

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA  
UNIVERSITY



جامعة باجي مختار - عنابة

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-  
ANNABA

Année: 2016

Faculté des Sciences  
Département de Chimie

## THESE

Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat

Option : Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

## THEME

**Etude théorique et synthèse  
d'isoxazolidines optiquement actives par  
réaction 1,3-dipolaire (1,3-DC)**

Par :

*Mr. LAYEB Hatem*

Devant le jury :

M <sup>r</sup> . LIACHA Messaoud	Pr.	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Président
M <sup>r</sup> . DJEROUROU Abdelhafid	Pr.	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Encadreur
M <sup>r</sup> . KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek	MCA	ENSET de Skikda.	Co-encadreur
M <sup>r</sup> . MERDES Rachid	Pr.	Univ-08 Mai 1945-Guelma-	Examineur
M <sup>r</sup> . HALAIMIA Farhi	MCA	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Examineur

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA  
UNIVERSITY



جامعة باجي مختار - عنابة

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-  
ANNABA

Année: 2016

Faculté des Sciences  
Département de Chimie

## THESE

Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat

Option : Synthèse et Développement de Molécules Bioactives

## THEME

**Etude théorique et synthèse  
d'isoxazolidines optiquement actives par  
réaction 1,3-dipolaire (1,3-DC)**

Par :

*Mr. LAYEB Hatem*

Devant le jury :

M <sup>r</sup> . LIACHA Messaoud	Pr.	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Président
M <sup>r</sup> . DJEROUROU Abdelhafid	Pr.	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Encadreur
M <sup>r</sup> . KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek	MCA	ENSET de Skikda.	Co-encadreur
M <sup>r</sup> . MERDES Rachid	Pr.	Univ-08 Mai 1945-Guelma-	Examineur
M <sup>r</sup> . HALAIMIA Farhi	MCA	Univ-Badji Mokhtar-Annaba-	Examineur

# Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Monsieur **DJEROUROU Abdelhafid** Professeur à l'université d'Annaba, pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, Je tiens à remercier mon Co-encadreur Monsieur **KHORIEF NACEREDDINE abdelmalek** maître de conférence à l'ENSET de Skikda, il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

J'adresse mes très vifs remerciements à Monsieur **LIACHA Messaoud** professeur à l'université d'Annaba, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Je remercie monsieur **MERDES Rachid** , Professeur à l'université de guelma, d'avoir accepté de faire parti du jury de cette thèse.

Je remercie aussi monsieur **HALAIMIA Farhi** Professeur à l'université d'Annaba, qui me fait l'honneur d'examiner ce travail et de faire partie du jury de ce mémoire.

## ملخص

في هذا العمل قمنا بدراسة تجريبية و نظرية لتفاعلات الإضافة الحلقية 1،3-ثنائي القطب لتركيب الحلقات غير المتجانسة من نوع اسوكرازوليدين. في الجزء التجريبي قمنا بتركيب بغض الايسوكرازوليدينات باستخدام تفاعل الإضافة الحلقية 1،3-ثنائي القطب بين *C*-فينيل-*N*-مethyl نترين المحضر مسبقا و الالكينات المستبدلة. بالإضافة لهذا قمنا بدراسة مقارنة بين استخدام التقطير الراجع و الأمواج القصيرة. هذه الأخيرة تزيد قليلا في مردود التفاعل. في الجزء النظري قمنا بدراسة حاسوبية لتفاعلات الإضافة الحلقية 1،3-ثنائي القطب ، أولا ، تفاعل داخل الجزيء للنترين الحلقي مع الالكين المحمول من طرف السلسلة الكربونية. تانيا ، تفاعل الإضافة الحلقية 1،3-ثنائي القطب بين *C*-فينيل-*N*-مethyl نترين و ثلاثي فلور استو اسيتات الاتيل و اسيتو اسيتات الاتيل. النتائج المتحصل عليها تتوافق إلى حد كبير مع النتائج التجريبية.

# Résumé

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude expérimentale et théorique des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 aboutissant à des hétérocycles isoxazolidiniques. Dans la partie expérimentale, on a pu synthétiser une série des isoxazolidines utilisant la réaction de 1,3-DC entre la *C*-phenyl-*N*-methylnitronne préparé précédemment avec des alcènes diversement substitués. De plus, nous avons effectué une étude comparative entre l'utilisation du reflux et des ultrasons. Cette dernière augmente un peu la vitesse des réactions. Dans la partie théorique, nous avons réalisé une investigation computationnelle des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, en l'occurrence, la réaction intramoléculaire de rétro-CD-1,3 de la nitronne cyclique avec l'alcène porté par la chaîne carbonée. La deuxième réaction est la réaction de 1,3-DC entre la *C*-phenyl-*N*-methylnitronne et tri-fluoro-acétoacétate d'éthyle et l'acétoacétate d'éthyle. Les résultats obtenus sont en grand accord avec les données expérimentales.

# Abstract

In this work, we have performed an experimental and theoretical study of 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of isoxazolidinic heterocycles. In the experimental part, we have synthesized with success some isoxazolidines using the 1,3-DC reaction between *C*-phenyl-*N*-methylnitrone prepared previously and variety of substituted alkenes. In addition, we have performed a comparative study between reflux and ultrasound conditions. This last enhance slightly the yield of the reactions but does not change the selectivity. In the theoretical part, we have realized a computational investigations of two 1,3-DC reactions, the first is the intramolecular retro-CD-1,3 reaction of cyclic nitron with the alkene present on the tether of the cyclic nitron. The second reaction is 1,3-DC between the *C*-phenyl-*N*-méthylnitrone and ethyl trifluoroacetoacetate and ethyl acetoacetate. The obtained results are in a large agreement with the experimental data.

# Abréviation

BV	Basse Vacante
1,3-DC	1,3-Cycloaddition Dipolaire
DFT	Density Fonctionnal Theory
HO	Haute Occupée
IR	Infra Rouge
OMF	Orbitales Moléculaires Frontières
RMN	Résonance Magnétique et Nucléaire
TET	Transition State Theory
MO	micrones
BMIM	1-Butyl-3-méthylimidazolium
on	ortho-endo
ox	ortho-exo
mn	meta-endo
mx	meta-exo
Rf	rapport frontal
CCM	Chromatographie sur couche mince
OA	Orbitales atomiques
EI	énergie d'ionisation
EA	Affinité électronique
TCE	tétracyanoéthylène

TFAAE	trifluoracétoacétate d'éthyle
AAE	acétoacétate d'éthyle
ET	état de transition
TC	Transfert de charge
ASD	Atomic Spin Density
R-CD-1,3	réaction de rétro cycloaddition dipolaire-1,3

# Table des figures

1	Composés hétérocycliques biologiquement actifs . . . . .	2
2	Différenciation entre les réactions de cycloaddition . . . . .	3
3	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) des nitrones avec des alcènes . . . . .	3
1.1	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. . . . .	8
1.2	Cycloaddition 1,3-dipolaire . . . . .	9
1.3	Type d'anion allyle . . . . .	10
1.4	Type d'anion propargylique . . . . .	10
1.5	1,3-DC entre un dipôle et un dipolarophile . . . . .	11
1.6	1,3-DC entre une nitrone et un alcène . . . . .	11
1.7	Isomérisation des nitrones . . . . .	12
1.8	Classification des réactions de 1,3-DC . . . . .	13
1.9	Régiosélectivité de la réaction de 1,3-DC . . . . .	13
1.10	Influence de l'effet électronique sur la régiosélectivité des réactions de 1,3-DC . . . . .	14
1.11	1,3-DC entre la <i>N</i> -méthyl- <i>C</i> -phénylnitronne et le tétraéthylvinylidène-1,1-bisphosphonate d'éthyle . . . . .	14
1.12	1,3-DC entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitronne avec des alcènes 1,2-disubstitué. . . . .	15
1.13	1,3-DC entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitronne avec des alcènes 1,2-disubstitué. . . . .	15
1.14	Interactions orbitales secondaires dans les réactions de 1,3-DC . . . . .	16
1.15	Formation des stéréoisomères possibles issues de la 1,3-DC entre une nitrone et un alcène. . . . .	17
1.16	Réaction stéréosélective de 1,3-DC . . . . .	18
1.17	Réaction stéréosélective de 1,3-DC . . . . .	18

1.18 Mécanisme concerté . . . . .	19
1.19 Exemple de mécanisme concerté . . . . .	19
1.20 Mécanisme non-concerté . . . . .	20
1.21 Exemple de mécanisme non-concerté . . . . .	20
1.22 Mécanisme radicalaire . . . . .	21
1.23 La Densité électronique des Azométhine Yilde et Nitrile Yildes . . . . .	21
2.1 Les Alcènes mis en jeu dans la réaction de cycloaddition . . . . .	24
2.2 Formation de <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène à partir de l'hydrochlorure de <i>N</i> -méthyl-hydroxylamine et le benzaldéhyde. . . . .	25
2.3 Mécanisme réactionnel de la formation de <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène . . . . .	26
2.4 Réaction entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène 1 et l'alcène 3. . . . .	26
2.5 RMN de $^1H$ Pour le régioisomère ISO1- <i>ortho</i> . . . . .	27
2.6 RMN de $^1H$ Pour le régioisomère ISO1- <i>meta</i> . . . . .	28
2.7 RMN $^{13}C$ Pour le régioisomère ISO1- <i>ortho</i> . . . . .	28
2.8 RMN $^{13}C$ Pour le régioisomère ISO1- <i>meta</i> . . . . .	29
2.9 Réaction avec le para-acétoxystyrène 4 . . . . .	29
2.10 En RMN de $^1H$ de la para-acétoxystyrène . . . . .	30
2.11 RMN de $^{13}C$ de la para-acétoxystyrène . . . . .	31
2.12 Réaction avec le para-méthoxystyrène . . . . .	32
2.13 RMN de $^1H$ pour le para-méthoxystyrène . . . . .	33
2.14 RMN de $^{13}C$ pour le para-méthoxystyrène . . . . .	33
2.15 Réaction avec le 1-nitrocyclohexène et le 1.1-Dichloroéthène . . . . .	34
2.16 Réaction entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène et l'alcool allylique aux ultrasons . . . . .	35
2.17 Réaction entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène et avec le para-acétoxystyrène 4 aux ultrasons . . . . .	36
2.18 Réaction entre le <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitroène et avec le Para-méthoxystyrène 5 aux ultrasons . . . . .	36
3.1 Surface d'énergie potentielle . . . . .	48

4.1	Synthèse des isoxazolidines par réaction de 1,3-DC entre nitrone et alcène . . .	53
4.2	Tautomérie de l'TFAAE . . . . .	54
4.3	Réactions de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et les alcènes ETFAA et EAA . . . .	54
4.4	Les voies réactives de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et les alcènes TFAAE et AAE. . . . .	55
4.5	Structures des états de transition de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et l'éthylène <b>TFAAE</b> . . . . .	61
4.6	Structures des états de transition de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et le AAE utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p) . . . . .	65
4.7	ASD cartographe des fonctions de Parr pour le radical cation nitrone <b>1</b> et les radicaux anions TFAAE et AAE. . . . .	68
5.1	Structure de l'Histrionicotoxine . . . . .	72
5.2	Les états de transition proposé qui donne les deux isoxazolidines tricyclique <b>2</b> et <b>3</b> . . . . .	72
5.3	Réaction de la synthèse des isoxazolidines tricycliques [6.6.5] et [6.5.5] à partir des isoxazolidines bi-cyclique. . . . .	73
5.4	Réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et l'éthylène <b>2</b> . . . . .	74
5.5	Réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et l'éthylène <b>3</b> . . . . .	75
5.6	Structures des états de transition pour la réaction de 1,3-DC entre la nitrone <b>1</b> et l'éthylène <b>2</b> et <b>3</b> . . . . .	78
5.7	Réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques . . . . .	79
5.8	Structure des états de transition de la réaction de domino R-CD-1,3. . . . .	84
5.9	Réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques catalysée par BF <sub>3</sub> . . . . .	86
5.10	Structures des états de transition de la réaction domino R-CD-1,3 intramoléculaire catalysée par BF <sub>3</sub> . . . . .	87

# Liste des tableaux

4.1	Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et dans le toluène pour la réaction entre la nitrone <b>1</b> et le <b>TFAAE</b> utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p) . . . . .	56
4.2	Energies et énergies d'activation des états de transition ET1-on et ET1-ox en phase gazeuse et en toluène utilisant les fonctionnelles B3LYP, MPWB1K, M06-2X, WB97X-D et MP2. . . . .	58
4.3	Energies des points stationnaires en phase gazeuse de la réaction de 1,3-DC entre la nitrones <b>1</b> et l'éthylène TFAAE utilisant la method MPWB1K/6-311+G(d,p). . . . .	59
4.4	Les propriétés thermodynamiques des points stationnaires implantés à la réaction entre la nitrone <b>1</b> et le <b>TFAAE</b> utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p). . . . .	60
4.5	Energies et énergies relatives ( $\Delta E$ , kcal/mol) en phase gazeuse et en toluène de la réaction entre la nitrone <b>1</b> et le <b>AAE</b> . . . . .	63
4.6	Les enthalpies relatives ( $\Delta H$ , in kcal/mol) [a], les entropies ( $\Delta S$ , in cal/mol K) et les énergies libre de Gibbs( $\Delta E$ , kcal/mol) pour la réaction entre nitrone <b>1</b> et <b>AAE</b> . . . . .	64
4.7	Les indices globaux de la nitrone 1, le TFAAE et l'AAE. . . . .	66
5.1	Les enthalpies (u.a), les entropies (cal/mol.K) et les énergies libres (u.a), les enthalpies relatives (kcal/mol), les entropies relatives (cal/mol.K) et les énergies libres relatives pour les réactions entre la nitrone <b>1</b> avec l'éthylène <b>2</b> et <b>3</b> . . . . .	76

5.2	Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique non-substitué. . . . .	80
5.3	Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques substitué par CN. . . . .	81
5.4	Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique catalysée par BF <sub>3</sub> . . . . .	85

# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>I</b>
<b>Résumé</b>	<b>III</b>
<b>Abstract</b>	<b>IV</b>
<b>Abréviation</b>	<b>V</b>
<b>Introduction Générale</b>	<b>2</b>
<b>I Synthèse des isoxazolidines</b>	<b>6</b>
<b>1 Rappels bibliographiques sur les réactions 1,3-dipolaire</b>	<b>7</b>
1.1 Introduction . . . . .	8
1.2 Généralités . . . . .	8
1.2.1 Principe . . . . .	8
1.2.2 Les dipôles-1.3 . . . . .	9
1.2.3 Cycloaddition dipolaire-1.3 . . . . .	10
1.2.4 Les nitrones . . . . .	11
1.2.5 La théorie OMF dans la réaction de 1,3-DC . . . . .	12
1.3 La régiosélectivité . . . . .	13
1.4 La Stéréosélectivité . . . . .	15
1.5 Mécanismes . . . . .	18

1.5.1	Mécanisme concerté . . . . .	19
1.5.2	Mécanisme non-concerté . . . . .	20
1.5.3	Mécanisme radicalaire . . . . .	21
1.5.4	Mécanisme basée sur la théorie MEDT . . . . .	21
<b>2</b>	<b>Résultats et discussions</b>	<b>23</b>
2.1	Introduction . . . . .	24
2.2	Synthèse des isoxazolidines . . . . .	24
2.2.1	Synthèse de <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitrone . . . . .	24
2.2.1.1	Etude structurale du <i>C</i> -phényl- <i>N</i> -méthylnitrone . . . . .	25
2.2.2	Synthèse des isoxazolidines par chauffage classique . . . . .	26
2.2.2.1	La réaction avec l'alcool allylique . . . . .	26
2.2.2.2	Réaction avec la para-acétoxystyrène . . . . .	29
2.2.2.3	La réaction avec le para-méthoxystyrène . . . . .	31
2.2.2.4	La réaction avec le 1-nitrocyclohexène et le 1.1-Dichloroéthène. . . . .	33
2.2.3	Essai de sonochimie . . . . .	34
2.2.3.1	Introduction . . . . .	34
2.2.3.2	Principe général . . . . .	34
2.2.3.3	Réaction de la nitrone 1 avec l'alcool allylique 3 . . . . .	35
2.2.3.4	Réaction de la nitrone 1 avec le para-acétoxystyrène 4 . . . . .	35
2.2.3.5	Réaction de la nitrone 1 avec le para-méthoxystyrène 5 . . . . .	36
2.3	Conclusion . . . . .	36
<b>II</b>	<b>Etude computationnelle de quelques réactions de 1,3-DC</b>	<b>38</b>
<b>3</b>	<b>Méthodes de modélisation, Modèles et indices de réactivité chimique</b>	<b>39</b>
3.1	Introduction . . . . .	40
3.2	Méthodes de la chimie quantique . . . . .	40
3.2.1	L'approximation Born-Oppenheimer . . . . .	41
3.2.2	Approximation du champ moyen de Hartree . . . . .	41

3.2.3	Méthode de Hartree-Fock	42
3.2.4	Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	42
3.2.5	Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	43
3.3	Modèles de la réactivité chimique	47
3.3.1	La théorie de l'état de transition	47
3.3.2	Surface d'énergie potentielle	48
3.3.3	Caractérisation des points stationnaires	48
3.3.4	Recherche de l'état de transition	49
3.3.5	Les indices de réactivité dérivant de la DFT	49
3.3.5.1	Electronégativité	49
3.3.5.2	Le potentiel chimique	50
3.3.5.3	La dureté	50
3.3.5.4	La mollesse	50
3.3.5.5	L'électrophilicité	51
3.3.5.6	La nucléophilicité	51
<b>4</b>	<b>Etude théorique sur les réactions 1,3-dipolaire des acétate énolique avec nitrones</b>	<b>52</b>
4.1	Introduction	53
4.2	Résultat expérimentaux	53
4.3	Objectif	54
4.4	Résultats et discussion	55
4.4.1	Etude de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone 1 et le TFAAE	55
4.4.1.1	Les énergies	55
4.4.1.2	Effet du solvant	57
4.4.1.3	Utilisation d'autres méthodes	57
4.4.1.4	Utilisation des fonctions de diffuses	58
4.4.1.5	Propriétés thermodynamiques	59
4.4.1.6	Structure des états de transition	61
4.4.1.7	Transfert de charge	62

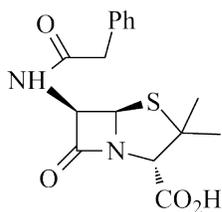
4.4.2	Etude de la réaction de 1,3-DC entre la C-phényl-N-méthylnitronne <b>1</b> et Acétoacétate d'éthyle (AAE) . . . . .	62
4.4.2.1	Les énergies . . . . .	62
4.4.2.2	Propriétés thermodynamiques . . . . .	63
4.4.2.3	Géométrie des états de transitions . . . . .	64
4.4.2.4	Transfert de charge . . . . .	65
4.4.3	Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT . . . . .	66
4.4.3.1	Les indices globaux . . . . .	66
4.4.3.2	Les indices locaux . . . . .	67
4.5	Conclusion . . . . .	69
<b>5</b>	<b>Etude de la réaction de domino-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques</b>	<b>71</b>
5.1	Introduction . . . . .	72
5.2	Résultats et discussion . . . . .	74
5.2.1	Etude des réactions de 1,3-DC entre la nitronne <b>1</b> et les éthylènes <b>2</b> et <b>3</b>	74
5.2.1.1	Propriétés thermodynamiques . . . . .	75
5.2.1.2	Géométrie des états de transition . . . . .	77
5.2.1.3	Transfert de charge . . . . .	77
5.2.2	Etude de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bicyclique .	78
5.2.2.1	Propriétés thermodynamiques . . . . .	80
5.2.2.2	Géométrie des états de transition . . . . .	82
5.2.2.3	Transfert de charge . . . . .	83
5.2.3	Etude de l'effet du catalyseur (acide de Lewis) dans la réaction de domino R-CD-1,3 de l'isoxazolidine bicyclique isoxa-H . . . . .	85
5.2.3.1	Propriétés thermodynamiques . . . . .	85
5.2.3.2	Géométrie des états de transition . . . . .	87
5.3	Conclusion . . . . .	88

<b>Conclusion Générale</b>	<b>91</b>
<b>Annexe</b>	<b>107</b>
<b>Annexe a : Partie Expérimentale</b>	<b>107</b>
<b>Annexe b : Spectres</b>	<b>114</b>
<b>Annexe c : Articles</b>	<b>115</b>

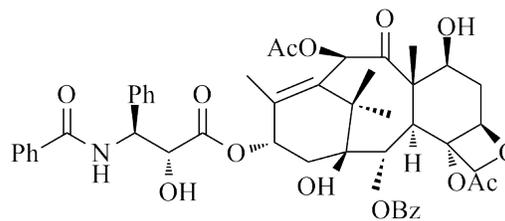
# Introduction Générale

# Introduction Générale

La chimie des composés hétérocycliques occupe une place prépondérante dans notre société puisqu'elle est à la base de nombreux produits actifs utilisés en pharmacie, biologie et l'industrie. L'origine de ces composés peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique [1] (Figure 1). Les hétérocycles sont des composés dont la chaîne carbonée cyclique, comporte un ou plusieurs hétéroatomes les plus fréquents sont : l'azote, l'oxygène et le soufre.



**Pénicilline G (antibiotique)**



**Paclitaxel(taxol),(anti cancéreuse)**

FIGURE 1 – Composés hétérocycliques biologiquement actifs

Les réactions de cycloaddition constituent une méthode de choix qui ont été largement utilisées pour la synthèse des cycles et des hétérocycles à partir de petits fragments, d'une manière sélective et en seule étape.

Les réactions de cycloaddition se différencient entre elles par le nombre des électrons  $\pi$  présents dans chaque espèce. Les réactions de cycloaddition les plus importantes sont les réactions de Diels-Alder ou [4+2] et les réactions 1,3-dipolaires [3+2] (Voir Figure 2).

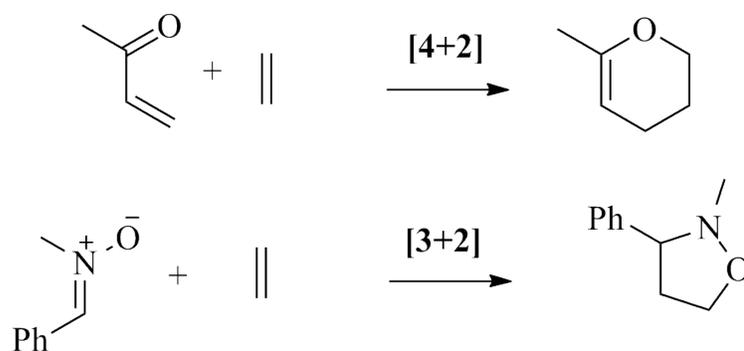


FIGURE 2 – Différenciation entre les réactions de cycloaddition

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) aura lieu entre un dipôle et un dipolarophile pour former un cycle à cinq chaînons. Les nitrones sont les dipôles les plus engagés en réaction de 1,3-DC avec des dipolarophiles. Parmi ce genre de réactions, la réaction de 1,3-DC entre une nitronne et un alcène aboutissant aux isoxazolidines est également la réaction la plus étudiées (Figure 3).

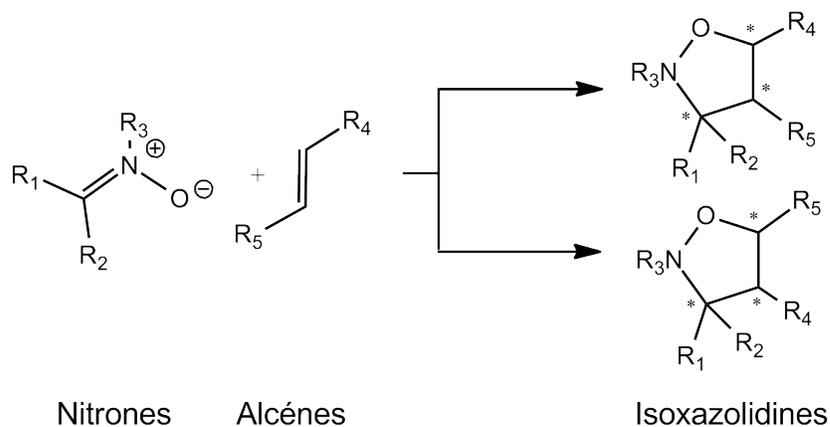


FIGURE 3 – Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (1,3-DC) des nitrones avec des alcènes

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq (5) chaînons contenant un atome d'azote et un atome d'oxygène adjacents.[2, 3] L'intérêt principal du cycle isoxazolidine réside dans la diversité de composés accessibles à partir de ce motif. A cause de la réduction facile de la liaison N-O sous des conditions douces de réductions, les isoxazolidines ont été largement utilisés comme équivalents des 1,3-amino-alcools [4]. Ils sont également utilisés

comme des précurseurs d'une grande variété de produits naturels et dérivés d'alcaloïdes, [5]d'aminoacides et d'amino-sucres[3, 6].

Aujourd'hui, le défi majeur dans la synthèse organique est la préparation des composés chiraux biologiquement actifs par une méthode de synthèse rapide et économique. Parmi les approches alternatives pour confronter ce défi il y a celles permettant la création de plusieurs liaisons simultanément par une seule manipulation.

Vu l'importance particulière des composés isoxazolidiniques et la possibilité de leurs synthèse par les réactions de 1,3-DC, on a opté pour la synthèse et l'étude computationnelle de certaines réactions caractéristique 1,3-DC entre les nitrones et les alcènes, dans le but de prévoir les facteurs géométriques et électroniques influençant la réactivité et la sélectivité de ces réactions.

Le manuscrit de ce mémoire de thèse est divisé en deux parties indépendantes.

La première partie est consacrée à la synthèse de quelques isoxazolidines par réaction de 1,3-DC entre la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne et des alcènes diversement substitués. Cette partie est divisée en deux chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous présenterons quelques méthodes de préparation des isoxazolidines. Ainsi, nous décrirons quelques résultats récents de groupes ayant travaillé sur ce sujet.

- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation et la discussion de nos résultats de la synthèse des isoxazolidines.

La deuxième partie est une étude théorique de quelques réactions de 1,3-DC qui est divisée en deux chapitres :

- Le troisième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique et les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité notamment celles appliquées aux réactions de cycloaddition.

- Dans les quatrième et cinquième chapitres, nous avons présenté les résultats de notre étude computationnelle des réactions de 1,3-DC suivantes :

- Réaction de rétro-CD-1,3 des isoxazolidines bicycliques.
- Réaction de 1,3-DC de la *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec le tri-fluoro-acétoacétate d'éthyle et l'acétoacétate d'éthyle.

En fin, nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale qui englobe les principales conclusions tirées à partir de notre travail.

## Première partie

# Synthèse des isoxazolidines

# Chapitre 1

## Rappels bibliographiques sur les réactions 1,3-dipolaire

## 1.1 Introduction

Depuis la découverte de la réaction de cycloaddition [4+2] en 1928 par Diels et Alder,[7-9] entre un diène conjugué et une oléfine, les réactions de cycloadditions sont devenues des réactions importantes en chimie organique. [7] Ces réactions de cycloaddition sont couramment utilisées; notamment les réactions 1,3-dipolaires (1,3-DC) .[10] Ces réactions ont fait l'objet d'une grande variété d'études théoriques et expérimentales, elles sont à l'origine d'une multitude d'applications en synthèse des carbocycles et hétérocycles possédant une activité biologique. [11] Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'origine de la régiosélectivité, de la stéréosélectivité et à la nature du mécanisme moléculaire des ces réactions. Enfin, nous terminerons cette étude par une recherche bibliographique sur les différents paramètres influents cette réaction notamment du point de vue régiosélectivité et stéréosélectivité.

## 1.2 Généralités

### 1.2.1 Principe

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  $\sigma$ . 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.[11] (Figure 1.1)

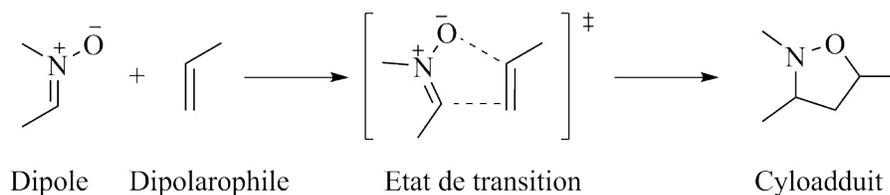


FIGURE 1.1 – Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

## 1.2.2 Les dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont des composés organiques dont la structure est porteuse d'un système de quatre électrons  $\pi$  délocalisés sur trois atomes adjacents.[12]. La découverte des dipôles-1,3 revient à Curtius en 1883 lors de la synthèse de l'ester diazoacétique [13]. Quelques années plus tard, Buchner a étudié la réaction entre l'ester diazoacétique et les esters  $\alpha, \beta$ -insaturés, où il a décrit pour la première fois la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.[14]. En 1893, il a réussi à réaliser la synthèse de 1-pyrazoline *via* une réaction de cycloaddition entre la diazoacétate de méthyle et l'acrylate de méthyle [15], après cette découverte, les nitrones et les oxides de nitriles ont été découverts par Beckmann, Werner et Buss [16, 17].

Les dipôles-1,3 sont représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples "les dipolarophiles" [3, 18] (Figure 1.2). Selon leurs structures, les dipôles-1,3 ont été classé en deux types :

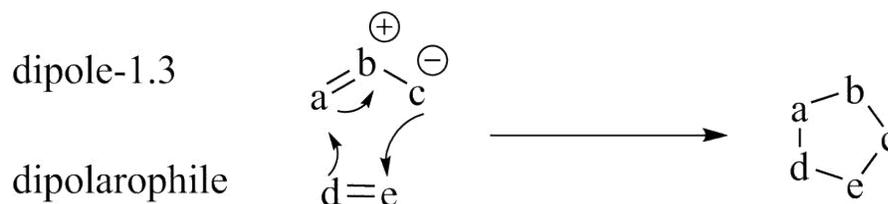


FIGURE 1.2 – Cycloaddition 1,3-dipolaire

### Type anion allyle

Ce type est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales  $p_z$  parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle.(Figure 1.3)

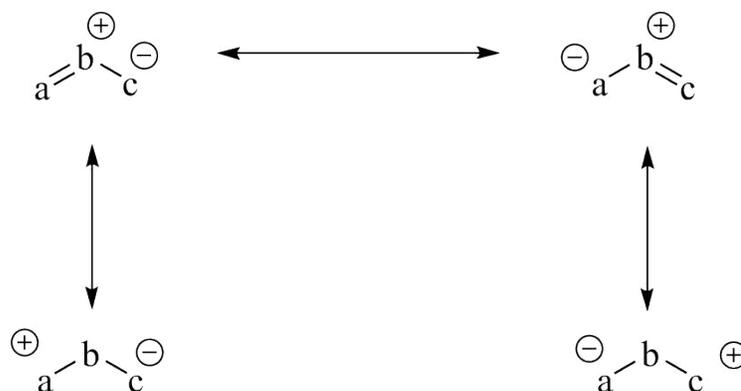


FIGURE 1.3 – Type d’anion allyle

### Type anion propargyle-allényle

Le type anion propargyle-allényle est de structure linéaire, ce type possède une orbitale  $\pi$  localisée dans un plan orthogonal à l’orbitale moléculaire de l’anion allényle. Cette orbitale n’est pas directement introduite dans la structure de résonance et dans les réactions des dipôles(Figure 1.4).



FIGURE 1.4 – Type d’anion propargylique

### 1.2.3 Cycloaddition dipolaire-1,3

Huisgen a effectué la classification des dipôles-1,3 selon leur type et les concepts basiques pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires [19]. Plus tard, la chimie de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a évoluée, et plusieurs autres dipôles ont été aussi découverts et engagés en réaction de 1,3-DC avec les dipolarophiles [19–24]. En effet, les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire deviennent un moyen efficace pour la construction d’hétérocycles à cinq chaînons possédant une variété d’utilisation [25].

Au cours des dernières années, de nombreux produits naturels et non naturels ont été préparés

par voies de synthèse utilisant la cycloaddition 1,3-dipolaire comme une étape cruciale dans leur synthèse. Par conséquent, cette réaction a été reconnue comme une transformation très importante dans le répertoire de la chimie organique de synthèse.

Ces réactions mettent en jeu deux réactifs : le dipôle-1,3 et le dipolarophile pour former un hétérocycle à cinq chaînons [10] ((Figure 1.5).

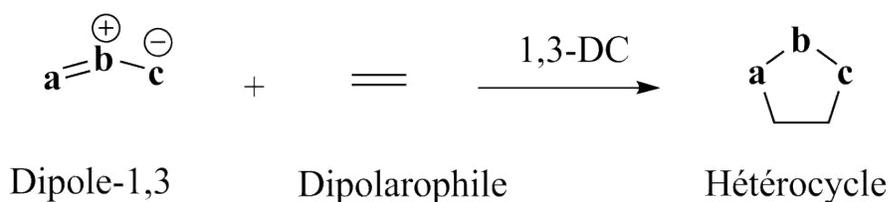


FIGURE 1.5 – 1,3-DC entre un dipôle et un dipolarophile

La nitronne est l'espèce le plus couramment utilisée dans ce genre de réaction de cycloaddition qui va réagir avec les dipolarophiles pour former des cycles isoxazolidiniques ((Figure 1.6).

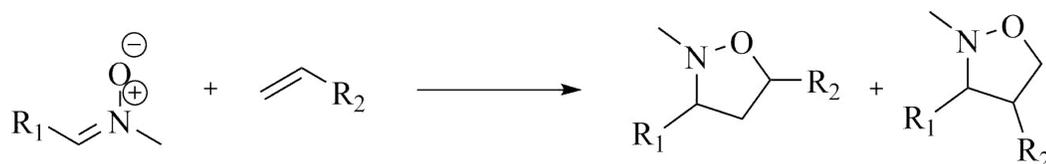


FIGURE 1.6 – 1,3-DC entre une nitronne et un alcène

## 1.2.4 Les nitrones

Les nitrones (ou azométhines-oxydes)[26–28] étaient initialement préparées par Beckmann [16] en 1890, et nommées par Pfeiffer [29] en 1916 à partir de la contraction (nitrogène-cétone) pour souligner leur similitude aux cétones, ces derniers existent en deux formes (*E*) et (*Z*) qui peuvent inter-convertir entre eux à haute température. L'analogie se résume à l'effet mésomère ou ils sont prédominés dans les deux classes de ces groupes faisant le groupe nitronne ou azométhine-*N*-oxide, et considérer comme une extension de la fonction carbonyle (Figure 1.7). Elles sont utilisées comme des intermédiaires synthétiques importants qui ont

servi d'une manière extensive en chimie organique. Elles peuvent réagir de façon dipolaire-1,3 avec une grande variété de dipolarophiles pour donner différents produits . [30–32]

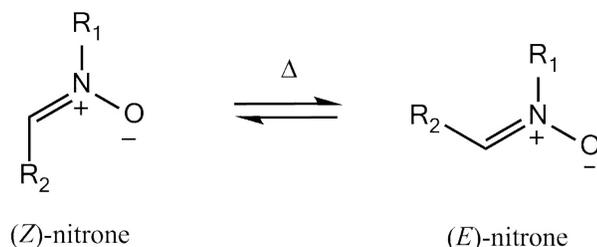


FIGURE 1.7 – Isomérisation des nitrones

On note que plusieurs nitrones cycliques ont été développées pour éviter les problèmes d'isomérisation (*E/Z*) et permettre ainsi une seule géométrie autour de la double liaison C=N et ce qui réduit le nombre de cycloadduits possibles.

### 1.2.5 La théorie OMF dans la réaction de 1,3-DC

L'état de transition de la réaction est contrôlée par les orbitales moléculaires frontières des substrats. La **BV** du dipôle peut interagir avec la **HO** du dipolarophile et le **HO** du dipôle peut interagir avec le **BV** du dipolarophile [33]. Sustman [34] a proposé une classification des réactions dipolaires-1,3 en trois types, relativement aux énergies des orbitales moléculaires frontières du dipôle et de dipolarophile (Figure 1.8). Dans le premier type, l'interaction prédominante des OMF est celle entre HO dipôle et **BV** dipolarophile, et la réaction est de caractère demande électronique normale.

Pour le deuxième type, la similarité entre l'écart d'énergie HO dipôle-**BV** dipolarophile et **HO** dipolarophile-BV dipôle implique que ces deux interactions **HO-BV** sont importantes. Les réactions 1,3-DC de troisième type sont dominées par l'interaction entre la **BV** du dipôle et la **HO** dipolarophile. Dans ce cas, la cycloaddition à caractère demande électronique inverse.(Figure 1.8)

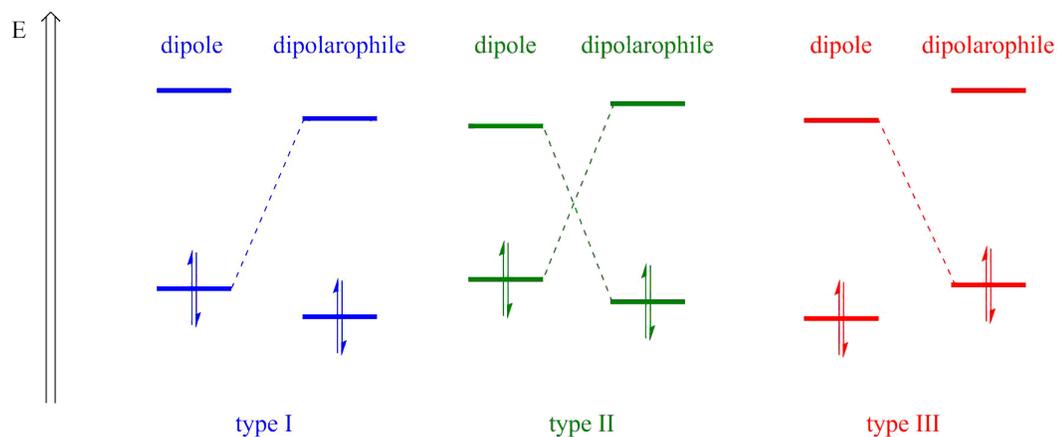


FIGURE 1.8 – Classification des réactions de 1,3-DC

### 1.3 La régiosélectivité

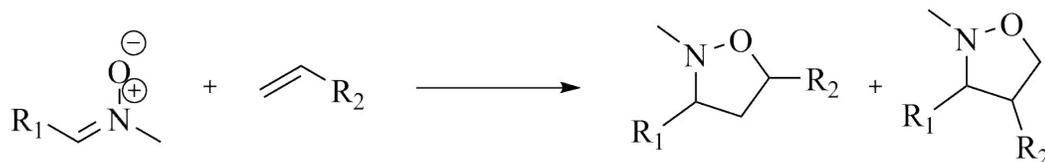


FIGURE 1.9 – Régiosélectivité de la réaction de 1,3-DC

Quand le dipôle et le dipolarophile sont asymétriques, il y a deux orientations possibles pour la 1,3-DC. La régiosélectivité est contrôlée à la fois par des facteurs électroniques et stériques [33, 35]. Dans certains cas la régiosélectivité de la 1,3-DC peut être basée sur le concept des orbitales moléculaires frontières [36]. Si l'oléfine porte un substituant, l'atome de carbone auquel celui-ci est lié peut réagir soit avec l'atome d'oxygène (formation de l'isoxazolidine substituée en position 5 ou cycloadduit *ortho*) soit avec le carbone en  $\alpha$  de la nitrone (formation de l'isoxazolidine substituée en position 4 ou cycloadduit *méta*) (Figure 1.9).

Pour la cycloaddition des alcènes monosubstitués électro-enrichis (GED) (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 mono-substitués électro-appauvris (GEA), Ceci favorise la formation des adduit 4-substitués [10] (Figure 1.10). Dans le cas où l'alcène est disubstitué, la situation est très compliquée car les effets stériques et électroniques sont inversés, un mélange de régioisomères est souvent obtenu [35].

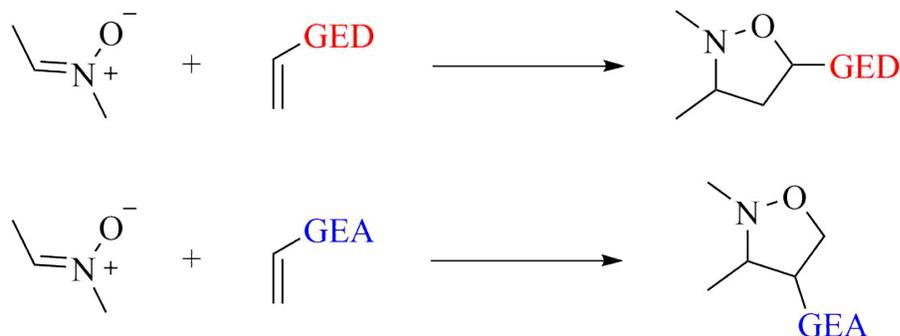


FIGURE 1.10 – Influence de l'effet électronique sur la régiosélectivité des réactions de 1,3-DC

Recemment, Bortolini et ses collaborateurs ont pu réaliser la réaction de 1,3-DC entre la *N*-méthyl-*C*-phénylnitrone avec le tétraéthylvinylidène-1,1-bisphosphonate d'éthyle utilisant la technique de microwaves afin d'obtenir les isoxazolidines 5-substituées [37]. (Figure 1.11)

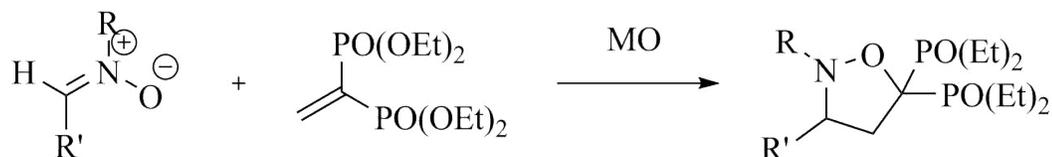


FIGURE 1.11 – 1,3-DC entre la *N*-méthyl-*C*-phénylnitrone et le tétraéthylvinylidène-1,1-bisphosphonate d'éthyle

Tanaka et al [38] ont étudié expérimentalement la réaction de *C*-phényl-*N*-méthylnitrone avec des alcènes di-substituées pour obtenir les isoxazolidines 4-substituées (par rapport au NO<sub>2</sub>); à savoir, le 3,3,3-trifluoroprop-1-ène et le (*E*)-3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-ène. En effet, la réaction de la *C*-phényl-*N*-méthylnitrone avec le trifluoropropène conduit à la formation

d'un mélange de cycloadduits à des proportions différentes. Tandis qu'avec le (*E*)-3,3,3-trifluoro-1-nitroprop-1-ène, les auteurs ont trouvé uniquement un mélange des stéréoisomères 4-substitués. La régiosélectivité complète de cette réaction est attribuée à l'effet attracteur du groupement électro-attracteur nitro (NO<sub>2</sub>). (Figure 1.12)

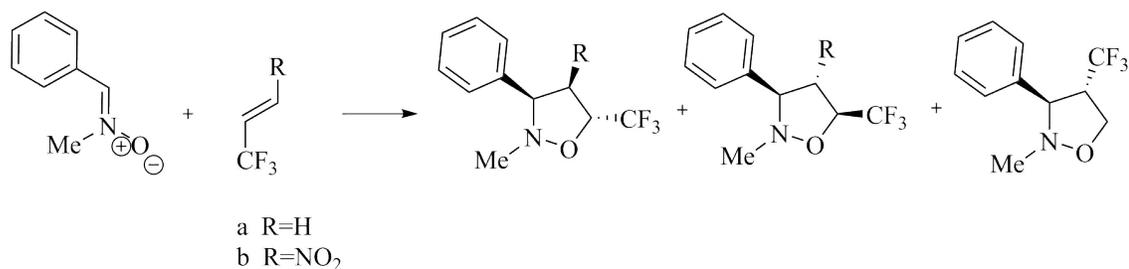


FIGURE 1.12 – 1,3-DC entre le *C*-phényl-*N*-méthylnitronium avec des alcènes 1,2-disubstitué.

Récemment Jakowiecki et al [34] ont réalisé les réactions de 1,3-DC d'une série de nitrones avec le pentafluoropropène et le perfluoroprop-1-ène (Figure 1.13), cette réaction se caractérise par un bon rendement et montre une régiosélectivité *méta* totale.

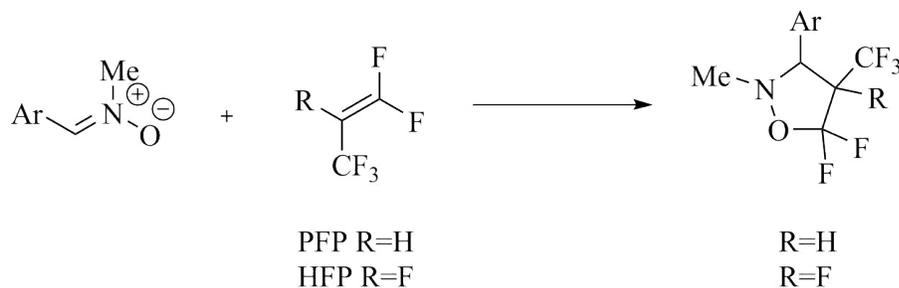


FIGURE 1.13 – 1,3-DC entre le *C*-phényl-*N*-méthylnitronium avec des alcènes 1,2-disubstitué.

## 1.4 La Stéréosélectivité

La cycloaddition entre une nitronium et un alcène substitués peut conduire aux quatre stéréoisomères possibles. Ces entités peuvent se rapprocher selon deux modes stériques possibles; à savoir, l'approche *endo* ou *exo*. Généralement, la stéréosélectivité est gouvernée par

la structure des substrats ou par l'utilisation d'un catalyseur. En générale, l'approche endo est favorisée par les interactions orbitales secondaires [35, 39](Figure 1.14).

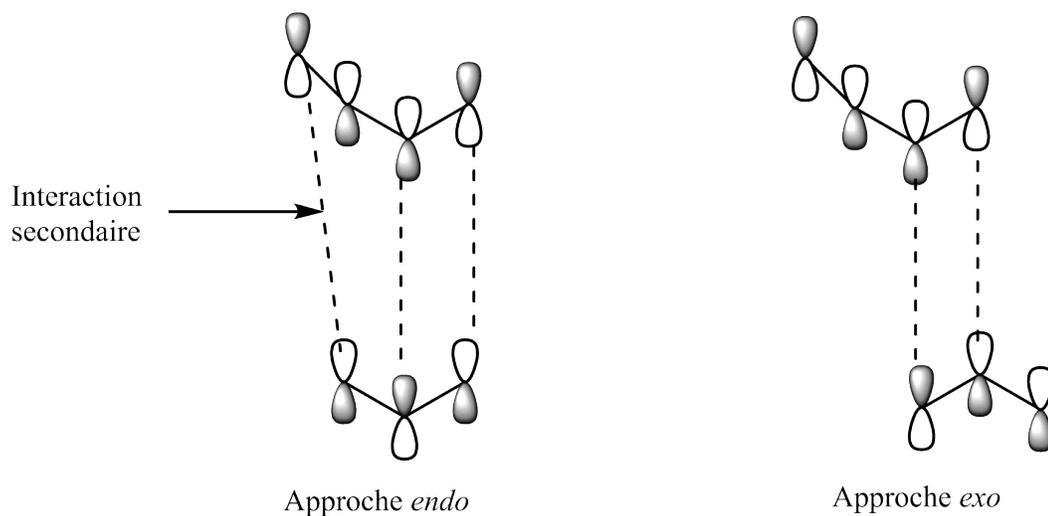


FIGURE 1.14 – Interactions orbitales secondaires dans les réactions de 1,3-DC

Le nombre de situations stéréochimiques possibles est doublé si la nitroène existe dans un équilibre de deux isomères Z et E, mais le nombre des cycloadduits est toujours conservé (Figure 1.15).

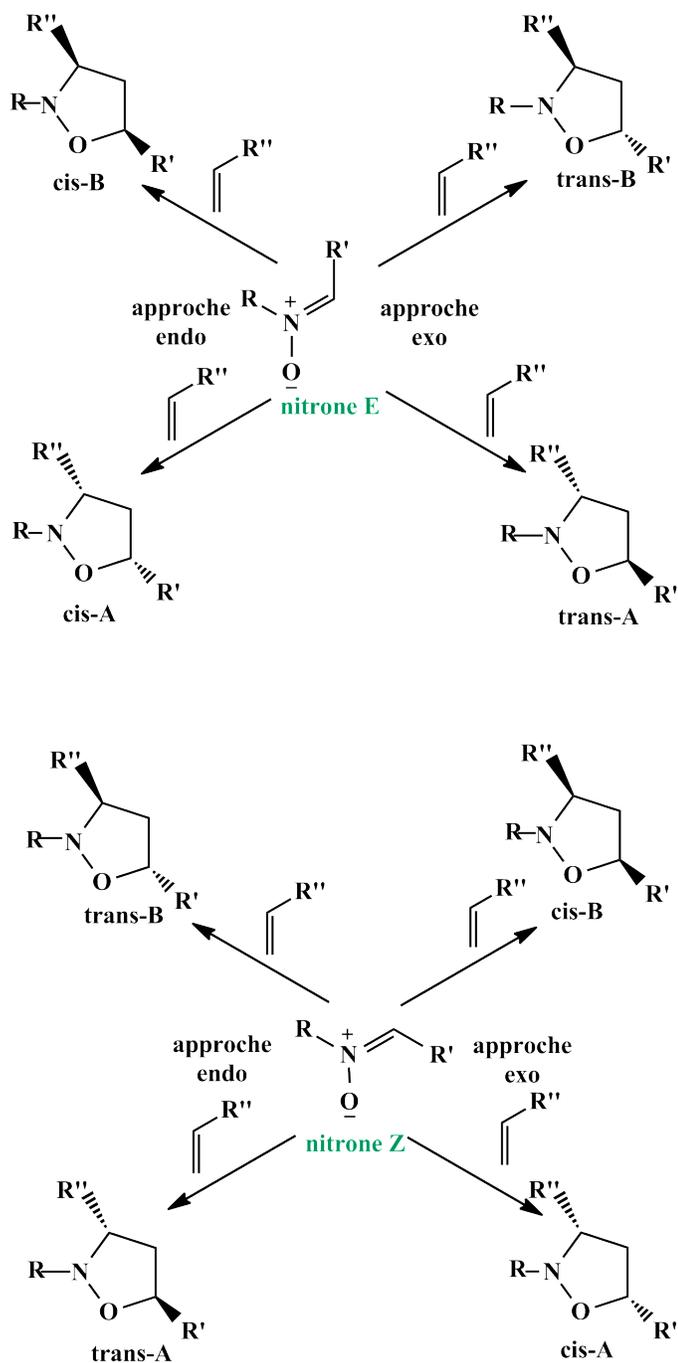


FIGURE 1.15 – Formation des stéréoisomères possibles issues de la 1,3-DC entre une nitronne et un alcène.

Bravo et al [40] ont réalisé la réaction entre 4,4,4-trifluorocrotonate avec *C*-éthoxycarbonyl-*N*-benzylnitronne, Les résultats montrent que cette réaction conduit à un

isoxazolidine caractérisé par une régiosélectivité complète suivi d'une sélectivité *endo* totale avec un excellent rendement (72%) (Figure 1.16).

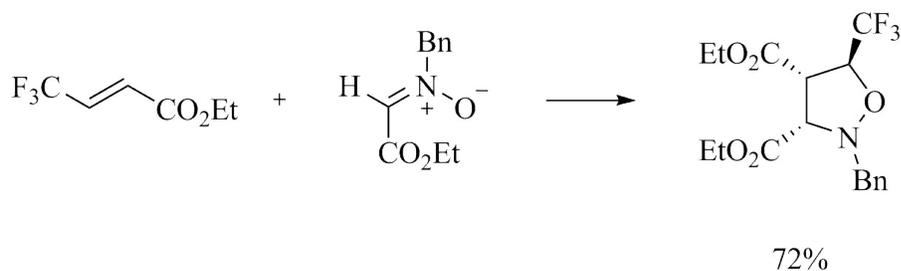


FIGURE 1.16 – Réaction stéréosélective de 1,3-DC

Récemment Falkowska et ces collaborateurs [41] ont étudié la réaction de 1,3-DC entre l'ester **a** avec la nitronium **c**, les auteurs ont montré que cette réaction est totalement régiosélective et stéréosélective avec un rendement de 15%. Ainsi, l'utilisation de dibenzylamide **b** augmentent la réactivité vis-a-vis de la nitronium sans altérer la stéréosélectivité (Figure 1.17).

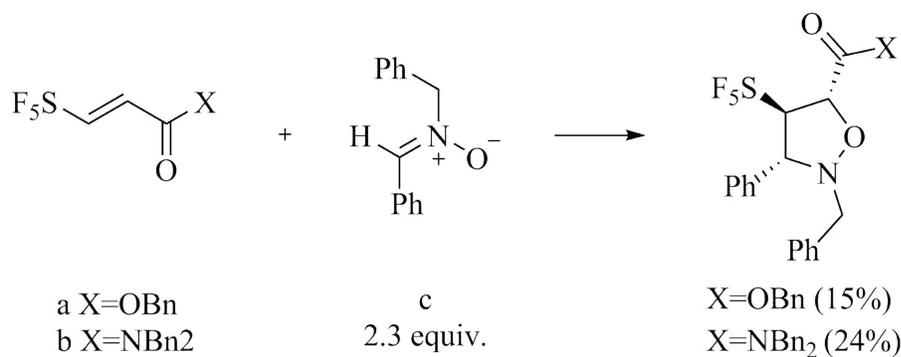


FIGURE 1.17 – Réaction stéréosélective de 1,3-DC

## 1.5 Mécanismes

Plusieurs mécanismes ont été proposés, mais jusqu'à nos jours la nature du mécanisme de la cycloaddition 1,3-dipolaire est toujours un sujet de débat en chimie organique.

### 1.5.1 Mécanisme concerté

Le premier mécanisme est proposé par Huisgen en 1963 [42], où la formation des deux nouvelles liaisons se produit dans une seule étape, ces dernières sont formées partiellement à l'état de transition (Figure 1.18), Woodward et Hoffmann donnent une proposition qui explique les mécanismes des réactions concertées. Hoffmann donnent une proposition qui explique les mécanismes de ces réactions concertées : en énonçant la condition de la conservation de la symétrie orbitalaire. l'idée est que la symétrie de chaque orbitale participante doit être conservée pendant le processus de la réaction [43].

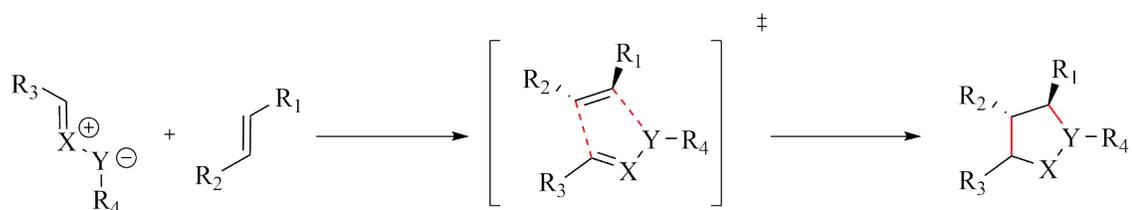


FIGURE 1.18 – Mécanisme concerté

Moeinpour et al [44] ont étudié théoriquement le mécanisme de la réaction entre la *C*-phénylcarbamoyl-*N*-phénylnitronne avec les dipolarophile 2-(4-méthylbenzylidène)cyclopropane-1,1-dicarboxylate et le méthyl-2-(4-chlorobenzylidène)cyclopropane-1,1-dicarboxylate [45]. L'analyse des géométries des états de transition montre que ces réactions peuvent avoir lieu avec un mécanisme concerté.

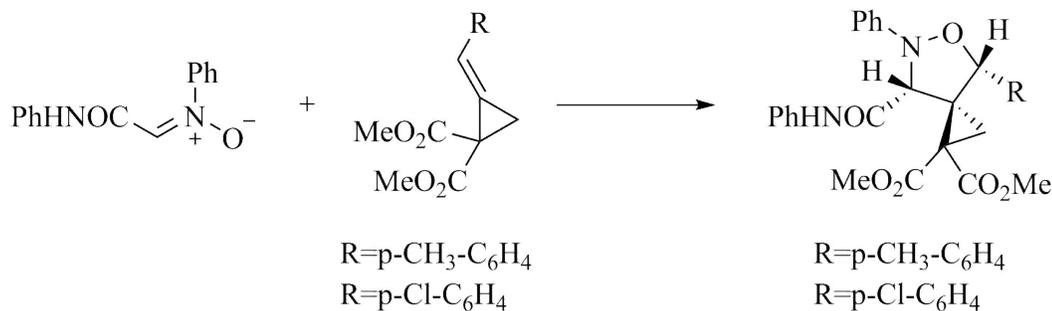


FIGURE 1.19 – Exemple de mécanisme concerté

## 1.5.2 Mécanisme non-concerté

Le dipôle peut être stabilisé à travers la résonance de l'hétéroatome central **X** (azote, oxygène ou soufre), et un mécanisme non-concerté peut avoir lieu. Par conséquent, la stéréochimie originale de l'alcène n'est pas toujours conservée (Figure 1.20).

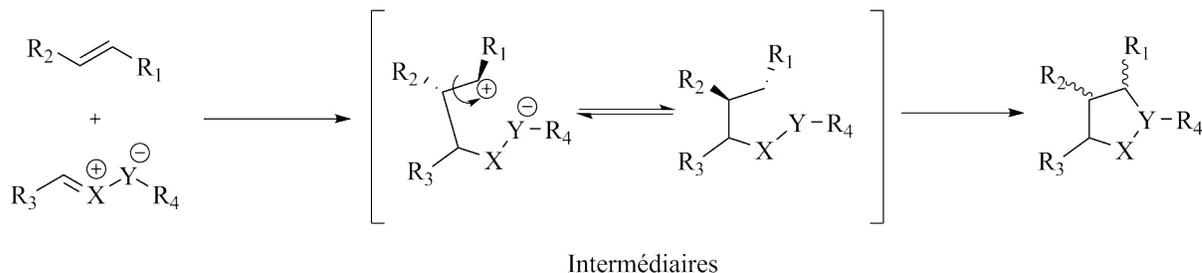


FIGURE 1.20 – Mécanisme non-concerté

Récemment, Jasiński [46] a proposé que le mécanisme de la réaction 1,3-DC catalysé avec le 1-Butyl-3-méthylimidazolium entre la (*Z*)-*C*-4-méthoxyphényl-*N*-phénylnitronne et le gem-chloronitroéthène passe par la formation d'espèces zwitterioniques, suivi d'un mécanisme non-concerté.

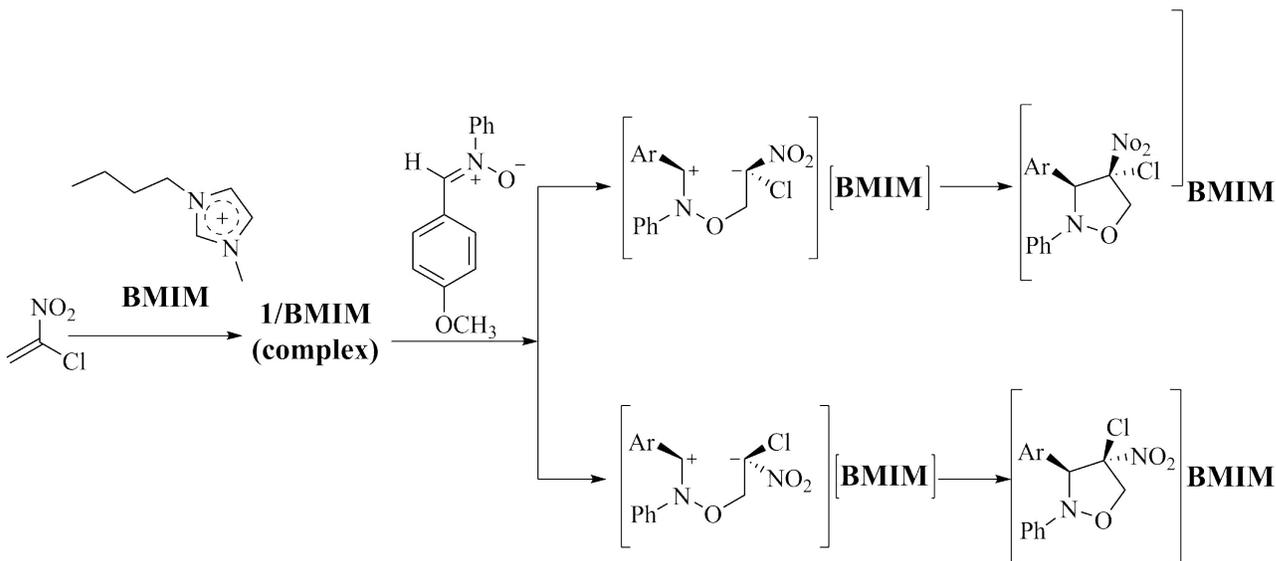


FIGURE 1.21 – Exemple de mécanisme non-concerté

### 1.5.3 Mécanisme radicalaire

Sur la base de la stéréospécificité [47–49] Firestone [50] a considéré que la réaction de 1,3-DC se procédait *via* un intermédiaire di-radical (Figure 1.22).

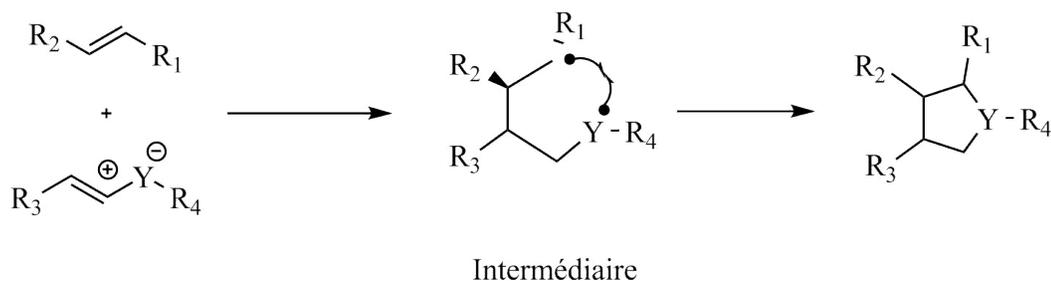


FIGURE 1.22 – Mécanisme radicalaire

### 1.5.4 Mécanisme basée sur la théorie MEDT

Luis R. Domingo [51] vient de proposer une nouvelle théorie basée sur la distribution électronique, il énonce que : "Lorsque la distribution de la densité d'électrons est responsable de la forme et les propriétés physiques des molécules, la densité des électrons est responsable de la réactivité et non les interactions moléculaires orbitalaire".

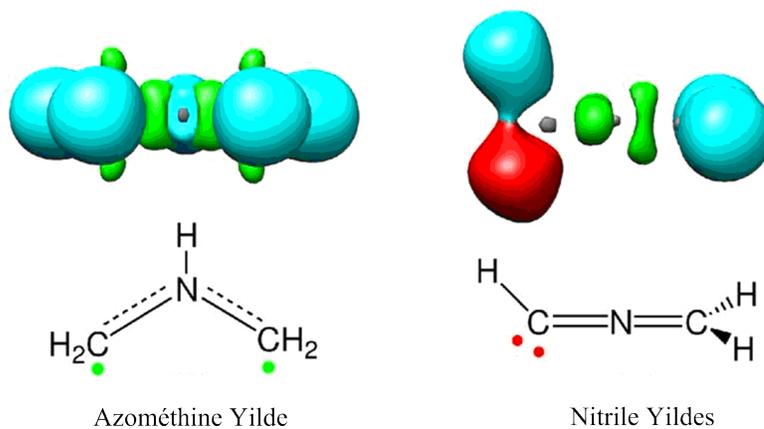


FIGURE 1.23 – La Densité électronique des Azométhine Yilde et Nitrile Yildes

La réactivité en chimie organique ne peut être caractérisée ni par les énergies statiques, ni par des analyses sur les géométries des stationnaires correspondants (y compris les structures d'état de transition), mais par une analyse sur les changement de la densité électronique le long d'une réaction.[52]

# Chapitre 2

## Résultats et discussions

## 2.1 Introduction

Dans ce chapitre nous allons réaliser la synthèse des isoxazolidines par voie de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de la nitronne (**1**) avec les alcènes (Figure 2.1). et d'étudier la réactivité et la régiosélectivité de ces réactions en fonction de la nature des substituants portés par l'alcène utilisé. Ainsi on a tenté de changer l'activation par chauffage classique avec l'activation aux ultrasons.

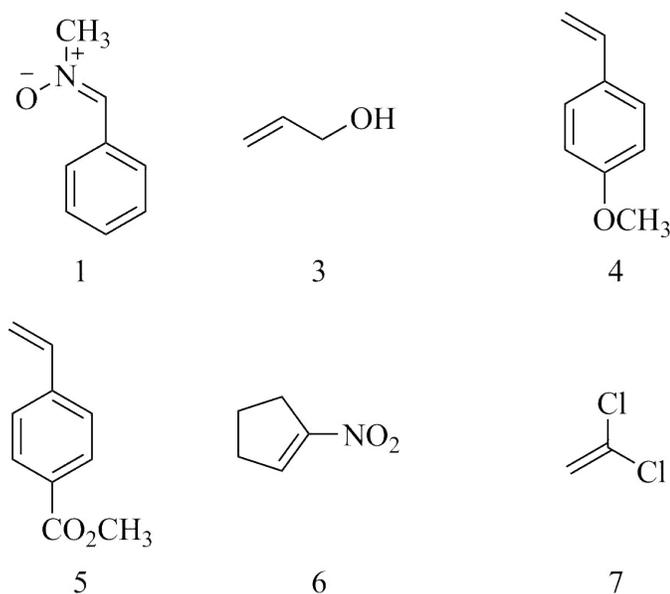


FIGURE 2.1 – Les Alcènes mis en jeu dans la réaction de cycloaddition

## 2.2 Synthèse des isoxazolidines

### 2.2.1 Synthèse de *C*-phényl-*N*-méthylnitronne

La réaction de méthylhydroxylamine ( $\text{CH}_3\text{NHOH}$ ,  $\text{HCl}$ ) avec le benzaldéhyde à reflux du toluène pendant deux heures donne la nitronne **1** avec un bon rendement 66.66 %. Ce produit est purifié par recristallisation dans l'éther diéthylique et identifié grâce à ses caractéristiques spectrales.(Figure 2.2)

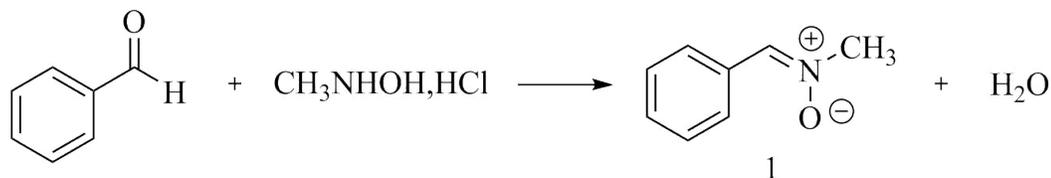


FIGURE 2.2 – Formation de *C*-phényl-*N*-méthylnitronium à partir de l'hydrochlorure de *N*-méthyl-hydroxylamine et le benzaldéhyde.

### 2.2.1.1 Etude structurale du *C*-phényl-*N*-méthylnitronium

L'étude structurale du *C*-phényl-*N*-méthylnitronium a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles, résonance magnétique nucléaire  $\text{RMN } ^1\text{H}$ , et en Infrarouge  $\text{IR}$ .

#### En Infrarouge :

L'apparition d'une bande vers  $1250 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence du groupement N-O, et une bande vers  $1604 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison  $\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$ , et une bande à  $1080 \text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de C-N.

#### En RMN :

En RMN de  $^1\text{H}$ , d'un singulet vers 3.8 ppm qui correspond aux 3 protons du groupement méthyle et un multiplet vers 8,1 ppm qui correspond au proton du carbone éthylénique -CH=N-C et les protons du groupement phényl apparaissent entre 7.1 et 7.4 ppm.

#### Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel s'effectue selon le schéma suivant :

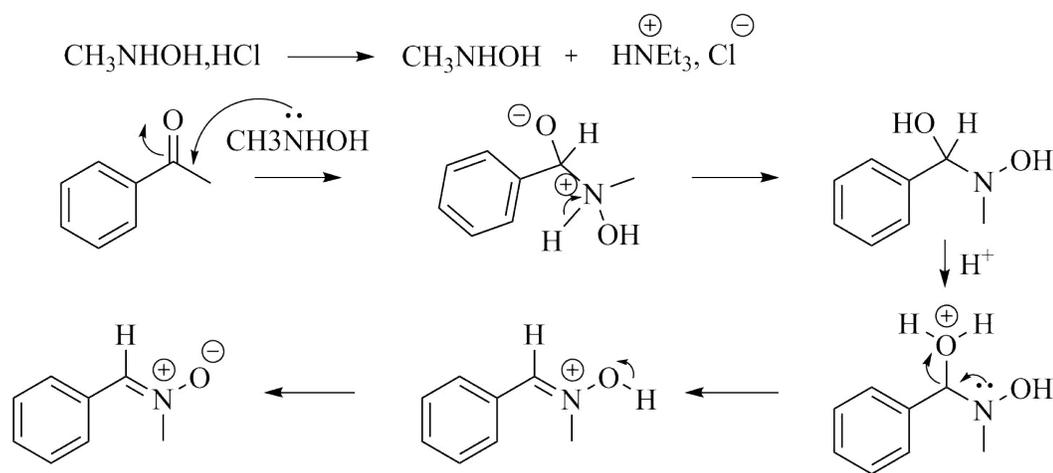


FIGURE 2.3 – Mécanisme réactionnel de la formation de *C*-phényl-*N*-méthylnitronium

## 2.2.2 Synthèse des isoxazolidines par chauffage classique

### 2.2.2.1 La réaction avec l'alcool allylique

La réaction de cycloaddition entre la nitronium **1** et l'alcool allylique **3** menée dans le toluène comme solvant pendant 27 heures de temps et à température de 70°C ; on note que dans la littérature cette réaction est réalisée à reflux de toluène pendant 24 heures[53].

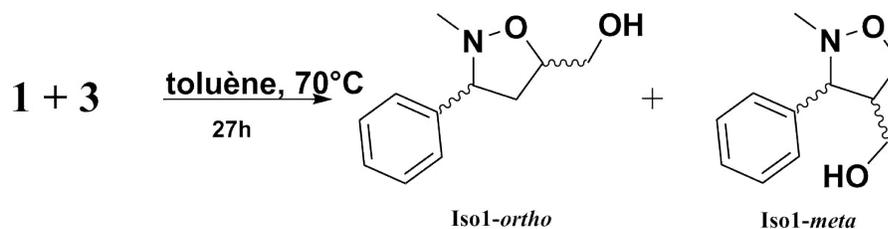


FIGURE 2.4 – Réaction entre le *C*-phényl-*N*-méthylnitronium **1** et l'alcool allylique **3**.

L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM), montre que les deux régioisomères *ortho* et *meta* ont des polarités proches, ce qui ne permet pas leur séparation par chromatographie sur colonne. Les deux régioisomères sont obtenus sous forme de mélange avec de bons rendements (65%) sous forme d'une huile orange.

## Etude structurale

L'étude structurale de l'isoxazolidine a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles, résonance magnétique nucléaire  $RMN^1H$ ,  $^{13}C$  et en Infrarouge  $IR$ .

### En Infrarouge :

L'apparition d'une bande de vibration de valence vers  $1033\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence du groupement N-O, et une bande vers  $1604\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison  $C=C_{arom}$ , et une bande à  $1180\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de C-N, et une bande de vibration de valence à  $3371\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison O-H.

### En RMN de $^1H$ :

L'existence de deux régioisomères Iso1-*ortho* et Iso1-*meta* est vérifiée par  $RMN$  de  $^1H$ .

**Pour le régioisomère ISO1-*ortho*** : Les protons des groupements méthylènes sur le  $C_4$  apparaissent à 1.12 et 1.20 ppm sous la forme de multiplet vers la région des champs forts. Le proton situé sur le carbone  $C_5$  résonne sous forme de multiplet à 4.2 ppm. Le proton situé sur le carbone  $C_3$  sous forme de doublets dédoublés à 4.4 ppm. Les deux protons de  $CH_2OH$  apparaissent à 3.6 et 3.7 ppm, chacun sous la forme de doublets dédoublés. Le proton de l'hydroxyle apparait à 2.12 ppm sous forme de singulet. pour les protons du phényle, les protons en position *ortho* résonnent à 7.2 ppm, les protons en position *méta* résonne à 7.28 ppm et en position *para* résonne à 7.25 ppm.

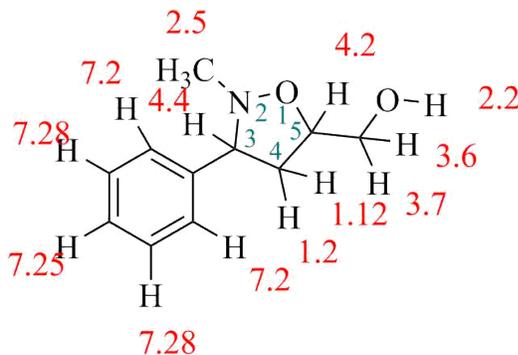


FIGURE 2.5 – RMN de  $^1H$  Pour le régioisomère ISO1-*ortho*

**Pour le régioisomère ISO1-*meta*** : Les protons du groupe  $CH_2OH$  et ceux situés sur

C<sub>5</sub> sont équivalents et résonnent à 2.6 et 2.7 ppm sous la forme d'un doublet dédoublé. Le proton en C<sub>4</sub> voit son signal apparaître à 2.2 ppm. Le pic du proton appartenant au C<sub>3</sub>, apparaît à 3.5 ppm sous la forme d'un doublet dédoublé, le proton de OH à 2.12 ppm et les protons de CH<sub>3</sub> à 2.5 ppm sous la forme d'un singulet ; pour les protons du phényle, les protons en position *ortho* résonnent à 7.40 ppm, les protons en position *méta* résonnent à 7.22 ppm, les protons en *para* résonnent à 7.00 ppm.

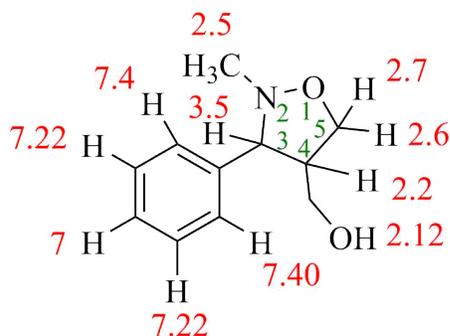


FIGURE 2.6 – RMN de <sup>1</sup>H Pour le régioisomère ISo1-*meta*

**En RMN <sup>13</sup>C :**

**Pour le régioisomère ISo1-*ortho* :** Le carbone C<sub>3</sub> résonne à 60 ppm dû à l'effet de l'atome d'azote, et ceci est valable aussi pour C<sub>5</sub> et CH<sub>2</sub>OH, le C<sub>4</sub> résonne à champ fort (plus loin par rapport aux autres carbones) ; le CH<sub>3</sub> résonne à 44.5ppm. Les carbones du groupement phényle résonnent entre 127 et 129 ppm, le carbone 1 résonne à champ faible (138ppm).

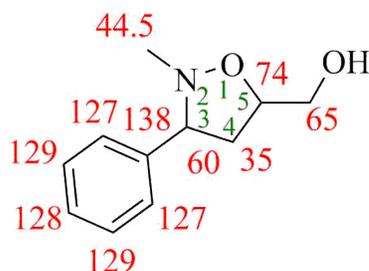


FIGURE 2.7 – RMN <sup>13</sup>C Pour le régioisomère ISo1-*ortho*

**Pour le régioisomère ISo1-*meta* :** Le carbone en position 3 résonne à champ fort (pas

d'effet électronique d'hétéroatomes) les deux carbones  $\text{CH}_2\text{OH}$  et  $\text{C}_5$  résonnent dans le même champ (ils sont presque équivalents) ; les carbones du noyau aromatique résonnent entre 124 et 127 ppm.

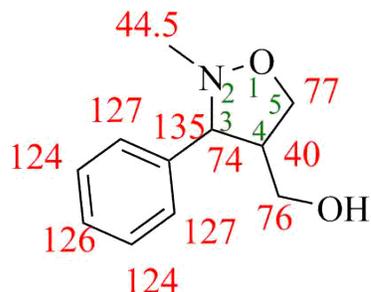


FIGURE 2.8 – RMN  $^{13}\text{C}$  Pour le régioisomère Iso1-*meta*

#### 2.2.2.2 Réaction avec la para-acétoxystyrène

La réaction de cycloaddition entre la nitrone **1** et le para-acétoxystyrène **4** [54] est réalisée dans le toluène à reflux pendant trois jours, la réaction est suivie par CCM, le produit est révélé à l'iode. On a obtenu le régioisomère *ortho* avec les deux stéréoisomères (*ortho-endo* (P2-on), et le *ortho-exo* (P2-ox)), (Figure 2.9). L'analyse par CCM montre que ces produits ont des  $R_f$  très proche ce qui n'a pas permis leur séparation par chromatographie sur colonne. Après purification, les produits (P2-on, P2-ox) sont obtenus sous forme de huile jaune avec un rendement de 69%.

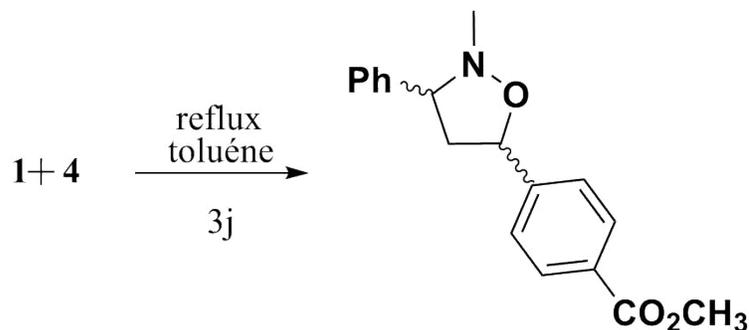


FIGURE 2.9 – Réaction avec le para-acétoxystyrène **4**

On remarque que les régioisomères *ortho* sont favorisés en raison de l'encombrement stérique des groupements phényles de la nitrone **1** et l'acétoxy benzène de l'alcène **4**.

### Etude structurale

L'étude structurale a été établie par les méthodes spectroscopiques *RMN*  $^1H$ ,  $^{13}C$  et en Infrarouge *IR*.

#### En Infrarouge :

L'apparition d'une bande de vibration de valence vers  $1030\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence du groupement N-O, et une bande vers  $1604\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison  $C=C_{arom}$ , et une bande à  $1160\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de C-N, et une bande de vibration de valence à  $1270\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison C-O, et une bande de valence vers  $1700\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison C=O.

#### En RMN de $^1H$ :

Les protons des groupements méthylènes sur le  $C_4$  apparaissent à 2.19 et 2.44 ppm sous la forme de multiplet. Le proton situé sur le carbone  $C_5$  résonne sous forme de multiplet à 4.5 et 3.9 ppm. Les deux protons situés sur le carbone  $C_3$  résonnent sous forme de doublet dédoublé à 4.4 ppm, pour les protons du phényle, ils résonnent respectivement en position *ortho* à 7.29 ppm, en position *méta* résonnent à 7.40 ppm et en position *para* à 7.27 ppm.

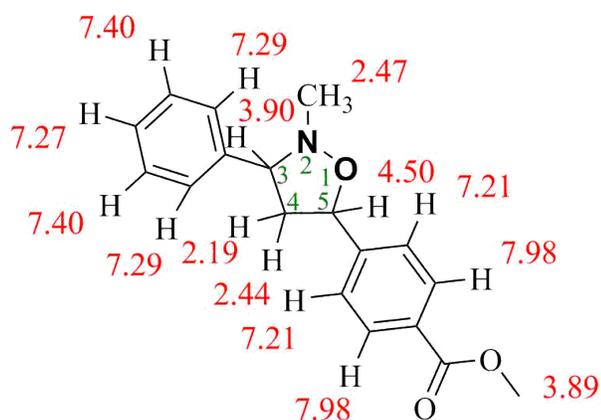


FIGURE 2.10 – En RMN de  $^1H$  de la para-acétoxystyrène

#### En RMN de $^{13}C$ :

Le carbone du fonction carbonyle (C=O) résonne à 165 ppm, le groupement méthylène apparait à 48 ppm, les carbone asymétrique résonne à 74 et 76 ppm respectivement dû à l'effet des hétéroatomes atome azote et oxygène, les CH<sub>3</sub> résonnent vers 43 et 51 ppm, les carbones *sp*<sup>2</sup> du noyau résonnent entre 126 et 130 ppm.

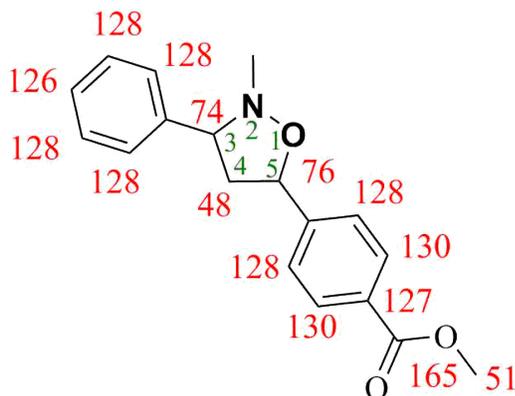


FIGURE 2.11 – RMN de <sup>13</sup>C de la para-acétoxystyrène

### 2.2.2.3 La réaction avec le para-méthoxystyrène

La réaction de cycloaddition entre la nitronne **1** et le *para*-méthoxystyrène [54] **5** est aussi réalisée dans le toluène pendant quatre jours avec un rendement de 64%, la réaction de l'alcène (**4**) avec la nitronne (**1**) (Figure 2.12) donne les régioisomères 5-substitués (**P3-on**, **P3-ox**) sous forme d'huile après purification sur colonne de silice.

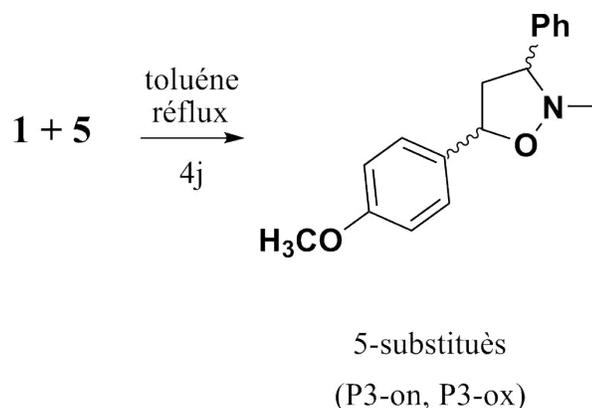


FIGURE 2.12 – Réaction avec le para-méthoxystyrène

Les régioisomères (P3-on, P3-ox) sont favorisés par l'effet stérique et l'effet électronique, le groupement méthoxy est un groupe donneur d'électrons qui favorise l'obtention des régioisomères 5-substitués, en plus les régioisomères (P3-mn, P3-mx) n'apparaissent pas en raison de l'encombrement stérique entre le groupement phényle de la nitrone (**1**) et le méthoxyphényle de l'alcène (**4**) ce qui favorise la formation du régioisomère 5-substitué.

### Etude structurale

L'étude structurale de l'isoxazolidines a été établie par les méthodes spectroscopiques usuelles, résonance magnétique nucléaire RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  et en Infrarouge *IR*.

#### En Infrarouge :

L'apparition d'une bande de vibration de valence vers  $1030\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence du groupement N-O, et une bande vers  $1604\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison  $C=C_{arom}$ , et une bande à  $1110\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de C-O, et une bande de vibration de valence à  $1160\text{ cm}^{-1}$  confirme la présence de la liaison C-N.

#### En RMN de $^1H$ :

les protons des groupements méthylènes sur le  $C_4$  apparaissent à 2.12 et 2.19. Le proton situé sur le carbone  $C_5$  résonne sous forme de doublet à 4.5 ppm. le proton situé sur le carbone  $C_3$  résonne sous forme doublet de doublets à 9 ppm. Pour les protons du phényle, les protons en position *ortho* résonnent à 7.29 ppm, les protons en position *méta* résonnent à 7.40 ppm et



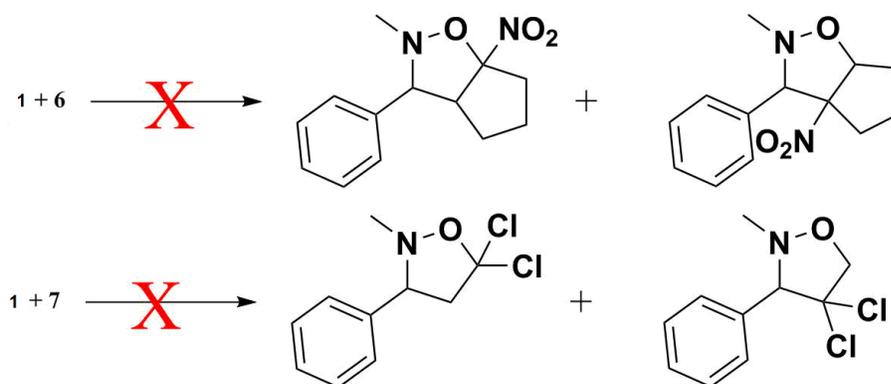


FIGURE 2.15 – Réaction avec le 1-nitrocyclohexène et le 1.1-Dichloroéthène

## 2.2.3 Essai de sonochimie

### 2.2.3.1 Introduction

L'utilisation des ultrasons en synthèse organique a pris un grand essor ces dernières années [55–58], car sont des réactions plus propres qui améliorent souvent les rendements et diminuent le temps de la réaction, ce qui est un avantages dans certaines réactions chimiques qui possèdent des groupements fonctionnels assez fragiles nécessitant des conditions douces.

### 2.2.3.2 Principe général

Le transfert de chaleur par chauffage classique se transmet de l'extérieur vers l'intérieur du récipient, la paroi externe du récipient est plus chaude que le milieu de réaction. Dans le cas de l'activation par ultrasons : les ondes ultrasoniques se propagent dans un milieu liquide (solvant), elles génèrent des petites bulles de gaz ou de vapeur appelées bulles de cavitation. Celles-ci grossissent avec le temps jusqu'à atteindre une taille critique où elles implosent (s'effondrent), créant, selon la théorie des points chauds, des conditions de pression et de température extrêmes [56]. Cette implosion fournit l'énergie nécessaire aux transformations chimiques.

### 2.2.3.3 Réaction de la nitroène 1 avec l'alcool allylique 3

Comme nous l'avons déjà signalé dans l'introduction ci-dessus, on a tenté de synthétiser des isoxazolidines par réaction de cycloaddition 1.3-dipolaire par activation aux ultrasons, afin de démontrer l'effet des ondes ultrasoniques. On a introduit dans un tube scellé le *p*-phényl-*N*-méthylnitroène 1 avec l'alcool allylique 4 et le toluène comme solvant. Le tube est plongé sans un bain à ultrasons de fréquence 40 KHz. La réaction se déroule dans un temps relativement court (6 heures) avec un bon rendement de 69%, l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM), montre l'existence de deux régioisomères *ortho* et *mé*ta avec le même  $R_f$  que les deux régioisomères de la réaction au chauffage classique.

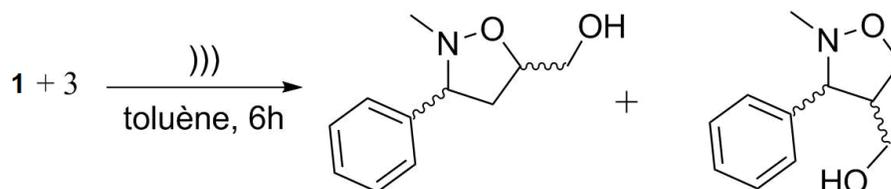


FIGURE 2.16 – Réaction entre le *C*-phényl-*N*-méthylnitroène et l'alcool allylique aux ultrasons

### 2.2.3.4 Réaction de la nitroène 1 avec le para-acétoxystyrène 4

Dans un tube scellé sous irradiations ultrasoniques à 40 KHz on introduit 1 équivalent du nitroène 1 et 1 équivalent de para-acétoxystyrène 4 durant 7 heures, le suivi par CCM de la réaction montre l'apparition de deux taches de même  $R_f$  que la réaction référence (réaction au chauffage classique). Après purification sur colonne on obtient l'isoxazolidine avec un rendement de 59%.

On note que, le temps de la réaction activée aux ultrasons est plus court par rapport à la réaction activée par chauffage classique (4 jours dans le cas d'activation par chauffage, et 7 heures par activation aux ultrasons).

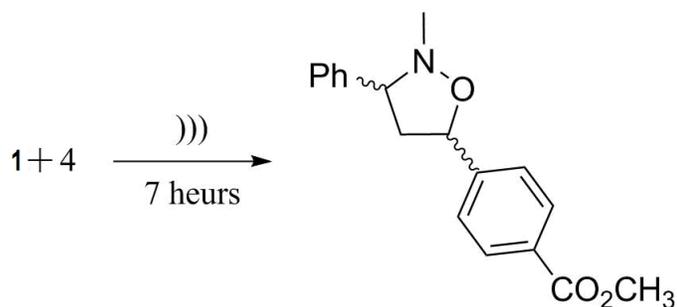


FIGURE 2.17 – Réaction entre le C-phényl-N-méthylnitron et avec le para-acétoxystyrène **4** aux ultrasons

### 2.2.3.5 Réaction de la nitron **1** avec le para-méthoxystyrène **5**

La réaction entre la nitron **1** et le para-méthoxystyrène **5** a été réalisée sous l'effet des ultra-sons durant 9 heures dans les mêmes conditions que précédemment ; ainsi on constate que le temps la réaction activée aux ultrasons est plus court que celui de la réaction activée par chauffage classique. L'isoxazolidine est obtenu sous forme d'huile jaunâtre avec un rendement de 62%.

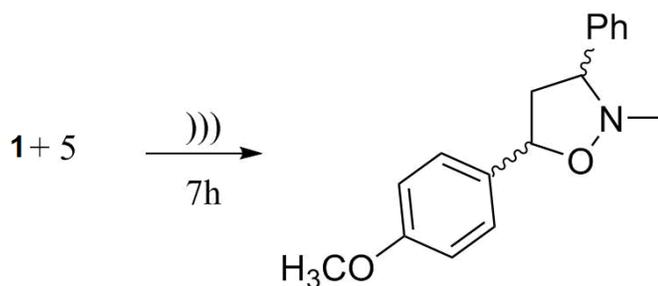


FIGURE 2.18 – Réaction entre le C-phényl-N-méthylnitron et avec le Para-méthoxystyrène **5** aux ultrasons

## 2.3 Conclusion

Nous avons synthétisé la nitron **1** par réaction de condensation entre le benzaldéhyde et le *N*-méthyl hydroxylamine. Cette nitron est utilisée comme un dipôle dans la réaction

de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des dipolarophiles diversement substitués pour conduire à l'isoxazolidine correspondant.

La réaction du *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec l'alcool allylique donne un mélange de deux régioisomères *ortho* et *mé*ta, probablement à cause du faible effet stérique appliqué par le groupement OH, ce qui favorise les deux approches *ortho* et *mé*ta à la fois.

La réaction du *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec le para-acétoxystyrène donne seulement le régioisomère *ortho*. Ceci est dû probablement à l'effet stérique du groupement phényle porté par la nitroène, et du groupement acétoxybenzène de l'alcène.

Pour le para-méthoxystyrène seul le régioisomère *ortho* apparaît, la régiosélectivité dans ce cas est due à l'effet électrodonneur de groupement méthoxy en position para dans le styrène et l'effet stérique du groupement méthoxybenzène, favorisant l'obtention du régioisomère *ortho*.

Finalement on a changé le chauffage classique avec l'activation aux ultrasons, on constate que celle-ci ne modifie pas la régiosélectivité, mais accélère la réaction.

## Deuxième partie

### Etude computationnelle de quelques réactions de 1,3-DC

## Chapitre 3

# Méthodes de modélisation, Modèles et indices de réactivité chimique

## 3.1 Introduction

La modélisation moléculaire est un outil informatique destiné aux chercheurs pour l'étude de la structure et la réactivité des molécules. L'utilisation de la modélisation moléculaire ouvre la possibilité de déterminer la géométrie des points stationnaires le long d'une réaction chimique, à savoir, les réactifs, les complexes moléculaires, les produits, et les états de transition, . . . etc. Ainsi que d'extraire quelques propriétés physiques et chimiques telles que les énergies électroniques, le moment dipolaire, le transfert de charge, et aussi de calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et cinétiques. Les méthodes de la chimie quantique offrent la possibilité de calculer ces propriétés avec une grande précision permettant ainsi dans une certaine mesure la prédiction ou tout du moins la rationalisation de leur réactivité. Ce chapitre a donc pour but de présenter les approximations et les améliorations effectuées par ces méthodes quantiques pour décrire toute la réalité des systèmes moléculaires.

## 3.2 Méthodes de la chimie quantique

L'état d'un système à  $N$  noyaux et  $n$  électrons est d'écrit en mécanique quantique par l'équation de Schrödinger [59].

$$H\psi = E\psi \quad (3.1)$$

L'hamiltonien total  $\hat{H}$  d'une molécule comportant  $N$  noyaux et  $n$  électrons, est défini par la somme de cinq termes ; termes cinétiques des électrons et des noyaux et termes potentiels des répulsions interélectroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons noyaux.

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{K_i}} \quad (3.2)$$

$\hbar$  est la constante de Planck  $h$  divisée par  $2\pi$ ,  $m_e$  est la masse de l'électron,  $e$  est la charge de l'électron,  $M_k$  est la masse du noyau  $K$ ,  $r_{KL}$  est la distance entre les noyaux de l'atome  $K$  et de l'atome  $L$  dont les charges nucléaires sont respectivement  $Z_K$  et  $Z_L$

### 3.2.1 L'approximation Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans l'hamiltonien. Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du noyau). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux[60]. Dans le cadre de cette approximation, l'hamiltonien  $\hat{H}$  peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_{i=1} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{K_i}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3.3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

### 3.2.2 Approximation du champ moyen de Hartree

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [61], consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons, ce qui permet de remplacer le potentiel bi-électronique  $\sum_i \frac{e^2}{r_{ij}}$  qui exprime la répulsion entre l'électron  $i$  et les autres électrons  $j \neq i$  par un potentiel mono-électronique moyen de l'électron  $i$  de la forme  $U(i)$ . Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électronique :

$$\psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{n!^{\frac{1}{2}}} = [\Phi_1(1)\Phi_2(2)\dots\Phi_n(n)] \quad (3.4)$$

La fonction d'onde représentée par l'équation ci-dessus n'est cependant pas encore complète, car elle ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, ni le principe d'exclusion de Pauli.

### 3.2.3 Méthode de Hartree-Fock

Hartree et Fock ont généralisé ce concept en montrant que le principe d'exclusion de Pauli est respecté si la fonction d'onde est écrite sous forme d'un déterminant construit à partir de  $n$  spin-orbitales [62]; on obtient alors ce qui est connu sous le nom de « déterminant de Slater » [63], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{n!^{\frac{1}{2}}} [\Phi_1(1)\overline{\Phi}_1(2)\dots\Phi_m(2m-1)\overline{\Phi}_m(2m)] \quad (3.5)$$

Avec :

$$\Phi_1(1) = \psi_1(1)\alpha(1) \quad (3.6)$$

$$\overline{\Phi}_1(2) = \psi_1(2)\beta(2) \quad (3.7)$$

$\psi$  est une orbitale moléculaire monoélectronique.  $\alpha$  et  $\beta$  sont les fonctions de spin. On constate que la forme déterminantale de la fonction d'onde respecte le principe de Pauli : l'inversion de deux électrons correspond à la permutation de deux lignes (ou de deux colonnes), ce qui a pour effet de changer le signe du déterminant. Les spin-orbitales  $i$  doivent, d'autre part, être différentes les unes des autres, car dans le cas contraire, le déterminant (5) s'annule.

### 3.2.4 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires  $\phi_i$  n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [64] qui a utilisé la technique **OM-CLOA** pour construire les **OM**. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire  $\varphi_\mu$  par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^N C_{ir} \varphi \quad (3.8)$$

$C_{ir}$  sont les coefficients des orbitales atomiques (OA).  $N$  étant le nombre des OA combinées. Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [64] :

$$\sum_{r=1}^N C_{ir} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (3.9)$$

$$s = 1 = 1, 2, \dots, N$$

Avec

$$F_{rs} = h_{rsc} + \sum_i^m \sum_j^m P_{qr} \langle rs|pq \rangle$$

$$S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \quad (3.10)$$

Où  $r, s, p$  et  $q$  symbolisent les **OA**.  $P_{pq}$  est l'élément de la matrice de densité. Les termes  $\langle rs|pq \rangle$  et  $\langle rq|ps \rangle$  représentent les intégrales biélectroniques coulombienne et d'échange respectivement.  $S_{rs}$  est une intégrale monoélectronique de recouvrement.

### 3.2.5 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelle de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène[65–69]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour

la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé. Hohenberg et Kohn, en 1964 [70, 71], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(r)]$  associée à un principe variationnelle, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [70] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

La Fonctionnelle et la dérivée fonctionnelle sont des entités mathématiques de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui fait correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie. En d'autres termes, c'est une fonction de fonction. La notation d'une fonctionnelle est  $F[f(r)]$ , où  $r$  est une variable de la fonction  $f$ .

### 1er théorème de Hohenberg et Kohn :

Enoncé : « L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x, y, z)$  ». [71]

On peut alors utiliser la densité électronique comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Etant donné que  $\rho(r)$  est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; si  $n$  est le nombre d'électrons du système, on a que :

$$\int \rho(r) dr = n \tag{3.11}$$

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i - \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n \nu(r_i) \quad (3.12)$$

Avec

$$\nu(r_i) = \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (3.13)$$

$\nu(r_i)$  : potentiel externe de l'électron  $i$ .

Ce potentiel correspond à l'attraction de l'électron ( $i$ ) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

Connaissant la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système, on a donc accès au nombre d'électrons, au potentiel externe, ainsi qu'à l'énergie totale  $E(\rho(r))$ . Celle-ci peut s'écrire comme une somme de trois fonctionnelles :

$$E(\rho) = V_{ne}(\rho) + T(\rho) + V_{ee}(\rho) \quad (3.14)$$

Avec

$$V_{ne}(\rho) = \int \rho(r)\nu(r)dr \quad (3.15)$$

$$T(\rho) = \int -\frac{1}{2}\nabla^2\rho(r)dr \quad (3.16)$$

$$J(\rho) = \frac{1}{2} \int \int \frac{1}{r_{12}}\rho(r_1)\rho(r_2)\rho dr_1 dr_2 \quad (3.17)$$

$V_{ee}$  :

$$K(\rho) = \frac{1}{4} \int \int \frac{1}{r_{12}}\rho(r_1, r_2)\rho(r_1 r_2)\rho dr_1 dr_2 \quad (3.18)$$

On constate que le terme  $V_{ee}(r)$  est composé de deux parties ; la première correspond à l'interaction coulombienne classique  $J(r)$ , et la seconde partie dite non classique est appelée « énergie d'échange et de corrélation  $K(r)$  ». Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0(\rho) = \int \rho_0(r)\nu(r)dr + F_0(\rho_0) \quad (3.19)$$

Où  $F(\rho_0) = T(\rho_0) + V_{ee}(\rho_0)$  est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets interélectroniques ; elle est indépendante du potentiel externe, et elle est donc valable quelque soit le système étudié. La connaissance de  $F(\rho)$  permet l'étude de tous les systèmes moléculaires.

### **2ème théorème de Hohenberg et Kohn :**

Enoncé : Pour une densité d'essai  $\widehat{\rho}(r)$  telle que  $\widehat{\rho}(r)dr \geq 0$  et  $\int \widehat{\rho}dr = n$ , l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E(\hat{\rho}) \quad (3.20)$$

La condition pour qu'une fonctionnelle telle que  $E_0$  admette un extremum est que sa dérivée fonctionnelle s'annule. D'après la définition :

$$\delta E = \int \frac{\delta E}{\delta \rho} d\rho dr \quad (3.21)$$

La relation  $\delta E = 0$  est donc vérifiée si :  $\frac{\delta E}{\delta \rho} = 0$

La résolution du problème consiste dès lors à chercher à minimiser  $E[r]$  avec la contrainte  $\int \hat{\rho}(r) dr = n$

Finalement on obtient l'équation fondamentale de la DFT :

$$\mu = \frac{\delta E(\rho)}{\delta \rho} = \nu(r) + \frac{\delta E_{HK}(\rho)}{\delta \rho} \quad (3.22)$$

Où la quantité  $\mu$  est appelée "potentiel chimique" du système.

## 3.3 Modèles de la réactivité chimique

### 3.3.1 La théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition (**TET**) a été développée en 1935 par Eyring [72, 73]. Cette théorie affirme que les réactifs (état initial) doivent passer par un état de transition en forme de complexe active avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe active. La barrière d'activation calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{reactifs} \quad (3.23)$$

### 3.3.2 Surface d'énergie potentielle

La surface d'énergie potentielle est souvent représentée par l'illustration, donnée dans la Figure 3.1. 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.

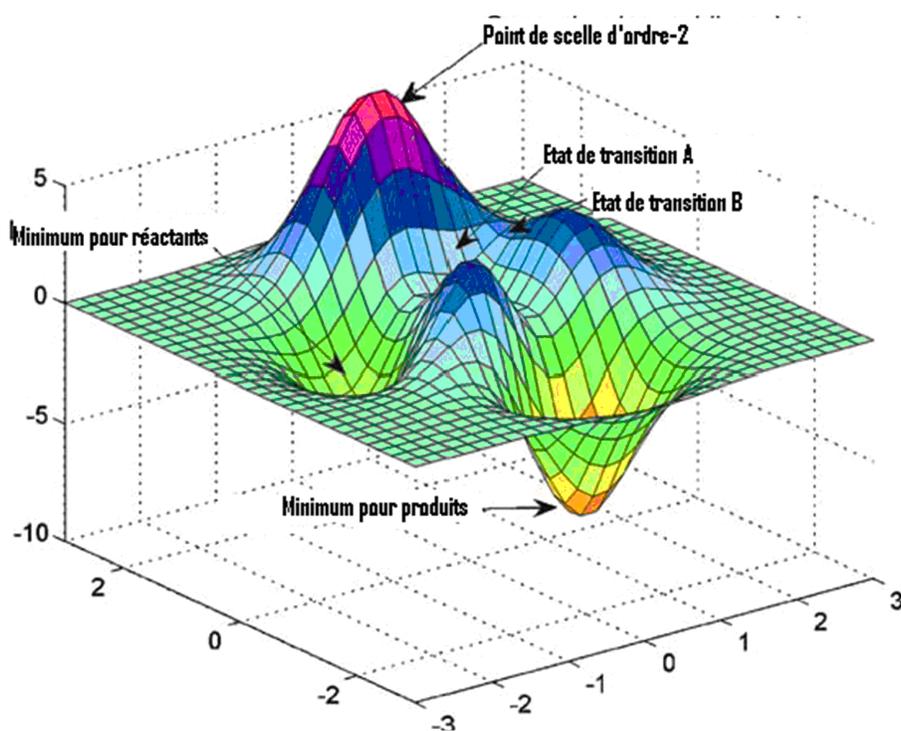


FIGURE 3.1 – Surface d'énergie potentielle

### 3.3.3 Caractérisation des points stationnaires

L'optimisation de la géométrie ne peut pas déterminer le point stationnaire qui a été obtenu. Pour caractériser les points stationnaires, il est nécessaire d'exécuter un calcul des fréquences. Ici, nous pouvons distinguer entre un minimum et un point de selle.

- Pour un minimum local, toutes les fréquences vibrationnelles sont des nombres réels.
- Pour un point de selle d'ordre  $n$ , il existe  $n$  fréquences imaginaires de vibration.

### 3.3.4 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.

### 3.3.5 Les indices de réactivité dérivant de la DFT

#### 3.3.5.1 Electronégativité

Selon la définition d'Iczkowski et Margrave [74], [12], l'électronégativité est définie comme la dérivée de l'énergie par rapport à  $\mathbf{N}$  ( $\mathbf{N}$  est le nombre d'électrons), c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace.

$$\chi = \left( \frac{dE}{dN} \right)_V \quad (3.24)$$

L'électronégativité  $\chi$  peut être réexprimée selon l'approximation de différences finies par :

$$\chi = \frac{1}{2} (EI + EA) \quad (3.25)$$

Ou  $EI$  et  $EA$  sont respectivement l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique, qui sont données par :

$$EI = E(N_0 - 1) + E(N_0) \quad (3.26)$$

$$EA = E(N_0) + E(N_0 + 1) \quad (3.27)$$

### 3.3.5.2 Le potentiel chimique

Par analogie avec le potentiel chimique  $\mu$  en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron a été appelé potentiel chimique électronique  $\mu$  [65].

$$\mu = \left( \frac{dE}{dN} \right)_V \quad (3.28)$$

### 3.3.5.3 La dureté

La dureté chimique définie comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité [3] d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge est élevée : le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

Parr et Pearson ont identifié la dureté comme la dérivé seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électron selon la relation suivante :

$$\eta = \left( \frac{d^2E}{dN^2} \right)_V = \left( \frac{d\mu}{dN} \right)_V \quad (3.29)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \frac{1}{EI - EA} \quad (3.30)$$

### 3.3.5.4 La mollesse

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

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2} (EI - EA) \quad (3.31)$$

### 3.3.5.5 L'électrophilicité

L'électrophilicité  $\omega$  [75] est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique  $\Delta N$ . L'expression approximative de  $\omega$  à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.32)$$

La quantité maximale de la charge électronique que le système électrophilique peut accepter est donnée par :

$$\Delta N = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.33)$$

### 3.3.5.6 La nucléophilicité

Domingo et ses collaborateurs [76] ont proposé que les molécules qui ont un indice d'électrophilicité faible (électrophiles) sont des bons nucléophile. Cette hypothèse est applicable seulement pour des molécules simples. Ils ont démontré que les molécules complexes porteuses plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [77, 78]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'indice de l'électrophilicité. Récemment, Pérez et *al* [79] ont utilisé les énergies des **HO** obtenus par la méthode de Kohn-Sham pour décrire l'indice de nucléophilicité des molécules par la relation suivante :

$$N = \varepsilon HOMO_{Nu} - \varepsilon HOMO_{TCE} \quad (3.34)$$

Où, **TCE** : tétracyanoéthylène, prend comme référence.

## Chapitre 4

# Etude théorique sur les réactions 1,3-dipolaire des acétate énolique avec nitrones

## 4.1 Introduction

Dans les réactions de cycloaddition la régiosélectivité et la stéréosélectivité sont des paramètres importants en synthèse organique. Il est donc nécessaire de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivités pour les contrôler. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (1,3-DC) des nitrones avec des alcènes pour la synthèse des isoxazolidines est une réaction fondamentale est importante en chimie organique (Figure 4.1).[80] Les isoxazolidines sont des précurseurs importants pour la synthèse d'une large variétés des molécules biologiquement actifs [81].

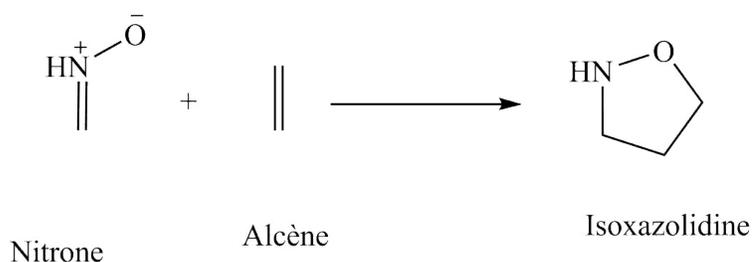


FIGURE 4.1 – Synthèse des isoxazolidines par réaction de 1,3-DC entre nitron et alcène

L'insertion des atomes du fluor dans le cycle isoxazolidinique peut améliorer l'activité biologique ou de créer de nouvelles activités. Ce travail fait l'objectif de plusieurs scientifiques qui ont travaillé sur ce sujet. [40, 82–84].

## 4.2 Résultat expérimentaux

Bonnet-Delpon et ses collaborateurs [85] ont étudié expérimentalement la réaction de la 1,3-DC entre la *C*-phényl-*N*-méthylnitron (**1**) avec le trifluoracétoacétate d'éthyle (TFAAE) et l'acétoacétate d'éthyle (AAE), respectivement. La réaction entre la nitron **1** avec le trifluoracétoacétate d'éthyle abouti à la formation d'un seul cycloadduit. Tandis que la réaction avec l'acétoacétate d'éthyle s'effectuer avec un échec. Le TFAAE se trouve sous la forme énolique avec un pourcentage de l'ordre de 80% avec une configuration *Z* (Figure 4.2).[86] Par conséquent, le TFAAE peut réagir en tant que composé éthylénique avec la nitron **1** par

une réaction de 1,3-DC formant les cycloadduits correspondants. L'importance de cette réaction réside dans le fait qu'elle est caractérisée par une régiosélectivité et une stéréosélectivité complètes (Figure 4.3).

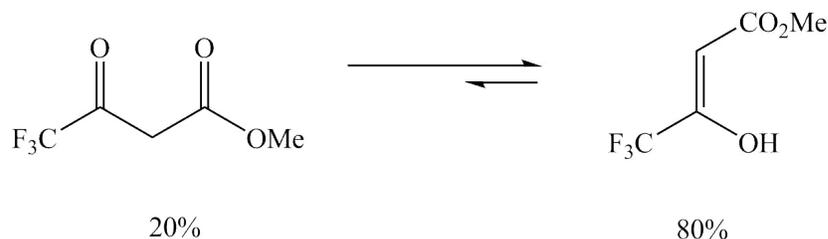


FIGURE 4.2 – Tautomérie de l'TFAAE

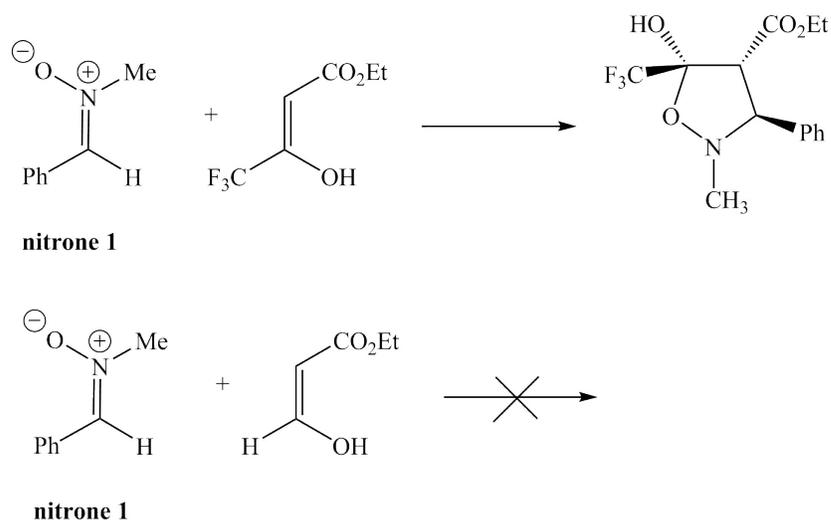


FIGURE 4.3 – Réactions de 1,3-DC entre la nitrone 1 et les alcènes ETFAA et EAA

### 4.3 Objectif

Le but de ce chapitre est d'étudier théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité, ainsi que le mécanisme de la réaction de 1,3-DC des acétates énoliques dans les réactions de 1,3-DC avec la nitrone **1**. Cette étude a été réalisée au moyen de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau théorique MPWB1K/6-311G(d,p)[87, 88]. Afin d'expliquer

le rôle du groupement  $CF_3$  dans la réaction de 1,3-DC du trifluoro acétate d'éthyle énolique TFAAE, on a également étudié la réaction de la nitrone **1** avec l'acétate d'éthyle énolique AAE.

## 4.4 Résultats et discussion

Cette étude a été divisée en trois parties, premièrement, on a étudié la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et le TFAAE. Dans la deuxième partie nous avons étudié la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'AAE. En fin, on a utilisé les indices de réactivité dérivant de la DFT pour interpréter la régiosélectivité observée expérimentalement et mettre en évidence la nature du mécanisme de ces réactions.

### 4.4.1 Etude de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et le TFAAE

#### 4.4.1.1 Les énergies

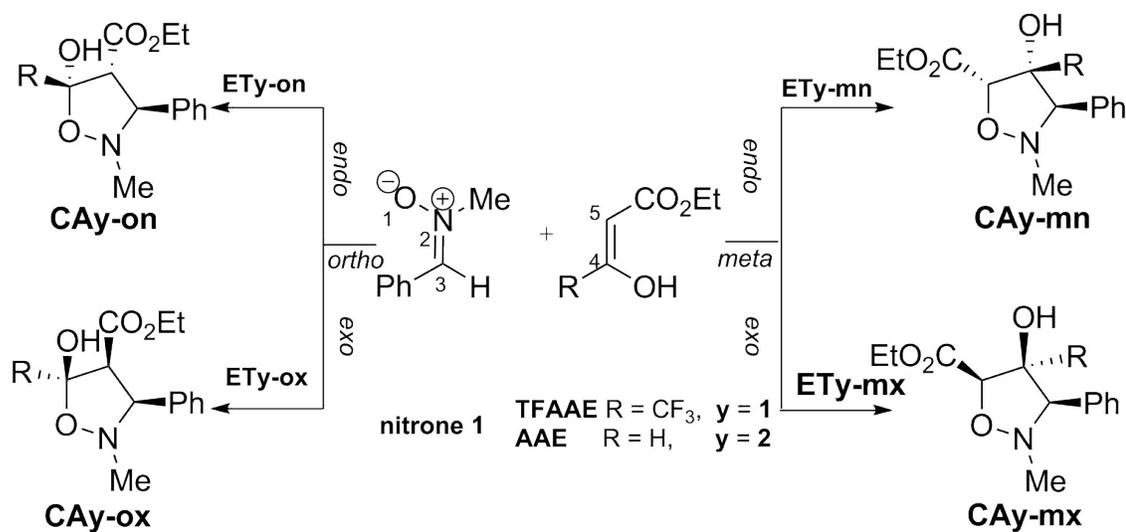


FIGURE 4.4 – Les voies réactives de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et les alcènes TFAAE et AAE.

A cause de la dissymétrie du dipôle et du composé éthylénique **TFAAE**, la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'éthylène **TFAAE** peut s'effectuer par deux modes régioisomériques, *ortho* et *méta* et en deux approches stéréoisomériques possibles, à savoir, l'approche *endo* et *exo* conduisant à la formation de quatre cycloadduits possibles. La formation des différents cycloadduits est reliée avec quatre états de transitions correspondants (Figure 4.4). Les énergies totales et les énergies relatives des réactifs, des états de transition des cycloadduits en phase gazeuse sont regroupés au Tableau 4.1.

TABLE 4.1 – Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et dans le toluène pour la réaction entre la nitrone **1** et le **TFAAE** utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p)

	Gas phase		Toluene	
	$E(a.u)$	$\Delta E(Kcal/mol)$	$E(a.u)$	$\Delta E(Kcal/mol)$
Nitronne 1	-440,050961		-440,055782	
TFAAE	-757,971786		-757,974217	
ET1-on	-1198,000888	13,7	-1198,007149	14,3
ET1-ox	-1198,004241	11,6	-1198,010598	12,2
ET1-mn	-1197,989493	20,9	-1197,994410	22,3
ET1-mx	-1197,988477	21,5	-1197,993668	22,8
CA1-on	-1198,063029	-25,3	-1198,067830	-23,7
CA1-ox	-1198,066098	-27,2	-1198,071132	-25,8
CA1-mn	-1198,042540	-12,4	-1198,047760	-11,2
CA1-mx	-1198,049656	-16,9	-1198,055268	-15,9

Les énergies d'activation de la réaction entre la nitrone **1** et le **TFAAE** en phase gazeuse sont 13,7, 11,6, 20,9, 21,5 kcal/mole pour les états de transition ET1-on, ET1-ox, ET1-mn et ET1-mx, respectivement. Ainsi, ces réactions sont exothermiques entre -12 et -27 kcal/mol. Le cycloadduit CA1-ox est favorisé à la fois cinétiquement et thermodynamiquement. Ces résultats indiquent que cette réaction est complètement régiosélective ; l'énergie de l'état de transition ET1-ox est inférieure à celle de l'état de transition ET1-mn par 9,3 kcal/mol. En

plus, on remarque que l'approche *ortho-exo* (ET1-ox) est l'approche la plus favorable avec énergie d'activation de 2,1 kcal/mol inférieure à celle de l'approche *ortho-endo* (ET1-on).

#### 4.4.1.2 Effet du solvant

En prenant en considération l'effet du solvant, dans ce cas, le toluène, les valeurs des énergies totales et relatives sont rassemblées au Tableau 4.1.

La comparaison entre les valeurs des énergies dans le toluène avec celles en phase gazeuse, indique que les énergies d'activation augmentent par des valeurs comprises entre 0,6 et 1,5 kcal/mol (Tableau 4.1). Cette augmentation est attribuée à la meilleure solvation des réactifs par rapport aux états de transition [89]. On note aussi que la considération de l'effet du solvant dans les calculs n'affecte pas sur le plan de la régiosélectivité et stéréosélectivité trouvées à la phase gazeuse.

L'utilisation du niveau théorique MPWB1K/6-311G(d,p) aboutit à des bons résultats concernant la régiosélectivité observée expérimentalement, mais n'arrive pas à interpréter la stéréosélectivité *endo*.

En générale, dans les réactions de Diels-Alder, la l'approche *endo* est favorisée par des interactions électroniques favorables à l'étape de l'état de transition, généralement, ce sont des interactions orbitales secondaires) [90]. Cependant, cette réaction qui est de type 1,3-DC a un faible caractère polaire et par conséquent, ces interactions électroniques ne peuvent pas stabiliser l'approche *endo*. Ceci explique bien la stéréosélectivité *endo* faible.

#### 4.4.1.3 Utilisation d'autres méthodes

Vu que le niveau théorique MPWB1K/6-311G(d,p) n'arrive pas à interpréter la stéréosélectivité *endo* observée expérimentalement, les états de transition ET1-on et ET1-ox ont été encore une fois optimisés en utilisant les fonctionnelles M06-2X [91] et WB97X-D [92]. Les valeurs des énergies de ces états de transition en phase gazeuse et en toluène sont regroupées au

Tableau 4.2. Les résultats obtenus en utilisant les méthodes M06-2X/6-311G(d,p) et WB97X-D/6-311G (d,p) en toluène prédisent une stéréosélectivité *exo*. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par la méthode MPWB1K/6-311G(d,p). L'énergie d'activation de l'état de transition ET1-ox obtenue en utilisant les méthodes M06-2X et WB97X-D est inférieure à celle de l'état de transition ET1-on par 3,0 kcal/mole et 2,3 kcal/mole, respectivement. Par conséquent, toutes les fonctionnelles utilisées dans notre étude prédisent une stéréosélectivité *exo*, en contradiction avec les données expérimentales.

TABLE 4.2 – Energies et énergies d'activation des états de transition ET1-on et ET1-ox en phase gazeuse et en toluène utilisant les fonctionnelles B3LYP, MPWB1K, M06-2X, WB97X-D et MP2.

	Phase gazeuse		$\Delta E$	Toluène		$\Delta E$
	$E$			$E$		
	ET1-on	ET1-ox		ET1-on	ET1-ox	
B3LYP/6-311G(d,p)	-1198,540324	-1198,541667	0,8	-1198,545831	-1198,547411	1,0
MPWB1K/6-311G(d,p)	-1198,000888	-1198,004241	2,1	-1198,007149	-1198,010598	2,2
M062X/6-311G(d,p)	-1198,087553	-1198,092093	2,8	-1198,093534	-1198,098383	3,0
WB97X-D/6-311G(d,p)	-1198,165494	-1198,168944	2,2	-1198,171246	-1198,174954	2,3
MP2/6-311G(d,p)	-1195,435154	-1195,440237	3,2	-1195,440090	-1195,445357	3,3

**Remarque :** Les énergies de la méthode MP2/6-311G(d,p) en toluène ont été calculé en utilisant le calcul d'énergie de la structure optimisée (single point energy calculations).

#### 4.4.1.4 Utilisation des fonctions de diffuses

Pour analyser le rôle des fonctions de diffuses dans cette étude, les points stationnaires en phase gazeuse de la réaction entre la nitroène **1** et l'éthylène TFAAE ont été optimisés utilisant la méthode MPWB1K/6-311+G(d,p). Les énergies totales et relatives sont rassemblées au Tableau 4.3. On remarque à partir de ces résultats que l'inclusion des fonctions de diffuses

n'a aucun effet considérable sur la géométrie et les énergies des réactifs, états de transition et produits. Ainsi, l'inclusion des fonctions de diffuse augmente les énergies relatives des deux états de transition par 2 kcal/mole. Ceci est dû à la stabilisation de la nitrone **1**. En plus, la régiosélectivité *ortho* et la stéréosélectivité *exo* ne sont pas modifiées.

TABLE 4.3 – Energies des points stationnaires en phase gazeuse de la réaction de 1,3-DC entre la nitrones **1** et l'éthylène TFAAE utilisant la method MPWB1K/6-311+G(d,p).

	$E(u.a)$	$\Delta E(kcal/mole)$
Nitronne 1	-440,058921	
TFAAE	-757,987899	
TS1-on	-1198,021255	16,0
TS1-ox	-1198,024595	13,9
TS1-mn	-1198,009420	23,5
TS1-mx	-1198,008653	24,0
CA1-on	-1198,082900	-22,6
CA1-ox	-1198,086208	-24,7
CA1-mn	-1198,066702	-12,5
CA1-mx	-1198,069896	-14,5

#### 4.4.1.5 Propriétés thermodynamiques

Les propriétés thermodynamiques, l'enthalpie, l'entropie et l'énergie libre de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et le TFAAE ont été calculées et rassemblées au Tableau 4.4. Ces données indiquent que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques rend les enthalpies d'activation supérieures à ces dernières par des valeurs variées de 0,3 à 0,5 kcal/mole. Ainsi, ces valeurs sont similaires à celles des énergies électroniques. Par conséquent, la régiosélectivité et la stéréosélectivité restent inchangées. La somme de la contribution entropique et les enthalpies ( $T\Delta S + \Delta H$ ) rendent les valeurs des énergies de Gibbs de l'ordre de 34,4, 33,5, 43,6, et 43,5 kcal/mole pour les états de transition ET1-on, ET1ox, ET1-mn et ET1-mx, respectivement. Ces valeurs élevées des énergies de Gibbs sont

dues à la nature bi-moléculaire de cette réaction de 1,3-DC. En plus, une analyse de ces valeurs montre que cette réaction favorise la formation du cycloadduit issu de l'approche *ortho-exo*. Par conséquent, la réaction est complètement *ortho*-régiosélective et légèrement *exo*-stéréosélective.

On remarque aussi que les énergies libres de Gibbs des cycloadduits *méta* sont supérieures à celles des réactifs, ce qui défavorise leurs formations thermodynamiquement.

TABLE 4.4 – Les propriétés thermodynamiques des points stationnaires implantés à la réaction entre la nitrone **1** et le **TFAAE** utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p).

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
nitrone 1	-439,881606		101,2		-439,943551	
TFAAE	-757,816676		121,8		-757,891218	
ET1-on	-1197,674650	14,8	172,1	-50,9	-1197,779979	34,4
ET1-ox	-1197,678441	12,5	168,2	-54,7	-1197,781419	33,5
ET1-mn	-1197,662079	22,7	168,5	-54,4	-1197,765246	43,6
ET1-mx	-1197,661120	23,3	170,5	-52,5	-1197,765494	43,5
CA1-on	-1197,732106	-21,2	170,6	-52,4	-1197,836515	-1,1
CA1-ox	-1197,736078	-23,7	170,5	-52,5	-1197,840448	-3,6
CA1-mn	-1197,713316	-9,4	163,7	-59,3	-1197,813531	13,3
CA1-mx	-1197,719940	-13,6	170,4	-52,5	-1197,824265	6,6

Les calculs des propriétés thermodynamiques (dans le toluène) indiquent que la formation du CA1-ox (approche *ortho/exo*) via ET1-ox, est favorisée à la fois cinétiquement et thermodynamiquement. Par conséquent, le niveau MPWB1K/6-311G(d,p) reproduit correctement la régiosélectivité *ortho*, mais, on a pas pu expliquer la stéréosélectivité observée dans l'expérimentale utilisant cette méthode théorique.

#### 4.4.1.6 Structure des états de transition

La géométrie des états de transition de la réaction de 1,3-DC entre la nitroène **1** et la forme énolique de l'éthylène TFAAE sont données dans la Figure 4.5, où, les longueurs des liaisons sont exprimées en Å et les valeurs entre parenthèses correspondent à la réaction en toluène.

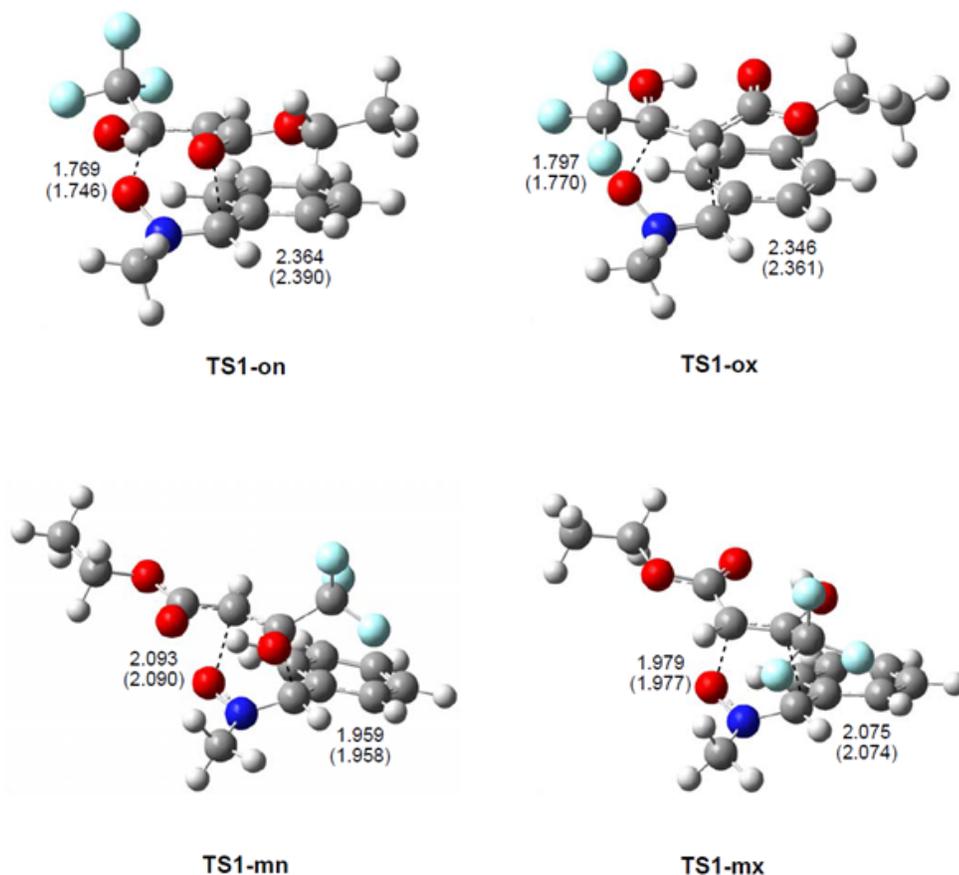


FIGURE 4.5 – Structures des états de transition de la réaction de 1,3-DC entre la nitroène **1** et l'éthylène TFAAE.

L'analyse des longueurs des nouvelles liaisons indique que les états de transition de l'approche *ortho* sont plus asynchrones par rapport à celles de l'approche *méto*, où, la formation de la nouvelle liaison C1-O5 est plus avancée par rapport à la liaison C3-C4.

L'inclusion de l'effet du solvant dans l'optimisation géométrique ne reproduit pas aucun changement considérable dans la géométrie des points stationnaires par rapport à celles optimisés en phase gazeuse.

#### 4.4.1.7 Transfert de charge

La nature électronique de cette réaction a été évaluée avec l'analyse du transfert de charges effectué aux états de transition. En phase gazeuse, le flux du TC s'effectue à partir de la nitroène 1 vers le TFAAE. Les valeurs du TC sont 0,14e, 0,11e, 0,11e, 0,05e aux états de transition ET1-on, ET1-ox, ET1-mn et ET1-mx, respectivement. Les valeurs faibles du TC, indique que cette réaction se procède *via* un caractère polaire faible, justifiant les valeurs élevées des énergies d'activation.

### 4.4.2 Etude de la réaction de 1,3-DC entre la C-phényl-N-méthylnitroène 1 et Acétoacétate d'éthyle (AAE)

#### 4.4.2.1 Les énergies

Le Tableau 4.5 regroupe les énergies et les énergies relatives des réactifs, états de transition et des cycloadduits, en phase gazeuse et en solvant (toluène).

L'analyse des énergies d'activation en phase gazeuse de la réaction de 1,3-DC de la nitroène 1 avec la forme énol de l'acétoacétate d'éthyle AAE révèle que l'énergie d'activation de l'approche *ortho-exo* (ET2-ox) est la plus faible, ce qui favorise la formation du cycloadduit CA2-ox comme étant le produit cinétique.

Comme pour la réaction de 1,3-DC précédente, on a pris en compte l'effet du solvant (toluène) dans notre étude. On remarque à partir du Tableau 4.5 que les énergies d'activation dans le toluène augmentent par des valeurs variantes entre 0,9 et 1,7 kcal/mole, mais cette augmentation ne modifie pas la régiosélectivité de la phase gazeuse. Ainsi, on remarque que

le toluène rendre cette 1,3-DC légèrement *exo*-stéréosélective.

TABLE 4.5 – Energies et énergies relatives ( $\Delta E$ , kcal/mol) en phase gazeuse et en toluène de la réaction entre la nitrone **1** et le **AAE**

	$E(a.u)$	$\Delta E(kcal/mole)$	$E(a.u)$	$\Delta E(kcal/mole)$
	Gas phase		Toluène	
Nitronne 1	-440,050961		-440,055782	
AAE	-460,242509		-460,245179	
ET2-on	-900,263971	18,5	-900,269263	19,9
ET2-ox	-900,263696	18,7	-900,269706	19,6
ET2-mn	-900,249181	27,8	-900,253898	29,5
ET2-mx	-900,242126	32,2	-900,247957	33,3
CA2-on	-900,328432	-21,9	-900,333334	-20,3
CA2-ox	-900,326926	-21,0	-900,332002	-19,5
CA2-mn	-900,310760	-10,9	-900,316313	-9,6
CA2-mx	-900,310021	-10,4	-900,314903	-8,8

#### 4.4.2.2 Propriétés thermodynamiques

Les propriétés thermodynamiques : enthalpie, entropie et l'énergie libre de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'AAE ont été calculées et rassemblées au Tableau 4.6. On remarque que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques fait augmenter les enthalpies d'activation avec des valeurs entre 0,3 et 0,6 kcal/mole, mais elle ne change pas la régiosélectivité et la stéréosélectivité. Les énergies de Gibbs sont 38,6, 38,9, 48,6 et 52,5 kcal/mole pour les états de transition ET2-on, ET2-ox, ET2-mn et ET2-mx, respectivement. Ces valeurs indiquent que la réaction est *ortho*-régiosélective et *endo*-stéréosélective, où, la formation des cycloadduits est endothermique avec des valeurs compris entre 1,5 et 13,6 kcal/mole. Ainsi, on remarque que la formation des cycloadduits *ortho* sont favorisés cinétiquement et thermodynamique par rapport aux cycloadduits *méta*.

TABLE 4.6 – Les enthalpies relatives ( $\Delta H$ , in kcal/mol) [a], les entropies ( $\Delta S$ , in cal/mol K) et les énergies libre de Gibbs ( $\Delta E$ , kcal/mol) pour la réaction entre nitrone **1** et **AAE**

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
nitrone 1	-439,881606		101,2		-439,943551	
AAE	-460,067635		107,7		-460,133543	
ET2-on	-899,916653	20,5	161,6	-47,3	-900,015567	38,6
ET2-ox	-899,917522	19,9	159,3	-49,5	-900,015072	38,9
ET2-mn	-899,901638	29,9	160,1	-48,8	-899,999633	48,6
ET2-mx	-899,895480	33,7	160,1	-48,7	-899,993503	52,5
CA2-on	-899,977672	-17,8	158,5	-50,3	-900,074732	1,5
CA2-ox	-899,976330	-17,0	156,5	-52,4	-900,072114	3,1
CA2-mn	-899,960639	-7,2	159,0	-49,9	-900,057965	12,0
CA2-mx	-899,959155	-6,2	157,3	-51,6	-900,055423	13,6

L'enthalpie d'activation de l'approche *ortho-exo* (ET2-ox) de la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'AAE est supérieure par 7,4 kcal/mol à celle de l'approche *ortho-exo* (ET1-ox) de la réaction entre la nitrone **1** et le TFAAE. Cette différence importante d'énergie est due à la présence du groupement  $\text{CF}_3$  qui joue le rôle d'activateur dans l'éthylène **TFAAE**.

#### 4.4.2.3 Géométrie des états de transitions

Les géométries des états de transition de la réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **AAE** sont présentées dans La Figure 4.6, où les longueurs des liaisons sont exprimées en Å et les valeurs entre parenthèses correspondent à la réaction dans le toluène. Dans les états de transition *ortho*, les longueurs des nouvelles liaisons O1-C5 et C3-C4 sont 1,829 et 2,282 Å à l'état de transition ET2-on et 1,874 et 2,264 Å à l'ET2-ox, respectivement. De plus, dans les états de transition *méta*, les longueurs des nouvelles liaisons O1-C4 et C3-C5 sont 2,118 et 1,905 Å à l'ET2-mn et 2,023 et 2,040 Å à l'ET2-mx, respectivement. Par conséquent, les voies réactives *ortho* (les plus favorables) sont plus asynchrones par rapport aux voies *méta*.

Ainsi, dans les états de transition *ortho*, la liaison C1-O5 est plus avancée par rapport à la liaison C3-C4.

D'autre part, l'inclusion de l'effet du solvant dans l'optimisation ne reproduit aucuns changements appréciables dans la géométrie des états de transition.

#### 4.4.2.4 Transfert de charge

En phase gazeuse, Les valeurs du TC sont 0,05e, 0.02e, 0.05e et 0.02e aux états de transition ET2-on, ET2-ox, ET2-mn et ET2-mx, respectivement. Ces valeurs sont très faibles suggérant un caractère non polaire de cette réaction de 1,3-DC.

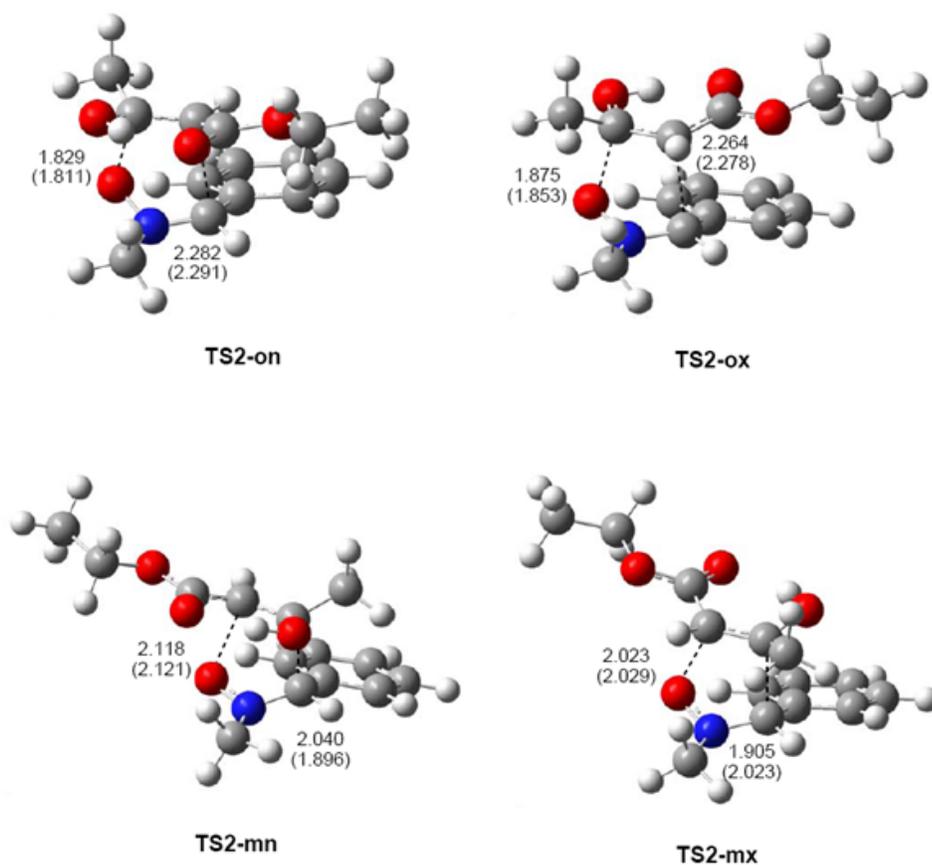


FIGURE 4.6 – Structures des états de transition de la réaction de 1,3-DC entre la nitroène 1 et le AAE utilisant la méthode MPWB1K/6-311G(d,p)

### 4.4.3 Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT

#### 4.4.3.1 Les indices globaux

Des études intérieures consacrées à des réactions de cycloaddition de Diels-Alder et dipolaire-1,3 ont montré que les indices de réactivité dérivant de la DFT [93, 94] sont un outil important pour comprendre la réactivité et la nature électronique de ces réactions de cycloaddition.

Le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ), la dureté ( $\eta$ ), l'électrophilicité ( $\omega$ ) et la nucléophilicité ( $N$ ) de la nitrone **1** et l'éthylène **TFAAE** et **AAE** sont regroupés aux Tableau 4.7.

TABLE 4.7 – Les indices globaux de la nitrone **1**, le **TFAAE** et l'**AAE**.

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
Nitronne <b>1</b>	-3,61	6,05	2,16	3,76
<b>TFAAE</b>	-4,66	7,85	2,76	1,81
<b>AAE</b>	-3,75	7,86	1,79	2,71

On remarque à partir du Tableau 4.6 que le potentiel chimique électronique  $\mu$  de la nitrone **1**, (-3,61 eV), est supérieure à celle de l'éthylène **TFAAE**, (-4,66 eV), ce qui indique que aux cours de cette réaction, le flux du transfert de charge aura lieu à partir de la nitrone **1** vers l'éthylène **TFAAE**, en accord avec le TC calculé aux états de transition. D'autre part, la nitrone **1** et l'**AAE** ont un potentiel chimique très proche, indiquant que la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et les éthylènes **TFAAE** et **AAE** auront un caractère non-polaire.

Concernant l'électrophilicité  $\omega$ , la nitrone **1** possède un indice d'électrophilicité de l'ordre de 2,16 eV, qui nous a permis de le classer comme un électrophile de force moyenne. De plus, elle possède un indice de nucléophilicité 3,76 eV, qui peut de se classer comme un bon nucléophile. On peut noter que la nitrone **1** se participera comme un bon nucléophile

dans les réactions polaires [95].

L'éthylène **AAE** possède un indice d'électrophilicité  $\omega$  1,79 eV, étant classé comme un électrophile faible, et un indice de nucléophilicité  $N$  2,71 eV, ce qui permet de le classer comme un nucléophile moyen. L'introduction du groupement électro-attracteur ( $\text{CF}_3$ ) dans l'éthylène **TFAAE** augmente son caractère électrophile, et par conséquent son indice d'électrophilicité devient 2,76 eV, et diminue son indice de nucléophilicité à 1,81 eV.

#### 4.4.3.2 Les indices locaux

Au cours d'une réaction de cycloaddition, avec des réactifs asymétriques, le chemin le plus favorable est celui impliquant l'interaction initiale entre-deux centres, le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile [96]. Récemment, Domingo et ses collaborateurs [76] ont proposé l'analyse par des fonctions de Parr dérivant à partir de l'excès du spin électronique via le processus TC à partir du nucléophile vers l'électrophile. Les fonctions de Parr électrophiles  $P_k^+$  pour les éthylènes **TFAAE** et **AAE** et la fonction de Parr nucléophile  $P_k^-$  pour la nitrone **1** sont calculées et insérées dans la Figure 4.7, avec un cartographe de la densité du spin atomique (ASD, en anglais Atomic Spin Density).

L'analyse de la fonction de Parr nucléophile  $P_k^-$  de la nitrone **1** indique que l'atome d'oxygène O1 est le centre le plus nucléophile dans la molécule,  $P_k^- = 0,61$ . L'analyse de la fonction de Parr électrophile  $P_k^+$  des éthylènes **TFAAE** et **AAE** indique que le carbone C4 dans la position  $\beta$  est le centre le plus électrophile de ces molécules,  $P_k^+ = 0,50$  (TFAAE) et 0,54 (AAE). Par conséquent, les centres nucléophile/électrophile les plus favorables pour la formation d'une liaison simple aura lieu entre l'atome d'oxygène O1 de la nitrone **1** et l'atome C4 du carbone des éthylènes **TFAAE** et **AAE**. Ces résultats sont en accord avec l'asynchronicité trouvée dans les états de transition les plus favorables des régioisomères *ortho* (voir Figure 4.7). D'autre part, l'atome de carbone C5 en position dans l'éthylène

TFAAE est légèrement désactivé,  $P_k^+ = -0,05$ . Par conséquent, les valeurs des fonctions du Parr électrophiliques  $P_k^+$  des atomes C4 et C5 de l'éthylène TFAAE explique avec succès la régiosélectivité complète trouvée expérimentalement dans la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'éthylène TFAAE.

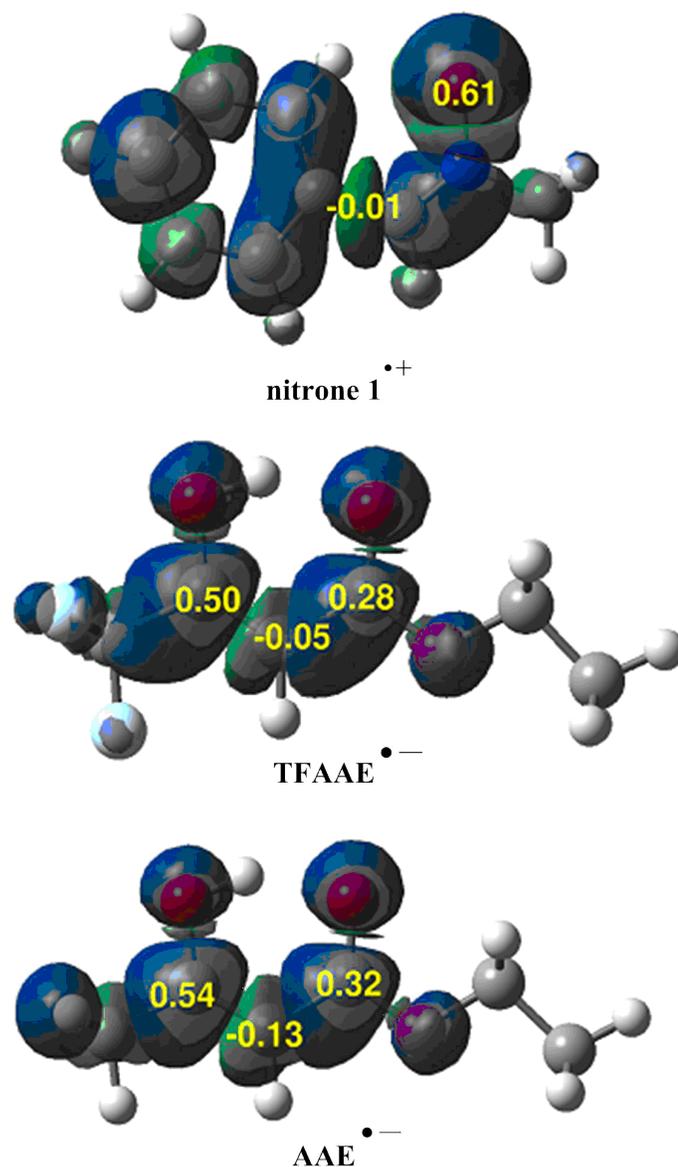


FIGURE 4.7 – ASD cartographe des fonctions de Parr pour le radical cation nitronium 1 et les radicaux anions TFAAE et AAE.

## 4.5 Conclusion

Le mécanisme des réactions de 1,3-DC de la *C*-phenyl-*N*-methylnitronne **1** avec la forme énolique des  $\beta$ -cétoesters **TFAAE** et **AAE** a été étudié théoriquement au niveau théorique MPWB1K/6-311G (d,p). Ces réactions se procèdent via un mécanisme en une seule étape à travers des états de transition asynchrone.

L'analyse des énergies relatives des états de transition indique que ces réactions sont caractérisés par une régiosélectivité *ortho* totale et montre une stéréosélectivité *exo* élevée pour le **TFAAE** et faible dans le cas de l'**AAE**.

Le calcul des propriétés thermodynamiques dans le toluène indique que la formation des cycloadduits *ortho* est légèrement exothermique, par contre, la formation des cycloadduits *méta* (défavorables) est endothermique.

L'étude comparative des énergies d'activation des réactions de 1,3-DC de la nitronne **1** avec les éthylènes **TFAAE** et le **AAE** nous a permis d'extraire les conclusions suivantes :

a. La réaction de 1,3-DC entre la nitronne **1** et l'éthylène **AAE** possède une énergie d'activation très élevée de l'ordre de 18,5 kcal/mole. Cette énergie élevée rendre cette réaction défavorable, cette valeur est supérieure à celle de la réaction de 1,3-DC entre la nitronne **1** et l'éthylène **TFAAE** (13,1 kcal/mole). Ces valeurs élevées sont due au caractère nucléophile fort et électrophile faible des deux réactifs défavorisant un mécanisme polaire pour les réactions étudiées.

b. La présence du groupement électro-attracteur  $\text{CF}_3$  accélère la réaction de cycloaddition entre la nitronne **1** et l'éthylène **TFAAE** car il augmente le caractère électrophile de l'éthylène et rendre cette réaction de cycloaddition de type zwiterionique.

c. La présence du groupement électro-attracteur  $\text{CF}_3$  situé à la position  $\beta$  de l'éthylène

AAE ne modifie pas la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition, car la sélectivité de la réaction est contrôlée par le groupement ester, mais il augmente la stéréosélectivité *exo*.

d. La présence du groupement  $\text{CF}_3$  dans le  $\beta$ -cétioester (TFAAE) augmente la stéréosélectivité *exo*. Bien que la régiosélectivité *ortho* obtenu expérimentalement est explicable par le niveau du calcul MPWB1K/6-311G (d,p). En outre, le calcul utilisant les fonctionnelles M062X, WB97XD et MP2 prédit les mêmes résultats obtenus par la fonctionnelle MPWB1K.

L'inclusion de l'effet du solvant ne modifie pas la réactivité et la sélectivité obtenue dans l'étude en phase gazeuse. Les énergies relatives sont légèrement augmentées en raison d'une meilleure solvation des réactifs que les états de transition et les cycloadduits.

L'analyse utilisant les fonctions de Parr ( $P_k^-$  et  $P_k^+$ ) prédit la régiosélectivité *ortho*, en accord avec les données expérimentales.

La présence du groupe  $\text{CF}_3$  dans TFAAE augmente le caractère électrophile de l'éthylène **AAE**, mais ne modifie pas la régiosélectivité de la réaction de 1,3-DC.

## Chapitre 5

# Etude de la réaction de domino-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques

## 5.1 Introduction

L'histrionicotoxine est un alcaloïde neurotoxique (voir Figure 5.1) présent dans les extraits de la peau de certaines grenouilles notamment "**Dendrobates histrionicus**". [97, 98] Ces alcaloïdes ont beaucoup attiré l'attention de la communauté des chimistes expérimentateurs pendant plusieurs années. [99–107]

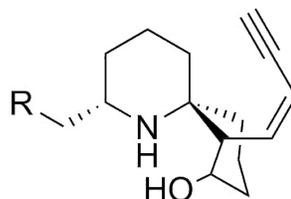


FIGURE 5.1 – Structure de l'Histrionicotoxine

La synthèse de l'histrionicotoxins utilisant l'approche de la cycloaddition intramoléculaire a trouvé beaucoup d'intérêt.[108–110] Le but majeur de cette synthèse est d'ouvrir la possibilité de contrôler la régiosélectivité de la cyclisation pour donner l'isoxazolidine **2** tricycliques [6.6.5] désiré, et diminuée le rendement de l'isoxazolidine **3** tricycliques [6.5.5] indésirable (Figure 5.2).[111]

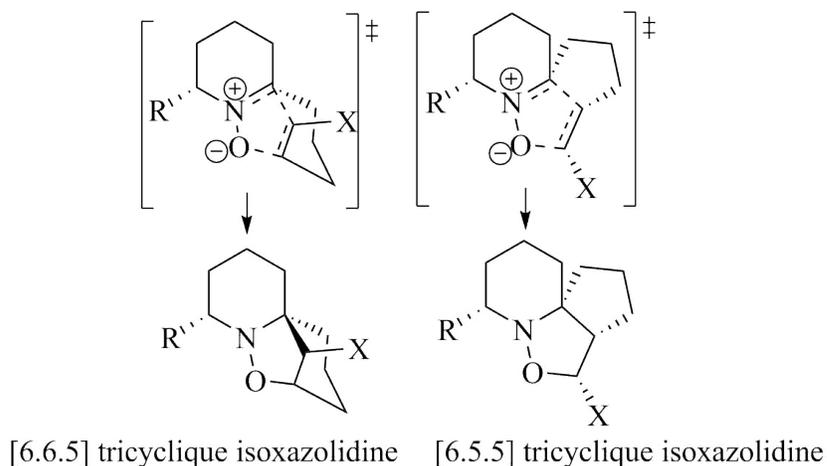


FIGURE 5.2 – Les états de transition proposé qui donne les deux isoxazolidines tricyclique **2** et **3**

Récemment, Holmes et ses collaborateurs [112] ont pu réaliser la synthèse des isoxazolidines tricycliques par la cyclisation des nitrones **nit** qui forment *in situ* lors de la décomposition des isoxazolidines bicycliques initiales. La régiosélectivité de cette réaction de cycloaddition intramoléculaire dépend de la nature du substituant porté par le fragment éthylénique de la nitrone **nit**. Dans le cas de la nitrone **nit-CN**, les auteurs ont constaté que le substituant cyano (CN) joue un rôle majeur pour la formation de l'isoxazolidine tricyclique [6.6.5] (**isoxa-CN[6.6.5]**) (Figure 5.3).

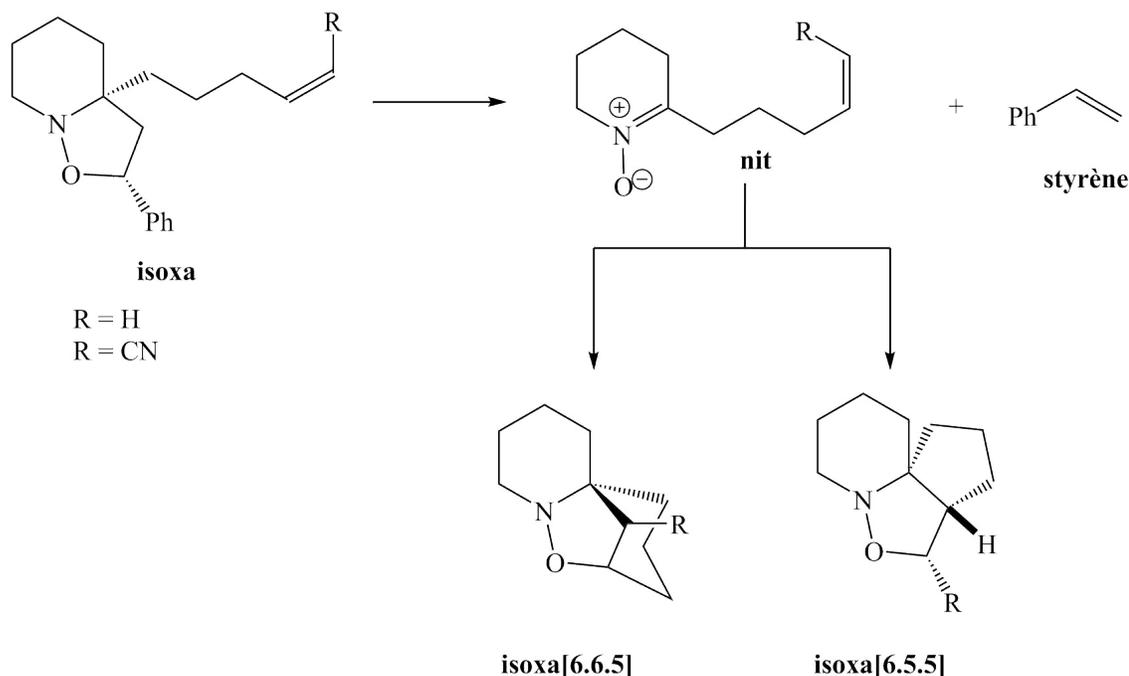


FIGURE 5.3 – Réaction de la synthèse des isoxazolidines tricycliques [6.6.5] et [6.5.5] à partir des isoxazolidines bi-cyclique.

Récemment, Houk et ses collaborateurs [113] ont étudié théoriquement l'origine de la sélectivité des réactions de cycloaddition intramoléculaire de la nitrone **nit**. Le Contrôle cinétique a été analysé par le modèle de *distorsion/interaction*, Ils ont suggéré que l'état de transition correspondant à l'isoxazolidine tricyclique [6.6.5] à une énergie d'activation plus élevée par rapport à celle de l'état de transition associé à l'isoxazolidine tricyclique [5.5.6].

## 5.2 Résultats et discussion

Cette étude a été divisée en trois parties ; premièrement, nous étudierons la réaction de **1,3-DC** de la nitrone cyclique 2,3,4,5-tetrahydropyridine-*N*-oxyde **1** avec l'éthylène simple **2** et le (*Z*)-but-2-ènenitrile **3**. Ensuite, nous allons étudier la réaction de rétro cycloaddition dipolaire-1,3 (**R-CD-1,3**) des isoxazolidine bicyclique **nit-H** et **nit-CN**. Enfin, nous étudierons l'effet du catalyseur acide de Lewis (**BF3**) dans la réaction [3+2] retrocycloaddition des isoxazolidine bicyclique de la nitrone **nit-H**.

### 5.2.1 Etude des réactions de 1,3-DC entre la nitrone **1** et les éthylènes **2** et **3**

Vu la structure symétrique de l'éthylène **2**, leur réaction avec la nitrone cyclique 2,3,4,5-tetrahydropyridine-*N*-oxyde **1** aboutissant à la formation d'un seul produit (Figure 5.4). Par contre, la réaction de la même nitrone avec le (*Z*) but-2-ènenitrile **3** donne lieu la formation d'un mélange de quatre cycloadduits possibles (Figure 5.4).

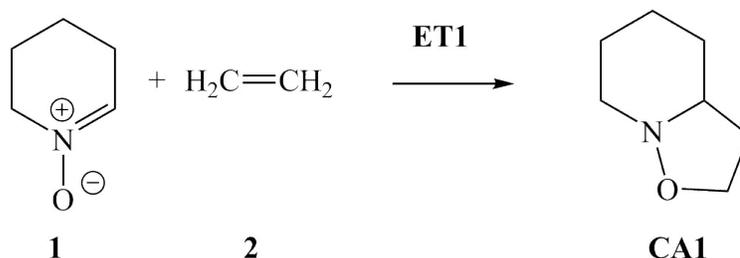


FIGURE 5.4 – Réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'éthylène **2**.

La réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **2** passe par un état de transition **ET1** et conduit à la formation d'un seul cycloadduit **CA1**. La réaction **2**, on a quatre états de transition, **ET-on**, **ET-ox**, **ET-mn** et **ET-mx**, conduisant à la formation des quatre cycloadduits **CA-on**, **CA-ox**, **CA-mn** et **CA-mx**, respectivement (voir Figure 5.5). Les points stationnaires associés aux ces réactions de 1,3-DC sont donnés aux Figures 5.4 et 5.5, respectivement. La formation des différents cycloadduits est attribuée aux deux chemins régioi-

somériques *ortho* et *mé*ta et à deux modes d'approches stéréoisomériques *endo* et *exo*. La voie *ortho* correspond à la formation de la liaison C5-O3 et C1-C4 et la voie *mé*ta correspond à la formation de la liaison O3-C4 et C1-C5. Ces quatre voies ont été analysées pour le but d'expliquer le rôle du groupe CN sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de 1,3-DC et pour comparer les résultats obtenus avec celui obtenus dans l'étape de cycloaddition des réactions domino.

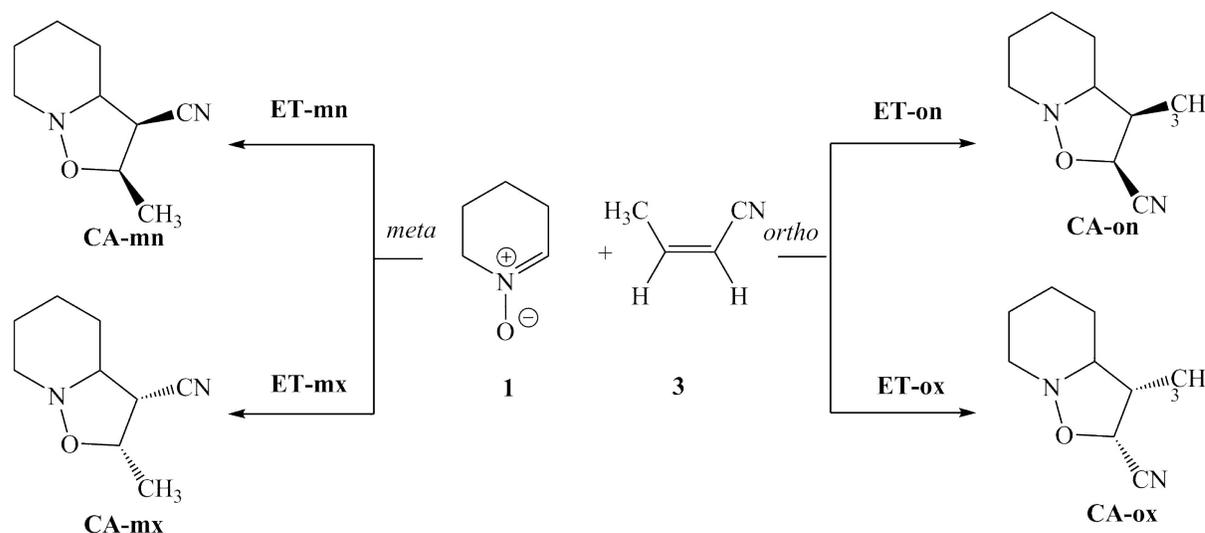


FIGURE 5.5 – Réaction de 1,3-DC entre la nitron 1 et l'éthylène 3.

### 5.2.1.1 Propriétés thermodynamiques

Le Tableau 5.1 regroupe les enthalpies et les enthalpies relatives, les entropies et les entropies relatives, les énergies libres et les énergies libres relatives pour les réactions entre la nitron 1 avec l'éthylène 2 et 3.

A partir du Tableau 5.1, on remarque que l'enthalpie d'activation de l'état de transition **ET1** de la réaction de 1,3-DC entre la nitron 1 et l'éthylène 2 est de l'ordre de 12,6 kcal/mol. L'addition de la contribution entropique à l'enthalpie augmente l'énergie libre d'activation de cette réaction à 32,8 kcal/mol. Ceci est due à l'entropie d'activation défavorable de cette réaction inter-moléculaire ( $\Delta S = -44,6$  Kcal/mol).

Pour la réaction 2, les enthalpies d'activation des états de transition sont : 15.0, 13.5, 8.6 et 7,6 kcal/mol pour les états de transitions **ET-on**, **ET-ox**, **ET-mn** et **ET-mx**, respectivement. Les ETs associées à la voie régioisomérique *mé*ta sont plus favorables par rapport à celui de la voie *ortho* par environ 6,4 et 5,9 kcal/mol pour l'approche *exo* et *endo*, respectivement. L'addition de la contribution entropique défavorable a l'enthalpie augmente les énergies libres d'activation à 37,2, 34,2, 30,0 et 27,2 kcal/mol pour les états de transitions **ET-on**, **ET-ox**, **ET-mn** et **ET-mx**, à cause de la nature bi-moléculaire de ces réactions de cycloaddition, mais il ne change pas la stéréosélectivité et la régiosélectivité de cette réaction.

TABLE 5.1 – Les enthalpies (u.a), les entropies (cal/mol.K) et les énergies libres (u.a), les enthalpies relatives (kcal/mol), les entropies relatives (cal/mol.K) et les énergies libres relatives pour les réactions entre la nitroène **1** avec l'éthylène **2** et **3**.

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
1	-325.614836		91.8		-325.681118	
2	-78.496500		60.1		-78.539866	
ET1	-404.091325	12.6	107.2	-44.6	-404.168757	32.8
CA1	-404.163711	-32.9	102.4	-49.4	-404.237678	-10.5
3	-209.998340		83.1		-210.058357	
ET-on	-535.589285	15.0	125.8		-535.680153	37.2
ET-ox	-535.591656	13.5	129.2	-45.6	-535.684992	34.2
ET-mn	-535.599421	8.6	127.8	-47.1	-535.691738	30.0
ET-mx	-535.600999	7.6	131.8	-43.1	-535.696206	27.2
CA-on	-535.647090	-21.3	121.8	-53.1	-535.735058	2.8
CA-ox	-535.651661	-24.1	124.9	-50.0	-535.741853	-1.5
CA-mn	-535.654976	-26.2	122.7	-52.2	-535.743549	-2.6
CA-mx	-535.659732	-29.2	124.1	-50.8	-535.749321	-6.2

La comparaison entre les réactions **1** et **2** donne les résultats suivants :

- La présence du groupement cyano (CN) dans l'éthylène **3**, diminue l'enthalpie d'activation de la réaction de 1,3-DC avec la nitroène **1** par environ 5,0 kcal/mol par rapport à celle de

la réaction avec de l'éthylène **2**. Ceci est due au caractère électrophile élevé de l'éthylène **3** ( $\omega=1,51$  eV) par rapport a celui de l'éthylène **2** ( $\omega =0,73$  eV).

- La réaction de 1,3-DC de l'éthylène **3** est complètement *mé*ta régiosélective, et *exo* stéréosélective.

### 5.2.1.2 Géométrie des états de transition

Les géométries des états de transition de la réaction entre la nitrone **1** et les éthylènes **2** et **3** sont représentées dans la Figure 5.6. Pour la réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **2**, les longueurs des nouvelles liaisons formés à l'état de transition sont : 2,159 et 2,100 Å pour les liaisons C1-C4 et C5-O3 respectivement.

Pour la réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **3**, les longueurs des nouvelles liaisons O3-C5 et C1-C4 de la voie *ortho* sont 2,094 et 2,070 Å dans l'état de transition **ET-on**, 2,152 et 2,059 Å à l'état de transition **ET-ox**, respectivement. Les longueurs des nouvelles liaisons O1-C4 et C1-C5 dans les la voie *mé*ta sont 1,844 et 2,315 Å à l'état de transition **ET-mn** et 1,898 et 2,296 Å à l'état de transition **ET-mx**, respectivement. Les états de transition associés à la voie *mé*ta sont plus asynchrones par rapport à celui associés à la voie *ortho*.

### 5.2.1.3 Transfert de charge

L'évaluation du transfert de charge (TC) a été effectuée utilisant l'analyse de la population naturelle (APN) le long de ces réactions de 1,3-DC. Le TC effectué au cours de la réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **2** est estimé à 0.03e. Cette valeur très faible indique que cette réaction se procède via un caractère polaire faible. Dans la réaction entre la nitrone **1** et l'éthylène **3**, le flux du TC est effectué à partir de la nitrone **1** vers l'éthylène **3**. Les valeurs du TC sont 0.11e à **ET-on**, 0.10e à **ET-ox**, 0.13e à **ET-mn** et 0.12e à **ET-mx**. Ces valeurs indiquent que ces états de transition ont un caractère polaire faible. Le transfert de charge dans la voie *mé*ta (favorable) est légèrement supérieur à celui de la voie *ortho*.

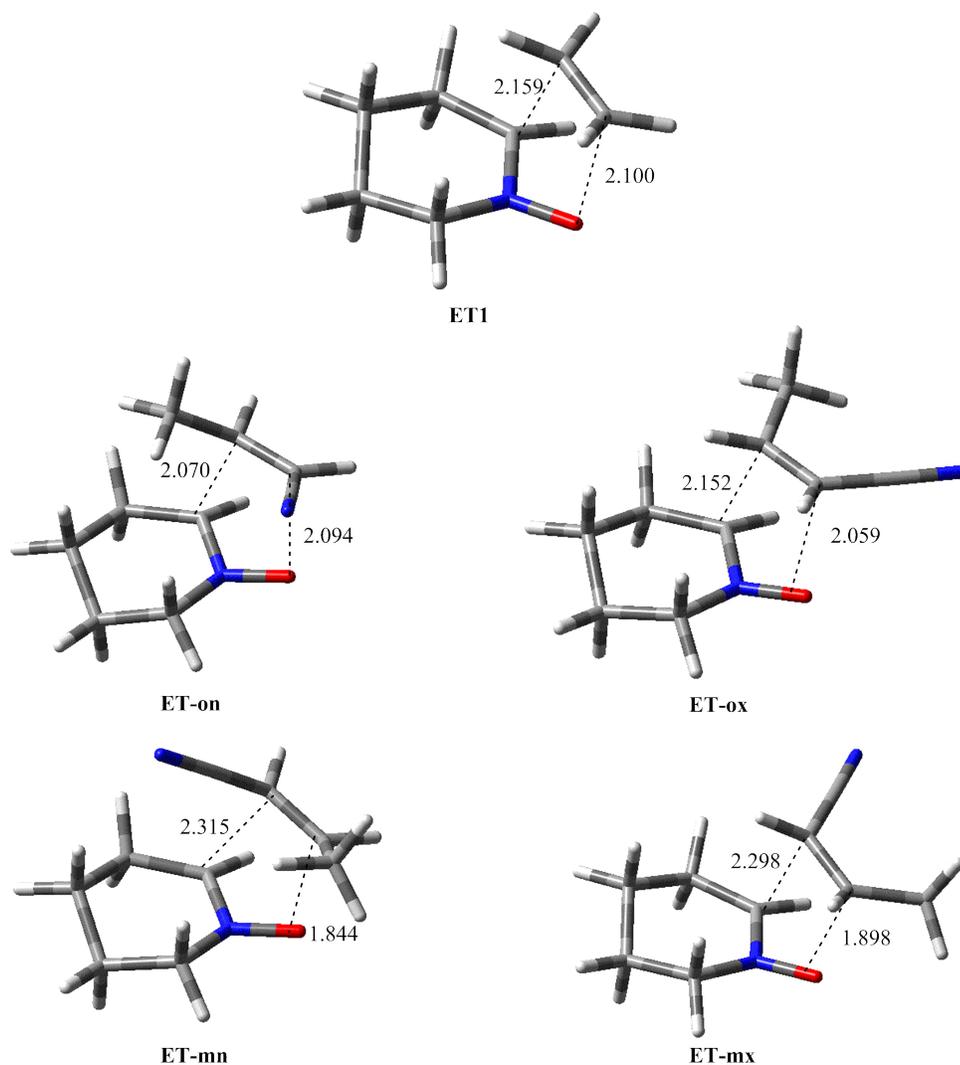


FIGURE 5.6 – Structures des états de transition pour la réaction de 1,3-DC entre la nitrone **1** et l'éthylène **2** et **3**

### 5.2.2 Etude de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique

Les réactions domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique sont des transformations thermiques passant par deux réactions élémentaires successives. La première transformation est la réaction de R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques produisant des nitrones cycliques avec le styrène. La deuxième est la cycloaddition intramoléculaire des nitrones cycliques

pour donner des isoxazolidines tricycliques [6,6,5] et [6,5,5].

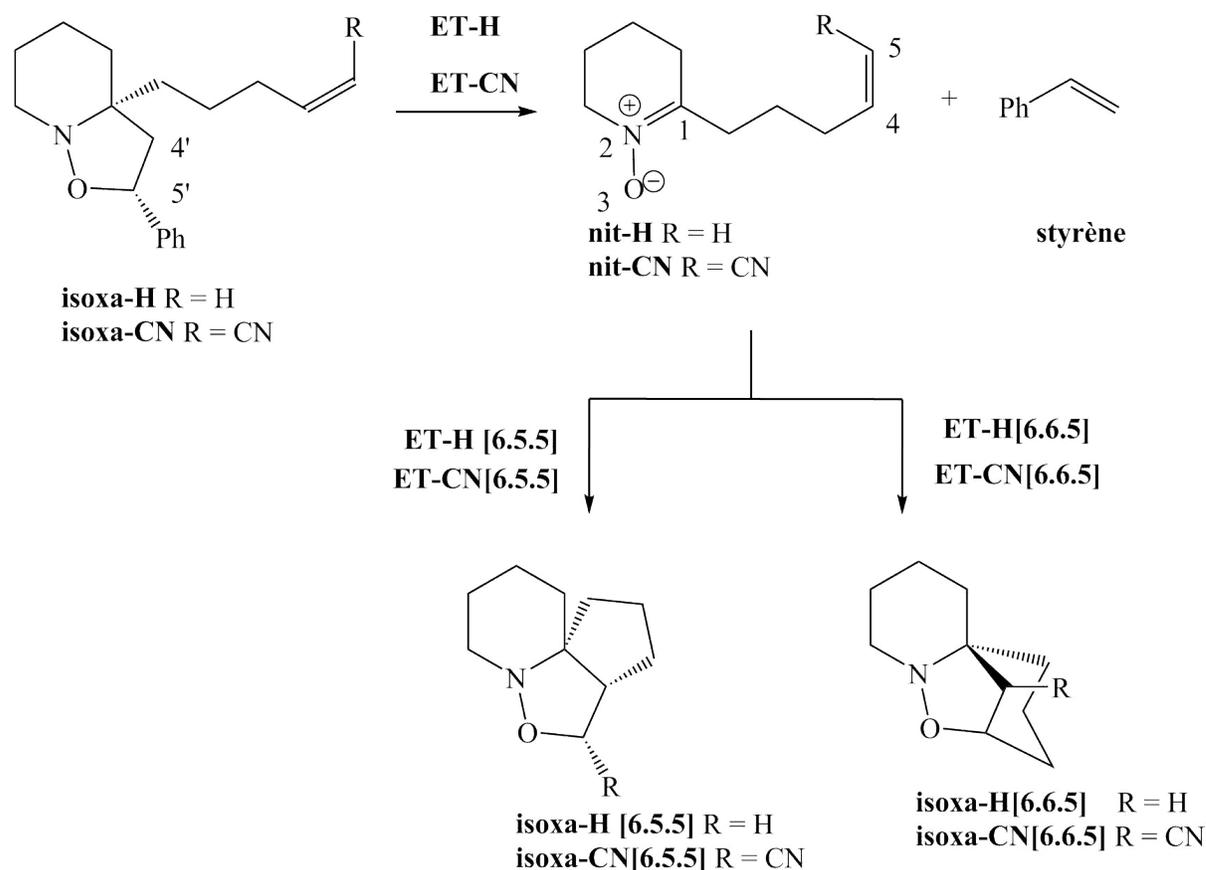


FIGURE 5.7 – Réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques

Les isoxazolidines tricycliques isoxa-[6.6.5] et isoxa-[6.5.5] sont deux isomères structuraux résultants de deux modes régioisomériques de cycloaddition entre la nitroène et l'éthylène substitué (R=H, CN) porté par la chaîne carbonique de la nitroène. La 1,3-DC intramoléculaire de la nitroène peut s'effectuer par deux modes de cyclisation possible à savoir, le mode *ortho*, conduisant à la formation de l'isoxazolidine [6,6,5] et le mode *méta* aboutissant à la formation de l'isoxazolidine [6,5,5]. Des études antérieures ont montré que seules les approches *exo* sont possibles à cause des restrictions géométriques imposées par la chaîne carbonique le long des modes *endo*. Par conséquent, deux états de transition conduisant à la formation des deux

isoxazolidines tricycliques isoxa-[6,6,5] et isoxa-[6,5,5].

### 5.2.2.1 Propriétés thermodynamiques

Les valeurs des propriétés thermodynamiques pour les réactions de domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques (R = H, CN) sont regroupées au Tableau 5.2 et Tableau 5.3, respectivement.

TABLE 5.2 – Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique non-substitué.

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
isoxa-H	-830,196791		182,4		-830,328519	
ET-nit-H	-830,127140	43,7	182,1	-0,3	-830,258673	43,8
nit-H + styrène	-830,162143	21,7	230,5	48,1	-830,328616	-0,1
nit-H	-520,759888		139,0		-520,860232	
styrène	-309,402255		91,6		-309,468384	
ET-H[6,6,5]	-520,727775	41,9	122,2	31,4	-520,816005	20,2
ET-H[6,5,5]	-520,732893	38,7	123,6	32,8	-520,822166	16,9
isoxa-H[6,6,5]	-520,804146	-6,0	117,9	27,1	-520,889267	-18,3
isoxa-H [6,5,5]	-520,797662	-2,0	120,5	29,7	-520,884664	-15,4

Les enthalpies d'activation des états de transitions associés aux réactions de R-CD-1,3 de l'isoxa-H et l'isoxa-CN donnent les nitrones cycliques **nit-H** et **nit-CN** sont 43,7 et 42,4 kcal/mol, respectivement. Les enthalpies d'activation élevées indiquent que ces réactions sont défavorables et nécessitent des conditions thermiques extrêmes. L'addition de la contribution entropique aux enthalpies augmente l'énergie d'activation libre de l'état de transition **ETnit-H** à 43,8 kcal/mol, et diminue l'énergie d'activation libre **ETnit-CN** à 39,3 kcal/mol. Ces changements faibles sont attribuée à l'entropie d'activation favorable de ces R-CD-1,3 ( $\Delta S = -0,3$  et  $6,8 \text{ cal/molK}$ , respectivement).

TABLE 5.3 – Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques substitué par CN.

	H	$\Delta H$	S	$\Delta S$	G	$\Delta G$
isoxa-CN	-922,423021		187,1		-922,558144	
ET-nit-CN	-922,355518	42,4	193,9	6,8	-922,495572	39,3
nit-CN+ styrène	-922,390528	20,4	243,7	56,6	-922,566464	-5,2
nit-CN	-612,988273		152,1		-613,098080	
styrène	-309,402255		91,6		-309,468384	
ET-CN[6,6,5]	-612,963505	35,9	133	37,5	-613,059556	24,2
ET-CN[6,5,5]	-612,962645	36,5	136,5	41,0	-613,061183	23,2
isoxa-CN[6,6,5]	-613,026326	-3,5	129,2	33,7	-613,119641	-18,8
isoxa-CN[6,5,5]	-613,016069	2,9	129,5	34,0	-613,109576	-12,4

Les nitrones **nit-H** et **nit-CN** vont se réagir avec lui-même par une réaction cd 1,3-DC intramoléculaire pour donner deux régioisomères possibles, à savoir, l'isoxazolidines tricycliques [6.6.5] et [6.5.5] correspondants.

Pour la nitrone **nit-H**, l'enthalpie d'activation associée à la formation des isoxazolidines tricyclique isoxa-H[6.6.5] et isoxa-H [6.5.5] sont 20,2 et 16,9 kcal/mole, respectivement. En plus, l'enthalpie d'activation d'**ET-H** [6.5.5] est supérieure à celle du **TS1** par 4.3 kcal/mol à cause de la déformation imposée par la chaîne carbonique porteuse de l'alcène. En outre, l'énergie d'activation libre de **ET-H**[6.5.5] est inférieure à celle de l'**ET-H** [6.6.5] par 3,9 kcal/mole. Par conséquent, cette réaction conduite à la formation de l'isoxazolidine tricycliques **isoxa-H** [6,5,5] comme produit unique (régiosélectivité complète).

La Formation des isoxazolidines tricycliques **isoxa-H**[6,6,5] et **isoxa-H** [6,5,5] exothermique par 18,8 et 12,4 kcal/mol, respectivement. Ces résultats indiquent que l'isoxazolidine **isoxa-H** [6.5.5] est favorisé cinétiquement, par contre, l'isoxazolidine **isoxa-H**[6.6.5]

souhaité est favorisé thermodynamiquement.

L'énergie libre élevée de la R-CD-1,3 de l'**isoxa-H [6.5.5]** est 39,3 kcal/mole. Cette valeur élevée rend cette réaction irréversible. Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux. Il est intéressant de noter que la cycloaddition de la **nit-H** est enthalpiquement défavorable plus que la réaction de CD-1,3 entre la nitroène **1** et l'éthylène **2** par 4,3 kcal/mole en raison de la déformation imposée par la chaîne alkylique.

Pour la nitroène cyclique **nit-CN**, les enthalpies d'activation des états de transition aboutissant à la formation des isoxazolidines tricycliques (**isoxa-CN[6.6.5]** et **isoxa-CN[6.5.5]**), sont 24,2 et 23,2 kcal/mole, respectivement. L'enthalpie d'activation est de l'état de transition **ET-CN[6.6.5]** est supérieure à celle de l'**ET-mx** par 7,9 kcal/mol. Cette différence est due à la déformation induite par la chaîne alkylique. La formation des isoxazolidines tricycliques **isoxa-CN[6.6.5]** et **isoxa-CN[6.5.5]** est exothermique par 18,8 et 12,4 kcal/mol, respectivement. Ces résultats indiquent que la formation de l'isoxazolidine tricyclique **isoxa-CN[6.5.5]** est favorisé cinétiquement, tandis que l'isoxazolidine tricyclique **isoxa-CN[6.6.5]** est favorisé thermodynamiquement.

On peut remarquer aussi que l'énergie d'activation de la R-CD-1,3 de l'**isoxa-CN[6.5.5]** est inférieure par 8,9 kcal/mol à celle de l'**isoxa-H [6.5.5]**. Par conséquent, à température de la réaction, la formation de l'**isoxa-CN[6.5.5]** peut être réversible pour donner l'**isoxa-CN[6,6,5]** en quantité majoritaire. Ces résultats sont en accord avec les données expérimentales.

### 5.2.2.2 Géométrie des états de transition

La géométrie des états de transitions des réactions domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bicycliques 4a et 4b sont données dans la Figure 5.8.

Dans les états de transition des réactions de R-CD-1,3 de l'**isoxa-H** et l'**isoxa-CN**, les

longueurs des liaisons rompues O3-C5'et C1-C4' sont 2,152 et 2,045 Å à l'état de transition ETnit-H et 2,136 et 2,057 Å à l'état de transition **ETnit-CN**. Ces résultats indiquent que la rupture des liaisons s'effectue par mécanisme synchrone. Ainsi, la présence du groupe CN n'a aucune influence sur la nature du mécanisme de la première étape de ces réactions domino R-CD-1,3.

Pour la 1,3-DC intramoléculaire de la nitroène **nit-H**, les longueurs des nouvelles liaisons formées à l'état de transition O3-C5 et C1-C4 sont 2,118 et 2,137 Å à l'état de transition **ET-H[6.6.5]**, et 2,163 et 2,019 Å à l'état de transition **ET-H [6.5.5]**. Tandis que pour l'étape de CD-1,3 de la nitroène **nit-CN**, les longueurs des nouvelles liaisons formées O3-C4 et C1-C5 sont 1,806 et 2,414 Å à l'état de transition **ET-CN[6.6.5]** et 2,104 et 2,045 Å à l'état de transition **ET-CN[6.5.5]**. A partir de ces résultats, on induit que l'inclusion du groupement CN rend la cycloaddition plus asynchrone.

### 5.2.2.3 Transfert de charge

Le transfert de charge aux états de transition a été calculé au moyen de l'analyse APN. Dans le cas d'une réaction intramoléculaire, ceci est possible par la division de la molécule en deux fragments pour la création de deux molécules réactants, à savoir, la nitroène et l'éthylène. Par conséquent, on rompus la liaison C1'-C2' de la chaîne alkylique. Les valeurs du TC sont 0.01e, 0.04e, 0.08e et 0.12e aux états de transition **ET-H[6.6.5]**, **ET-H [6.5.5]**, **ET-CN[6.5.5]** et **ET-CN[6.6.5]**. Le signe positif du TC indique que le flux du TC a été effectué à partir du fragment nitroène vers le fragment alcène. Ces valeurs indiquent qu'à l'exception de l'état de transition **ET-CN[6,6,5]**, toutes ces réactions de 1,3-DC se procèdent via un mécanisme polaire.

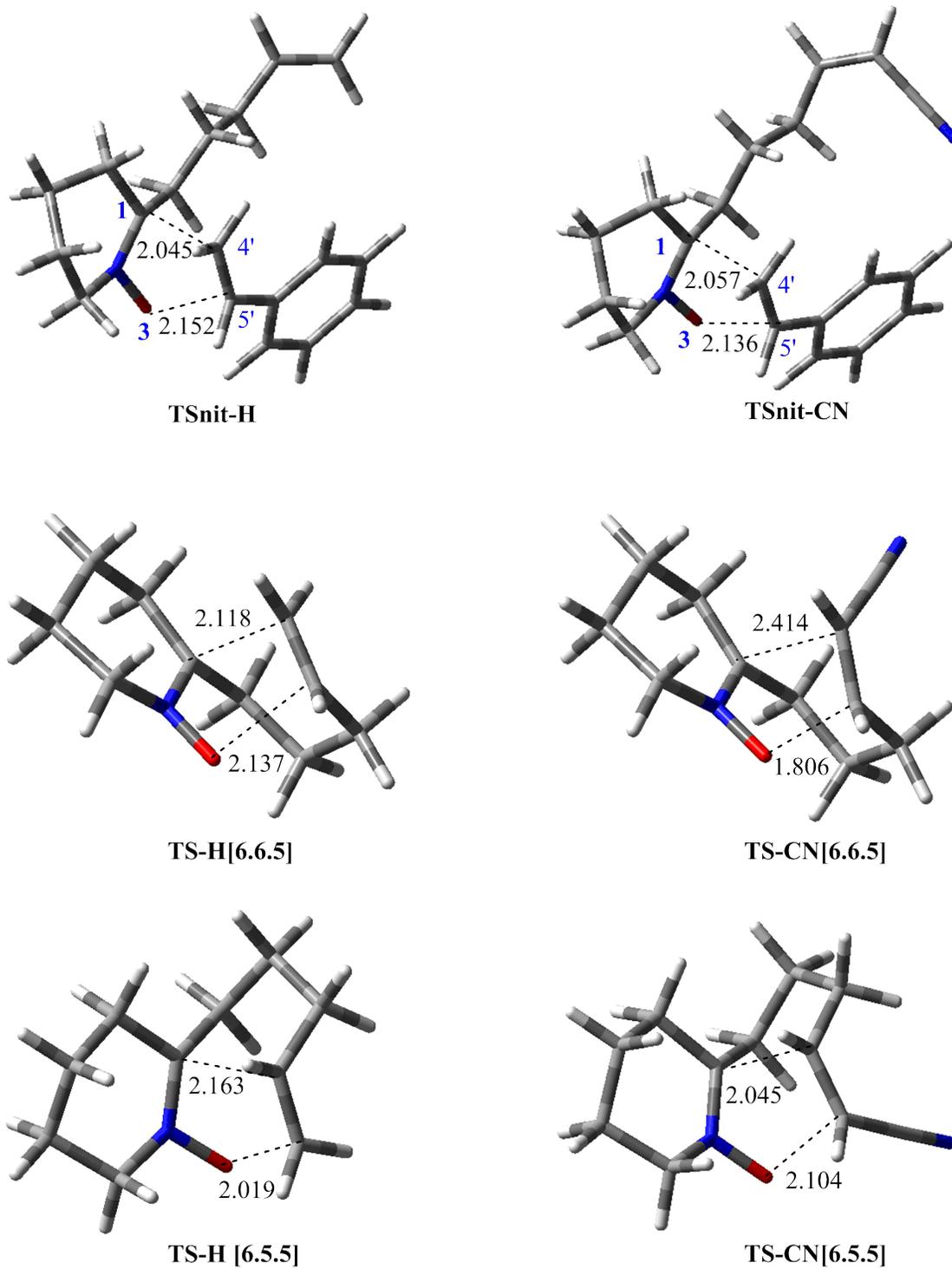


FIGURE 5.8 – Structure des états de transition de la réaction de domino R-CD-1,3.

## 5.2.3 Etude de l'effet du catalyseur (acide de Lewis) dans la réaction de domino R-CD-1,3 de l'isoxazolidine bicyclique isoxa-H

### 5.2.3.1 Propriétés thermodynamiques

Le rôle du catalyseur BF<sub>3</sub> dans la réaction domino R-CD-1,3 de l'isoxazolidine bicyclique isoxa-H a été théoriquement étudié dans le but d'améliorer les résultats expérimentaux. Les valeurs des propriétés thermodynamiques de cette réaction sont regroupées dans le Tableau 5.4.

TABLE 5.4 – Propriétés thermodynamiques totales et relatives de la réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cyclique catalysée par BF<sub>3</sub>.

	$H$	$\Delta H$	$S$	$\Delta S$	$G$	$\Delta G$
Isoxa-BF <sub>3</sub>	-1154.752714		207.8		-1154.902807	
TSnit-BF <sub>3</sub>	-1154.706934	28.7	209.8	1.9	-1154.858411	27.9
Nit-BF <sub>3</sub> +styrène	-1154.749538	2.0	260.0	52.2	-1154.937333	-21.7
styrène	-309.402255		91.6		-309.468384	
Nit-BF <sub>3</sub>	-845.347283		168.5		-845.468949	
ET-BF <sub>3</sub> [6,6,5]	-845.313373	23.3	148.6	32.4	-845.420672	30.3
ET-BF <sub>3</sub> [6,5,5]	-845.308516	26.3	151.7	35.5	-845.418086	31.9
Isoxa-BF <sub>3</sub> [6,6,5]	-845.364747	-9.0	147.7	31.5	-845.471373	-23.2
Isoxa-BF <sub>3</sub> [6,5,5]	-845.357653	-4.5	153.0	36.8	-845.468142	-21.2

Dans la réaction de R-CD-1,3, le **BF<sub>3</sub>** vas se lier avec l'atome d'oxygène de l'isoxazolidine bicyclique **isoxa-H**, pour donnée le complexe **Isoxa-BF<sub>3</sub>**. On peut remarquer à partir du tableau Tableau

Pour la réaction de 1,3-DC de la nitroène, la présence du catalyseur **BF<sub>3</sub>** augmente les énergies libres d'activation de 20,2 (**ET-H[6.6.5]**) à 30.3 (**ET-BF<sub>3</sub>[6.6.5]**) et de 16,9 (**ET-H [6.5.5]**) à 31,10 (**ET-BF<sub>3</sub>[6.5.5]**). En plus, l'utilisation du **BH<sub>3</sub>** permettre la formation des isoxazolidines **Isoxa-BF<sub>3</sub>-[6.6.5]** et **Isoxa-BF<sub>3</sub>[6.5.5]** avec un processus exothermique

de l'ordre de 23,2 kcal/mole 21,2 kcal/mole, respectivement. Par conséquent, l'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis ne diminue pas seulement l'énergie libre d'activation dans la réaction R-CD-1,3, mais il favorise aussi cinétiquement et thermodynamiquement la formation de l'isoxazolidine tricycliques [6,6,5].

On peut remarquer aussi que vu aux énergies d'activation élevées des réactions domino R-CD-1,3 non catalysées, ces dernières nécessitent des températures élevées pour qu'elles aient lieu, généralement de 140 à 180°C.

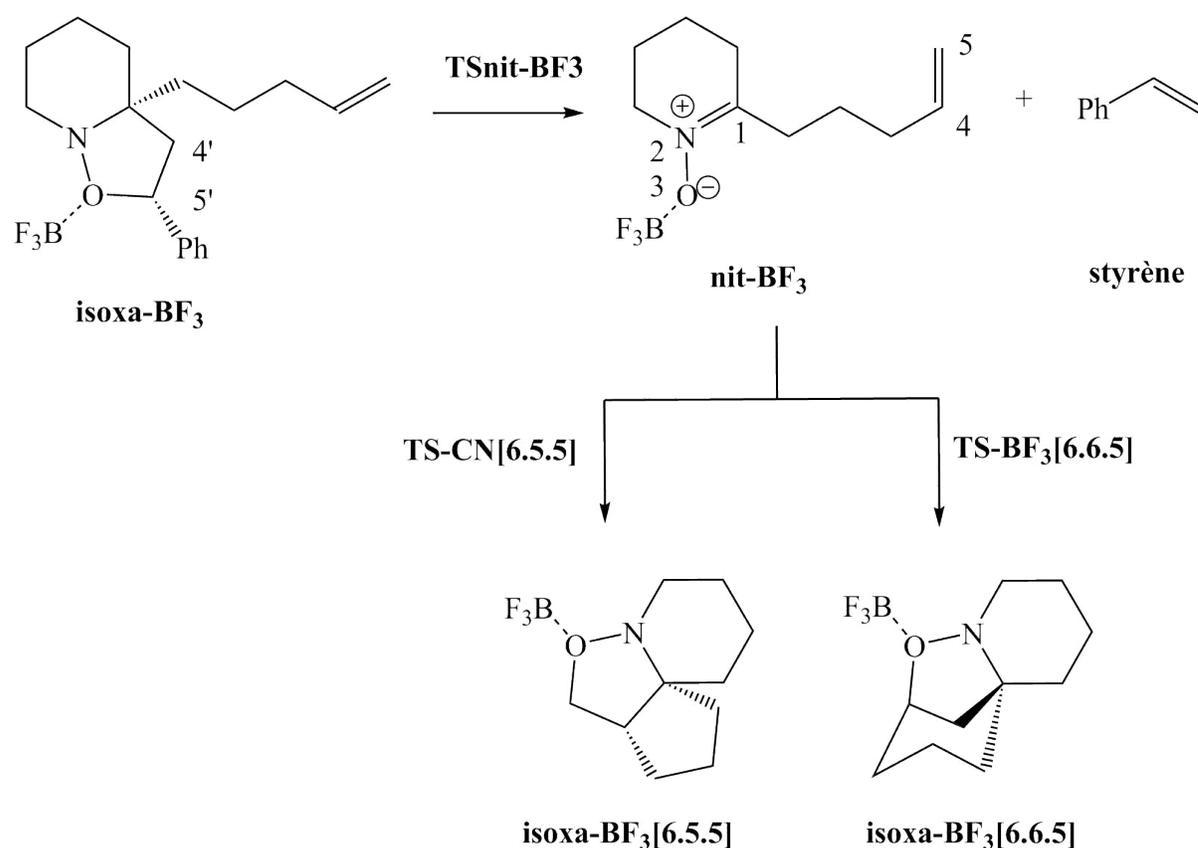


FIGURE 5.9 – Réaction domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bi-cycliques pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques catalysée par  $\text{BF}_3$ .

### 5.2.3.2 Géométrie des états de transition

La géométrie des états de transition de la réaction domino R-CD-1,3 catalysée par  $\text{BF}_3$  de l'isoxazolidine bicyclique **nit-H** sont données dans la Figure 5.10.

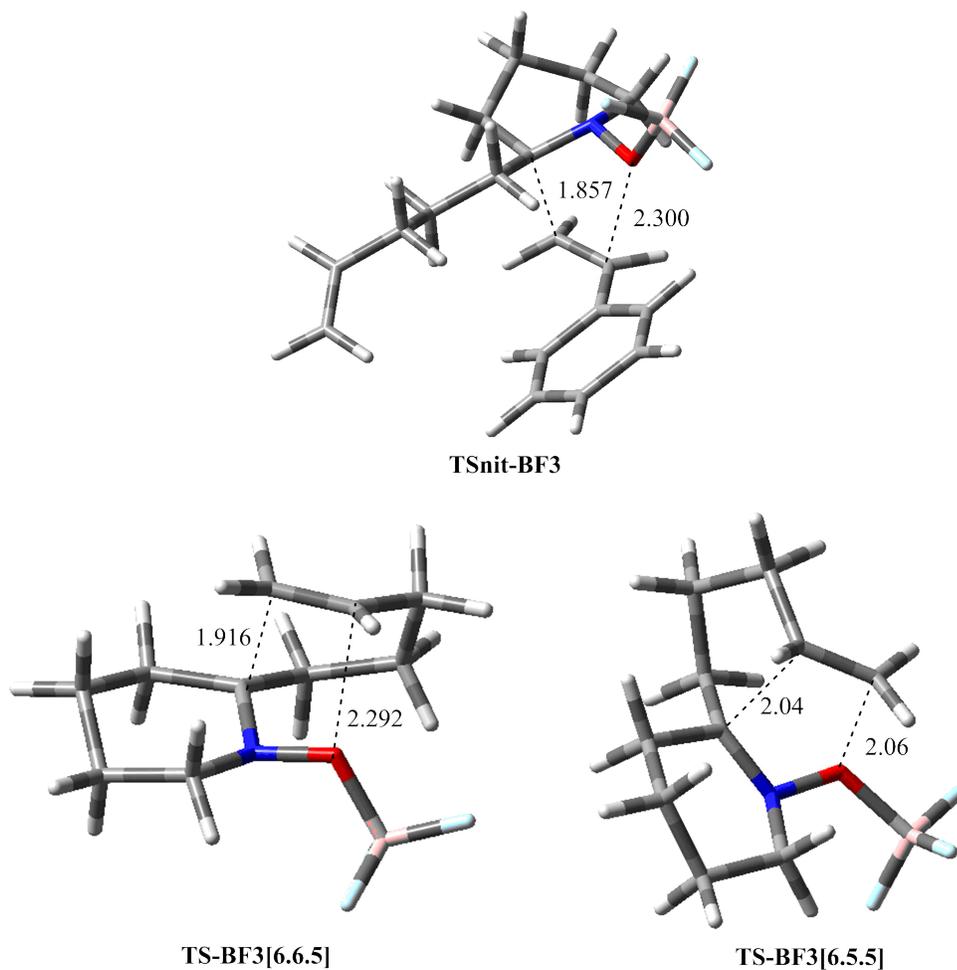


FIGURE 5.10 – Structures des états de transition de la réaction domino R-CD-1,3 intramoléculaire catalysée par  $\text{BF}_3$ .

Dans l'état de transition **ETnit-BF3**, les longueurs des liaisons rompues  $\text{O}3\text{-C}5'$  et  $\text{C}1\text{-C}4'$  sont  $2,300\text{Å}$  et  $1,857\text{Å}$ . Ces valeurs indiquent que la présence de  $\text{BF}_3$  rend cette réaction se procède via un mécanisme plus asynchrone par rapport à celui de la réaction non-catalysée.

Pour la réaction de cycloaddition de la nitrone **Nit-BF3**, les longueurs des nouvelles liaisons formées O3-C5 et C1-C4 à l'état de transition **ET-BF3[6,5,5]** sont 2,064 Å et 2,046 Å, respectivement. Ces valeurs indiquent que les deux nouvelles liaisons sont formées par un mécanisme synchrone, tandis que dans le cas de l'état de transition **ET-BF3[6,6,5]**, les longueurs des deux nouvelles liaisons O3-C4 et C1-C5 sont 2,292 Å et 1,916 Å, respectivement. Ceci indique que **ET-BF3[6.6.5]** est plus asynchrone par rapport à l'état de transition **ET-BF3[6.5.5]**.

### 5.3 Conclusion

Les réactions domino R-CD-1,3 des isoxazolidines bicycliques **isoxa-H** et **isoxa-CN** formant les isoxazolidines tricycliques correspondants ont été étudiés dans le toluène en utilisant la méthode DFT au niveau théorique MPWB1K/6-311G(d,p). Ces réactions se commençant par une réaction de R-DC-1,3 des isoxazolidines bicycliques **isoxa-H** et **isoxa-CN** formant les nitrones cycliques nit-H et nit-CN, qui ensuite vas se subissent une réaction de cycloaddition intramoléculaire formant les isoxazolidines tricycliques [6.6.5] ou [6.5.5] correspondants.

Les réactions de 1,3-DC de la nitrone cyclique **1** avec l'éthylène **2** et **3** ont été également étudiées afin d'expliquer le rôle de la chaîne alkylique dans l'étape de cycloaddition de ces domino réactions. Cette étude indique que le groupement CN de la nitrone cyclique **nit-CN** ne possède qu'un effet faible sur la sélectivité, au contraire de la réaction de 1,3-DC intermoléculaire de l'éthylène **3**, ceci est dû à la déformation imposée par la chaîne alkylique. Par conséquent, le produit majoritaire de la réaction domino R-CD-1,3 de la l'isoxazolidine **isoxa-H** est formé par un contrôle cinétique, par contre, le produit principal de la réaction domino R-CD-1,3 de l'isoxazolidine **isoxa-CN** est obtenu sous contrôle thermodynamique. Ces résultats sont en bon accord avec les travaux expérimentaux de Holms et al.

Cette étude suggère également que la présence du catalyseur acide de Lewis dans la

réaction domino R-CD-1,3 de l'isoxazolidine **isoxa-H** favorise cinétiquement la formation de l'isoxazolidine tricycliques souhaité [6.6.5].

# Conclusion Générale

# Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude théorique et expérimentale des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. Les réactions de 1,3-DC investiguées sont :

Les résultats que nous avons obtenus au cours de nos travaux sont globalement positifs. En effet, dans la partie de la synthèse, nous avons pu accéder à des isoxazolidines par la réaction de 1,3-DC entre la nitronne initialement préparée et des alcènes diversement substitués. On a également pu identifier les produits préparés par les méthodes spectroscopiques usuelles. Dans la partie de modélisation moléculaire, nous avons pu interpréter et les résultats expérimentaux concernent la sélectivité des réactions suivantes :

- Réaction de rétro-CD-1,3 intramoléculaire d'une nitronne cyclique avec un alcène porté par la chaîne carbonique de cette nitronne.

- Réaction de 1,3-DC entre les acétates énoliques tautomères des  $\beta$ -cétoesters avec la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne

On a également pu comprendre l'effet du groupement CN et CF<sub>3</sub>, ainsi que l'effet du catalyseur sur le mécanisme et la sélectivité des réactions de 1,3-DC investigués.

A partir de nos résultats, on a tiré les conclusions suivantes :

Concernant Les réactions de 1,3-DC de la *C*-phényl-*N*-méthylnitronne avec les acétates

énoliques tautomères des correspondants TFAAE et AAE,

- Ces réactions procèdent par un mécanisme en une seule étape et se caractérisent par des états de transitions asynchrones.

- L'analyse des énergies relatives des états de transition montre que cette réaction est totalement régiosélective favorisant la formation des produits *ortho*, et montre une stéréosélectivité *exo* élevée avec le TFAAE et faible avec l'AAE.

- La présence du groupement électro-attracteur  $\text{CF}_3$  accélère la réaction due à l'augmentation du caractère électrophile de l'acétate d'énol. Ainsi, ce groupement ne modifie pas la régiosélectivité de cette réaction de 1,3-DC.

- L'analyse utilisant les indices de réactivité locaux ( $P_k^-$  et  $P_k^+$ ) prédits une régiosélectivité *ortho*, en bon accord avec les remarques expérimentales.

Concernant les réactions de rétro-CD-1,3 des isoxazolidines bicycliques formant les isoxazolidines tricycliques [6,6,5] ou [6,5,5].

- La comparaison entre la réaction de 1,3-DC de la nitrone cyclique le plus simple et l'éthylène avec celle du (*Z*)-but-2-ènenitrile indique que le groupement CN a un effet important sur la sélectivité.

- Pour la réaction de 1,3-DC intramoléculaire de la nitrone cyclique, le groupement CN n'a aucun effet sur la sélectivité, ceci peut être dû à la déformation imposée par la chaîne alkyle.

- L'utilisation du catalyseur  $\text{BF}_3$  dans cette réaction favorise cinétiquement la formation de l'isoxazolidine tricycliques souhaitable [6,6,5].

- La réaction de la *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec l'alcool allylique n'est pas régiosélective, ni stéréosélective. L'analyse spectrale indique que cette réaction aboutit à la formation d'un mélange de deux régioisomères *ortho* et *méta* et deux stéréoisomères.

- La réaction de la *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec le para-acétoxystyrène donne lieu la formation de la régioisomère *ortho*.

- La réaction de la *C*-phényl-*N*-méthylnitroène avec le para-méthoxystyrène est totalement régiosélective aboutissant à la formation du régioisomère *ortho*.

- L'utilisation de la technique Ultra-son dans la synthèse des isoxazolidines par réaction de 1,3-DC ne change pas la sélectivité, mais, elle accélère les réactions.

# Bibliographie

- [1] BH Guo, GY Kai, HB Jin, and KX Tang. Taxol synthesis. *African Journal of Biotechnology*, 5(1) :015–020, 2006.
- [2] Pat N. Confalone and Edward M. Huie. *The [3 + 2] Nitron–Olefin Cycloaddition Reaction*. John Wiley Sons, Inc., 2004.
- [3] Albert Padwa. *1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry*, volume 1. Wiley-Interscience, 1984.
- [4] Albert Padwa and William H Pearson. *Synthetic applications of 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*, volume 59. John Wiley & Sons, 2003.
- [5] Joseph J Tufariello. Alkaloids from nitrones. *Accounts of Chemical Research*, 12(11) :396–403, 1979.
- [6] Martyn Frederickson. Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrones with alkenes : applications in organic synthesis. *Tetrahedron*, 53(2) :403 – 425, 1997.
- [7] Otto Diels and Kurt Alder. Synthesen in der hydroaromatischen reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1) :98–122, 1928.
- [8] Otto Diels and Kurt Alder. Synthesen in der hydroaromatischen reihe. iii. mitteilung : Synthese von terpenen, camphern, hydroaromatischen und heterocyclischen systemen. mitbearbeitet von den herren wolfgang lübbert, erich naujoks, franz querberitz, karl röhl, harro segeberg. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 470(1) :62–103, 1929.

- [9] Otto Diels and Kurt Alder. Synthesen in der hydroaromatischen reihe, iv. mitteilung : Über die anlagerung von maleinsäure-anhydrid an arylierte diene, triene und fulvene (mitbearbeitet von paul pries). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 62(8) :2081–2087, 1929.
- [10] Karl Anker Jørgensen. *Cycloaddition reactions in organic synthesis*. John Wiley & Sons, 2002.
- [11] Kyriacos Costa Nicolaou, Scott A Snyder, Tamsyn Montagnon, and Georgios Vassiliogiannakis. The diels–alder reaction in total synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(10) :1668–1698, 2002.
- [12] Francis A Carey and Richard J Sundberg. *Advanced Organic Chemistry : Part A : Structure and Mechanisms*. Springer Science & Business Media, 2007.
- [13] Theodor Curtius. Ueber die einwirkung von salpetriger säure auf salzsauren glycocolläther. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2) :2230–2231, 1883.
- [14] Eduard Buchner. Einwirkung von diazoessigäther auf die aether ungesättigter säuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 21(2) :2637–2647, 1888.
- [15] Ed Buchner, M Fritsch, A Papendieck, H Witter, and Eduard Buchner. Ueber das pyrazol. i. allgemeines über synthesen von pyrazolderivaten mittelst diazoessigester. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 273(2-3) :214–231, 1893.
- [16] Ernst Beckmann. Zur kenntniss der aldoxime. vii. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 23(2) :3331–3341, 1890.
- [17] Kendall N Houk, Javier Gonzalez, and Yi Li. Pericyclic reaction transition states : Passions and punctilios, 1935-1995. *Accounts of Chemical Research*, 28(2) :81–90, 1995.
- [18] Barry M Trost and Ian Fleming. *Comprehensive organic synthesis : selectivity, strategy, and efficiency in modern organic chemistry*, volume 8. Elsevier, 1991.

- [19] R Huisgen. 1, 3-dipolar cycloadditions-introduction, survey, mechanism. 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry (Padwa, A., ed.) pp 1-176, 1984.
- [20] H Wamhoff and AR Katritzky. Comprehensive heterocyclic chemistry. by AR Katritzky and CW Rees, Academic Press, New York, 5 :669, 1984.
- [21] Rolf Huisgen. 1, 3-dipolar cycloadditions. 76. concerted nature of 1, 3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(3) :403-419, 1976.
- [22] Richard H Wallace, Jinchu Liu, KK Zong, and Alicia Eddings. An efficient method for the preparation of optically active 4-hydroxy- $\delta$  2-isoxazolines. *Tetrahedron letters*, 38(39) :6791-6794, 1997.
- [23] Yochai Basel and Alfred Hassner. An improved method for preparation of nitrile oxides from nitroalkanes for in situ dipolar cycloadditions. *Synthesis*, 1997(3) :309-312, 1997.
- [24] Rita Annunziata, Maurizio Benaglia, Mauro Cinquini, Franco Cozzi, and Laura Raimondi. The importance of electrostatic interactions in the stereoselective 1, 3-dipolar cycloadditions of nitrones to chiral allyl ethers : An experimental and force field approach. *European Journal of Organic Chemistry*, 1998(9) :1823-1832, 1998.
- [25] Raju Suresh Kumar and Subbu Perumal. Novel three-component tandem reactions of cyclic mono ketones, isatin and sarcosine : formation of dispiropyrrolidines. *Tetrahedron Letters*, 48(40) :7164-7168, 2007.
- [26] Mihály Nógrádi. *Stereoselective synthesis*. Wiley-VCH, 1994.
- [27] Robert Burns Woodward and Roald Hoffmann. The conservation of orbital symmetry. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 8(11) :781-853, 1969.
- [28] Saul Patai. *The chemistry of diazonium and diazo groups*, volume 58. Wiley New York, 1978.

- [29] Paul Pfeiffer. Lichtchemische synthese von indolderivaten. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 411(1) :72–158, 1916.
- [30] Lee Irvin Smith. Aliphatic diazo compounds, nitrones, and structurally analogous compounds. systems capable of undergoing 1, 3-additions. *Chemical Reviews*, 23(2) :193–285, 1938.
- [31] Jan Hamer and Anthony Macaluso. Nitrones. *Chemical Reviews*, 64(4) :473–495, 1964.
- [32] Pat N Confalone and Edward M Huie. The [3+ 2] nitrone–olefin cycloaddition reaction. *Organic Reactions*, 1988.
- [33] KN Houk, K Yamaguchi, and A Padwa. 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry. *Vol. 2Wiley, New York*, page 451, 1984.
- [34] REINER Sustmann. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure and Applied Chemistry*, 40(4) :569–593, 1974.
- [35] Kendall N Houk. Theoretical and experimental insights into cycloaddition reactions. In *Organic Chemistry*, pages 1–40. Springer, 1979.
- [36] EFV Scriven. Azides and nitrenes : Reactivity and utility, 1984. *The Chemistry of Halides, Pseudo—Halides and Azides, Part 1and, 2*, 1995.
- [37] O Bortolini, I Mulani, A De Nino, L Maiuolo, M Nardi, B Russo, and S Avnet. Efficient synthesis of isoxazolidine-substituted bisphosphonates by 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 67(31) :5635–5641, 2011.
- [38] Kiyoshi Tanaka, Takami Mori, and Keiryō Mitsuhashi. Trifluoropropenes as dipolarophiles. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 66(1) :263–268, 1993.
- [39] Reiner Sustmann. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. i. 1, 3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron Letters*, 12(29) :2717–2720, 1971.

- [40] Pierfrancesco Bravo, Luca Bruché, Giovanni Fronza, and Gaetano Zecchi. A cycloadditive route to trifluoromethyl-substituted aminoalcohols. *Tetrahedron*, 48(44) :9775–9788, 1992.
- [41] Ewelina Falkowska, Mathieu Y Laurent, Vincent Tognetti, Laurent Joubert, Philippe Jubault, Jean-Philippe Bouillon, and Xavier Pannecoucke. Synthesis of 5-substituted isoxazolidines using 1, 3-dipolar cycloaddition reactions of nitrones with pentafluoro-sulfanyl acrylic esters and amides. *Tetrahedron*, 71(42) :8067–8076, 2015.
- [42] Rolf Huisgen. Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(11) :633–645, 1963.
- [43] R B Woodward and Roald Hoffmann. Stereochemistry of electrocyclic reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 87(2) :395–397, 1965.
- [44] Farid Moeinpour and Amir Khojastehnezhad. 1, 3-dipolar cycloaddition of *c*-phenyl carbamoyl-*n*-phenyl nitrone with some dialkyl-substituted 2-benzylidenecyclopropane-1, 1-dicarboxylates : theoretical analysis of mechanism and regioselectivity. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 11(5) :1459–1465, 2014.
- [45] Tung Q Tran, Ruslan S Savinkov, Vyacheslav V Diev, Galina L Starova, and Alexander P Molchanov. An efficient method of synthesis of isoxazolidine-fused  $\beta$ -lactams via base-promoted cyclization–ring opening of carbamoyl-spirocyclopropane isoxazolidines. *Tetrahedron*, 69(25) :5173–5177, 2013.
- [46] Radomir Jasiński. A stepwise, zwitterionic mechanism for the 1, 3-dipolar cycloaddition between (*z*)-*c*-4-methoxyphenyl-*n*-phenylnitron and gem-chloronitroethene catalysed by 1-butyl-3-methylimidazolium ionic liquid cations. *Tetrahedron Letters*, 56(3) :532–535, 2015.
- [47] RA Firestone. Linnett structures for 1, 3-dipoles and for the diradical intermediates in 1, 3-dipolar cycloadditions. *J. Chem. Soc. A*, pages 1570–1575, 1970.

- [48] Raymond A Firestone. The diradical mechanism for 1, 3-dipolar cycloadditions and related thermal pericyclic reactions. *Tetrahedron*, 33(23) :3009–3039, 1977.
- [49] RA Firestone. Orientation in 1, 3-dipolar cycloadditions according to the diradical mechanism. partial formal charges in the linnett structures of the diradical intermediate. *J. Org. Chem*, 37 :2181–2191, 1972.
- [50] Raymond A Firestone. Mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 33(6) :2285–2290, 1968.
- [51] Luis R Domingo. The molecular electron-density theory. a modern view of reactivity in organic chemistry. *Troisièmes Journées Internationales de chimie Organique de Annaba-JICOA'15 (5,6 et 7 Décembre 2015)*, 2015.
- [52] Luis R Domingo. A new c–c bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density. *RSC Advances*, 4(61) :32415–32428, 2014.
- [53] KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek. *Etude Expérimentale et Théorique des Réactions de Cycloaddition*. PhD thesis, Université Badji Mokhtar de Annaba, 2011.
- [54] Bilal ACHOURI. Synthèse et étude théorique d'une série d'isoxazolidines par réaction de cycloaddition. 2011.
- [55] Timothy J Mason. Ultrasound in synthetic organic chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 26(6) :443–451, 1997.
- [56] Giancarlo Cravotto and Pedro Cintas. Power ultrasound in organic synthesis : moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *Chemical Society Reviews*, 35(2) :180–196, 2006.
- [57] Rodrigo Cella. 11 ultrasound in synthetic applications and organic chemistry. *Handbook on Applications of*, page 263, 2012.
- [58] Giancarlo Cravotto, Emanuela Calcio Gaudino, and Pedro Cintas. On the mechanochemical activation by ultrasound. *Chemical Society Reviews*, 42(18) :7521–7534, 2013.

- [59] Erwin Schrödinger. Quantization as an eigenvalue problem. *Annalen der Physik*, 79(4) :361–376, 1926.
- [60] Max Born and Robert Oppenheimer. Zur quantentheorie der molekeln. *Annalen der Physik*, 389(20) :457–484, 1927.
- [61] Douglas R Hartree. 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*, volume 24, pages 111–132. Cambridge Univ Press, 1928.
- [62] V Fock. Näherungsmethode zur lösung des quantenmechanischen mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, 61(1-2) :126–148, 1930.
- [63] John C Slater. The theory of complex spectra. *Physical Review*, 34(10) :1293, 1929.
- [64] Clemens Carel Johannes Roothaan. New developments in molecular orbital theory. *Reviews of modern physics*, 23(2) :69, 1951.
- [65] Robert G Parr and Weitao Yang. *Density-functional theory of atoms and molecules*, volume 16. Oxford university press, 1989.
- [66] Libero J Bartolotti and Ken Flurchick. An introduction to density functional theory. *Reviews in computational chemistry*, 7 :187–260, 1996.
- [67] Alain St-Amant. Density functional methods in biomolecular modeling. *Reviews in computational chemistry*, 7 :217, 1996.
- [68] Tom Ziegler. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. *Chemical Reviews*, 91(5) :651–667, 1991.
- [69] Evert Jan Baerends and Oleg V Gritsenko. A quantum chemical view of density functional theory. *The Journal of Physical Chemistry A*, 101(30) :5383–5403, 1997.
- [70] Walter Kohn and Lu Jeu Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical Review*, 140(4A) :A1133, 1965.

- [71] Pierre Hohenberg and Walter Kohn. Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B) :B864, 1964.
- [72] Henry Eyring and Michael Polanyi. Uber einfache gasreaktionen. *Z Phys Chem Abt B*, 12 :279–311, 1931.
- [73] Henry Eyring. The activated complex in chemical reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 3(2) :107–115, 1935.
- [74] Raymond P Iczkowski and John L Margrave. Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 83(17) :3547–3551, 1961.
- [75] Robert G Parr, Laszlo v Szentpaly, and Shubin Liu. Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9) :1922–1924, 1999.
- [76] Luis R Domingo, M José Aurell, Patricia Pérez, and Renato Contreras. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in diels–alder reactions. *Tetrahedron*, 58(22) :4417–4423, 2002.
- [77] Luis R Domingo, Eduardo Chamorro, and Patricia Pérez. Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. a theoretical study†. *The Journal of organic chemistry*, 73(12) :4615–4624, 2008.
- [78] Paula Jaramillo, Luis R Domingo, Eduardo Chamorro, and Patricia Pérez. A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM*, 865(1) :68–72, 2008.
- [79] Patricia Pérez, Luis R Domingo, Mario Duque-Noreña, and Eduardo Chamorro. A condensed-to-atom nucleophilicity index. an application to the director effects on the electrophilic aromatic substitutions. *Journal of Molecular Structure : THEOCHEM*, 895(1) :86–91, 2009.
- [80] KV Gothelf, KB Jensen, and KA Jørgensen. Asymmetric catalysis of 1, 3-dipolar cycloaddition reactions—the concepts of activation and induction of asymmetry. *Science progress*, 82 :327–350, 1998.

- [81] Staffan Karlsson and Hans-Erik Högberg. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloadditions for the construction of enantiomerically pure heterocycles. a review. *Organic Preparations and Procedures International*, 33(2) :103–172, 2001.
- [82] Kiyoshi Tanaka, Takami Mori, and Keiryō Mitsuhashi. Novel ring transformation of 3-benzoylisoxazolidines into 2-hydroxydihydrofurans. no cleavage vs. 1, 3-dipolar cyclo-reversion. *Chemistry Letters*, (7) :1115–1118, 1989.
- [83] P Bravo, L Bruché, M Crucianelli, A Farina, S Valdo Meille, A Merli, and P Seresini. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides and nitrones with fluorosubstituted chiral vinyl sulfoxides. *Journal of chemical research. Synopses*, (8) :348–349, 1996.
- [84] K Tanaka and K Mitsuhashi. Synthesis of trifluoromethyl azoles using building-blocks. *JOURNAL OF SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY JAPAN*, 45(3) :269–283, 1987.
- [85] Danièle Bonnet-Delpon, Jean-Pierre Bégué, Thierry Lequeux, and Michèle Ourevitch. Trifluoromethylalkenes in cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 52(1) :59–70, 1996.
- [86] F Camps, J Coll, A Messegueur, and A Roca. Nmr study of the keto-enol equilibrium of ethyl  $\gamma, \gamma, \gamma$ -trifluoroacetoacetate and its reaction with water and alcohols. *Tetrahedron*, 33(13) :1637–1640, 1977.
- [87] Benjamin J Lynch, Patton L Fast, Maegan Harris, and Donald G Truhlar. Adiabatic connection for kinetics. *The Journal of Physical Chemistry A*, 104(21) :4811–4815, 2000.
- [88] WJ Hehre, L Radom, P von R Schleyer, and JA Pople. Ab initio molecular theory. *New York*, 1986.
- [89] W Benchouk, SM Mekelleche, B Silvi, MJ Aurell, and LR Domingo. Understanding the kinetic solvent effects on the 1, 3-dipolar cycloaddition of benzonitrile n-oxide : a dft study. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 24(7) :611–618, 2011.

- [90] Luis R Domingo, Patricia Perez, M Jose Aurell, and Jose A Saez. Understanding the bond formation in hetero-diels-alder reactions. an elf analysis of the reaction of nitroethylene with dimethylvinylamine. *Current Organic Chemistry*, 16(19) :2343–2351, 2012.
- [91] Yan Zhao and Donald G Truhlar. The m06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements : two new functionals and systematic testing of four m06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3) :215–241, 2008.
- [92] Jeng-Da Chai and Martin Head-Gordon. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 10(44) :6615–6620, 2008.
- [93] Paul Geerlings, F De Proft, and W Langenaeker. Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, 103(5) :1793–1874, 2003.
- [94] Daniel H Ess, Gavin O Jones, and KN Houk. Conceptual, qualitative, and quantitative theories of 1, 3-dipolar and diels–alder cycloadditions used in synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 348(16-17) :2337–2361, 2006.
- [95] Luis R Domingo, Maria J Aurell, and Patricia Pérez. A dft analysis of the participation of zwitterionic tacs in polar [3+ 2] cycloaddition reactions. *Tetrahedron*, 70(30) :4519–4525, 2014.
- [96] Luis R Domingo, Patricia Pérez, and José A Sáez. Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic parr functions. *RSC Advances*, 3(5) :1486–1494, 2013.
- [97] Bernhard Witkop. New directions in the chemistry of natural products : The organic chemist as a pathfinder for biochemistry and medicine. *Experientia*, 27(10) :1121–1138, 1971.

- [98] John W Daly, Isabella Karle, Charles W Myers, Takashi Tokuyama, James A Waters, and Bernhard Witkop. Histrionicotoxins : Roentgen-ray analysis of the novel allenic and acetylenic spiroalkaloids isolated from a colombian frog, dendrobates histrionicus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(8) :1870–1875, 1971.
- [99] Alex Sinclair and Robert A Stockman. Thirty-five years of synthetic studies directed towards the histrionicotoxin family of alkaloids. *Natural product reports*, 24(2) :298–326, 2007.
- [100] Susannah C Coote, Stephen P Moore, Peter O’Brien, Adrian C Whitwood, and John Gilday. Organolithium-mediated conversion of  $\beta$ -alkoxy aziridines into allylic sulfonamides : Effect of the n-sulfonyl group and a formal synthesis of ( $\pm$ )-perhydrohistrionicotoxin†. *The Journal of organic chemistry*, 73(19) :7852–7855, 2008.
- [101] Abdallah Deyine, Jean-Marie Poirier, and Pierre Duhamel. A short formal synthesis of ( $\pm$ )-perhydrohistrionicotoxin. *Synlett*, (2) :260–262, 2008.
- [102] James M Macdonald, Helen T Horsley, John H Ryan, Simon Saubern, and Andrew B Holmes. Total synthesis of (-)-histrionicotoxin 285a and (-)-perhydrohistrionicotoxin. *Organic letters*, 10(19) :4227–4229, 2008.
- [103] Malte Brasholz, Brian A Johnson, James M Macdonald, Anastasios Polyzos, John Tsanaktsidis, Simon Saubern, Andrew B Holmes, and John H Ryan. Flow synthesis of tricyclic spiropiperidines as building blocks for the histrionicotoxin family of alkaloids. *Tetrahedron*, 66(33) :6445–6449, 2010.
- [104] Malte Brasholz, James M Macdonald, Simon Saubern, John H Ryan, and Andrew B Holmes. A gram-scale batch and flow total synthesis of perhydrohistrionicotoxin. *Chemistry-A European Journal*, 16(37) :11471–11480, 2010.
- [105] Michael S Wilson and Albert Padwa. A stereoselective approach to the azaspiro [5.5] undecane ring system using a conjugate addition/dipolar cycloaddition cascade : Application to the total synthesis of ( $\pm$ )-2, 7, 8-epi-perhydrohistrionicotoxin†. *The Journal of organic chemistry*, 73(24) :9601–9609, 2008.

- [106] Yohei Adachi, Noriyuki Kamei, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama. Total synthesis of (-)-histrionicotoxin. *Organic letters*, 13(16) :4446–4449, 2011.
- [107] M Kotera. The histrionicotoxins-synthesis of 1-azaspiro [5.5] undecane ring-system. *BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE*, (3) :370–397, 1989.
- [108] Joseph J Tufariello and Eugene J Trybulski. Synthetic approach to the skeleton of histrionicotoxin. *The Journal of organic chemistry*, 39(23) :3378–3384, 1974.
- [109] E Gossinger, R Imhof, and H Wehrli. Experimental models in histrionicotoxin series-synthesis of (+/-)-cis-1-azaspiro [5.5] undecan-8-ols. *HELVETICA CHIMICA ACTA*, 58(1) :96–103, 1975.
- [110] Philip J Parsons, Richard Angell, Alan Naylor, and Elizabeth Tyrell. A novel approach to the histrionicotoxin framework. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (4) :366–367, 1993.
- [111] Edwin C Davison, Martin E Fox, Andrew B Holmes, Stephen D Roughley, Catherine J Smith, Geoffrey M Williams, John E Davies, Paul R Raithby, Joseph P Adams, Ian T Forbes, et al. Nitron dipolar cycloaddition routes to piperidines and indolizidines. part 9. formal synthesis of (-)-pinidine and total synthesis of (-)-histrionicotoxin, (+)-histrionicotoxin and (-)-histrionicotoxin 235a. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (12) :1494–1514, 2002.
- [112] Alastair J Hodges, Joseph P Adams, Andrew D Bond, Andrew B Holmes, Neil J Press, Stephen D Roughley, John H Ryan, Simon Saubern, Catherine J Smith, Michael D Turnbull, et al. Intramolecular nitron dipolar cycloadditions : control of regioselectivity and synthesis of naturally-occurring spirocyclic alkaloids. *Organic & biomolecular chemistry*, 10(45) :8963–8974, 2012.
- [113] Elizabeth H Krenske, Sesil Agopcan, Viktorya Aviyente, KN Houk, Brian A Johnson, and Andrew B Holmes. Causation in a cascade : the origins of selectivities in intramolecular nitron cycloadditions. *Journal of the American Chemical Society*, 134(29) :12010–12015, 2012.

# Annexes

# Annexe a : Partie Expérimentale

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

***Réactifs et solvants:***

Tous les réactifs chimiques proviennent de SIGMA-ALDRICH, le toluène est distillé et stocké sur sodium métallique.

***Chromatographie :***

Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couches minces (CCM) sur plaque de gel de silice en aluminium Merck 60 F354 (Art 5554). Les purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec la silice Merck 60H (Art 9385). Ainsi les produits obtenus ont été révélés sous lumière ultraviolet (254nm) et par révélation en I<sub>2</sub>.

***Bain ultra-sons :***

Les réactions avec les ultrasons ont lieu dans un isolab Labogeräte GmbH 40Khz de 6 litres domestiques.

***Spectroscopie:***

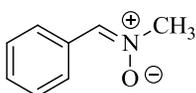
Les spectres IR ont été enregistrés sur le spectrophotomètre infrarouge SHIMADZU - FTIR 8400S, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées (2-4mg) de l'échantillon dans 200-225 mg de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm<sup>-1</sup>, 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 <sup>1</sup>H) et de carbone 13 (RMN <sup>13</sup>C) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AC 200 à 250 MHz. Les spectres ont été effectués dans le CDCl<sub>3</sub>. 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: singulet: s, doublet: d, triplet: t, quadruplet: q, multiplet: m, massif: M, doublet dédoublé: dd

**Modes opératoires**

## Synthèse de C-phényl-N-méthylnitrone 1

Dans un bicol de 100 ml sous agitation magnétique, on introduit une solution d'aldéhyde dans le toluène anhydre. On additionne de l'hydrochlorure de *N*-méthylhydroxylamine (CH<sub>3</sub>NHOH, HCl), puis on ajoute goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome la triéthylamine (NEt<sub>3</sub>). Le mélange réactionnel est porté à reflux. On se sert du Dean Stark pour évacuer les molécules d'eaux générées au cours de la réaction. Le reflux est d'une durée déterminée pour chaque cas (l'évolution de la réaction peut être suivie par des tests de chromatographie sur couche mince). Une fois la réaction terminée, le ballon est plongé dans un bain de glace, on filtre sous vide le précipité, puis on évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut, ainsi obtenu, est purifié par recristallisation.



C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO

M=135 g/mol

### C-phényl-N-méthylnitrone

La réaction est réalisée sur 1.06 g (0.01mol) de benzaldéhyde dissous dans 20ml de toluène et 0.835 g (0.01mol) de méthylhydroxylamine en solution dans 20ml du toluène et de 1.4 ml (0.01 mol) de triéthylamine. Temps de réaction 2 heures à reflux du solvant. La purification par recristallisation permet d'isoler 900 mg (0.0066mol, 66,66%) de 5.

**-Rdt** =66.66%

**-Aspect** : cristaux (recristallise dans l'éther diéthylique)

**-Rf** : 0.27 (Et<sub>2</sub>O/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**-Pf** : 80 – 81°C

**-tr** : 10.90 min (80°C +10°C/min)

**-IR** (KBr) : 3055 (m) νC-H, 2993 (m) νC-H, 1589 (f) νC=N, 1558 (f) νC=C, 1080 (m) νN-C, 1296 (m) νNO.

**-SM**: [M.] +=135 (70), 134 (100), 118(20), 107(25), 89 (30), 77(50), 65(30), 44(73).

**-RMN 1H** (CDCl<sub>3</sub>): δ= 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7.28-7.38 (m, 5H,C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.15 (q, 1H, J=3.22 Hz, CH=N).

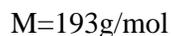
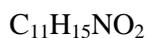
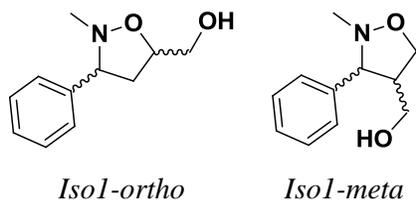
## Synthèse d'isoxazolidines sous effet de chauffage:

### Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25 ml on introduit la nitronne 1 et l'alcène avec des quantités équimoléculaires. Le mélange est dissous le toluène et qu'on porte à reflux. 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 C-phényl-N-méthylnitronne 1 et l'alcool allylique 3

La réaction est réalisée à partir de 0,03 g ( $2.22 \cdot 10^{-4}$  mol) de nitronne 1 et 0,01 g ( $2.22 \cdot 10^{-4}$  mol) de l'alcène 2 en solution dans le toluène. La réaction a lieu à reflux de ce solvant et pendant 27 heures. Après purification du mélange réactionnel on isole 0.027 g (65%) des produits 5 et 6.



**Rdt** =65 %

**Aspect:** huile orange

**Rf** = 0.69 (Et<sub>2</sub>O / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8/2))

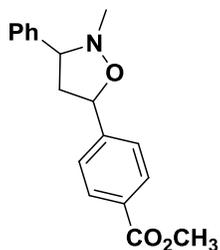
**tr** = 9.02 min (80°C +10°C/min)

**IR:** 3350 (L)  $\nu$ O-H, 3000(f)  $\nu$ C-Harom, 2900 (f)  $\nu$ C-Haliph, 1600 (m)  $\nu$ C=Carom, 1410 (m)  $\nu$ C-O, 1250 (m)  $\nu$ C-N, 1180 (m)  $\nu$ N-O .

**SM:** 193 (0), 176 (35), 162 (10), 146(15), 132(5), 118(5), 105(20), 100(100), 91(20), 72(20); 56(20), 42(18), 41(5).

### Réaction entre C-phényl-N-méthylnitronne et la para-acétoxystyrène 4

La réaction est réalisée à partir de 0,03 g (0.22 mmol) de nitronne 1 et 0.036 g (0.22 mmol) de l'alcène 4 à reflux toluène pendant 72 heures. Apres purification du mélange réactionnel on isole 0,045g (69%)



$C_{18}H_{17}NO_3$

M=295.12 g/mol

**Méthyl 4-(2-méthyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)benzoate**

**Rdt** =69 %

**Aspect:** huile jaune

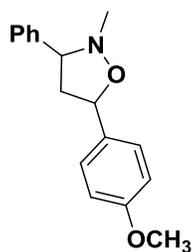
**Rf** = 0.77 (Et<sub>2</sub>O / éther de pétrole)

**IR** (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3055 (m)  $\nu$ C-arom, 2993 (m)  $\nu$ C-H, 1768 (f)  $\nu$ C=O, 1558 (f)  $\nu$ C=C, 1080 (m)  $\nu$ N-C, 1296 (m)  $\nu$ N-O

**RMN 1H** (260MHz, CDCl<sub>3</sub>),( $\delta$ , 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).

**Réaction entre la nitrone 1 et para-méthoxystyrène (5).**

Une solution de nitrone **1** 0,03 g (0.22 mmol) et d'alcène **4** 0.029 g (0.22 mmol) dans le toluène 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 mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice . On isole 0.038g de produit (64%).



$C_{17}H_{19}NO_2$

M=295,43 g/mol

**5-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-3-phénylisoxazolidine**

Rdt= 64%

– Aspect : huile jaune.

– R<sub>f</sub> = 0.28 (Et<sub>2</sub>O / éther de pétrole (2/8)).

– IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>) : ν<sub>C-arom</sub>, 2993 (m) ν<sub>C-H</sub>, 11172(m) ν<sub>C-O</sub>, 1520 (f) ν<sub>C=C</sub>, 1041 (m) ν<sub>N-C</sub>, 1279 (m) ν<sub>N-O</sub>.

– RMN 1H (260MHz, CDCl<sub>3</sub>), (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, HC6).

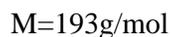
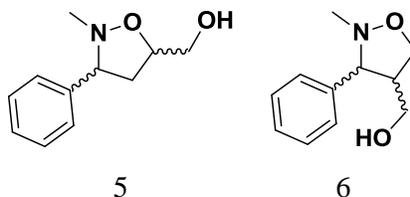
### Synthèse d'isoxazolidines sous effet sonores:

#### Mode opératoire général :

Dans un tube scellé sous irradiation ultrasonique à 40 KHz on introduit la nitronne et l'alcène avec des quantités équimoléculaires. Le mélange est dissous dans le toluène. L'évolution de la réaction est contrôlée par CCM. Après évaporation du solvant le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

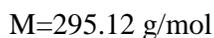
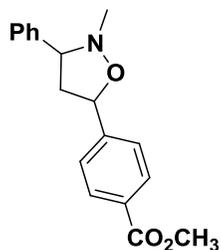
#### Réaction entre C-phényl-N-méthylnitronne 1 et l'alcool allylique 3

La réaction est réalisée à partir de 0,03 g (0.22 mmol) de nitronne 1 et 0,01 g (0.22 mmol) de l'alcène 2 en solution dans le toluène. La réaction a lieu pendant (6 heures). Après purification du mélange réactionnel on isole 0,027 g (63%) des produits 5 et 6.



#### Réaction entre C-phényl-N-méthylnitronne 1 et la para-acétoxystyrène 4

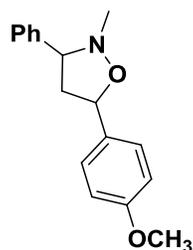
La réaction est réalisée à partir de 0,03 g (0.22 mmol) de nitronne 1 et 0.036 g (0.22 mmol) de l'alcène 4 en solution dans le toluène. La réaction a lieu pendant (7 heures). Après purification du mélange réactionnel on isole 0,038g (59%) de produit.



**Méthyl 4-(2-méthyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)benzoate**

**Réaction entre la nitrone **1** et para-méthoxystyrène (**5**).**

Une solution de nitrone **1** 0,03g (0.22 mmol) et 0.029g de para-méthoxystyrène (0.22 mmol) dans le toluène. La réaction est placée au bain ultrason. Après consommation des produits de départ sous contrôle chromatographique (CCM) pendant 9 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. On isole 0.037g de produit (62%).



**5-(4-methoxyphenyl)-2-méthyl-3-phénylisoxazolidine**

# Annexe b : Spectres

Annexe b : Spectres

## Annexe c : Articles

# Understanding the domino retro [3+2] cycloaddition/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidines in the synthesis of spirocyclic alkaloids. A DFT study

Hatem Layeb · Abdelmalek Khorief Nacereddine ·  
Abdelhafid Djerourou · Luis R. Domingo

Received: 20 March 2014 / Accepted: 8 June 2014 / Published online: 9 July 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**Abstract** The domino retro [3+2] cycloaddition/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidines **4** yielding [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7** and [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines **8**, experimentally reported by Holmes et al., has been studied in toluene using DFT methods at the MPWB1K/6-311G\*\* level. This domino reaction begins by a retro [3+2] cycloaddition reaction of the bicyclic isoxazolidines **4** forming the cyclic nitrones **5**, which undergo a subsequent cyclization reaction yielding [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7** or [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines **8**. The [3+2] cycloaddition reactions of cyclic nitron **12** with ethylene **13**, and with (*Z*)-but-2-enenitrile **15** were also studied in order to explain the role of the tether in the cyclization step. The present study shows that, unlike the [3+2] cycloaddition reaction of cyanoalkene **15**, the cyano group in the cyclization step does not have any effect on the selectivity. The present study suggests that the presence of the BF<sub>3</sub> catalyst in the domino reaction can change the formation of the [6.5.5]-tricyclic isoxazolidine **7** to the [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **8**.

**Keywords** [3+2] cycloadditions · Domino reactions · Lewis acid catalysts · Molecular mechanisms · Nitrones

## Introduction

Histrionicotoxins **1** are a family of alkaloids originating from skin extracts of the neotropical poison arrow frog *Dendrobates histrionicus* (see Scheme 1) [1, 2]. These alkaloids have attracted significant attention from the synthetic community [3–11].

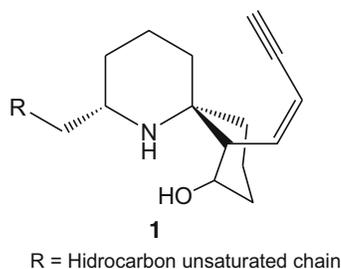
The cyclization reaction approach to histrionicotoxins has attracted much interest [12–14]. The key to this synthesis lies in the ability to control the regiochemistry of the cyclization to afford the desired [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **2**, since the incorrect orientation of the ethylenic appendage yields the undesired [6.5.5]-tricyclic isoxazolidine **3** (Scheme 2) [15].

Recently, Holmes et al. [16] reported the cyclization of in situ-generated nitrones such as **5** in the synthesis of cyclic isoxazolidines. The regioselectivity of cyclization reaction was found to depend on the nature of the substituent on the ethylene framework. They found that the cyano (CN) substituent in **5b**, R=CN, plays a special role in favoring the formation of the [6.6.5]-ring fused adduct **7b** under thermodynamically controlled conditions. Thus, by generating the reactive nitron **5b** in situ by the retro [3+2] cycloaddition (R32CA) reaction of the styrene adduct **4b** in the presence of a pendant cyanoethylene, Holmes et al. found that it was possible to synthesize the required [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **7b** in excellent yield (Scheme 3).

Recently, Houk et al. [17] theoretically studied the origin of selectivities in nitron cyclization reactions (see Scheme 4). Kinetic control was analyzed by the distortion/interaction model, finding that the differences in distortions of the corresponding transition states (TSs) are responsible for the regioselectivity. Thus, they suggested that the TS leading to [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **11** is higher in energy due to the poor overlap between the nitron and the alkene which is enforced by the tether.

H. Layeb · A. K. Nacereddine · A. Djerourou  
Synthesis and Biocatalysis Organic Laboratory, Chemistry  
Department, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, Annaba,  
PB 12, 23000 Annaba, Algeria

L. R. Domingo (✉)  
Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr.  
Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain  
e-mail: domingo@utopia.uv.es

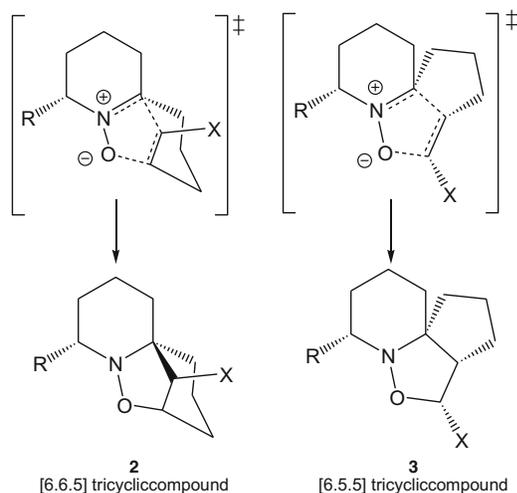


**Scheme 1** Histronicotoxins

Herein, we have performed a DFT study at the MPWB1K/6-311G\*\* level for the domino R32CA/cyclization reactions of isoxazolidines **5a**, R=H, and **5b**, R=CN, yielding [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7a** and **7b** or [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines **8a** and **8b**, experimentally reported by Holmes (see Scheme 3) [16].

### Computational methods

Several works have shown that the B3LYP functional [18, 19] is relatively accurate for kinetic data, although the reaction exothermicities are underestimated [20–22]. Recently, the Truhlar's group has proposed some functionals, such as the MPWB1K [23] hybrid meta functional which improve thermodynamic calculations. Due to that these reaction are domino processes involving the formation of a nitron intermediate, accurate thermodynamic calculations are required in order to understand the overall energy profile. Consequently, DFT computations were carried out using the MPWB1K [23] exchange-correlation functional, together with the standard 6-311G\*\* basis set [24]. The optimizations were carried out using the Bery analytical gradient optimization method [25,



**Scheme 2** Alternative TSs leading to two different isomeric tricyclic isoxazolidines **2** and **3** for the cyclization reaction of cyclic nitrones

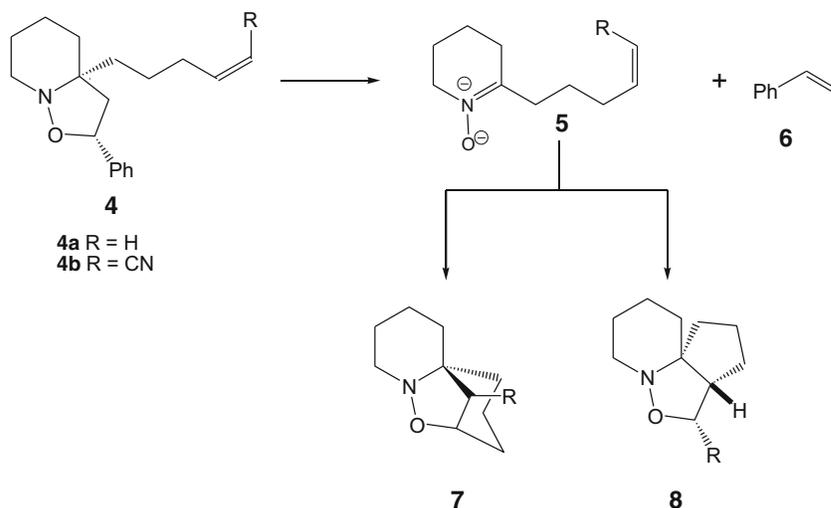
26]. The stationary points were characterized by frequency computations in order to verify that TSs have one and only one imaginary frequency. The IRC paths [27] were traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second order González-Schlegel integration method [28, 29]. Solvent effects of toluene were taken into account through single point energy calculations using the polarisable continuum model (PCM) as developed by Tomasi's group [30, 31] in the framework of the self-consistent reaction field (SCRFF) [32–34]. Values of enthalpies, entropies and free energies in toluene were calculated with standard statistical thermodynamics at 453.15 K and 1 atm over the optimized gas phase structures [19]. The electronic structures of critical points were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method [35, 36]. All computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs [37].

### Results and discussion

This study has been divided into three sections: (i) first, the [3+2] cycloaddition (32CA) reactions of cyclic nitron **12** with ethylene **13**, and with (*Z*)-but-2-enitrile **15** are studied; (ii) then, a theoretical investigation about the domino R32CA/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidine **5a**, **5b** is carried out; (iii) finally, the effects of the Lewis acid (LA) BF<sub>3</sub> in the domino R32CA/cyclization reaction of the bicyclic isoxazolidine **5a** has been theoretically investigated.

#### Study of the 32CA reactions of cyclic nitron **12** with ethylene **13**, and with (*Z*)-but-2-enitrile **15**

First, the 32CA reactions of cyclic nitron **12** with ethylene **13**, and with (*Z*)-but-2-enitrile **15** were studied (see Scheme 5). While the 32CA reaction between cyclic nitron **12** and ethylene **13** takes place via a unique reactive channel to yield cycloadduct (CA) **14**, the 32CA reaction between cyclic nitron **12** and (*Z*)-but-2-enitrile **15** can take place via four reactive channels due to the asymmetry of both reagents (see Scheme 5). Formation of the corresponding CAs can be related to *endo* and *exo* stereo approach modes of the CN group of (*Z*)-but-2-enitrile **15** relative to cyclic nitron **12**, and the two regioisomeric possibility modes: the *meta* and the *ortho*. The stereoisomeric channels along the *ortho* pathways correspond to the formation of the O3–C5 and C1–C4 bond, whereas the *meta* pathways correspond to formation of the O3–C4 and C1–C5 ones. The four reaction channels were explored and analyzed in order to explain the role of the CN group in reactivity, regioselectivity and stereoselectivity in the 32CA reaction, and thus to compare them with the cyclization step of the domino reaction. The analysis of stationary points

**Scheme 3** Domino R32CA/cyclization reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b**

involved in these 32CA reactions indicates that they take place through a one-step mechanism. Thus, one TS, **TS1**, and one CA **14**, for reaction 1, and four TSs, **TS23n**, **TS23x**, **TS24n**, **TS24x**, and four CAs, **16n**, **16x**, **17n**, **17x**, for reaction 2, were found and characterized (see Scheme 5). The stationary points associated with the 32CA reactions between **12** and **13** or **15** are represented in Scheme 5 together with the atom numbering, while relative energies are summarized in Table 1. The geometries of the TSs are presented in Fig. 1.

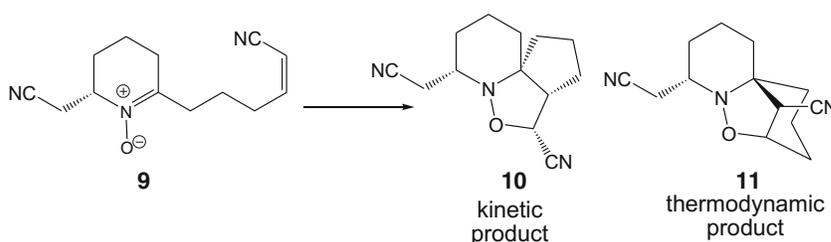
For reaction 1, the activation enthalpy associated with the 32CA reaction of cyclic nitronium **13** with ethylene **13** via **TS1** is  $12.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Addition of the entropy to the enthalpy raises the activation free energy of this 32CA reaction to  $32.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  due to the unfavorable activation entropy associated to this intermolecular process,  $-44.6 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}$ .

For reaction 2, the activation enthalpies associated with the four competitive reactive channels are:  $15.0$  (**TS23n**),  $13.5$  (**TS23x**),  $8.6$  (**TS24n**),  $7.6$  (**TS24x**)  $\text{kcal mol}^{-1}$ . The *meta* approach modes are more favorable than the *ortho* ones by about  $6.4$  and  $5.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectively, leading to the formation of the *meta* cycloadducts **17n** and **17x**. Addition of the entropy to the enthalpy raises the activation free energies to  $37.2$  (**TS23n**),  $34.2$  (**TS23x**),  $30.0$  (**TS24n**),  $27.2$  (**TS24x**)  $\text{kcal mol}^{-1}$ , due to the bimolecular nature of these

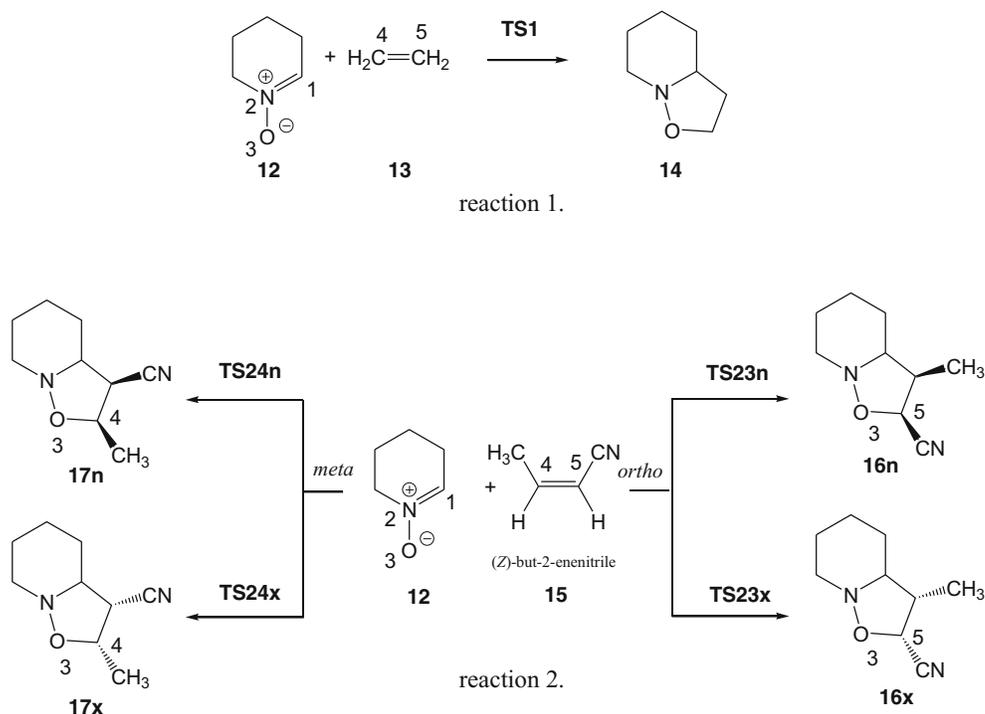
32CA reactions, but it does not change the stereoselectivity and the regioselectivity.

By comparing 32CA reactions 1 and 2 some interesting conclusions can be drawn: i) the presence of the CN group in (*Z*)-but-2-enitrile **15** decreases the activation enthalpy of the 32CA reaction by  $5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  relative to that for the 32CA reaction with ethylene **13** as a consequence of the higher electrophilic character of (*Z*)-but-2-enitrile **15**,  $\omega=1.51 \text{ eV}$  [38], than ethylene **13**,  $\omega=0.73 \text{ eV}$ ; ii) the 32CA reaction of (*Z*)-but-2-enitrile **15** is completely *meta* regioselective, and slightly *exo* selective. Note that the *meta* approach modes are associated with the nucleophilic attack of the oxygen atom of nitronium **12** on the  $\beta$  conjugated position of (*Z*)-but-2-enitrile **15**.

The geometries of the TSs involved in the 32CA reactions between cyclic nitronium **12** and ethylene **13**, and (*Z*)-but-2-enitrile **15** are given in Fig. 1. For the 32CA reaction between nitronium **12** and ethylene **13**, the lengths of the C1–C4 and O3–C5 forming-bonds are  $2.159$  and  $2.100 \text{ \AA}$ , respectively. For the 32CA reaction between nitronium **12** and (*Z*)-but-2-enitrile **15**, the lengths of the O3–C5 and C1–C4 forming-bonds at the *ortho* channels are  $2.094$  and  $2.070 \text{ \AA}$  at **TS23n**, and  $2.059$  and  $2.152 \text{ \AA}$  at **TS23x**, respectively, while the lengths of the O1–C4 and

**Scheme 4** Selectivities in intramolecular nitronium cycloadditions

**Scheme 5** 32CA reactions of nitrone **12** with alkenes **13** (reaction 1) and **15** (reaction 2)



C1–C5 forming-bonds at the *meta* channels are 1.844 and 2.315 Å at **TS24n** and 1.898 and 2.296 Å at **TS24x**, respectively. The TSs associated with the more favorable *meta* channels are slightly more advanced and more asynchronous than those associated with the *ortho* ones.

**Table 1** MPWB1K/6-31G\*\* total enthalpies (H, in au), entropies (S, in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies (G, in au) and relative<sup>a</sup> enthalpies (ΔH, in kcal mol<sup>-1</sup>), entropies (ΔS, in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies (ΔG, in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 453.15 K and 1 atm in toluene, for the stationary points involved in the intermolecular 32CA between cyclic nitrone **12** and ethylene **13**, and (Z)-but-2-enenitrile **15**

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
<b>12</b>	-325.614836		91.8		-325.681118	
<b>13</b>	-78.496500		60.1		-78.539866	
<b>TS1</b>	-404.091325	12.6	107.2	-44.6	-404.168757	32.8
<b>14</b>	-404.163711	-32.9	102.4	-49.4	-404.237678	-10.5
<b>15</b>	-209.998340		83.1		-210.058357	
<b>TS23n</b>	-535.589285	15.0	125.8		-535.680153	37.2
<b>TS23x</b>	-535.591656	13.5	129.2	-45.6	-535.684992	34.2
<b>TS24n</b>	-535.599421	8.6	127.8	-47.1	-535.691738	30.0
<b>TS24x</b>	-535.600999	7.6	131.8	-43.1	-535.696206	27.2
<b>16n</b>	-535.647090	-21.3	121.8	-53.1	-535.735058	2.8
<b>16x</b>	-535.651661	-24.1	124.9	-50.0	-535.741853	-1.5
<b>17n</b>	-535.654976	-26.2	122.7	-52.2	-535.743549	-2.6
<b>17x</b>	-535.659732	-29.2	124.1	-50.8	-535.749321	-6.2

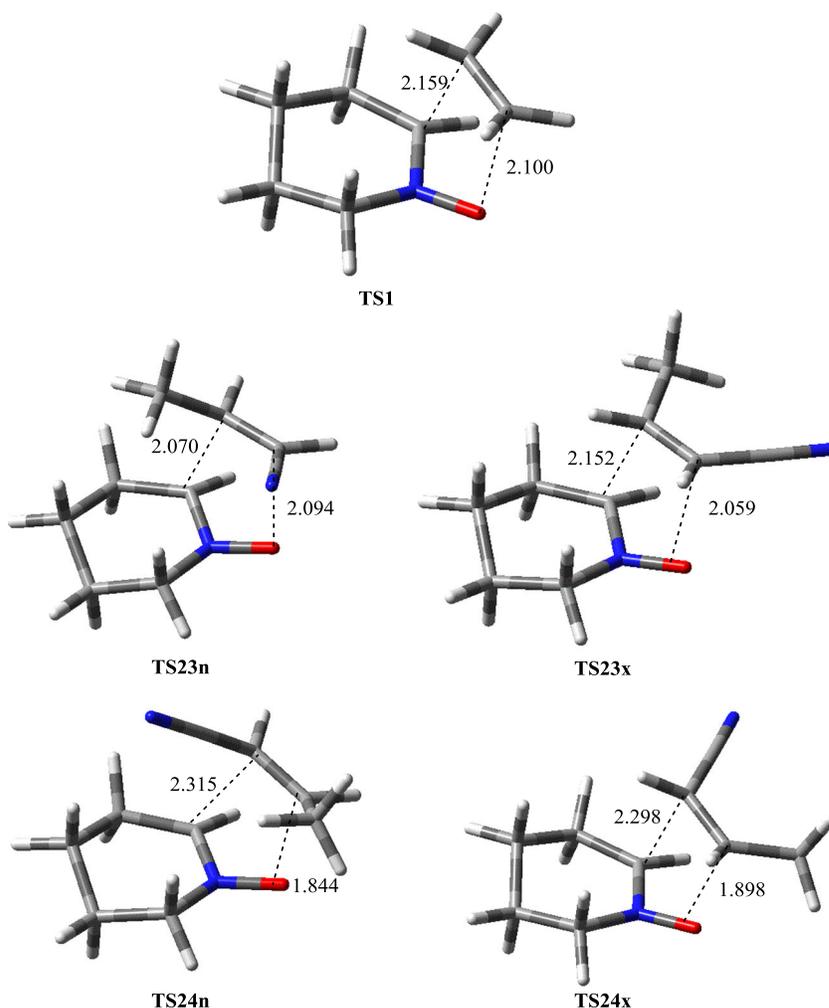
<sup>a</sup>Relative to **12**+**13** or **12**+**15**

Natural population analysis (NPA) allows the evaluation of the global charge transfer (GCT) along these 32CA reactions. The MPWB1K/6-31G\*\* natural atomic charges at the TSs were divided between nitrone **12** and alkenes **13** and **15**. At the 32CA reaction between cyclic nitrone **12** and ethylene **13** the GCT is 0.03e. This very low value indicates the low polar character of this reaction. At the 32CA reaction between cyclic nitrone **12** and ethylene **15**, the GCT that fluxes from nitrone **12** to alkene is 0.11e at **TS23n**, 0.10e at **TS23x**, 0.13e at **TS24n** and 0.12e at **TS24x**. These values indicate that these TSs have a low polar character. The CT at the more favorable *meta* TSs is slightly higher than that at the *ortho* TSs.

### Study of the domino R32CA/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b**

The thermal transformations of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** are domino processes that comprise two consecutive reactions: i) a R32CA reaction of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** to produce the cyclic nitrones **5a** or **5b** plus styrene **6**, and ii) a cyclization in the cyclic nitrones **5a** and **5b** to yield the new tricyclic isoxazolidines **7a** and **7b** or **8a** and **8b**. Tricyclic isoxazolidines **7** and **8** are two structural isomers coming from the two regioisomeric approach modes of the ethylene appendage present in cyclic nitrones **5a** and **5b**. Note that while isoxazolidines **7a** and **7b** come from the

**Fig. 1** MPWB1K/6-31G\*\* geometries of the TSs involved in the intermolecular 32CA between cyclic nitrone **12** and ethylene **13**, and (Z)-but-2-enitrile **15**



*ortho* approach mode of the chain with respect to the nitrone framework, isoxazolidines **8a** and **8b** come from the *meta* approach mode. In addition, only the stereoisomeric *exo* approach modes are feasible due to the geometrical restrictions imposed by the tether along the *endo* approach modes. Consequently, one bicyclic isoxazolidine **4**, only one TS associated with the R32CA reaction, one cyclic nitrone **5**, two regioisomeric TSs associated with the cyclization reaction, and two tricyclic isoxazolidines **7** and **8** were located and characterized for each of these domino reactions. The total and relative enthalpies and free energies associated with the stationary points involved in the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** are presented in Tables 2 and 3 (Scheme 6).

The activation enthalpies associated with the R32CA reactions of **4a** and **4b** yielding cyclic nitrones **5a**, **5b** are 43.7 (**TS3a**) and 42.4 (**TS3b**) kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. These high activation enthalpies indicate that

these R32CA reactions are very unfavorable. Addition of entropies to the enthalpies raises the activation free energy of **TS3a** to 43.8 kcal mol<sup>-1</sup>, and decreases the activation free energy of **TS3b** to 39.3 kcal mol<sup>-1</sup>. These small changes are due to the favorable activation entropy associated with these retro cycloadditions ( $\Delta S = -0.3$  and 6.8 cal mol<sup>-1</sup> K, respectively).

The cyclization reactions of nitrones **5a** and **5b** can yield two feasible isomers: [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7a** or **7b** and [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines **8a** or **8b**.

For cyclic nitrone **5a**, the activation enthalpy associated with the formation of tricyclic isoxazolidines **7a** and **8a**, via **TS4a4** and **TS4a3**, are 20.2 and 16.9 kcal mol<sup>-1</sup>. The activation enthalpy associated with **TS4a3** is 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> higher in energy than that associated with **TS1** as a consequence of the strain imposed by the tether. The addition of the entropies to the enthalpies increase the activation free energies of **TS4a4** and **TS4a3** to 27.8 and 23.9 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively, without changing the regioselectivity. The higher free energy of

**Table 2** MPWB1K/6-31G\*\* total enthalpies (H, in au), entropies (S, in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies (G, in au) and relative<sup>a</sup> enthalpies ( $\Delta H$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), entropies ( $\Delta S$ , in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies ( $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 453.15 K and 1 atm in toluene, for the stationary points involved in domino reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b**

	H	$\Delta H$	S	$\Delta S$	G	$\Delta G$
<b>4a</b>	-830.196791		182.4		-830.328519	
<b>TS3a</b>	-830.127140	43.7	182.1	-0.3	-830.258673	43.8
<b>5a+6</b>	-830.162143	21.7	230.5	48.1	-830.328616	-0.1
<b>5a</b>	-520.759888		139		-520.860232	
<b>6</b>	-309.402255		91.6		-309.468384	
<b>TS4a4</b>	-520.727775	41.9	122.2	31.4	-520.816005	27.7
<b>TS4a3</b>	-520.732893	38.7	123.6	32.8	-520.822166	23.8
<b>7a</b>	-520.804146	-6.0	117.9	27.1	-520.889267	-18.3
<b>8a</b>	-520.797662	-2.0	120.5	29.7	-520.884664	-15.4
<b>4b</b>	-922.423021		187.1		-922.558144	
<b>TS3b</b>	-922.355518	42.4	193.9	6.8	-922.495572	39.3
<b>5b+6</b>	-922.390528	20.4	243.7	56.6	-922.566464	-5.2
<b>5b</b>	-612.988273		152.1		-613.098080	
<b>6</b>	-309.402255		91.6		-309.468384	
<b>TS4b4</b>	-612.963505	35.9	133	37.5	-613.059556	19.0
<b>TS4b3</b>	-612.962645	36.5	136.5	41.0	-613.061183	17.9
<b>7b</b>	-613.026326	-3.5	129.2	33.7	-613.119641	-18.8
<b>8b</b>	-613.016069	2.9	129.5	34.0	-613.109576	-12.4

<sup>a</sup>Relative to **4a** or **4b**

**TS4a4** with respect to **TS4a3**, 3.9 kcal mol<sup>-1</sup>, makes the cyclization completely regioselective. Formation of tricyclic isoxazolidines **7a** and **8a** is exergonic by 18.3 and 15.4 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. These energy results indicate that while tricyclic isoxazolidine **8a** could be formed through kinetic

**Table 3** MPWB1K/6-31G\*\* total enthalpies (H, in au), entropies (S, in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies (G, in au) and relative<sup>a</sup> enthalpies ( $\Delta H$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), entropies ( $\Delta S$ , in cal mol<sup>-1</sup> K), and free energies ( $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 453.15 K and 1 atm in toluene, for the stationary points involved in the LA promoted domino reaction of isoxazolidine **5a**

	H	$\Delta H$	S	$\Delta S$	G	$\Delta G$
<b>4c</b>	-1154.752714		207.8		-1154.902807	
<b>TS3c</b>	-1154.706934	28.7	209.8	1.9	-1154.858411	27.9
<b>5c+6</b>	-1154.749538	2.0	260.0	52.2	-1154.937333	-21.7
<b>6</b>	-309.402255		91.6		-309.468384	
<b>5c</b>	-845.347283		168.5		-845.468949	
<b>TS4c4</b>	-845.313373	23.3	148.6	32.4	-845.420672	8.6
<b>TS4c3</b>	-845.308516	26.3	151.7	35.5	-845.418086	10.3
<b>7c</b>	-845.364747	-9.0	147.7	31.5	-845.471373	-23.2
<b>8c</b>	-845.357653	-4.5	153.0	36.8	-845.468142	-21.2

<sup>a</sup>Relative to **4c**

control, tricyclic isoxazolidine **7a** could be formed through a thermodynamic one. However, the high free energy associated with the retrocyclization of **8a**, 39.2 kcal mol<sup>-1</sup>, makes the cyclization irreversible. These energy results are in complete agreement with the experiment carried out by Holmes et al. to find tricyclic isoxazolidine **8a** as the only product of the domino reaction of bicyclic isoxazolidine **4a** [16].

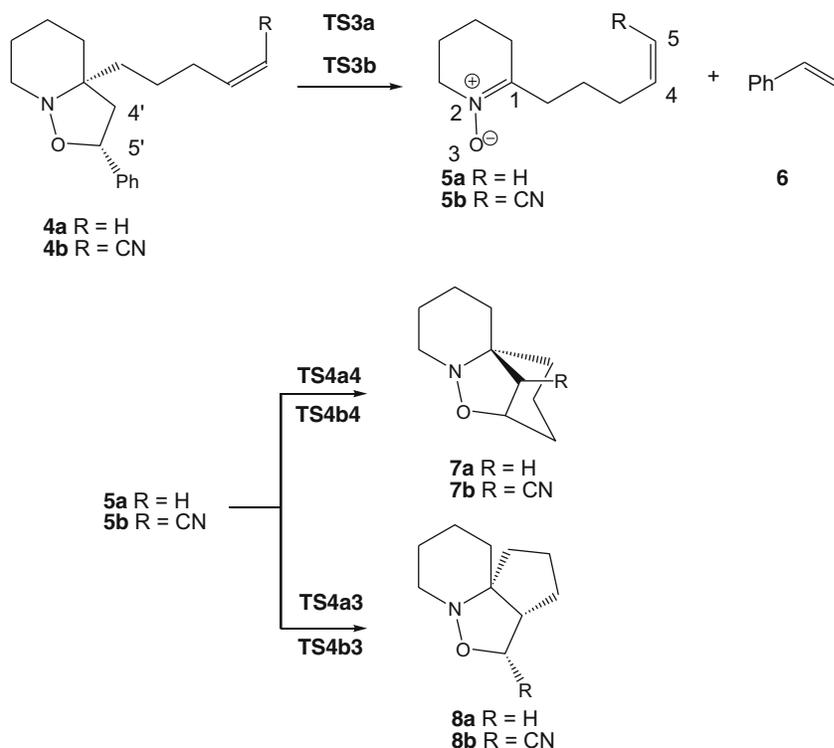
Interestingly, although the cyclization of **5a** is enthalpically 4.3 kcal mol<sup>-1</sup> more unfavorable than the 32CA reaction of cyclic nitron **12** with ethylene **13** due to the strain imposed by the tether, the former is 3.3 kcal mol<sup>-1</sup> more favorable in free energy due to the intramolecular nature of these cyclizations.

For cyclic nitron **5b**, the activation enthalpy associated with the formation of tricyclic isoxazolidines **7b** and **8b**, via **TS4b4** and **TS4b3**, is 15.5 and 16.1 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. The activation enthalpy associated with **TS4b4** is 7.9 kcal mol<sup>-1</sup> higher in energy than that associated with **TS24x** as a consequence of the strain imposed by the tether. The addition of the entropies to the enthalpies increase the activation free energies of **TS4b4** and **TS4b3** to 24.2 and 23.2 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. Formation of tricyclic isoxazolidines **7b** and **8b** is exergonic by 18.8 and 12.4 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively. Just as the cyclization of **5a**, these energy results indicate that while tricyclic isoxazolidine **8b** is formed by kinetic control, tricyclic isoxazolidine **7b** is formed by a thermodynamic one. Interestingly, the free activation energy for the retrocyclization of **8b**, 35.6 kcal mol<sup>-1</sup>, is 3.7 kcal mol<sup>-1</sup> lower in free energy than that for the retrocyclization of **8a**, 39.3 kcal mol<sup>-1</sup>. Consequently, at the reaction temperature formation of **8b** could be reversible with formation of **7b**. These energy results are in agreement with the experiment carried out by Holmes et al. finding tricyclic isoxazolidine **7b** as the major product of the domino reaction of tricyclic isoxazolidine **4b** [16].

The geometries of the TSs associated with the domino reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** are given in Fig. 2. At the TSs associated with the R32CA reactions of **4a** and **4b** the lengths of the O3-C5' and C1-C4' breaking bonds are 2.152 and 2.045 Å at **TS3a**, and 2.136 and 2.057 Å at **TS3b**, respectively. These results, which point to synchronous breaking bond processes, indicate that the presence of the CN group does not have any effect on the first step of these domino reactions.

For the cyclization of nitron **5a**, the lengths of the O3-C5 and C1-C4 forming-bonds are 2.137 and 2.118 Å at **TS4a4**, and 2.019 and 2.163 Å at **TS4a3**, while for the cyclization step of nitron **5b**, the lengths of the O3-C4 and C1-C5 forming bonds, are 1.806 and 2.414 Å at **TS4b4** and 2.104 and 2.045 Å at **TS4b3**. Inclusion of the CN group makes the formation of the two single bonds along the cyclization process more asynchronous.

**Scheme 6** The domino reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b**



The natural charges at the TSs associated with the cyclization reactions were divided in two fragments resulting from the disconnection of the C1'–C2' bond of the tether. The GCT that fluxes from the nitrone framework to the alkene one is 0.01e at **TS4a4**, 0.04e at **TS4a3**, 0.08e at **TS4b3**, and 0.12e at **TS4b4**. These values indicate that only **TS4b4** has a low polar character.

#### Study of the effects of the LA catalysts on the domino R32CA/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidine **4a**

Finally, the effects of the LA  $\text{BF}_3$  catalyst on the domino R32CA/cyclization reaction of bicyclic isoxazolidine **4a** were theoretically studied (see Scheme 7) as a proposition to improve the experimental results. In the R32CA reaction, coordination of the LA  $\text{BF}_3$  to the oxygen atom of bicyclic isoxazolidine **4a** decreases the activation free energy of the reaction from 43.7 (uncatalyzed reaction) to 27.9 kcal mol<sup>-1</sup> (LA catalyzed reaction) as a consequence of the decrease of the activation enthalpy, 15.0 kcal mol<sup>-1</sup>, associated with the effects of the LA catalyst (see Table 3).

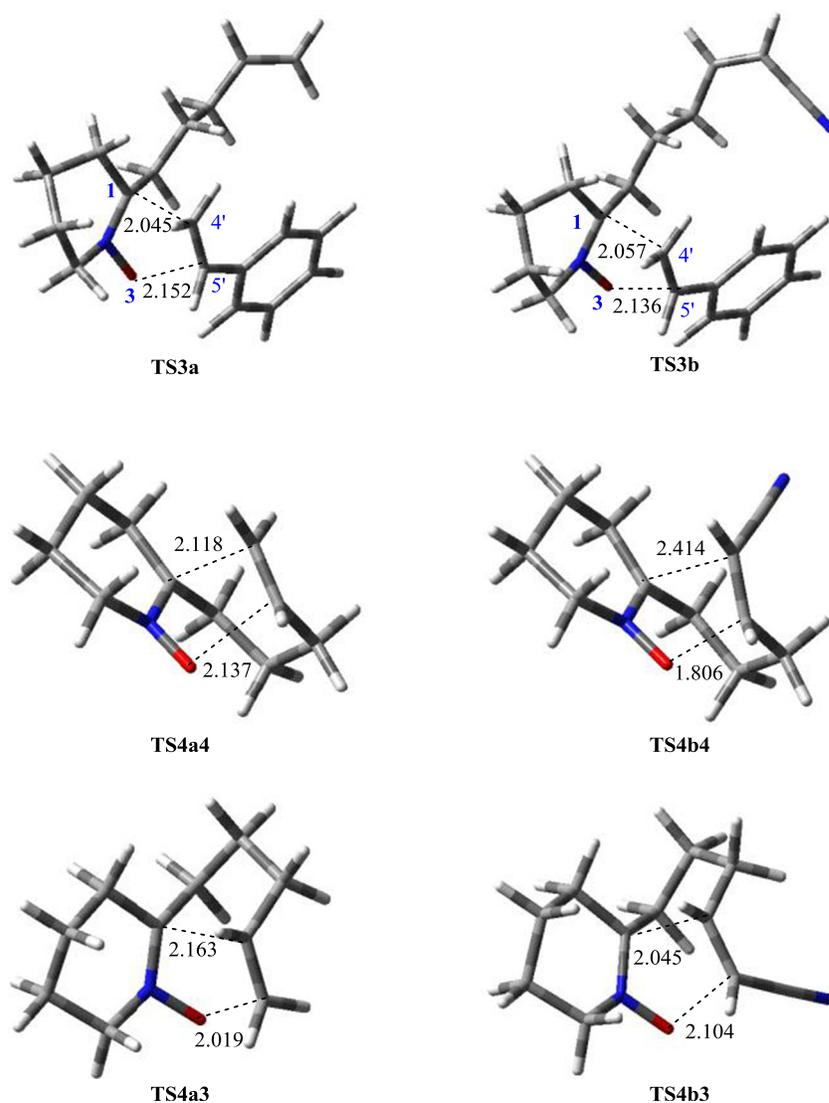
However, for the cyclization reaction, the presence of the  $\text{BF}_3$  catalyst increases the activation free energies from 27.8 (**TS4a4**) to 30.3 (**TS4c4**), and from 23.9 (**TS4a3**) to 31.9 (**TS4c3**), and makes formation of isoxazolidines **7c** exergonic

by 23.2 kcal mol<sup>-1</sup> and formation of isoxazolidines **8c** by 21.2 kcal mol<sup>-1</sup>. Consequently, the use of a LA catalyst does not only decrease the activation free energy in the R32CA reaction, but might also kinetically and thermodynamically favor the formation of [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **7c**. Note that the uncatalyzed domino reactions require high temperatures for the reactions to take place (140–180 °C) [16], due to the high free activation energy associated with the R32CA reaction.

The geometries of the TSs associated with the  $\text{BF}_3$  catalyzed domino reaction of bicyclic isoxazolidine **5a** are given in Fig. 3. At **TS3c**, the lengths of the O3–C5' and C1–C4' breaking-bonds, 2.300 Å and 1.857 Å, indicate that the presence of  $\text{BF}_3$  gives a more asynchronous R32CA reaction. For the cyclization reaction of **5c**, the lengths of the O3–C5 and C1–C4 forming bonds at **TS4c3** are 2.064 Å and 2.046 Å, respectively; these values indicate that the two new single bonds are synchronously formed, while in this case at **TS4c4** the lengths of the two O3–C4 and C1–C5 forming bonds change to 2.292 Å and 1.916 Å, respectively. These data indicate that **TS4c4** is more asynchronous than **TS4c3**.

The natural charges at the TSs associated with the LA catalyzed cyclization reactions were divided in two fragments resulting from the disconnection of the C1'–C2' bond of the tether. The GCT that fluxes from the alkene framework to that of the nitrone is 0.27e at

**Fig. 2** MPWB1K/6-31G\*\* geometries of the TSs involved in domino reactions of isoxazolidines **5a** and **5b**



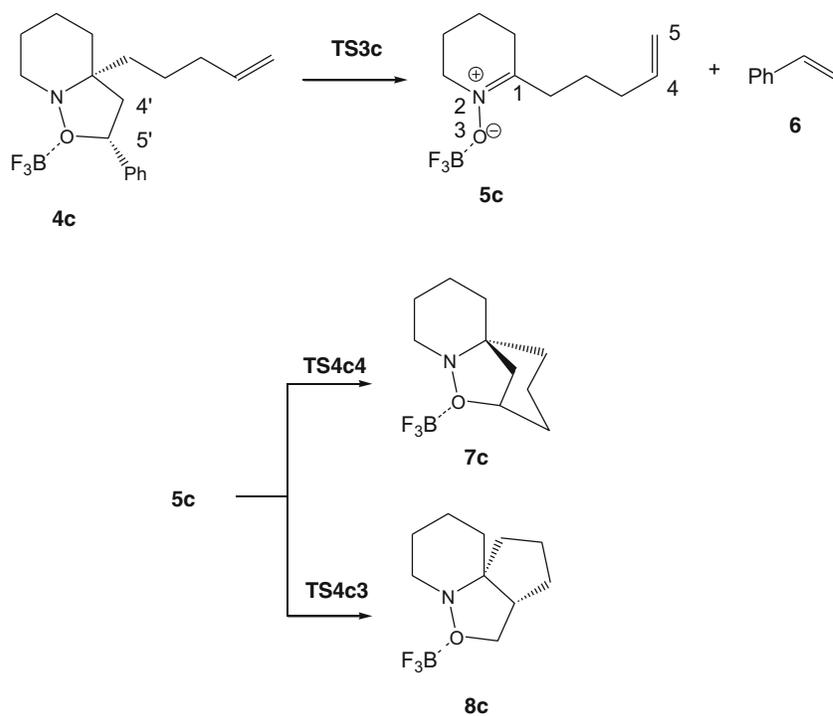
**TS4c4** and 0.15e at **TS4c3**. These results indicate that the proposed LA catalyzed cyclization reactions are more polar than uncatalyzed reactions. In addition, the most favorable **TS4c4** is the most polar one.

## Conclusions

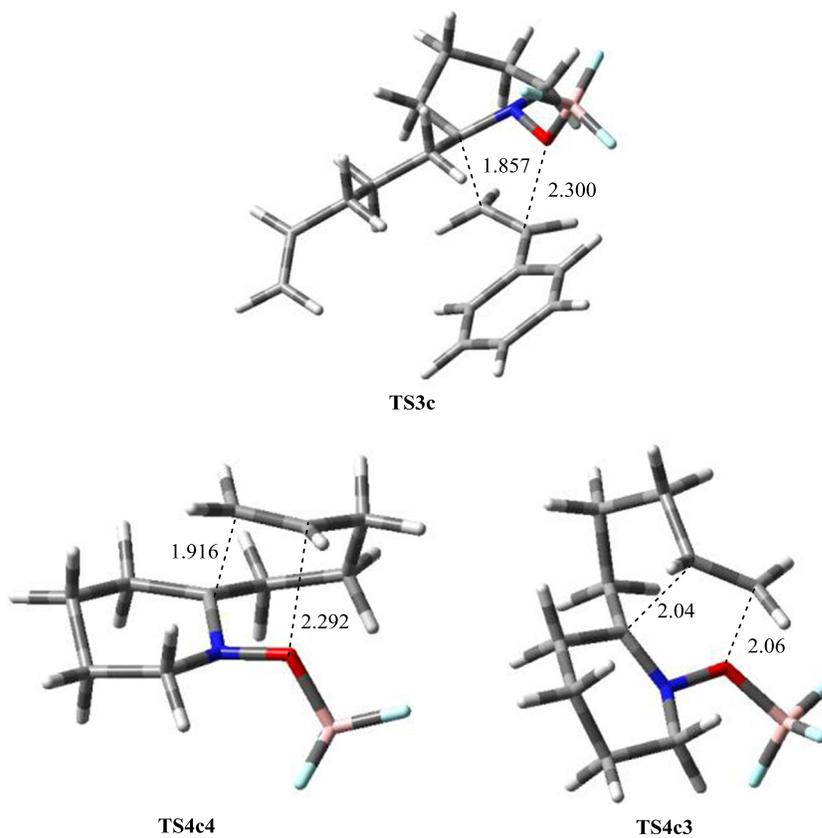
The domino R32CA/cyclization reactions of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** yielding [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7a** and **7b** or [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines **8a** and **8b**, have been studied in toluene using DFT methods at the MPWB1K/6-311G\*\* level. These domino reactions begin with a R32CA reaction of bicyclic isoxazolidines **4a** and **4b** forming the cyclic nitrones **5a** and **5b**, which undergo a subsequent cyclization reaction yielding [6.6.5]-tricyclic isoxazolidines **7a** and **7b** or [6.5.5]-tricyclic isoxazolidines

**8a** and **8b**. The 32CA reactions of cyclic nitron **12** with ethylene **13**, and with (*Z*)-but-2-enitrile **15** were also studied in order to explain the role of the tether in the cyclization step of these domino reactions. This study shows that, unlike in the intermolecular 32CA reaction of cyanoalkene **15**, the CN group present in the cyclization of cyclic nitron **5b** has a low effect on the selectivity due to the strain imposed by the tether. Consequently, while the major product of the domino reaction of bicyclic nitron **4a** is formed through kinetic control of the reaction, the major product of the domino reaction of bicyclic nitron **4b** could be obtained through the thermodynamic control of the cyclization reaction, in clear agreement with the experimental outcomes. Finally, the present study suggests that the presence of the LA catalyst in the domino reaction of bicyclic isoxazolidine **4a** might kinetically favor the formation of [6.6.5]-tricyclic isoxazolidine **8**.

**Scheme 7** Proposed LA BF<sub>3</sub> catalyzed domino R32CA/ cyclization reaction of bicyclic isoxazolidine **4a**



**Fig. 3** MPWB1K/6-31G\*\* geometries of the TSs involved in the LA promoted domino reaction of bicyclic isoxazolidine **5a**



## References

1. Witkop B (1971) New directions in the chemistry of natural products: the organic chemist as a pathfinder for biochemistry and medicine. *Experientia* 27(10):1121–1138. doi:10.1007/BF02286882
2. Daly JW, Karle I, Myers CW, Tokuyama T, Waters JA, Witkop B (1971) Histrionicotoxins: roentgen-ray analysis of the novel allenic and acetylenic spiroalkaloids isolated from a Colombian frog, *Dendrobates histrionicus*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 68(8):1870–1875. doi:10.1073/pnas.68.8.1870
3. Sinclair A, Stockman RA (2007) Thirty-five years of synthetic studies directed towards the histrionicotoxin family of alkaloids. *Nat Prod Rep* 24(2):298–326. doi:10.1039/B604203C
4. Coote SC, Moore SP, O'Brien P, Whitwood AC, Gilday J (2008) Organolithium-mediated conversion of beta-alkoxy aziridines into allylic sulfonamides: effect of the N-sulfonyl group and a formal synthesis of (+/-)-perhydrohistrionicotoxin. *J Org Chem* 73(19):7852–7855. doi:10.1021/jo801586h
5. Deyne A, Poirier JM, Duhamel P (2008) A short formal synthesis of (+/-)-perhydrohistrionicotoxin. *Synlett* 2:260–262. doi:10.1055/s-2007-1000877
6. Macdonald JM, Horsley HT, Ryan JH, Saubern S, Holmes AB (2008) Total synthesis of (-)-histrionicotoxin 285A and (-)-perhydrohistrionicotoxin. *Org Lett* 10(19):4227–4229. doi:10.1021/O1801604z
7. Brasholz M, Johnson BA, Macdonald JM, Polyzos A, Tsanaktisidis J, Saubern S, Holmes AB, Ryan JH (2010) Flow synthesis of tricyclic spiro piperidines as building blocks for the histrionicotoxin family of alkaloids. *Tetrahedron* 66(33):6445–6449. doi:10.1016/j.tet.2010.04.092
8. Brasholz M, Macdonald JM, Saubern S, Ryan JH, Holmes AB (2010) A Gram-Scale batch and flow total synthesis of perhydrohistrionicotoxin. *Chem Eur J* 16(37):11471–11480. doi:10.1002/chem.201001435
9. Wilson MS, Padwa A (2008) A stereoselective approach to the azaspiro[5.5]undecane ring system using a conjugate addition/dipolar cycloaddition cascade: application to the total synthesis of (+/-)-2,7,8-epi-perhydrohistrionicotoxin. *J Org Chem* 73(24):9601–9609. doi:10.1021/jo801295e
10. Adachi Y, Kamei N, Yokoshima S, Fukuyama T (2011) Total synthesis of (-)-histrionicotoxin. *Org Lett* 13(16):4446–4449. doi:10.1021/ol2018032
11. Kotera M (1989) The histrionicotoxins—synthesis of 1-azaspiro[5.5]undecane ring-system. *Bull Soc Chim France* 3:370–397
12. Tufariello JJ, Trybulski EJ (1974) A synthetic approach to the skeleton of histrionicotoxin. *J Org Chem* 39(23):3378–3384. doi:10.1021/jo00937a016
13. Gossinger E, Imhof R, Wehrli H (1975) Experimental models in histrionicotoxin series—synthesis of (+/-)-cis-1-Azaspiro[5.5]undecan-8-ols. *Helv Chim Acta* 58(1):96–103. doi:10.1002/hlca.19750580112
14. Parsons PJ, Angell R, Naylor A, Tyrell E (1993) A novel-approach to the histrionicotoxin framework. *J Chem Soc Chem Commun* 4:366–367. doi:10.1039/C39930000366
15. Davison EC, Fox ME, Holmes AB, Roughley SD, Smith CJ, Williams GRM, Davies JE, Raithby PR, Adams JP, Forbes IT, Press NJ, Thompson MJ (2002) Nitron dipolar cycloaddition routes to piperidines and indolizidines. Part 9. Formal synthesis of (-)-pinidine and total synthesis of (+)-histrionicotoxin, (-)-histrionicotoxin and (-)-histrionicotoxin 235A. *J Chem Soc Perkin Trans 1*(12):1494–1514. doi:10.1039/B200328g
16. Hodges AJ, Adams JP, Bond AD, Holmes AB, Press NJ, Roughley SD, Ryan JH, Saubern S, Smith CJ, Turnbull MD, Newton AF (2012) Intramolecular nitron dipolar cycloadditions: control of regioselectivity and synthesis of naturally-occurring spirocyclic alkaloids. *Org Biomol Chem* 10(45):8963–8974. doi:10.1039/C2ob26333e
17. Krenske EH, Agopcan S, Ayiyente V, Houk KN, Johnson BA, Holmes AB (2012) Cautation in a cascade: the origins of selectivities in intramolecular nitron cycloadditions. *J Am Chem Soc* 134(29):12010–12015. doi:10.1021/Ja300002k
18. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37(2):785. doi:10.1103/PhysRevB.37.785
19. Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98(7):5648–5652. doi:10.1063/1.464913
20. Check CE, Gilbert TM (2005) Progressive systematic underestimation of reaction energies by the B3LYP model as the number of CC bonds increases: why organic chemists should use multiple DFT models for calculations involving polycarbon hydrocarbons. *J Org Chem* 70(24):9828–9834. doi:10.1021/jo051545k
21. Jones GO, Guner VA, Houk K (2006) Diels-Alder reactions of cyclopentadiene and 9, 10-dimethylanthracene with cyanoalkenes: the performance of density functional theory and Hartree-Fock calculations for the prediction of substituent effects. *J Phys Chem A* 110(4):1216–1224. doi:10.1021/jp052055z
22. Griffith GA, Hillier IH, Moralee AC, Percy JM, Roig R, Vincent MA (2006) Interplay of structure and reactivity in a most unusual furan Diels-Alder reaction. *J Am Chem Soc* 128(40):13130–13141. doi:10.1021/ja061458p
23. Lynch BJ, Fast PL, Harris M, Truhlar DG (2000) Adiabatic connection for kinetics. *J Phys Chem A* 104(21):4811–4815. doi:10.1021/jp000497z
24. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PR, Pople JA (1986) *Ab initio molecular orbital theory*, vol 33. Wiley, New York
25. Schlegel HB (1995) Geometry optimization on potential energy surfaces. *Mod Electron Struct Theory* 2:459–500
26. Schlegel HB (1982) Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J Comput Chem* 3(2):214–218. doi:10.1002/jcc.540030212
27. Fukui K (1970) Formulation of the reaction coordinate. *J Phys Chem* 74(23):4161–4163. doi:10.1021/j100717a029
28. Gonzalez C, Schlegel HB (1990) Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *J Phys Chem* 94(14):5523–5527. doi:10.1021/j100377a021
29. Gonzalez C, Schlegel HB (1991) Improved algorithms for reaction path following: higher-order implicit algorithms. *J Chem Phys* 95(8):5853–5860. doi:10.1063/1.461606
30. Tomasi J, Persico M (1994) Molecular-interactions in solution—an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem Rev* 94(7):2027–2094. doi:10.1021/Cr00031a013
31. Simkin B, Shekhet II (1995) *Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach*. Ellis Horwood, London
32. Mennucci B, Cancès E, Tomasi J (1997) Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications. *J Phys Chem B* 101(49):10506–10517. doi:10.1021/Jp971959k
33. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) *Ab initio* study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem Phys Lett* 255(4–6):327–335. doi:10.1016/0009-2614(96)00349-1
34. Barone V, Cossi M, Tomasi J (1998) Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model. *J Comput Chem* 19(4):404–417. doi:10.1002/(SICI)1096-987x(199803)19:4<404::Aid-JCC3>3.0.Co;2-W

35. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985) Natural-population analysis. *J Chem Phys* 83(2):735–746. doi:[10.1063/1.449486](https://doi.org/10.1063/1.449486)
36. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev* 88(6):899–926. doi:[10.1021/Cr00088a005](https://doi.org/10.1021/Cr00088a005)
37. Frisch M, Trucks G, Schlegel HB, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson G et al. (2009) Gaussian 09, revision A. 02. Gaussian Inc, Wallingford
38. Parr RG, Szentpály LV, Liu S (1999) Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 121(9):1922–1924. doi:[10.1021/ja983494x](https://doi.org/10.1021/ja983494x)

# Understanding the role of the trifluoromethyl group in reactivity and regioselectivity in [3+2] cycloaddition reactions of enol acetates with nitrones. A DFT study

Hatem Layeb<sup>1</sup> · Abdelmalek Khorief Nacereddine<sup>1</sup> · Abdelhafid Djerourou<sup>1</sup> · Mar Ríos-Gutiérrez<sup>2</sup> · Luis R. Domingo<sup>2</sup>

Received: 16 December 2014 / Accepted: 16 March 2015 / Published online: 8 April 2015  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

**Abstract** The mechanism of the [3+2] cycloaddition (32CA) reaction of C-phenyl-N-methylnitrone with ethyl trifluoroacetoacetate has been theoretically studied at the MPWB1K/6-311G(d,p) level. This 32CA reaction, in which the enol form of the  $\beta$ -keto ester participates as the ethylene component, takes place with complete *ortho* regioselectivity and *exo* stereoselectivity. The presence of the CF<sub>3</sub> group in the  $\beta$ -position in the enol acetate accelerates the 32CA reaction, but it does not modify the regioselectivity, which is controlled by the presence of the ester group. While *ortho* regioselectivity is reproduced by the MPWB1K calculations, the *endo* selectivity is not. The inclusion of solvent effects slightly decreases the reactivity but does not modify the gas phase selectivities. Analysis of the DFT global reactivity indices and the Parr functions in reagents provide a rationalization for the participation of ethyl trifluoroacetoacetate and the regioselectivity in this *zw-type* 32CA reaction.

**Keywords** [3+2] cycloaddition reaction · DFT calculations · DFT reactivity indices · Enol acetates · Nitrones · Regioselectivity · Solvent effects · Trifluoromethyl group

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00894-015-2658-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Luis R. Domingo  
domingo@utopia.uv.es

<sup>1</sup> Synthesis and Biocatalysis Organic Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar University, Annaba, PB 12, 23000 Annaba, Algeria

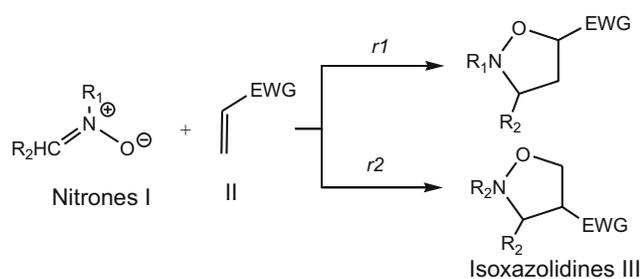
<sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

## Introduction

The [3+2] cycloaddition (32CA) reaction of nitrones **I** with alkenes **II** is an interesting method for the synthesis of isoxazolidines rings **III** (see Scheme 1) [1, 2]. Isoxazolidines are important precursors for the synthesis of a large number of biological active molecules, with a diversity of applications, mainly as antiviral agents [3].

Unlike Diels-Alder (DA) reactions, which can be classified as non-polar DA (N-DA) reactions with high activation energies, and polar DA (P-DA) reactions with low activation energies [4], 32CA reactions lack a clear systematization of their reactivity based on the nucleophilic/electrophilic behavior of the reagents. Recently, a series of 32CA reactions of 12 three-atom-components (TACs) **1–4** with ethylene **5** and acetylene **6** were studied in order to find a structure/reactivity relationship (see Scheme 2) [5]. A good correlation between the *pseudodiradical* character, the hardness  $\eta$ , and the nucleophilicity  $N$  index of the TAC with the feasibility of these non-polar reactions was established. This study allowed establishing a useful classification of 32CA reactions into *pseudodiradical-type* (*pr-type*) reactions involving TACs with a high *pseudodiradical* character, which take place easily through an earlier TS with non-polar character, and *zwitterionic-type* (*zw-type*) reactions involving TACs with a high zwitterionic character, characterized by favorable nucleophilic/electrophilic interactions, taking place through polar TSs [5].

In order to verify this hypothesis, a series of the most common TACs used in organic synthesis [6] showing low reactivity in 32CA reactions toward ethylene **5** were recently explored to determine if the electronic activation of both TACs and ethylene derivatives might favor the 32CA reactions via a polar *zw-type* mechanism [7]. To this end, a series of seven non-substituted TACs having a zwitterionic structure, nitrile ylide **7**, nitrile imine **8**, nitrile oxide **9**, diazoalkane **10**, azide

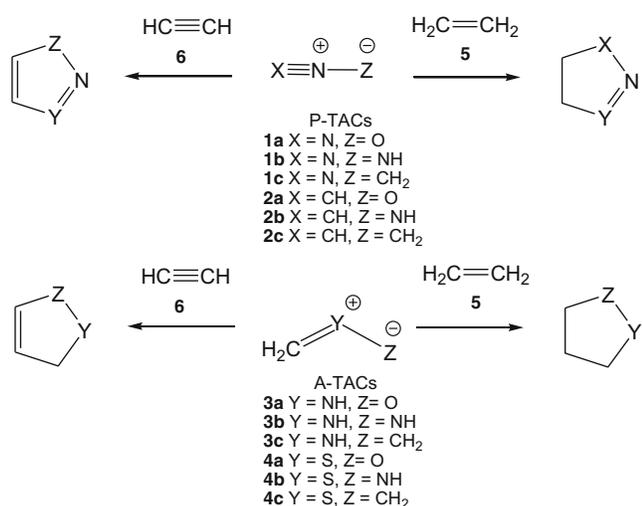


**Scheme 1** 32CA reactions of nitrones

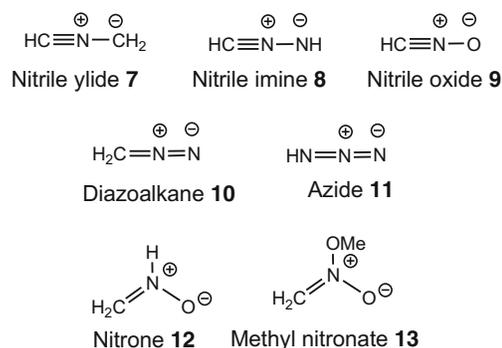
11, nitrone 12, and methyl nitronate 13, were studied analyzing their electrophilic/nucleophilic behavior (see Scheme 3).

The general characteristic of this series of TACs is their high nucleophilic and low electrophilic behavior. Thus, the simplest nitrone 12 has an electrophilicity index  $\omega = 1.06$  eV, being classified as a moderate electrophile, and a nucleophilic index  $N = 2.92$  eV, being on the borderline of strong nucleophiles. Computed activation energies indicated that non-substituted TACs react quickly toward 1,1-dicyanoethylene 14, showing their ability to react toward electrophilic ethylenes. Interestingly, the most favorable regioisomeric TS associated with the 32CA of nitrone 12 with 1,1-dicyanoethylene 14 is 1.0 kcal mol<sup>-1</sup> below that of the separated reagents. This reaction takes place with a high global electron density transfer (GEDT), 0.26e, in clear agreement with a *zw*-type 32CA reaction [7]. Note that the non-polar 32CA reaction between nitrone 12 and ethylene 5 presents an activation energy of 13.1 kcal mol<sup>-1</sup> and a GEDT of 0.01 eV.

The insertion of fluorine atoms into the isoxazolidine structure has been the objective of many scientists because of its active biological properties [8–11]. Sobhi et al. [12] studied the 32CA reaction of nitrone 15 with 3,3,3-trifluoro-1-nitropropene 16, and 3,3,3-trifluoro-2-nitropropene 17, respectively (see Scheme 4). These reactions take place with a complete *meta* regioselectivity and with a large *endo* stereoselectivity. Interestingly, unlike other



**Scheme 2** 32CA reactions of TACs 1–4 with ethylene 5 and acetylene 6



**Scheme 3** TACs used in organic synthesis [6]

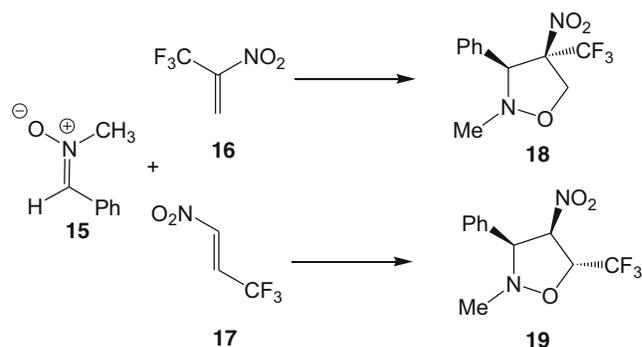
electron-withdrawing groups (EWGs), the presence of the trifluoromethyl (CF<sub>3</sub>) group accelerates the reaction but does not affect the regioselectivity.

Bonnet-Delpon studied experimentally the 32CA reaction between nitrone 20 and ethyl trifluoroacetoacetate (ETFAA) 21 [13]. ETFAA 21 is found in 80 % in its enol form 22 [14] with a *Z* configuration. Consequently, the 32CA reaction of nitrone 20 with ETFAA 21 takes place through enol acetate 22 acting as the ethylenic component (see Scheme 5). This reaction leads to isoxazolidine 25 with complete regio- and stereoselectivity; however, when nitrone 20 was treated with ethyl acetoacetate (EAA) 23, the reaction did not take place.

The aim of this work was to investigate theoretically the participation of enol acetates in the *zw*-type 32CA reactions of nitrones. To this end, the 32CA reaction of nitrone 20 and enol acetate 22, experimentally studied by Bonnet-Delpon [13], was investigated using density functional theory (DFT) methods at the MPWB1K/6-311G(d,p) level (see Scheme 6). In order to explain the role of the EWG CF<sub>3</sub> in the *zw*-type 32CA reaction of enol acetate 22, the non-polar 32CA reaction of nitrone 20 with ethyl enolate 24 was also investigated.

## Computational methods

DFT computations were carried out using the MPWB1K [15] hybrid meta functional, together with the 6-311G(d,p) basis



**Scheme 4** 32CA reactions of nitrone 15 with 3,3,3-trifluoro-nitropropenes 16 and 17



regioisomeric possibilities are named *ortho* and *meta* (see Scheme 6). Relative energies of TSs and CAs in gas phase and in solvent (toluene), are displayed in Table 1; total energies are given in Table S1 in ESI.

The gas phase activation energies associated with the 32CA reaction of nitron **20** with enol acetate **22** are 13.7 (**TS1-on**), 11.6 (**TS1-ox**), 20.9 (**TS1-mn**), and 21.5 (**TS1-mx**) kcal mol<sup>-1</sup>, the reaction being exothermic between -12 and -27 kcal mol<sup>-1</sup>. Formation of **CA1-ox** is kinetically and thermodynamically favored. These energy results indicate that this 32CA reaction is kinetically completely regioselective as the most favorable *ortho* **TS1-ox** is 9.3 kcal mol<sup>-1</sup> below that of the *meta* **TS1-mn**, and displays an *exo* stereoselectivity as the most favorable *exo* **TS1-ox** is 2.1 kcal mol<sup>-1</sup> below that of the *endo* **TS1-on**. The strong exothermic character of the reaction makes the formation of **CA1-ox** and **CA1-on** irreversible, consequently, these CAs could be formed by kinetic control.

When solvent effects of toluene are considered, activation energies increase between 0.6 and 1.5 kcal mol<sup>-1</sup>. A similar trend is observed in the reaction energies (see Table 1). This behavior is a consequence of a better solvation of reagents than TSs and CAs [35]. In spite of this, the regio- and stereoselectivity found in the gas phase remain unchanged.

While MPWB1K/6-311G(d,p) calculations account for the total regioselectivity found experimentally, they fail to predict the *endo* selectivity. *Endo* selectivity in polar Diels-Alder reactions is the result of favorable electronic interactions at the zwitterionic TSs [36]. However, this 32CA reaction presents low polar character (see later) and, consequently, these electronic interactions can not stabilize *endo* **TS1-on**. Since *endo* stereoselectivity in 32CA reactions can be the result of weak interactions at the TSs, **TS1-on**, and **TS1-ox** were further optimized using the M062X [37] and  $\omega$ B97X-D [38] functionals, which also include long-range and dispersion corrected methods. The energy results are given in Table S2 in ESI. M062X/6-311G(d,p) and  $\omega$ B97X-D/6-311G(d,p) calculations in toluene provide a similar *exo* selectivity than that found at the MPWB1K/6-311G(d,p) level since **TS1-ox** is 3.0 (M062X) and 2.3 ( $\omega$ B97X-D) kcal mol<sup>-1</sup> below than **TS1-on**.

**Table 1** MPWB1K/6-311G(d,p) relative<sup>[a]</sup> energies, in kcal mol<sup>-1</sup>, of the stationary points involved in the 32CA reaction between nitron **20** and enol acetate **22**

	Gas phase	Toluene
<b>TS1-on</b>	13.7	14.3
<b>TS1-ox</b>	11.6	12.2
<b>TS1-mn</b>	20.9	22.3
<b>TS1-mx</b>	21.5	22.8
<b>CA1-on</b>	-25.3	-23.7
<b>CA1-ox</b>	-27.2	-25.8
<b>CA1-mn</b>	-12.4	-11.2
<b>CA1-mx</b>	-16.9	-15.9

[a] relative to nitron **20**+enol acetate **22**

Finally, MP2/6-311G(d,p) calculations [16] supported the DFT ones. Consequently, all functionals herein used supply an *exo* stereoselectivity.

In order to analyze the role of diffuse functions in the study of *zw-type* 32CA reactions, the gas phase stationary points involved in the reaction between nitron **20** and enol acetate **22** were optimized at the MPWB1K/6-311+G(d,p) level. Total and relative energies are given in Table S3 in ESI. Inclusion of diffuse functions at the 6-311+G(d,p) level does not produce substantial changes in gas phase geometries and in relative energies. With the inclusion of diffuse functions, relative energies of both TSs and CAs increase by ca. 2 kcal mol<sup>-1</sup> as a consequence of a larger stabilization of nitron **20**; the *ortho* regio- and *exo* stereoselectivities of this 32CA reaction are not modified. Note that this trend is similar to that found with the inclusion of solvent effects at the (PCM) MPWB1K/6-311G(d,p) level.

Inclusion of the thermal corrections to the electronic energies increases the activation enthalpies between 0.3 and 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> (see Table 2). Enthalpies, entropies, and Gibbs free energies are given in Table S4 in ESI. A similar effect is observed in the reaction enthalpies, the regio- and stereoselectivity remain unchanged. Adding the entropies to the enthalpies increases the activation Gibbs free energies to 34.4 (**TS1on**), 33.5 (**TS1ox**), 43.6 (**TS1mn**) and 43.5 (**TS1mx**) kcal mol<sup>-1</sup> as a consequence of the bimolecular nature of the cycloaddition. Consequently, the reaction remains completely *ortho* regioselective and slightly *exo* stereoselective. The reaction Gibbs free energies are -1.1 (**CA1-on**), -3.6 (**CA1-ox**), 13.3 (**CA1mn**), and 6.6 (**CA1mx**) kcal mol<sup>-1</sup>. Consequently, formation of the *meta* CAs is kinetically and thermodynamically unfavorable.

Thermodynamic calculations in toluene indicate that formation of the *ortho/exo* **CA1-ox**, via **TS1-ox**, is kinetically and thermodynamically the most favorable one. Consequently, while the MPWB1K/6-311G(d,p) level reproduces the *ortho* regioselectivity well, it fails to describe the *endo* selectivity experimentally observed.

The geometries of the TSs involved in the 32CA reaction of nitron **20** with enol acetate **22** are given in Fig. 1. At the

**Table 2** MPWB1K/6-311G(d,p) relative<sup>[a]</sup> enthalpies ( $\Delta H$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), entropies ( $\Delta S$ , in cal mol<sup>-1</sup> K) and Gibbs free energies ( $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 384.15 K and 1 atm in toluene, of the stationary points involved in the 32CA reaction between nitron **20** and enol acetate **22**

	$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta G$
<b>TS1-on</b>	14.8	-50.9	34.4
<b>TS1-ox</b>	12.5	-54.7	33.5
<b>TS1-mn</b>	22.7	-54.4	43.6
<b>TS1-mx</b>	23.3	-52.5	43.5
<b>CA1-on</b>	-21.2	-52.4	-1.1
<b>CA1-ox</b>	-23.7	-52.5	-3.6
<b>CA1-mn</b>	-9.4	-59.3	13.3
<b>CA1-mx</b>	-13.6	-52.5	6.6

[a] relative to nitron **20**+enol acetate **22**

*ortho* TSs, the lengths of the O1-C5 and C3-C4 forming bonds are 1.769 and 2.364 Å at **TS1-on** and 1.797 and 2.346 Å at **TS1-ox**, respectively, while at the *meta* TSs the lengths of the O1-C4 and C3-C5 forming bonds are 2.093 and 1.959 Å at **TS1-mn** and 1.979 and 2.075 Å at **TS1-mx**, respectively. These lengths indicate that the TSs involved in the most favorable *ortho* channels are more asynchronous than those involved in the *meta* ones. At the most favorable *ortho* TSs, the C1-O5 single bond formation is clearly more advanced than the C3-C4 one. **TS1-on** and **TS1-ox** are associated with the approach of the most nucleophilic center of nitron **20**, the O1 oxygen, toward the most electrophilic center of enol acetate **22** (see later).

Inclusion of solvent effects in the geometry optimization does not produce appreciable changes in gas phase geometries (see Fig. 1). Finally, inclusion of diffuse functions at the 6-311+G(d,p) level neither produces significant geometrical changes (see Fig. S1 in ESI); while the C-O lengths are slightly shortened, the C-C lengths are slightly lengthened. Consequently, neither significant changes in energies nor in geometries are observed with the inclusion of diffuse functions in the study of these *zw-type* 32CA reactions [17–19].

Finally, a top view of **TS1-on** and **TS1-ox** geometries shows that while at **TS1-ox** both carboxylate and CF<sub>3</sub> groups of the enolate are located over the nitron structure, *in* mode, at **TS1-on** they are *out* (see Fig. S2 in ESI). The *in* rearrangement present in **TS1-ox** can justify the *exo* selectivity found by using the different functionals. Consequently, analysis of the energies and geometries can not account for the *endo* selectivity experimentally observed.

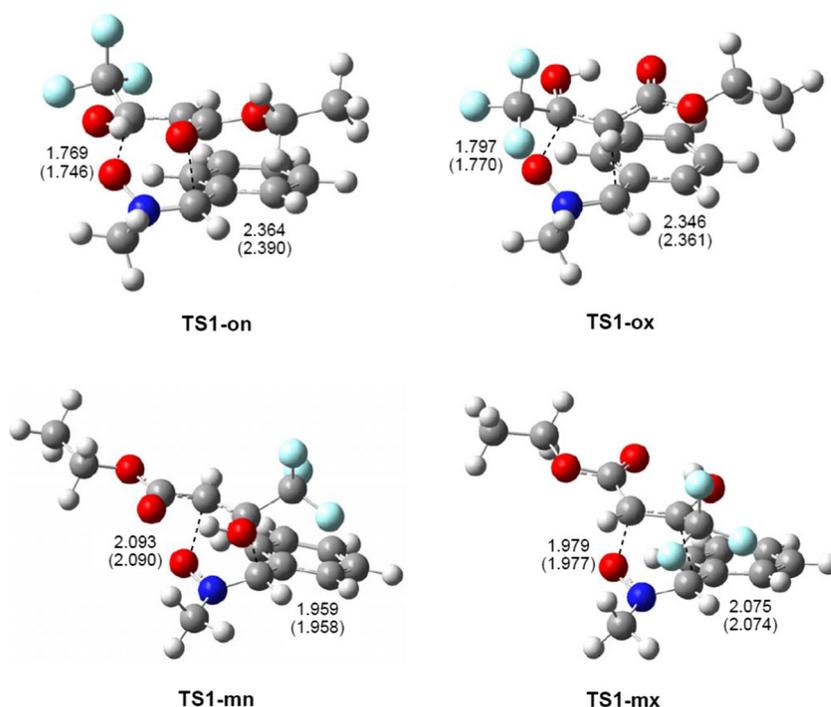
The electronic nature of these 32CA reactions was evaluated by analyzing the GEDT at the TSs of this 32CA reaction. In gas phase, the GEDT at the TSs, which flux from nitron **20** to enol acetate **22**, is 0.14e at **TS1-on**, 0.11e at **TS1-ox**, 0.11e at **TS1-mn**, and 0.05e at **TS1-mx**. These low values suggest a low polar character of these 32CA reactions, but justify the acceleration of the 32CA reaction. Note that the GEDT in the non-polar 32CA reaction between the simplest nitron **12** and ethylene **5** is 0.01e [7].

### Study of the 32CA reactions of nitron **20** with enol acetate **24**

Similar to the 32CA reaction of nitron **20** with enol acetate **22**, the 32CA reaction of nitron **20** with enol acetate **24** can take place along four reactive channels (see Scheme 6). The four competitive channels were studied. Relative enthalpies of reactants, TSs and CAs, in gas phase and in solvent (toluene), are displayed in Table 3; total energies are given in Table S5 in ESI.

The gas phase activation energies associated with the 32CA reaction of nitron **20** with enol acetate **24** are 18.5 (**TS2-on**), 18.7 (**TS2-ox**), 27.8 (**TS2-mn**), and 32.2 (**TS2-mx**) kcal mol<sup>-1</sup>, the reaction being exothermic between -10 and -22 kcal mol<sup>-1</sup>. The activation energy associated with the most favorable *ortho/endo* reactive channel is more unfavorable than that associated with the non-polar 32CA between the simplest nitron **12** and ethylene **5**, 13.1 kcal mol<sup>-1</sup> [7]. These energy results indicate that this 32CA reaction is kinetically completely regioselective as the most favorable *ortho* **TS2-on** is 9.3 kcal mol<sup>-1</sup> below that of the *meta* **TS2-mn**, and displays

**Fig. 1** Geometries of the TSs involved in the 32CA reactions of nitron **20** with enol acetate **22**. Geometries in toluene are given in parentheses. Distances are given in Angstroms



**Table 3** MPWB1K/6-311G(d,p) relative<sup>[a]</sup> energies, in kcal mol<sup>-1</sup>, of the stationary points involved in the 32CA reaction between nitrone **20** and enol acetate **24**

	Gas phase	Toluene
<b>TS2-on</b>	18.5	19.9
<b>TS2-ox</b>	18.7	19.6
<b>TS2-mn</b>	27.8	29.5
<b>TS2-mx</b>	32.2	33.3
<b>CA2-on</b>	-21.9	-20.3
<b>CA2-ox</b>	-21.0	-19.5
<b>CA2-mn</b>	-10.9	-9.6
<b>CA2-mx</b>	-10.4	-8.8

[a] relative to nitrone **20**+enol acetate **24**

a poor *endo* stereoselectivity as the most favorable *endo* **TS2-on** is only 0.2 kcal mol<sup>-1</sup> below that of the *exo* **TS2-ox**.

Similar to the 32CA reaction of nitrone **20** with enol acetate **22**, inclusion of the solvent effects of toluene increases the activation energies between 0.9 and 1.7 kcal mol<sup>-1</sup>, but does not modify the regioselectivity. In toluene, the 32CA becomes slightly *exo* stereoselective.

Including the thermal corrections to the electronic energies increases the activation enthalpies between 0.3 and 0.6 kcal mol<sup>-1</sup> (see Table 4). Enthalpies, entropies, and Gibbs free energies are given in Table S6 in ESI. A similar effect is observed in the reaction enthalpies; the regio- and stereoselectivity remain unchanged. Adding the entropies to the enthalpies increases the activation Gibbs free energies to 38.6 (**TS2-on**), 38.9 (**TS2-ox**), 48.6 (**TS2-mn**), and 52.5 (**TS2-mx**) kcal mol<sup>-1</sup>. Consequently, the reaction remains completely *ortho* regioselective and slightly *endo* stereoselective. Formation of the corresponding CAs is endergonic between 1.5 to 13.6 kcal mol<sup>-1</sup>, the formation of the *ortho* CAs being kinetically and thermodynamically more favorable than the *meta* ones.

The activation enthalpy associated with the most favorable *ortho/exo* reactive channel of the 32CA reaction between nitrone **20** and enol acetate **24** (19.9 (**TS2-ox**)) is 7.4 kcal mol<sup>-1</sup> higher in energy than that associated with the most favorable *ortho/exo* reactive channel of the 32CA reaction

**Table 4** MPWB1K/6-311G(d,p) relative<sup>[a]</sup> enthalpies ( $\Delta H$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), entropies ( $\Delta S$ , in cal mol<sup>-1</sup> K), and Gibbs free energies ( $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 384.15 K and 1 atm in toluene, of the stationary points involved in the 32CA reaction between nitrone **20** and enol acetate **24**

	$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta G$
<b>TS2-on</b>	20.5	-47.3	38.6
<b>TS2-ox</b>	19.9	-49.5	38.9
<b>TS2-mn</b>	29.9	-48.8	48.6
<b>TS2-mx</b>	33.7	-48.7	52.5
<b>CA2-on</b>	-17.8	-50.3	1.5
<b>CA2-ox</b>	-17.0	-52.4	3.1
<b>CA2-mn</b>	-7.2	-49.9	12.0
<b>CA2-mx</b>	-6.2	-51.6	13.6

[a] relative to nitrone **20**+enol acetate **24**

between nitrone **20** and enol acetate **22** (12.5 (**TS1-ox**)). This large energy difference accounts for the activating role of the CF<sub>3</sub> group present in enol acetate **22**, as well as the unfeasibility of the 32CA reaction between nitrone **20** and enol acetate **24**. This acceleration can be related to the increase of the electrophilic character of enol **22** that permits the 32CA reaction to take place through a more polar process (see below) [7].

The geometries of the TSs involved in the 32CA reaction of nitrone **20** with enol acetate **24** are given in Fig. 2. At the *ortho* TSs, the lengths of the O1-C5 and C3-C4 forming bonds are 1.829 and 2.282 Å at **TS2-on** and 1.874 and 2.264 Å at **TS2-ox**, respectively, while at the *meta* TSs the lengths of the O1-C4 and C3-C5 forming bonds are 2.118 and 1.905 Å at **TS2-mn** and 2.023 and 2.040 Å at **TS2-mx**, respectively. These lengths indicate that the TSs involved in the most favorable *ortho* channels are more asynchronous than those involved in the *meta* ones. At the most favorable *ortho* TSs, the C1-O5 single bond formation is clearly more advanced than the C3-C4 one. Inclusion of solvent effects on the geometry optimization does not produce appreciable changes in the geometries (see Fig. 2).

Finally, the electronic nature of this 32CA reaction was evaluated by analyzing the GEDT at the TSs. In gas phase, the GEDT at the TSs is 0.05e at **TS2-on**, 0.02e at **TS2-ox**, 0.05e at **TS2-mn**, and -0.02e at **TS2-mx**. These negligible values suggest a non-polar character of these 32CA reactions.

#### Analysis of the DFT reactivity indices of nitrone **20** and enol acetates **22** and **24**

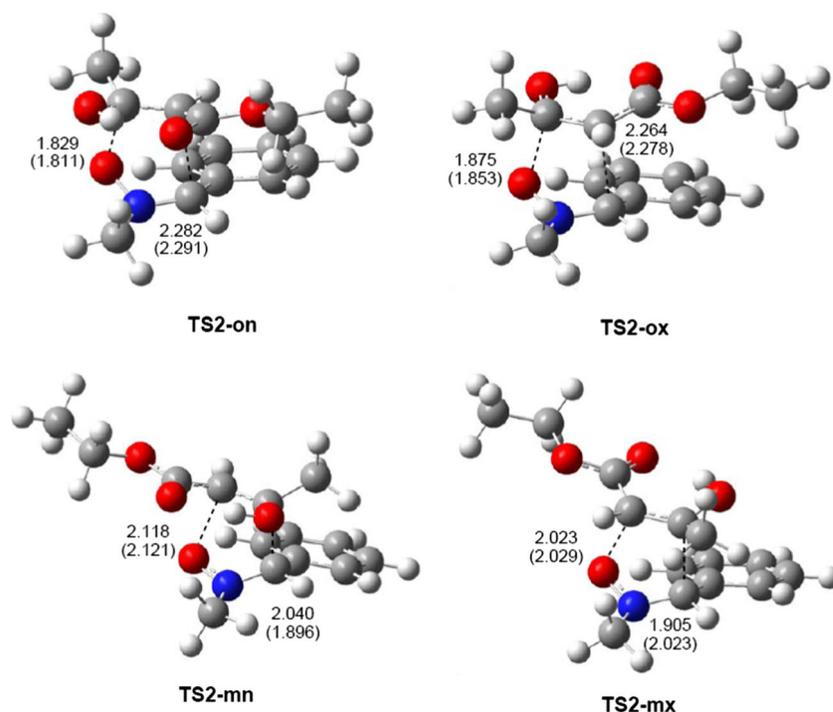
Studies devoted to DA and 32CA reactions have shown that the analysis of the reactivity indices defined within the context of the conceptual DFT [39, 40] is a powerful tool to understand the reactivity in polar cycloadditions. DFT reactivity indices, namely electronic chemical potential,  $\mu$ , hardness,  $\eta$ , electrophilicity,  $\omega$ , and nucleophilicity,  $N$ , indices of nitrone **20** and enol acetates **22** and **24** are given in Table 5.

The electronic chemical potential  $\mu$  of nitrone **20**, -3.61 eV, is higher than that of enol acetate **22**, -4.66 eV, indicating that along a polar reaction the GEDT will flux from nitrone **20** to enol acetate **22**, in agreement with the GEDT computed at the TSs. On the other hand, nitrone **20** and enol acetate **24** present similar electronic chemical potentials, indicating that the corresponding 32CA reaction will have a non-polar character.

Nitrene **20** has an electrophilicity  $\omega$  index of 2.16 eV, being classified as a moderate electrophile, and a nucleophilicity index of 3.76 eV, being classified as a strong nucleophile. Consequently, it is expected that nitrene **20** will participate as a good nucleophile in polar reactions [7].

Enol acetate **24** has an electrophilicity  $\omega$  index of 1.79 eV, being classified as a marginal electrophile, and a

**Fig. 2** MPWB1K/6-311G(d,p) geometries of the TSs involved in the 32CA reactions of nitrone **20** with enol acetate **24**. Geometries in toluene are given in parentheses. Distances are given in Angstroms

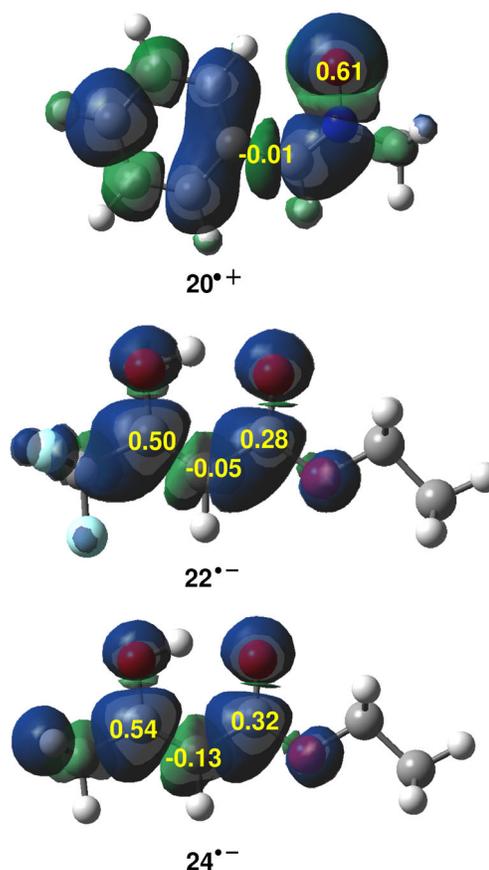


nucleophilicity index of 2.71 eV, being classified as a moderate nucleophile. Inclusion of the EWG  $\text{CF}_3$  group in enol acetate **22** increases its electrophilicity  $\omega$  index to 2.76 eV, and decreases its nucleophilicity index to 1.81 eV, as a consequence of the electron-withdrawing character of the  $\text{CF}_3$  group. Therefore, it is expected that enol acetate **22** could participate as a moderate electrophile when facing good nucleophiles in polar reactions.

Along a polar reaction involving the participation of asymmetric reagents, the most favorable reactive channel is that involving the initial two-center interaction between the most electrophilic center of the electrophile and the most nucleophilic center of the nucleophile [41]. Recently, we have proposed the analysis of the electrophilic and nucleophilic Parr functions, derived from the excess of spin electron density reached via the GEDT process from the nucleophile to the electrophile, as a powerful tool in the study of the local reactivity in polar processes [42]. Accordingly, the electrophilic Parr functions for enol acetates **22** and **24** and the nucleophilic Parr functions for nitrone **20** are analyzed (see Fig. 3).

**Table 5** MPWB1K/6-311G(d,p) electronic chemical potential,  $\mu$ , hardness,  $\eta$ , electrophilicity,  $\omega$ , and nucleophilicity,  $N$ , indices, in eV, of nitrone **20**, and enol acetates **22** and **24**

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
20	-3.61	6.05	2.16	3.76
22	-4.66	7.85	2.76	1.81
24	-3.75	7.86	1.79	2.71



**Fig. 3** MPWB1K/6-311G(d,p) maps of the ASD of the radical cation  $20^{*\cdot+}$  and nucleophilic Parr functions of nitrone **20**, and ASD of the radical anions  $22^{*\cdot-}$  and  $24^{*\cdot-}$  and electrophilic  $P_k^+$  Parr functions of enol acetates **22** and **24**

Analysis of the nucleophilic Parr functions in nitrone **20** indicates that the O1 oxygen atom is the most nucleophilic center of the molecule,  $P^-_{O1} = 0.61$ . Analysis of the electrophilic Parr functions of the enol acetates **22** and **24** indicates that the  $\beta$  conjugated C4 carbon atom is the most electrophilic center of these enol acetates,  $P^+_{C4} = 0.50$  (**22**) and 0.54 (**24**). Consequently, the most favorable nucleophilic/electrophilic two center interaction along an asynchronous single bond formation will take place between the O1 oxygen atom of nitrone **20** and the C4 carbon atom of enol acetates **22** and **24**, in clear agreement with the asynchronicity found at the most favorable *ortho* regioisomeric TSs (see Fig. 1). On the other hand, the  $\alpha$  conjugated C5 carbon atom in enol acetate **22** is slightly deactivated,  $P^+_{C5} = -0.05$ . Consequently, the values of the electrophilic Parr functions at the C4 and C5 carbon atoms of enol acetate **22** account for the complete regioselectivity found in the *zw-type* 32CA reaction of nitrone **20** with enol acetate **22**.

Interestingly, analysis of the global electrophilicity  $\omega$  index and the electrophilic Parr functions in enol acetate **22** indicates that the presence of the EWG  $\text{CF}_3$  group in ETFAA **21** increases the electrophilicity of the corresponding enol acetate notably, but does not modify the regioselectivity of the 32CA reaction.

## Conclusions

The mechanism of the 32CA reactions of C-phenyl-N-methylnitron **20** with the enol acetates of the  $\beta$ -ketoesters ETFAA **21** and EAA **23** has been theoretically studied at the MPWB1K/6-311G(d,p) level. These 32CA reactions take place via a one-step mechanism through asynchronous TSs. Analysis of the relative energies of the TSs involved in the four competitive channels associated with these 32CA reactions indicates that they are completely *ortho* regioselective, and displays a high, ETFAA **21**, and low, EAA **23**, *exo* stereoselectivity. In addition, thermodynamic calculations in toluene indicate that while formation of the *ortho* CAs is slightly exergonic, formation of the most unfavorable *meta* CAs is endergonic.

A comparative analysis of the activation energies involved in the 32CA reactions of nitrone **20** with the two studied enol acetates allows obtaining some appealing conclusions: *i*) the 32CA reaction of nitrone **20** with enol acetate **24** presents a very high activation energy,  $18.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . This unfavorable energy, which is higher than that associated with the non-polar 32CA reaction of the simplest nitrone **12** with ethylene **5**,  $13.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , is a consequence of the high nucleophilic character and low electrophilic character of the two reagents, which do not allow a favorable *zw-type* CA reaction; *ii*) the presence of the EWG  $\text{CF}_3$  group accelerates the 32CA reaction between nitrone **20** and enol acetate **22** since it notably

increases the electrophilic character of enol acetate **22**, enabling a favorable *zw-type* CA reaction; *iii*) despite the fact that the EWG  $\text{CF}_3$  group is located at the  $\beta$ -conjugated position of the enol acetate **22**, it does not modify the regioselectivity of the 32CA reaction, which is controlled by the ester group; and *iv*) the presence of the  $\text{CF}_3$  group in  $\beta$ -ketoester ETFAA **21** increases the *exo* stereoselectivity.

While the experimental *ortho* regioselectivity is reproduced by the MPWB1K/6-311G(d,p) calculations, the *endo* selectivity is not. Further M062X, WB97XD, and MP2 calculations support an *exo* stereoselectivity, which is in agreement with the *in* approach mode of the carboxylate and  $\text{CF}_3$  groups present in enol acetate **22** with respect to the nitron structure.

The inclusion of solvent effects does not substantially modify the reactivity and selectivities found in gas phase. In toluene, the relative energies are slightly increased as a consequence of a better solvation of the reagents than TSs and CAs.

Analysis of the DFT global reactivity indices at the ground state of the reagents accounts for the participation of the nucleophilic nitrone **20** and the electrophilic enol acetate **22** in a *zw-type* 32CA reaction. Analysis of the nucleophilic and the electrophilic Parr functions at the ground state of the reagents correctly predicts the reactivity and regioselectivity of these 32CA reactions. The presence of the EWG  $\text{CF}_3$  group in ETFAA **21** increases the electrophilicity of enol acetate **22** notably, but does not modify the regioselectivity of the 32CA reaction.

**Acknowledgments** L.R.D thanks to Ministerio de Economía y Competitividad of the Spanish Government, project CTQ2013-45646-P, for financial support.

## References

1. Gothelf KV, Jorgensen KA (1999) Asymmetric catalysis of 1,3-dipolar cycloaddition reactions—the concepts of activation and induction of asymmetry. *Chem Rev* 82:327–350
2. Karlsson S, Hogberg HE (2001) Asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions for the construction of enantiomerically pure heterocycles. A review. *Org Prep Proced Int* 33:105–172
3. Piperno A, Giofre SV, Iannazzo D, Romeo R, Romeo G, Chiacchio U, Rescifina A, Piotrowska DG (2010) Synthesis of C-4'-truncated phosphonated carbocyclic 2'-Oxa-3'-azanucleosides as antiviral agents. *J Org Chem* 75:2798–2805
4. Domingo LR, Sáez JA (2009) Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions. *Org Biomol Chem* 7:3576–3583
5. Domingo LR, Emamian SR (2014) Understanding the mechanisms of [3+2] cycloaddition reactions. The pseudoradical versus the zwitterionic mechanism. *Tetrahedron* 70:1267–1273
6. Padwa A, Pearson WH (2002) Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products, vol 59. Wiley, Hoboken
7. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P (2014) A DFT analysis of the participation of TACs in *zw-type* [3+2] cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 70:4519–4525

8. Bravo P, Bruché L, Fronza G, Zecchi G (1992) A cycloadditive route to trifluoromethyl-substituted aminoalcohols. *Tetrahedron* 48:9775–9788
9. Tanaka K, Mori T, Mitsuhashi K (1989) Novel ring transformation of 3-benzoylisoxazolidines into 2-hydroxydihydrofurans - N-O cleavage vs 1,3-dipolar cycloreversion. *Chem Lett* 18:1115–1118
10. Bravo P, Bruché L, Crucianelli M, Farina A, Valdo Meille S, Merli A, Seresini P (1996) Asymmetric 1,3-Dipolar cycloadditions of nitrile oxides and nitrones with fluorosubstituted chiral vinyl sulfides. *J Chem Res Synop* 8:348–349
11. Tanaka K, Mitsuhashi K (1987) Synthesis of trifluoromethyl azoles using building-blocks. *J Synth Org Chem Jpn* 45:269–283
12. Sobhi C, Nacereddine AK, Djerourou A, Aurell MJ, Domingo LR (2012) The role of the trifluoromethyl group in reactivity and selectivity in polarcycloaddition reactions. A DFT study. *Tetrahedron* 68: 8457–8462
13. BonnetDelpon D, Begue JP, Lequeux T, Ourevitch M (1996) Trifluoromethylalkenes in cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 52:59–70
14. Camps F, Coll J, Messegue A, Roca A (1977) NMR-study of keto-enol equilibrium of ethyl gamma, gamma, gamma-trifluoroacetate and its reaction with water and alcohols. *Tetrahedron* 33:1637–1640
15. Zhao Y, Truhlar DG (2004) Hybrid meta density functional theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: The MPW1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and van der Waals interactions. *J Phys Chem A* 108:6908–6918
16. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PR, Pople JA (1986) *Ab initio molecular orbital theory*, vol 33. Wiley, New York
17. Soto-Delgado J, Aizman A, Contreras R, Domingo LR (2012) On the catalytic effect of water in the intramolecular Diels–Alder reaction of quinone systems: a theoretical study. *Molecules* 17:13687–13703
18. Rhyman L, Ramasami P, Joule JA, Saez JA, Domingo LR (2013) Understanding the formation of [3+2] and [2+4] cycloadducts in the Lewis acid catalysed reaction between methyl glyoxylate oxime and cyclopentadiene: a theoretical study. *RSC Adv* 3:447–457
19. Domingo LR, Sáez JA, Arnó M (2014) A DFT study on the NHC catalysed Michael addition of enols to  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated acylazoliums. A base catalysed C–C bond-formation step. *Org Biomol Chem* 12:895–904
20. Schlegel HB (1982) Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J Comput Chem* 3:214–218
21. Schlegel HB (1995) Geometry optimization on potential energy surfaces. *Mod Electron Struct Theory* 2:459–500
22. Tomasi J, Persico M (1994) Molecular-interactions in solution—an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem Rev* 94:2027–2094
23. Simkin B, Shekhet II (1995) *Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach*. Horwood, London
24. Mennucci B, Cancès E, Tomasi J (1997) Evaluation of solvent effects in isotropic and anisotropic dielectrics and in ionic solutions with a unified integral equation method: theoretical bases, computational implementation, and numerical applications. *J Phys Chem B* 101:10506–10517
25. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) *Ab initio* study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chem Phys Lett* 255:327–335
26. Barone V, Cossi M, Tomasi J (1998) Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model. *J Comput Chem* 19:404–417
27. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985) Natural-population analysis. *J Chem Phys* 83:735–746
28. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev* 88:899–926
29. Frisch M (2009) Gaussian 09, revision A. 02. Gaussian, Inc., Wallingford
30. Parr RG, Szentpály L, Liu S (1999) Electrophilicity index. *J Am Chem Soc* 121:1922–1924
31. Parr RG, Pearson RG (1983) Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 105:7512–7516
32. Parr RG, Yang W (1989) *Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, New York
33. Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study. *J Org Chem* 73:4615–4624
34. Domingo LR, Pérez P (2011) The nucleophilicity N index in organic chemistry. *Org Biomol Chem* 9:7168–7175
35. Benchouk W, Mekelleche SM, Silvi B, Aurell MJ, Domingo LR (2011) Understanding the kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile N-oxide: a DFT study. *J Phys Org Chem* 24:611–618
36. Domingo LR, Pérez P, Aurell MJ, Sáez JA (2012) Understanding the bond formation in hetero-Diels–Alder reactions. An ELF analysis of the reaction of nitroethylene with dimethylvinylamine. *Curr Org Chem* 16:2343–2351
37. Zhao Y, Truhlar DG (2008) The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor Chem Accounts* 120:215–241
38. Chai J-D, Head-Gordon M (2008) Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom–atom dispersion corrections. *Phys Chem Chem Phys* 10:6615–6620
39. Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W (2003) Conceptual density functional theory. *Chem Rev* 103:1793–1873
40. Ess DH, Jones GO, Houk KN (2006) Conceptual, qualitative, and quantitative theories of 1,3-dipolar and Diels–Alder cycloadditions used in synthesis. *Adv Synth Catal* 348:2337–2361
41. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) Understanding the regioselectivity in hetero Diels–Alder reactions. An ELF analysis of the reaction between nitrosoethylene and 1-vinylpyrrolidine. *Tetrahedron* 69:107–114
42. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC Adv* 3:1486–1494

