyaux. [13]

1.5 Méthodes de Hartree Fock

L'approximation de Hartree Fock constitue la base de presque toutes les méthodes quantiques, d'où son succès dans ce domaine confirmé depuis plusieurs années car elle est le point de départ de plusieurs calculs quantiques. Son principe fondamental est la considération de l'indépendance du mouvement d'un électron par rapport au mouvement de ses voisins.[14]

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires ϕ_i n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothan qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire Ψ_i par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques ϕ_μ . [15]

Avec cette approximation, la résolution de l'équation de Schrödinger est faisable.

1.6 Méthodes post HF

Pour tenir compte de l'énergie de la corrélation électronique on fait appel aux méthodes Post-HF. Cette théorie ne prend pas en compte les possibles effets relativistes, par exemple la masse des électrons n'est pas forcément constante et qu'elle peut changer en fonction de leur vitesse.

De nombreuses méthodes de corrélation électronique, appelées aussi méthodes post-Hartree-Fock, ont été développées pour inclure l'énergie de corrélation dans le calcul. [16] Les méthodes les plus fréquemment utilisées sont, par exemple :

- La méthode de perturbation moller-pleeset [17] dans les versions MP2, MP4, MP6
- Les méthodes de configuration-interaction (CI). [18,19,20]
- Les méthodes de coupled clusters (CC).

1.7 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de densité électronique a été développée en deux temps, en 1964 et en 1965, par Hohenberg, kohn et Sham. [21,22]

Son principe consiste à remplacer la résolution du problème à plusieurs corps par celle du problème à un seul corps dans un champ effectif prenant en compte toutes les interactions. Son but est de trouver une fonctionnelle permettant de connecter la densité avec l'énergie. Elle énonce que l'énergie d'un système à plusieurs électrons peut être exprimée à l'aide de la densité électronique, ce qui permet d'utiliser cette dernière à la place de la fonction d'onde afin de calculer l'énergie. La fonction d'onde d'un système à N électrons dépend de 3N coordonnées d'espace (x, y, z) et N coordonnées de spin, par contre, la densité électronique dépend uniquement des trois coordonnées d'espace et de la coordonnée de spin de l'électron.[23,24]

1.7.1 Méthode de Kohn et Sham

En 1965 Kohn et Sham ont proposé une approche qui consiste à réécrire la fonctionnelle de l'énergie du système original à l'aide des termes définis pour un système auxiliaire d'électrons sans interaction (dit fictif) où les fonctions d'onde totales du système deviennent des fonctions d'ondes mono-électroniques $\Phi_i(r)$.

Le résultat de leur travail a donné un moyen pratique pour traiter un système inhomogène, ce qui a rendu l'application de la DFT plus utile pour la chimie computationnelle.

1.7.2 Approximation de la densité locale (LDA Local Density Approximation ou LSDA Local Spin Density Approximation)

L'approximation de la densité locale suppose que le nuage électronique est uniforme à travers tout le système. La fonctionnelle d'échange-corrélation dépend seulement de la densité électronique. Les méthodes basées sur cette approximation donnent une description des propriétés physiques des solides, mais elles sont inefficaces pour le traitement des systèmes moléculaires où les électrons sont localisés.[25-26]

1.7.3 Approximation du gradient généralisé (GGA Generalized Gradient Approximation)

La GGA considéré comme le 2ème degré d'approximation tente de corriger les défauts de la LDA en implémentant une dépendance au gradient de $\rho(r)$ au terme d'échange-corrélation. Cela dans le but de décrire les variations locales de la densité électronique. Les différents paramètres utilisés dans cette approximation ne sont pas ajustés à partir de valeurs expérimentales, mais sont déterminés à partir de diverses conditions.[27]

1.7.4 Fonctionnelles hybrides B3LYP

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) une approche qui combine les traitements Hartree-Fock et ceux de la DFT sur les effets d'échange (et corrélation) à travers des fonctionnelles hybrides. C'est une hybridation à trois paramètres de plusieurs fonctionnelles avec diverses méthodes.[28]

1.8 Méthode post SCF (Self Consistent Field)

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeure ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul Quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation. Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant compte de la corrélation électronique. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [29,30] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n(MPn) et les méthodes DFT.

1.9 Avantage de la DFT

La DFT permet souvent d'obtenir, à plus faible cout, des résultats d'une précision proche de celle obtenue avec des calculs post Hartree- Fock. De plus, elle peut être utilisée pour étudier des systèmes relativement gros, contenant jusqu'à plusieurs centaines d'électrons, que les calculs post-Hartree-Fock ne peuvent pas traiter. Ceci explique que la DFT soit aujourd'hui très utilisé pour étudier les propriétés des systèmes moléculaires ou même biologiques. Les nombreux travaux réalisés ses dernières années prouvent que les calculs DFT donnent de bons résultats sur des systèmes très divers (métalliques, ionique, organométallique...) pour de nombreuses propriétés (les structures moléculaires, les fréquences de vibration, les potentiels d'ionisation...).

1.10 Limites de la DFT

Ces méthodes souffrent encore de plusieurs défauts. Et par ailleurs, on ne comprend pas toujours les bons ou les mauvais résultats de la DFT sur certains systèmes, et il n'existe aucuns véritables critères permettant d'améliorer une fonctionnelle donnée, ce qui rend parfois l'utilisation de la DFT délicate. De plus, les états excités ne sont pas accessibles dans le formalisme développé. Des développements récents en utilisant un formalisme dépendant du temps pour une description des états excités ont été faits.[29]

1.11 Bases d'orbitales atomiques

Le choix de la base d'orbitales est primordial pour les calculs de chimie quantique. Il existe deux types de fonctions de base principalement utilisées dans les calculs de structures électroniques: les Orbitales de Type Slater (STO) et celles de Type Gaussienne (GTO). En pratique les orbitales atomiques de Slater sont approchées par une combinaison de plusieurs orbitales atomiques de type gaussienne. La plus simple est la base STO-nG encore appelée base minimale. Ceci signifie que les orbitales de type Slater sont représentées par n gaussiennes primitives. Dans la base minimale STO-3G, on utilise 3 gaussiennes pour approcher chacune des orbitales de type Slater. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour développer chaque OA. La précision des résultats dépend évidemment du nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour développer chaque OA. Les bases les plus couramment employées sont les bases double zêta 6-31G [31] (une combinaison de 6 fonctions gaussiennes pour les représenter les électrons de cœur et 3+1 fonctions pour les électrons de valence) et triple-zêta 6-311G, contenues dans les logiciels de type Gaussian [32].

Dans le but de mieux décrire les systèmes ioniques ou radicalaires, et mieux rendre compte de la dissymétrie du nuage électronique par rapport aux noyaux, on peut inclure des fonctions diffuses (+) ou de polarisation (*) supplémentaires. [33]

1.12 Logiciel utilisé

- **Gaussian**

Créé à l'origine par John Pople, (il est mis au point en 1970 Gaussian70). Il a été depuis, plusieurs fois mis à jour. Le nom provient de l'utilisation par Pople d'orbitales gaussiennes Pour accélérer le calcul par rapport aux logiciels utilisant des orbitales de Slater. Ceci a facilité le développement de la chimie quantique.[32]

- Les fonctionnalités de Gaussian peuvent être résumées dans les points suivants :
 - 1) Examen de la réactivité et des spectres de grosses molécules.
 - 2) Détermination des conformations via les constantes de couplage spin-spin.
 - 3) Etude de systèmes périodiques.
 - 4) Prédiction de spectres d'absorption et d'émission.
 - 5) Modélisation des effets de solvant sur les réactions et les propriétés moléculaire.

Chapitre 2

Aperçu sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

2.1 Généralités sur les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire

2.1.1 Introduction

Les réactions de cycloaddition appartiennent à l'une des réactions les plus étudiées et les plus utilisées en chimie organique, pour la synthèse de structures cycliques et hétérocycliques avec des propriétés pharmacologiques et pour la préparation de produits naturels, c'est pour cela ce type de réactions continuent à attirer l'attention des chimistes. [34-37]

Une cycloaddition est une réaction dans laquelle deux molécules à liaison π se rejoignent pour former une nouvelle molécule cyclique avec la formation de deux nouvelles liaisons σ . Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire sont une catégorie de réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées. L'application générale des dipôles-1,3 en chimie organique a été établie en premier lieu par Huisgen en 1960. [38] Elles représentent une excellente méthode pour former des hétérocycles à 5 chaînons. La possibilité de faire réagir une multitude de dipôles différents sur le même diénophile confère une diversité intéressante à ce type de réactions. Par exemple, l'utilisation des nitrones pour la cycloaddition a contribué à l'essor de cette stratégie. Les cycloadditions 1,3-dipolaires font partie de la grande famille des réactions péricycliques. [39-40] la Figure 2 montre la réaction d'une cycloaddition 1,3 dipolaire.

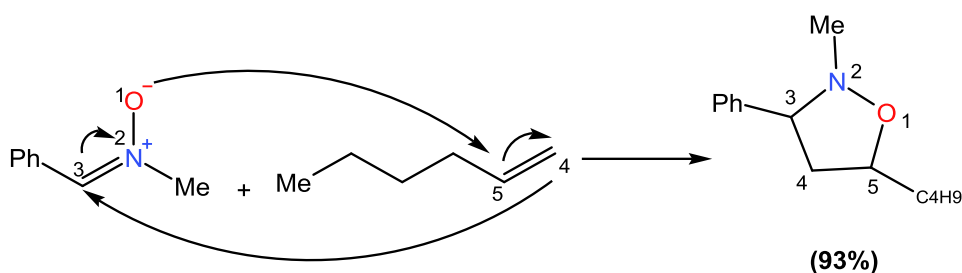


Figure 2 : La réaction d'une cycloaddition 1,3- dipolaire.

2.1.2 Structure et réactivité des nitrones

Une nitronne appelée aussi nitrile oxyde est un N-oxyde d'imine, comportant une double liaison carbone-azote et une liaison dative azote-oxygène comme il est représenté dans

Figure 3.

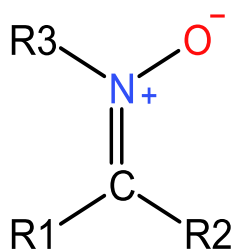


Figure 3 : Structure d'une nitronne.

Les nitrones sont des composés électrophiles qui ont été le plus souvent impliqués dans des réactions avec des réactifs riches en électrons. A l'instar des imines et des dérivés carbonylés, Elles réagissent avec un grand nombre de nucléophiles tels que les ions cyanures ou divers dérivés organométalliques. [41]

La réactivité des nitrones en tant que dipôles dans les cycloadditions 1,3-dipôlaires a aussi été très étudiée. Les réactions de cycloadditions entre les nitrones et les alcènes ont reçu une attention toute particulière aux cours des quinze dernières années. Les nitrones réagissent avec une grande variété de composés insaturés avec des régio- et stéréosélectivités variables. Leur cycloaddition [3+2] avec des alcènes conduit à des isoxazolidine [42] qui sont des hétérocycles à cinq atomes contenant trois atomes de carbone avec un Atome d'azote et un atome d'oxygène adjacent en position méta. [43] la **Figure 4** représente la structure du composé isoxazolidine.

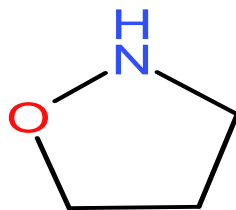


Figure 4 : Structure général des isoxazolidines

La réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire nitrone-alcène fait intervenir quatre électrons π du dipôle et deux électrons π de l'alcène, Il est généralement accepté que cette cycloaddition a lieu selon un mécanisme concerté asynchrone, La formation de la liaison C-O étant plus rapide que celle de la liaison C-C, ou la cinétique étant du second ordre (premier ordre en nitrone et premier ordre en alcène). [44] Lorsque les nitrones sont combinées avec des alcènes, la cycloaddition [3+2] conduit à la formation d'une nouvelle liaison C – C et d'une nouvelle liaison C-O. La cycloaddition est stéréospécifique par rapport à la configuration de l'alcène ; cependant, la diastéréosélectivité dans les réactions des nitrones substituées en C est souvent faible. La régiosélectivité est contrôlée par les orbitales frontières dominantes interagissant pendant la réaction, et les substrats avec des substituants électroniquement distincts ont tendance à réagir avec une régiosélectivité élevée. Des versions intramoléculaires de la réaction ont été utilisées pour synthétiser des cadres de carbone polyclique complexes. La réduction de la liaison N – O conduit à des 1,3-aminoalcools. [45] la **Figure 5** montre le mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitrone et un alcène.

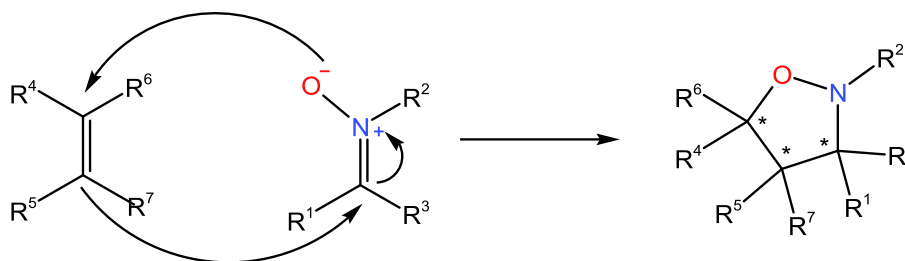


Figure 5 : Mécanisme de la cycloaddition [3+2] d'une nitrone avec un alcène

2.2 Isoxazolidines

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq chaînons saturés contenant des atomes d'azote et d'oxygène adjacents.[46] Par conséquent de la nature labile de la liaison N-O dans des conditions légèrement réductrices, les isoxazolidines sont des intermédiaires de synthèses importants et ont été largement utilisé comme alcool 1,3-amino.[47] D'autre part, les isoxazolidines peuvent contenir jusqu'à trois centres chiraux.[48] Précurseurs d'une grande variété de produits naturels comme les dérivés du sucre,[49] les β -lactames les aminoacides.[50]

2.3 Procédure générale de la synthèse des isoxazolidines

Les isoxazolidines sont synthétisés à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire de la nitronne avec l'alcène substituer l'acrylonitrile.

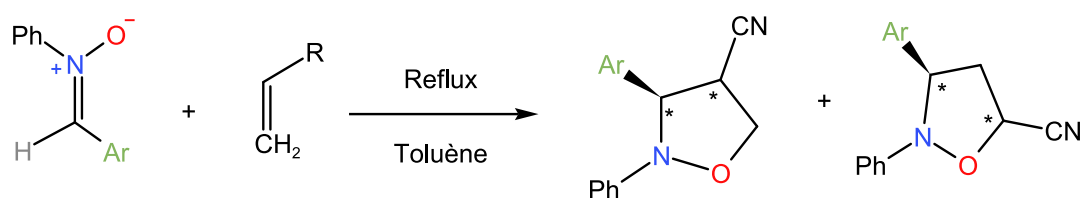


Figure 6 : Procédure générale de la synthèse des isoxazolidines.

La nitronne appropriée est dissoute dans le toluène et l'acrylonitrile est ajouté. Le mélange réactionnel est maintenu sous reflux, et suivi par CCM. La concentration de la solution sous vide donne le produit (huile), qui est cristallisé dans le mélange ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_5\text{H}_{12}$), et recristallisé dans le méthanol. [51]

2.4 Régiosélectivité

Une réaction est régiosélective dans le cas où elle affecte majoritairement une position donnée du substrat parmi plusieurs positions possibles.

La régiosélectivité de la réaction est basée sur les effets électroniques et stériques des substrats. Lors de la cycloaddition avec les dipolarophiles mono-substitués riches en électrons (RE) ou neutres, la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques tandis que, pour la cycloaddition des dipolarophiles mono-substitués pauvres en électrons (PE), la situation est plus compliquée car les deux effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique soit souvent déterminant.

Dans ce cas, l'adduit 5-substitué est obtenu majoritairement. Les **Figures 7,8** représentent la régiosélectivité de cycloaddition 1,3- dipolaire.

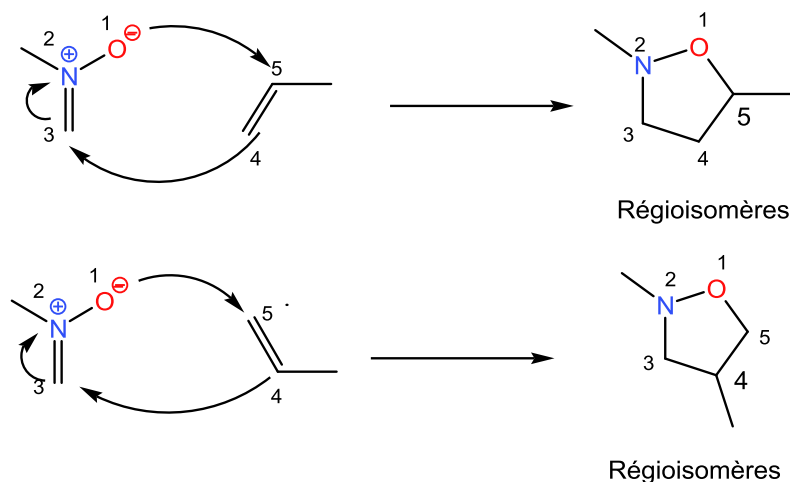


Figure 7 : Formation de régioisomères d'isoxazolidine.

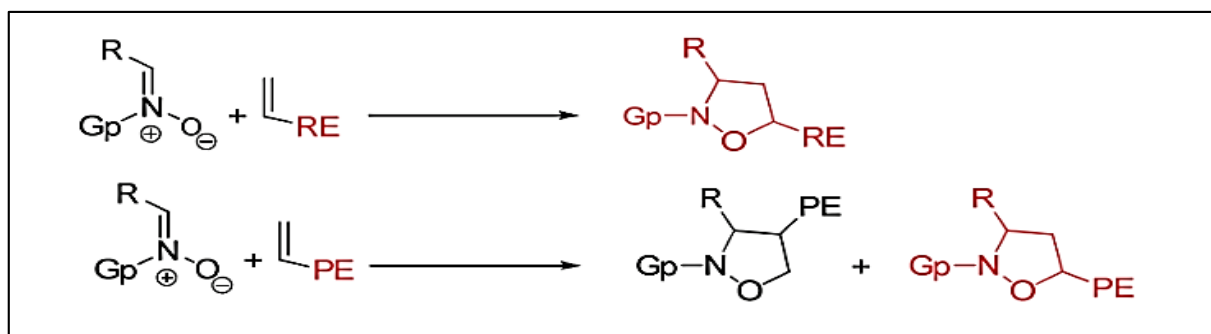


Figure 8 : Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire.

2.5 Sélectivité endo/exo

Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit majoritairement à l'un des stéréoisomères.

Dans les cycloadditions dipolaires-1,3 ou la nitroène peut subir une interconversion Z/E, la sélectivité endo/exo n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité cis / Trans. L'approche endo résulte d'une approche avec le groupe protecteur de la

nitronne et le substituant du dipolarophile du même côté tandis que l'approche exo résulte d'une approche où le groupe protecteur de la nitronne et le substituant du dipolarophile sont opposés.[52] D'une manière générale, la cycloaddition entre une nitronne et un alcène non-substitué en β peut conduire aux 4 stéréoisomères possibles par la création de deux centres stéréogènes (Figure 9). Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité endo/exo et la sélectivité faciale α/β (schéma-8-)Le nombre de situations stéréochimiques possibles est doublé si la nitronne existe dans un équilibre configurationnel entre deux isomères Z et E., l'adduit Trans-Peut par exemple être 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.

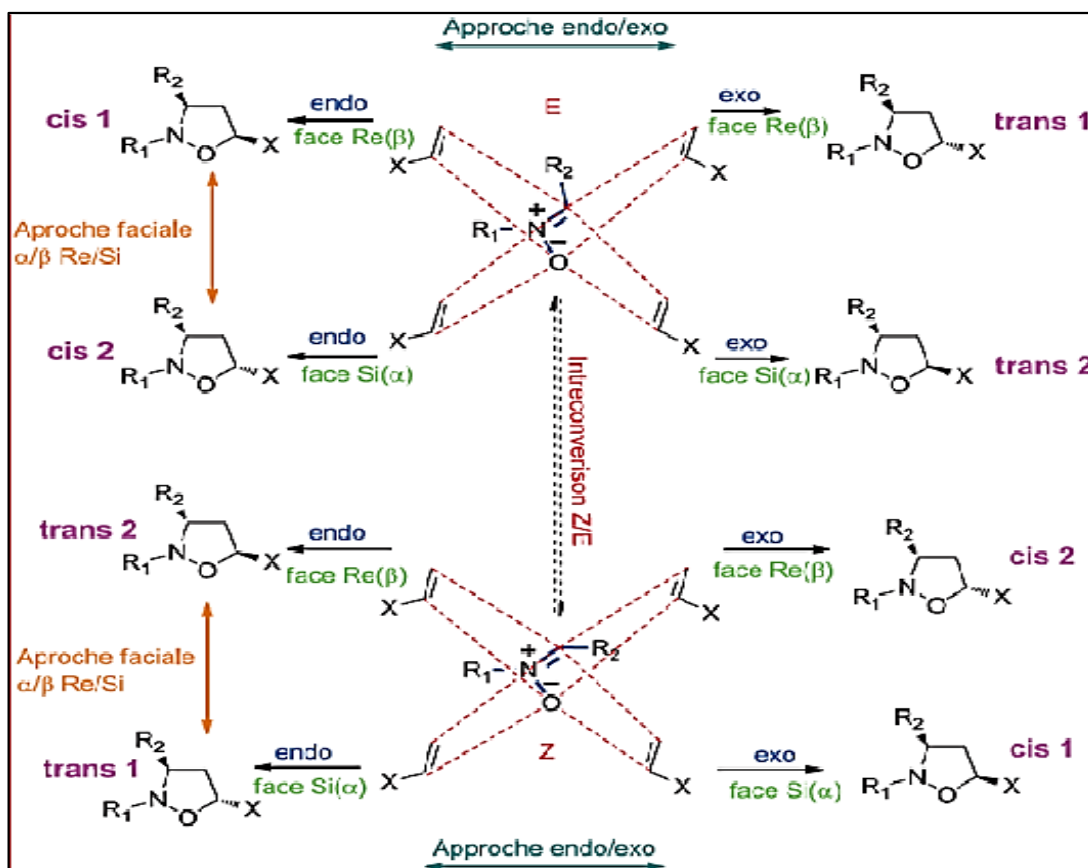


Figure 9 : Représentant la stéréosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire

2.6 Mécanisme

La réaction concertée en chimie est une réaction réalisée en une seule étape, dans laquelle on ne peut détecter d'intermédiaire réactionnel[53] La vitesse de réaction ne dépend pas de la polarité du solvant, évitant ainsi l'accumulation de charges électriques pendant l'état de transition.

Les réactions péricycliques (telle que la réaction de Diels-Alder) sont des exemples de réactions concertées. Dans le cas de la réaction de Diels-Alder, la formation de nouvelles liaisons, afin de former le produit, a lieu simultanément avec la destruction du réseau π de l'alcène et du diène. [54]

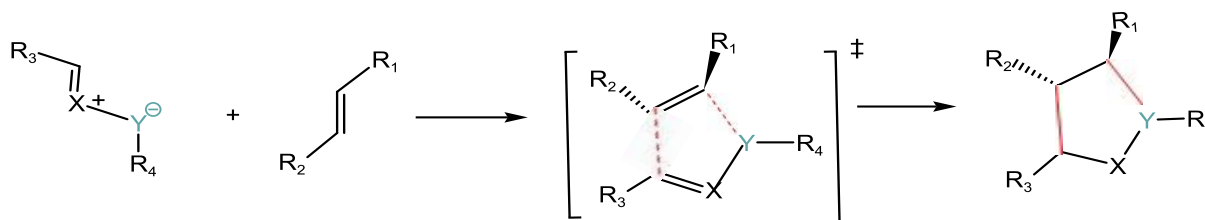


Figure 10 : Mécanisme concerté

2.7 Les orbitales frontières

Les orbitales frontières sont deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières : l'orbitale HOMO (acronyme de highest occupied molecular orbital), est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron. Il traduit le caractère électro-donneur (nucléophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est élevée, plus la molécule cédera facilement des électrons.

L'orbitale LUMO (acronyme de lowest unoccupied molecular orbital), qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée par un électron. Il traduit le caractère électro-accepteur (électrophile) de la molécule. Plus l'énergie de cette OM est faible, plus la molécule acceptera facilement des électrons. Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels. Dans des réactions polaires ou ioniques, l'interaction principale se produit entre l'HOMO du donneur (Nucléophile) et LUMO de l'accepteur (électrophile). [55]

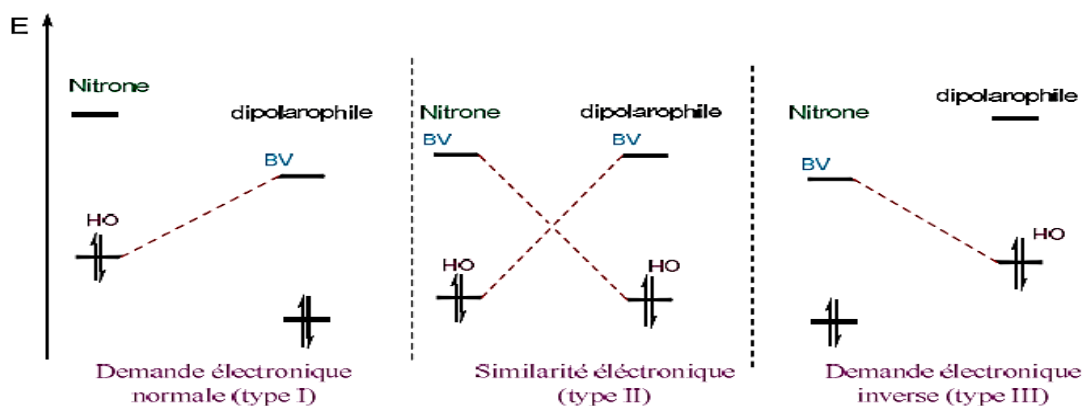


Figure 11 : Interaction des orbitales moléculaires frontières.

L'état de transition d'une cycloaddition 1,3-dipolaire diastéréosélective ou énantiosélective dépend principalement de l'approche de ces orbitales (OMF) dans l'espace du

dipôle et du dipolarophile. Il est à noter que le recouvrement se fait de manière suprafaciale pour les deux espèces. Selon les énergies relatives des orbitales OMF, Sustman a envisagé trois possibilités de réactions de cycloaddition. (Figure 11)

2.8 Etat de transition

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 [56]. Dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe active et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe active. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermo dynamique. [57]

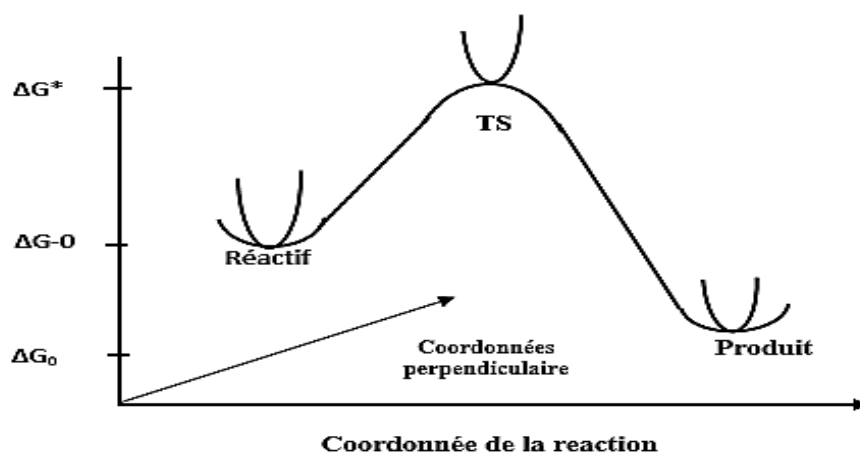


Figure 12 : Illustration schématique de chemin de la réaction

Chapitre 3

Résultats et discussions

3. Résultats et discussion

3.1 Introduction

La cyclisation de Bergman (BC) est une isomérisation dans laquelle une arène 1,4-diradical formé à partir d'un ènediène. La cyclisation Bergman a des applications intéressantes, de la création d'aromatiques polycycliques à la Conception de médicaments et à la synthèse de matériaux. Des efforts considérables ont été déployés pour ajuster la réactivité des ènediènes, principalement pour réduire leur barrière énergétique à la cyclisation, l'approche la plus courante pour réduire l'énergie de l'état de transition consiste à utiliser des réactions intramoléculaires.

Cherchant à diminuer la barrière énergétique des ènediènes, Amit Basak [58] a développé une voie de cycloaddition intramoléculaire de nitroène 1,3-dipolaire pour synthétiser une isoxazolidine bicyclique fusionnée, il a trouvé que la cycloaddition intramoléculaire entre la nitroène et l'alcène conduit au stéréoisomère *Cis* comme produit majoritaire et *Trans* comme étant minoritaire.

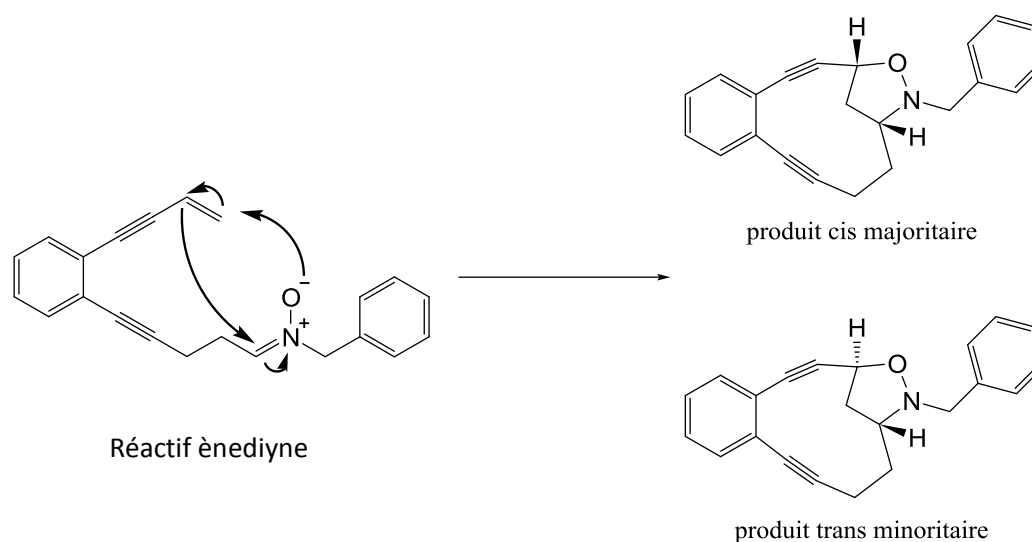


Figure 13 : cycloaddition 1,3 dipolaire intramoléculaire d'un ènediène.

Le but de ce travail est d'étudier théoriquement la stéréosélectivité *Cis*/*Trans*, ainsi que le mécanisme de la réaction intramoléculaire 1,3-DC proposé par Amit Basak. [58]

3.2 Méthodologie de calcul

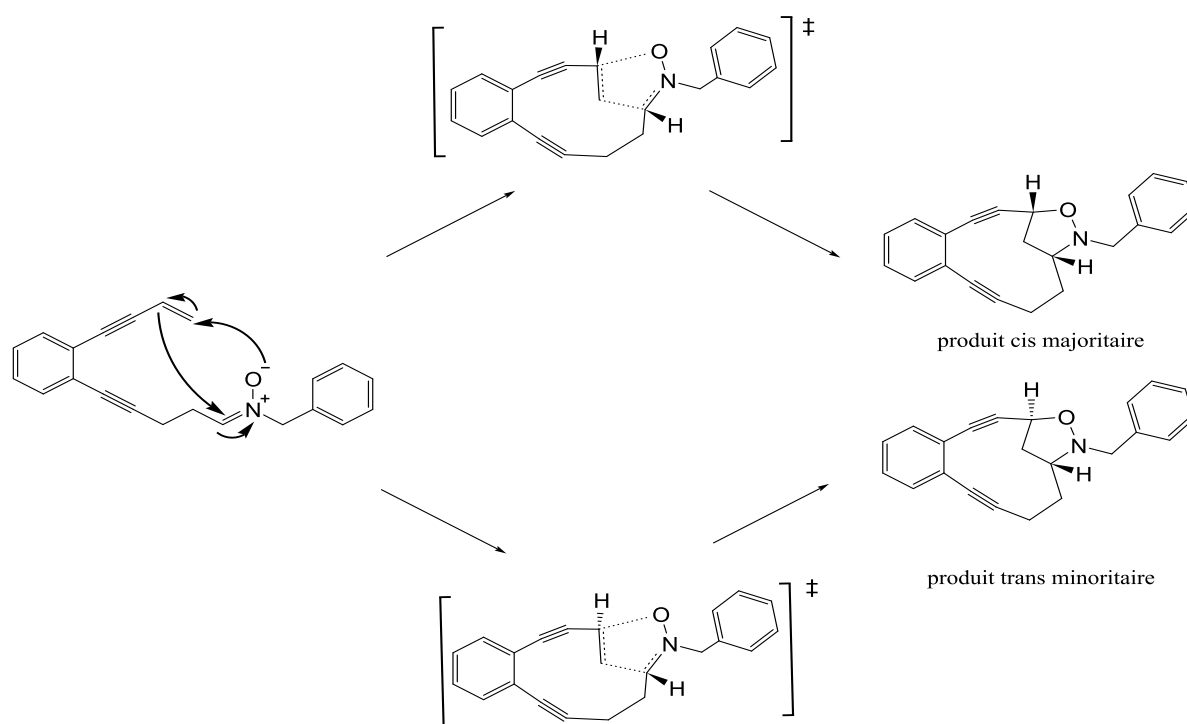
Les géométries d'équilibre ont été optimisées d'abord au niveau AM1(méthode dans Gaussian) pour simplifier les calculs, puis au niveau B3LYP/6-311G (d, P) en utilisant le programme Gaussian 09W [32] et l'algorithme de Berny. [59-60] les analyses Localisateur d'orbitales localisées (LOL) ont été effectuées en utilisant le programme MultiWFN 2.6.1. [61]

- Les modèles moléculaires ont été construits avec l'interface graphique du programme Gauss View5
- La localisation des états de transition a été confirmée par l'existence d'une seule fréquence imaginaire dans la matrice Hessienne. La visualisation des géométries des états de transition et l'animation des vibrations correspondant aux fréquences imaginaires ont été faites avec le programme Gauss View5.

3.3 Résultats et discussion

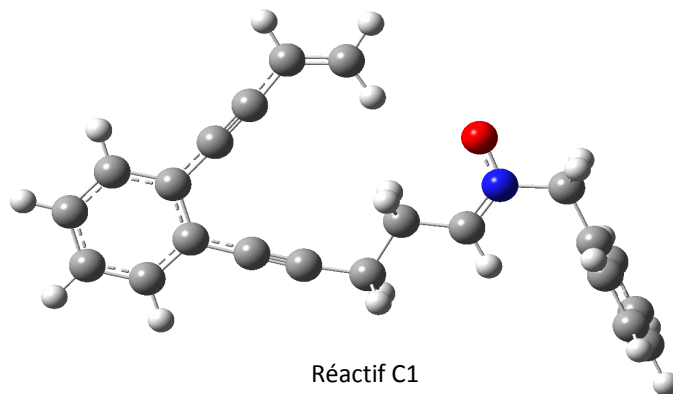
3.3.1 Mécanisme proposé :

Nous proposons le mécanisme de la réaction de cycloaddition intramoléculaire 1.3-dipolaire procédé via des états de transition concerté en une seule étape. (Figure 14)



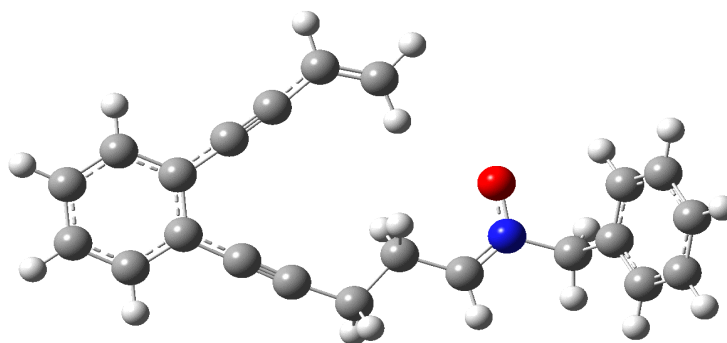
3.3.2 Géométrie du réactif

Après un scan AM1 pour trouver la géométrie la plus stable du réactif, nous avons choisi trois géométries pour les optimiser au niveau B3LYP qui est une méthode dans le gaussien et la base 6-311G (d, P), Voici les différentes conformations (C1, C2, C3) du réactif obtenu après optimisation et leurs énergies en unité atomique.



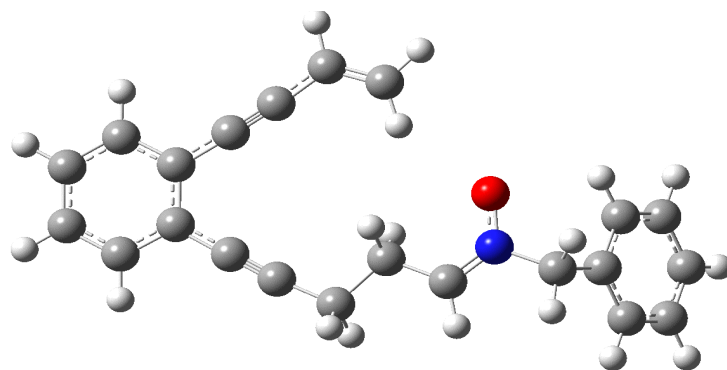
Réactif C1

E=-979,80507263(u.a)



Réactif C2

E=-979,80565868(u.a)



Réactif C3

E=-979,80566222(u.a)

Après la comparaison entre les différentes valeurs des énergies des conformères du réactif nous remarquons que la conformation C3 possède la valeur d'énergie minimale qui est de $-979,80566222$ (u.a) donc elle est la plus stable par rapport aux conformations C1 et C2 qui ont respectivement les énergies suivantes $-979,80507263$ (u.a) ; $-979,80565868$ (u.a).

L'analyse de la géométrie de réactif C3 donne les paramètres suivants : La longueur de liaison N-O est $1,275 \text{ \AA}$, cette valeur est inférieure à celle d'une liaison N-C ($1,304 \text{ \AA}$) 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. Nous remarquons aussi que la partie gauche de la molécule est plane, tous ces atomes sont situés dans le même plan. La longueur de la liaison C4-C6 est $1,418 \text{ \AA}$ ce qui implique que cette liaison a un caractère intermédiaire entre une simple et une double liaison, donc la partie gauche de la molécule est rigide par l'effet de la conjugaison.

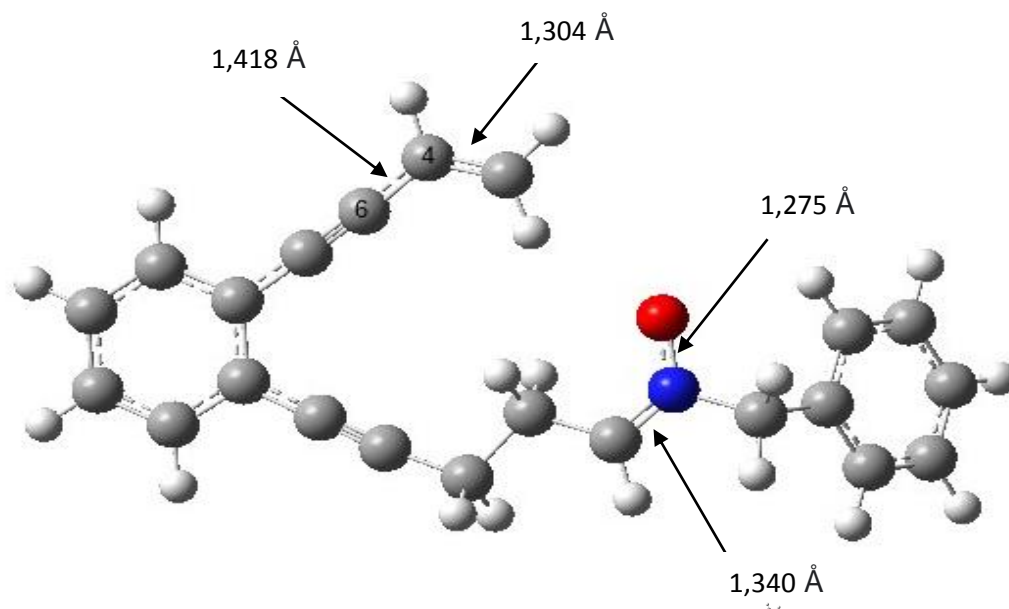


Figure 16 : la géométrie optimisée de la conformation C3

3.3.3 Géométrie des produits

Afin de trouver les produits Cis et Trans les plus stable et après des scans AM1 nous avons choisi les géométries les plus stables pour les optimiser au niveau B3LYP/6-311G (d, P). Voici les différentes conformations des produits après optimisation et leurs énergies :

➤ Produit Cis

Les différentes conformations du produit Cis et leurs énergies

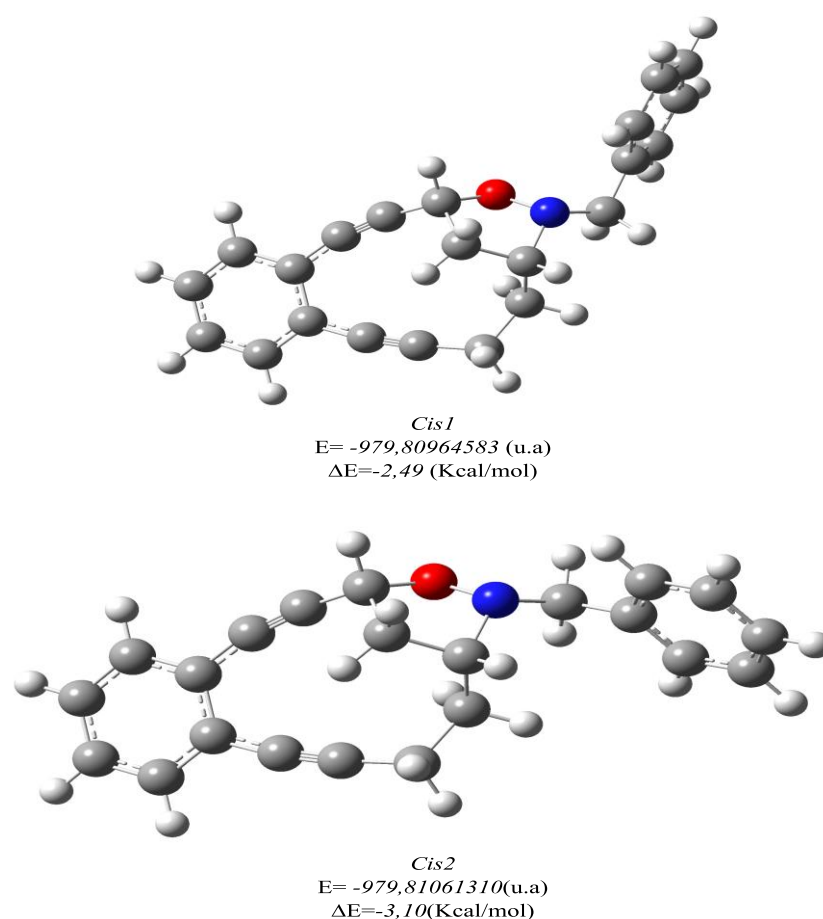
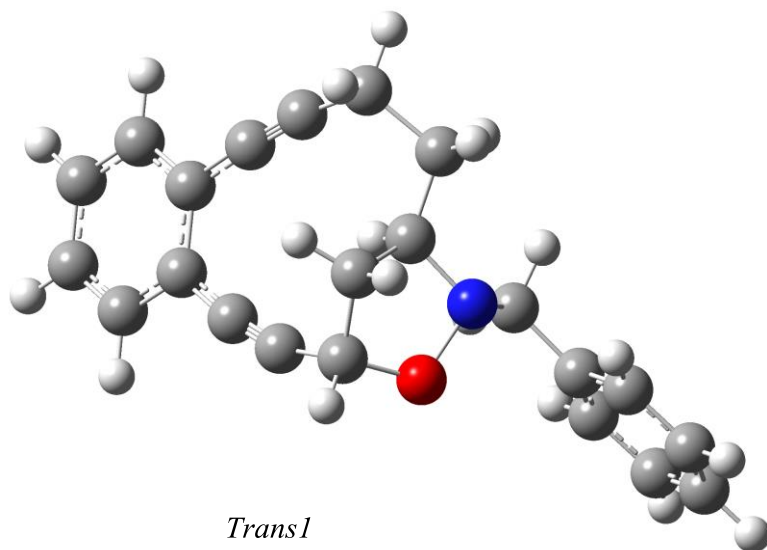


Figure 17 : Les différentes conformations du produit Cis et leurs énergies

En comparant les énergies des géométries des réactifs proposés, nous remarquons que l'énergie de la conformation *cis2* qui est de -3,10 (Kcal/mol) est inférieure à celle de la conformation *cis1* (-2,49 Kcal/mol) donc elle est la plus stable, c'est pour cela qu'on l'a choisi pour la surface d'énergie potentielle.

➤ **Produit Trans :**

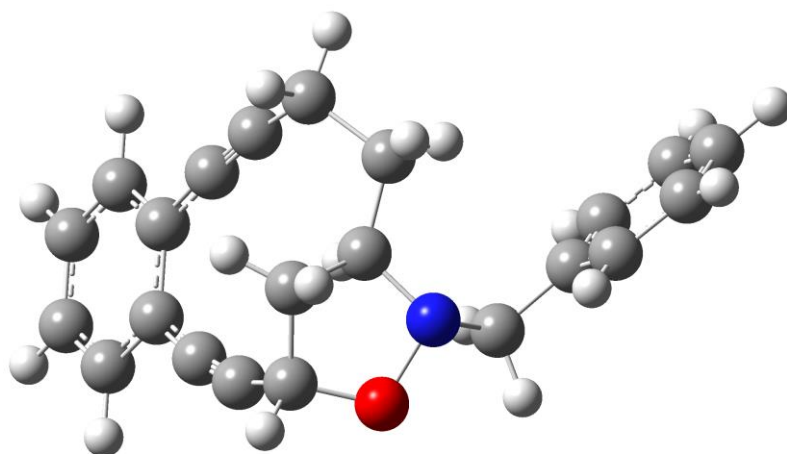
Conformations de produits Trans et leurs énergies.



Trans1

$E = -979,80300822$ (u.a)

$\Delta E = 1,66$ (Kcal/mol)



Trans2

$E = -979,80340729$ (u.a)

$\Delta E = 1,41$ (Kcal/mol)

Figure 18 : Différentes conformations du produit Trans et leurs énergies.

Les énergies relatives des conformations *trans1*, *trans2* sont respectivement 1,66 ; 1,41 (Kcal/mol), donc la conformation *trans2* est la conformation la plus stable.

3.3.4 Détermination du produit le plus stable thermodynamiquement

La différence entre les énergies des produits *Cis 2* et *Trans 2* et l'énergie de réactif sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau -1- : Les énergies relatives de réactants et produits.

Système	Energies (u.a.)	ΔE (Kcal/mol)
réactif C3	-979,80566222	
Produit Cis2	-979,8106131	-3,10
Produit Trans2	-979,80340729	1,41

D'après les résultats nous remarquons que la différence d'énergie entre le produit *Cis 2* et le réactif *C3* (l'énergie relative) qui est **-3,10 (Kcal/mol)** est inférieure à celle entre le produit *Trans2* et le *réactif C3* qui est égale à **1,41(Kcal/mol)** donc nous pourrions dire que le produit *Cis2* est favorisé thermodynamiquement (plus stable que le *Trans2*).

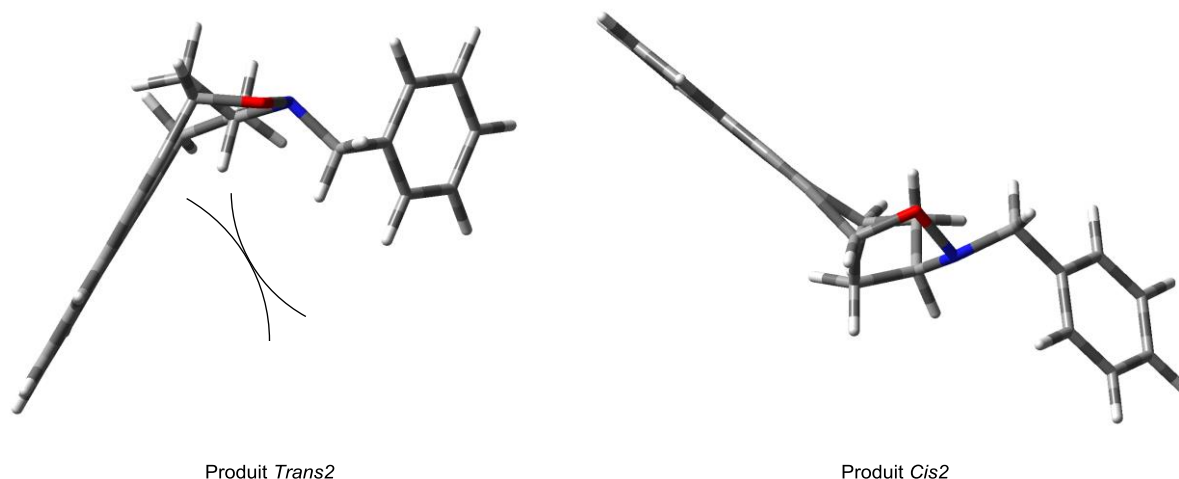


Figure 19 : La gêne stérique dans la conformation Trans

La **figure 19** montre l'encombrement stérique du produit *Trans2* contrairement au produit *Cis 2* qui est favorisé thermodynamiquement, ce qui explique les résultats obtenus.

3.3.5 Géométrie des états de transition

Lorsqu'un substrat organique réagit en donnant deux produits stéréoisomères on a la notion de stéréosélectivité. Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit majoritairement à l'un des stéréoisomères donc on a étudié l'origine de la stéréosélectivité de la réaction de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'alcène dipolarophile et nitroène (dipôle)

3.3.6 Localisation des états de transition

Pour élucider la stéréosélectivité à l'aide de la théorie de l'état de transition, 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.

L'étude de la stéréosélectivité cis/Trans a été réalisée par comparaison entre les énergies d'activation des états de transition possibles pour déterminer le produit cinétique. Le (Tableau 2) regroupe les énergies E (u.a) et les énergies relatives ΔE (kcal/mole).

Tableau -2- les énergies des états de transitions avec leurs valeurs des Fréquences imaginaires.

Systèmes	E (u.a.)	ΔE (kcal/mol)	Fréquence imaginaire en(cm^{-1})
Réactif-C3	-979,80566222		
TS- Cis 2	-979,76173205	27,56	-422,32
TS-Trans 2	-979,75923924	29,13	-402,38

A partir des résultats du tableau2 nous remarquons que l'énergie relative de *TS-cis* est inférieure à *TS-trans*, donc le produit *Cis2* est favorisé cinétiquement par rapport au produit *trans2*.

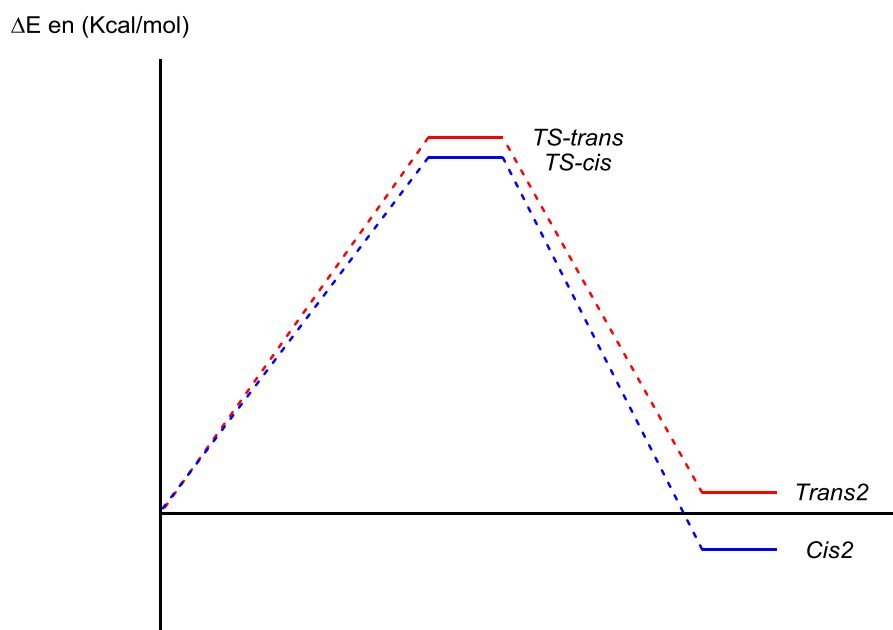


Figure 20 : Profil énergétique en Kcal/mol pour la réaction 1.3-CD intramoléculaire

La différence d'énergie d'activation entre *TS-cis* et *TS-trans* est faible (**1,56kcal/mole**) ce qui explique la formation d'un mélange de deux stéréoisomères *Cis2* et *Trans2*. Ces résultats confirment les résultats expérimentaux.

3.3.7 Analyse structurale des états de transition

La géométrie de *TS-Cis* est montrée dans la figure 21. Les longueurs des deux liaisons formées de la conformation *Cis* Sont 2,04Å (C1-C2) et 2,46 Å (C3-O). Nous remarquons que dans ce processus asynchrone concerté, la formation de la liaison C1-C2 est plus avancée que celle C3-O.

La géométrie de *TS-Trans* est montrée dans la figure 8. Les longueurs des deux liaisons formées de la conformation *Trans* Sont 1,94Å (C1-C2) et 2,61 Å (C3-O). Nous remarquons que dans ce processus asynchrone concerté, la formation de la liaison C1-C2 est plus avancée que celle C3-O.

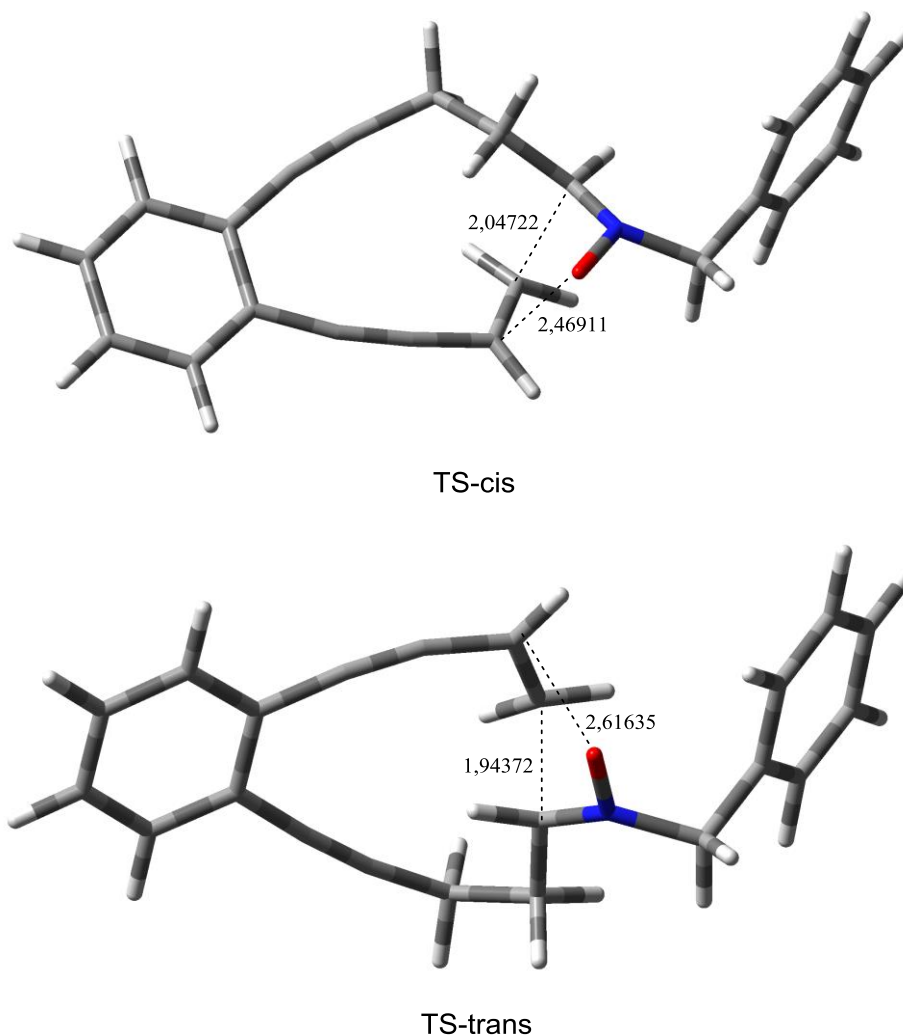


Figure 21 : Structures des états de transition *Cis* et *Trans*.

3.3.8 Localisateur d'orbitales localisées

La compréhension des effets stéréosélectivité nécessite l'analyse des interactions entre les orbitales donneur et accepteur entre deux molécules, et les orbitales moléculaires doivent être considérées. Parce que les orbitales moléculaires appropriées sont entièrement délocalisées, l'approche la plus courante consiste à considérer à la place l'interaction entre rempli et non rempli des orbitales moléculaires localisées qui correspondent aux liaisons σ , π , aux paires isolées et à leurs équivalents inoccupés. Les orbitales moléculaires localisées peuvent être considérées comme des rendus qualitatifs des orbitales générées par les méthodes de calcul, C'est pour cela qu'une analyse localisateur d'orbitales localisées (LOL) a été effectuée pour expliquer la stéréosélectivité (voir **Figure 22**), qui Montre que les interactions LOL entre C2-O1 et C3-C4 dans l'isomère cis sont plus fortes que les interactions LOL entre C2-O1 et C3-C4 dans l'isomère trans. Ces données peuvent expliquer les résultats expérimentaux.

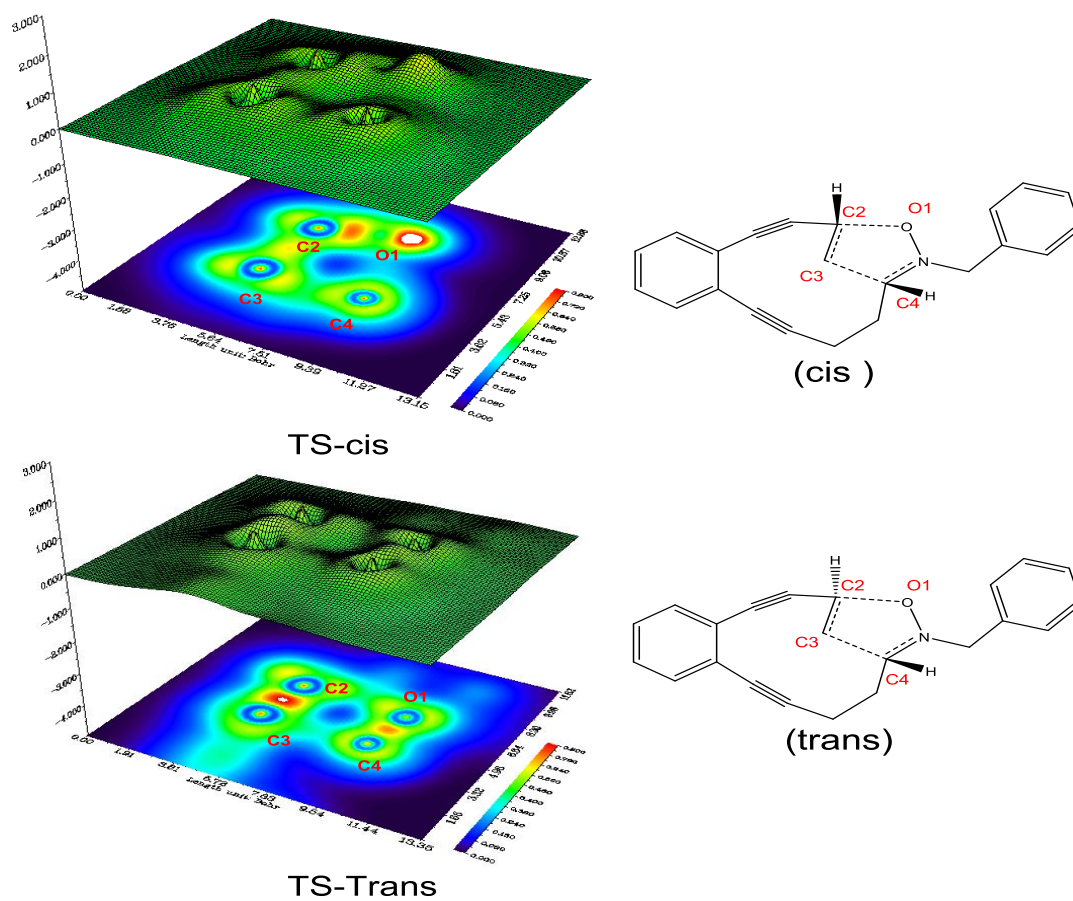


Figure 22 : les interactions Localisateur d'orbitales localisées(LOL) entre O_1-C_2 et C_3-C_4

3.4 Conclusion

Le mécanisme moléculaire de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire a été étudié à l'aide de méthodes de théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonction B3LYP avec base 6-311G (d, p). La stéréosélectivité et le mécanisme moléculaire ont été analysés et discutés.

La comparaison entre les énergies relatives des produits *cis* et *trans* montre que le produit *cis* est favorisé thermodynamiquement.

Les énergies des états de transition des produits *cis* et *trans* indiquent que la formation de produit *cis* est favorisée cinétiquement.

Les barrières d'énergie d'activation favorisent la formation de cycloadduit *Cis* en raison des grandes interactions LOL entre C2-O1 et C3-C4.

Conclusion générale

Dans ce manuscrit nous avons étudié théoriquement la stéréosélectivité observée expérimentalement dans une réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire intramoléculaire d'un précurseur ènediène.

Les résultats que nous avons obtenus au cours de nos travaux sont globalement positifs.

On a pu étudier théoriquement la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire, pour cela on a utilisé les méthodes de la modélisation moléculaire basées sur la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).

Cette étude montre que les calculs DFT au niveau B3LYP/6-311 G (d, p), peut être utilisée efficacement dans ce type de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

La stéréosélectivité *cis/trans* a été prédite par les calculs des barrières d'activation et la comparaison entre les énergies des produits formés qui ont montré que le produit *cis* est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement, de plus on a utilisé la théorie de localisateur d'orbitales localisé pour comprendre la stéréosélectivité.

En perspective, ce travail pourrait être enrichi par l'utilisation des métaux de transitions comme catalyseurs pour favoriser un seul stéréoisomère.

Reference bibliographiques

- [1] Doucet, J. P., & Weber, J. (1996). Computer-aided molecular design: theory and applications. Elsevier.
- [2] Carey, F. A., & Sundberg, R. J. (2007). Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms. Springer Science & Business Media.
- [3] Bruckner, R. (2001). Advanced organic chemistry: reaction mechanisms. Elsevier.
- [4] Huisgen, R. (1963). 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565-598.
- [5] DeShong, P., Leginus, J. M., & Lander Jr, S. W. (1986). A stereoselective approach to the synthesis of allylic and homoallylic amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(4), 574-576.
- [6] Kametani, T., Chu, S. D., & Honda, T. (1988). Chiral synthesis of 3-[(R)-1-hydroxyethyl]-4-oxoazetid-2-yl acetate using an asymmetric 1, 3-bipolar cycloaddition reaction. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (6), 1593-1597.
- [7] Annunziata, R., Cinquini, M., Cozzi, F., & Raimondi, L. (1987). Stereoselective intramolecular nitron cycloadditions to chiral allyl ethers. *Tetrahedron*, 43(17), 4051-4056..
- [8] (a) Tufariello, J. J. (1979). Alkaloids from nitrones. *Accounts of Chemical Research*, 12(11), 396-403.
- (b) Ali, S. A., Khan, J. H., & Wazeer, M. I. (1988). The regiochemistry and stereochemistry of 1, 3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones. *Tetrahedron*, 44(18), 5911-5920.
- (c) Hall, A., Meldrum, K. P., Therond, P. R., & Wightman, R. H. (1997). Synthesis of hydroxylated pyrrolizidines related to alexine using cycloaddition reactions of functionalized cyclic nitrones. *Synlett*, 1997(1), 123-125.
- (d) Goti, A., Fedi, V., Nannelli, L., De Sarlo, F., & Brandi, A. (1997). Cycloaddition of an Enantiopure Cyclic Nitron to Maleate: Straightforward Synthesis of the Necine Base (-)-Hastanecine. *Synlett*, 1997(05), 577-579..
- [9] (a) Katritzky, A. R., & Rees, C. W. (1984). *Comprehensive heterocyclic chemistry*. Pergamon Press
- (b) Araino, N., Miura, J., Oda, Y., & Nishioka, H. (1996). *ChemAbstr*, 125, 300995 (1996).(c) CR Harrison, RM Lett, SF Mccann, R. Shapiro, TM Stevenson, *Chem Abstr*, 124, 202246;

- [10] Essabbah, M., Otmane, S., & Mallem, M. (2008, May). 3D molecular modeling: from theory to applications. In 2008 Conference on Human System Interactions (pp. 350-355). IEEE
- [11] Levine, I. N., Busch, D. H., & Shull, H. (2009). Quantum chemistry (Vol. 6). Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall.
- [12] Schrödinger, E. (1926). Quantisierung als eigenwertproblem. *Annalen der physik*, 385(13), 437-490.
- [13] Born, M., & Oppenheimer, J. R. (1927). Nuclear and electronic motion. *Ann. Physik*, 84, 457.
- [14] Hartree, D. R. (1928, January). The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* (Vol. 24, No. 1, pp. 111-132). Cambridge University Press.
- [15] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* 1972, 23, 69
- [16] Fock, V. (1930). Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61(1), 126-148.
- [17] Møller, C., & Plesset, M. S. (1934). Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Physical review*, 46(7), 618.
- [18] Hehre, W. J. (1976). Ab initio molecular orbital theory. *Accounts of Chemical Research*, 9(11), 399-406.
- [19] Shavitt, I. (1977). The method of configuration interaction. In *Methods of electronic structure theory* (pp. 189-275). Springer, Boston, MA.
- [20] Julg, A. (1978). *Chimie quantique structurale et éléments de spectroscopie théorique*.
- [21] Hohenberg, P., & Kohn, W. J. P. R. (1964). Density functional theory (DFT). *Phys. Rev.* 136, B864.
- [22] Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- [23] Kohn, W. (1996). Density functional and density matrix method scaling linearly with the number of atoms. *Physical Review Letters*, 76(17), 3168.

- [24] Thomas, L. H. (1927, January). The calculation of atomic fields. In *Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society* (Vol. 23, No. 5, pp. 542-548). Cambridge University Press.
- [25] Vosko, S. H., Wilk, L., & Nusair, M. (1980). Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of physics*, 58(8), 1200-1211
- [26] Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John Wiley & Sons.
- [27] Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical review letters*, 77(18), 3865.
- [28] Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical review B*, 37(2), 785.
- [29] Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John Wiley & Sons.
- [30] Shavitt, I. (1977). The method of configuration interaction. In *Methods of electronic structure theory* (pp. 189-275). Springer, Boston, MA
- [31] Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A. (1972). Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5), 2257-2261.
- [32] Gaussian 09, Revision D.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, and D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, (2009)

- [33] Krishnan, R. B. J. S., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of chemical physics*, 72(1), 650-654.
- [34] Herndon, W. C. (1972). Theory of cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 72(2), 157-179.
- [35] Moyano, A., & Rios, R. (2011). Asymmetric organocatalytic cyclization and cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 111(8), 4703-4832.
- [36] García-Lacuna, J., Domínguez, G., & Pérez-Castells, J. (2020). Flow chemistry for cycloaddition reactions. *ChemSusChem*, 13(19), 5138-5163.
- [37] Maiuolo, L., Algieri, V., Olivito, F., & De Nino, A. (2020). Recent developments on 1, 3-dipolar cycloaddition reactions by catalysis in green solvents. *Catalysts*, 10(1), 65.
- [38] Huisgen, R., Fleischmann, R., & Eckell, A. (1960). Azomethin-imine, eine neue Klasse zwitterionischer Verbindungen. *Tetrahedron Letters*, 1(33), 1-4.
- [39] Appukkuttan, P., Mehta, V. P., & Van der Eycken, E. V. (2010). Microwave-assisted cycloaddition reactions. *Chemical Society Reviews*, 39(5), 1467-1477.
- [40] BLACK, D. S. C., CROZIER, R. F., & DAVIS, V. C. (1975). 1, 3-Dipolar cycloaddition reactions of nitrones. *Synthesis*, 1975(04), 205-221.
- [41] Yang, J. (2012). Recent developments in nitrone chemistry: some novel transformations. *Synlett*, 23(16), 2293-2297.
- [42] Merino, P. (2005). New developments in nucleophilic additions to nitrones. *Comptes Rendus Chimie*, 8(5), 775-788.
- [43] Frederickson, M. (1997). Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: applications in organic synthesis. *Tetrahedron*, 53(2), 403-425.
- [44] Tufariello, J. J., Ali, S. A., & Klingele, H. O. (1979). Intermolecular allene-nitronc cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 44(23), 4213-4215.
- [45] Houk, K. N., Gonzalez, J., & Li, Y. (1995). Pericyclic reaction transition states: passions and punctilios, 1935-1995. *Accounts of Chemical Research*, 28(2), 81-90

- [46] Berthet, M., Cheviet, T., Dujardin, G., Parrot, I., & Martinez, J. (2016). Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, 116(24), 15235-15283.
- [47] Frederickson, M. (1997). Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes: applications in organic synthesis. *Tetrahedron*, 53(2), 403-425.
- [48] Blanáriková, I., Fišera, L., Kopaničáková, Z., Salanski, P., Jurczak, J., & Hametner, C. (2001). Synthesis of chiral amino acid-derived nitrones and 1, 3-dipolar cycloadditions with acrylic acid methyl ester. *Arkivoc*, 51, 59.
- [49] Jäger, V., & Müller, I. (1985). Synthesis of amino sugars via isoxazolines: nitrile oxide-furan adducts as key intermediates in the isoxazoline route towards novel amino sugar derivatives. *Tetrahedron*, 41(17), 3519-3528.
- [50] MEHDI, F. B. A., Zeghdaoui, A., Zitouni, A., & Bouziane, H. (2014). Synthèse, caractérisation et évaluation de l'activité antimicrobienne d'une série d'isoxazolidines. *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies*, 45-49
- [51] Hammer, K. A., Carson, C. F., & Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of applied microbiology*, 86(6), 985-990.
- [52] Gothelf, K. V., Jørgensen, K. A., (1998). Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 98 (2), 863–910.
- [53] McNaught, A. D. (1997). *Compendium of chemical terminology* (Vol. 1669). Oxford: Blackwell Science.
- [54] Craig, D. (1987). Stereochemical aspects of the intramolecular Diels–Alder reaction. *Chemical Society Reviews*, 16, 187-238.
- [55] Fukui, K. (1975). *Theory of Orientation*. New York: Springer-Verlag.
- [56] Eyring, H., & Polanyi, M. (1931). Uber einfache gasreaktionen. *Z Phys Chem Abt B*, 12, 279-311.
- [57] Dewar, M. J. (1989). A critique of frontier orbital theory. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 200, 301-323.

- [58] Basak, A., & Ghosh, S. C. (2005). Intramolecular 1, 3-dipolar nitrene cycloaddition route to bicyclic fused enediyne. *Tetrahedron letters*, 46(43), 7385-7388.
- [59] Runge, E., & Gross, E. K. (1984). Density-functional theory for time-dependent systems. *Physical review letters*, 52(12), 997.
- [60] Van Leeuwen, R. (2001). Key concepts in time-dependent density-functional theory. *International Journal of Modern Physics B*, 15(14), 1969-2023.
- [61] Lu, T., & Multiwfn, R. (2012). 2.6. 1; University of Science and Technology Beijing: Beijing, China, 2013;(b) T. Lu, F. Chen. *J. Comput. Chem*, 33, 580.

Résumé:

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition intramoléculaire 1,3-dipolaire réalisé par Amit Basak.

L'étude théorique a été menée à l'aide de différentes approches quantiques; la théorie de l'état de transition et celle de localisateur d'orbitales localisé.

Les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09W en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-311G (d, p) qui nous a montré que le produit *cis* est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement ce qui est en accord avec les résultats expérimentales.

Mots Clés: Réaction de cycloaddition intramoléculaire 1,3-dipolaire, Stéréosélectivité, Théorie de l'état de transition, localisateur d'orbitales localisé, DFT.

Summary:

In this work, we theoretically studied the stereoselectivity of the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction carried out by Amit Basak.

The theoretical study was performed using different quantum approaches; transition state theory and localized orbital locator theory.

The calculations were carried out with the Gaussian 09W program using the DFT method with the functional B3LYP and the basis 6-311G (d, p), the study showed us that the Cis product is favored kinetically and thermodynamically which is in agreement with the experimental results.

Keywords: Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition reaction, stereoselectivity, transition state theory, Localized-orbital locator (LOL), DFT

ملخص :

في هذا العمل، درسنا نظرياً الانتقائية الفراغية للتفاعل الحلقي ثنائي القطب-1,3، الذي أجراه أميت باسك.

أجريت الدراسة النظرية باستخدام طرق كمومية مختلفة. نظرية الحالة الانتقالية و نظرية تحديد المواقع المدارية.

تم إجراء الحسابات باستخدام برنامج Gaussian 09W باستخدام DFT مع B3LYP والأساس 6-311G (d, p) ، وأظهرت الدراسة لنا أن منتج Cis مفضل حركياً وديناميكياً حرارياً هذه النتائج متوافقة مع النتائج التجريبية

الكلمات المفتاحية: تفاعل ثنائي القطب-1,3، انتقائية الفراغية، نظرية الحالة الانتقالية، محدد المواقع المداري، DFT.