

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار – عنابة

Année 2021

Faculté des Sciences

Département de Chimie

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences

THÈME

*Etude théorique du mécanisme et accès aux
amines chirales par catalyse asymétrique*

Option

Chimie organique

Par:

M^{elle} Zohra LACHTAR

Devant le jury :

Mr Messaoud. LIACHA	<i>Président</i>	Prof. Université -Annaba
Mr A. DJEROUROU	Directeur de thèse	Prof. Université -Annaba
Mme Wassila YAHIA	Examineur	MCA. Université-Skikda
Mme Chafia SOBHI	Examineur	MCA. Université-Skikda
Mr Malek BENDJABALLAH	Examineur	MCA. Université-Guelma

Dédicaces

À la mémoire de mon père

À mon étoile ma mère

À toute ma famille

À mes collègues et tous mes amis

Remerciements

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

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

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

Tous mes remerciements vont ensuite à Monsieur le Professeur **KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek**. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta patience, pour ta grande disponibilité, pour tes conseils avisés.

Mes vifs remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur **Messaoud LIACHA** pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Très sensible à l'honneur que me fait Monsieur **BENDJABALLAH Malek**, Maitre de conférences A de l'Université de Guelma, de bien vouloir accepter de critiquer ce travail, je l'en remercie infiniment.

Je remercie également Madame **SOBHI Chafia** Maitre de conférences A de l'université de Skikda, de bien vouloir participer à ce jury et juger ce travail.

Je tiens encore à remercier Madame **YAHIA Wassila** Maitre de conférences A de l'université de Skikda, pour ses précieux conseils. Nous la remercions également d'avoir accepté de juger et argumenter ce travail.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance et ma gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes collègues du Laboratoire.

Table de Matières

Dédicaces.....	II
Remerciements	III
Table de Matières.....	IV
Liste des équations.....	VII
Listes des schémas	IX
Liste des tableaux.....	X
Liste des figures.....	XI
Abréviations	XIII
Introduction générale.....	18
Partie I : Partie Bibliographique.....	22
Chapitre 1 : Accès aux amines par réduction d'imine.....	23
1.1.1 Utilisation des dérivés silylés	24
1.1.2 Utilisation des complexes des boranes	25
1.1.3 Réduction catalytique photorédox d'imines.....	27
1.1.4 Réduction biocatalytique des imines.....	30
Chapitre 2 : Méthodes de la chimie quantique et modèles de la réactivité chimique.....	34
Introduction.....	35
1.2 Méthodes de la chimie quantique	35
1.2.1 L'équation de Schrödinger	36
1.2.2 L'approximation de Born – Oppenheimer.....	37
1.2.3 Méthode de Hartree-Fock.....	38
1.2.4 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	38
1.2.5 Les Méthodes Post Hartree-Fock	39
1.2.6 Méthode d'interaction de configuration (CI):.....	40
1.2.7 La Méthode PerturbativeMøller-Plesset.....	40
1.3 Les orbitales atomiques	41
1.3.1 Orbitales de type Slater (STO)	41
1.3.2 Orbitales de type Gaussiennes (GTO).....	42
1.4 Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	42
1.4.1 Les types de fonctionnelles existantes.....	43
1.4.1.1 Les fonctionnelles locales (LDA).....	43
1.4.1.2 Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA)	44

1.4.1.3	Les fonctionnelles hybrides HF-DFT	44
1.5	Modèles théoriques de la réactivité chimique	45
	Introduction	45
1.5.1	Théorie de l'état de transition TST	45
1.6	La DFT conceptuelle	48
1.6.1	Les indices globaux	48
1.6.1.1	L'électronégativité χ	48
1.6.1.2	Le potentiel chimique μ	48
1.6.1.3	La dureté η	49
1.6.1.4	L'électrophilie ω	49
1.6.1.5	La nucléophilie N	49
1.6.2	Les indices locaux	50
1.6.2.1	Electrophilie locale	50
1.6.2.2	Les fonctions de Parr	50
1.7	Analyses topologiques quantiques	51
1.7.1	Fonction de localisation électronique (ELF)	51
	Définition	51
1.7.1.1	La fonction ELF :	51
1.8	Analyse topologique ELF	53
1.8.1	Attracteurs de la fonction ELF	53
1.8.2	Calcul des populations de bassins	56
1.8.2.1	Calcul des populations de bassins	56
1.9	Non Covalent Interactions, NCI	56
1.9.1	Densité et gradient réduit de la densité	56
1.9.1.1	Nature des interactions faibles	58
	Conclusion	60
	Partie II : Résultats et discussions	61
	Chapitre 3 : Réduction asymétrique catalytique des imines prochirales par les oxazaborolidine	62
	Introduction	63
1.10	Avantages des catalyseurs asymétriques	63
1.10.1	La sélectivité	63
1.11	L'efficacité catalytique	63
1.12	La réduction par un auxiliaire chiral (l'oxazaborolidine)	64
1.12.1	Réduction des α -aminoacides	64

1.12.2	Synthèse des imines	64
1.12.3	Synthèse de catalyseur	65
1.12.4	La réduction asymétrique catalytique de l'imine en présence d'oxazaborolidine	66
1.13	Discussions	67
	Conclusion	70
	Chapitre 4 : Mécanisme et origine de l'énantioselectivité de la réduction asymétrique de la kétimine	71
1.13.1	Introduction	72
1.13.2	Données expérimentales	73
1.13.3	Objectif du travail	73
1.13.4	Méthodes de calcul quantique	74
1.13.5	Résultats	75
1.13.6	Considérations mécaniques	75
1.13.7	Analyses des profils énergétiques	78
1.13.8	Thermochimie	80
1.13.9	Origine de l'énantioselectivité S_i	81
1.13.10	Analyse des interactions non-covalentes (NCI analysis)	81
1.13.11	Analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	83
1.13.12	Nature du mécanisme moléculaire (analyse ELF)	84
1.13.13	Conclusion	88
	Partie III: Partie Expérimentale et annexes	89
1.14	Méthodes Générales et matériels	90
1.14.1	Analyses	90
1.14.2	Chromatographie	90
1.14.3	Purification des solvants	90
1.14.4	Réactifs et produits	91
1.14.5	Etudes des molécules modèles	94
	Annexe: spectres	103
	Conclusion générale	113
	Résumé	116
	Abstract	118

Liste des équations

Equation 1 : Equation de Schrödinger.....	36
Equation 2 : Expression de l'énergie totale.....	36
Equation 3 : Energie cinétique des électrons.....	36
Equation 4 : Energie cinétique des noyaux	36
Equation 5 : Energie potentielle noyaux-noyaux	36
Equation 6 : Energie potentielle électron-électron	37
Equation 7 : Energie potentielle électron-noyaux	37
Equation 8 : Hamiltonien électronique.....	37
Equation 9 : Equation de Schrödinger électronique.....	37
Equation 10 : Déterminant de Slater	38
Equation 11 : Expression de l'orbitale moléculaire1	38
Equation 12 : Expression primaire de roothaan	38
Equation 13 : Equation de Roothaan 1	39
Equation 14 : Energie de corrélation.....	39
Equation 15 : Combinaison linéaire de Slater	40
Equation 16 : 'approximation des particules indépendantes	40
Equation 17 : L'énergie totale corrigée à l'ordre deux.....	41
Equation 18 : Orbitales de type Slater (STO).....	41
Equation 19 : Orbitales de types gaussiennes.....	42
Equation 20 : L'énergie, peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.....	43
Equation 21 : L'énergie d'échange-corrélation.....	43
Equation 22 : L'énergie d'échange d'après l'expression de Dirac.....	43
Equation 23 : fonctionnelles à correction de gradient (GGA).....	44
Equation 24 : Les fonctionnelles Hybrides HF-DFT.....	45
Equation 25 : Equation d'Arrhenius.....	47
Equation 26 : Le système à N-électron comme fonctionnelle de la densité $\rho(r)$	47
Equation 27 : Dépendance de E du nombre d'électrons N et du potentiel électronique.	48
Equation 28 Expression de l'énergie sous forme de développement de Taylor.....	48
Equation 29 : L'électronégativité	48
Equation 30 : Expression de l'électronégativité.....	48
Equation 31 : Expression du potentiel chimique.	49
Equation 32 : La dureté chimique.	49
Equation 33 : Expression approximative de la dureté.	49
Equation 34 : Expression de l'électrophilie.....	49

Equation 35 : Expression de la nucléophilie	50
Equation 36 : l'indice de l'électrophilie locale.....	50
Equation 37 : Indices de Parr	51
Equation 38 : Densité de probabilité de trouver deux électrons de même spin σ	51
Equation 39 : Matrice de densité à une particule de spin σ pour un déterminant Hartree-Fock	52
Equation 40 : robabilité conditionnelle de trouver un électron de même spin en 2	52
Equation 41 : Matrice de densité à une particule	52
Equation 42 : Conditions de Pauli	52
Equation 43 : expression qui dépend de la densité de spin $\rho\sigma$	52
Equation 44 : Densité de l'énergie cinétique.....	52
Equation 45 : Probabilité de trouver un autre électron de même spin.....	53
Equation 46 : définition de la fonction ELF	53
Equation 47 : Valeur de $D\sigma$ dans un gaz uniforme d'électrons.....	53
Equation 48 : Densité électronique des bassins ELF.....	56
Equation 49 : population de valence d'un atome	56
Equation 50 : Gradient réduit de la densité $s\rho$	56
Equation 51 : relation de proportionnalité.....	56

Listes des schémas

Schéma 1 : Réduction d'amines par les dérivés silylés	24
Schéma 2 : Réduction avec les boranes.....	25
Schéma 3 : Réduction des imines en milieu solide	26
Schéma 4 : Réduction photocatalytique d'imines	29
Schéma 5 : Enantioselectivité de la technique IREDs.....	33
Schéma 6 : Méthode générale de la réduction des acides aminés.	64
Schéma 7 : Mécanisme de formation de l'imine	64
Schéma 8 : Mécanisme de formation du catalyseur :	65
Schéma 9 : Mécanisme de formation du catalyseur	66
Schéma 10 : Réduction asymétrique de l'imine	67
Schéma 11 : Mécanisme de la réduction de l'imine en présence de l'oxazaborolidine	69
Schéma 12 : Réduction asymétrique de la kétimine en présence d'oxazaborolidine.	73
Schéma 13 : Mécanisme de la réduction de la kétimine 1 en amine chirale.	76
Schéma 14 : Les modes possibles de l'étape de transfert de l'hydrure.....	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Réduction asymétrique d'imines chirales	24
Tableau 2 : Utilisation d'oxazaborolidine comme catalyseurs	25
Tableau 3 : Série d'essais de réduction d'imines en milieu solide.....	27
Tableau 4 : Selection produits accessibles via une amination réductive photochimique.....	29
Tableau 5 : IREDs appliqués pour les aminations réductives des cétones prochirales.	31
Tableau 6 : Accès à des diazépanes par réduction biocatalytiques des imines 3a.....	33
Tableau 7 : Classification des bassins de valences selon leur ordre synaptique	54
Tableau 8 : Bassins e cœur et ordre synaptique.....	55
Tableau 9 : Code couleur selon l'ordre synaptique des basins	55
Tableau 10 : Synthèse de diverses imines prochirales	65
Tableau 11: Réduction des imines par le système NaBH ₄ /I ₂ et 10% de l'oxazaborolidine	67
Tableau 12. : Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et dans le solvant THF des stationnaires impliqués dans la réduction énantiosélective de l'imine 1 par catalyseur complexe 4.....	79
Tableau 13 : Bilan énergétiques de la réaction.....	81
Tableau 14 : Structure des cétones commerciales.....	91
Tableau 15 : Structure des amines commerciales.....	91
Tableau 16 : Réactifs solides mis en œuvre.....	92

Liste des figures

Figure 1: Quelques composés connus à base d'azote.....	18
Figure 2: Exemple d'alcoolamine.....	18
Figure 3: La sitagliptine.....	19
Figure 4: Quelques molécules mises en causes par les effets d'un de ses deux énantiomères....	20
Figure 5 : Principe d'un schéma réactionnel photorédox.....	28
Figure 6 : Illustration schématique du chemin de la réaction.....	46
Figure 7 : Domaine de localisation de la molécule de CO	55
Figure 8 : Densité électronique atomique en fonction de la densité réduite.....	57
Figure 9 : Densité électronique en fonction de la densité réduite d'un système en interaction.....	57
Figure 10 : Courbe du gradient réduit de la densité sp	58
Figure 11 : Nature des interactions dans le dimère de phénol.....	59
Figure 12 : Structures optimisées des états de transition pour l'étape déterminante de la réduction énantiosélective de la kétimine 1 par le complexe 4	78
Figure 13 : Profils énergétiques libres pour l'étape de transfert d'hydrure de la réduction asymétrique de la kétimine 1 avec le complexe 4	80
Figure 14 : Les gradients d'isosurfaces des NCI, représentés aux isovale de 0.5 a.u, du TS impliqué dans l'étape du transfert d'hydrure de la réaction de réduction asymétrique du cetimine 1 par le complexe 4	82
Figure 15 : Densité en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessienne du TS-R:	83
Figure 16 : MEP du TS-R de la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-BH34	84
Figure 17 : La courbe IRC du TS-R avec les positions des points sélectionnés de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe 4	85
Figure 18 : . Positions des attracteurs ELF et les populations des bassins de valence pertinents des structures sélectionnés dans la courbe IRC de la voie réactive TS-R associé à la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe 4.	87
Figure 19 : Condensation de l'acétophénone et de la paranisidine.....	94
Figure 20: Condensation de l'acétophénone et de la parachloroaniline.....	94
Figure 21 : Condensation de l'acétophénone et de la naphtylamine.....	94
Figure 22 : Condensation de para-acétophénone et de la paranisidine.....	95
Figure 23 : Condensation de para-acétophénone et de la parachloroaniline.....	95

Figure 24 : Condensation de para-acétophénone et de la naphtylamine.....	95
Figure 25 : Condensation de paranitro-acétophénone et de la paranisidine.....	96
Figure 26 : Condensation de paranitro-acétophénone et de la naphtylamine.....	96
Figure 27 : Condensation de α -tétralol et de l'aniline.....	96
Figure 28 : Structure de la 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl) benzenamine.....	97
Figure 29 : Structure de la 4-chloro-N-(1-phényléthyl) benzenamine.....	98
Figure 30 : Structure de la N-(1-phényléthyl) naphthalen-2-amine.....	98
Figure 31 : Structure de la 4-méthoxy-N-(1-p-tolyléthyl) benzenamine.....	99
Figure 32 : Structure de la 4-chloro-N-(1-p-tolyléthyl) benzenamine.....	99
Figure 33 : Structure de la N-(1-(p-tolyl)éthyl)naphthalen-2-amine.....	100
Figure 34 : Structure de la 4-méthoxy-N-(1-(4-nitrophényl) éthyl) benzenamine.....	100
Figure 35 : Structure de la N-(1-(4-nitrophényl) éthyl) naphthalen-2-amine.....	101
Figure 36 : Structure de la 1, 2, 3, 4-tétrahydro-N-phénylnaphthalen-1-amine.....	101

Abréviations

A

AscH2: Acide Ascorbique, 23
AspRedAm: reductive aminase from Aspergillus, 26

B

B3LYP: Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr, 39

D

DEA: DiEhanolAmine, XII
DFT: Densité Fonctionel Théory, 33

E

ELF: la Fonction de Localisation Electronique, 45

F

FMO: orbitales moléculaires frontières, 40

G

GGA: Coeficient de Correction de Gradient, 39
GTO: Orbitales de types Gaussiennes, 36

H

HAT: Hydrogène Atome Transfert, 23
HF: Hartree Fock, 33
HF-DFT: Fonctionnelle Hybride, 39

I

IC: Interqction de Configurqtion, 34
IREds: IminesREDuctases, 24
IR-Sip: ImineReductase Streotomycines ipomoeae, 26

L

LCAO: Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques, 35
LDA: Local Density Approximation, 38
LSD: Local Spin Density, 38

M

MAO-N-9: Mono Amine Oxydase, 23

ABREVIATIONS

MEA: MéthylEthanolAmine, XII

N

NCI: Non Covalent Interactions, 51

O

OA: Orbitales Atomique, 35

OM: Orbitales Moléculaires, 35

OM-CLOA: Orbitales Moléculaires - Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques, 32

P

PCET: Proton Coupled Electron Transfert, 23

PES: Surface d'Energie Potentielle, 41

PTS: Para Toluène Sulfonique, 60

Q

QTAIM: Quantum Theory of Atoms in Molecules, 54

R

RedAm: Réductase Aminase, 27

S

STO: Orbitales de type Slater, 36

T

TEA: TriEthanolAmine, XII

TS-R: Etat de Transition R, 75

TS-S: Etat de Transition S, 75

TST: théorie de l'état de transition, 40

Introduction générale

Si l'importance des composés contenant l'atome d'azote dans l'univers est multiple et diverses à commencer par la prépondérance de l'azote dans l'air de l'atmosphère, des acides aminés (1) dans la nature, des enzymes comme biocatalyseurs et régulateurs naturels, et divers composés biologiquement actifs naturels très connus comme la morphine (2), l'atropine (3), ou de synthèse comme le chlorpromazine (4): premier antipsychotique chimique, utilisé en psychiatrie et dont l'efficacité thérapeutique est inégalable jusqu'à nos jours¹.

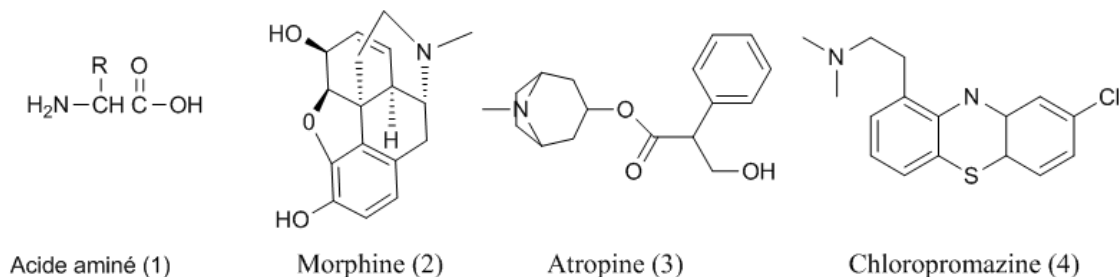
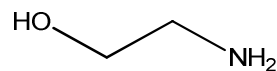


Figure 1: Quelques composés connus à base d'azote

Dans le domaine industriel l'implications des composés à base d'azote sont très diverses : Ils sont à la base de l'élaboration d'engrais (NPK)², de tissus (acrylique et autres): d'alcanolamines (MEA: monoéthanolamine, DEA: diéthanolamine, TEA: triéthanolamine,...etc.) qui sont utilisés dans l'élaborations de cosmétique, comme agents émulsifiants, dans le traitement des eaux, et comme absorbant de divers gaz (H₂S et CO₂)³ ...etc.



éthanolamine (5)

Figure 2: Exemple d'alcoolamine.

Devant l'importance et l'utilité de ces composés dans des domaines aussi variés. Les chimistes organiciens n'ont cessé de développer la chimie des amines notamment par la

¹Boyd-Kimball, D., Gonczy, K., Lewis, B., Mason, T., Siliko, N., & Wolfe, J. (2018). Classics in chemical neuroscience: chlorpromazine. *ACS chemical neuroscience*, 10(1), 79-88.

²Spironello, A., Quaggio, J. A., Teixeira, L. A. J., Furlani, P. R., & Sigrist, J. M. M. (2004). Pineapple yield and fruit quality effected by NPK fertilization in a tropical soil. *Revistabrasileira de fruticultura*, 26(1), 155-159.

³Liu, F., Fang, M., Dong, W., Wang, T., Xia, Z., Wang, Q., & Luo, Z. (2019). Carbon dioxide absorption in aqueous alkanolamine blends for biphasic solvents screening and evaluation. *Applied energy*, 233, 468-477.

synthèse de nouveaux composés à visées thérapeutiques et l'élaboration de nouveaux produits énantiomériquement purs comme récemment la Sitagliptine⁴**6**: un nouveau médicament pour le traitement du diabète de type 2.

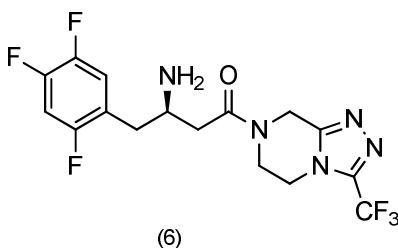


Figure 3: La sitagliptine

Enfin beaucoup d'autres molécules chirales sont actuellement d'utilisation dans la vie courante comme médicament. On citera à titre d'exemple la dopamine **7**(antiparkinsonien/hallucinogène), la kétamine **8** (anesthésique/ hallucinogène), lapénicillamine**9** (antiarthritique/mutagène), l'éthambutol**11**(antibiotique/cécité), le cas de la thalidomide **11**est certainement le plus tristement célèbre. En effet, administrée aux femmes enceintes dans les années 50, la thalidomide entraîna de multiples malformations chez les nouveaux nés. Donnée comme sédatif, il a été montré par la suite que l'un de ses énantiomères était tératogène. Ces exemples illustrent donc toute l'importance d'isoler une substance sous forme d'un seul énantiomère. Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit en droite ligne de cette optique qui nous semble porteuse de promesses pour la santé publique⁵.

⁴Leiter, L. A., Carr, M. C., Stewart, M., Jones-Leone, A., Scott, R., Yang, F., & Handelsman, Y. (2014). Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide versus sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: a randomized phase III study. *Diabetes care*, 37(10), 2723-2730.

⁵Ridings, J. E. (2013). The thalidomide disaster, lessons from the past. In *Teratogenicity Testing* (pp. 575-586). Humana Press, Totowa, NJ.

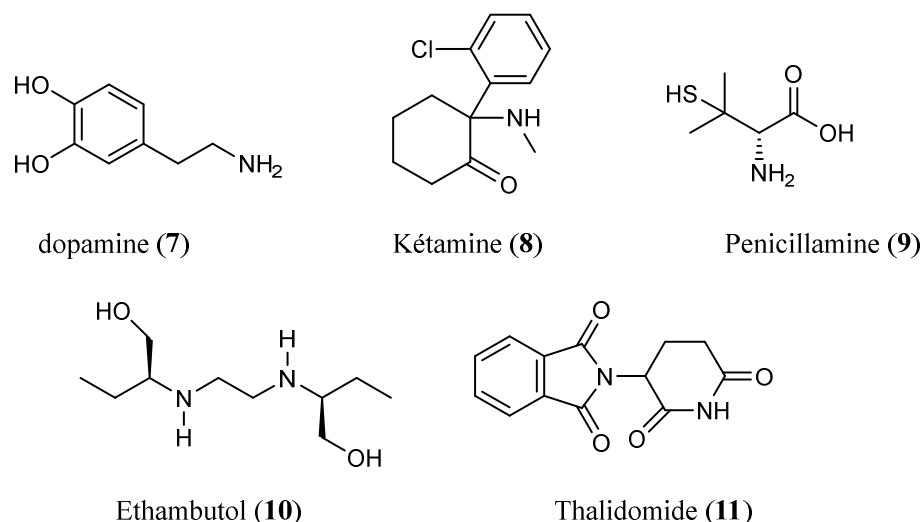


Figure 4: Quelques molécules mises en causes par les effets d'un de ses deux énantiomères.

Ce mémoire est axé sur l'accès aux amines par réduction d'imines : une des voies la plus utilisée et la plus prometteuse. Notre but est d'atteindre des excès énantiomériques (ee) assez appréciables grâce à l'utilisation catalytique de complexe de boranes qui jusqu'à aujourd'hui ont données une énantiosélectivité modérée. Dans la partie bibliographique d'un précédent travail dans le cadre de mon Magister une compilation des différentes voies d'accès aux amines a été exposée de manière succincte,⁶ Dans ce mémoire nous nous limiterons aux voies et techniques les plus récentes dans l'accès aux amines. Nous avons enrichi ce travail par une partie théorique relative au mécanisme et à l'origine de l'énantioselectivité de la réduction asymétrique de la kétimine.

Ce mémoire est présenté ainsi :

- Une partie bibliographique divisée en deux chapitres :
 - Le premier chapitre est une compilation des travaux les plus récents relatifs à la réduction des amines et intitulé : « Accès aux amines par réduction d'imines ».
 - Le deuxième chapitre intitulé : « Méthodes de la chimie quantique et modèles de la réactivité chimique est une revue et un exposé pédagogique sur l'importance et l'utilité de la modélisation moléculaire en chimie organique et les perspectives qui peuvent être offertes à travers cette discipline.

⁶LACHTAR, Z. Etude théorique et synthèse d'amines par réduction d'imines prochirales en présence d'oxazaborolidines, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar (Annaba), (2011).

- Une partie Résultats et discussion divisés en deux chapitres :
 - Un premier où sont rassemblés les résultats des essais de réduction d'imines par NaBH₄ en présence d'oxazaborolidines chirales et intitulé : « Essais d'inductions asymétrique par réduction d'imines en présence d'oxazaborolidines ».
 - Un chapitre théorique sur le mécanisme et l'origine de l'énantioselectivité de la réduction asymétrique de la kétimine et intitulé : « Mécanisme et origine de de l'énantioselectivité de la réduction asymétrique de la kétimine⁷ ».
 - Enfin une partie expérimentale et une annexe où sont rassemblés les techniques d'analyses, les modes opératoires et les spectres des produits obtenus.

⁷Shao, X., Li, K., &Malcolmson, S. J. (2018). Enantioselective synthesis of anti-1, 2-diamines by Cu-catalyzed reductive couplings of azadienes with aldimines and ketimines. *Journal of the American Chemical Society*, 140(23), 7083-7087.

Partie I : Partie Bibliographique

Chapitre 1 : Accès aux amines par réduction d'imine

Dans ce chapitre nous nous limiterons à citer les travaux les plus récents et les plus significatifs sur l'accès aux amines chirales par réduction d'imines prochirales. Dans la plupart des exemples cités on remarquera l'utilisation des complexes pour induire la sélectivité lors de la réduction. Enfin la nouvelle approche basée sur l'irradiation en présence de catalyseurs est assez prometteuse dans l'accès à des produits énantiosélectifs.

1.1.1 Utilisation des dérivés silylés

En 2001, Matsumura⁸ et ses collaborateurs ont pu accéder -pour la première fois- de manière stéréosélective à une série d'amines par réduction d'imines en utilisant le trichlorosilane activé avec des dérivés de N-formylpyrrolidine. Cette voie sera développée et diversement modifiée pour aboutir à des énantiosélectivités appréciables.

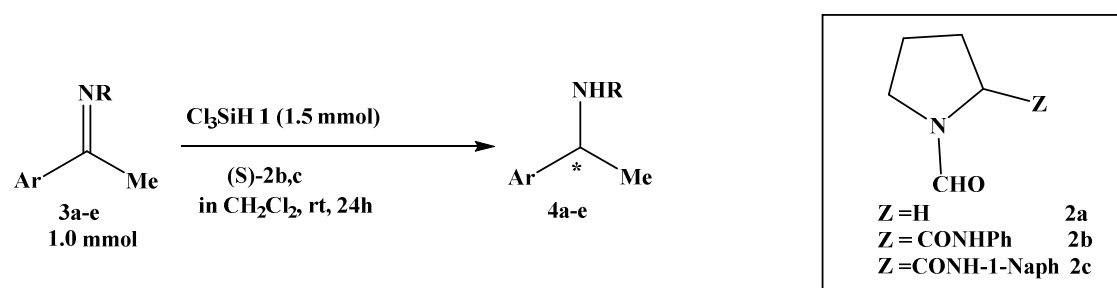


Schéma 1 : Réduction d'amines par les dérivés silylés

Tableau 1 : Réduction asymétrique d'imines chirales.

Entry	Activator(mmol)	Substrate	Ar	R	Pdt	Rdt (%)	Ee ^a %	R or S
1	(S)-2b (0.1)	3a	Ph	Ph	4a	91	55	R
2	(S)-2b (0.1)	3b	Ph	Bn	4b	97	55	R
3	(S)-2b (0.2)	3c	4-NO ₂ Ph	Ph	4c	> 99	49	- ^b
4	(S)-2b (0.2)	3d	4-ClPh	Ph	4d	95	54	- ^b
5	(S)-2b (0.2)	3e	2-Naph	Ph	4e	56	49	- ^b
6	(S)-2c (0.1)	3a	Ph	Ph	4a	52	66	R

^a Déterminé par Chiralcel OD.

^b Nondeterminé.

On remarque que les excès sont relativement très modérés, mais qu'il s'agit d'une voie et d'une approche qui au cours du temps peut à aboutie à des résultats intéressants

⁸Iwasaki, F., Onomura, O., Mishima, K., Kanematsu, T., Maki, T., & Matsumura, Y. (2001). First chemo-and stereoselective reduction of imines using trichlorosilane activated with N-formylpyrrolidine derivatives. *Tetrahedron Letters*, 42(13), 2525-2527.

1.1.2 Utilisation des complexes des boranes

L'utilisation des boranes et de l'oxazaborolidine a été une des voies les plus utilisées pour l'accès à des alcools puis à des amines chirales, ainsi en 2004, Robert A. Field et coll⁹ ont pu atteindre une énantiosélectivité assez bonne en réduisant une série d'imines substitués en présence de complexe de borane.

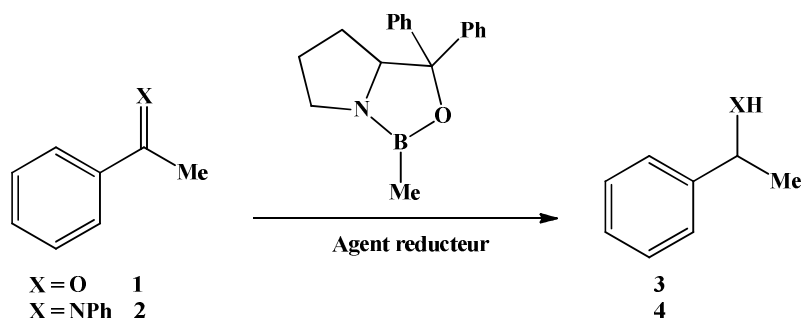


Schéma 2 : Réduction avec les boranes

A notre connaissance, il s'agit du meilleur excès obtenu avec l'oxazaborolidine comme catalyseur dans la réduction des imines. Après une série d'essais de divers catalyseurs, solvants et de substrats, ils ont pu optimiser les conditions conduisant aux meilleurs rendements et excès énantiomériques (ee) comme montré dans le **Tableau 2**.

Tableau 2: Utilisation d'oxazaborolidine comme catalyseurs

Substrat	Catalyseur Oxazaborolidine	Agent réducteur	Conversion (%)	Eea (%)	Produit Configuration ^b
Acétophénone 1	None	Borane-THF	40	0	-
	S	Borane-THF	> 99	> 99	Alcool 3 R
	None	Catecholborane	0	0	-
	S	Catecholborane	90	80	Alcool 3 R
Phényl-(1-phényléthylidène)-amine 2	None	Borane-THF	91	0	-
	S	Borane-THF	69	87	Amine 4 R
	None	Catecholborane	87	0	-
	S	Catecholborane	98	47	Amine 8 S
	R	Catecholborane	91	49	Amine 8 R

^aDéterminé par HPLC chiral

^b Configurations absolue confirmé par comparaison les données de la littérature

Les meilleurs excès ont été obtenus par réduction du groupement cétone, alors que la réduction des imines a conduit à des excès moyens.

⁹Kirton, E. H., Tughan, G., Morris, R. E., & Field, R. A. (2004). Rationalising the effect of reducing agent on the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction of N-substituted imines. *Tetrahedron Letters*, 45(4), 853-855.

Plus récemment, une équipe de l'Institut de Chimie inorganique de l'Université¹⁰ de Heidelberg a obtenu d'excellents rendements et excès énantiomériques par hydroboration au bis(oxazolinylméthylidène) isoindolinechiral en milieu solide SiO₂ par catalyse au complexe de fer comme montré ci-dessous.

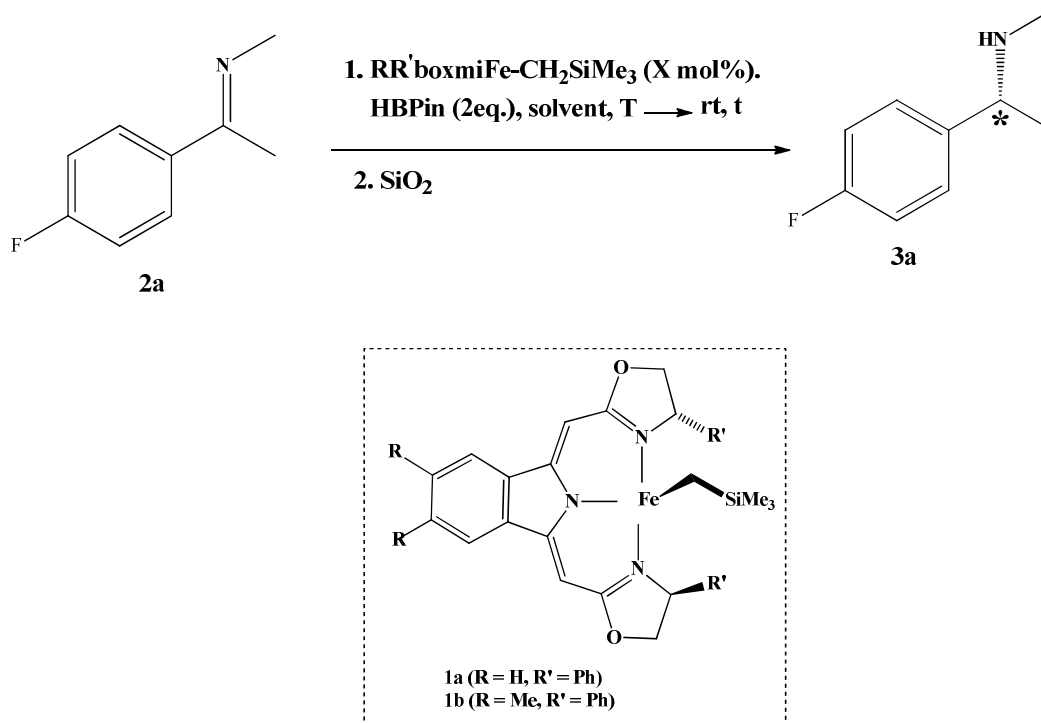


Schéma 3 : Réduction des imines en milieu solide

La Réaction de la N-méthylimine **2a** en présence d'un précatalyseur H, PhboxmiFeCH₂SiMe₃ (**1a**, 2,5% en mole) avec le pinacolborane entraîné une conversion de 98% après 25 h, fournissant l'amine chirale avec 95% ee (tableau 3, essai 1). Fait intéressant, la méthylation du squelette du catalyseur (**1b**) conduit à une augmentation significative de la vitesse de réaction avec un épuisement complet de l'imine sans aucun impact sur l'excès énantiomérique (essai 2). En revanche, l'introduction des groupements phényles au niveau du groupe oxazoline s'est avéré être efficace pour une énatio-discrimination suffisante comme montré pour les substituants oxazoline, isopropyle, tert-butyle et benzyle (essais 4–6). De plus, un criblage de solvants a révélé l'utilisation des milieux réactionnels non polaires comme condition préalable à des conversions rapides (essais 7–13), ce qui permet de réduire d'avantage les charges du catalyseur et les températures de réaction pour les mélanges toluène / n-hexane comme solvants. En effet, l'hydroboration de la N-méthylimine **2a** avec 1,5% mole,

¹⁰Gade, L., Blasius, C., Heinrich, N., & Vasilenko, V. (2020). Tackling N-Alkyl Imines with 3d Metal Catalysis: Highly Enantioselective Iron-Catalyzed Synthesis of α -Chiral Amines. *Angewandte Chemie*.

de catalyseur **1b** a été réalisée en 14 h ensuite le mélange réactionnel a été lentement réchauffé de -40°C à température ambiante, améliorant la stéréodiscrimination observée à 96% ee (essai 15).

Tableau 3 : Série d'essais de réduction d'imines en milieu solide.

Essai	R	R' ^a	Solvant	Cat [mo%]	T [°C]	t [h]	Conv. [%] ^b	Ee [%] ^c
1	H	Ph	Toluène	2.5	+26	25	98	95
2	Me	Ph	Toluène	2.5	+26	25	>99	95
3	Ph	Ph	Toluène	2.5	+26	25	99	95
4	H	iPr	Toluène	2.5	+26	25	71	n.d.
5	H	tBu	Toluène	2.5	+26	25	4	n.d.
6	Me	Bn	Toluène	2.5	+26	25	75	n.d.
7	Me	Ph	MeCN	2.5	+26	16.7	<5	n.d.
8	Me	Ph	CH ₂ Cl ₂	2.5	+26	16.7	<5	n.d.
9	Me	Ph	THF	2.5	+26	17.8	96	92
10	Me	Ph	Et ₂ O	2.5	+26	16.7	95	89
11	Me	Ph	n-hexane	2.5	+26	16.7	95	92
12	Me	Ph	t /h ^d 1:11	2.5	+26	4.3	98	94
13	Me	Ph	t /h ^d 1:5	2.5	+26	4.3	98	94
14	Me	Ph	t /h ^d 1:5	2.5	-40	14	> 99	96
15	Me	Ph	t /h ^d 1:5	1.5	-40	14	>99	96
16	Me	Ph	t /h ^d 1:5	1.0	-40	14	97	76

[a] Les (S,S) enantiomères de tous les ligands sont employés, . [b] Déterminé par spectroscopie RMN du ¹⁹F [c] Déterminé par analyse HPLC après obtention du benzamide correspondant. [d] Mélange de solvants: toluène (t) et n-hexane (h). [e] Des résultats identiques sont obtenus pour les produits isolés ; réactions réalisées avec 0.1 mmol.

1.1.3 Réduction catalytique photorédox d'imines

Une étude récente menée par Wenger et ses collaborateurs¹¹ a permis l'accès à des amines chirales par réduction catalytique photo-rédox grâce à la réduction photocatalytique des imines en amines à l'aide d'excitation phot-irradiation des couples CdSe / CdS à des charges de 0,001 mol% en tant que photo-catalyseurs (schéma 4b)¹².

¹¹Guo, X., Okamoto, Y., Schreier, M. R., Ward, T. R., & Wenger, O. S. (2020). Reductive amination and enantioselective amine synthesis by photoredox catalysis. *European Journal of Organic Chemistry*.

¹²Z. W. Xi, L. Yang, D. Y. Wang, C. D. Pu, Y. M. Shen, C. D. Wu, X. G. Peng, *J. Org. Chem.* 2018, 83, 11886–11895.

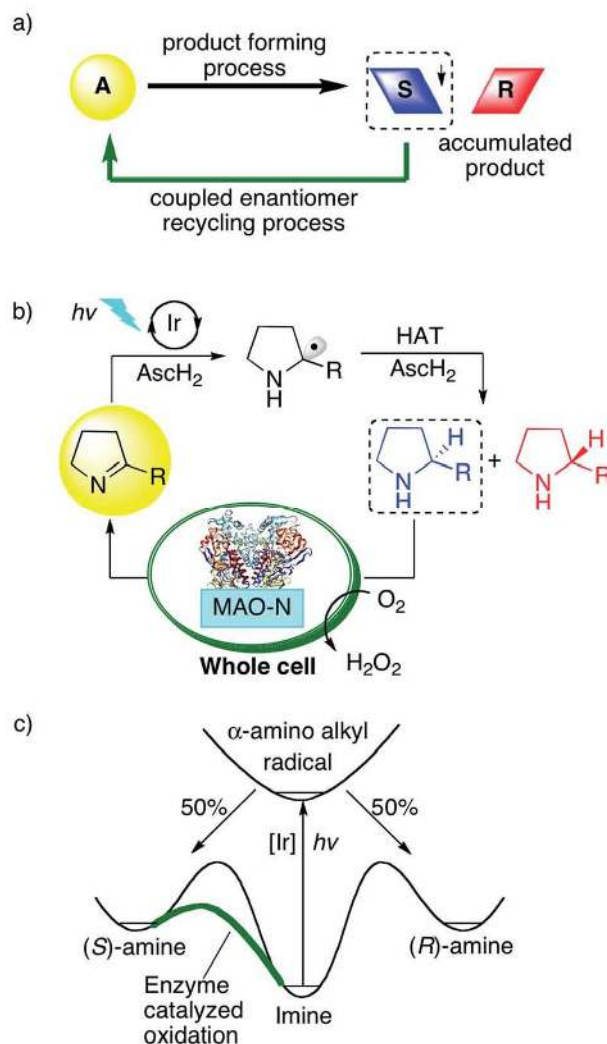


Figure 5 : Principe d'un schéma réactionnel photorédox

- (a) Principe d'un schéma réactionnel de recyclage d'énantiomères. (b) Réduction catalysée par photorédox des imines cycliques à l'aide d'un sensibilisateur Ir, et ré-oxydation subséquente de la (S) -amine en produit de départ l'imine par la monoamine oxydase (MAO-N-9) exprimée dans les cellules E. coli. Le processus global de réduction à deux électrons est conduit par une lumière visible et repose sur l'acide ascorbique (AsC_2H_2) comme réducteur et HATdonor. (c) Profil énergétique pour la déracémisation cyclique initiée par la lumière.

Une large gamme d'aldimines et de kétimines a été ainsi facilement réduite sous photo-irradiation en présence de thiophénols. La réduction de l'imine par des électrons photo-induit par excitation quantique est thermodynamiquement défavorable d'environ 0,8 eV, et par conséquent les auteurs ont émis l'hypothèse que le transfert d'électrons photo-induit du milieu au substrat imine est couplé à un proton avec le thiophénol servant de source de protons. Cette proposition mécanistique semble plausible étant donné d'autres études récentes, qui ont

montré que le transfert d'électrons couplé au proton (PCET) avec CdS photo-excité permettait de réduire le nitrobenzène en aniline¹³. Les produits PCET présumés ici sont des radicaux α -aminoalkyle, qui sont ensuite convertis en amines par transfert d'atome d'hydrogène: HAT à partir du thiophénol (schéma 4b)¹², par analogie avec les méthodes d'amination réductrice discutées ci-dessus^{14, 15}.

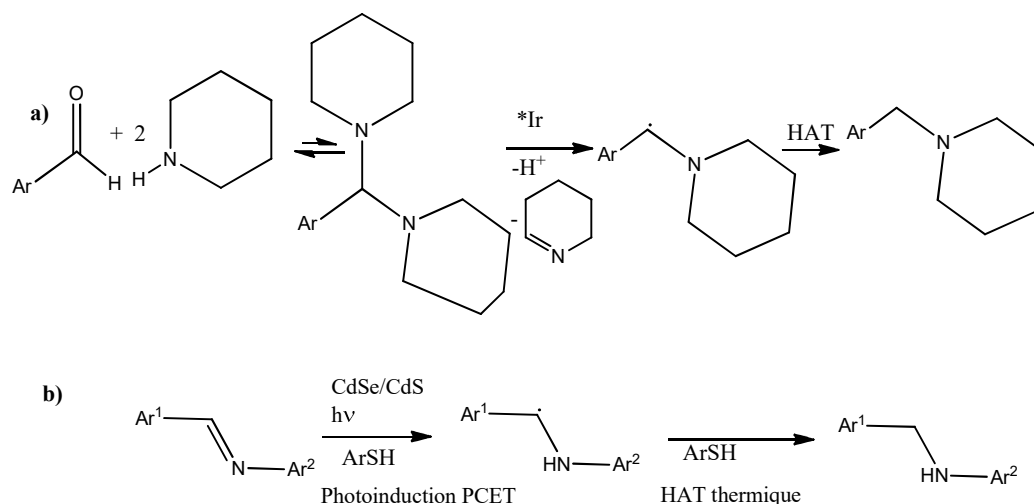


Schéma 4 : Réduction photocatalytique d'imines

- (a) Amination réductrice catalysée par photorédox d'espèces d'amines formées in situ.
 (b) Séquence de PCET photoinduite et thermique HAT convertissant des imines en amines par excitation photochimique des couples CdSe / CdS comme photocatalyseurs

Tableau 4 : Selection produits accessibles via une amination réductive photochimique.

Essai	Biocatalyseur	t/h	Rdt, [ee] (%) ^b
1	E. coli (MAO-N-9) whole cell/180 mg	20	92[91]
2	E. coli (MAO-N-9) whole cell/180 mg	30	92[>99]
3	—	10	95[0]
4	E. coli (empty) whole cell/120 mg	20	>95[0]
5	E. coli (MAO-N-9) lysate/180 mg	20	83[77]

a) Conditions de la réaction: 1a (10 mM), Na₃[Ir(sppy)₃] (0.1 mM), AsCH₂ (200 mM), biocatalyseur (180 or 120 mg, poids humide des pastilles cellulaires) dans 1,0 mL solution tampon de phosphate (pH 8,0) à température ambiante avec une irradiation de 405 nm LED (3 W) irradiation sous agitation mécanique à (à 200 tr / min) sous atmosphère. b) Les rendements ont été déterminés par analyse RMN ¹H, l'excès énantiomérique a été déterminé par GC sur une phase stationnaire chirale).

¹³a) S. C. Jensen, S. B. Homan, E. A. Weiss, J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 1591–1600; b) A. Pannwitz, O. S. Wenger, Chem. Commun. 2019, 55, 4004–4014.

¹⁴ X. Guo, O. S. Wenger, Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 2469–2473; Angew. Chem. 2018, 130, 2494.

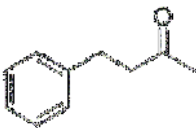
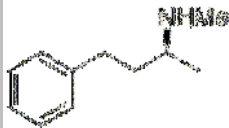
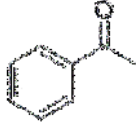
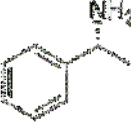

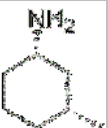


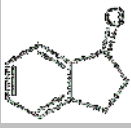

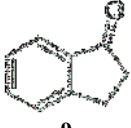

¹⁵ R. Alam, G. A. Molander, Org. Lett. 2018, 20, 2680–2684.

1.1.4 Réduction biocatalytique des imines.


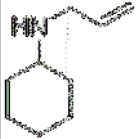

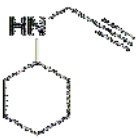
Parmi les nouvelles techniques de réduction développée au cours des dernières années avec beaucoup de succès on citera la technique dite IREDs: Les Imines **RED**uctases qui sont devenues un nouvel ensemble précieux biocatalyseurs pour la synthèse asymétrique des amines. Le développement d'outils bio-informatiques et de bases de données consultables ont conduit à l'identification d'une gamme de nouveaux biocatalyseurs IREDs qui sont utilisés efficacement dans différents procédés de synthèse. Dans ce qui suit nous décrivons les derniers développements en matière de structure, et les aspects mécanistiques des IREDs, ainsi que les différentes applications de ces enzymes.

La découverte des IREDs a également incité les chercheurs à rechercher si ces enzymes pouvaient être appliquées à l'amination réductrice des cétones, dans le but de former des amines secondaires chirales. Une étude menée par Huber et ses collaborateurs avait démontré que la 4-phényl-2-butanone **1** était convertie en (S) -2 (méthylamino) -4-phénylbutane **2** avec une conversion de 8,8% et un ee de 76%, en présence d'un large excès d'enzyme et de tampon de méthylammonium (tableau 5, essai (a)). Scheller et ses collaborateurs ont ensuite démontré qu'avec un excès de 50 fois la méthylamine, le benzaldéhyde était transformé en méthylbenzylamine avec une conversion de 73% par la (R) - IRED-Sr de *Streptosporangiumroseus*. En outre, l'enzyme a catalysé la formation d'acétophénone **3** en produit (R) -amine **4** avec une conversion de 39% et un ee de 87%. à pH 9, qui favorisait la formation d'imine (tableau 5, essai (b)). Suite à ces résultats, le groupe Roche a appliqué une série de 28 IREDs à l'amination réductrice de cétones dont l'acétophénone, la 2-hexanone et la (R) -3-méthylcyclohexanone **5** avec l'ammoniaque, la méthylamine et la butylamine comme amine. Dans ces cas, un excès d'amine de 12,5 fois et un pH de 9,3 ont été utilisés. Les aminations de **6** et **8** avec de l'ammoniac ou de la méthylamine ont été effectuées sur une échelle de 100 mg en utilisant «IR_20», donnant des amines chirales avec un rendement de 55% et 96% ee. dans le second cas (tableau 5, essai (d)). Höhne a poursuivi ces expériences en mettant l'accent sur la production de l'agent anti-parkinsonien rasagiline **10** par amination de l'indanone **9** à l'aide de propargylamine en présence de IREDs. En présence de «IR_14» de la bibliothèque Roche, **9** a été converti en énantiomère (R) de **10** avec un rendement de 58% et avec 90% e.e.

Tableau 5 : IREDs appliqués pour les aminations réductives des cétones prochirales¹⁶.

Essai	Enzyme	Cétonesubstrat	Amine et équivalents	Produit	Rdt (%)	e.e.	Ref.
(a)	(S)-IRED from <i>Streptomyces</i> sp. GF3546	 1	MeNH ₂ Tampon (en grand excès)	 (S)-2	8.8	76	[12a]
(b)	IRED from <i>S. roseus</i>	 3	MeNH ₂ (50X)	 (R)-4	39	87	[12]b
(c)	IR_20 from <i>S. tsukubaensis</i>	 (R)-5	NH ₃ (12.5X)	 (1S, 3R)-6	50	94 (d.e.)	[12c]
(d)	IR_20 from <i>S. tsukubaensis</i>	 7	MeNH ₂ (12.5X)	 (R)-8	55	96	[12c]
(e)	IR_14 from <i>N. cyriacigeorgica</i>	 9	Propargylamine (40x)	 (R)-10	58	90	[12d]
(f)	IR_Sip From <i>S. ipomoeae</i>	 9	Propargylamine (40x)	 (S)-10	81	72	[12d]
(g)	AspRedAm From <i>A. oryzae</i>		Allylamine (1x)		73	n.a.	[12e]

¹⁶a) Schrittwieser JH, Velikogne S, Kroutil W: Biocatalytic Imine Reduction and Reductive Amination of Ketones. *Adv.Synth. Catal.* 2015, 357:1655-1685. (b)Mangas-Sanchez J, France SP, Montgomery SL, Aleku GA, Man H, Sharma M, Ramsden JI, Grogan G, Turner NJ: Imine reductases (IREDs). *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2017, 37: 19-25. (c) Sharma M, Mangas-Sanchez J, Turner NJ, Grogan G: NAD(P)H-Dependent Dehydrogenases for the Asymmetric Reductive Amination of Ketones: Structure, Mechanism, Evolution and Application. *Adv. Synth. Catal.* 2017, DOI: 10.1002/adsc.201700540. (d) Hussain S, Leipold F, Man H, Wells E, France SP, Mulholland KR, Grogan G, Turner NJ: An (R)-Imine Reductase Biocatalyst for the Asymmetric Reduction of Cyclic Imines. *ChemCatChem*, 2015, 7: 579-583. (e) Li H, Zhang G-X, Li L-M, Ou Y-S, Wang M-Y, Li C-X, Zheng G-W, Xu J-H: A Novel (R)-Imine Reductase from *Paenibacilluslactis* for Asymmetric Reduction of 3 H-Indoles. *ChemCatChem* 2016, 8: 724-727.

						
	13		14			
(h)	AspRedAm From <i>A. oryzae</i>		Propargylamine (1x)		94	n.a. [12e]
	13			16		

La réaction utilisant «IR-Sip» de *Streptomycesipomoeae* 91-03 a donné l'énantiomère (S) de **10** avec un rendement de 81% et 72%e.e. (Tableau 5, Essai (e) et (f)). Dans ces cas, un excès d'amine de 40 fois a été utilisé à pH 9,5. Dans chacun des cas ci-dessus, il est clair qu'il faut à la fois un grand excès de donneur d'amine et un pH de fonctionnement dont la production d'amine qui dépend de facteurs qui favorisaient la formation d'imines abiotiques, ce qui suggère que les IREDs catalysent la réduction des imines préformées uniquement. Dans des travaux récents, Aleku et ses collaborateurs ont découvert un homologue IREDs du champignon *Aspergillus oryzae*, qui catalyse à la fois la formation d'imine et la réduction de l'imine pour une gamme de couple cétone et amine dans des quantités stœchiométriques. Ainsi, la cyclohexanone **13** a été couplée à l'allylamine et à la propargylamine pour donner les amines **14** et **16** avec des rendements de 73 et 94% respectivement (tableau 5, essais (g) et (h)). De plus, cette « aminase réductrice » (AspRedAm) a pu mener à la formation d'amines chirales avec des rapports amine/ cétone inférieurs à ceux décrits précédemment et à un pH de 7,0. La découverte de ce RedAm indique une nouvelle voie importante pour les recherches sur les IREDs et leurs homologues pour la production efficace de sites d'amines et cétones secondaires chirales.

Enfin les récents travaux de Zhu et ses collaborateurs¹⁷, qui ont obtenu diverses amines cycliques énantioselectives par transfert de proton grâce à des imines réductases comme montré ci-dessous augure d'une nouvelle approche qui permet d'accéder de manière facile et stéréoselective à des amines chirales

¹⁷Xu, Z., Yao, P., Sheng, X., Li, J., Li, J., Yu, S., ...& Zhu, D. (2020). Biocatalytic Access to 1, 4-Diazepanes via Imine Reductase-Catalyzed Intramolecular Asymmetric Reductive Amination. *ACS Catalysis*, 10(15), 8780-8787.

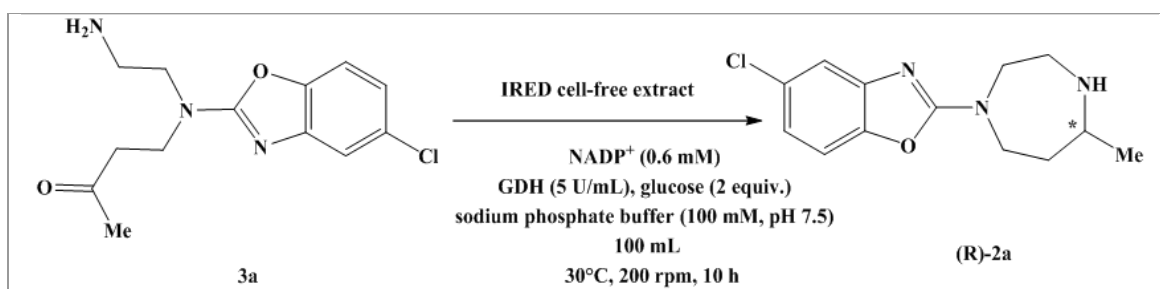


Schéma 5: Enantioselectivité de la technique IREDS

Tableau 6 : Accès à des diazépanes par réduction biocatalytiques des imines 3a

IRED	ee (%)	conv (%)	IRED	ee (%)	Conv (%)
IR1	99 ^R	>99	IR25	>99 ^S	>99
IR24	98 ^R	>99	IR23	98 ^S	>99
IR31	95 ^R	>99	IR29	98 ^S	50
IR19	87 ^R	70	IR26	97 ^S	85
IR47	83 ^R	>99	IR44	96 ^S	>99
IR12	74 ^R	75	IR35	94 ^S	>99
IR18	63 ^R	>99	IR33	91 ^S	95
IR9	55 ^R	>99	IR17	77 ^S	95
IR22	47 ^R	90	IR27	60 ^S	>99
IR20	46 ^R	90	IR21	55 ^S	70
IR32	30 ^R	95	IR43	53 ^S	>99
IR15	0	90	IR30	17 ^S	70

a) Conditions de la réaction: 3a methanesulfonate (10 mM), glucose (20mM), GDH (3 U/mL), NADP⁺ (0.6 mM), extraits cellulaires (50 mg de poids de cellules humides par millilitre) dans une solution de sodium phosphate (100 mM, pH7.5) à 30 °C, 200 rpm pour 18 h. b) Les valeurs des conversion et ee values ont été déterminés par analyse HPLC analyse sur phase stationnaire chirale. La conversion est calculée comme le rapport de la surface du pic du produit sur le total des surfaces des pics du produit et du substrat.

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie quantique et modèles de la réactivité chimique

Introduction

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». C'est un ensemble de techniques pour modéliser ou simuler le comportement de molécules et prévoir la structure et la réactivité des systèmes de molécules. Elle permet ainsi de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. La modélisation moléculaire peut par exemple permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. En biologie structurale elle peut permettre à partir de données expérimentales de reconstruire la structure tridimensionnelle de molécules

La modélisation et la simulation sont devenues des pratiques courantes dans la chimie : Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est :

- Trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse,
- Trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable,
- Ou même impossible à réaliser.

Les méthodes de la modélisation moléculaire comprennent : les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire¹⁸.

1.2 Méthodes de la chimie quantique

La chimie quantique est une branche de la chimie théorique qui applique la mécanique quantique aux systèmes moléculaires pour étudier les processus et les propriétés chimiques. Le comportement électronique et nucléaire des molécules étant responsable des propriétés chimiques, il ne peut être décrit adéquatement qu'à partir de l'équation du mouvement quantique (équation de Schrödinger) et des autres postulats fondamentaux de la mécanique quantique. Cette nécessité a motivé le développement de concepts (notamment d'orbitales moléculaires, ...) et de méthodes de calculs numériques qui ont permis à la chimie moderne de faire des progrès considérables tant en ce qui concerne la compréhension des phénomènes que des applications. Pour ce qui concerne les propriétés physico-chimiques de la matière, les

¹⁸Haghighatlari, M., &Hachmann, J. (2019). Advances of machine learning in molecular modeling and simulation. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 23, 51-57.

méthodes de la chimie quantique permettent, par le calcul, d'étudier un grand nombre de propriétés moléculaires, et de processus biochimiques. La chimie quantique tient compte de la structure électronique d'un système et repose sur l'équation de Schrödinger.

1.2.1 L'équation de Schrödinger

L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par l'équation de Schrödinger¹⁹.

$$H\psi = E\psi$$

Equation 1 : Equation de Schrödinger

Tel que E est l'énergie de l'état fondamental d'un système décrit par une fonction d'onde ψ
Où :

H est l'hamiltonien exact qui décrit le mouvement et les différentes interactions entre particules : répulsion et attraction suivant leurs charges respectives.

$$H_{TOT} = T_N + T_e + V_{N-N} + V_{N-e} + V_{e-e}$$

Equation 2 : Expression de l'énergie totale

Dans laquelle les termes $T_e, T_N, V_{N-N}, V_{e-e}$ et V_{N-e} correspondent à :

$$T_e = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^N \Delta_i$$

Equation 3 : Energie cinétique des électrons

$$T_N = -\frac{\hbar^2}{2M} \sum_k^M \Delta_k$$

Equation 4 : Energie cinétique des noyaux

$$V_{N-N} = \frac{1}{2} \sum_k^M \sum_{l \neq k}^M \frac{e^2 Z_k Z_l}{4\pi \epsilon_0 |\vec{R}_k - \vec{R}_l|}$$

Equation 5 : Energie potentielle noyaux-noyaux

¹⁹Schrödinger, E. (1926). SCHRÖDINGER 1926E. *Annalen der Physik*, 81, 109.

$$V_{e-e} = \frac{1}{2} \sum_I^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$$

Equation 6 : Energie potentielle électron-électron

$$V_{e-e} = \frac{1}{2} \sum_I^N \sum_{j \neq i}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{r}_i - \vec{r}_j|}$$

Equation 7 : Energie potentielle électron-noyaux

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes mono-électroniques. Pour les systèmes poly-électroniques, on fait appel aux méthodes d'approximation, pour la résolution approchée de l'équation de SCHRÖDINGER.

1.2.2 L'approximation de Born – Oppenheimer

Du fait que les noyaux sont très lourds par rapport aux électrons, d'après Born et Oppenheimer²⁰, on peut négliger leurs mouvements par rapport à ceux des électrons. On néglige ainsi l'énergie cinétique T_N des noyaux, l'énergie potentielle noyaux – noyaux V_{N-N} devient une constante qu'on peut choisir comme la nouvelle origine des énergies.

$$H_{TOT} = H_e = T_e + V_{N-e} + V_{e-e}$$

Equation 8 : Hamiltonien électronique

est l'hamiltonien électronique, donc on obtient une équation très simple par rapport à l'originale. Et le problème est réduit à la recherche des valeurs et des fonctions propres. Pour les électrons, autrement dit résoudre l'équation :

$$H_e \Psi = E_e \Psi$$

Equation 9 : Equation de Schrödinger électronique

La nouvelle équation 9 obtenue représente un problème à N corps dont la résolution rigoureuse ne peut pas être obtenue analytiquement sauf dans les cas très simples comme celui de l'atome d'hydrogène, pour le faire dans le cas le plus général, il faut introduire une autre approximation dite de Hartree-Fock.

²⁰Born, M., & Oppenheimer, R. (1927). Zur quantentheorie der molekeln. *Annalen der physik*, 389(20), 457-484.

1.2.3 Méthode de Hartree-Fock

En tenant compte des principes d'indiscernabilité des électrons et du principe d'exclusion de Pauli, la fonction d'onde totale Ψ s'écrit sous forme d'un déterminant de Slater²¹, dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi(1,2, \dots, n) = \frac{1}{n!^{1/2}} |\Phi_1(1)\overline{\Phi}_1(2) \dots \Phi_m(2m-1)\overline{\Phi}_m(2m)|$$

Equation 10 : Déterminant de Slater

Avec :

$$\Phi_1(1) = \Phi_1(1)\alpha(1)$$

$$\overline{\Phi}_1(2) = \Phi_1(2)\beta(2)$$

Equation 11 : Expression de l'orbitale moléculaire

Φ : est une orbitale moléculaire mono-électronique. α et β sont les fonctions de spin.

1.2.4 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

En introduisant l'approximation OM-CLOA et en procédant par la méthode de variations on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant²² :

$$\sum_{r=1}^N C_{kr} (F_{rs} - \epsilon_k S_{rs}) \quad S = 1, 2, \dots, N$$

Equation 12 : Expression primaire de roothaan

Avec :

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\}$$

$$S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle$$

$$h_{rs}^c = \int \phi_r^s(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i$$

²¹Slater, J. C. (1929). The theory of complex spectra. *Physical Review*, 34(10), 1293. *Phys. Rev.* **1929**,34, 1293 ; **1931**,38,38.

²²Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of modern physics*, 23(2), 69.

Equation 13 : Equation de Roothaan1

Le défaut majeur de la méthode de Hartree-Fock-Roothaan réside dans le fait qu'elle ne tient pas compte de la corrélation électronique chose qui est corrigée dans les méthodes DFT.

1.2.5 Les Méthodes Post Hartree-Fock

Les méthodes les plus importantes²³, dans l'utilisation courante, pour introduire la corrélation électronique sont d'une part les méthodes appelées : Post Hartree-Fock et d'autre part, les méthodes qui dérivent de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). L'énergie de corrélation corrigée par un second calcul variationnel combinant les fonctions multiélectroniques obtenus en répartissant les électrons sur les diverses orbitales, ou virtuelles (interaction de configurations).

D'après Löwdin²⁴, l'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie exacte non relativiste [E_0] et l'énergie Hartree-Fock [E_{HF}], la prise en compte de cette énergie est général nécessaire pour une bonne description des systèmes et processus chimique, elle s'écrit :

$$E_{corr} = E_0 - E_{HF}$$

Equation 14 : Energie de corrélation

La fonction d'onde HF ne décrit pas correctement le comportement des électrons à des proximités du noyau et surestime la probabilité de trouver deux électrons l'un près de l'autre. Ces effets de corrélation à courte distance sont dus au trou de coulomb²⁵ et l'énergie de corrélation qui en découle est appelée : « corrélation Dynamique ». Il existe d'autre corrélation telle que:

- Corrélation radiale et angulaire : Ces effets de corrélation à courte portée sont ignorés dans la méthode du champ moyen Hartree-Fock.
- Corrélation non dynamique ou statistique : Ce sont des effets de longue portée, ils apparaissent lorsque la configuration électronique Hartree-Fock n'est pas

²³Botschwina, P.; Schmatz, S., « The structure, Energetics and Dynamics of Organics Ions». **1996** John Wiley and Sons Ltd. Edition by Baer, T. ; Ng, C. Y. and Powis, I.

²⁴Lowdin, P.O. *Avan. Chem. Phys.* **1959**, *2*, 207.

²⁵Knowles, P.J. ; Schutz, M. ; Werner, H.J. « *Ab initio methods for electron correlation in molecules in modern method and algorithms of quantum chemistry* ». **2000**, Volume 1, Publication Series of John Von Neumann Institut for Computing (NIC).

dominante, on peut citer quelques exemples : Les états excités, la rupture de liaison chimique et la présence de quasi-dégénérescences. Plusieurs méthodes utilisées en physique moléculaire pour traiter le problème de corrélation sont:

1.2.6 Méthode d'interaction de configuration (CI):

Dans la méthode Hartree-Fock, la fonction d'onde est représentée par un seul déterminant de Slater. L'approche de l'interaction de configuration^{26,27} (IC) est possible pour décrire la fonction d'onde électronique totale de l'état fondamental ou des états excités d'un système polyélectronique. La fonction d'onde Ψ_{IC} est développée sous la forme d'une combinaison linéaire des déterminants de Slater Φ_K telle que :

$$\Psi_{IC} = \sum_K^I C_K \Phi_K$$

Equation 15 : Combinaison linéaire de Slater

Cette fonction permet d'atteindre la valeur exacte de l'énergie, pour une valeur de I connue, c'est-à-dire, les déterminants de Slater $\Phi_K, K = 1, 2, 3, \dots$ décrivant l'état fondamental, les états excités et les états biexcités.

1.2.7 La Méthode Perturbative Møller-Plesset

La théorie des perturbations Møller-Plesset²⁸ s'exprime dans le cadre du développement de type Raleigh-Schrödinger, souvent appelée *Many-Body Perturbation Theory*. Cette théorie s'applique lorsque l'hamiltonien H du système peut se décomposer en deux termes : un hamiltonien d'ordre zéro H_0 dont les fonctions propres Ψ_i^0 sont connues et dont les valeurs propres E_i^0 ne sont pas trop éloignées des valeurs propres recherchées de H et d'un terme perturbatif $\lambda.V$ supposé petit devant H_0 . En mécanique quantique, les méthodes perturbatives peuvent être utilisées dans le but d'ajouter des corrections à des solutions utilisant l'approximation des particules indépendantes.

Nous avons ainsi :

$$\begin{cases} H = H_0 + \lambda.V \\ H_0 |\Psi_i^0\rangle = E_i^0 |\Psi_i^0\rangle \quad i = 1, 2, \dots, \infty \end{cases}$$

Equation 16 : 'approximation des particules indépendantes

²⁶Shavit, I. *The method of configuration interaction, method of electronic structure Theory, plenum press, New York, 1977, 189.*

²⁷Pladus, J. *J. Chem. Phys.* **1979**, 61, 5321.

²⁸Møller, C. ; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.

Les énergies E_i^0 sont les solutions, choisies orthogonales ou non, de l'hamiltonien non perturbé pour une base complète. λ est un paramètre déterminant la taille de la perturbation.

L'énergie totale corrigée à l'ordre deux est donnée par :

$$E_0 = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_i^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) + \sum_{ij,rs}^{N/2} \frac{2(ir|js)(ri|sj) - (ir|js)(rj|si)}{\epsilon_i + \epsilon_j + \epsilon_r + \epsilon_s}$$

Equation 17 : L'énergie totale corrigée à l'ordre deux

Les trois termes constitutifs de l'équation (17) sont respectivement les corrections d'ordre 0, d'ordre un et d'ordre deux. Les indices i et j concernent les orbitales occupées et les indices r et s correspondent aux orbitales virtuelles dans Ψ_{HF} . Suivant la définition de la correction au second ordre, l'énergie totale ainsi calculée sera toujours inférieure à l'énergie HF.

1.3 Les orbitales atomiques

La méthode Hartree-Fock fait appel à l'utilisation d'orbitales moléculaires (OM), développées sur une base d'orbitales atomiques selon l'approximation de LCAO. Le choix de la base d'orbitales atomiques, à partir de laquelle on va construire les OA et les OM, porte une forte influence sur les ressources de calcul numérique utilisées, à la fois de la base sera petite, moins les ressources nécessaires pour calculer seront importantes. Dans le cas contraire sera précise décrire les OM, plus la précision des résultats obtenus seront mauvais donc le choix de la base d'orbitales est primordial. Nous présentons ici deux types de fonctions de base principalement utilisées dans les calculs de structures électroniques : les Orbitales de Type Slater (STO)²⁹ et celles de Type Gaussiennes (GTO).

1.3.1 Orbitales de type Slater (STO)

Les orbitales de type Slater (STO) sont des fonctions utilisées comme orbitales atomiques dans les méthodes de combinaison linéaire d'orbitales atomiques. Elles se distinguent par la forme de leur composante radiale, donnée par :

$$\chi_{n,l,m,\zeta}^G(r, \theta, \varphi) = C r^{n-1} e^{-\zeta r} Y_{l,m}(\theta, \varphi)$$

Equation 18 : Orbitales de type Slater (STO)

Où n joue le rôle du nombre quantique principal, $n = 1, 2, \dots$ et C est une constante de normalisation, r est la distance de l'électron au noyau atomique, et ζ est une constante liée

²⁹Davidson, E.R. and Feller, D. basis set selection for molecular calculations. *Chem. Rev.* **1986**, 86 (4), 681-696.

à la charge effective du noyau, souvent estimée à l'aide des règles empiriques proposées par Slater. $Y_{l,m}$ est l'harmonique sphérique.

La dépendance en r permet d'écrire correctement le comportement des orbitales lorsque $r \rightarrow 0$, le calcul des intégrales bi-électroniques n'est pas possible analytiquement.

1.3.2 Orbitales de type Gaussiennes (GTO)

Une alternative aux orbitales de Slater est l'utilisation de gaussiennes, qui s'écrivent dans le système de coordonnées cartésiennes sous la forme :

$$\chi_{L,\alpha}^G(r) = C x^l y^m z^n e^{-\alpha|r|^2}$$

Equation 19 : Orbitales de types gaussiens

Où le réel C est le coefficient de normalisation de la fonction $\chi_{L,\alpha}^G$ et α est le diamètre du support de la fonction de base (c'est-à-dire la largeur de la diffusion), pérennant un ensemble de valeur discret. Pour α fixé, le paramètre $L = l + m + n$ permet de classer ces fonctions de base en différentes symétries :

$L = 0$, une fonction de symétrie sphérique → elle décrit bien les orbitales de type s .

$L = 1$, trois fonctions, antisymétriques selon les trois axes → elles correspondent aux fonctions de symétrie p .

$L = 2$, 6 fonctions en tout, soit 5 fonctions de type d , et une fonction de type s .

En fait, parmi les $\frac{(L+1)(L+2)}{2}$ fonctions de la famille $L > 1$ apparaissent des symétries déjà représentées dans les fonctions $L \leq 1$: on obtient alors une redondance de l'information physique. Cependant, ces fonctions permettent un calcul efficace des coefficients de l'hamiltonien où figurent l'interaction de quatre fonctions de base avec un potentiel coulombien.

1.4 Les méthodes de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) se distingue des méthodes *ab initio* basées sur les équations HF car elle s'appuie sur la notion de densité électronique (ρ), et non sur celle de fonction d'onde multiélectronique. Cette approche est basée sur deux théorèmes dûs à Hohenberg et Kohn³⁰.

³⁰Hohenberg, P. ; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136: 864-871.

La première stipule que "l'énergie totale d'un système dans son état fondamental ne dépend que de sa seule densité électronique $\rho(r)$ " (l'énergie est donc une fonctionnelle de la densité électronique). Toute propriété de l'état fondamental, dont l'énergie, peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.

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

Equation 20 : L'énergie, peut s'écrire comme une fonctionnelle de la densité électronique.

Le second théorème est l'analogie du principe variationnel appliqué à la densité et montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental.

1.4.1 Les types de fonctionnelles existantes

1.4.1.1 Les fonctionnelles locales (LDA)

La première génération est associée à l'approximation de la densité locale (LDA). Elle consiste à considérer les n électrons comme un gaz homogène d'électrons de densité $\rho(r)$ et à exprimer l'énergie d'échange-corrélation sous forme :

$$E_{xc} = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] dr$$

Equation 21 : L'énergie d'échange-corrélation.

Où $\varepsilon_{xc}[\rho(r)]$ est l'énergie d'échange-corrélation par électron. Dans ce modèle, la densité est supposée localement uniforme.

En pratique, on divise ε_{xc} en deux termes, un terme d'échange ε_x et un terme de corrélation ε_c . L'énergie d'échange est donnée par l'expression de Dirac³¹ :

$$\varepsilon_x[\rho(r)] = c_x \rho^{\frac{1}{3}}$$

Equation 22 : L'énergie d'échange d'après l'expression de Dirac

Plusieurs paramétrisations de l'énergie de corrélation ont été proposées depuis le début des années 1970. La plus couramment utilisée aujourd'hui est due à Vosko, Wilk et Nusair³². Elle a été obtenue à partir de calculs Monte-carlo quantiques précis effectués sur un gaz uniforme d'électrons.

³¹Dirac, P.A.M. ; Proc. *Cambridge Phil.Soc.* **1930**, 24, 376.

³²Vosko, S.J. ; Wilk, L. ; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.

Du fait que l'approximation de la densité locale tient compte de manière explicite de la dépendance de ε_{xc} par rapport à la polarisation de spin, elle est souvent appelée approximation de la densité locale de spin (Local Spin Density Approximation, ou **LSD**).

Malgré que l'approximation de la densité locale ne se justifie que pour les systèmes dans lesquels la densité électronique varie lentement, elle donne des résultats relativement convenables pour les systèmes présentant d'importantes variations de la densité comme les molécules. Les structures géométriques et les fréquences de vibration sont souvent obtenues avec une précision satisfaisante, en particulier pour les composés organométalliques^{33,34}.

Cependant, les longueurs de liaison **LDA**, sont systématiquement plus courtes par rapport aux valeurs expérimentales. De plus, les énergies de liaison sont souvent très surestimées. Cela est dû probablement à des compensations d'erreurs.

1.4.1.2 Les fonctionnelles à correction de gradient (GGA)

Un développement ultérieur dans l'objectif d'améliorer le traitement de l'énergie d'échange corrélation consiste à rendre la fonctionnelle $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ dépendante non seulement de la densité électronique mais également de son gradient $\nabla\rho$.

$$E_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r})] = \int \rho(\vec{r})\varepsilon_{xc}^{GGA}[\rho(\vec{r}), \nabla\rho] d\vec{r}.$$

Equation 23 : fonctionnelles à correction de gradient (GGA)

Il existe de nombreuses paramétrisations de la fonctionnelle ε_{xc}^{GGA} , celles les plus utilisées sont les fonctionnelles proposées par Becke en 1988³⁵, Perdew et Wang en 1992³⁶ ou encore Perdew-Burke-Ernzerhof en 1996³⁷.

1.4.1.3 Les fonctionnelles hybrides HF-DFT

Il existe une troisième génération de fonctionnelles qui expriment l'énergie d'échange comme une fraction de l'énergie d'échange exacte (qui peut être obtenue par la méthode Hartree-Fock à condition de remplacer les spin-orbitales HF par les spinorbitales Kohn-Sham), et une fraction d'énergie d'échange DFT, d'où le nom qui leur a été donné de fonctionnelles hybride. La plus utilisée actuellement est incontestablement la fonctionnelle B3LYP³⁸, employée dans nos calculs, et définie de la façon suivante :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{exact} + b\Delta_c^{B88} + E_c^{LSDA} + c\Delta E_c^{GGA}$$

³³Chermette, H. *L'Act. Chim. (Ec)* **1996**, 7, 10.

³⁴Chermette, H. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 699, 178-180.

³⁵Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, vol. 38, 3098.

³⁶Perdew, J. P. ; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244.

³⁷Perdew, J. P. ; Burke, K. ; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, vol. 77, 3865.

³⁸Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648

Equation 24 : Les fonctionnelles Hybrides HF-DFT.

Le 3 rapportent aux trois paramètres empiriques a, b et c et qui sont à ajuster par rapport à des données expérimentales.

1.5 Modèles théoriques de la réactivité chimique

Introduction

La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique^{39,40} à l'aide de plusieurs théories. Les prédictions théoriques sont souvent basées sur :

- Le calcul des charges atomiques.
- Le calcul des énergies et des structures des états de transition.
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions.
- La prédiction des chemins réactionnels.
- etc.

Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories :

- 1- Les méthodes statiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isolé.
- 2- Les méthodes dynamiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

Les principales théories les plus utilisées pour l'étude de la réactivité chimique sont :

- La théorie des orbitales moléculaires frontières (**FMO**).
- La théorie de l'état de transition (**TST**).

1.5.1 Théorie de l'état de transition TST

Tout processus cinétique peut être réduit, par l'intermédiaire du mécanisme réactionnel, en une séquence de réactions élémentaires. En général, pour un système contenant des réactifs et des produits de la réaction élémentaire, il est utile d'introduire un diagramme de potentiel multidimensionnel qui reflète la variation d'énergie du système en fonction de la position des atomes impliqués dans la réaction (**voir Figure.6**). La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931⁴¹ dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe activé et que la

³⁹Chermette, H. *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 129.

⁴⁰De Proft, F. ; Geerlings, P. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1451.

⁴¹a) Eyring, H.; Polanyi, M. *J. Phys. Chem.* **1931**, 12, 279. b) Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 107.

vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.

Soit la réaction chimique suivante :



Au niveau microscopique, la constante de vitesse k dépend des états quantiques des molécules A, B, C et D, c'est à dire des états de translation, de rotation et de vibration. A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est prise comme une moyenne des constantes de vitesse microscopiques pondérées par les probabilités de trouver chaque molécule dans un certain état quantique. On note que la thermodynamique statistique permet de relier les états microscopique et macroscopique d'un système.

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

$$\Delta G^\ddagger = G(TS) - G(\text{réactifs})$$

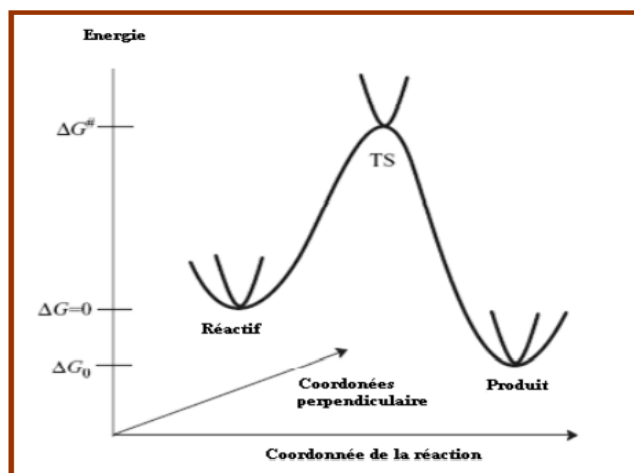


Figure 6 : Illustration schématique du chemin de la réaction

Dans la figure6, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de celle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration

A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrite selon l'équation d'Arrhenius⁴²

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

Equation 25 : Equation d'Arrhenius

Avec :

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

k_B : La constante de Boltzman.

T : La température absolue.

h : La constante de Planck

R : La constante des gaz parfaits R=1.9872 cal K-1mol-1

Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Depuis l'introduction du concept de la liaison chimique par Lewis au début du 20^{ème} siècle⁴³, deux théories de la chimie quantique ont été développées basées sur l'équation de Schrödinger², à savoir, la théorie de la Valence de la liaison (Bond valence)⁴⁴ et la théorie des orbitales moléculaire (MO)⁴⁵. Dans les années 60 du dernier siècle, sur la base théorèmes de Hohenberg et Kohn, une nouvelle théorie quantique a été découverte pour étudier la structure de la matière, connue sous le nom de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)¹³ ou l'énergie d'un système à N-électron est une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$:

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

Equation 26 : Le système à N-électron comme fonctionnelle de la densité $\rho(r)$

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

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

$$E = [N, v(r)]$$

⁴²Arrhenius, S. Z. *Phys. Chem.* **1889**, 4, 226, "Selected Readings in Chemical Kinetics", Back, M.H.; Laidler, K.J. Eds. Pergamon: Oxford .1967.

⁴³Lewis, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762–785.

⁴⁴Slater, J.C. *Phys. Rev.* **1931**, 38, 1109–1144. **b**) Pauling, L. *Nature.* **1948**, 161, 1019– 1020.

⁴⁵Mulliken, R.S. *Science.* **1967**, 157, 13–24.

Equation 27 : Dépendance de E du nombre d'électrons N et du potentiel électronique.

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

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

Equation 28 Expression de l'énergie sous forme de développement de Taylor.

1.6 La DFT conceptuelle

A la fin des années 1970 et au début des années 1980, Parr a développé ce qu'on appelle la DFT conceptuelle⁴⁶. Cette dernière est un sous-champ de la DFT fondamentale qui a été utilisé dans le but de définir et élucider les concepts chimiques de la structure moléculaire et de la réactivité. Ces concepts sont extraits à partir de la densité électronique qui nous permet de prédire et de comprendre les différentes propriétés physiques et chimiques des molécules. Plus tard, Parr et ses collaborateurs, ainsi qu'une grande communauté de chimistes théoriciens ont pu découvrir plusieurs concepts chimiques déjà utilisés depuis plusieurs années et dans divers domaines de la chimie.

1.6.1 Les indices globaux

1.6.1.1 L'électronégativité χ

L'électronégativité est définie comme la dérivée de l'énergie par rapport au nombre d'électron (N), c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace⁴⁷.

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

Equation 29 : L'électronégativité

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

$$\chi = - \frac{1}{2} (\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO})$$

Equation 30 : Expression de l'électronégativité

1.6.1.2 Le potentiel chimique μ

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron n_i a été appelée potentiel chimique électronique (μ)⁴⁸.

⁴⁶Parr, R.G. ; Yang, W. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1995**, 46, 701–728.

⁴⁷Iczkowski, R. P.; Margave, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3457.

⁴⁸Parr, R.G. ; Wang, W. *Density Theory for atoms and Molecules*. University Press: Oxford, **1989**.

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

Equation 31 : Expression du potentiel chimique.

1.6.1.3 La dureté η

Parr et Pearson⁴⁹ ont identifié la dureté (η) comme le second dérivé de l'énergie par rapport au nombre d'électron N selon la relation suivante :

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

Equation 32 : La dureté chimique.

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

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

Equation 33 : Expression approximative de la dureté.

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

1.6.1.4 L'électrophilie ω .

L'électrophilie ω ⁵⁰ est définie par la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique ΔN . L'expression approximative de ω à l'état fondamental est :

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

Equation 34 : Expression de l'électrophilie

1.6.1.5 La nucléophilie N

En 2002, Domingo et ses collaborateurs⁵¹ ont montré que le fait qu'une molécule soit un électrophile faible, alors elle est systématiquement un nucléophile forte ; n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, pour les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, elles peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie.

En 2008, le groupe de Domingo⁵² ont démontré que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de perdre sa densité électronique. La plus simple approche de la nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP)

⁴⁹Parr, R.G. ; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 105 :1503.

⁵⁰Pearson, R.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512.

⁵¹Domingo, L.R. ; Aurell, M.J. ; Perez, P. ; Contreras, R. *Tetrahedron* .**2002**, 58, 4417.

⁵²Domingo, L.R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615–4624.

en phase gazeuse (intrinsèque), à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de la nucléophilie correspondent aux valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Ils ont utilisé dans leur étude les énergies des orbitales HOMO obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit :

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

Equation 35 : Expression de la nucléophilie

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

1.6.2 Les indices locaux

Les indices de réactivité théorique basés sur la théorie fonctionnelle de la densité conceptuelle (DFT) sont devenus un outil puissant pour l'étude de la réactivité organique. Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature, mais les indices d'électrophile ω et de nucléophilie N , ainsi que les indices d'électrophilie ω_k et de nucléophilie N_k correspondants, sont les indices les plus pertinents pour étudier la réactivité des molécules organiques.

1.6.2.1 Electrophilie locale

En 2003, Chattaraj et ses collaborateurs⁵³ ont proposé un moyen de calculer l'indice de l'électrophilie locale pour trouver le site le plus réactif, cet indice est défini par :

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

Equation 36 : l'indice de l'électrophilie locale

1.6.2.2 Les fonctions de Parr

Pour la détermination des sites réactifs d'une manière simple et efficace, Domingo⁵⁴ a proposé d'utiliser les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de la densité électronique du spin qui se produit au cours du processus du transfert de GEDT à partir du nucléophile vers l'électrophile.

⁵³Chattaraj, P.K.; Maiti, B.; Sarkar, U. *Philicity*. *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 4973–4975.

⁵⁴Pearson, R. G. *Hard and soft Acids and base*. Hutchinson et Ross: Stroudenburg, PA, **1973**.

Pour la molécule électrophile $P^-(r) = \rho_s^{rc}(r)$

Pour la molécule nucléophile $P^+(r) = \rho_s^{ra}(r)$

Equation 37 : Indices de Parr

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

1.7 Analyses topologiques quantiques

1.7.1 Fonction de localisation électronique (ELF)

Définition

En chimie quantique, la fonction de localisation électronique (ELF) est une mesure de possibilité de trouver un électron dans le voisinage d'un autre électron de référence à un point donné et avec le même spin. Cette fonction mesure, d'un point de vue physique, l'augmentation de la localisation spatiale de l'électron (on parle alors de bassin de localisation) et fournit une méthode de cartographie pour la probabilité de présence d'une paire électronique pour un système multi-électronique. La fonction de localisation électronique (ELF), introduite par Becke et Edgecombe⁵⁵, a été construite pour quantifier la localisation électronique dans l'espace à trois dimensions. Par souci de commodité, ELF est construite de façon à prendre des valeurs dans l'intervalle [0, 1]. La limite supérieure, ELF=1, correspond à une localisation parfaite, la valeur ELF=0,5 correspond à une localisation identique à celle du gaz uniforme d'électrons, et les faibles valeurs d'ELF correspondent à la délocalisation.

1.7.1.1 La fonction ELF :

Dans le cadre d'une fonction d'onde décrite par un déterminant Hartree-Fock, la densité de probabilité de trouver deux électrons de même spin σ à la position **1** et à la position **2** dans un système à plusieurs électrons est donnée par

$$P_2^{\sigma\sigma}(1,2) = \rho_\sigma(1)\rho_\sigma(2) - |\rho_1^\sigma(1,2)|^2$$

Equation 38 : Densité de probabilité de trouver deux électrons de même spin σ

$P_2^{\sigma\sigma}(1,2)$ est appelée la probabilité de paires d'électrons de même spin, et $\rho_1^\sigma(1,2)$ est la matrice de densité à une particule de spin σ pour un déterminant Hartree-Fock :

⁵⁵Becke, A.D. and Edgecombe, K. E. *J.Chem.Phys.* **1990**, 92,5397.

$$\rho_1^\sigma(1,2) = \sum_{i=1}^{N_\sigma} \psi_i^*(1)\psi_i(2)$$

Equation 39 : Matrice de densité à une particule de spin σ pour un déterminant Hartree-Fock

Ou N_σ est le nombre de spin-orbitales σ . Si un électron de spin σ est localisé avec certitude au point de référence **1**, la probabilité conditionnelle de trouver un électron de même spin en **2** est donnée par

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(1,2) = \frac{P_2^{\sigma\sigma}(1,2)}{\rho_\sigma(1)} = \rho_\sigma(2) - \frac{|\rho_1^\sigma(1,2)|^2}{\rho_\sigma(1)}$$

Equation 40 : probabilité conditionnelle de trouver un électron de même spin en 2

D'après les propriétés suivantes de la matrice de densité à une particule

$$\int |\rho_1^\sigma(1,2)|^2 d2 = \rho_1^\sigma(1,1) = \rho_\sigma(1)$$

Equation 41 : Matrice de densité à une particule

On peut déduire que deux électrons de même spin ne peuvent pas avoir la même position (répulsion de Pauli, deux fermions ne peuvent occuper le même état) :

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(1,1) = 0$$

Equation 42 : Conditions de Pauli

Becke et Edgecombe ont proposé de moyenner la probabilité conditionnelle de pair sur une sphère de rayon s petit, centrée sur \mathbf{r} . En effectuant le développement limité de Taylor, on obtient une expression qui dépend de la densité de spin ρ_σ et de la densité d'énergie cinétique t :

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r,s) = \frac{1}{3} \left[t(r) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma(r)|^2}{\rho_\sigma(r)} \right] s^2 + \dots$$

Equation 43 : expression qui dépend de la densité de spin ρ_σ

Avec :

$$t(r) = \sum_i^{N_\sigma} |\nabla \psi_i(r)|^2$$

Equation 44 : Densité de l'énergie cinétique

Plus la probabilité de trouver un autre électron de même spin près du centre de la sphère est petite, plus les électrons sont localisés. La localisation électronique est donc proportionnelle à l'expression :

$$D_{\sigma} = \sum_i^{N_{\sigma}} |\nabla \psi_i|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_{\sigma}|^2}{\rho_{\sigma}}$$

Equation 45 : Probabilité de trouver un autre électron de même spin

qui est toujours positive et qui tend vers zéro dans les régions où une seule spin-orbitale σ prédomine. On définit la fonction ELF de manière à ce qu'elle soit bornée par 0 et 1, et qu'elle croisse avec la localisation électronique.

$$\text{ELF} = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{\sigma}}{D_{\sigma}^0}\right)^2}$$

Equation 46 : définition de la fonction ELF

Où D_{σ}^0 correspond à la valeur de D_{σ} dans un gaz uniforme d'électrons sans interaction, où la densité de spin est égale à la valeur locale : $\rho_{\sigma}(r)$

$$D_{\sigma}^0 = \frac{3}{5} (6\pi^2)^{2/3} \rho_{\sigma}^{5/3}$$

Equation 47 : Valeur de D_{σ} dans un gaz uniforme d'électrons

1.8 Analyse topologique ELF

Développée par B. Silvi et A. Savin⁵⁶, l'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF propose une base rigoureuse à la notion de liaison chimique⁵⁷. Depuis quelques années, l'analyse topologique ELF est largement utilisée en chimie que ce soit pour la description chimique⁵⁸ ou en réactivité⁵⁹.

1.8.1 Attracteurs de la fonction ELF

⁵⁶Silvi, B. and Savin, A. *Nature* **1994**, 371, 683.

⁵⁷Savin, A. ; Becke, A. D. ; Flad, J. ; Nesper, R. ; Preuss, H. and Von Schnering, H.G. *Angewandte Chemie-International Edition in English*. **1991**, 30, 409.

⁵⁸**a)** Alikhani, M.E. ; Bouteiller, Y. and Silvi, B. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 16092
b) Catalayud, M. ; Andrés, J. ; Beltran, A. and Silvi, B. *Theor. Chem. Acc.* **2001**, 105, 299.
c) Choukroun, R. ; Donnadieu, B. ; Zhao, J.S. ; Cassoux, P. ; Lepetit, C. and Silvi, B. *In Organometallics*. **2001**, 19, 1901.
d) Noury, S. ; Colonna, F. and Silvi, B. *J. Mol. Struct.* **1998**, 59, 450.
e) Liusar, R. ; Beltran, A. ; Andrés, J. ; Noury, S. ; Silvi, B. *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 1517.
f) Beltran, A. ; Andrés, J. ; Noury, S. ; Silvi, B. *J. Phys. Chem. A*. **1999**, 103, 3078.
g) Chesnut, D. and Bartolotti, L.J. *Chem. Phys.* **2000**, 257, 175.
h) Dobado, J.A. ; Molina, J. ; Uggla, R. and Sundberg, M.R. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2831.

⁵⁹**(a)** Fuster, F. and Silvi, B. *Chem. Phys.* **2000**, 252, 279. **(b)** Fuster, F. ; Silvi, B. ; Berski, S. and Latajka, Z. *J. Mol. Struct.* **2000**, 555, 75.

Les attracteurs ELF identifie les domaines de répulsion de *Pauli* minimale, c'est-à-dire un maximum pour la fonction ELF, ce qui localise les zones d'appariement électronique dans l'espace. Ainsi, l'espace moléculaire est partagé en différents domaines caractérisés par un bassin. Les attracteurs sont la plupart du temps ponctuels mais une symétrie moléculaire appartenant à un groupe continu engendre une déformation de ces attracteurs. Ainsi, pour les molécules linéaires, tout attracteur en dehors de l'axe moléculaire sera déformé suivant un tore centré sur l'axe. Ce type d'attracteur est logiquement dit torique. Pour les atomes, les attracteurs sont des sphères concentriques centrées autour du noyau. Ils caractérisent les diverses couches atomiques exceptées pour la couche K où l'attracteur est ponctuel.

Les bassins se répartissent en bassins de cœur (ceux qui contiennent les noyaux) et les bassins de valence⁶⁰. Un bassin est protoné s'il englobe un atome d'hydrogène. Un bassin de valence est connecté à un cœur si, d'une part les deux attracteurs sont limités par une séparatrice commune et, d'autre part, si le domaine qui entoure l'attracteur de cœur entoure aussi celui de valence. D'autre part, les bassins de valence sont répartis selon leur connectivité à un attracteur de cœur défini par un **ordre synaptique**⁶¹. Par exemple un bassin **disynaptique** est un bassin de valence connecté à deux attracteurs de cœur. Le **tableau 7** présente la nomenclature des bassins suivant l'ordre synaptique.

Tableau 7 : Classification des bassins de valences selon leur ordre synaptique

Ordre Synaptique	Nomenclature	Symbole du bassin
0	Asynaptique	V
1	Monosynaptique	V(Xi)
2	Disynaptique	V(Xi, Yj)
≥ 3	Polysynaptique	V(Xi, Yj, ...)

Nous pouvons considérer à titre d'exemple, la molécule de carbonyle CO qui possède cinq bassins répartis de la manière suivante :

⁶⁰Haussermann, U. ; Wengert, S. and Nesper, R. *Angewandte Chemie-International Edition in English*. **1994**, 33, 2069.

⁶¹Silvi, B. *J.Mol. Struct*. **2002**, 614, 3.

Tableau 8 : Bassins de cœur et ordre synaptique

Bassin	Ordre Synaptique	Signification Chimique
C(O)	-	Cœur Oxygène
C(C)	-	Cœur Carbone
V(O)	1	Paire Libre Oxygène
V(C)	1	Paire Libre Carbone
V(C,O)	2	Liaison C-O

Un code couleur est assigné à chaque point de la fonction ELF suivant le bassin auquel ce point est attribué (**tableau 9**).

Tableau 9 : Code couleur selon l'ordre synaptique des bassins

Notation du Bassin	Type du bassin	Code couleur du domaine
C(X)	Cœur	-Magenta-
V(X,Y)	Disynaptique	-Vert-
V(X,H)	Disynaptique Protoné	-Bleu-
V(X)	Monosynaptique	-Rouge-
V(H)	Monosynaptique Protoné	-Jaune-

A titre d'illustration, nous montrons les domaines de localisation du carbonyle sur la (**figure 7**). Les paires libres ainsi que la liaison C–O sont clairement mises en évidence.

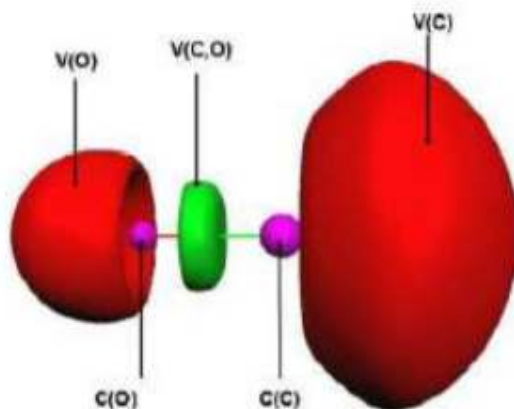


Figure 7 : Domaine de localisation de la molécule de CO

1.8.2 Calcul des populations de bassins

1.8.2.1 Calcul des populations de bassins

L'intégration de la densité électronique des bassins ELF (x), permet de connaître leur population.

$$N(x) = \int \rho(r) dr^3$$

Equation 48 : Densité électronique des bassins ELF

La somme des populations des bassins doit donner le nombre total d'électrons du système. L'analyse de la population ELF permet de définir la population de valence d'un atome comme une somme des populations des bassins de valence entourant le cœur.

$$N_v(x) = \sum_i \left(V_i(A) + \sum_{B \neq A} \sum [V_i(A, B, \dots)] \right)$$

Equation 49 : population de valence d'un atome

1.9 Non Covalent Interactions, NCI

1.9.1 Densité et gradient réduit de la densité

Si la fonction ELF est adaptée à l'étude des systèmes fortement liés, les interactions faibles ne sont pas prises en compte (sauf indirectement par le calcul de moments multipolaires locaux). Cependant, il existe un index, appelé NCI⁶² (Non Covalent Interactions), qui est basé sur le gradient réduit de la densité $s(\rho)$. Ce gradient réduit, de même que la densité elle-même, peuvent être calculés en tout point de l'espace 3D.

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}}$$

Equation 50 : Gradient réduit de la densité $s(\rho)$

Soit une relation de proportionnalité en :

$$s(\rho) \propto \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{\frac{4}{3}}}$$

Equation 51 : relation de proportionnalité

Afin d'analyser le comportement de la densité réduite, considérons les représentations schématisées de la densité pour un atome, **Figure 8**, puis pour un système en interaction **Figure 9**

⁶²Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-Garcia, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132 (18), 6498-6506.

Sur la **Figure 8**, la densité atomique se présente comme une fonction symétrique ayant un maximum sur l'atome et décroissant rapidement de manière exponentielle de part et d'autre. Ainsi, quand $\rho \rightarrow 0$ alors $s(\rho) \rightarrow \infty$. Par contre, dans un système en interaction, le graphique ID de la densité moléculaire présente des minima entre les centres atomiques comme sur la **Figure 9**, correspondant aux points critiques des liaisons covalentes. A ces positions, $|\nabla\rho|$ domine le comportement de la fonction. Donc, quand $|\nabla\rho| \rightarrow 0$ alors $s(\rho) \rightarrow 0$.

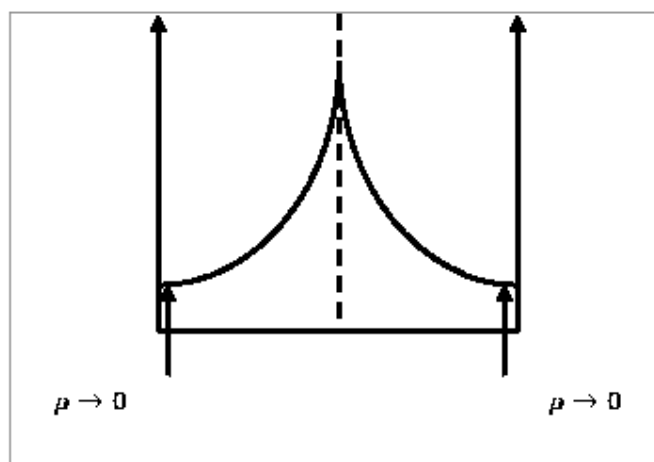


Figure 8 : Densité électronique atomique en fonction de la densité réduite

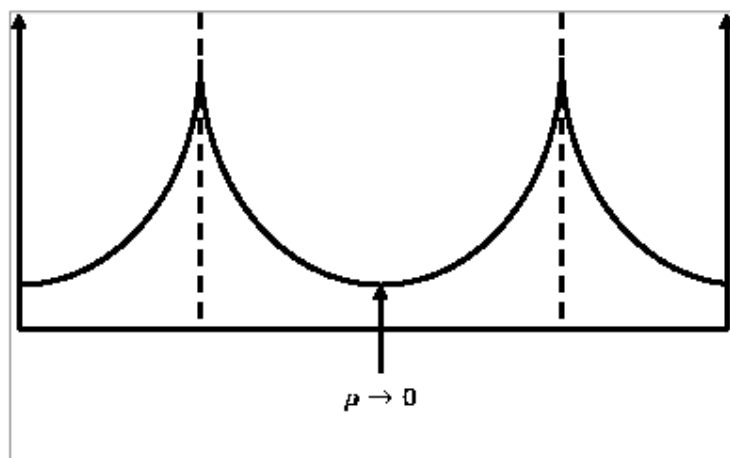


Figure 9 : Densité électronique en fonction de la densité réduite d'un système en interaction.

1.9.1.1 Nature des interactions faibles

En traçant le gradient réduit de la densité (s) en fonction de la densité ρ , la fonction va donc tendre vers zéro dans les zones d'interactions qui seront dites faibles, si la densité elle-même l'est. La nature de ces interactions peut être déterminée à partir cette fois des valeurs propres du Hessien de la densité, $\nabla^2\rho$.

Soit $\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$. Pour toute interaction faible $\lambda_3 > 0$ et $\lambda_2 > \lambda_1$. Ainsi le signe du Hessien et la nature de l'interaction faible sera dépendant du signe de λ_2

En effet, à une valeur propre positive de λ_2 sera associée une interaction répulsive, comme la répulsion stérique ; à une valeur propre négative de λ_2 sera associée une interaction attractive, donc fortement stabilisante, par exemple la liaison-Hydrogène ; enfin à une valeur propre de $\lambda_2 \approx 0$ sera associée une interaction stabilisante mais faible telle que l'interaction de van der Waals.

A titre d'exemple, la courbe du gradient réduit de la densité $s(\rho)$ en fonction de la densité ρ multipliée par le signe de sa seconde valeur propre λ_2 du dimère de phénol est donnée en **Figure 10**.

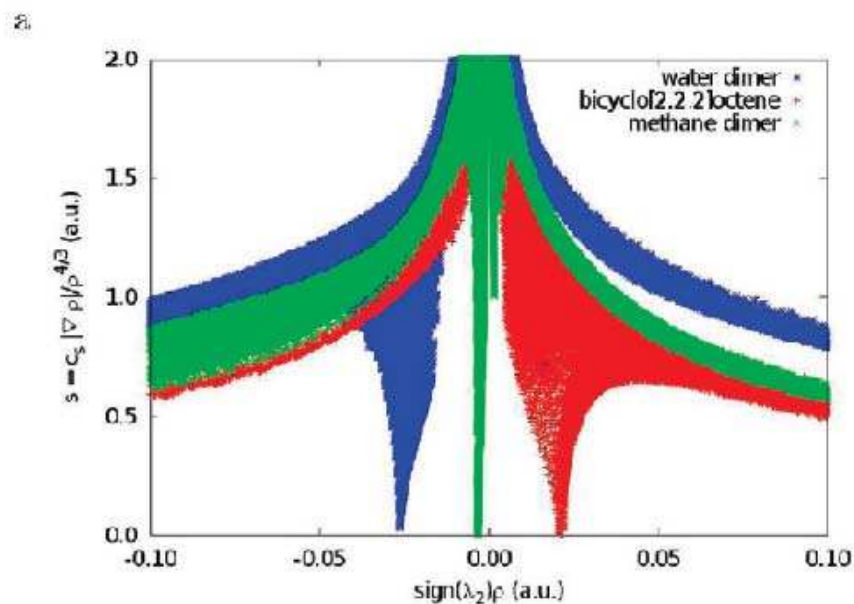


Figure 10 : Courbe du gradient réduit de la densité $s(\rho)$

En pratique, ces zones d'interactions peuvent être représentées par leurs coordonnées dans l'espace. Un code couleur permet alors de les différencier, soit rouge pour les interactions

répulsives, bleu pour les liaisons-H et vert pour les interactions de van der Waals. Tous les calculs sont effectués avec le logiciel NCIPLLOT⁶³ (voir Figure (11)).

La Figure 11 représente le dimère de phénol et les zones d'interactions colorées en fonction de leur nature. Chacune des zones est associée à un pic sur la courbe de la Figure 10 selon leur position.

Complémentaire de l'analyse topologique ELF, cet outil va être employé afin de mettre en évidence les différentes interactions présentes dans les systèmes.

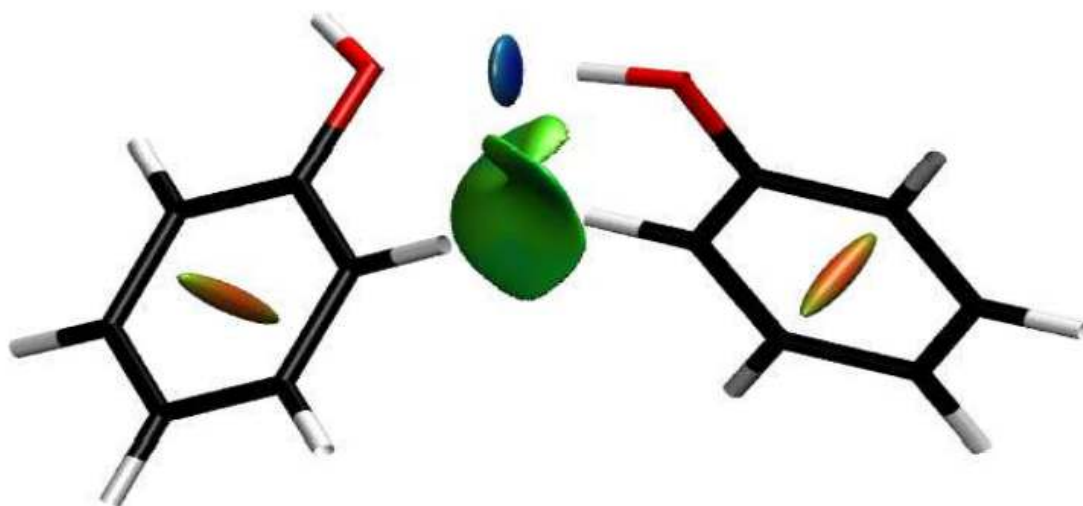


Figure 11 : Nature des interactions dans le dimère de phénol.

Enfin Ketouche⁶⁴ de l'Université de Constantine a montré très récemment toute l'efficacité catalytique de l'oxazaborolidine dans la réduction des carbonyles par une étude théorique QTAIM et topologique assez complète et très ciblée sur la réduction de cétones en présence d'oxazaborolidines comme catalyseurs.

⁶³Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N.; Yang, W., NCIPLLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *J Chem Theory Comput* **2011**, *7*, 625-632.

⁶⁴Hichel S. Ketouche & A. Djerourou, Insights into the origin of selectivity for [2+2] cycloaddition step reaction involved in the mechanism of enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by a *B*-methoxy oxazaborolidine catalyst derived from (–)- β -pinene. A DFT and a combined topological ELF, NCI and QTAIM study, *Theoretical Chemistry Accounts*, (*in press*), 2021.

Conclusion

Les méthodes quantiques, qui ont été exposées donnent accès aux chimistes théoriciens à l'ensemble des propriétés électroniques des systèmes ainsi qu'à leur évolution lors d'un processus chimique. Des méthodes permettent donc de déterminer très précisément les structures électroniques des molécules et les produits de ces processus chimiques. La théorie de la fonctionnelle de la densité dans son cadre conceptuel permet, quant à elle, d'étudier la réactivité et cerner le problème de la sélectivité d'une réaction chimique. L'ensemble des descripteurs locaux et globaux ont trouvé une définition mathématique précise et souvent une signification physique.

Partie II : Résultats et discussions

**Chapitre 3 : Réduction asymétrique catalytique des
imines prochirales par les oxazaborolidine**

Introduction

Cette étude a été réalisée dans le but de comprendre et d'expliquer les différents résultats de la réduction asymétrique des imines en présence de catalyseurs chirales. Ainsi nous avons pu utiliser comme catalyseurs des oxazaborolidines chirales générés à partir d'aminoalcool issu de la réduction de L-leucinol et L-valinol. Ces catalyseurs ont permis la réduction asymétrique de huit (08) imines différentes avec de forts rendements et un excès énantiomériques modéré allant jusqu'à 33%.

1.10 Avantages des catalyseurs asymétriques

1.10.1 La sélectivité

La grande sélectivité des catalyseurs asymétriques est une caractéristique remarquable et essentielle en synthèse organique : ils limitent ainsi l'apparition de réactions secondaires et leur sélectivité et plus particulièrement leur énantioselectivité, représente un atout essentiel en chimie fine qui est de plus en plus sollicitée, en synthèse de molécules chirales sous forme d'un seul énantiomère, où la précision réactionnelle devient un facteur important de rentabilité et de productivité⁶⁵.

1.11 L'efficacité catalytique

L'utilisation des catalyseurs asymétriques se traduit par des vitesses de réaction importantes. Ces catalyses sont généralement réalisées dans des conditions ambiantes de température et de pression, ce qui renforce l'idée de l'efficacité catalytique.

⁶⁵ a) Acher, F., Azerad, R., & Pin, J. P. (2002). *U.S. Patent No. 6,433,014*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office. b) Jurczyk, S. C., Kodra, J. T., Rozzell, J. D., Benner, S. A., & Battersby, T. R. (1998). Synthesis of Oligonucleotides Containing 2'-Deoxyisoguanosine and 2'-Deoxy-5-methylisocytidine Using Phosphoramidite Chemistry. *Helvetica chimica acta*, 81(5-8), 793-811.

1.12 La réduction par un auxiliaire chiral (l'oxazaborolidine)

1.12.1 Réduction des α -aminoacides

Nous avons pu réaliser la réduction des L-valine ; L-leucine, acides aminés disponibles au laboratoire, par l'intermédiaire du borohydrure de sodium, pris sous les conditions indiquées ci-dessus, pour parvenir aux 1,2-aminoalcools correspondants²(schéma 6)⁶⁶.

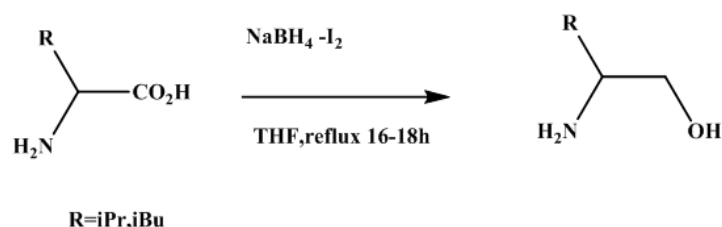


Schéma 6 : Méthode générale de la réduction des acides aminés.

La réduction des acides aminés par le borohydrure de sodium en présence d'iodure, donne l'aminoalcool correspondant avec un rendement appréciable. Les rendements obtenus sont respectivement de 69% et 70% pour le L-valinol et L-leucinol.

1.12.2 Synthèse des imines

Nous avons pu préparer une variété d'imines par condensation de diverses cétones et d'amines aromatiques à groupements électro-donneurs, selon la disponibilité au niveau de notre laboratoire. D'excellents rendements ont pu être observés lorsque des réactifs para-substitués sont utilisés, Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 10.

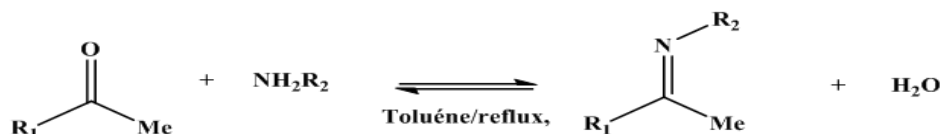


Schéma 7 : Mécanisme de formation de l'imine

⁶⁶Abiko, A., & Masamune, S. (1992). An improved, convenient procedure for reduction of amino acids to aminoalcohols: use of NaBH₄-H₂SO₄. *Tetrahedron letters*, 33(38), 5517-5518.

Tableau 10 : Synthèse de diverses imines prochirales

Essai	R ₁	R ₂	Temps /h	Produits	Rendement(%)
1	Ph	4-OMeC ₆ H ₄	9	1	80
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	9	2	70
3	Ph	Naphtalene	6	3	90
4	4-MeC ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	9	4	80
5	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	9	5	70
6	4-MeC ₆ H ₄	Naphtalene	6	6	90
7	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-OMeC ₆ H ₄	9	7	80
8	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Naphtalene	6	8	90

Les conditions de réaction : cétone (1mole) +amine (1mole) + PTS, solvant toluène

1.12.3 Synthèse de catalyseur

Le catalyseur choisi pour cette étude est l'oxazaborolidine **1a** et **2a** décrit par *Chen et al*⁶⁷(Schéma 8).

Ce catalyseur peut être préparé à partir du **1,2-aminoalcool** condensé avec le borane **BH₃** dans le THF à température ambiante (25 C°). Le catalyseur ainsi obtenu ce complexe *in situ* avec le borane pour donner la forme active du catalyseur (oxazaborolidine).

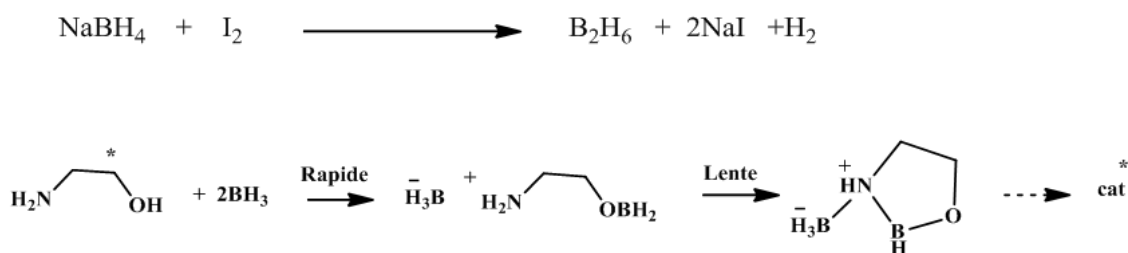


Schéma 8: Mécanisme de formation du catalyseur

⁶⁷Chen, W. Y., Lu, J., Shen, Z. X., Lang, J. P., Zhang, L. F., & Zhang, Y. W. (2003). Chiral ferrocenyl amino alcohols: Preparation and application as catalysts in the enantioselective reduction of ketones using NaBH₄/I-2. *CHINESE JOURNAL OF CHEMISTRY*, 21(2), 192-195.

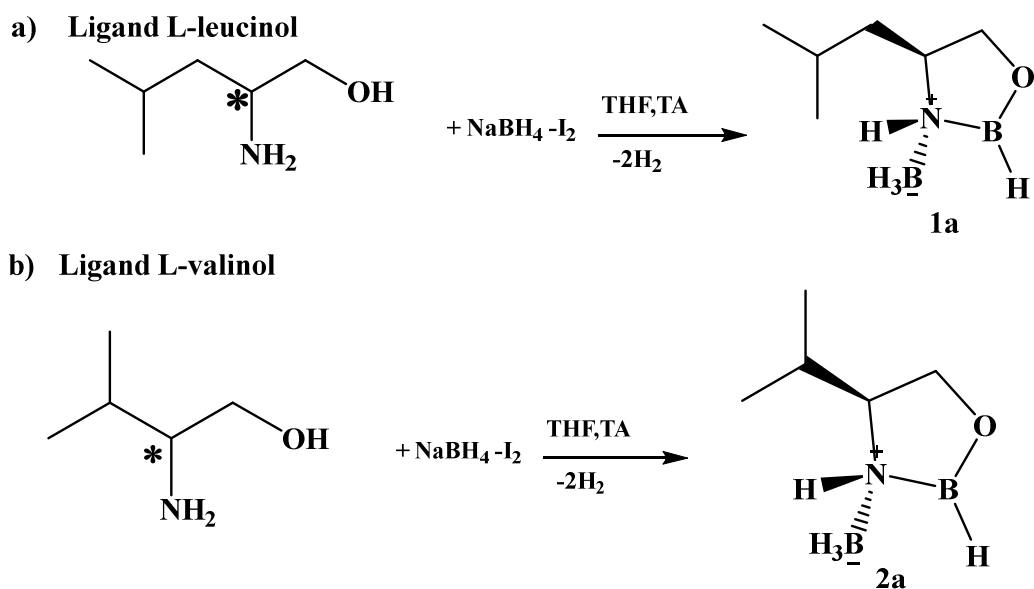


Schéma 9 : Mécanisme de formation du catalyseur

1.12.4 La réduction asymétrique catalytique de l'imine en présence d'oxazaborolidine

Les premiers travaux sur la réduction énantiosélective des imines prochirales catalysées par les complexes chiraux (les oxazaborolidines) ont été initiés par *Cho and Chun*⁴. Ces catalyseurs ont permis de réduire des imines variées et conduire à des amines avec des très bons excès énantiomériques (88% ee).

Afin d'évaluer laquelle des deux oxazaborolidines offre les meilleurs résultats en termes de réactivité et d'énantiosélectivité, nous avons testées la réduction d'imines aromatiques prochirales différentes par transfert d'hydrure dans le THF. Ainsi les aminoalcools (L-leucinol et le L-valinol) complexés avec des boranes (système de réduction) ont été employés pour la réduction de diverses imines. Nous avons regroupé les différents résultats obtenus dans le tableau 11.

Les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau 11**

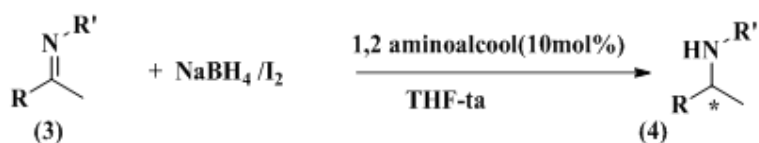


Schéma 10 : Réduction asymétrique de l'imine

Tableau 11 : Réduction asymétrique des imines par le système NaBH₄/I₂ en présence de 10% de l'oxazaborolidine

Essai	oxazaborolidine	Produit	R	R'	Tr (mn)	ee (%)	Rdt
1	1a	4a	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	13,16	33	68
2	2a	4b	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	34,6	10	67
3	1a	4b	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	34,6	9	73
4	1a	4c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	45,9	12	76
5	2a	4c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	45,9	10	70
6	/	4c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	45,9	0	50
7	1a	4d	Ph	4-ClC ₆ H ₄	32,7	30	65
8	2a	4e	4-MeC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	34,8	10	60
9	1a	4f	Ph	2-Naphtyl	39,6	20	80
10	2a	4g	4-MeC ₆ H ₄	2-Naphtyl	41	30	81
11	1a	4h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Naphtyl	41,1	13	82
12	2a	4h	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2-Naphtyl	41,1	20	82

*Toutes les réactions se font en utilisant 18 mmol de NaBH₄, 6.02mmol de I₂, 0.832mmol d'imine dans 25 mL de THF(solvent) à 25°C.

*Rendement isolé de l'amine secondaire correspondante.

1.13 Discussions

Ces deux oxazaborolidines **1a** et **2a** ont donné des excès énantiomériques moyens. On obtient un maximum de 33 % dans le premier cas et 30 % dans le second.

a) Avec L-leucinol : l'oxazaborolidine **1a**)

L'utilisation de l'aminoalcool en combinaison de NaBH₄/I₂ dans le THF à température ambiante a permis d'accéder à l'oxazaborolidine attendu **1a**.

La réduction catalytique du composé **3a** en présence de **1a** (10%) conduit à un excès énantiomérique de **33%** et un bon rendement (essai **1**)

- La réduction du composé **3d en présence de 1a** conduit à l'amine correspondant (**4d**) avec un rdt chimique de 65% et un ee de **30%**.

- Pour les 2 substrats (essai **4**) et (essai **11**), la réduction avec l'oxazaborolidine **1a** ne conduit pas à des énantiosélectivités élevés : **12%** pour l'essai **4** et **13 %** pour l'essai (**11**).

- La réduction de **3b(3)** avec toujours le catalyseur **1a** conduit à des taux d'induction asymétrique faible (**9%**).

- Enfin l'amine (**4f**) est obtenue avec une pureté optique égale à **20%** (essai **9**)

b) Avec L-valinol (l'oxazaborolidine 2a)

- Le mode opératoire de la réduction est strictement identique à celui utilisé dans le cas du L- leucinol

- La réduction lors des essais (**2**), (**5**), (**8**) en présence de L-valinol conduit à des amines correspondantes (**4b**), (**4c**), (**4e**) avec des bons rendements mais la sélectivité énantiomérique est de 10% est très modérée sinon faible.

- Enfin les excès énantiomériques obtenus avec le catalyseur (**2a**) dans l'hydrogénation de l'entrées (**12**) et (**10**) sont encourageantes même s'ils n'ont pas été suffisants (ee de 20 % et 30 %, respectivement)

Pour chacun des 2 oxazaborolidines, il apparait donc que seul 2 ou 3 amines permettent d'atteindre une sélectivité de 33%.

Également, la réactivité du catalyseur **1a** été évaluée in situ. Ce catalyseur a été comparé au catalyseur **2a** dans les mêmes conditions réactionnelles avec **8** substrats différents. Dans tous les cas, le catalyseur L-leucinol est nettement plus réactif que le catalyseur valinol.

- Les résultats obtenus avec les catalyseurs **1a** et **2a** indiquent que cette réactivité est directement liée à l'encombrement stérique autour du substrat. Ils ont dû la réduction compétitive non catalysée vient du fait de l'encombrement stérique de l'imine et l'équilibre rapide entre les deux isomères *E* et *Z* ⁶⁸.

- *L'aminoalcool* : l'importance cruciale que présente la nature de l'aminoalcool. En effet on remarque que plus l'encombrement stérique autour des carbones portant les fonctions alcool et amine est important, plus l'excès énantiomérique est élevé. On observe aussi qu'une

⁶⁸Kobayashi, S., Kusakabe, K. I., & Ishitani, H. (2000). Chiral Catalyst Optimization Using Both Solid-Phase and Liquid-Phase Methods in Asymmetric Aza Diels–Alder Reactions. *Organic Letters*, 2(9), 1225-1227.

inversion de configuration de l'aminoalcool implique une inversion de configuration de l'amine adduit⁶⁹.

9-Mecanisme: D'après le mécanisme d'Itsunu et al⁷⁰.

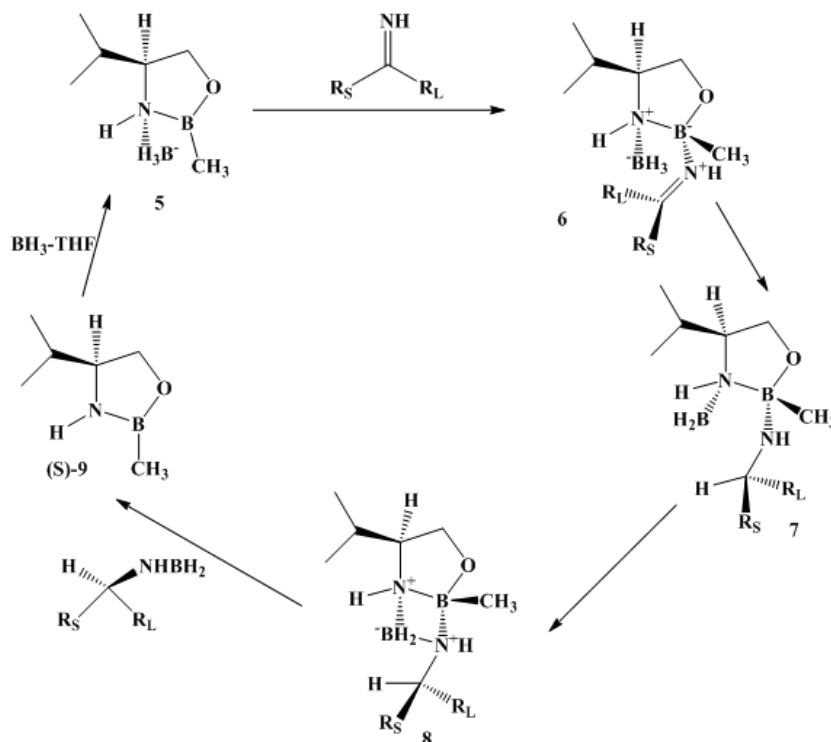


Schéma 11 : Mécanisme de la réduction de l'imine en présence de l'oxazaborolidine

- Dans un premier temps, le catalyseur fixe le borane par une liaison de type donneur accepteur de l'azote vers le bore,
- Dans un second temps le bore du catalyseur fixe l'azote de l'imine par une liaison de même type.
- Ensuite le bore du catalyseur fixe l'azote de l'imine par une liaison de même type.
- Enfin se passe un transfert cyclique d'hydrure du borane vers l'imine
- Cette dernière se positionnera dans le sens où son plus volumineux substituant se situe dans la région la plus dégagée, Cette étape est en fait le point clé de l'induction

⁶⁹Moualij, N. E. E. (1993). *Elaboration et caractérisation de polymères supports d'oxazaborolidines chirales : application à la réduction asymétrique de cétones et à l'alkylation asymétrique d'aldéhydes* (Doctoral dissertation, Lille 1).

⁷⁰Corey, E. J., Bakshi, R. K., & Shibata, S. (1987). Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society*, 109(18), 5551-5553.

- asymétrique d'une part, elle conditionnera la configuration de l'amine adduit d'autre part.
- L'examen de ce mécanisme nous permet de dégager deux tendances qui sont la force motrice du catalyseur :
 - Plus la structure géométrique de l'aminoalcool du catalyseur est complexe, plus on favorise le processus asymétrique.
 - Le catalyseur doit avoir une vitesse de *rotation* (régénération) élevée afin de limiter la compétition de la réduction non catalysée "phénomène de turn-over".

Conclusion

Ces résultats soulignent l'importance cruciale que présente la nature de l'aminoalcool. En effet on remarque que plus l'encombrement stérique autour des carbones portant les fonctions alcool et amine est important, plus l'excès énantiomérique est élevé.

Les catalyseurs préparés ont été utilisés en réduction asymétrique, puis leur énantiosélectivité et leur réactivité ont été évaluées.

Au vu de ces résultats nous avons souhaité tester cette classe de catalyseurs dans la réduction des imine prochirales sur le plan théorique.

**Chapitre 4 : Mécanisme et origine de de
l'énantioselectivité de la réduction asymétrique de la
kétimine**

1.13.1 Introduction

Les amines optiquement actives sont l'un des produits les plus importants, qui sont largement utilisés comme des réactifs de départ, des intermédiaires ou comme des auxiliaires chiraux pour la synthèse de plusieurs composés biologiquement actifs^{71,72}. Les composés hétérocycliques constituent une grande partie des molécules implantées dans les sciences chimiques et de la biologie et également dans la recherche moderne. Ces composés sont souvent utilisés comme des intermédiaires dans la synthèse de plusieurs composés biologiquement actifs, comme les amines biogènes et psychotiques⁷³.

Les oxazaborolidines chirales ont trouvé une large application dans le domaine de la réduction catalytique et asymétrique des cétones⁷⁴ et pour la réduction des imines^{75,76}.

La synthèse des amines chirales à partir des imines prochirales est une procédure intéressante qui a été largement utilisée, que ce soit dans le domaine industriel ou pharmaceutique. En outre, dans les dernières années, le principal défi est le développement de catalyseurs efficaces pour la conversion asymétrique des imines prochirales en amines chirales^{77,78}. Cependant, contrairement à l'efficacité de l'hydrogénation asymétrique des oléfines et de cétones prochirales⁷⁹, l'hydrogénation asymétrique des imines n'est pas efficace. Pour l'hydrogénation des imines obtenus à partir des cétones aliphatiques, la littérature nous rapporte que seuls certains catalyseurs peuvent induire une énantiosélectivité supérieure à 80% d'excès énantiomérique (ee)^{80,81,82,83,84}. D'autre part, les composés organoboranes chiraux se sont révélés d'être des excellents catalyseurs, en particulier, dans la réduction asymétrique des cétones ou des imines avec BH₃ dans le tétrahydrofurane comme solvant. Parmi les catalyseurs organoboranes chiraux, les 1,2-oxazaborolidines ont été largement utilisés comme des catalyseurs de type acide de Lewis dans une grande variété de conversions

⁷¹Nugent T.C.; El-Shazly M. (2010). *Adv Synth Catal* 352:753–819.

⁷²Corey E.J.; Czako B.; Kurti L. (2007). *Molecules and medicine*. Wiley, Hoboken

⁷³Shalaby A.R. (1996). Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Food Research International* 29:675

⁷⁴Price M.D.; Sui J.K.; Kurth M.J.; Schore N.E. (2002). *J Org Chem* 67: 8086

⁷⁵Cho B.T.; Ryu M.H.; Chun Y.S.; Dauelsburg C.; Wallbaum S.; Martens J. (1994). *Bull Kor Chem Soc* 15:53

⁷⁶Cho B.T.; Chun Y.S. (1990). *J Chem Soc, Perkin Trans 1*:3200

⁷⁷Fache F.; Schulz E.; Tommasino M.L.; Lemaire M. (2000). *Chem Rev* 100:2159

⁷⁸Singh V.K. (1992). *Synthesis*:605

⁷⁹Kagan H.; Luukas T.; Jacobsen E.; Pfaltz, A.; Yamamoto H. (1999). *Comprehensive asymmetric catalysis*,

⁸⁰Wang C.; Xiao J. (2013). *Stereoselective formation of amines*. Springer, Berlin, p 261

⁸¹Li C.; Wang C.; Villa-Marcos B.; Xiao J. (2008). *J Am Chem Soc* 130: 14450

⁸²France S.P.; Howard R.M.; Steflik J.; Weise N.J.; Mangas-Sanchez J.; Montgomery S.L.; Crook R.; Kumar R.; Turner N. (2018). *J ChemCatChem* 10:510

⁸³Gao W.; Lv H.; Zhang T.; Yang Y.; Chung L.W.; Wu Y.-D.; Zhang X. (2017). *Chem Sci* 8:6419

⁸⁴Lenz M.; Meisner J.; Quertinmont L.; Lutz S.; Kaestner J.; Nestl B.M. (2017). *Chem Bio Chem* 18:253

asymétriques^{85,86,87}. De plus, les B-H oxazaborolidines ont prouvés d'être des catalyseurs efficaces dans la réaction de réduction asymétrique des composés prochiraux, tels que les cétones, les imines et les oximes^{88,89}.

1.13.2 Données expérimentales

Cho et ses collaborateurs ont étudié expérimentalement la réaction de réduction asymétrique de la kétimine **1** obtenue à partir de la réaction entre l'acétophénone et l'aniline à l'aide d'agents réducteurs chiraux, comme le réactif d'Itsunobori **2** (Schéma 12). Ils ont constaté que le complexe **2** réduit la kétimine **1** aux amines secondaires **3** optiquement actives correspondantes avec des rendements élevés et de bonne énantiosélectivité⁹⁰.

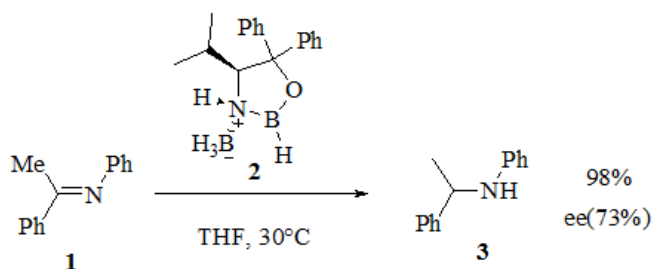


Schéma 12 : Réduction asymétrique de la kétimine en présence d'oxazaborolidine

1.13.3 Objectif du travail

Notre axe de recherche est basé sur l'interprétation ou la prédiction des données expérimentales. Récemment, nous avons étudié l'origine de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité, ainsi que le mécanisme moléculaire de différentes réactions de cycloaddition^{91,92,93,94}.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à une étude théorique du mécanisme moléculaire et de l'énantiosélectivité de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine **1** avec le complexe **2** conduisant à la formation de l'amine chirale **3** correspondante (Schéma

⁸⁵Joshi N. ;Srebnik M. ;Brown H.C. (1989). Tetrahedron Lett 30:5551

⁸⁶Azizoglu M. ; Erdogan A. ; Arslan N. ; Turgut Y. ; Hosgoren H. ; Pirinccioglu N. (2016). Tetrahedron-Asymmetry 27:614

⁸⁷Kirton E.H. ;Tughan G. ; Morris R.E. ; Field R.A. (2004). Tetrahedron Lett 45:853

⁸⁸Brown H.C. (1975). Organic syntheses via boranes. Wiley, Hoboken

⁸⁹Chciuk T.V. ; Anderson Jr. W.R. ; Flowers R.A. (2017). Organometallics 36:4579

⁹⁰Tae Cho B. ; Chun Y.S. (1990). J Chem Soc Perkin Trans 1

⁹¹Nacereddine A.K. ; Yahia W. ; Sobhi C. ; Djerourou A. (2012). Tetrahedron Lett 53:5784

⁹²Yahia W. ; Nacereddine A.K. ; Liacha M. (2014). Prog React KinetMec 39:365

⁹³Chafaa F. ;Hellel D. ; Nacereddine A.K. ; Djerourou A. (2016). Tetrahedron Lett 57:67-70

⁹⁴Chafaa F. ;Hellel D. ; Nacereddine A.K. ; Djerourou A. (2016). Mol Phys 114:663

12). Afin de jeter la lumière sur les facteurs qui contrôlaient l'énantiosélectivité et le mécanisme moléculaire de cette réaction.

En tant que modèle réduit de calcul, nous avons utilisé le complexe **4** au lieu du **2**, dans lequel les groupes phényle du complexe **2** ont été remplacés par des atomes d'hydrogène dans le complexe **4**.

1.13.4 Méthodes de calcul quantique

L'optimisation de la géométrie des réactifs, des états de transition, des intermédiaires et des produits dans les deux voies réactionnelles possibles ont été réalisées en utilisant la fonctionnelle à gradient corrigé d'échange et correction de Becke, Lee, Yang et Parr

(B3LYP)^{95,96,97}, en conjonction avec la base standard 6-31G (d,p) implémentée dans le logiciel de calcul théorique Gaussian 09⁹⁸. L'effet du solvant tétrahydrofurane (THF) a été pris en compte pour tous les calculs en utilisant la méthode de champ de réaction auto-cohérent (SCRF) relativement simple qui est basé sur le modèle de continuum polarisable (PCM)^{99,100}. Les points stationnaires ont été caractérisés par des calculs de fréquences afin de vérifier que chaque structure est un minimum ou un état de transition. Le même niveau est appliqué pour le calcul des coordonnées de réaction intrinsèque (IRC)^{101,102} pour vérifier que chaque état de transition est connecté par ses deux minimums locaux (réactifs et produits). Une analyse des interactions non covalentes (NCI) a été réalisée en évaluant le gradient de densité réduit et le gradient d'isosurfaces faible^{103,104,105}. L'analyse de la fonction de localisation électronique

⁹⁵Becke ADJ (1993). Chem Phys 98:5648

⁹⁶Lee C.T.; Yang W.T.; Parr R.G. (1988). Phys Rev B Condens Matter Mater Phys 37:785

⁹⁷Miehlich B.; Savin A.; Stoll H.; Preuss H. (1989). Chem Phys Lett 157:200

⁹⁸Frisch M.J.; Trucks G.W.; Schlegel H.B.; Scuseria G.E.; Robb M.A.; Cheeseman J.R.; Scalmani G.; Barone V.; Mennucci B.; Petersson G.A.; Nakatsuji H.; Caricato M. Li. X.; Hratchian H.P.; Izmaylov A.F.; Bloino J.; Zheng G.; Sonnenberg J.L.; Hada M.; Ehara M.; Toyota K.; Fukuda R.; Hasegawa J.; Ishida M.; Nakajima T.; Honda Y.; Kitao O.; Nakai H.; Vreven T.; Montgomery J.A.; Peralta J.E.; Ogliaro Jr. F.; Bearpark M.; Heyd J.J.; Brothers E.; Kudin K.N.; Staroverov V.N.; Kobayashi R.; Normand J.; Raghavachari K.; Rendell A.; Burant J.C.; Iyengar S.S.; Tomasi J.; Cossi M.; Rega N.; Millam J.M.; Klene M.; Knox J.E.; Cross J.B.; Bakken V.; Adamo C.; Jaramillo J.; Gomperts R.; Stratmann R.E.; Yazyev O.; Austin A.J.; Cammi R.; Pomelli C.; Ochterski J.W.; Martin R.L.; Morokuma K.; Zakrzewski V.G.; Voth G.A.; Salvador P.; Dannenberg J.J.; Dapprich S.; Daniels A.D.; Farkas O.; Foresman J.B.; Ortiz J.V.; Cioslowski J.; Fox D. (2009) Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Wallingford

⁹⁹Barone V.; Cossi M. (1998). J Phys Chem A 102:1995

¹⁰⁰Mennucci B.; Tomasi J. (1997). J Chem Phys 106 :5151

¹⁰¹Gonzalez C.; Schlegel H.B.J. (1989). Chem Phys 90:2154

¹⁰²Gonzalez C.; Schlegel H.B. (1990). J Phys Chem 94:5523

¹⁰³Johnson E.R.; Keinan S.; Mori-Sanchez P.; Contreras-Garcia J.; Cohen J.; Yang A.W. (2010). J Am Chem Soc 132:6498

¹⁰⁴Lane J.R.; Contreras-Garcia J.; Piquemal J.P.; Miller B.J.; Kjaergaard H.G.J. (2013). Chem Theory Comput 9:3263

(ELF)¹⁰⁶, la surface de potentielle électronique (ESP)¹⁰⁷ et les interactions non-covalentes (NCI)^{100, 101, 102} ont été réalisées avec les logiciels Multiwfn¹⁰⁸ et NCI plot¹⁰², respectivement, en utilisant les fonctions d'onde mono déterminantes correspondantes obtenus au niveau théorique B3LYP/6-31G (d, p).

1.13.5 Résultats

Cette étude a été divisée en deux parties dépendantes ; dans la première partie, nous avons effectué une exploration et caractérisation des profils énergétiques correspondant à l'étape déterminante de la vitesse de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine avec le complexe 4 en analysant les énergies électroniques et thermodynamiques. Dans la deuxième partie, nous avons utilisé les analyses NCI et MEP afin d'étudier l'origine de l'énantioselectivité de cette réaction. Enfin, une analyse topologique ELF correspondant à la formation de nouvelles liaisons C–H de la voie de réduction la plus favorisée *Si* a été effectuée afin de déterminer la nature du mécanisme moléculaire de cette étape.

1.13.6 Considérations mécaniques

Un mécanisme de réaction raisonnable pour la réduction des cétones catalysées par les oxazaborolidines a été suggéré par Corey et ses collaborateurs¹⁰⁹. Nous avons proposé le même mécanisme, qui comprenait principalement cinq étapes en remplaçant la fonction cétone par une fonction imine (Schéma 13).

¹⁰⁵ Contreras-Garcia J.E. ; Johnson R. ; Keinan S. ; Chaudret R. ; Piquemal J.P. ; Beratan D.N. ; Yang W. (2011). *J Chem Theory Comput* 7:625

¹⁰⁶ Becke A.D.; Edgecombe K.E. (1990). *J Chem Phys* 92:5397

¹⁰⁷ Murray J.S.; Politzer P. (1998). In: Schleyer PVR (ed) *Encyclopedia of computational chemistry*. Wiley, West Sussex, pp 912–920

¹⁰⁸ Lu T.; Chen F. (2012). *J Comput Chem* 33:580

¹⁰⁹ Corey E.J.; Bakshi R.K.; Shibata S. (1987). *J Am Chem Soc* 109:5551

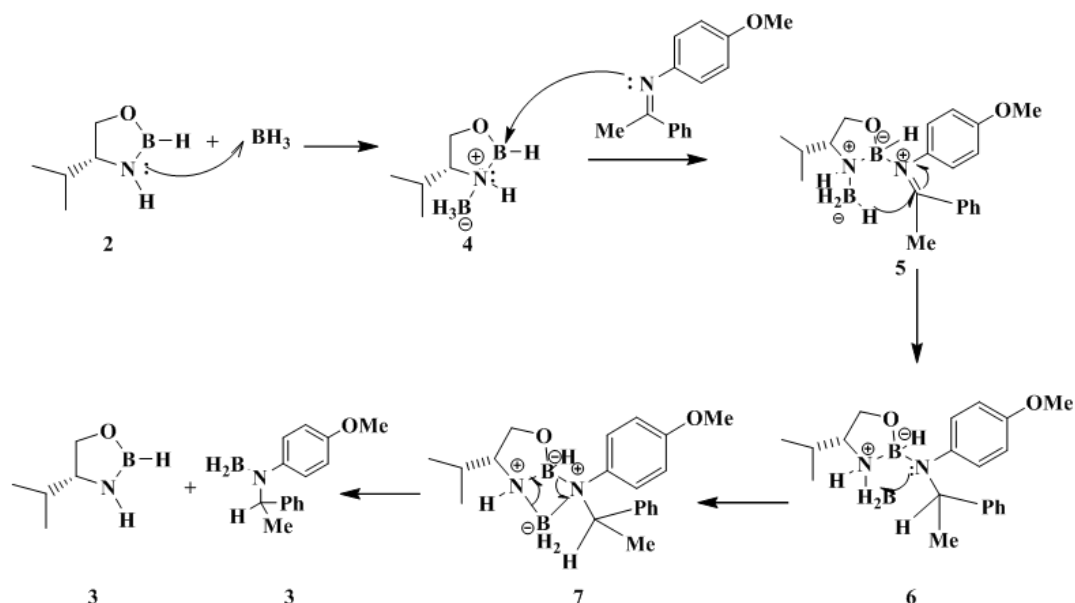


Schéma 13 : Mécanisme de la réduction de la kétimine 1 en amine chirale

Dans la première étape, l'oxazaborolidine réagit avec une molécule de BH_3 dans le solvant de THF pour former *in situ* l'agent réducteur nommé complexe **4**. Ceci est effectué par la coordination de l'oxazaborolidine avec le borane par une liaison dative à partir d'une attaque du doublet électronique de l'atome d'azote sur la case vide de l'atome du bore de borane conduisant à la formation du complexe catalyseur-borane **4** (Schéma 13).

La deuxième étape donne l'intermédiaire **5** s'effectue par la coordination de l'imine prochirale **1** avec l'atome du complexe oxazaborolidine **4** qui est considéré comme un réactif à caractère base et acide de Lewis. Ensuite, le transfert de l'hydrure du groupement borane au carbone de l'imine de l'intermédiaire **5** a lieu *via* un état de transition à six chaînons donnant l'intermédiaire **6** possédant un carbone chiral. Cet intermédiaire subit une cyclisation intramoléculaire par une attaque de l'atome d'azote de l'imine de départ sur l'atome du bore du borane de départ conduisant à la formation d'un cycle à quatre chaînons.

La dernière étape est une rétrocycloaddition de l'intermédiaire **6** conduisant à régénérer le catalyseur oxazaborolidine **4** et l'amine chirale réduite **3**.

Des études antérieures indiquent que l'étape du transfert de l'hydrure dans le mécanisme de réduction asymétrique des molécules prochirales est l'étape déterminante de la vitesse de ces

réactions¹¹⁰. Par conséquent, dans cette étude, nous nous sommes intéressés que par l'analyse de cette étape qui conduit à la formation des deux énantiomères R et S (Schéma 14).

Pour la réduction énantiosélective du kétimine avec le borane catalysé par l'oxazaborolidine, deux voies réactionnelles possibles peuvent être suivies par les réactifs (Schéma 14).

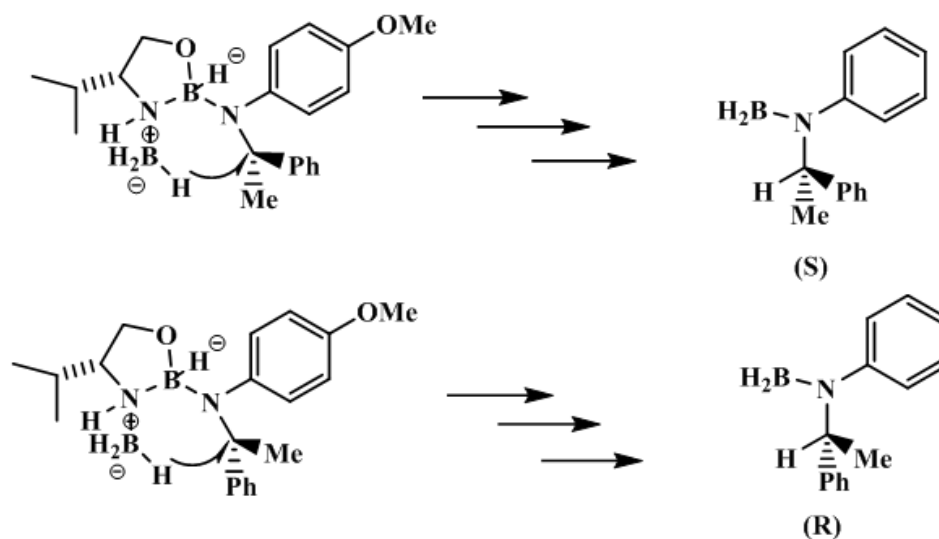


Schéma 14 : Les modes possibles de l'étape de transfert de l'hydrure

Les structures optimisées au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p) des états de transition pour les deux voies réactionnelles compétitives de la réaction de réduction énantiosélectives sont illustrées dans la Figure 12.

¹¹⁰Wei D. ; Tang M. ; Zhao J. ; Sun L. ; Zhang W. ; Zhao C. ; Zhang S. ; Wang H. (2009). Tetrahedron Asymmetry 20:1020–1026

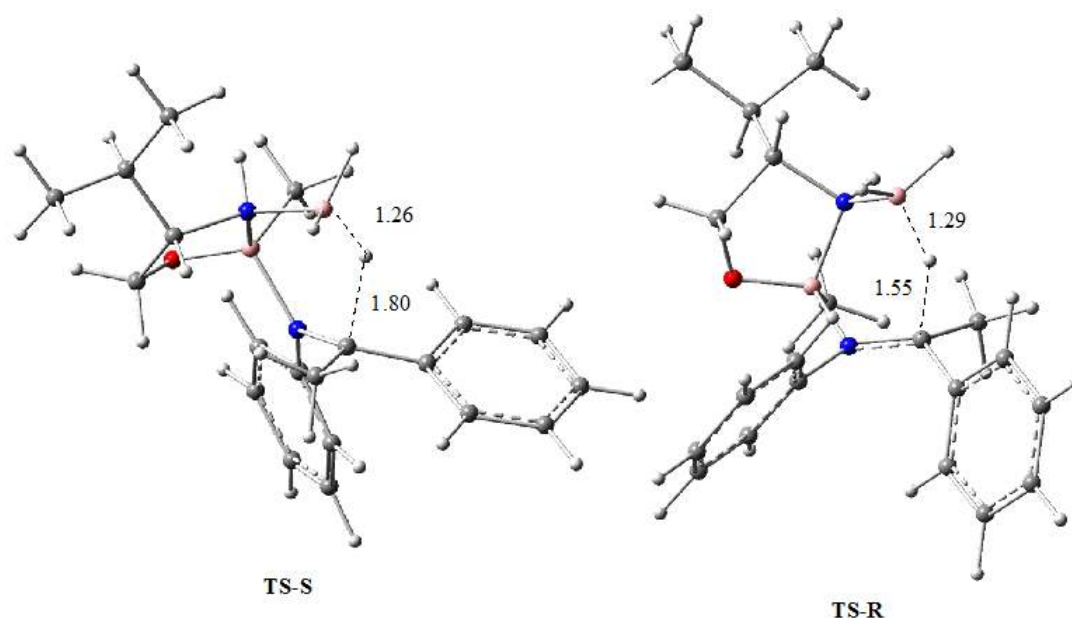


Figure 12: Structures optimisées des états de transition pour l'étape déterminante de la réduction énantiosélective de la kétimine 1 par le complexe 4

Les énergies totales et relatives en phase gazeuse des points stationnaires impliqués dans la réduction énantiosélective de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-borane 4 est données dans le [Tableau 12](#).

1.13.7 Analyses des profils énergétiques

Comme le montre le [Schéma 13](#), la réaction de réduction asymétrique peut avoir lieu *via* deux approches réactives possibles, TS-S et TS-R. Les états de transition TS-S et TS-R conduisant à la formation des intermédiaires 6-S et 6-R, respectivement. Le transfert de l'hydrure à partir du BH₃ à l'atome du carbone prochiral C du fragment de kétimine se déroule en deux modes possibles ; sur la face *Si* de l'imine 1 (TS-R) ou sur la face *Re* (TS-S), conduisant à la formation des énantiomères 6-R et 6-S, respectivement.

A partir du [Tableau 12](#), nous pouvons remarquer par une comparaison entre les énergies d'activation des états de transition TS-S et TS-R que l'attaque sur la face *Si* est plus favorisée que celle sur la face *Re*. Ainsi, l'intermédiaire 6-R est favorisé cinétiquement, en accord avec l'excès énantiomérique obtenu expérimentalement. De plus, cette étape conduisant à la formation des intermédiaires 6-R et 6-S est exothermique par 24,91 et 27,44 kcal/mol, respectivement, par rapport à la somme des énergies des réactifs; le complexe oxazaborolidine-BH₃4 et de la kétimine 1. Par conséquent, cette étape de réduction est irréversible.

Tableau 12 : Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et dans le solvant THF des points stationnaires impliqués dans la réduction énantiosélective de l'imine 1 par catalyseur complexe 4

<u>Système</u>	<u>Phase Gazeuse</u>		<u>Solvant THF</u>	
	<u>E(a.u)</u>	<u>ΔE(Kcal/mol)</u>	<u>E(a.u)</u>	<u>ΔE(Kcal/mol)</u>
Complexe4	-418.66959		-418.67851	
Imine 1	-596.08635		-596.09094	
TS-S	-1014.70742	30.45	-1014.71675	33.07
TS-R	-1014.73407	13.73	-1014.74182	17.34
6-S	-1014.79968	-27.44	-1014.80442	-21.95
6-R	-1014.79564	-24.91	-1014.80101	-19.80

Cette réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1a été réalisée dans le tétrahydrofurane (THF), qui peut avoir un certain effet sur les énergies des différents systèmes. L'effet du solvant THFa été pris en compte par des calculs des énergies (single point) des structures optimisées en phase gazeuse, dans lesquelles les résultats obtenus sont donnés dans le [Tableau 12](#).

À partir de la comparaison entre les énergies en phase gazeuse avec celles en solution, on remarque que le solvant stabilise les réactifs, les états de transition et les produits par rapport aux structures obtenus en phase gazeuse. Le changement le plus remarquable avec l'inclusion de l'effet du solvant est l'augmentation des énergies d'activation, qui augmentent de 30,45 et 13,73 kcal/mol à 33,07 et 17,34 kcal/mol pour **TS-S** et **TS-R**, respectivement. De plus, le solvant diminue légèrement le caractère exothermique de la réaction, qui diminue de 27,44 et 24,91 kcal/mol à 21,95 et 19,80 kcal/mol pour **6-S** et **6-R**, respectivement.

L'augmentation des énergies d'activation et la diminution du caractère exothermique de cette étape de réaction est une conséquence de la bonne solvation du complexe **4** et de la kétimine 1 par rapport à la solvation des états de transition et les produits dans des solvants polaires comme le THF¹⁰³. Malgré ces changements énergétiques, l'énantiosélectivité obtenue en phase gazeuse est restée inchangée.

La géométrie des états de transition impliqués dans cette réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1 par l'oxazaborolidine-BH₃ (le complexe **4**) est donnée dans la [Figure 12](#). On note

que les longueurs des nouvelles liaisons H–C formés et des liaisons B–H rompues sont de 1,80 et 1,26 Å pour **TS-S** et 1,55 Å et 1,29 Å pour **TS-R**.

1.13.8 Thermochimie

Le **Tableau 13** regroupe les valeurs des enthalpies, entropies et énergies libres totales et relatives pour l'étape de transfert de l'hydrure de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine **1** par le complexe oxazaborolidine-BH₃ **4**. Les profils des énergies libres pour les deux voies réactionnelles compétitives de cette réaction de réduction énantiométrique sont illustrés dans la **Figure 13**.

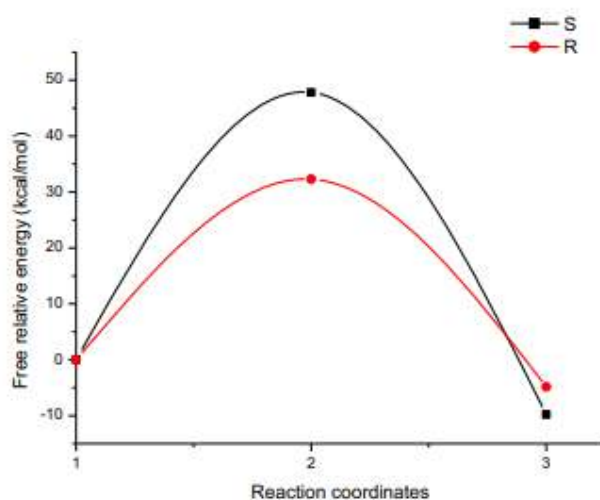


Figure 13 : Profils énergétiques libres pour l'étape de transfert d'hydrure de la réduction asymétrique de la kétimine 1 avec le complexe 4

Une comparaison entre les enthalpies d'activation des voies énantiométriques possibles a révélé que l'approche **TS-R** est toujours la voie la plus favorable, conduisant à la formation de l'intermédiaire **6-R**. L'ajout de la contribution entropique à l'enthalpie a augmenté l'énergie d'activation libre de l'approche énantiométrique la plus favorable à 32,29 kcal/mol.

Cette augmentation est due essentiellement à l'entropie défavorable associée à ce grand système biomoléculaire. D'autre part, les valeurs négatives des enthalpies relatives qui sont - 17,13 et - 15,60 kcal/mol pour **6-S** et **6-R**, respectivement, indiquent que ces voies énantiométriques sont des processus exothermiques, expliquent le caractère irréversible de cette étape. De plus, les valeurs négatives des énergies libres relative des produits intermédiaires **6-S** (- 9,81 kcal / mol) et **6-R** (- 4,86 kcal / mol) indiquent que ces voies énantiométriques compétitives sont des processus exergoniques.

Les enthalpies H (en a.u.), les enthalpies relative (ΔH , en kcal/mol), les entropies S (en cal mol⁻¹ K⁻¹) et les entropies relative (ΔS , en cal mol⁻¹ K⁻¹), énergies libre G (in a.u.) et énergie libre relative (ΔG , in kcal/mol), pour les réactifs, les états de transition et les produits sont regroupés dans le tableau 13.

Impliqués dans l'étape de transfert d'hydrure de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe 4

Tableau 13 : Bilan énergétiques de la réaction

Systeme	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Complexe 4	-418,41272		106,561		-418,46336	
Imine 1	-595,83553		109,752		-595,88768	
TS-S	-1014,19210	35,24	171,299	-45,014	-1014,27485	47,81
TS-R	-1014,21811	18,92	168,637	-47,676	-1014,29958	32,29
6-S	-1014,27556	-17,13	188,606	-27,707	-1014,36667	-9,81
6-R	-1014,27311	-15,60	177,342	-38,971	-1014,35878	-4,86

1.13.9 Origine de l'énantiosélectivité *Si*

1.13.10 Analyse des interactions non-covalentes (NCI analysis)

Nos études précédentes ont montré que les interactions non covalentes sont responsables de la détermination de la stéréosélectivité dans la plupart des réactions^{111, 112, 113}. L'analyse NCI des états de transition de l'étape de transfert de l'hydrure de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-BH₃4, (**TS-R**) a révélé la présence de plusieurs interactions non covalentes faibles (voir [Figure 14](#)).

¹¹¹Nacereddine A.K.; Sobhi C.; Djerourou A.; Ríos-Gutiérrez M.; Domingo L.R. (2015). RSC Adv 5:99299

¹¹²Sobhi C.; Khorief Nacereddine A.; Djerourou A.; Ríos-Gutiérrez M.; Domingo L.R. (2017). J Phys Org Chem 30: e3637

¹¹³Ríos-Gutiérrez M.; Nasri L.; Khorief Nacereddine A.; Djerourou A.; Domingo L.R. (2018). J Phys Org Chem 31:e3830

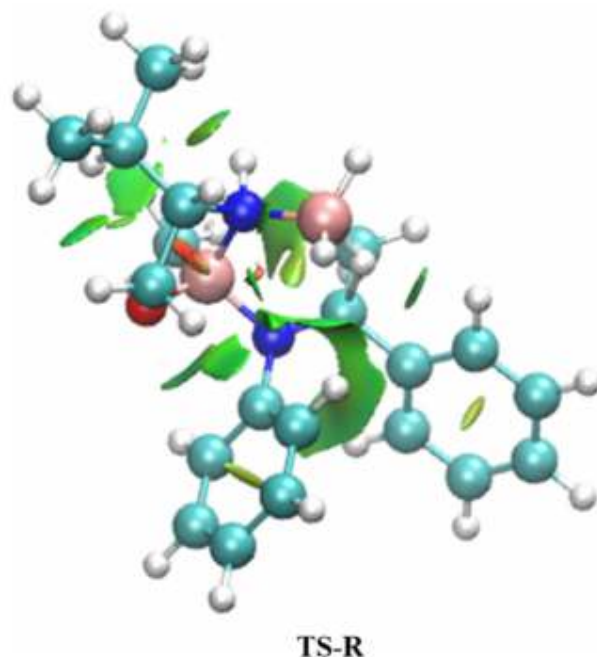
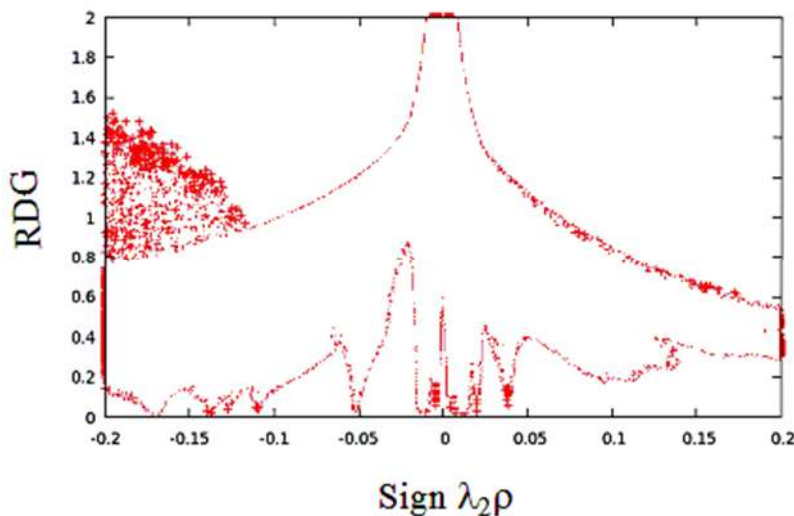


Figure 14 : Les gradients d'isosurfaces des NCI, représentés aux isovale de 0.5 a.u, du TS impliqué dans l'étape du transfert d'hydrure de la réaction de réduction asymétrique du cetimine 1 par le complexe 4

La présence des surfaces turquoise et autres vertes dans **TS-R** indique la présence de différentes interactions non covalentes dans la structure de cet état de transition. L'analyse de ces interactions révèle qu'elles sont de type $\pi - \pi$ qui se produit entre les groupes phényle, et de type $n - \pi$ entre l'atome d'oxygène du cycle oxazaborolidine et le groupe phényle lié à l'atome d'azote, et les autres interactions sont de type électrostatique. Par conséquent, ces interactions non covalentes sont responsables de l'énantiosélectivité observé expérimentalement.

La présence de cette liaison hydrogène est également confirmée par l'analyse du gradient réduit de la densité, ce qui indique la présence de pics de gradient de la région de faible densité allant de - 0,18 à - 0,1 a.u. (voir [Figure 15](#)). Le pic à - 0,05 a.u. est attribué à l'interaction attractive forte liée à la formation de la nouvelle liaison C-H. La présence de ces interactions favorables explique la stabilité du mode de rapprochement énantiosélectif *Si*. La présence d'un pic autour de la valeur zéro explique la présence des interactions de type Van der Waals, qui sont des interactions électrostatiques qui peuvent contribuer à la stabilité de la structure du **TS-R**.

Le gradient réduit de la densité en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessiane du **TS-R**



*Figure 15 : Densité en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre Hessiane du **TS-R***

1.13.11 Analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Afin de confirmer la présence des interactions électrostatiques, nous avons analysé le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) au **TS-R**.

Des études précédentes indiquent que l'orientation la plus favorable des deux réactifs polaires aux états de transitions est caractérisée par des fortes interactions électrostatiques^{110,114}. De plus, le MEP est largement utilisé pour la prédiction des sites nucléophiles et électrophiles. Il est également très utile pour étudier les liaisons hydrogène, les halogènes et l'interaction intermoléculaire des aromatiques¹⁰⁴. On peut voir dans la [Figure 16](#) que la structure du **TS-R** est positionnée de manière assez étendue, où de nombreuses interactions électrostatiques favorables peuvent être établies.

L'analyse de **MEP** du **TS-R** indique que les régions bleues de ce system regroupent les charges négatives qui correspondent aux atomes d'oxygène et d'azote. Ces régions sont situées précisément face aux régions rouges (chargées positivement) qui correspondent aux groupes

¹¹⁴Nasri L.; Ríos-Gutiérrez M.; Nacereddine A.K.; Djerourou A.; Domingo L.R. (2017). Theor Chem Accounts 136:104

méthyle. Ces positionnements peuvent être l'origine de la création des interactions électrostatiques (voir Figure 16). D'autre part, les groupes phényle possèdent des régions chargées négativement à l'intérieur créées par le système d'électrons π et des régions positives correspondant aux atomes d'hydrogènes. Ces régions peuvent créer plusieurs interactions électrostatiques entre les groupes phényle avec l'atome d'oxygène ou d'azote du cycle oxazaborolidine. Par conséquent, les interactions électrostatiques les plus favorables qui ont lieu dans **TS-R** participent également à l'énantiosélectivité *Si* de la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-BH₃4.

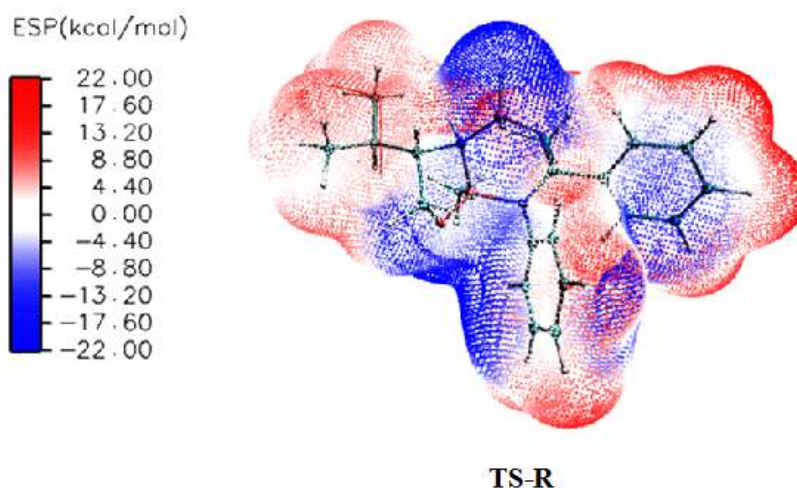


Figure 16 : MEP du **TS-R** de la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-BH₃4

1.13.12 Nature du mécanisme moléculaire (analyse ELF)

La nature du mécanisme de la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe oxazaborolidine-BH₃4 a été étudiée en utilisant l'analyse topologique ELF de certains points sélectionnés pertinents dans la courbe IRC associée à la formation du produit préféré **P-R**. La Figure 17 présente la courbe IRC ainsi que la position des points pertinents, **MC**, **P1**, **P2**, **TSR**, **P3**, **P4**, **P5**, **P6**, et **P-R**.

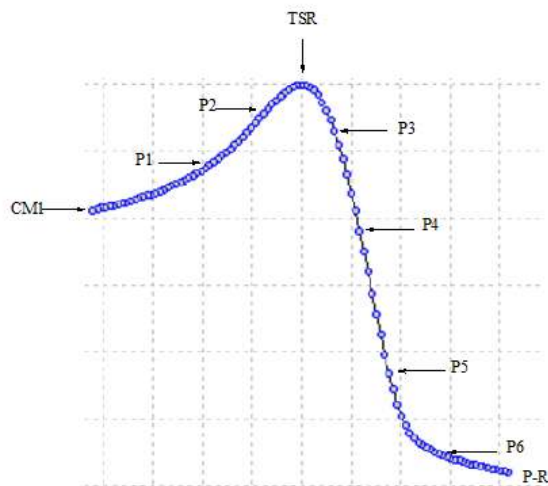


Figure 17 : La courbe IRC du TS-R avec les positions des points sélectionnés de la réaction de réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe 4

Dans cette analyse, nous ne nous sommes intéressés qu'aux bassins importants correspondant à la région réactive ; les liaisons B –H, C – N et C – B (Figure 18). Les populations électroniques des bassins de valence ELF les plus importants des structures sélectionnées et les positions des attracteurs des bassins de valence ELF sont illustrées dans la Figure 18.

A partir de la Figure 18, les principaux changements de la population électronique se produiront dans la région de liaison C–N, représentée à MC par les bassins disynaptiques $V(C, N)$ et $V'(C, N)$ avec une population égale à 6,12e. D'autre part, la liaison C–N est caractérisée par la présence du bassin disynaptique $V(C, N)$ avec une population électronique 2,65e. De plus, on remarque la présence d'un bassin disynaptique protoné $V(B, H)$ intégrant 1,96e, expliquant le caractère nucléophile de cet atome d'hydrogène.

Au point **P1**, le premier changement remarquable se fait sur la région de la liaison C–N avec la disparition d'un bassin disynaptique qui devient un monosynaptique avec une population de 2,66e et tenant compte de la disparition du caractère double de cette liaison et le début de la création d'une liaison simple avec un centre électrophile sur l'atome du carbone C.

Au point **P2**, on remarque la création d'un nouveau bassin mono synaptique $V(N)$ avec une population de 1,12e expliquant la formation d'un centre pseudoradical sur l'atome N.

La création de ce nouveau bassin s'accompagne par une diminution de la population électronique du bassin disynaptique $V(C, N)$, qui devient intégrer de 2,36e.

A l'état de transition **TS-R**, une légère augmentation de la population du nouveau bassin mono synaptique V (N) accompagné avec une légère diminution de la population du bassin disynaptique V(C, N), qui deviennent intégrant 1.17e et 2.09e, respectivement; tenant compte de la transformation de la double liaison C=N en une simple liaison C–N.

Au point**P3**, qui est le premier point après **TS-R**, les changements remarquables sont la disparition du bassin disynaptique protoné V(C, H) et la création d'un nouveau bassin monosynaptique protoné V(H) avec une population de 1,96e tenant compte de la création de l'atome d'hydrure et le début de l'étape de transfert de l'hydrure.

Au point**P4**, les changements topologiques sont l'augmentation de la population du bassin monosynaptique protoné V(H) et du bassin monosynaptique V(N), qui atteint 1,98e et 1,54e, respectivement. L'évolution de la population du bassin V(N) est un signe de début de la transformation du centre pseudo-radicalaire non un doublet électronique non-liant.

Au point**P5**, le changement important est observé avec le nouveau bassin disynaptique protoné V(C, H) par une population de 1,98e, expliquant la formation de la liaison simple C–H. De plus, la population du bassin monosynaptique V(N) augmente pour atteindre 1,68e.

Au point**P6**, qui est le dernier point avant la formation du produit **P-R**, il n'y a pas de changement remarquable, sauf la légère augmentation par 0,02e de la population électronique du bassin disynaptique protoné V(C, H) pour devenir intégrant 2.00e.

Enfin, au point du produit **P-R**, les changements topologiques sont repris dans un très léger changement de la population des différentes régions de liaisons, à savoir, V(C, H), V(C,N) et V(N) pour devenir intégrateurs de 2,01e, 1,68e et 1,65e, respectivement représentant la formation complète des liaisons simples C–H, C–N et d'un doublet électronique libre sur l'atome d'azote N. La formation de ce dernier est une conséquence de la dépopulation de la double liaison C=N.

A partir de cette analyse topologique ELF associée à la formation de la liaison simple C–H nous pouvons conclure que cette étape de la réduction asymétrique se déroule par un mécanisme non concerté en trois étapes, dans lequel, elle commence par la rupture de la double liaison C=N en une simple liaison, puis la rupture de la liaison simple B–H et formation de l'anion hydrure. La dernière étape est la formation de la simple liaison C–H. De plus, la formation d'un doublet électronique libre sur l'atome d'azote s'est produite

partiellement à partir de la dépopulation de la double liaison C=N, qui passe en premier lieu par un caractère pseudo-radicalaire.

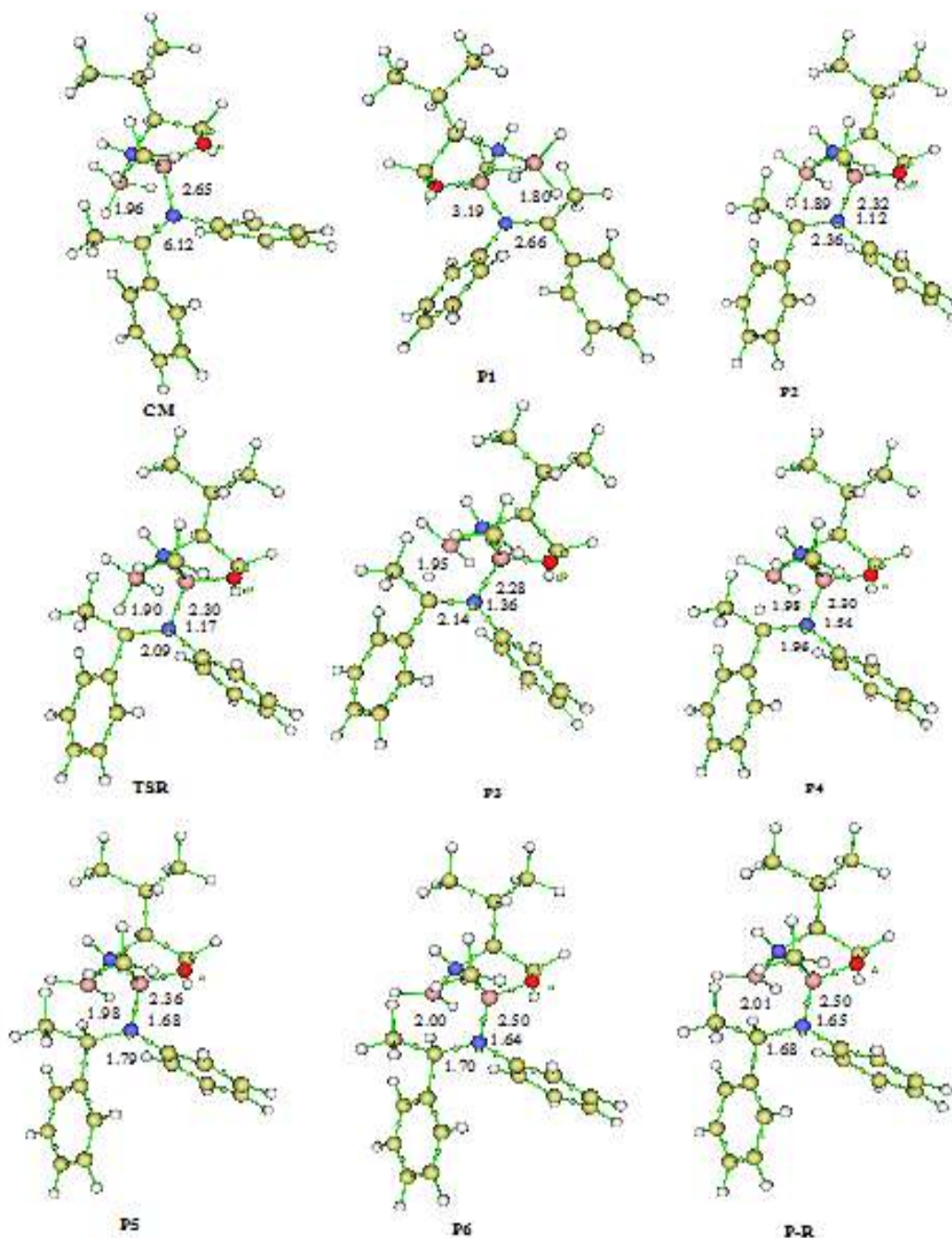


Figure 18 : Positions des attracteurs ELF et les populations des bassins de valence pertinents des structures sélectionnés dans la courbe IRC de la voie réactive TS-R associé à la réduction asymétrique de la kétimine 1 par le complexe 4.

1.13.13 Conclusion

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude théorique en utilisant la méthode B3LYP / 6-31G (d,p) de la réduction asymétrique du kétimine prochiral **1** générée à partir de la réaction entre l'acétophénone et l'aniline à l'aide d'agents réducteurs chiraux, comme le réactif d'Itsumo2

Deux voies réactives associées aux modes de rapprochement énantiosélectives *Si/Re* ont été explorées et caractérisées pour l'étape déterminante de la réaction étudiée.

L'analyse des énergies électroniques des états de transition impliqués dans l'étape de transfert d'hydrogène de la réaction de réduction asymétrique révèle que le mode d'attaque *Si* est plus favorable que le mode *Re*, en accord avec les données expérimentales.

L'inclusion de l'effet de solvant ne modifie pas l'énantiosélectivité mais augmente légèrement les énergies d'activation et diminue le caractère exothermique de cette réaction, en raison de la bonne solvation des réactifs par rapport aux états de transition et aux produits.

Les calculs des propriétés thermodynamiques indiquent que les corrections thermiques et la contribution entropique n'ont aucune influence significative sur l'énantiosélectivité de cette réaction. Le caractère exothermique indique que cette étape est irréversible.

L'analyse topologique NCId de la densité électronique des états de transition indique la formation de plusieurs interactions favorables au mode *Si*, expliquant l'origine de la stabilisation de cette approche et justifier l'énantiosélectivité obtenue dans l'expérience.

L'analyse MEP révèle que la disposition des régions négatives face aux celles positifs au **TS-R** favorise les interactions électrostatiques entre ces régions et justifier la stabilisation du système **TS-R**.

L'analyse topologique ELF lors de la formation de la nouvelle liaison simple H–C le long de la voie réactionnelle préférée **TS-R** indique que l'étape de transfert d'hydrure de la réaction étudiée entre la kétimine **1** et le catalyseur (le complexe **4**) se déroule via un mécanisme non-concerté en trois étapes. Ce mécanisme commence d'abord par la coupure de la double liaison C=N suivi par celui de la liaison B–H et enfin la formation de la nouvelle liaison simple C–H.

Partie III: Partie Expérimentale et annexes

1.14 Méthodes Générales et matériels

1.14.1 Analyses

Les spectres infrarouges (IR) ont été obtenus sur un appareil Shimadzu IR-43 en utilisant une cellule en NaCl ou une pastille de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en cm^{-1} , les lettres F, m, et f placées après ces dernières respectivement fortes, moyennes, et faibles.

Les spectres de masse (MS) ont été enregistrés avec le spectromètre Shimadzu GCMS-QP2010S. Les valeurs des fragments d'ions sont désignées sous le rapport m/z.

Les pouvoirs rotatoires $[\alpha]_D$ donnés en unité de $10^{-1}\text{deg cm}^2 \text{g}^{-1}$, ont été mesurés avec un polarimètre Perkin-Elmer 241.

Les excès énantiomériques (ee) ont été obtenus via l'analyse sur GC en utilisant une colonne capillaire chirale β -DEX 120 d'une longueur de 30 m, avec un diamètre interne de 0.25 mm, sous température isotherme, et avec de l'hélium (He) comme gaz vecteur sous un débit constant de 204 ml/min. Les temps de retentions (t_R) sont indiqués en minute.

Les pièces de verrerie sont séchées à l'étuve ($T > 100 \text{ }^\circ\text{C}$) au moins une nuit avant leur utilisation.

1.14.2 Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont réalisées sur des plaques de silice prêtes à l'emploi (gel de silice 60 F254 Art. 5554 (Merck)). Les produits sont élués avec des mélanges volume/volume de solvants et révélés à l'aide d'une lampe U.V. (254 nm) et du révélateur d'iode ($\text{SiO}_2 + \text{I}_2$)

Toutes les réactions se sont déroulées sous atmosphère inerte (argon) où le système est complètement isolé de l'extérieur, en utilisant des septums.

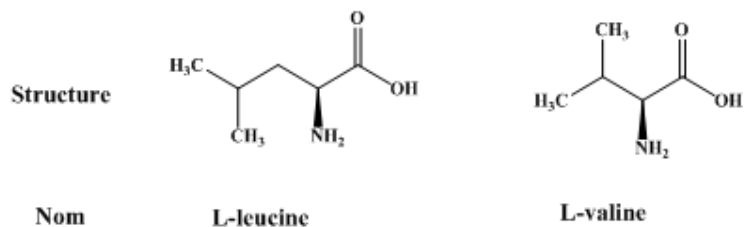
1.14.3 Purification des solvants

- Le THF anhydre a été préalablement distillé sur radical **anion** sodium, **benzophénone**.
- Toluène a été distillé sur sodium.
- Le dichlorométhane (CH_2Cl_2) a été distillé sur P_2O_5 .

1.14.4 Réactifs et produits

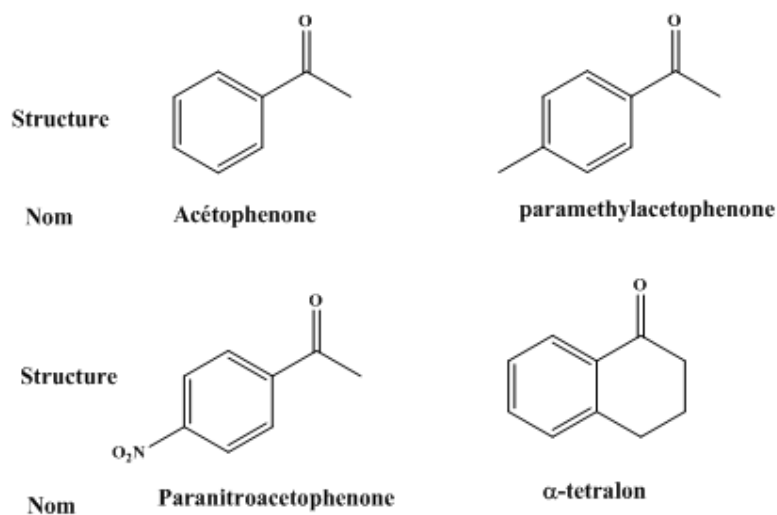
Les produits :ont été acheté chez Aldrich Chemical et ont été utilisés en l'état sans aucune purification.

Acides Aminés commerciales



Cétones commerciales

Tableau 14 : Structure des cétones commerciales.



Amines commerciales

Tableau 15 : Structure des amines commerciales.

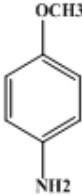
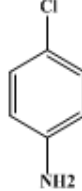
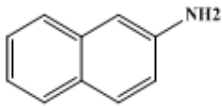
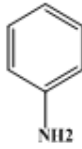
Structure		
Nom	Paranisidine	Parachloroaniline
Structure		
Nom	Naphtylamine-2-	Aniline

Tableau 16: Réactifs solides mis en œuvre.

Tétraborohydrure de sodium NaBH_4

Carbonate de sodium Na_2CO_3

Synthèse organique :

1-Synthèse des aminoalcools

I. Mode opératoire des α -aminoalcools

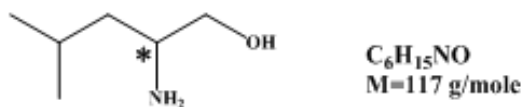
I.1. Réduction par NaBH_4 - I_2

Dans un bicol, muni d'un réfrigérant, on introduit 1g (26,45 mmols) de NaBH_4 dissous dans 20ml de THF. On ajoute, après agitation, 1,28g (10,90 mmols) de L-valine en solution dans 10 ml de THF, en une seule portion. Le mélange est refroidi dans un bain de glace. On agite pendant 30 min et tout en introduisant lentement 2,8g de I_2 dissous dans 15 ml de THF. Nous remarquons un dégagement vigoureux de l'hydrogène. Le système est porté à reflux pendant 18 heures puis on le laisse refroidir, peu à peu, à température ambiante. On ajoute prudemment le méthanol (MeOH) jusqu'à l'obtention d'une solution claire et homogène.

Après avoir procédé à l'évaporation, on obtient une solution claire qui sera dissoute par l'addition d'une solution de potasse aqueuse (5g de KOH + 25ml de H_2O). Le temps de réaction est de quatre heures. On procède à l'extraction avec le chlorure de méthylène (CH_2Cl_2) (3×20 ml). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de sodium

(Na₂SO₄). Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite. Nous obtenons une huile jaune.

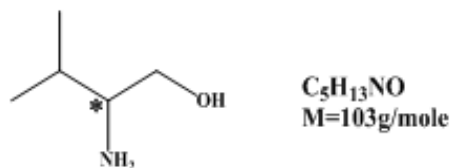
(S)-(+ leucinol (2-amino-4-methyl-1-pentanol)



Rdt =70%

Aspect:huilejaune

(S)-(+ valinol.(2-Amino-3-methyl-1-butanol)



Rdt =69%

Aspect:huile jaune

2-Synthèse de Substrats

Protocole

Condensation de la cétone et l'amine en utilisant le Dean Stark Dans un tricol de 250 ml, surmonté d'un Dean Stark et d'un réfrigérant, on introduit 0,0509 mol de cétone et 0,0509 mol d'amine, diluée dans 50 ml de toluène. On introduit également 0,0501 g d'acide paratoluènesulfonique (APTS) soit 0,26 mmol ou 0,5% molaire. Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation durant 5heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est soit concentré directement à l'évaporateur rotatif soit traité. Dans ce cas la phase organique est rincée par une solution saturée de carbonate de sodium (Na₂CO₃).

La phase aqueuse est reprise avec le diéthyléther (Et₂O). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (Na Cl). Les fractions organiques sont séchées avec MgSO₄ et évaporée sous vide. Enfin la recristallisation d'huile obtenue dans du pentane. La réaction est suivie par CCM.

- Les substrats sont des imines prochirales. La procédure décrite ci-dessus a été employée pour la synthèse des imines suivants :

1.14.5 Etudes des molécules modèles

(1) Condensation d'amines et de l'acétophénone

- *(E)*-4-méthoxy-*N*-(1-phényléthylidène)aniline.(1)

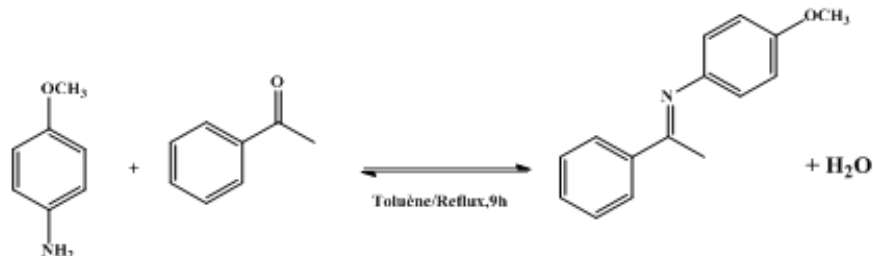


Figure 19: Condensation de l'acétophénone et de la paranisidine

- **Rdt:**80%
- **Aspect:**Cristaux blancs
- **R_f**=0.85 (CH₂Cl₂)
- *(E)*-*N*-(4-méthoxyphényl)-1-(*p*-tolyl)ethan-1-imine(2)

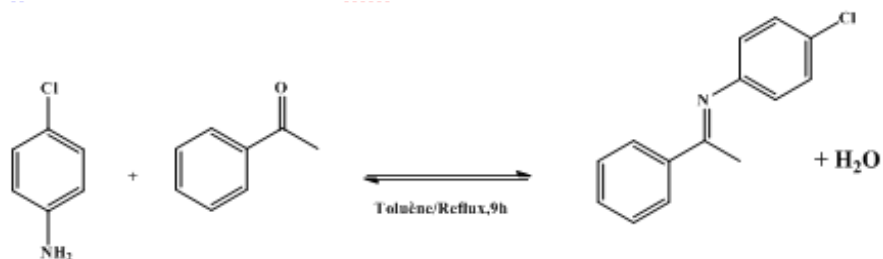


Figure 20 : Condensation de l'acétophénone et de la parachloroaniline

- **Rdt:**70%
- **Aspect:**huile jaune
- **R_f**=0.83 (Hexane /Et₂O, 8/2)
- *(Z)*-*N*-(naphthalen-2-yl)-1-phényléthan-1-imine (3)

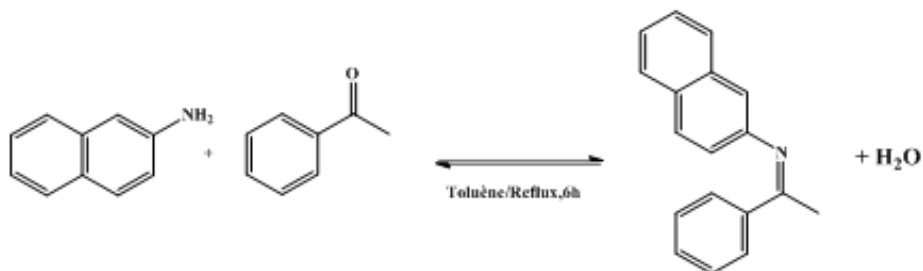


Figure 21 : Condensation de l'acétophénone et de la naphtylamine

- **Rdt:**90%
 - **Aspect:**Cristaux blancs
 - **R_f**=0.81 (Hexane/Et₂O).
- (2) **Condensation d'amines et de paraméthylacétophénone.**
- (*E*)-*N*-(4-méthoxyphényl)-1-(*p*-tolyl)éthan-1-imine (**4**)

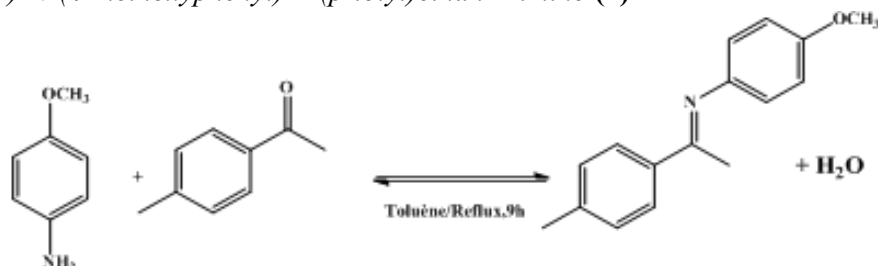


Figure 22 : Condensation de para-acétophénone et de la paranisidine

- **Rdt:**80%
- **Aspect:**Cristaux blancs
- **R_f**=0.84 (CH₂Cl₂)
- (*E*)-*N*-(4-chlorophényl)-1-(*p*-tolyl)éthanimine(**5**)



Figure 23 : Condensation de para-acétophénone et de la parachloroaniline

- **Rdt:**70%
- **Aspect:**huile jaune.
- **R_f**=0.80 (Hexane /Et₂O, 8/2).
- (*Z*)-*N*-(naphthalen-2-yl)-1-(*p*-tolyl)éthan-1-imine(**6**)

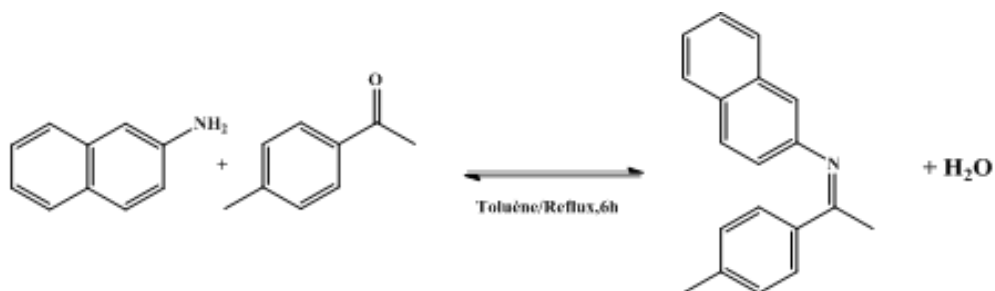


Figure 24 : Condensation de para-acétophénone et de la naphtylamine

- **Rdt:**90%
- **Aspect:**Cristaux blancs
- **R_f**=0.79 (Hexane/Et₂O)

(3) Condensation d'amines et de paranitroacétophenone.

- *(E)*-*N*-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)ethan-1-imine. (7)



Figure 25 : Condensation de paranitro-acétophénone et de la paranisidine

- **Rdt:**80%
- **Aspect:**Cristaux jaune
- **R_f**=0.87 (CH₂Cl₂)
- *(Z)*-*N*-(naphthalen-2-yl)-1-(4-nitrophényl)ethan-1-imine. (8)

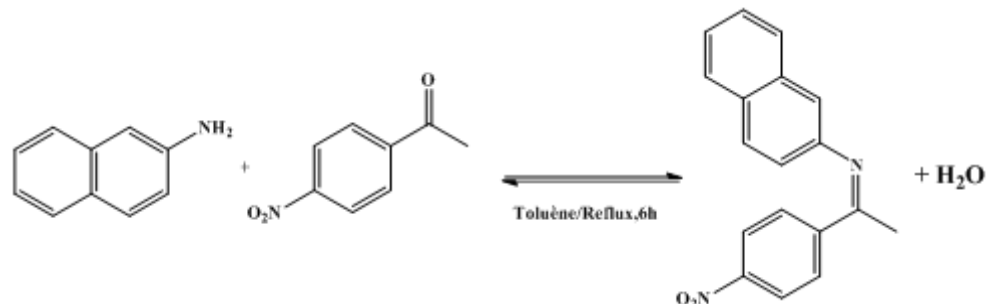


Figure 26 : Condensation de paranitro-acétophénone et de la naphtylamine

- **Rdt:**90%
- **Aspect:**Cristaux blancs
- **R_f**=0.89 (Hexane/Et₂O)

(4) Condensation de l'aniline α -tétéralone.

- *(E)*-*N*-phényl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-imine. (9)

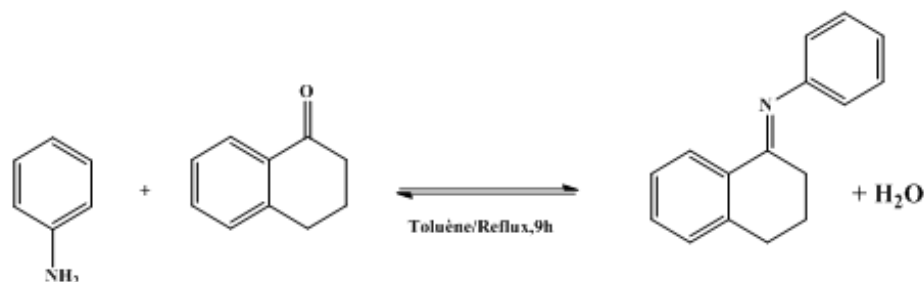


Figure 27 : Condensation de α -tétralon et de l'aniline

- **Rdt:**70%
- **Aspect:**huile rouge
- **R_f**=0.68 (Hexane/Et₂O)

4- Caractérisation des amines obtenues par la réduction

(1) Protocoles de réduction stœchiométrique

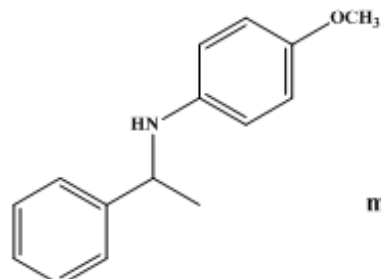
(1)- mode opératoire générale pour la réduction asymétrique catalytique de (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline par le système NaBH₄-I₂ en présence d'un aminoalcool (β -éthanolamine):

Dans un ballon tricol de 100 ml, équipé d'un barreau magnétique, et surmonté d'un réfrigérant. On introduit (18 mmoles) de NaBH₄ dans (20 ml) THF sous agitation, ensuite on n'additionne goutte à goutte une solution de I₂-THF (6.02 mmoles) à basse température pendant 20 à 30 minutes. Puis (0.832 mmoles) du β -éthanolamine dissout dans (3ml) de THF est additionné goutte à goutte à l'aide d'une seringue au mélange jaune réactionnel à (0°C). Après 30 à 45 minutes, on procède à l'ajout de (E)-4-méthoxy-N-(1-phényléthylidène)aniline (8.32 mmoles) dissoute dans 5 ml de THF à température ambiante goutte à goutte durant 30 à 45 minutes (maron). A la fin de l'addition le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 9 heures à température ambiante. Le mélange traité par du méthanol (2 à 3 ml) à basse température jusqu'à ce que la solution devienne transparent et suivie par une hydrolyse sous agitation à température ambiante en présence de HCl (2N) 3ml pendant 30 minutes la solution devienne blanche. Après élimination du solvant (THF + méthanol) on récupère une pâte rose, qui après plusieurs extractions à l'éther diéthylique (3x30 ml) et séchage sur MgSO₄ conduit après élimination de solvant à une huile opaque rose. La purification de ce composé à travers une colonne de chromatographie remplie de silice (20g) et éluée d'abord avec de l'hexane pur ensuite avec un mélange hexane /Et₂O : 75/25 ; nous donne un produit sous son aspect d'huile jaune, qui après recristallisation dans un mélange (hexane / Et₂O

75/25) nous donne des cristaux blancs : le 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)aniline avec un rendement de 68%. **(4a)**

(2) Caractérisation des amines obtenues

1]4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)benzenamine(4a)



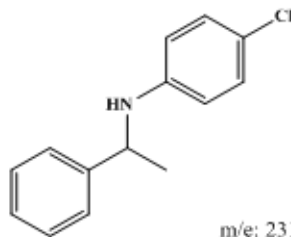
4-methoxy-N-(1-phenylethyl)aniline

$C_{15}H_{17}NO$
 Exact Mass: 227,13
 Mol. Wt.: 227,3
 m/e: 227,13 (100,0%), 228,13 (16,6%), 229,14 (1,5%)
 C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16; O, 7.04

Figure 28 : Structure de la 4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)benzenamine.

- **Rdt** :68%
- **Aspect**:Cristaux blanc
- **R_f**=0,6(Hexane/Et₂O,8/2).
- **CPG** : t₁=13,13min, t₂=13,19min
- **m/z**=227[M]⁺; m/z= 122[M-CH(CH₃)-Ph]⁺ ;m/z=105[M-NH-Ph-OCH₃]⁺ ;m/z=77[M-CH(CH₃)-NH-Ph-OCH₃]⁺
- **RMN ¹H (DMSO)(250MH_z)d(ppm)**:1,5(d,3H,CH₃-*CH) ;3,75(s,3H,CH₃-O);4,5(q,1H,*CH); [6,5-6,75] (2d, 4H,CH-Cyclearomat-para.sub) ;7,3(m,5H,Ar-mono-sub).
- **RMNC; (DMSO,δppm)**: 25(CH₃);55(CH₃-O);57(*CH);115(CH-Ar);125(CH-Ar);127(CH-Ar);129(CH-Ar);142(CH_{Ar}-C);145(CH_{Ar}-N);152(CH_{Ar}-N)

2] 4-chloro-N-(1-phenylethyl)benzenamine(4d)



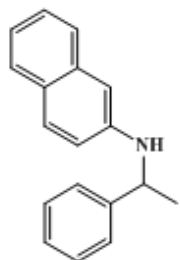
$C_{14}H_{14}ClN$
 Exact Mass: 231,08
 Mol. Wt.: 231,72
 m/e: 231,08 (100,0%), 233,08 (32,0%), 232,08 (15,5%), 234,08 (5,0%), 233,09 (1,1%)
 C, 72.57; H, 6.09; Cl, 15.30; N, 6.04

Figure 29 : Structure de la 4-chloro-N-(1-phényléthyl)benzenamine.

- **Rdt** :65%
- **Aspect**: Huile jaune

- $R_f=0,83$ (Hexane/Et₂O,8/2).
- **GC-MS:** $t_r=32,7$ min
- **m/z:** $m/z=230$ [M-1]⁺ ; $m/z=127$ [M-Ph-CH(CH₃)]⁺ ; $m/z=105$ [M-NH-Ph-Cl]⁺ .

3] *Produit: 7 N-(1-phényléthyl)naphthalen-2-amine(4f)*



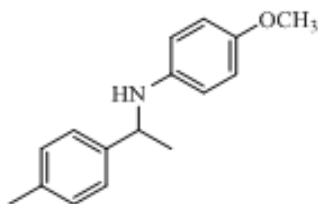
C₁₈H₁₇N
 Exact Mass: 247,14
 Mol. Wt.: 247,33
 m/e: 247,14 (100,0%), 248,14 (19,7%), 249,14 (1,9%)
 C, 87,41; H, 6,93; N, 5,66

Figure 30 : Structure de la N-(1-phényléthyl)naphthalen-2-amine

- **Rdt:**80%
- **Aspect:**Huilejaune
- $R_f=0,9$ (Ether de pétrole/AcOEt,7/3).
- **GC-MS:** $t_r=39,6$ min
- **m/z:** $m/z=247$ [M]⁺ ; $m/z=143$ [M-Ph-CH(CH₃)]⁺ ; $m/z=127$ [naphthalene]⁺ ;

$m/z=104$ [M-naphtylamine-2-]⁺

4] *4-méthoxy-N-(1-p-tolylethyl)benzenamine(4b)*



C₁₆H₁₉NO
 Exact Mass: 241,15
 Mol. Wt.: 241,33
 m/e: 241,15 (100,0%), 242,15 (17,6%), 243,15 (1,7%)
 C, 79,63; H, 7,94; N, 5,80; O, 6,63

Figure 31 : Structure de la 4-methoxy-N-(1-p-tolylethyl)benzenamine.

- **Rdt:**67%
- **Aspect:**Huilejaune.
- $R_f=0,92$ (Ether de pétrole/AcOEt,7/3).
- **GC-MS :** $t_r=34,6$ min
- **m/z:** $m/z=240$ [M-1]⁺ ; $m/z=225$ [M-CH₃]⁺ ; $m/z=209$ [M-OCH₃]⁺ ; $m/z=134$ [M-NH-Ph-OCH₃]⁺ ; $m/z=119$ [M-NH-Ph-OCH₃]⁺ ; $m/z=91$ [NH-Ph]⁺ ; $m/z=108$ [NH-Ph-O]⁺.

5] *4-chloro-N-(1-p-tolylethyl)benzenamine(4 e)*

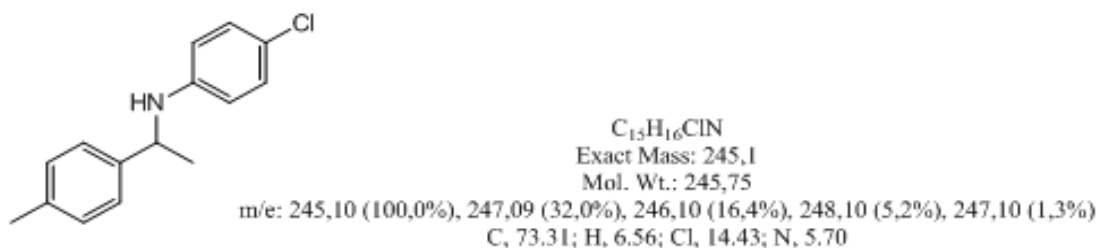


Figure 32 : Structure de la 4-chloro-N-(1-p-tolyethyl)benzenamine

- **Rdt:**60%
- **Aspect:**Huile jaune.
- **R_f**=0,83(Hexane/Et₂O,8/2).
- **GC-MS :** t_r=34,8 min
- **m/z :** m/z=245 [M-1]⁺ ;m/z=127[M-CH₃-Ph-CH-(CH₃)]⁺ ; m/z= 119 [M-NH-Ph-Cl]⁺ ; m/z=111[M-CH₃-Ph-CH(CH₃)-NH]⁺

6] N-(1-(p-tolyl)éthyl)naphthalen-2-amine(4g)

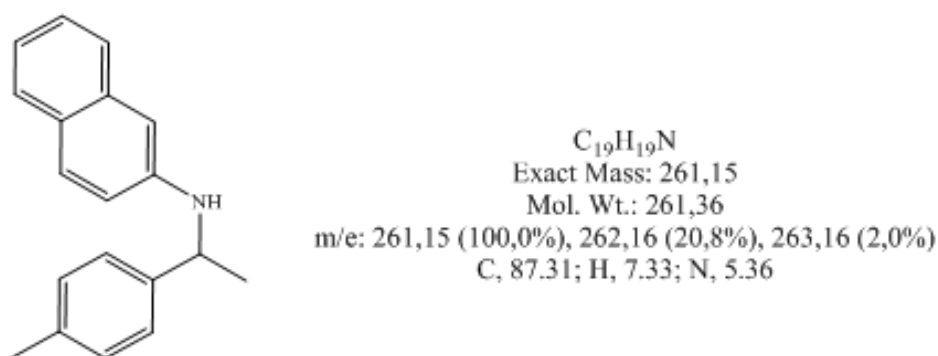


Figure 33 : Structure de la N-(1-(p-tolyl)éthyl)naphthalen-2-amine.

- **Rdt :**81%
- **Aspect:**Huile jaune.
- **R_f**=0,95 (CH₂Cl₂).
- **GC-MS :** t_r=41 min
- **m/z :** m/z=245 [M-1]⁺ ;m/z=127[M-CH₃-Ph-CH-(CH₃)]⁺ ; m/z= 119 [M-NH-Ph-Cl]⁺ ; m/z=111[M-CH₃-Ph-CH(CH₃)-NH]⁺

7] 4-méthoxy-N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)benzenamine(4c)

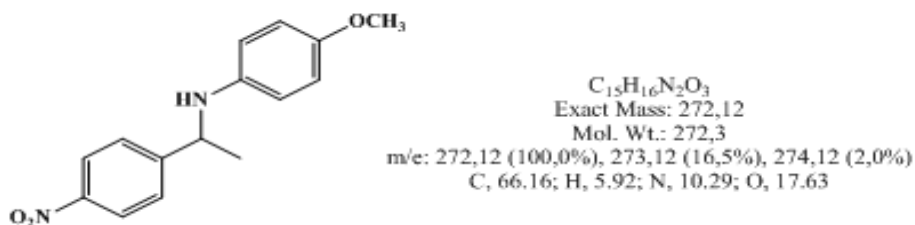


Figure 34 : Structure de la 4-méthoxy-N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)benzenamine

- **Rdt** :76%
- **Aspect**: Huile jaune.
- **R_f**=0 ,92(Ether de pétrole/AcOEt,7/3).
- **GC-MS** : t_r= 45,9 min
- **m/z** : m /z=271 [M-1]⁺ ;m/z= 256 [M-CH₃]⁺ ;m/z=210[Ph-CH-(CH₃)-NH-Ph-O]⁺ ; m/z= 122 [NH-Ph-OCH₃]⁺ ;m/z=108 [NH-Ph-O]⁺.

8) N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)naphthalen-2-amine(4h)

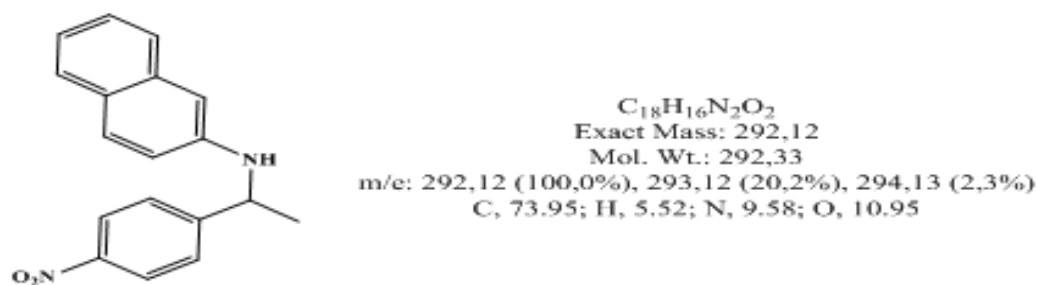
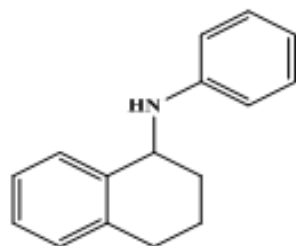


Figure 35 : Structure de la N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)naphthalen-2-amine

- **Rdt** :82%
- **Aspect**: Huile jaune.
- **R_f**=0 ,89(Ether de pétrole/AcOEt,7/3).
- **GC-MS**:t_r= 41,1min
- **m/z** : m /z=292 [M]⁺ ;m/z=142 [M-NO₂-PhCH(CH₃)]⁺ ;
m /z=127[naphthalene]⁺ ; m/z=142 [Ph-CH(CH₃)]⁺.

9)1,2,3,4-tetrahydro-N-phénylnaphthalen-1-amine

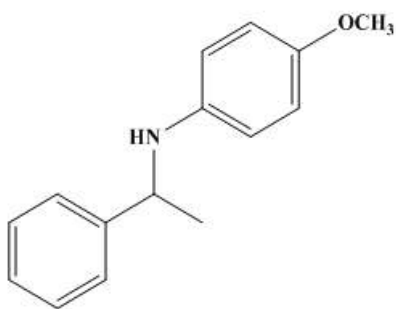


$C_{16}H_{17}N$
Exact Mass: 223,14
Mol. Wt.: 223,31
m/e: 223,14 (100,0%), 224,14 (17,5%), 225,14 (1,5%)
C, 86.05; H, 7.67; N, 6.27

Figure 36 : Structure de la 1,2,3,4-tétrahydro-N-phénylnaphthalen-1-amine

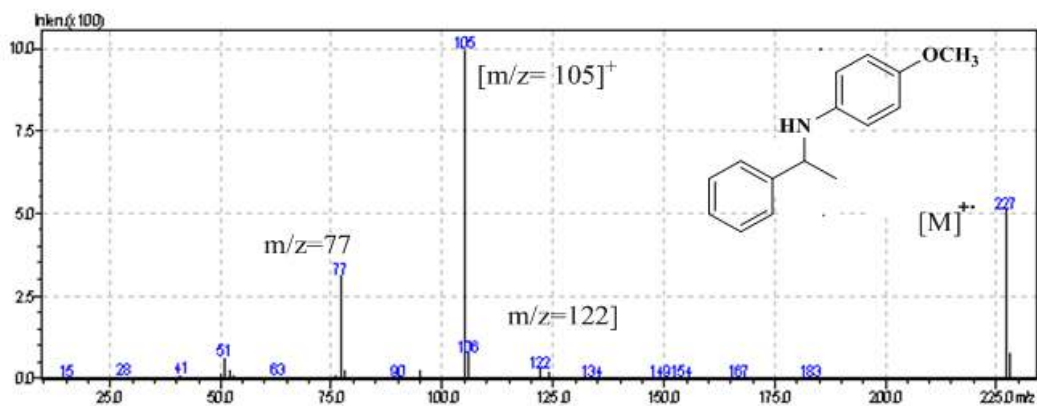
- **Rdt** :50%
- **Aspect**: Huile rose.
- **R_f**=0,87(Ether de pétrole/AcOEt,7/3).
- **GC-MS** : t_r= 34,6min
- **m/z** : m /z=223 [M]⁺ ; m/z= 130[M-NH-Ph]⁺

Annexe : spectres

1]-4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)benzenamine (4a)

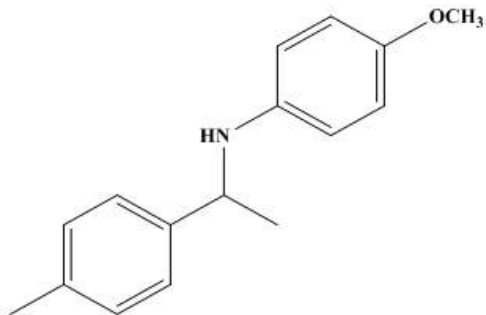
$C_{15}H_{17}NO$
Exact Mass: 227,13
Mol. Wt.: 227,3

m/e: 227,13 (100,0%), 228,13 (16,6%), 229,14 (1,5%)
C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16; O, 7.04

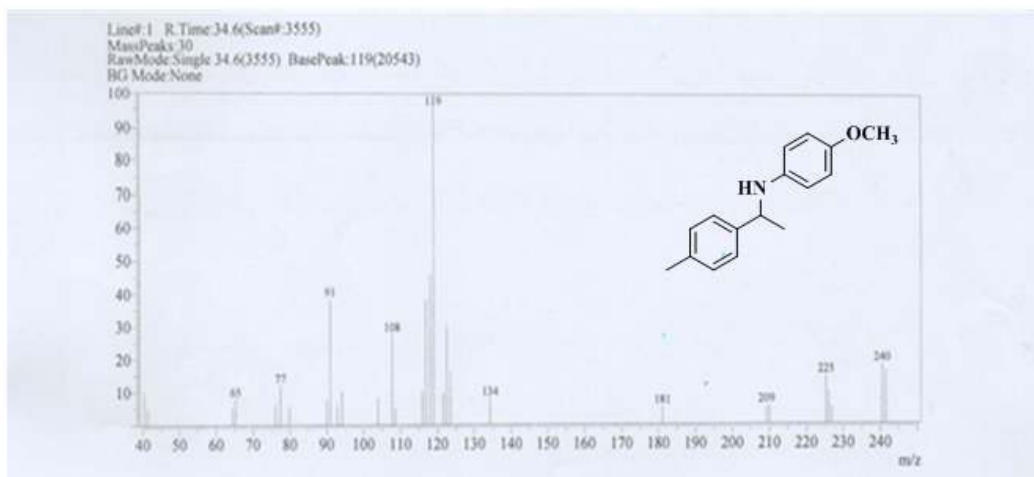


Spectre :SMducomposé4-méthoxy-N-(1-phényléthyl)benzenamine.(4a)

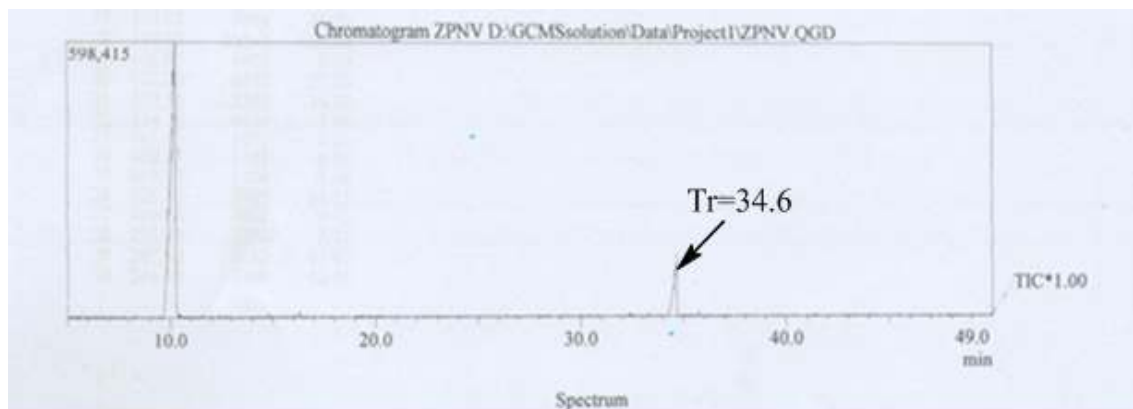
2] -4-méthoxy-N-(1-p-tolyléthyl)benzenamine (4b)



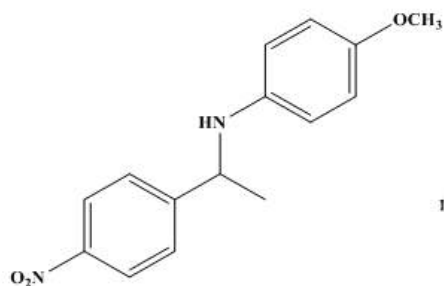
$C_{16}H_{19}NO$
 Exact Mass: 241,15
 Mol. Wt.: 241,33
 m/e: 241,15 (100,0%), 242,15 (17,6%), 243,15 (1,7%)
 C, 79.63; H, 7.94; N, 5.80; O, 6.63



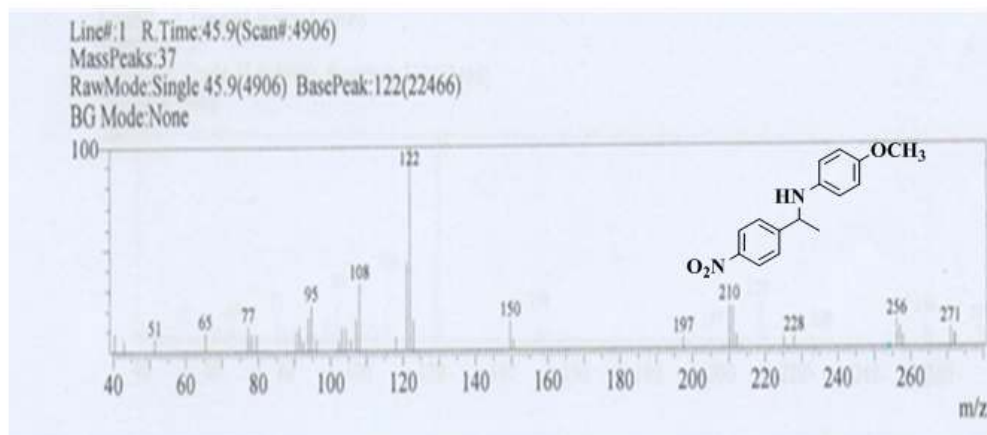
Spectre :SM du composé 4-méthoxy-N-(1-p-tolyléthyl)benzenamine.(4b)



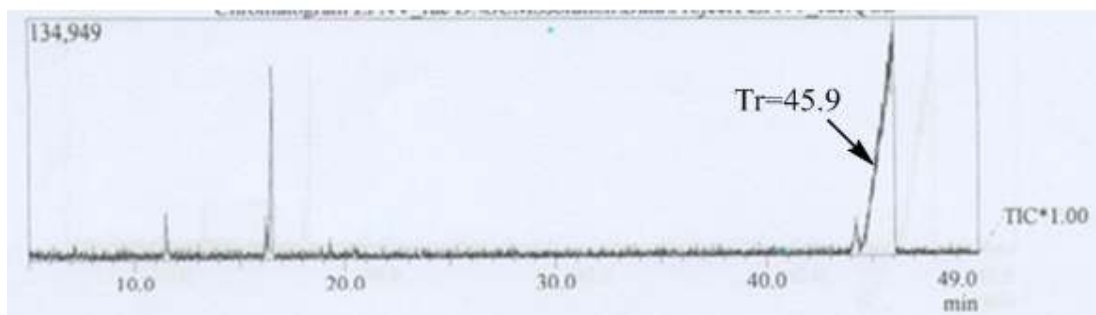
Spectre:Chromatogramme du composé 4-méthoxy-N-(1-p-tolyléthyl)benzenamine.(4b)

3]-4-méthoxy-N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)benzenamine (4c)

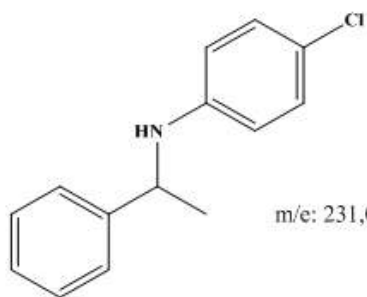
$C_{15}H_{16}N_2O_3$
Exact Mass: 272,12
Mol. Wt.: 272,3
m/e: 272,12 (100,0%), 273,12 (16,5%), 274,12 (2,0%)
C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29; O, 17.63



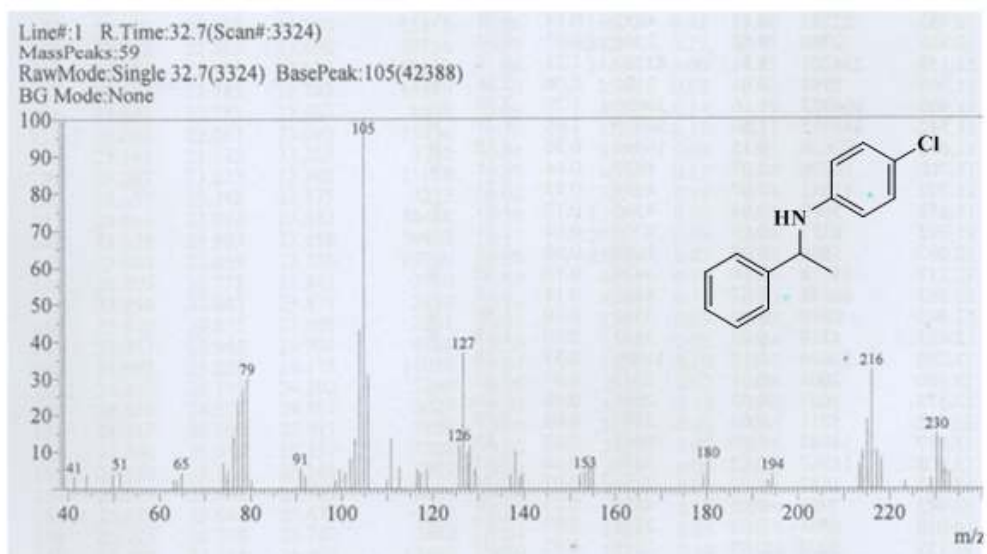
Spectre:SM du composé 4-méthoxy-N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)benzenamine.(4c)



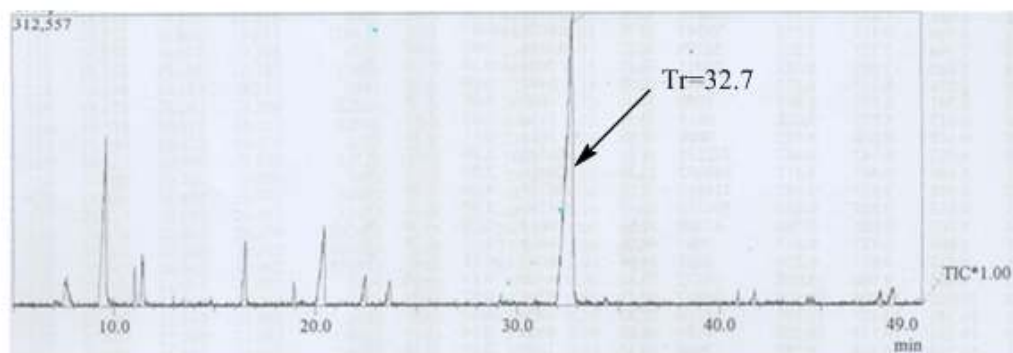
Spectre:Chromatogramme du composé 4-méthoxy-N-(1-(nitrophényl)éthyl)benzenamine.(4c)

4]-4-chloro-N-(1-phényléthyl) benzenamine (4d)

$C_{14}H_{14}ClN$
Exact Mass: 231,08
Mol. Wt.: 231,72
m/e: 231,08 (100,0%), 233,08 (32,0%), 232,08 (15,5%), 234,08 (5,0%), 233,09 (1,1%)
C, 72,57; H, 6,09; Cl, 15,30; N, 6,04

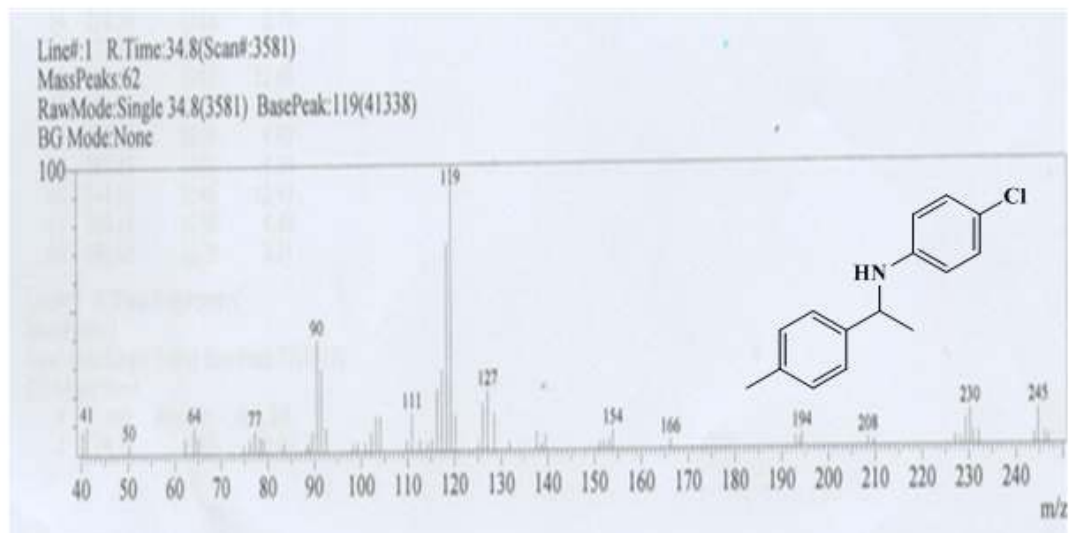
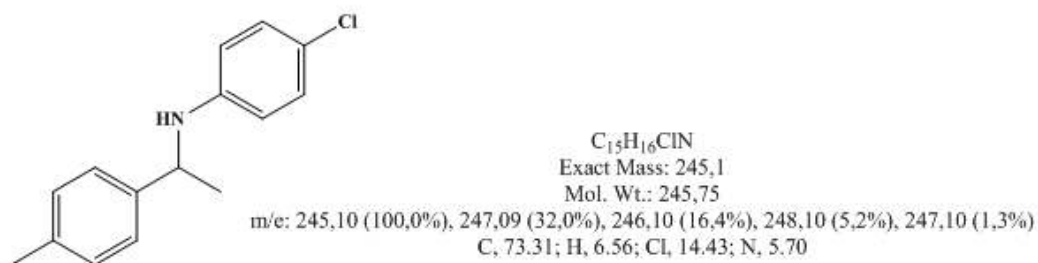


Spectre:SM du composé 4-chloro-N-(1-phényléthyl) benzenamine.(4d)

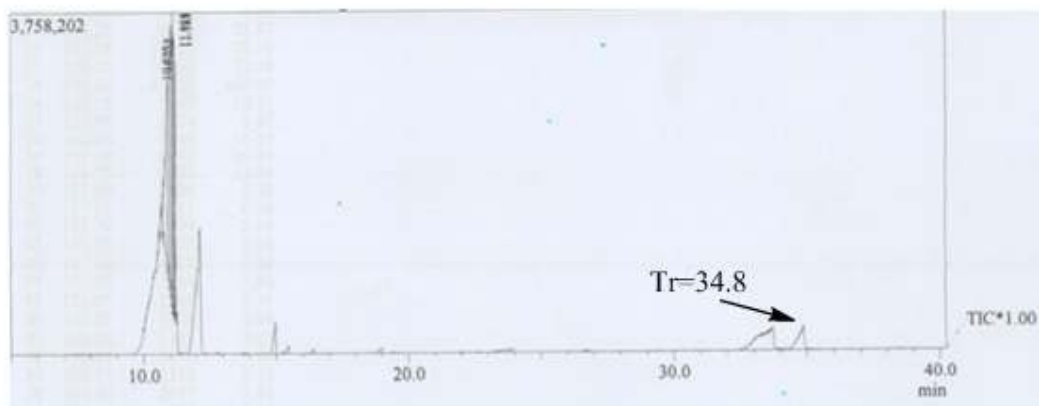


Spectre : Chromatogramme du composé 4-chloro-N-(1-phényléthyl) benzenamine. (4d)

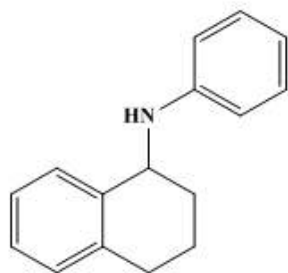
5]-4-chloro-N-(1-p-tolyléthyl) benzenamine (4e)



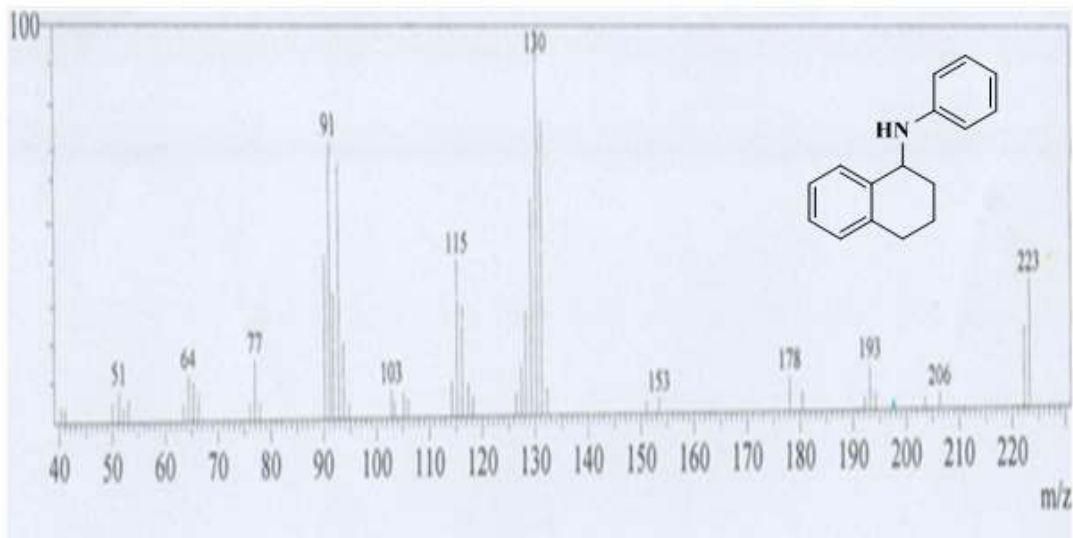
Spectre: SM du composé 4-chloro-N-(1-p-tolylethyl)benzenamine.



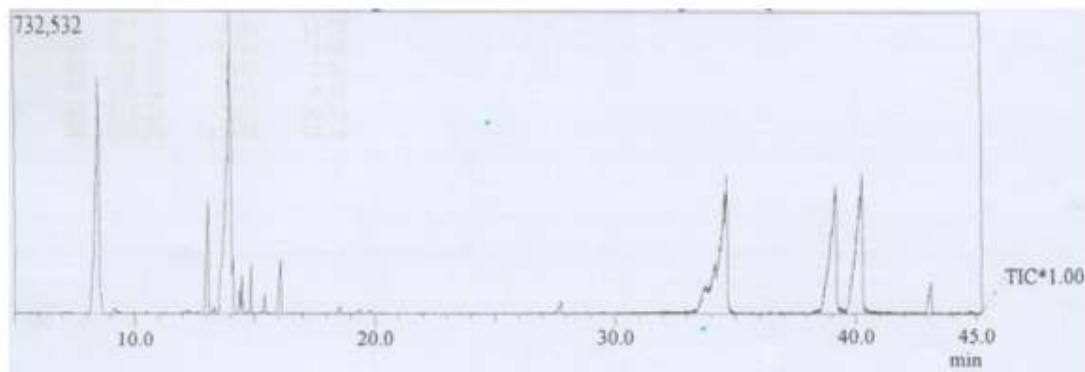
Spectre: Chromatogramme du composé 4-chloro-N-(1-p-tolylethyl) benzenamine (4e)

6]-1,2,3,4-tetrahydro-N-phenylnaphthalen-1-amine

$C_{16}H_{17}N$
Exact Mass: 223,14
Mol. Wt.: 223,31
m/e: 223,14 (100,0%), 224,14 (17,5%), 225,14 (1,5%)
C, 86,05; H, 7,67; N, 6,27

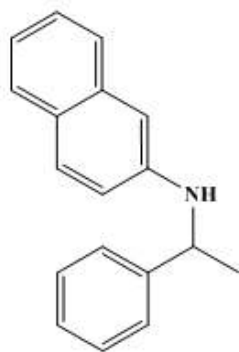


Spectre: SM du composé 1, 2, 3,4-tétrahydro-N-phenylnaphthalen-1-amine.

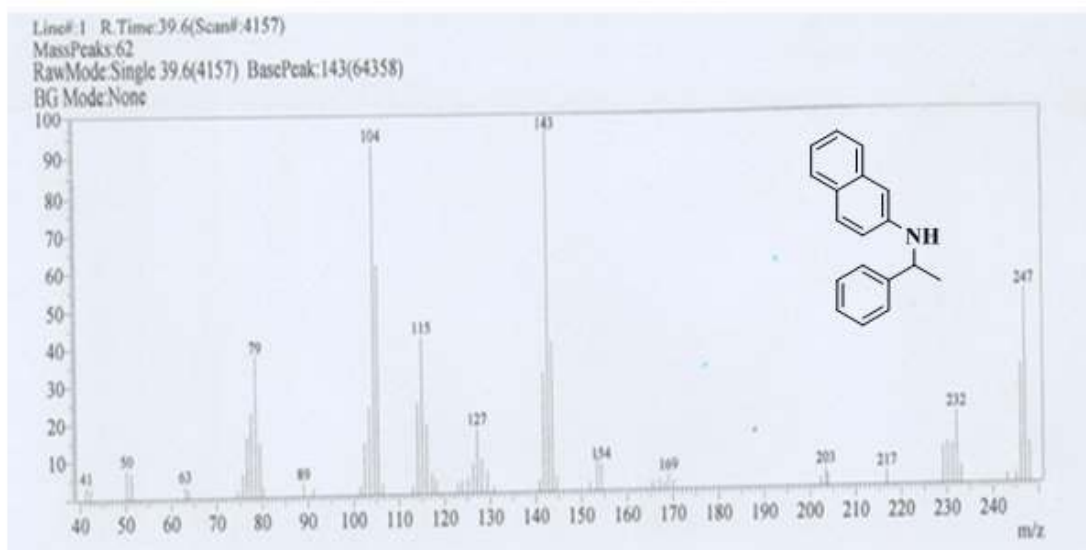


Spectre: Chromatogramme du composé 1, 2, 3,4-tétrahydro-N-phénylnaphthalen-1-amine.

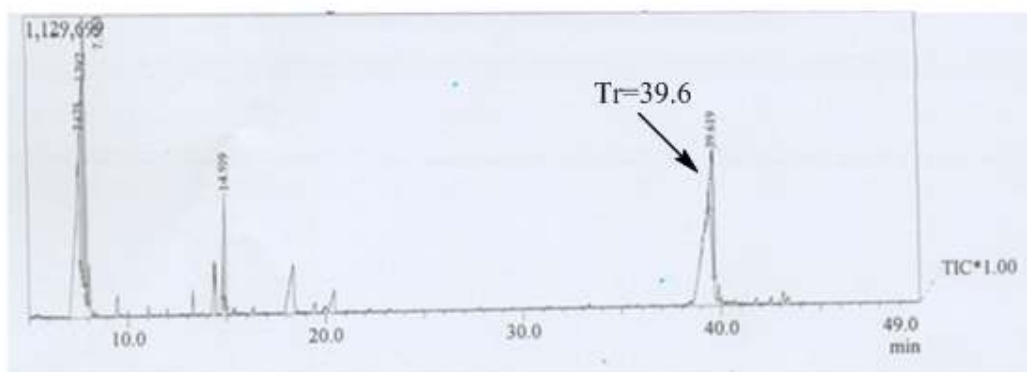
7]-N-(1-phényléthyl)naphthalen-2-amine (4f)



$C_{18}H_{17}N$
Exact Mass: 247,14
Mol. Wt.: 247,33
m/e: 247,14 (100,0%), 248,14 (19,7%), 249,14 (1,9%)
C, 87.41; H, 6.93; N, 5.66

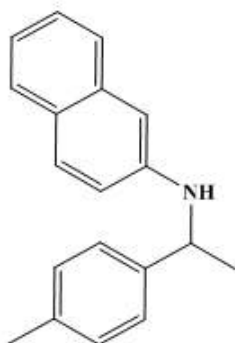


Spectre: SM du composé N-(1-phényléthyl)naphthalen-2-amine(4f)

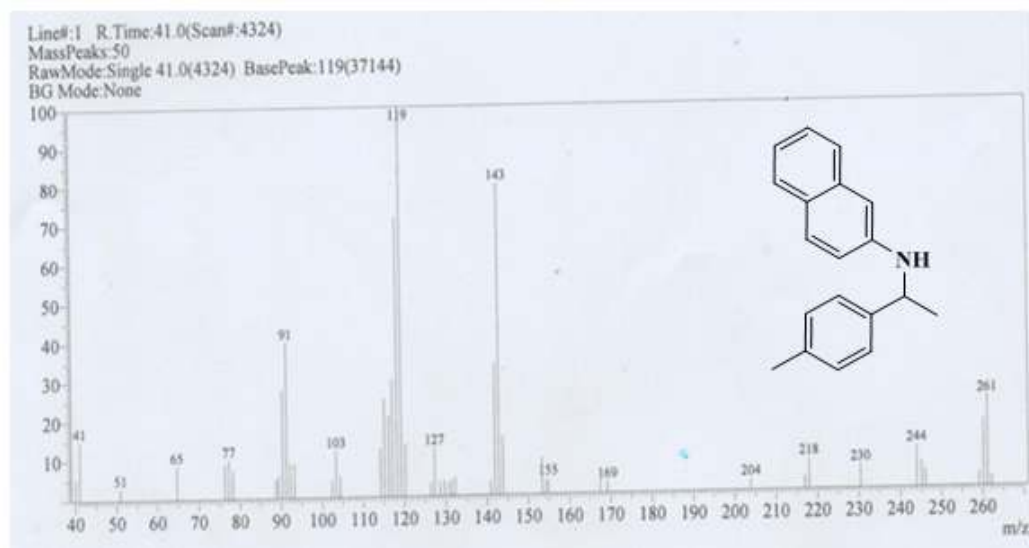


Spectre: Chromatogramme du composé N-(1-phényléthyl) naphthalen-2-amine.(4f)

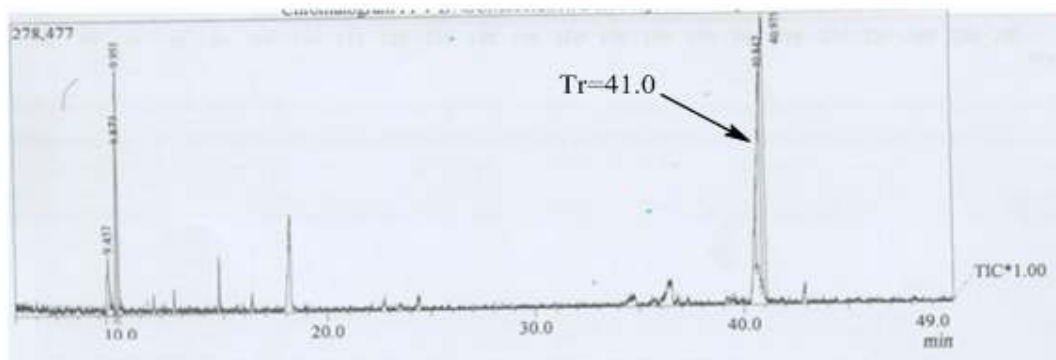
8] - N-(1-(p-tolyl) éthyl) naphthalen-2-amine (4g)



$C_{19}H_{19}N$
Exact Mass: 261,15
Mol. Wt.: 261,36
m/e: 261,15 (100,0%), 262,16 (20,8%), 263,16 (2,0%)
C, 87.31; H, 7.33; N, 5.36

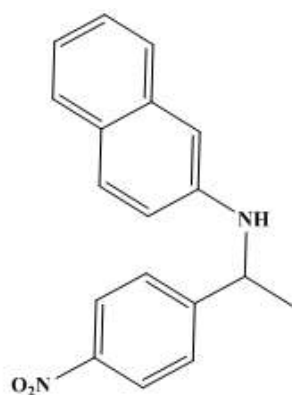


Spectre: SM du N-(1-(p-tolyl)ethyl)naphthalen-2-amine(4g)

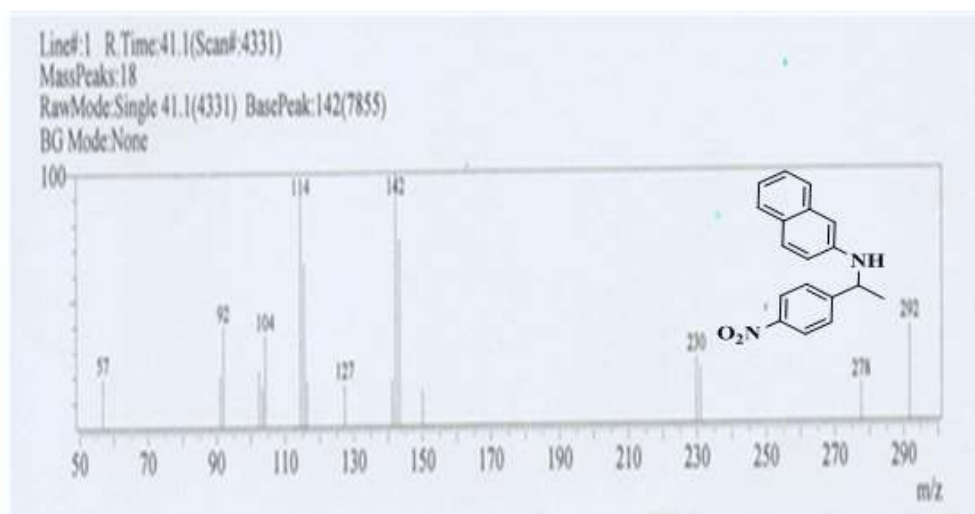


Spectre : Chromatogramme du composé N-(1-(p-tolyl)ethyl)naphthalen-2-amine.(4g)

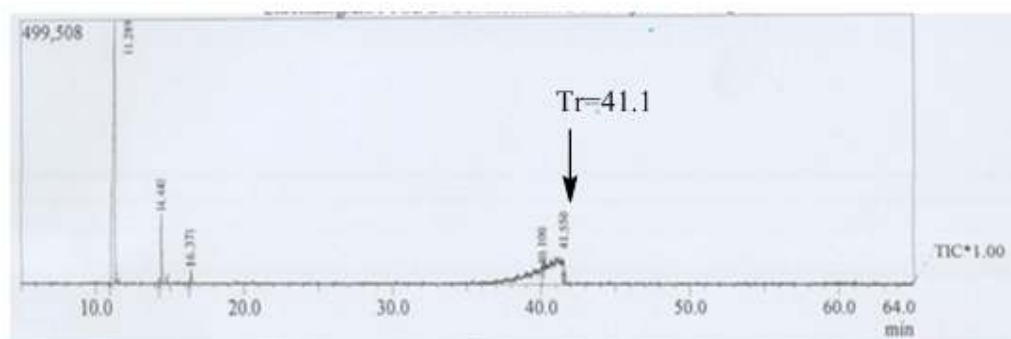
9]-N-(1-(4-nitrophenyl)ethyl)naphthalen-2-amine (4h)



$C_{18}H_{16}N_2O_2$
 Exact Mass: 292,12
 Mol. Wt.: 292,33
 m/e: 292,12 (100,0%), 293,12 (20,2%), 294,13 (2,3%)
 C, 73,95; H, 5,52; N, 9,58; O, 10,95



Spectre: SM du composé N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)naphthalen-2-amine.(4h)



Spectre : Chromatogramme du composé N-(1-(4-nitrophényl)éthyl)naphthalen-2-amine.(4h)

Conclusion générale

Nous avons utilisé le diborane **B₂H₆** généré via le système **NaBH₄/I₂** et la **2** oxazaborolidine préparé *in situ* à partir des **2** aminoalcools de structure simple **L- leucinol** et **L-valinol** pour la réduction énantiosélective de **8** kétimines prochirales par transfert d'hydrure dans le **THF** à température ambiante. La réduction de kétimines avec ce type de catalyseur a conduit à des amines secondaires chirales avec des excès énantiomériques médiocres et des Rendements chimiques acceptables. Les résultats montrent un effet sensible de notre catalyseur qui dépend essentiellement d'autres facteurs et notamment électroniques.

-Sur le plan spectral, on a pu identifier les produits préparés par les méthodes spectroscopiques usuelles. Parallèlement, on a complété l'étude expérimentale par une étude computationnelle, dont le but était de comprendre les détails mécanistiques influençant sur la nature du mécanisme moléculaire, la réactivité et la sélectivité du modèle utilisé.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude théorique en utilisant la méthode B3LYP / 6-31G (d,p) lors de la réduction asymétrique du kétimine prochiral **1** à l'aide d'agents réducteurs chiraux (**l'oxazaborolidine**), comme le réactif d'Itsuno **2**.

Deux voies réactives associées aux modes de rapprochement énantioselectives **Si/Re** ont été explorées et caractérisées pour l'étape déterminante de la réaction étudiée.

L'analyse des énergies électroniques des états de transition impliquée dans l'étape de transfert d'hydrogène de la réaction de réduction asymétrique révèle que le mode d'attaque **Si** est plus favorable que le mode **Re**, en accord avec les données expérimentales.

L'inclusion de l'effet de solvant ne modifie pas l'énantioselectivité mais augmente légèrement les énergies d'activation et diminue le caractère exothermique de cette réaction, en raison de la bonne solvation des réactifs par rapport aux états de transition et aux produits.

Les calculs des propriétés thermodynamiques indiquent que les corrections thermiques et la contribution entropique n'ont aucune influence significative sur l'énantioselectivité de cette réaction. Le caractère exothermique indique que cette étape est irréversible.

L'analyse topologique **NCI** de la densité électronique des états de transition indique la formation de plusieurs interactions favorables au mode **Si**, expliquant l'origine de la stabilisation de cette approche et justifie l'énantioselectivité obtenue dans l'expérience.

L'analyse **MEP** révèle que la disposition des régions négatives face aux celles positifs au **TS-R** favorise les interactions électrostatiques entre ces régions et justifie la stabilisation du système **TS-R**.

L'analyse topologique **ELF** lors de la formation de la nouvelle liaison simple H-C le long de la voie réactionnelle préférée **TS-R** indique que l'étape de transfert d'hydrure de la réaction étudiée entre la kétimine 1 et le catalyseur (le complexe **4-oxazaborolidine**) se déroule via un mécanisme non-concerté en trois étapes. Ce mécanisme commence d'abord par la coupure de la double liaison C=N suivi par celui de la liaison B-H et enfin la formation de la nouvelle liaison simple C-H.

En conclusion, notre étude sur les aminoalcool comme ligands chiraux en transfert asymétrique d'hydrogène nous a permis de proposer un mécanisme réactionnel en tenant compte de nos observations expérimentales. D'autre part la nature de l' aminoalcool (dont le dérivée oxazaborolidine) a un effet conséquent sur les résultats de la réduction. Enfin ce travail démontre bien que les α -aminoalcool une source potentiel des ligands chiraux qui peuvent être attractifs pour la catalyse asymétrique.

Comme perspectives, nous pensons que ce travail mettra en lumière de futurs travaux sur la synthèse de nombreux complexes de base de boranes en utilisant d'autres ligands α -aminoalcool ayant des centres asymétriques en vue de réaliser des réactions d'induction asymétriques pour l'enrichissement énantiomériques. Une des perspectives envisageables serait d'utiliser ces (aminoalcool et oxazaborolidine) pour de nouveau développement, en particulier pour d'autre réaction de catalyse asymétrique employés pour la réduction de différentes fonctions organiques, de substrats qui n'ont été réduits auparavant avec ce type de ligands. Enfin, le mécanisme réactionnel proposé devra être confirmé.

ملخص

خلال هذا البحث قمنا بدراسة تفاعلات الإرجاع اللامتناظر لعدة إيمينات عطرية قابلة ان تكون نشيطة ضوئيا وذلك باستخدام معقدات الاكسزبوروليدين الكيرالية المحصل عليها عن طريق النظام NaBH_4/I_2 بوجود حمضين إمينيين ذواتا الموضع الفا (ل-لسينول ول- فالينول) سمحت لنا بالحصول على الأمينات الموافقة بمردود ممتاز 81% وفائض إننتيوميري يصل في كلتا الحالتين إلى 33%.

من حيث الانتقائية يمكن استنتاج ان التأثير الفراغي الناتج عن بنية الإكسزبوروليدين كمحفز نشط ضوئيا هو المسؤول عن الفائض الاننتيوميري في عملية الإرجاع لهذه الإيمينات

كما قمنا بدراسة حاسوبية لفهم وتفسير الفعالية والانتقائية الملاحظة تجريبيا في هذه التفاعلات هذه الدراسة تمت في المستوى النظري (B3LYP/6-31G(d, p) وباستخدام نماذج كمية.

دراسة آلية عملية الإرجاع اللاتناظرية للامين تتم خلال عدة مراحل.

وجود التأثيرات غير الأساسية هو العامل الرئيسي للانتقائية الفراغية لهذه التفاعلات النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع المعطيات التجريبية.

الكلمات المفتاحية: أمين نشط ضوئيا، أكسزبوروليدين، محفز، عملية إرجاع لاتناظري، حساب DFT .

Résumé

L'objectif de cette thèse a été de développer de nouveaux outils de synthèse peu onéreux, respectueux des fonctions sensibles environnantes et permettant l'accès aux composés attendus avec de bons rendements (81%) et excès énantiomériques. Dans cette optique, 2 oxazaborolidines chirales ont été étudiées qui sont générées *in situ* à partir de deux α -acides aminés L-leucinol et L-valinol. Nous nous sommes intéressés à la réaction d'hydroboration asymétrique de diverses kétimines aromatiques catalysée par des complexes chiraux du borane. Un premier système catalytique mis au point à partir du NaBH_4/I_2 et du ligand (L)-valinol (10 mol %) a permis d'atteindre 33 % d'excès énantiomérique en amines chiraux obtenues. Un deuxième système catalytique, plus efficace en termes de réactivité et de sélectivité, mis au point à partir de NaBH_4/I_2 et de ligand L-leucinol a permis de réduire de façon catalytique et énantiosélective diverses kétimines aromatiques. Les amines secondaires correspondantes ont été obtenues avec d'excellents rendements (jusqu'à 81%) et des excès énantiomériques médiocres (jusqu'à 33%) avec les deux catalyseurs. On a également effectué une étude théorique pour expliquer et comprendre la réactivité et la sélectivité observées expérimentalement. Cette étude a été réalisée au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p) au moyen des approches quantiques. L'étude mécanistique entreprise nous a permis de préciser certaines étapes du cycle catalytique envisagé pour cette réaction et de souligner la complexité de la réaction étudiée. La présence des interactions non covalentes est la raison principale de la stéréosélectivité de ces réactions. Les résultats obtenus sont en accord avec les données expérimentales.

Mots clés : Amine chirale, Oxazaborolidine, Réduction catalytique asymétrique, DFT, NCI

Abstract

The objective of this thesis was to develop new inexpensive synthesis tools, respectful of the sensitive environment functions and allowing access to the expected compounds with good yields (81%) and enantiomeric excess. In this perspective, 2 chiral oxazaborolidines have been studied which are generated in situ from two α -amino acid L-leucinol and L-valinol. During this research work, we were interested in the asymmetric hydroboration reaction of various aromatic ketimines catalyzed by chiral complexes of borane. A first catalytic system developed from $\text{NaBH}_4 / \text{I}_2$ and ligand (L)-valinol (10 mol%) made it possible to achieve 33% enantiomeric excess of chiral amines obtained. A second catalytic system, more efficient in terms of reactivity and selectivity, developed from $\text{NaBH}_4 / \text{I}_2$ and L-leucinol ligand made it possible to catalytically and enantioselectively reduce various aromatic ketimines. The corresponding secondary amines were obtained in excellent yields (up to 81%) and good enantiomeric excesses (up to 33%) with both catalysts. In terms of selectivity, In addition, we have performed a theoretical study in order to explain and understand the reactivity and the selectivity observed experimentally. This study was performed at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory using a quantum approach. The mechanistic study undertaken allowed us to specify certain stages of the catalytic cycle envisaged for this reaction and to underline the complexity of the studied reaction. The presence of non-covalent interactions is the main reason for the stereoselectivity of these reactions. The results obtained are in agreement with the experimental data.

Keywords : Chiral amine, Oxazaborolidine, Asymmetric reduction, Catalyst, DFT calculation, NCI



Understanding the origin of the enantioselectivity and the mechanism of the asymmetric reduction of ketimine generated from acetophenone with oxazaborolidine catalyst

Zohra Lachtar¹ · Abdelmalek Khorief Nacereddine^{1,2} · Abdelhafid Djerourou¹

Received: 31 May 2019 / Accepted: 10 July 2019
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

The enantioselectivity of the oxazaborolidine-catalysed asymmetric reduction reaction of ketimine generated from acetophenone has been investigated by transition state theory at the hydride transfer step using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. The obtained results indicate that the hydride attack at the *Si* face is more favourable than the *Re* one. Analyses of non-covalent interactions and molecular electrostatic potential indicate that the several favourable interactions at the *Si* hydrogen transfer mode are the origin of the enantioselectivity observed experimentally. Electron Localisation Function topological analysis indicates that the studied hydride transfer step takes place via a non-concerted three-stage mechanism.

Keywords Chiral amines · Oxazaborolidine · Asymmetric reduction · Catalyst · DFT calculations · ELF · NCI

Introduction

Optically active amines are one of the most important structural scaffolds, which widely utilized as starting reagents, intermediates, or as chiral auxiliaries for the synthesis of biologically active compounds [1, 2]. Heterocyclic compounds are an integral part of the chemical and life sciences and constitute a considerable amount of the modern research that is being currently pursued throughout the world. These compounds are often intermediates, in the synthesis of several physiologically active compounds, as the biogenic and psychotic amines [3]. Chiral oxazaborolidines have found wide application in the catalytic asymmetric reduction of ketones [4] and lesser extent, for the reduction of imines [5, 6].

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11224-019-01400-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

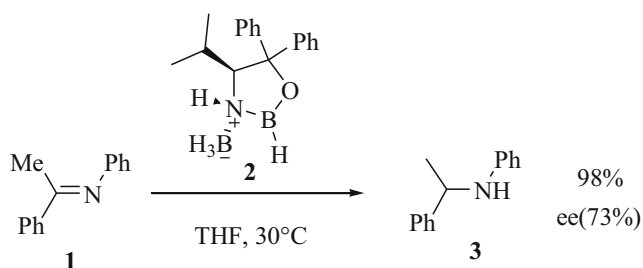
✉ Abdelmalek Khorief Nacereddine
malek_khorief@yahoo.com

¹ Synthesis and Organic Biocatalysis Laboratory, Faculty of Sciences, Chemistry Department, Badji Mokhtar-Annaba University, PB.12, Annaba, Algeria

² Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School of Technological Education-Skikda, City of Boucetta Brothers, Azzaba, Skikda, Algeria

The synthesis of chiral useful amines from prochiral starting imines is an interesting procedure that has been extensively employed whether in the industrial or pharmaceutical field. Furthermore, in the last years, the major challenge is the development of efficient catalysts for the asymmetric conversion of prochiral imines to chiral amines [7, 8]. However, unlike the high efficiency in the asymmetric hydrogenation of prochiral olefins and ketones [9], the efficient asymmetric hydrogenation of imines did not yet reached. For the hydrogenation of imines derived from aliphatic ketones, the literature tells us that only some catalysts can induce enantioselectivity higher than 80% of enantiomeric excess (ee) [10–14]. Otherwise, the chiral organoborane have proven to be an excellent catalyst, especially, in the asymmetric reduction of ketones or imines with BH_3 in solvent of tetrahydrofurane. Among the chiral organoborane catalysts, the 1,2-oxazaborolidines have been widely employed as a Lewis acid catalyst in a vast variety of asymmetric conversions [15–17]. Furthermore, B-H oxazaborolidines are used as an efficient catalyst for the asymmetric reduction of prochiral reagents, such as, ketones, imines, and oximes [18, 19].

Cho and co-workers studied experimentally the asymmetric reduction of ketimine **1** derived from acetophenone and aniline using chiral reducing agents, such as Itsuno's reagent **2** (Scheme 1). They have found that complex **2** reduced the ketimine **1** in high yields to the corresponding optically active secondary amine **3** with high enantioselectivity [20].



Scheme 1 Asymmetric reduction of ketimine **1** with complex **2** for the synthesis of chiral amine **3**

Recently, we have studied the origin of the regio and stereoselectivities of different cycloaddition reactions, as well as their molecular mechanism [21–24]. Herein, we focused to perform a theoretical study of the asymmetric reduction of ketimine **1** with complex **2** leading to the formation of the corresponding chiral amine **3** (Scheme 1) in order to shed light on the factors that controlled the enantioselectivity as the molecular mechanism of this reaction. As a computational reduced model, we have used the complex **4**, in which the phenyl groups of the complex **2** have been replaced by hydrogen atoms.

Computational details

The geometrical optimizations of the reactants, transition states, intermediates, and products in the two possible reaction pathways were carried out using the gradient-corrected function of Becke and of Lee, Yang, and Parr (B3LYP) [25–27] for exchange and correlation, with the standard 6-31G(d,p) basis set as implemented in Gaussian 09 [28]. Solvation by tetrahydrofuran (THF) was taken into account for all calculations by a relatively simple self-consistent reaction field

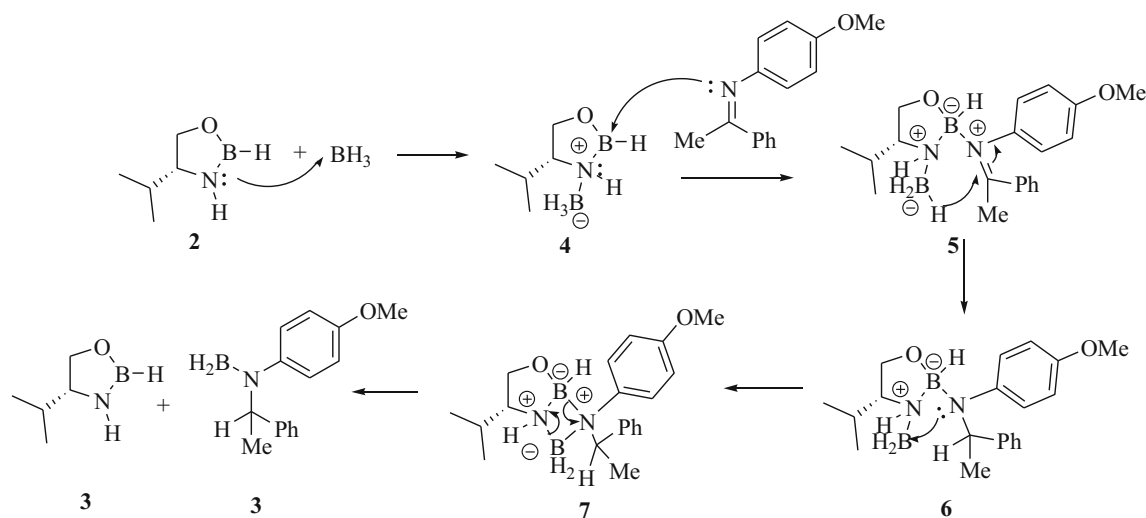
(SCRF) method, which is based on the integral equation formalism polarisable continuum model (PCM) [29, 30]. The stationary points were characterized by frequency calculations in order to verify that each structure was a minimum or a transition state. The same level is applied for the calculation of the intrinsic reaction coordinates (IRC) [31, 32] to verify that the transition state connects correctly to expect local minima. Non-covalent interaction (NCI) analysis was performed by evaluating the reduced density gradient and low-gradient isosurfaces [33–35]. ELF [36], ESP [37], and NCI [33–35] studies were performed with the Multiwfn [38] and NCIPLOT [35] programs, respectively, using the corresponding B3LYP/6-31G(d,p) mono determinantal wave functions.

Results and discussion

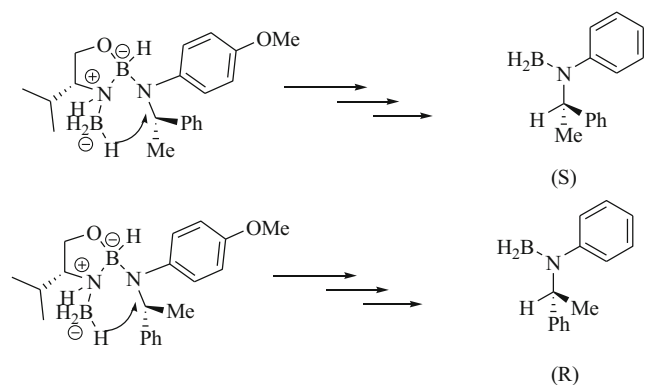
The present study has been divided into two dependent parts; in the first part, we have performed an exploration and characterization of the energy profiles corresponding to the determination step of the asymmetric reduction of ketimine **1** with complex **4**, using analysis of electronic and thermodynamic energies. In the second part, we have used NCI and MEP analyses in order to study the origin of the enantioselectivity of this reaction. Finally, in the last part, an ELF topological analysis corresponding to the formation of new C–H bond of the most favoured *Si* reduction mode was performed in order to determine the nature of the molecular mechanism of this step.

Mechanistic considerations

A reasonable reaction mechanism for the reduction of ketones catalysed by oxazaborolidines has been suggested by Corey and co-workers [39]. We have proposed the



Scheme 2 Mechanism of reduction of ketimine **1** to chiral amine **3** catalysed by complex **4**

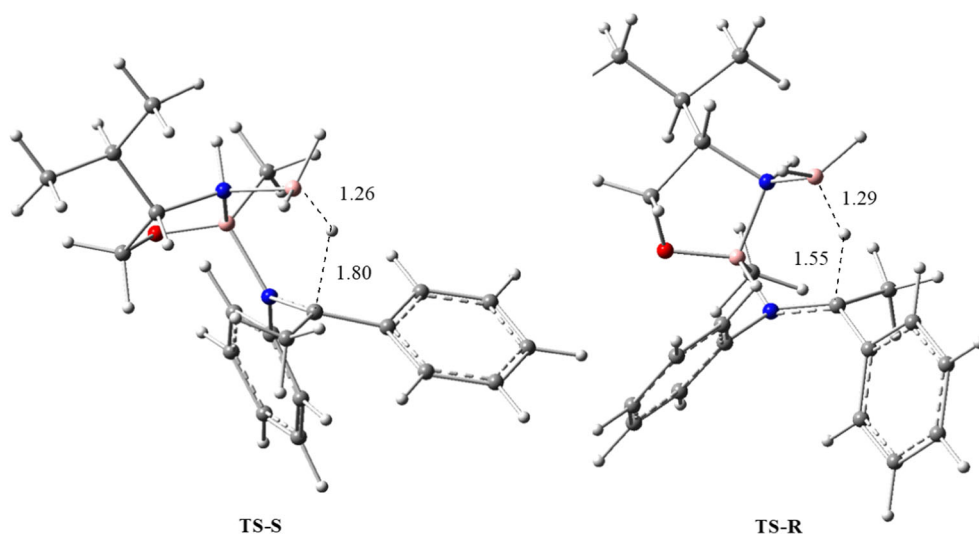


Scheme 3 The possible modes of hydrogen transfer step

same mechanism, which mainly involved five steps with replacing the ketone by an imine function. First, the oxazaborolidine reacts with a BH_3 molecule in THF to form in situ the reducing agent **4** by coordination of the oxazaborolidine with the borane through a dative bond from a transfer of a pair of electrons of the nitrogen atom to the bore atom of borane leading to the formation of the catalyst-borane complex **4** (Scheme 2).

The second step is characterized by the coordination of the prochiral imine **1** to the bore atom of the Lewis acid-base oxazaborolidine ring giving intermediate **5**. The transfer of a hydride from the borane moiety to the imine carbon of intermediate **5** takes place via a six-membered transition state yielding the intermediate **6** which possess a chiral carbon. This intermediate undergoes an intramolecular cycloaddition from the attack of the nitrogen atom of the initial imine to the bore atom of the initial borane leading to the formation of a four-membered ring. The last step is a retrocycloaddition of the former leading to regenerate the catalyst oxazaborolidine **4** and the reduced chiral amines **3**.

Fig. 1 B3LYP/6-31G(d,p) optimized structures of the transition states for the enantioselective reduction of ketimine **1** by complex catalyst **4**



Previous studies indicate that the hydride transfer step of the asymmetric reduction mechanism of prochiral species is the determining step of these reactions [40]. Therefore, in the present study, we have only interested by the determination step, which leads to the formation of the two R and S enantiomers (Scheme 2). For the enantioselective reduction of ketimine with borane catalysed by oxazaborolidine, two possible reaction paths may be followed by the reagents (Scheme 3).

The B3LYP/6-31G(d,p) optimized structures of the transition states for the competitive enantioselective reduction paths discussed in this study are illustrated in Fig. 1. The total and relative B3LYP/6-31G(d,p) gas phase energies of the stationary points involved in the enantioselective reduction of ketimine **1** by oxazaborolidine-borane complex **4** are collected in Table 1.

Energy profile analyses

As shown in Scheme 2, the asymmetric reduction reaction can take place via two reactive approaches, **TS-S** and **TS-R**. The transition states **TS-S** and **TS-R** leading to the formation of the intermediates **6-S** and **6-R**, respectively. The hydride transfer from BH_3 moiety to the prochiral carbon atom C of ketimine fragment occurs in two possible modes, on the *Si* face of the imine **1** (**TS-R**) or on the *Re* one (**TS-S**), leading to the formation of the **6-R** and the **6-S** enantiomers, respectively.

From Table 1, we can notice by a comparison between the activation energies of the transition states **TS-S** and **TS-R** that the attack on the *Si*-face is more favoured than the *Re* one. Thereby, the intermediate **6-R** is favoured kinetically, in great accordance with the enantiomeric excess obtained experimentally. In addition, this step leading to the formation of the intermediates **6-R** and **6-S** is exothermic by 24.91 and

Table 1 Total and relative B3LYP/6-31G(d,p) energies in gas phase and in THF solvent of the stationary points involved in the asymmetric reduction of ketimine **1** by catalyst complex **4**

System	Gas phase		THF solvent	
	E(a.u.)	ΔE (kcal/mol)	E(a.u.)	ΔE (kcal/mol)
Complex 4	-418.66959		-418.67851	
ketimine 1	-596.08635		-596.09094	
TS-S	-1014.70742	30.45	-1014.71675	33.07
TS-R	-1014.73407	13.73	-1014.74182	17.34
6-S	-1014.79968	-27.44	-1014.80442	-21.95
6-R	-1014.79564	-24.91	-1014.80101	-19.80

27.44 kcal/mol, respectively, compared with the sum of the energies of the oxazaborolidine-BH₃ complex **4** and ketimine **1** reagents. Thereby, this step of the reduction is irreversible.

Since, this asymmetric reduction reaction of ketimine **1** was carried out in tetrahydrofuran (THF), which can have some effect on the energies. The solvent effects were considered by single-point calculations of the optimized gas phase geometries, in which the obtained results are given in Table 1. From a comparison between the gas phase and solution energies, we notice that solvent effects stabilise the reactants, transition states, and products relative to gas phase calculations. The most noticeable change with the inclusion of solvent effects is the increase in activation energies, which changes from 30.45 and 13.73 kcal/mol to 33.07 and 17.34 kcal/mol for **TS-S** and **TS-R**, respectively. Moreover, solvent effects slightly decreased the exothermic character of the reaction from 27.44 and 24.91 kcal/mol to 21.95 and 19.80 for **6-S** and **6-R**, respectively.

The increase in the activation energies and the decrease in the exothermic character of this reaction step are a consequence of the higher solvation of the reagents complex **4** and ketimine **1** than TSs and products in polar solvents as THF

[36]. In spite of this, the enantioselectivity found in the gas phase remained unchanged.

The geometries of the TSs involved in this asymmetric reduction reaction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4** are given in Fig. 2. The lengths of the newly formed H-C and the broken B-H bonds are 1.80 and 1.26 Å for **TS-S** and 1.55 Å and 1.29 Å for **TS-R**.

Table 2 summarizes the total and relative enthalpies, entropies, and free energies for the hydride transfer step of the asymmetric reduction reaction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4**. The free energy profiles for this competitive enantioselective reduction are illustrated in Fig. 2.

A comparison between the activation enthalpies associated with the possible enantioselective pathways revealed that the **TS-R** approach is always the more favourable pathway, leading to the formation of intermediate **6-R**. Addition of the entropic contribution to the enthalpy raised the activation free energies of the most favourable enantioselective approach to 32.29 kcal/mol. This increase is due to the unfavourable entropy associated with this large bimolecular system. On the other hand, the negative values of the relative enthalpies of the products, which are -17.13 and -15.60 kcal/mol for **6-S** and **6-R**, respectively indicate that these enantioselective pathways are exothermic processes, account for the irreversible character for this step. In addition, the values of the relative free energies of the intermediates **6-S** (-9.81 kcal/mol) and **6-R** (-4.86 kcal/mol) indicate that these competitive enantioselective pathways are exergonic processes.

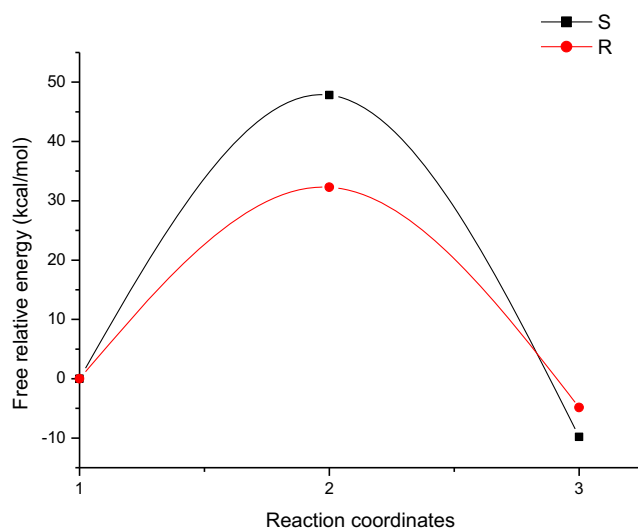


Fig. 2 Free energy profiles for the hydride transfer step of the asymmetric reduction of ketimine **1** with complex **4**

Origin of the enantioselectivity *Si*

NCI analysis

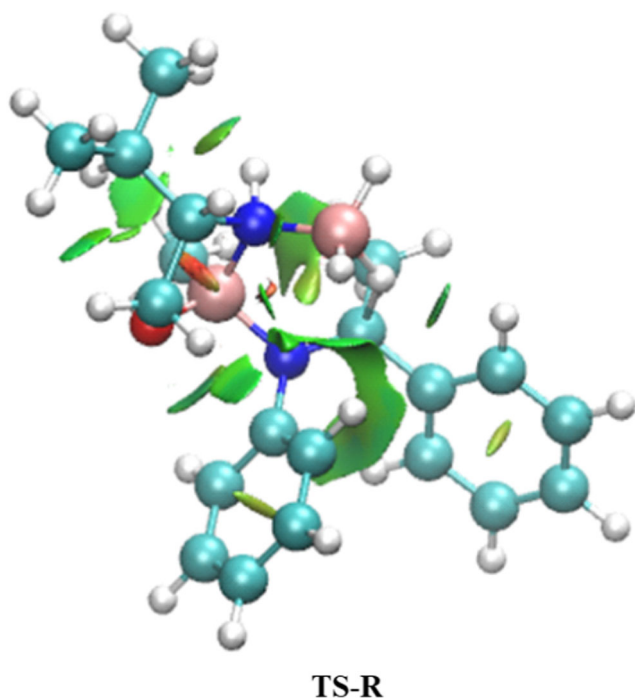
Our previous studies have shown that the non-covalent interactions are responsible for the determination of the stereoselectivity in the most part of reactions [41–43]. NCI analysis of the TSs associated with the asymmetric reduction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4**, **TS-R** revealed the presence of several weak non-covalent interactions (see Fig. 3).

Table 2 B3LYP/6-31G(d,p) enthalpies H (in a.u.) and relative enthalpies (ΔH , in kcal/mol), entropies S (in cal mol⁻¹ K⁻¹) and relative entropies (ΔS , in cal mol⁻¹ K⁻¹), free energies G (in a.u.), andrelative free energy (ΔG , in kcal/mol), for the reagents, TSs, and products involved in the hydride transfer step of asymmetric reduction of ketimine **1** by complex **4**

System	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Complex 4	-418.41272		106.561		-418.46336	
Ketimine 1	-595.83553		109.752		-595.88768	
TS-S	-1014.19210	35.24	171.299	-45.014	-1014.27485	47.81
TS-R	-1014.21811	18.92	168.637	-47.676	-1014.29958	32.29
6-S	-1014.27556	-17.13	188.606	-27.707	-1014.36667	-9.81
6-R	-1014.27311	-15.60	177.342	-38.971	-1014.35878	-4.86

The presence of a turquoise and a green surfaces in **TS-R** accounts for the presence of a non-covalent interactions, which indicate that **TS-R** have different non-covalent interactions. Analysis of these interactions reveals that they are of a π - π type which occurs between the phenyl groups and an n - π type between the oxygen atom of the oxazaborolidine ring and the phenyl group linked to the nitrogen atom, and the other interactions are of electrostatic type. Consequently, these non-covalent interactions are responsible for the enantioselectivity observed experimentally.

The presence of this hydrogen bond is also confirmed by the analysis of the reduced density gradient, which indicates the presence of a low-density gradient spikes at the range from -0.18 to -0.1 a.u. in Fig. 4. The spikes at ca. -0.05 a.u. are attributed to the strong attractive interactions related to the

**Fig. 3** NCI gradient isosurfaces, represented at an isovalue of 0.5 a.u., of TSs involved in the hydride transfer step of the asymmetric reduction reaction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4**

formation of the new C-H bond. The presence of these favourable interactions explains correctly the stability of the *S_i* enantioselective approach mode. The presence of a spike around the zero value accounts for the presence of Van der Waals interactions, which are electrostatic-type interactions that may enhance the stability of the structure of **TS-R**.

Molecular electrostatic potential analysis

In order to confirm the presence of an electrostatic interactions, the molecular electrostatic potential (MEP) at **TS-R** was analysed.

Previous studies indicate that the more favourable relative orientation of both polarised frameworks at the TSs, the stronger the electrostatic interactions [43, 44]. In addition, MEP has been widely used for the prediction of nucleophilic and electrophilic sites for a long time. It is also valuable in studying hydrogen bonds, halogen bonds, molecular recognitions, and the intermolecular interaction of aromatics [37]. As can be seen in Fig. 5, the structure of **TS-R** is situated in a rather extended way that may establish many favourable electrostatic interactions.

Analysis of the MEP of **TS-R** indicates that the bluest regions of the framework gathering the most negative charge, which correspond to the oxygens and nitrogen atoms,

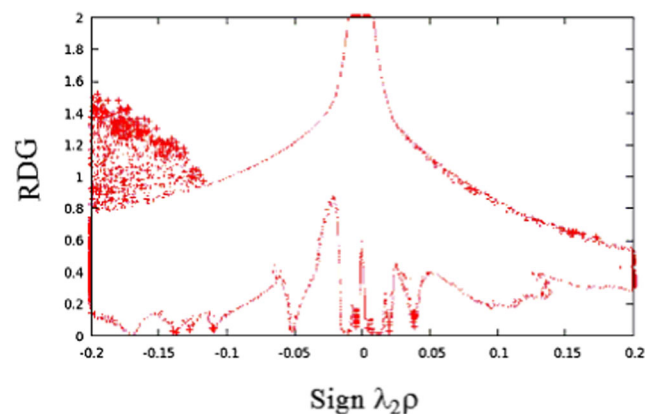
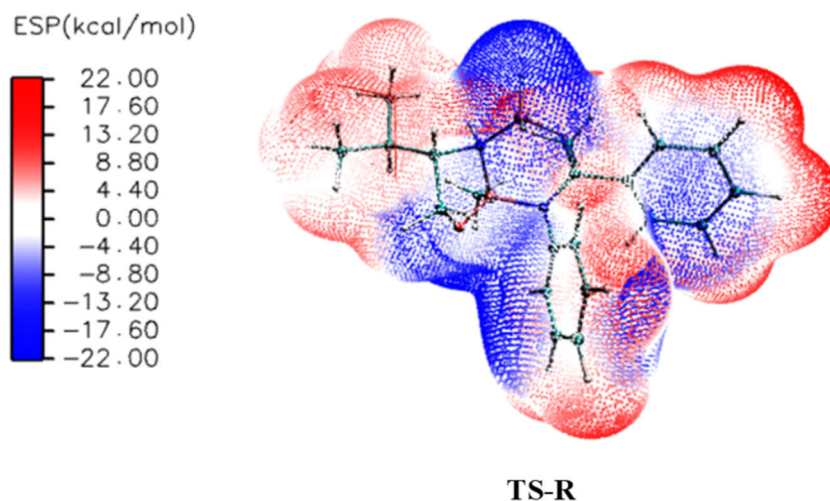
**Fig. 4** Plots of the RDG versus the electron-density multiplied by the sign of the second Hessian eigenvalue for **TS-R**

Fig. 5 MEP of **TS-R** of the asymmetric reduction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4**



precisely face the reddest regions of the methyl groups, which may be the creation of an electrostatic interactions (see Fig. 5). On the other hand, the phenyl groups possess the negative regions in the interior created by the π electron system and positive regions which correspond to the hydrogens, which may create several electrostatic interactions between the phenyl groups or with the oxygens and nitrogen atoms of the oxazaborolidine ring. Consequently, the more favourable electrostatic interactions taking place at **TS-R** participate also for the *Si* enantioselectivity of the asymmetric reduction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4**.

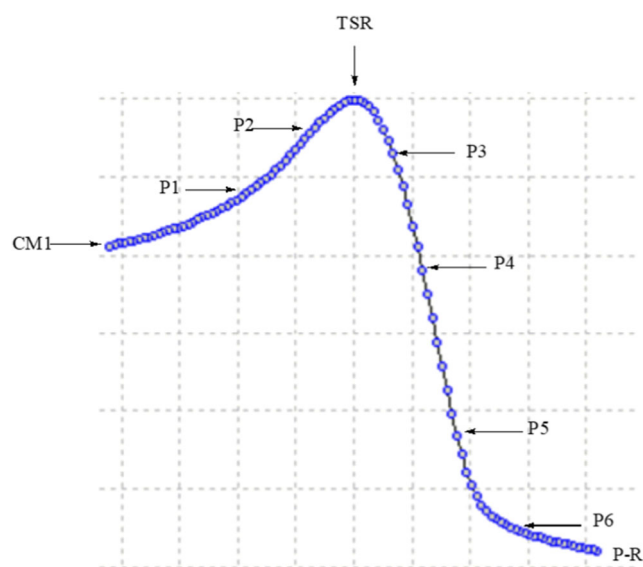


Fig. 6 The IRC profile of the favourable **TS-R** approach together with the positions of the selected points of the asymmetric reduction of ketimine **1** by complex **4**

Nature of molecular mechanism (ELF analysis)

The mechanism nature of the asymmetric reduction of ketimine **1** by oxazaborolidine-BH₃ complex **4** has been studied using ELF topological analysis of some relevant points selected from the IRC curve associated with the formation of the favoured product **P-R**. Figure 6 presents the IRC curve together with the position of relevant points, **MC**, **P1**, **P2**, **TSR**, **P3**, **P4**, **P5**, **P6**, and **P-R**. The electronic population and the position of the ELF valence basins at the reactive regions of the selected structures are illustrated in Fig. 7.

In this analysis, we have only interested by the most important basins corresponding to the reactive systems, the B-H, C-N, and C-B bonds (Fig. 7). In this regard, the main population changes will occur at the C-N bonding region, represented at **MC** by the $V(C,N)$ and $V'(C,N)$ disynaptic basins with 6.12 of the total population. On the other hand, the C-N bond is characterized by the presence of $V(C,N)$ disynaptic basin with a population of 2.65e. In addition, we notice the presence of a protonated disynaptic $V(B,H)$ basin integrating 1.96e, accounting for the nucleophilic character of this hydrogen atom.

At **P1**, the first noticeable change occurs on the C-N bonding region with the disappearance of one disynaptic basin and becomes only one with a population of 2.66e, accounting for the disappearance of the double bond character and the beginning of the creation of a single bond with an electrophilic C centre.

At **P2**, a new mono synaptic basin $V(N)$ is created with a population of 1.12e, accounting for the creation of pseudo-radical N centre. The creation of this new basin is accompanied with the decreasing of the population of the $V(C,N)$ disynaptic basin, which becomes integrating 2.36e.

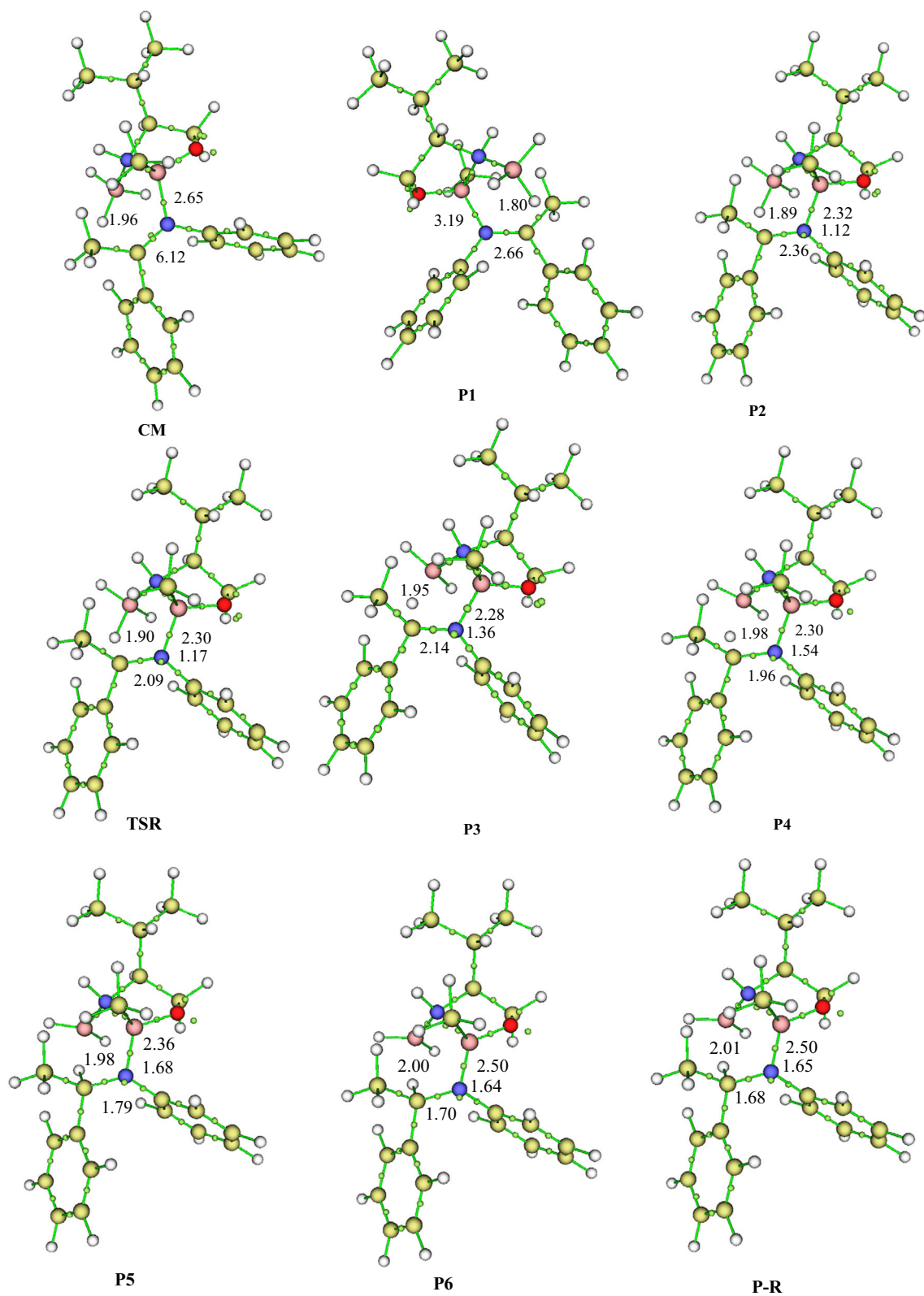


Fig. 7 ELF attractor's positions and populations of the most significant valence basins of the selected structures on the IRC curve of the **TS-R** reactive pathway associated with the asymmetric reduction of ketimine **1** by complex **4**

At the transition state **TS-R**, a slight increase of the population of the new mono synaptic basin $V(N)$ accompanied with a slight decrease of the population of the $V(C,N)$ disynaptic basin, which become integrating 1.17e and 2.09e, respectively, account for the transformation of the $C=N$ double bond to a $C-N$ single bond.

At **P3**, which is the first point after **TS-R**, the remarkable change is the disappearance of the protonated disynaptic basin $V(C,H)$ and the creation of a new protonated monosynaptic $V(H)$ basin with a population of 1.96e, accounting for the creation of the hydride atom and the beginning of the hydride transfer stage.

At **P4**, the topological change is the increases of the population of the protonated monosynaptic $V(H)$ basin and the monosynaptic $V(N)$ basin, which achieved 1.98 and 1.54e, respectively. The change in population of $V(N)$ basin is an indicator for the beginning of transformation of the N pseudo-radical centre to an electron lone pair.

At **P5**, the important change is observed with the new $V(C,H)$ protonated disynaptic basin by a population of 1.98e, accounting for the formation of the $C-H$ single bond. In addition, the population of the monosynaptic $V(N)$ basin increases to achieve 1.68e.

At **P6**, which is the last point before the formation of the product **P-R**, there are no noticeable changes except the slight increase of the population of $V(C,H)$ by 0.02e to become integrating 2.00e.

Finally, at **P-R**, the topological changes are resumed in a very slight change of the population of the different bonding regions, namely, $V(C, H)$, $V(C,N)$, and $V(N)$ to become integrating, 2.01, 1.68, and 1.65e, respectively, which account for the full formation of a $C-H$, $C-N$, single bonds, and an N lone pair. The last formation is a consequence of the depopulation of the $C=N$ double bond.

From this ELF topological analysis associated to the formation of the $C-H$ single bond, we can conclude that this asymmetric reduction reaction takes place through a three-stage non-concerted mechanism, in which it begin with the broken of the $C=N$ double bond to a single bond, then the broken of the $B-H$ single bond and the formation of the hydride anion, and the last stage is the formation of the single $C-H$ single bond. In addition, the formation of a lone pair of the nitrogen atom occurred partially from the depopulation of the $C=N$ double bond, in which it passes in the first place by the pseudo-radical character.

Conclusion

In this work, we have performed a theoretical study at the B3LYP/6-31G(d,p) of the asymmetric reduction of a prochiral ketimine **1** generated from acetophenone using Itsuno's oxazaborolidine as chiral catalyst. Two reactive channels

associated with the Si/Re enantioselective approach modes have been explored and characterized for the determining step of the studied reaction.

Analysis of the electronic energies of the TSs involved in the hydrogen transfer step of the asymmetric reduction reaction reveals that the Si attack mode is more favourable than the Re one, in agreement with experimental data. Inclusion of solvent effects does not change the enantioselectivity but it increases slightly the activation energies and decreases the exothermic character of these reactions, due to the higher solvation of the reagents than the transition states and products.

The calculations of the thermodynamic properties indicate that the thermal corrections and the entropic contribution have no significant influence on the enantioselectivity of this reaction.

NCI topological analysis of the electron-density of the TSs suggests the formation of several favourable interactions at Si mode, which explain the origin of the stabilisation of the Si approach and justify the experimentally obtained enantioselectivity.

The MEP analysis reveals that the disposition of the negative regions facing to the positive ones at the **TS-R** favours the electrostatic interactions between these regions and justifies the stabilisation of the **TS-R** system.

ELF topological analysis during the formation of the newly $H-C$ single bonds along the favoured **TS-R** reaction channel indicates that the hydride transfer step of the studied reaction between ketimine **1** and catalyst **4** occurs via a non-concerted three-stage mechanism in which the broken of the $C=N$ begins first followed with that of $B-H$ and finally the formation of the new $C-H$ single bond.

Funding information This work was financially supported by the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique of the Algerian Government (project PRFU Code: B00L01UN230120180010).

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Nugent TC, El-Shazly M (2010). *Adv Synth Catal* 352:753–819
2. Corey EJ, Czako B, Kurti L (2007) *Molecules and medicine*. Wiley, Hoboken
3. Shalaby AR (1996) Significance of biogenic amines to food safety and human health. *Foud Research International* 29:675
4. Price MD, Sui JK, Kurth MJ, Schore NE (2002). *J Org Chem* 67: 8086
5. Cho BT, Ryu MH, Chun YS, Dauelsburg C, Wallbaum S, Martens J (1994). *Bull Kor Chem Soc* 15:53
6. Cho BT, Chun YS (1990). *J Chem Soc, Perkin Trans* 1:3200
7. Fache F, Schulz E, Tommasino ML, Lemaire M (2000). *Chem Rev* 100:2159

8. Singh VK (1992). *Synthesis*:605
9. Kagan, H., Luukas, T., Jacobsen, E., Pfaltz, A., Yamamoto, H. *Comprehensive asymmetric catalysis*, 1999
10. Wang C, Xiao J (2013) *Stereoselective formation of amines*. Springer, Berlin, p 261
11. Li C, Wang C, Villa-Marcos B, Xiao J (2008). *J Am Chem Soc* 130: 14450
12. France SP, Howard RM, Steflik J, Weise NJ, Mangas-Sanchez J, Montgomery SL, Crook R, Kumar R, Turner N (2018). *J ChemCatChem* 10:510
13. Gao W, Lv H, Zhang T, Yang Y, Chung LW, Wu Y-D, Zhang X (2017). *Chem Sci* 8:6419
14. Lenz M, Meisner J, Quertinmont L, Lutz S, Kaestner J, Nestl BM (2017). *Chem Bio Chem* 18:253
15. Joshi N, Srebnik M, Brown HC (1989). *Tetrahedron Lett* 30:5551
16. Azizoglu M, Erdogan A, Arslan N, Turgut Y, Hosgoren H, Pirinccioglu N (2016). *Tetrahedron-Asymmetry* 27:614
17. Kirton EH, Tughan G, Morris RE, Field RA (2004). *Tetrahedron Lett* 45:853
18. Brown HC (1975) *Organic syntheses via boranes*. Wiley, Hoboken
19. Chciuk TV, Anderson Jr WR, Flowers RA (2017). *Organometallics* 36:4579
20. Tae Cho B, Chun YS (1990). *J Chem Soc Perkin Trans 1*
21. Nacereddine AK, Yahia W, Sobhi C, Djerourou A (2012). *Tetrahedron Lett* 53:5784
22. Yahia W, Nacereddine AK, Liacha M (2014). *Prog React Kinet Mec* 39:365
23. Chafaa F, Hellel D, Nacereddine AK, Djerourou A (2016). *Tetrahedron Lett* 57:67–70
24. Chafaa F, Hellel D, Nacereddine AK, Djerourou A (2016). *Mol Phys* 114:663
25. Becke ADJ (1993). *Chem Phys* 98:5648
26. Lee CT, Yang WT, Parr RG (1988). *Phys Rev B Condens Matter Mater Phys* 37:785
27. Miehlich B, Savin A, Stoll H, Preuss H (1989). *Chem Phys Lett* 157:200
28. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro Jr F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox D (2009) *Gaussian*, Revision A.02. Gaussian, Wallingford
29. Barone V, Cossi M (1998). *J Phys Chem A* 102:1995
30. Mennucci B, Tomasi J (1997). *J Chem Phys* 106:5151
31. Gonzalez C, Schlegel HBJ (1989). *Chem Phys* 90:2154
32. Gonzalez C, Schlegel HB (1990). *J Phys Chem* 94:5523
33. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sanchez P, Contreras-Garcia J, Cohen J, Yang AW (2010). *J Am Chem Soc* 132:6498
34. Lane JR, Contreras-Garcia J, Piquemal JP, Miller BJ, Kjaergaard HGJ (2013). *Chem Theory Comput* 9:3263
35. Contreras-Garcia JE, Johnson R, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011). *J Chem Theory Comput* 7:625
36. Becke AD, Edgecombe KE (1990). *J Chem Phys* 92:5397
37. Murray JS, Politzer P (1998) In: Schleyer PVR (ed) *Encyclopedia of computational chemistry*. Wiley, West Sussex, pp 912–920
38. Lu T, Chen F (2012). *J Comput Chem* 33:580
39. Corey EJ, Bakshi RK, Shibata S (1987). *J Am Chem Soc* 109:5551
40. Wei D, Tang M, Zhao J, Sun L, Zhang W, Zhao C, Zhang S, Wang H (2009). *Tetrahedron Asymmetry* 20:1020–1026
41. Nacereddine AK, Sobhi C, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M, Domingo LR (2015). *RSC Adv* 5:99299
42. Sobhi C, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M, Domingo LR (2017). *J Phys Org Chem* 30:e3637
43. Ríos-Gutiérrez M, Nasri L, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Domingo LR (2018). *J Phys Org Chem* 31:e3830
44. Nasri L, Ríos-Gutiérrez M, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2017). *Theor Chem Accounts* 136:104

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.