



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: CHIMIE

Par :

M^{elle} MISSAOUI Djallila

Sur le thème

ÉTUDES THEORIQUES DE LA RÉACTIVITÉ DE QUELQUES N-ACYLAZIRINES

Soutenue publiquement le 10/05/2017 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr ATMANI Abdelkrim	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr RAHMOUNI Ali	Professeur	Université de Saida	Directeur de thèse
Mr BENSALD Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Co-Directeur de thèse
Mr BESBES Néji	Professeur	Centre National des Recherches en Sciences des Matériaux de Tunisie	Examineur
Mr BOUYACOUB Abdelatif	Professeur	Université d'Oran 1	Examineur
Mr MEKELLECHE Sidi Mohamed	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire de Modélisation et de Méthodes de Calcul
BP 138, Cité En-Nasr 20002 Saida - Algérie*

Dédicaces

Je le dédie ce travail à celle qui est et qui sera un symbole de courage et qui m'a non seulement accompagné durant toutes les étapes de ma vie, mais aussi guidé et encouragé et n'a lésiné sur aucun moyen. Celle à qui je dois tout, même ma vie, mon adorable mère.

Remerciements

C'est un honneur et un plaisir pour moi de pouvoir remercier ici les personnes et institutions dont l'aide, le soutien et les conseils m'ont été si précieux tout au long de la rédaction de cette thèse.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, le professeur Rahmouni Ali, professeur à l'université Moulay Tahar de Saida pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacrées à diriger cette recherche.

Je souhaiterais exprimer ma gratitude au professeur Bensaid okkacha pour m'avoir donné envie de réaliser cette thèse. Je le remercie également pour son accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité son aide.

Je suis très honoré à remercier de la présence à mon jury de thèse et je tiens à remercier :

Le professeur Besbes Néji, directeur du laboratoire des matériaux, composites et minéraux argileux centre national de recherches en sciences des matériaux université borj sédiria Tunis, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre de mon jury de thèse. Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.

Le professeur Mekkelleche Sidi Mohamed, professeur à l'université Abou Bekr Belkaïd de Tlemcen pour l'honneur qu'il m'a fait pour sa participation à mon jury et pour le temps consacré à la lecture de cette thèse.

Mes remerciements vont également au professeur Bouyacoub abdellatif pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Je remercie également Mr Atmani Abdelkrim professeur à l'université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen d'avoir accepté de présider cette soutenance.

J'exprime aussi ma reconnaissance au professeur Hazzab Abdelkrim professeur à l'université Moulay Tahar de Saida pour ses encouragements et ses conseils. Je tiens aussi à remercier tout les membres du laboratoire de modélisation et de méthodes de calcul de Saida

Table de matières

Listes des figures	9
Introduction générale.....	15
Chapitre 1. Généralités	18
1.1. Introduction.....	18
1.2. Synthèse des aziridines.....	21
1.2.1. Aziridination par addition.....	21
1.2.1.1. Addition des nitrènes aux alcènes.....	21
1.2.1.2. Addition des carbènes aux imines.....	24
1.2.2. Aziridination par cyclisation.....	25
1.2.2.1. Cyclisation de Gabriel.....	25
1.2.2.2. Aziridination de Wenker.....	26
1.2.2.3. Aziridination à partir d'époxydes	27
1.2.3. Autres réactions	28
1.2.3.1. Aziridination par la réaction d'Aza-Darzens.....	28
1.2.3.2. Aziridination à partir d'azirènes	28
1.3. Synthèse des N-acylaziridines.....	29
1.3.1. Synthèse directe des N-acylaziridines.....	29
1.3.2. Acylation des aziridines.....	30
1.4. Propriétés chimiques des aziridines	30
1.4.1. Attaque électrophile	31
1.4.1.1. Protonation des aziridines	31
1.4.1.2. Attaque électrophile par le CO ₂	31
1.4.1.3. Protonation des N-acylaziridines	32
1.4.2. Attaque nucléophile	35
1.4.2.2. Attaque nucléophile par les amines.....	37
1.4.2.3. Attaque nucléophile par les alcools.....	39
1.5. Aspects théoriques sur les structures et la réactivité des hétérocycles à trois chaînons	39
1.5.1. Effet de la nature de l'atome 1 (C, O, N) sur des cycles à trois chaînons	39
1.5.1.1. Étude structurale	Erreur ! Signet non défini.
1.5.1.2. Étude des indices de la réactivité globale issue de la DFT	41
1.5.1.3. Analyse de charges.....	42

1.5.2. Effet d'un seul groupe méthyle sur les trois cycles à trois chaînons	43
1.5.2.1. Étude structurale	43
1.5.2.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT	44
1.5.2.3. Analyse de charges.....	45
1.5.3. Effet du radical diméthyle sur les trois cycles à trois atomes	46
1.5.3.1. Étude structurale	46
1.5.3.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT	47
1.5.3.3. Analyse de charges.....	48
1.5.4. Effet du cycle aziridine sur la réactivité du 2,2-diméthylaziridine	49
1.5.4.1. Étude structurale	49
1.5.4.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT	50
1.5.4.3. Analyse de charges.....	51
15.5. Effet du radical N-acyl sur la réactivité des aziridines	52
1.5.5.1. Étude structurale	53
1.5.5.2. Indices de la réactivité globale donnés par la DFT	53
1.5.5.3. Analyse de charges.....	54
1.5.6. Effet du radical phényle sur les N-acylaziridines	55
1.5.6.1. Étude structurale	56
1.5.6.2. Indices de la réactivité globale issue de la DFT	57
15.6.3. Analyse de charge	57
1.5.7. Conclusion	58
1.6. Présentation des travaux de la thèse.....	58
1.7. Objectifs des travaux.....	62
1.8. Méthodologie	62
Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines	64
Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines	65
2.1. Introduction	65
2.2. Etude structurale et analyse conformationnelle	65
2.2.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c	65
2.2.1.1. Le N-propanoyl-2,2-diméthylaziridine 1a.....	66
2.2.1.1.1. Pourcentage de coexistence des deux conformères 1a et 1a'	68
2.2.1.2. Le N-benzyloyl-2,2-diméthylaziridine 1b	69
2.2.1.2.1. Pourcentage de coexistence des deux conformères 1b et 1b'	71

2.2.1.3. Le N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine 1c	72
2.2.1.3.1. pourcentage de coexistence des deux conformères 1c et 1c'	74
2.2.1.4. Conclusion.....	74
2.2.1.5 Paramètres géométriques des structures optimisées des N-acyl-2,2- diméthylaziridines 1a-c et leurs conformères	75
2.2.2. Le N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	78
2.2.2.1. Structures du cis-cyclooctène	79
2.2.2.2. Structures du cis-cis-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène	80
2.2.2.3. Pourcentage de coexistence des conformères E et F.....	82
2.2.2.4. Étude de l'interconversion de l'azote du cis-cis-9-azabicyclo [6.1.0] non- 4-ène	82
2.2.2.3. Structures du cis-cis-N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	85
2.2.2.3.Pourcentage de coexistence des deux conformères 5E et 5F.....	86
2.2.2.5. Pourcentage de coexistence des conformères 5E et 5F du N-benzoyl-9 azabicyclo [6.1.0] non-4-ène 5.....	90
2.2.2.5. Conclusion.....	91
2.2.3.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	95
2.3. Analyse de charges	96
2.3.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines	96
2.3.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	Erreur ! Signet non défini.
2.4. Indices de <i>Fukui</i>	97
2.4.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines	97
2.4.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	98
2.5. Indices de l'électrophilic ité locale.....	99
2.5.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines.....	99
2.5.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	100
2.6. Conclusion.....	101
Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridinique faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène	103
3.1. Introduction.....	103
3.2. Protonation et conséquences sur le cycle aziridinique	103
3.2.1. Analyse énergétique.....	103
3.2.1.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c et leurs conformères 1'a-c.....	103
3.2.1.2. N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	105
3.2.2. Analyse structurale	105

3.2.2.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c et leurs conformères 1'a-c.....	105
3.2.2.2. La N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	110
3.3. Ouverture du cycle aziridine suite à la protonation et conséquences.....	112
3.3.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c et leurs conformères 1'a-c.....	112
3.3.1.1. Rupture de la liaison N-C ₂ des réactifs 1a, 1b et 1'c N-protonés.....	113
3.3.1.2. Rupture de la liaison C-N des réactifs 1'a, 1'b et 1c N-protonés.....	117
3.3.1.3. Formation de l'allylamide.....	119
3.3.1.4. Formation de l'amidoalcool 4.....	125
3.3.1.5. Conclusion.....	129
3.3.2. Le cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	129
3.3.2.1. Rupture de la liaison N-C ₁	129
3.3.2.2. Rupture de la liaison N-C ₈	133
3.4. Effet de solvant.....	136
3.5. Conclusion.....	142
Conclusion générale.....	145
Références.....	148

Liste des figures

Listes des figures

Figure 1. Structure de l'aziridine	18
Figure 2. Quelques produits actifs contenant le fragment motif aziridine.....	19
Figure 3. Structures de l'aziridine Az ₁ , l'oxirane Ox ₁ et le cyclopropane Cp ₁	39
Figure 4. Duretés globales de l'aziridine Az ₁ , l'oxirane Ox ₁ et le cyclopropane Cp ₁ données par la B3LYP/6-31G(d)	42
Figure 5. Structures du 2-méthylaziridine Az ₂ , 2-méthyl oxirane Ox ₂ et du méthylcyclopropane Cp ₂	43
Figure 6. Duretés globales du 2-méthylaziridine Az ₂ , du 2-méthyl oxirane Ox ₂ et du méthylcyclopropane Cp ₂ données par la B3LYP/6-31G(d)	45
Figure 7. Structures du 2,2-diméthylaziridine Az ₃ , 2,2-diméthyl oxirane Ox ₃ et le 2,2-diméthylcyclopropane Cp ₃	46
Figure 8. Duretés globales des composés Az ₃ , Ox ₃ et du Cp ₃ données par la B3LYP/6-31G(d)	48
Figure 9. Structures du 2,2-diméthylaziridine Az ₃ et du N-méthylpropan-2-amine Am ₂	49
Figure 10. Duretés globales du 2,2-diméthylaziridine Az ₃ et du N-méthylpropan-2-amine Am ₁ données par la B3LYP/6-31G(d).....	51
Figure 11. Structures du 2,2-diméthylaziridine Az ₃ , du N-méthanoyle,2,2-diméthyl aziridine Az ₄ et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine Az ₅	52
Figure 12. Duretés globales du 2,2-diméthylaziridine Az ₃ , du N-méthanoyle,2,2-diméthyl aziridine Az ₄ et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine Az ₅ données par la B3LYP/6-31G(d)	54
Figure 13. Structures du N-propanoyle,2,2-diméthylaziridine Az ₆ et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine Az ₇	55
Figure 14. Duretés globales des aziridines Az ₆ et Az ₇ données par la B3LYP/6-31G(d).....	57
Figure 15. Structures des N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c	66
Figure 16. Scan relaxé de la rotation du groupement propanoyle autour de la liaison C-N du réactif 1a donné par la B3LYP/6-31G(d).....	66
Figure 17. Structures des extremums du graphe du scan relaxé de la rotation du groupement éthanoyle autour de la liaison C-N dans le réactif 1a données par la DFT	68
Figure 18. Scan relaxé de la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N du réactif 1b donné par la B3LYP/6-31G(d).....	69
Figure 19. Structures des extremums du graphe du scan relaxé de la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N du réactif 1b données par la DFT	71
Figure 20. Scan relaxé de la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N du réactif 1c donné par la B3LYP/6-31G(d).....	72
Figure 21. Structures des différentes conformations du réactif 1c engendrées par la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N	73
Figure 22. Structures optimales des trois réactifs 1a-c et leurs conformères 1'a-c données par la DFT	75
Figure 23. Structure du cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5	78
Figure 24. PES du passage du conformère A du cis-cyclooctène aux autres conformères B, C et D [57]	79
Figure 25. Structures des conformères du cis-cyclooctène données par la UB3LYP/6-311++G(df,pd) // UB3LYP/6-31G(d,p) [56]	80
Figure 26. Courbe PES du passage du conformère E au conformère F donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)	81
Figure 27. Les structures optimales et les valeurs de l'angle dièdre <6372 des deux conformères E et F ainsi que l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)	81
Figure 28. Courbe IRC de l'inversion de l'azote dans le conformère E donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)	83
Figure 29. Numérotation des atomes et valeurs de l'angle dièdre <HC ₁ C ₈ H des structures optimales des conformères E et E' et l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)	83
Figure 30. Courbe IRC de l'inversion de l'azote dans le conformère F donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)	84
Figure 31. Structures des deux invertomères F, F' et de l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)	85

Liste des figures

Figure 32. Structures des conformations du <i>cis-cis</i> -N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5 données par la B3LYP/6-31G(d,p).....	85
Figure 33. Scan relaxé de la rotation du groupement autour de la liaison C-N du conformère 5E donné par la DFT	87
Figure 34. Scan relaxé de la rotation du groupement autour de la liaison C-N du conformère 5F donné par la B3LYP/6-31G(d,p).....	87
Figure 35. Structures des points extremums du scan relaxé autour de la liaison C-N du conformère 5E du réactif 5 données par la DFT	89
Figure 36. Structures des points extremums du scan relaxé autour de la liaison C-N du conformère 5F données par la DFT	90
Figure 37. Structures optimisées des réactifs 1a-c neutres et protonés données par la B3LYP/6-31G(d,p)	106
Figure 38. Structures optimisées des réactifs 1'a-c neutres et protonés données par la B3LYP/6-31G(d)	108
Figure 39. Structures optimisées des conformères neutres et protonés du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5 données par la DFT	110
Figure 40. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1'a(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d)	113
Figure 41. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1'b(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d)	114
Figure 42. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1c(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d).....	114
Figure 43. Structures des états de transition de la formation des oxazolines 2'a-c données par la B3LYP/6-31G(d)	115
Figure 44. Structures des oxazoliniums obtenues 2'a-c données par la B3LYP/6-31G(d)	116
Figure 45. Structures des oxazolines 2a-c données par la B3LYP/6-31G(d).....	117
Figure 46. Structures des états de transition de la rupture cyclique des réactifs 1a, 1b et 1'c N-protonés données par la B3LYP/6-31G(d).....	118
Figure 47. Structures des trois intermédiaires inter (1a), inter (1b) et inter (1c) données par la B3LYP/6-31G(d)	119
Figure 48. Structures des états de transition de la migration de l'hydrogène pour former les allylamidiums 3'a, 3'b et 3'c données par la B3LYP/6-31G(d)	120
Figure 49. Structures des allylamidiums 3'a, 3'b et 3'c données par la B3LYP/6-31G(d)	121
Figure 50. Structures des allylamides 3a, 3b et 3c données par la B3LYP/6-31G(d)	122
Figure 51. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1a(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d).....	123
Figure 52. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1b(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d).....	123
Figure 53. Profil énergétique de la rupture cyclique du 1'c(NH ⁺) donné par la B3LYP/6-31G(d)	124
Figure 54. Structures des amidoalcooliiums 4'a, 4'b et 4'c données par la B3LYP/6-31G(d).....	125
Figure 55. Structures des amidoalcools 4a, 4b et 4c données par la B3LYP/6-31G(d)	126
Figure 56. Profil énergétique de la rupture de la liaison N-C ₁ des conformères du réactif 5 N-protonné donné par la B3LYP/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	130
Figure 57. Structures des états de transition de la rupture cyclique du composé 5E(NH ⁺) (TS ₄) et celle de la rupture cyclique du composé 5F(NH ⁺) (TS ₅) données par la B3LYP/6-31G(d,p).....	131
Figure 58. Structures de l'oxazolinium 6' et du carbocation 7' données par la B3LYP/6-31G(d,p).....	132
Figure 59. Structures de l'oxazoline 6 et de l'amidoalcooliium 7 données par la B3LYP/6-31G(d,p).....	132
Figure 60. Profil énergétique de la rupture de la liaison N-C ₈ des conformères du réactif 5 N-protonné donné par la B3LYP/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	133
Figure 61. Structures des états de transition de la rupture de la liaison N-C ₈ des entités protonées des conformères 5E et 5F données par la B3LYP/6-31G(d,p)	134
Figure 62. Structures des produits obtenus suite à la rupture cyclique de la liaison N-C ₈ des entités N-protonées des conformères 5E et 5F données par la B3LYP/6-31G(d,p)	135
Figure 63. Structures des produits obtenus suite à la rupture cyclique de la liaison N-C ₈ des entités protonées du conformère 5F données par la B3LYP/6-31G(d,p)	135

Liste des schémas

Liste des schémas

Schéma 1. Synthèse du Thiénamycine et du PS-5 à partir d'aziridines.....	19
Schéma 2. Synthèse des acides aminés à partir d'aziridines.....	20
Schéma 3. Dihydroxylation asymétrique du 1,2-diphényléthène en présence d'un ligand contenant le motif aziridine.....	20
Schéma 4. Interconversion de l'aziridine N-substituée.....	21
Schéma 5. Addition des nitrènes aux alcènes.....	22
Schéma 6. Synthèse de l'agélastatine A 10 à partir de la pipérazinone.....	23
Schéma 7. Aziridination des 5-méthyl-4H-1,3-dioxines catalysée par le cuivre.....	23
Schéma 8. Aziridination des alcènes par un complexe de cobalt.....	24
Schéma 9. Aziridination par addition des carbènes aux imines.....	24
Schéma 10. Aziridination de Gabriel.....	25
Schéma 11. Aziridination des diazoacétates.....	25
Schéma 12. Aziridination à partir d' α -chlorocétone 15.....	26
Schéma 13. Aziridination de Wenker.....	26
Schéma 14. Synthèse d'aziridine 22 à partir de l'aminoalcool 20.....	26
Schéma 15. Synthèse de l'aziridine 29.....	27
Schéma 16. Synthèse des N-tosyl-2-alkyl-aziridines 26.....	27
Schéma 17. Aziridination à partir des époxydes.....	28
Schéma 18. Aziridination par la réaction d'Aza-Darzen.....	28
Schéma 19. Aziridination des azirènes.....	29
Schéma 20. Aziridination directe.....	29
Schéma 21. Synthèse de la n-acylaziridine 32.....	30
Schéma 22. Acylation de la N-tosylazirine.....	30
Schéma 23. Protonation de l'aziridine 1.....	31
Schéma 24. Protonation du N-isopropylaziridine.....	31
Schéma 25. Régiosélectivité de la rupture cyclique des N-alkylaziridines.....	32
Schéma 26. Rupture cyclique des N-arylaziridines.....	32
Schéma 27. Régiosélectivité de la rupture cyclique de l'aziridine aminée 42.....	37
Schéma 28. Hydrolyse de l'aziridine 43 en présence d'acides de Lewis.....	37
Schéma 29. Ouverture cyclique de l'aziridine 50 par l'aniline.....	38
Schéma 30. Synthèse du diaminoalcool 48 à partir d'aziridine.....	38
Schéma 31. Ouverture régiosélective de l'aziridine 49.....	38
Schéma 32. Aziridination par les alcools.....	39
Schéma 33. Effet des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-aziridines 1a-c.....	Erreur ! Signet non défini.
Schéma 34. Mécanisme de l'Effet des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-aziridines 1a-c proposé par les expérimentateurs.....	59
Schéma 35. Hydrolyse acide de du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	Erreur ! Signet non défini.
Schéma 36. Mécanisme proposé pour l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5.....	61
Schéma 37. Mécanisme théorique de l'hydrolyse acide du composé 5 donné par la DFT.....	144

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 1. Action des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 40a-c pendant 72h	34
Tableau 2. Réactifs, produits et pourcentage de l'hydrolyse des aziridines	36
Tableau 3. Énergies de contraintes stériques des cycles à trois chaînons étudiés	40
Tableau 4. Structures et paramètres géométriques des trois cycles Az ₁ , Ox ₁ et Cp ₁ donnés par l'expérience [18] et par la B3LYP/6-31G(d).....	41
Tableau 5. Charges naturelles NBO des différents atomes des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d).	42
Tableau 6. Structures et paramètres géométriques des trois cycles Az ₂ , Ox ₂ et Cp ₂ donnés par la B3LYP/6-31G(d)	44
Tableau 7. Charges nettes NBO des atomes des Az ₂ , Ox ₂ et Cp ₂ données par la B3LYP/6-31G(d).....	45
Tableau 8. Structures et paramètres géométriques des composés Az ₃ , Ox ₃ et du Cp ₃ donnés par la B3LYP/6-31G(d)	47
Tableau 9. Charges nettes NBO des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)	48
Tableau 10. Structures optimales et paramètres géométriques des composés Az ₃ et Am ₁ donnés par la B3LYP/6-31G(d)	50
Tableau 11. Charges nettes NBO des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)	51
Tableau 12. Paramètres géométriques des trois hétérocycles Az ₃ , Az ₄ et Az ₅ donnés par la B3LYP/6-31G(d)	53
Tableau 13. Charges nettes NBO des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)	55
Tableau 14. Structures optimales et paramètres géométriques des aziridines Az ₆ et Az ₇ données par la B3LYP/6-31G(d)	56
Tableau 15. Charges NBO des deux aziridines données par la DFT	58
Tableau 16. Énergies des différentes conformations du réactif 1a engendrées par la rotation du groupement propanoyle (l'énergie de la conformation a ₁ à été prise comme référence) données par la B3LYP/6-31G(d)	67
Tableau 17. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique des deux conformères du réactif 1a donnés par la B3LYP/6-31G(d).....	69
Tableau 18. Énergies relatives des extremums engendrés par la rotation du groupement benzyloyle par rapport à l'énergie de la conformation a ₂ données par la B3LYP/6-31G(d)	70
Tableau 19. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique donnés par la B3LYP/6-31G(d)	72
Tableau 20. Énergies des extremums du réactif 1c engendrées par la rotation du groupement benzoyle (l'énergie de la conformation a ₃ a été prise comme référence) données par la B3LYP/6-31G(d)	73
Tableau 21. Différence d'énergie et barrière énergétique en Kcal/mol entre les conformations 1c et 1'c données par la B3LYP/6-31G(d).....	74
Tableau 22. Structures et paramètres géométriques des réactifs 1a-c donnés par la B3LYP/6-31G(d)	76
Tableau 23. Structures et paramètres géométriques des réactifs 1'a-c donnés par la B3LYP/6-31G(d)	77
Tableau 24. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique en Kcal/mol des deux conformères E et F	82
Tableau 25. Différence d'énergies entre les deux conformations 5E et 5F et barrière énergétique de leur conversion en Kcal/mol	86
Tableau 26. Énergies des extremums du scan du groupement benzoyle autour de la liaison C-N des deux conformères du réactif 5 données par la DFT (l'énergie de la conformation a _n est prise comme référence).....	88
Tableau 27. Énergies et proportion de coexistence des deux conformères 5E et 5'E	91
Tableau 28. Énergies et proportion de coexistence des deux conformères 5F et 5'F	91
Tableau 29. Paramètres géométriques des deux conformations stables du réactif 5 donnés par la B3LYP/6-31G(d,p)	92
Tableau 30. Énergies HOMO, LUMO et indices de réactivité globale des réactifs 1a, 1b et 1c données par la B3LYP/6-31G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	94

Liste des tableaux

Tableau 31. Energies HOMO, LUMO et indices de la réactivité globale des réactifs 1'a, 1'b et 1'c données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	95
Tableau 32. Énergies HOMO, LUMO et indices de la réactivité globale des deux conformères 5E et 5F donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	95
Tableau 33. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des réactifs 1a, 1b et 1c données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	96
Tableau 34. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des réactifs 1'a, 1'b et 1'c données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	96
Tableau 35. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des deux conformères 5E et 5F du <i>cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo [6.1.0]non-4-ène 5</i> données par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	97
Tableau 36. Indices de <i>Fukui</i> de l'oxygène et l'azote des réactifs 1a, 1b et 1c donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	98
Tableau 37. Indices de <i>Fukui</i> de l'oxygène et l'azote des réactifs 1'a, 1'b et 1'c donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)	98
Tableau 38. Indices de <i>Fukui</i> de l'oxygène et l'azote des deux conformères 5E et 5F du <i>N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5</i> donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	99
Tableau 39. Indices de nucléophilie locale de l'oxygène et l'azote des réactifs 1a, 1b et 1c donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d,p)	99
Tableau 40. Indices de la nucléophilie locale de l'oxygène et de l'azote des réactifs 1'a, 1'b et 1'c donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d,p)	100
Tableau 41. Indices de la nucléophilie locale de l'oxygène et l'azote des deux conformères 5E et 5F du <i>N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5</i> donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	100
Tableau 42. Énergies des entités protonées des réactifs 1a, 1b et 1c données par la B3LYP/6-31G(d)	104
Tableau 43. Énergies des entités protonées des réactifs 1'a, 1'b et 1'c données par la B3LYP/6-31G(d)	104
Tableau 44. Différence d'énergie entre les conformères protonés du <i>cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5</i>	105
Tableau 45. Paramètres géométriques du motif aziridine des réactifs 1a-c neutres, N-protonés et O-protonés donnés par la B3LYP/6-31G(d)	107
Tableau 46. Paramètres géométriques du motif aziridine des réactifs 1'a-c neutres, N-protonés et O-protonés donnés par la B3LYP/6-31G(d)	109
Tableau 47. Paramètres structuraux du motif aziridine des conformères neutres et protonés du <i>cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5</i> donnés par la B3LYP/6-31G(d,p)	111
Tableau 48. Différence d'énergie en Kcal/mol et proportions de coexistence des deux conformères 5E(NH ⁺) et 5F(NH ⁺)	112
Tableau 49. Différence énergétique et pourcentage de coexistence des conformères E and F et barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	136
Tableau 50. Différence énergétique et pourcentage de coexistence des conformères 5E and 5F et barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	137
Tableau 51. Différence énergétique entre les entités N-protonées et O-des conformères du <i>cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5</i> à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	138
Tableau 52. Analyse énergétique et pourcentage de coexistence des conformères 5E(NH ⁺) et 5F(NH ⁺) ainsi que la barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	138
Tableau 53. Quelques paramètres structuraux des entités neutres et protonées des conformères 5E à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	139
Tableau 54. Quelques paramètres structuraux des entités neutres et protonées des conformères 5F à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique	140
Tableau 55. Énergie d'activation en kcal/mol de la rupture des deux liaisons N-C des entités N-protonées et O-protonées des deux conformères 5E et 5F	141

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

Introduction générale

En synthèse organique, la prévoyance de la réactivité des intermédiaires réactionnels est une importante aide à la décision quant au choix de la méthode de synthèse. Les méthodes de chimie quantique ont montré leurs efficacités dans la prévoyance de la réactivité.

Les aziridines sont des intermédiaires réactionnels intéressants dans un bon nombre de chemins réactionnels. Les tensions dues aux cycles à trois chaînons font d'elles des espèces très réactives. La présence de l'azote dans le cycle privilégie l'ouverture du cycle par la coupure d'une des liaisons C-N. Cette ouverture est régiosélective et dépend des substituants portés par les deux atomes de carbone. Le radical porté par l'azote dans le cas des aziridines N-substituées peut intervenir et modifier les résultats des réactions de ces dernières. Cette diversité dans les produits de réactions des aziridines rend leur prévoyance une tâche difficile.

Dans les travaux de cette thèse on utilise les concepts de la théorie de la réactivité pour l'étude de certaines réactions des N-acylaziridines. Il s'agit des concepts théoriques de la réactivité statique et dynamique. L'objectif principal de ma thèse est de contribuer à l'identification des mécanismes réactionnels et à l'interprétation des résultats des réactions :

- a- Effets des argiles activées à l'acide sur des N-acyl-2,2-diméthylaziridines
- b- L'hydrolyse acide du N-benzoyl-9-azabicyclo [6.1.0]non-4-ène.

Pour bien présenter les résultats obtenus et leurs analyses, cette thèse est organisée en trois chapitres.

Le chapitre 1 a été consacré à une étude bibliographique suivie d'une étude théorique sur l'effet de l'atome d'azote et des substituants sur la réactivité des cycles à trois chaînons.

Le chapitre 2 englobe une étude conformationnelle des réactifs des deux réactions faisant objets des études de ma thèse. Une analyse des indices globaux de la réactivité issue de la **DFT** des réactifs afin d'établir l'effet de la conformation sur ces derniers y est présentée. L'environnement acide des deux réactions mène à prévoir une attaque électrophile. Étant donné que les N-acylaziridines possèdent deux sites d'attaque électrophile, l'atome d'azote et l'atome d'oxygène, j'ai effectué une analyse de charges nettes, d'indices de *Fukui* et d'indices d'électrophilicité locale afin de déterminer le site préférentiel d'attaque.

Dans le troisième chapitre, on présente l'étude de l'ouverture du cycle aziridine des réactifs ainsi que leurs conformères. Les études de la dépendance des produits des conformères objet de l'ouverture du cycle y sont présentées. Une estimation de l'effet de solvant a été effectuée

Introduction générale

pour la deuxième réaction. L'acide sulfurique aqueux $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ a été utilisé comme solvant suivant les conditions de la réaction.

Enfin une conclusion générale regroupant les principales idées dégagées de mes travaux termine cette thèse.

Chapitre 1. Généralités

Chapitre 1. Généralités

1.1. Introduction

L'aziridine **1** est un hétérocycle saturé qui se présente sous forme d'un liquide huileux incolore. Elle est aisément soluble dans l'eau, le diéthyl-éther et l'éthanol [1]. Le cycle aziridine est présent dans une large gamme de précurseurs utilisés dans la synthèse de composés azotés tels que les acides aminés [2], les pyrroles [3], ainsi que dans la synthèse des polymères tels que le polyéthylèneimine. La première synthèse de cet hétérocycle a été effectuée par Gabriel [4] en 1888 à partir d'une haloamine et d'une éthylèneimine. Cependant, Wenker [5] a pu le synthétiser en 1935 par cyclisation d'un aminoalcool.

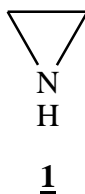


Figure 1. Structure de l'aziridine

Entre autre, l'aziridine est présente dans de nombreux produits synthétiques et naturels qui possèdent des propriétés biologiques intéressantes, tels que le persistol **2** qui agit comme un anticancéreux, le bis-aziridiny-1,4-benzoquinone **3** qui est un anti-leucémique, ainsi que la mitomycine A **4** et la mitiromycine **5** qui possèdent toutes les deux des activités antibiotiques et anti-tumorales [6,7] (figure 2). On note que ces molécules agissent par alkylation irréversible de l'ADN suite à une attaque nucléophile sur le **fragment motif** aziridine [8].

Chapitre 1. Généralités

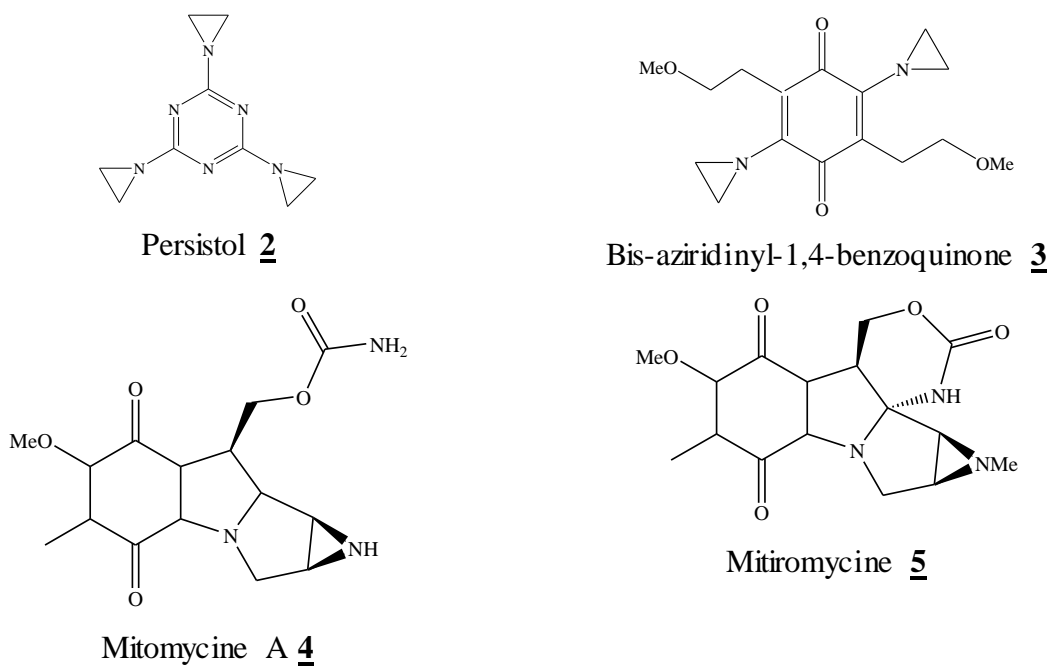


Figure 2. Quelques produits actifs contenant le fragment motif aziridine

Par ailleurs, les composés englobant le fragment aziridine rentrent dans la synthèse d'antibiotiques, tels que la thiénamycine (Schéma 1), le ps-5 (Schéma 2) ainsi que les acides aminés [9-12].

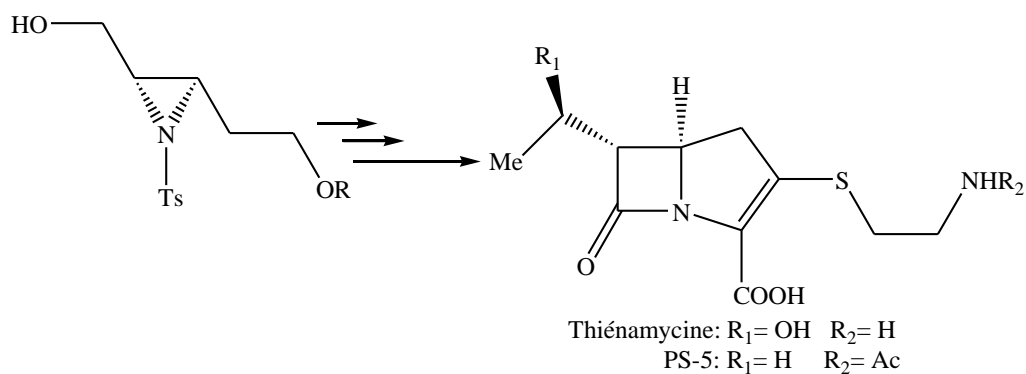


Schéma 1. Synthèse du Thiénamycine et du PS-5 à partir d'aziridines

Chapitre 1. Généralités

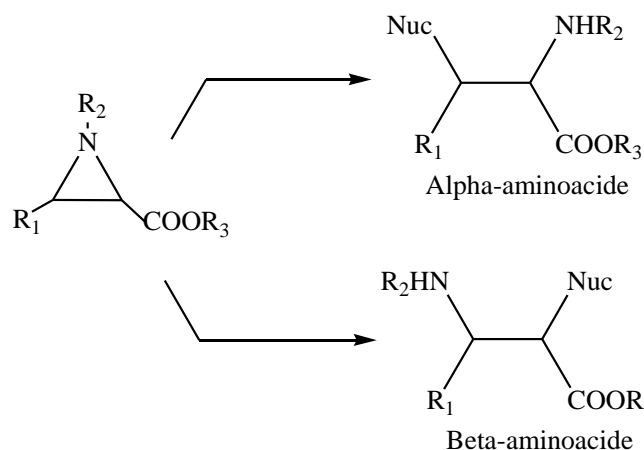


Schéma 2. Synthèse des acides aminés à partir d'aziridines

Toutefois, les aziridines optiquement actives jouent le rôle de précurseurs synthétiques et sont utilisées comme ligands dans la catalyse asymétrique, tel que le ligand 1 qui contient le motif aziridine et qui est utilisé dans la dihydroxylation du 1,2-diphényléthène [13] (Schéma 3).

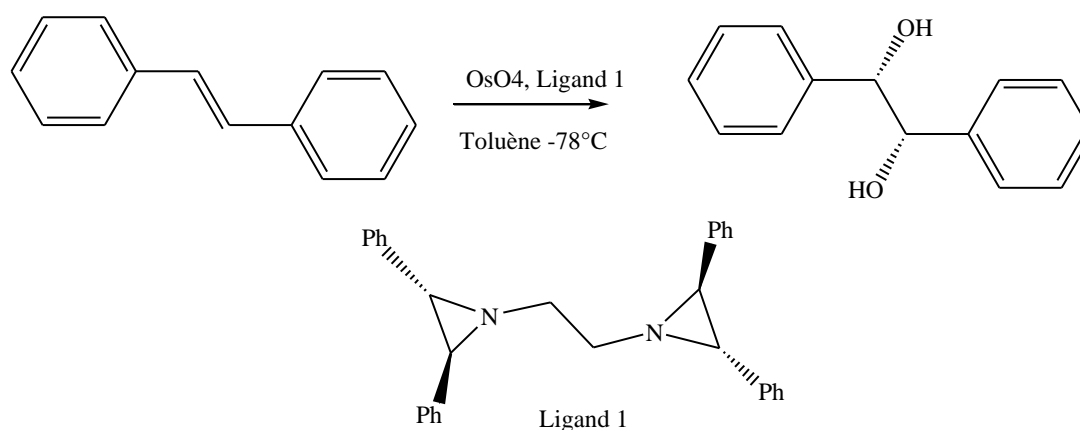


Schéma 3. Dihydroxylation asymétrique du 1,2-diphényléthène en présence d'un ligand contenant le motif aziridine

La réactivité chimique de l'aziridine est essentiellement due à la tension de son petit cycle suite aux contraintes stériques des carbones hybridés en sp³ et possédant un angle $\angle C$ de 60°. En plus, la présence d'un doublet électronique libre sur l'azote stimule cette réactivité.

La réaction principale des aziridines est son ouverture cyclique suite à des attaques nucléophiles ou électrophiles [14,15].

Entre autre, la substitution de l'azote stimule la réactivité des aziridines. Si le substituant est un CO₂R, SO₂R ou un COR, ceci augmente la susceptibilité de la rupture cyclique [16].

Chapitre 1. Généralités

Il est intéressant de noter que la configuration de l'azote donne aux composés azotés l'opportunité de l'inversion. Les aziridines possèdent une barrière énergétique d'inversion plus importante que celles des amines suite aux contraintes stériques, elle est de 18,9 kcal/mol pour l'aziridine non substituée et de 5 à 6 kcal/mol pour la plupart des amines [17]. Cette barrière engendre deux invertomères *cis* et *trans* (6 et 7) isolables à basse température.

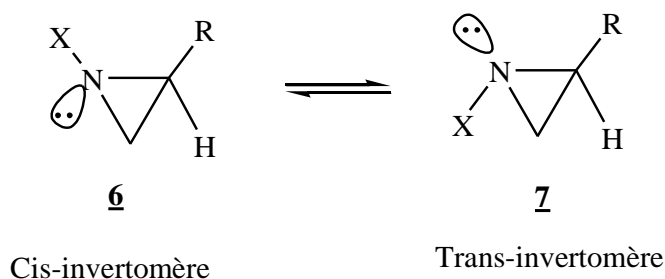


Schéma 4. Interconversion de l'aziridine N-substituée

1.2. Synthèse des aziridines

D'après la littérature, plusieurs voies d'aziridation sont possibles, notamment l'addition et la cyclisation. Cette dernière inclut la cyclisation des 1,2-haloamines, 1,2-aminoalcools, les 1,2-aminosulfures, les 1,2-azidoalcools ainsi que l'ouverture cyclique des époxydes suivie par une cyclisation.

1.2.1. Aziridination par addition

Cette méthode consiste à l'addition des nitrènes aux alcènes ainsi que les carbènes aux imines. Plusieurs réactifs sont utilisés dans ce mode de synthèse.

1.2.1.1. Addition des nitrènes aux alcènes

Les nitrènes sont des intermédiaires réactifs dans lesquels l'azote est monosubstitué. Étant donné que l'azote possède un doublet électronique libre dans les nitrènes singulets. Ces deux électrons occupent une seule orbitale et sont antiparallèles. Alors que dans les nitrènes triplets, ils occupent deux orbitales différentes.

Chapitre 1. Généralités

On note que les nitrènes singulets réagissent stéréo-sélectivement avec des alcènes pour donner l'aziridine **8**. Cependant, les nitrènes triplets réagissent avec les alcènes pour former l'aziridine **9** avec perte de la stéréochimie [18]

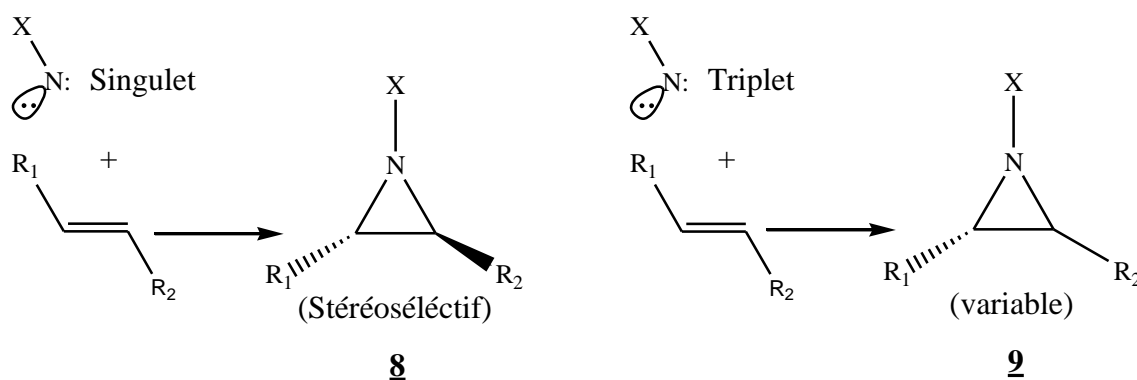


Schéma 5. Addition des nitrènes aux alcènes

Les nitrènes utilisées dans ce genre de réactions, peuvent être produits par diverses méthodes, telles que la réaction du N-(p-toluène-sulfonyl)imino]aryliodanes (PhI=NTs) catalysée par un métal [19], l'oxydation des amines primaires ou bien par α -élimination de HX des amines ou des amides (avec X un halogène ou un oxygène) lié au groupement NH.

En fait, l'utilisation du (PhI=NTs) comme source de nitrene en présence du cuivre comme catalyseur a été effectuée pour l'aziridation du pipérazinone pour donner l'agélastatine A **10** qui possède des propriétés anticancéreuses [20].

Chapitre 1. Généralités

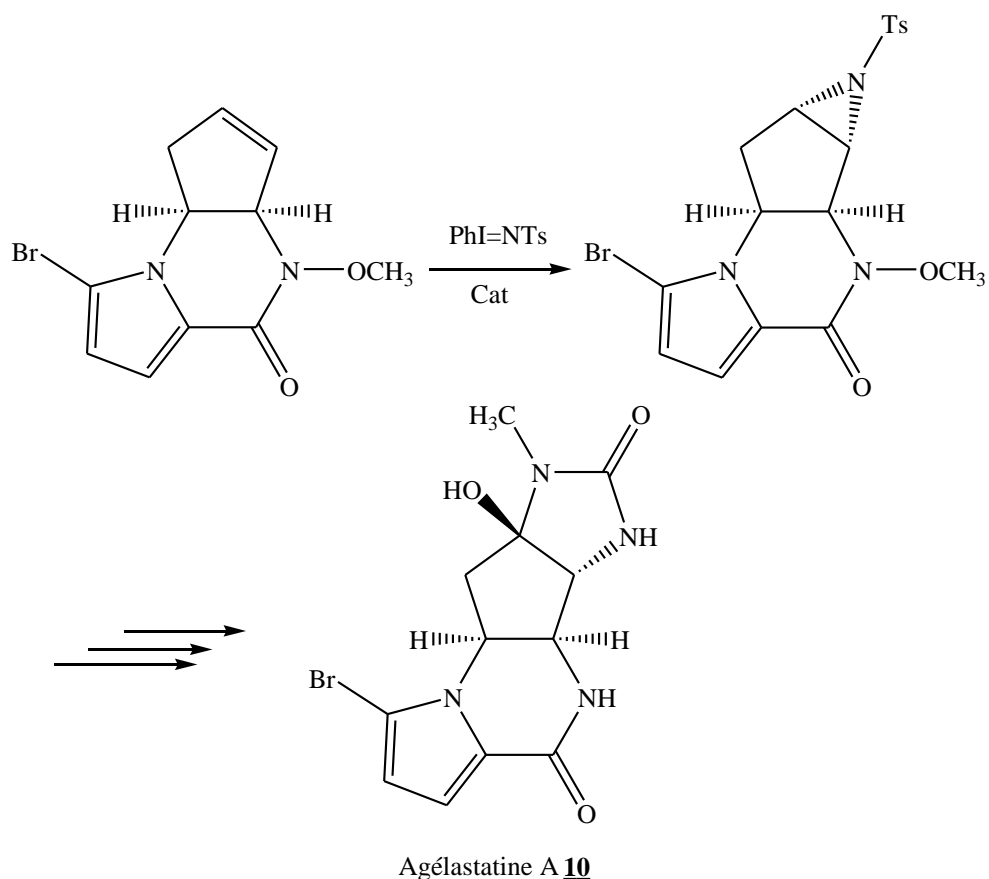


Schéma 6. Synthèse de l'agélastatine A **10** à partir de la pipérazinone

En effet, cette méthode a été appliquée pour l'aziridination des dioxines. À titre d'exemple : la réaction de 5-méthyl-4H-1,3-dioxine avec le nitrène donne le N-tosyl-oxazolidine-4-carbaldéhyde **11** (Schéma 7) [21].

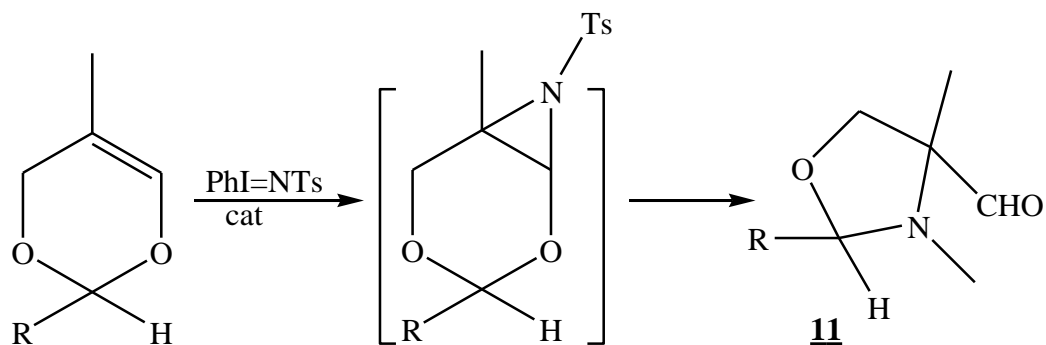


Schéma 7. Aziridination des 5-méthyl-4H-1,3-dioxines catalysée par le cuivre

Chapitre 1. Généralités

En 2008, une première aziridination des alcènes catalysée par un complexe de cobalt en utilisant l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA) comme source de nitrène a été établie afin d'obtenir des aziridines N-phosphorylées **12**. [22]

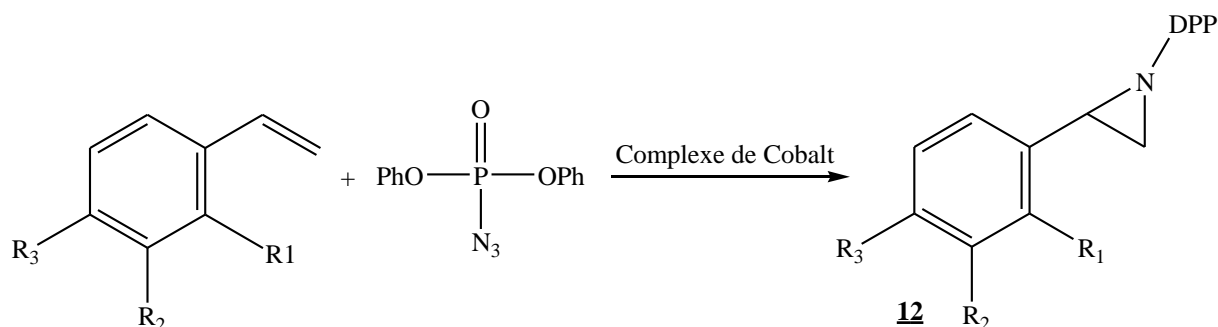


Schéma 8. Aziridination des alcènes par un complexe de cobalt

1.2.1.2. Addition des carbènes aux imines

Les carbènes sont des molécules possédant un carbone neutre divalent avec deux électrons célibataires. Les carbènes existent sous deux états de spin : singulet et triplet. Les deux électrons libres des carbènes singulets sont appariés, alors que ceux des carbènes triplets occupent deux orbitales différentes.

L'addition des carbènes aux imines représente un procédé très intéressant pour la synthèse des aziridines **13**. [23]

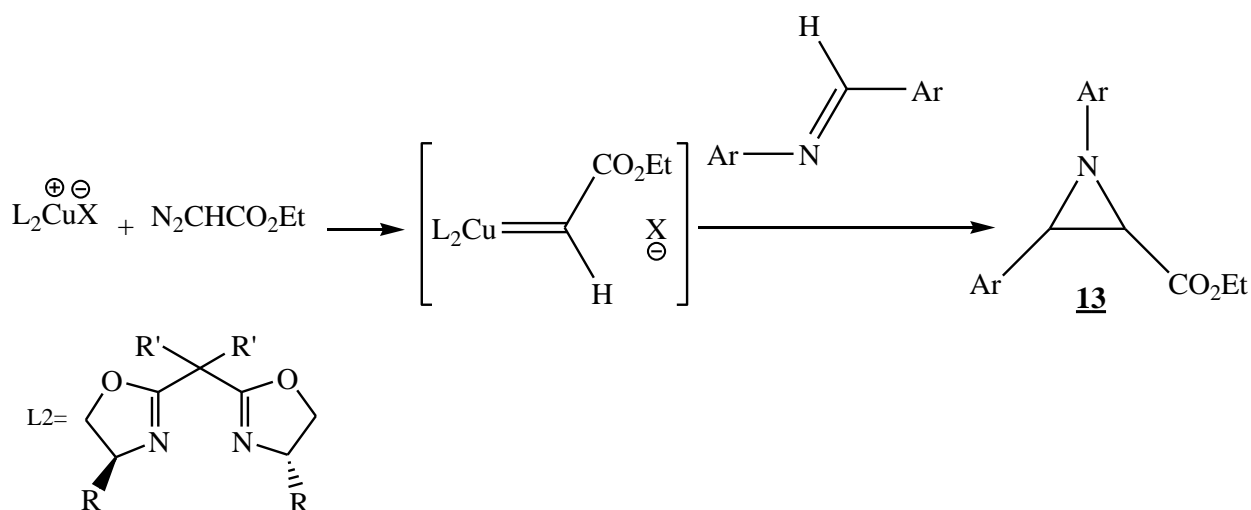


Schéma 9. Aziridination par addition des carbènes aux imines

Chapitre 1. Généralités

1.2.2. Aziridination par cyclisation

L'aziridination par cyclisation présente une autre voie pour la synthèse des aziridines. On présente dans ce manuscrit quelques méthodes de synthèse de ce genre.

1.2.2.1. Cyclisation de Gabriel

La première aziridine **1** a été synthétisée par cyclisation d'une α -haloamine dans un milieu basique [4]. Depuis, cette méthode a été utilisée pour la synthèse d'une variété d'aziridines.

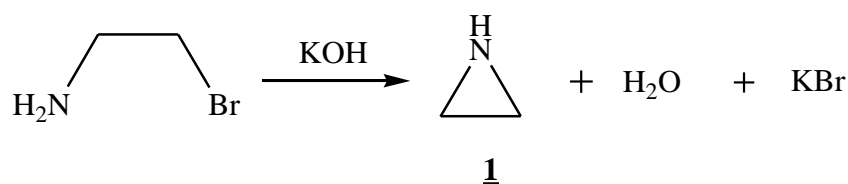


Schéma 10. Aziridination de Gabriel

Entre autre, la cyclisation des imines en présence de l'éthyl-diazoacétate catalysée par le trifluorométhanesulfonate de bismuth (III) donne les aziridine-2-carboxylates **14** avec de bons rendements. [24]

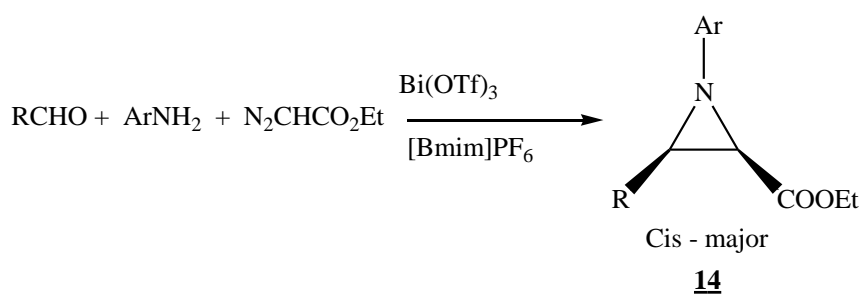


Schéma 11. Aziridination des diazoacétates

La cyclisation d' α -chlorocétone **15** par une amine en présence d'un catalyseur organique donne le 1-chloro-amine qui se transforme en 1,2-diaryl-aziridine **16** en présence du t -BuOK. [25]

Chapitre 1. Généralités

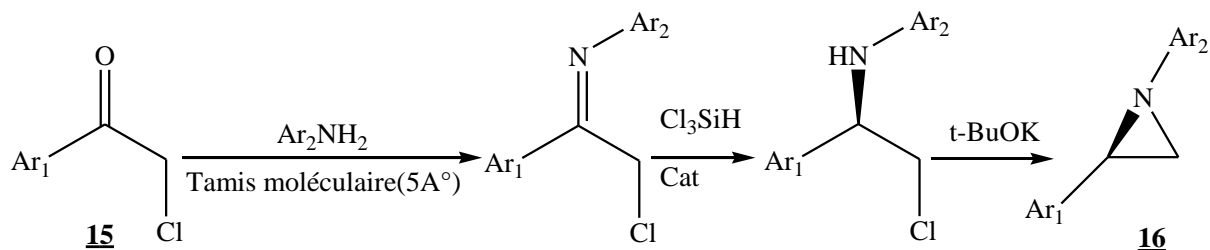


Schéma 12. Aziridination à partir d' α -chlorocétone **15**

1.2.2.2. Aziridination de Wenker

En 1935, Wenker et al ont pu synthétiser l'aziridine **1** à partir du 1,2-aminoalcool **17** en présence de l'acide sulfurique à chaud. Le processus passe par un intermédiaire zwitteronique **18** qui, dans un milieu basique donne l'aziridine **1**. [5]

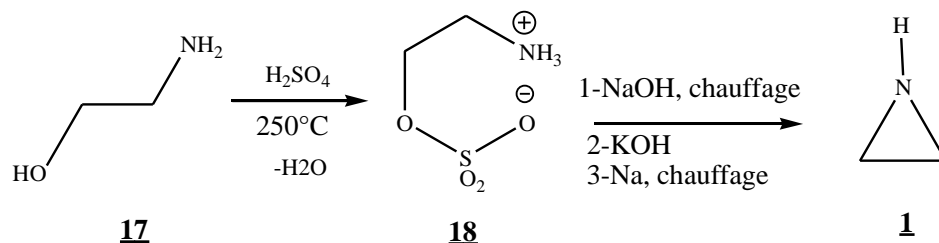


Schéma 13. Aziridination de Wenker

Cependant, l'aziridine di-substituée **19** a pu être obtenue en une seule étape, à partir d'un α -aminoalcool **20** et du dibromo-triphénylphosphine **21**. [26]

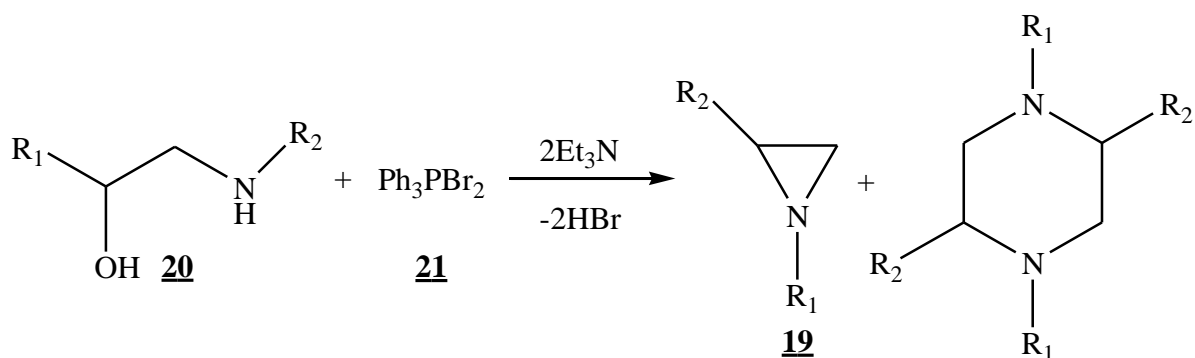


Schéma 14. Synthèse d'aziridine **19** à partir de l' α -aminoalcool **20**

En fait, la cyclisation de l'aminopropanol **22**, en présence du N_3Cl et de la pyridine donne l'aziridine **23** avec un bon rendement. [27]

Chapitre 1. Généralités

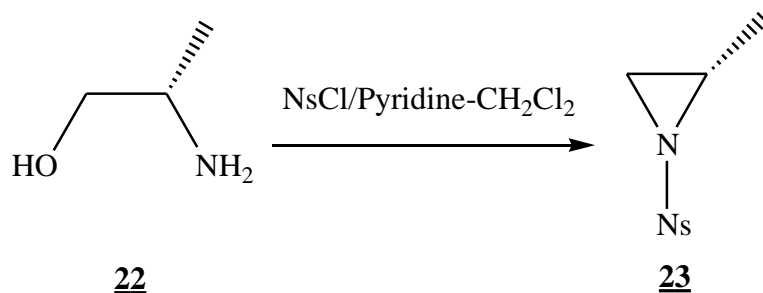


Schéma 15. Synthèse de l'aziridine **23**

Les N-tosyl-2-alkyl aziridines **24** sont obtenues en une seule étape à partir des 1,2-aminoalcools **25** correspondants. [28]

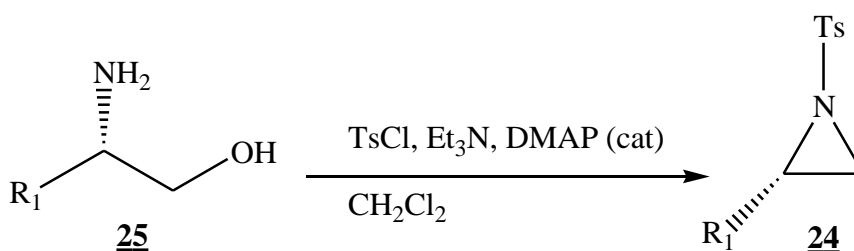


Schéma 16. Synthèse des N-tosyl-2-alkyl-aziridines **24**

1.2.2.3. Aziridination à partir d'époxydes

L'ouverture cyclique des époxydes par l'ion d'azoture a été longuement exploitée pour la synthèse des aziridines. En fait, l'ouverture cyclique des époxy-esters **26** avec l'azoture de sodium en présence d'un solvant alcoolique donne des esters d'aziridine-2-carboxylate **27** [29]. Les deux régioisomères azido-alcools obtenus, donnent des oxazaphospholidines en présence du triphénylphosphine, qui sous l'effet de la chaleur donne des esters d'aziridines.

Chapitre 1. Généralités

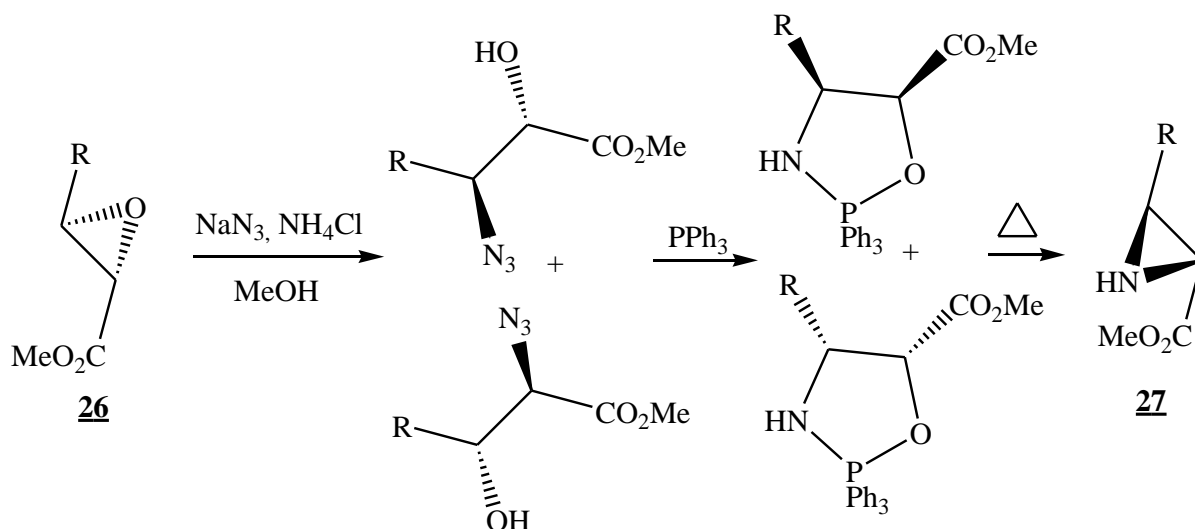


Schéma 17. Aziridination à partir des époxydes

1.2.3. Autres réactions

1.2.3.1. Aziridination par la réaction d'Aza-Darzens

La réaction d'Aza-Darzens est une réaction proche de la réaction de Darzen conçu pour la synthèse des époxydes à partir d'une cétone ou un aldéhyde et un α -halogénoester pour former un époxy-ester. Ce procédé a été utilisé par Elgadi et al [30] pour la synthèse des 2-bromo-2-carboxylates de méthyle-aziridines **28** à partir du dibromoacétate de méthyle **29** et d'une imine aromatique **30**.

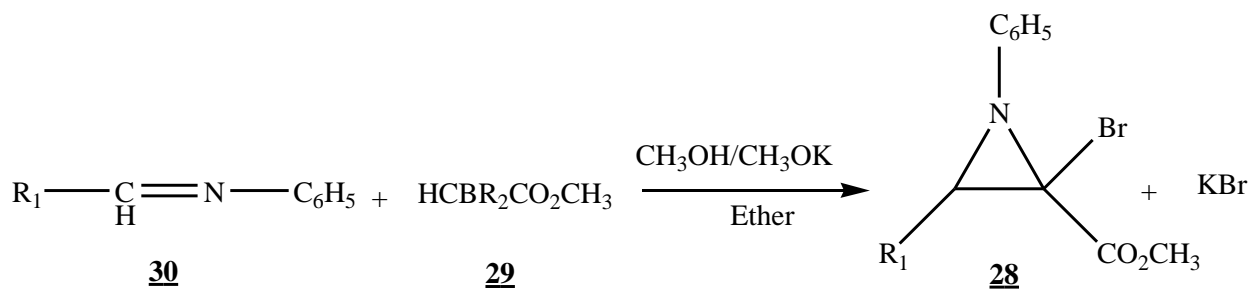


Schéma 18. Aziridination par la réaction d'Aza-Darzen

1.2.3.2. Aziridination à partir d'azirines

Les réactions d'addition aux azirines constituent une autre issue pour l'obtention des aziridines. En fait, les azirines sont des aziridines possédant une double liaison C=N. Elles

Chapitre 1. Généralités

sont plus susceptibles à l'attaque nucléophile que d'autres imines en raison de la présence de la double liaison. La combinaison du cycle et de la liaison C=N favorise les réactions d'addition. Divers nucléophiles se connectent à la double liaison du cycle d'azirine pour former des aziridines, l'attaque des réactifs de Grignard, par exemple, donnent la formation des carboxylate-2-aziridines 3,3-disubstituées **31** [31]. Ces aziridines sont des précurseurs dans la synthèse des α -amino acides β -substitués.

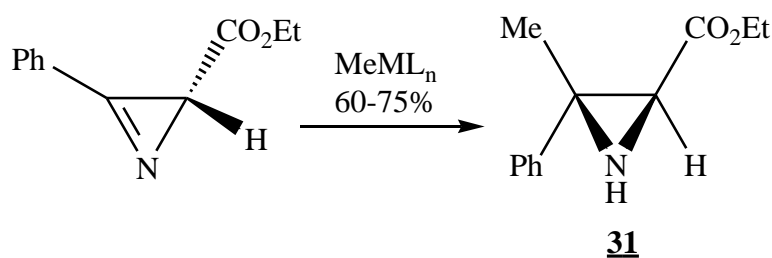


Schéma 19. Aziridination des azirines

1.3. Synthèse des N-acylaziridines

Les N-acylaziridines représentent une classe importante d'intermédiaires dans la synthèse des composés cycliques azotés. Elles sont très réactives suite à la présence du groupement carbonyle en position α par rapport à l'atome d'azote. Plusieurs méthodes sont utilisées pour leurs synthèses. Elles peuvent être séparées en deux classes. Dans la première classe les N-acylaziridines sont obtenues par substitution par un groupement acyle sur l'atome d'azote. Dans la deuxième classe elles sont obtenues directement par une aziridination.

1.3.1. Synthèse directe des N-acylaziridines

La N-acylaziridine **32** peut être directement synthétisée à partir d'un azoture d'acyle et du triphényl phosphine en présence de l'ion glycidal [32]

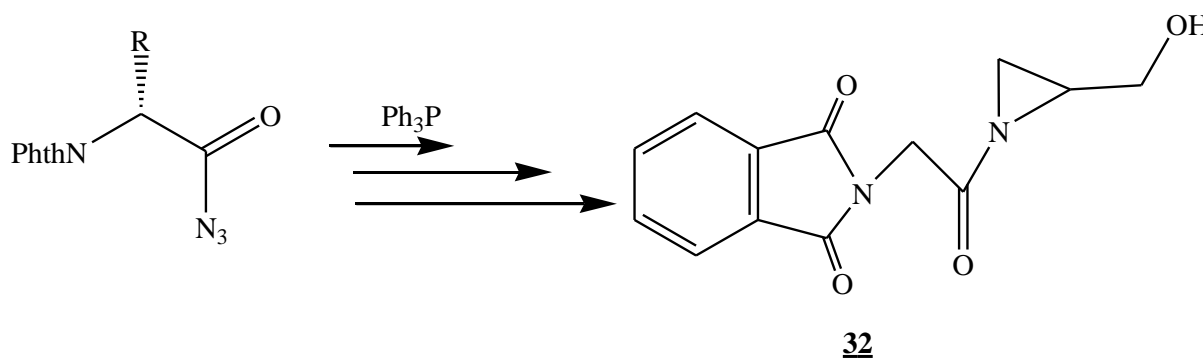


Schéma 20. Aziridination directe

Chapitre 1. Généralités

1.3.2. Acylation des aziridines

La N-acylaziridine **33** a pu être synthétisée par acylation du méthyl-2-aziridine par le chlorure d'acide avec de faibles rendements en milieu basique. Cependant l'utilisation de la pyridine ou du triéthylamine accroît le rendement de la synthèse de ce produit. [33]

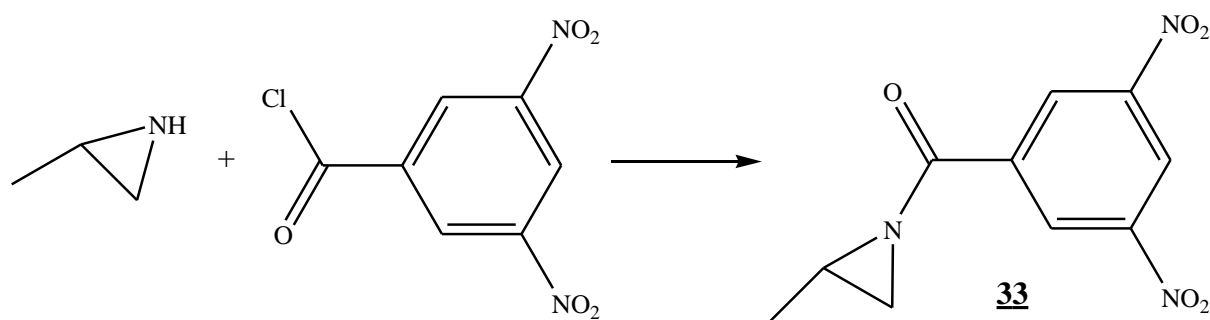


Schéma 21. Synthèse de la N-acylaziridine **33**

En effet, l'acylation par déprotection et reprotection des N-tosylaziridines en présence de sodium et naphthalène à basse température (-78°C) donne l'aziridine **33**. [33]

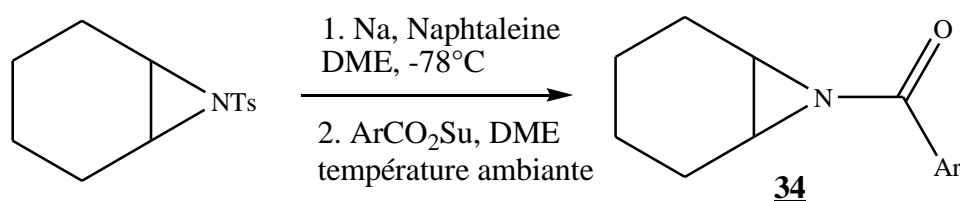


Schéma 22. Acylation de la N-tosylaziridines

1.4. Propriétés chimiques des aziridines

La propriété chimique primordiale des aziridines reste sa rupture cyclique suite aux contraintes stériques. Cette rupture est déclenchée par attaque électrophile ou nucléophile.

Chapitre 1. Généralités

1.4.1. Attaque électrophile

La présence du doublet électronique sur l'atome d'azote donne aux aziridines l'opportunité à subir des attaques électrophiles, on s'est intéressé dans ce manuscrit à la protonation. On cite dans ce qui suit l'attaque du CO_2 .

1.4.1.1. Protonation des aziridines

En effet, l'addition de l'aziridine sur le diméthoxyéthane dans une solution d'acide fluoroacétique à basse température (-10°C) donne des aziridiniums. La présence de l'aziridinium **34** a été confirmée par des spectres RMN [34]

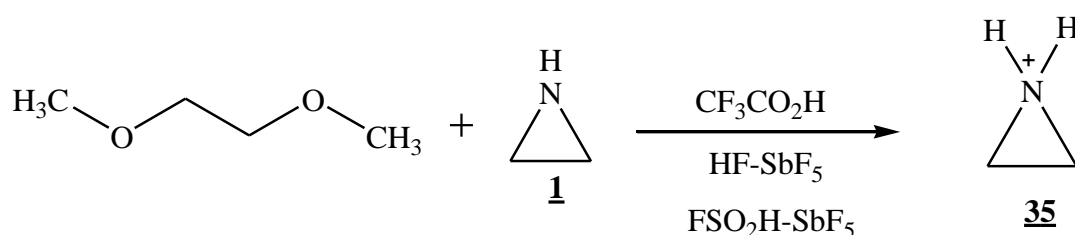


Schéma 23. Protonation de l'aziridine **1**

Cependant la protonation du N-isopropylaziridine **36** en présence d'acide fluoroacétique s'effectue à -60°C . [34]

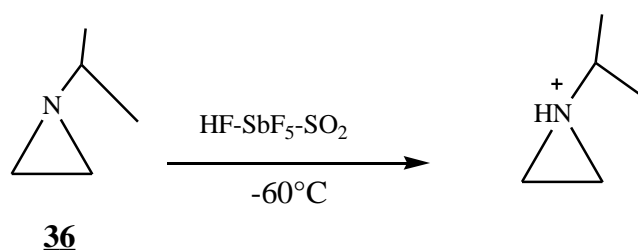


Schéma 24. Protonation du N-isopropylaziridine **36**

1.4.1.2. Attaque électrophile par le CO_2

L'attaque du CO_2 sous l'effet de l'iodure de lithium sur les N-alkylaziridine inactivées est régiosélective. Le rendement est très élevé, les deux isomères sont formés dans un rapport de

Chapitre 1. Généralités

2:1 (isomère majeur de l'isomère mineur **37** et **38**). Cependant, pour les 2-arylaziridines, un seul produit est obtenu **39**. [35]

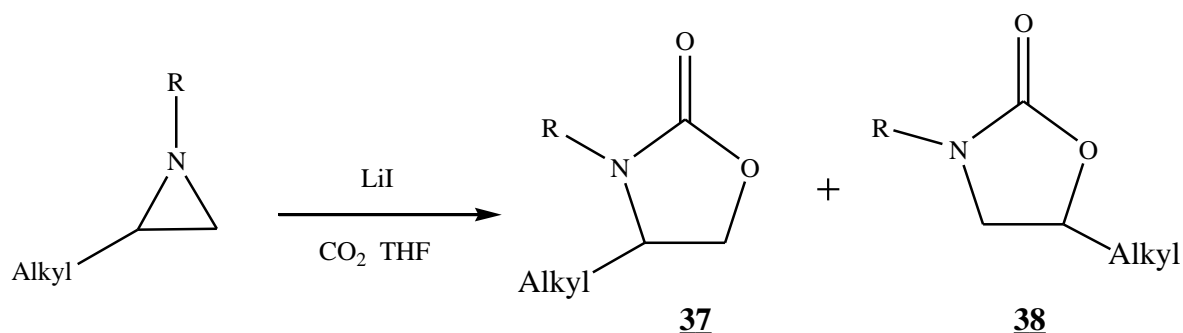


Schéma 25. Régioselectivité de la rupture cyclique des N-alkylaziridines

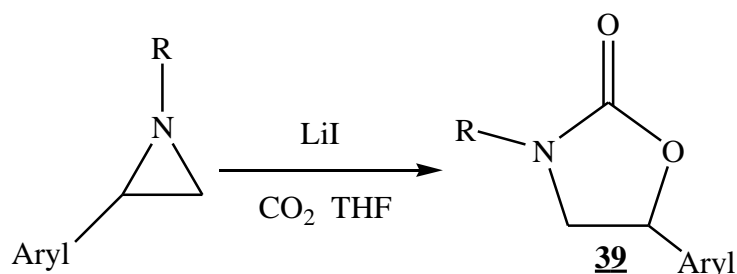


Schéma 26. Rupture cyclique des 2-arylaziridines

1.4.1.3. Protonation des N-acylaziridines

Il est bien connu que la protonation des amides s'effectue préférentiellement sur l'atome d'oxygène et non sur l'atome d'azote [36]. Pour les N-acylaziridines plusieurs études ont été effectuées sur leur protonation [37]. Des analyses spectroscopiques RMN révèlent que la protonation des N-acylaziridines se produit sur les deux atomes azote et oxygène. Les ions obtenus sont en équilibre. Il est bien noté que les espèces O-protonées ne sont stables qu'à basse température seulement et ne sont pas toujours détectables par analyses spectroscopiques RMN. En effet la protonation du N-acylaziridine s'effectue dans une solution de FSO₂H-SbF₂-SO₂ à - 60°C, dans cette réaction la protonation se fait sur l'atome d'oxygène. Ces données ont été confirmées par des spectres de RMN [38]. Hori et al ont effectués une étude sur la catalyse acide de l'isomérisation des 1-acylaziridines en oxazolines. L'étude théorique de la protonation des deux sites a été effectuée. Les résultats obtenus optent pour la protonation de l'azote. Ainsi l'oxazoline se produit par un mécanisme S_N1 [39-40]

Chapitre 1. Généralités

L'étude théorique de l'hydrolyse acide du N-formylaziridine commence par la protonation de ce dernier. Les résultats obtenus indiquent que les espèces N-protonés sont plus stables que les O-protonés correspondants. [41]

Besbes et al ont effectué la catalyse acide du N-acyl-2,2-diméthylaziridines **40a-c** par des argiles activées à l'acide (hydrolyse acide) [42-47]. (Schéma 27)

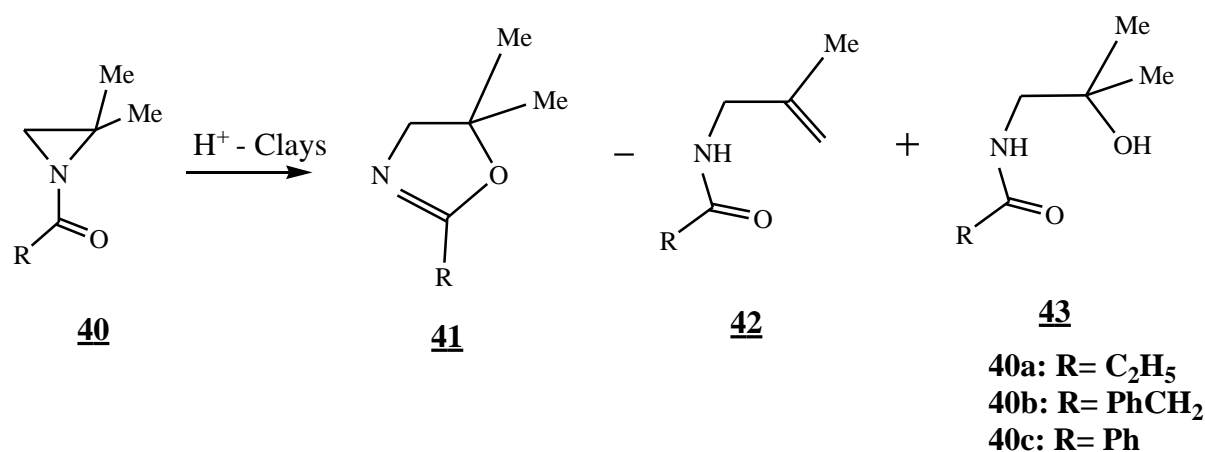


Schéma 27. Effet des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-aziridines **40a-c**

La catalyse à base d'argiles activées à l'acide des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines donne un mélange des N-méthallylamides **42**, d'oxazolines **41** et d'amidoalcools **43** avec des faibles rendements.

L'argile utilisée dans cette synthèse est originaire de Tunisie. Elle est essentiellement constituée de smectites (74% en masse). On note que les smectites possèdent la plus haute capacité d'adsorption. Cette argile est chauffée à reflux en présence d'acide chlorhydrique (3N) pendant 0.5h, 2h et 7h, se transforme alors en argiles activées à l'acide (ARA_{0.5}, ARA₂ et ARA₇). Le tableau 1 présente les différents rendements de cette synthèse.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 1. Action des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **40a-c** pendant 72h

Entrée	Support	Réactif	Rdt (%)	41 (%)	42 (%)	43 (%)
1	ARA _{0,5}	40a	26	2	16	8
2	ARA _{0,5}	40b	37	5	15	17
3	ARA _{0,5}	40c	30	3	7	20
4	ARA ₂	40c	38	4	10	24
5	ARA ₇	40c	42	3	12	27

L'efficacité de ce catalyseur consiste à la coexistence entre les sites acides de Bronsted (H^+) et les sites accepteurs de Lewis (Al, Si) localisés à la surface active du catalyseur.

On s'est intéressé à l'étude théorique de cette réaction afin de localiser le site de la protonation et de proposer un mécanisme pour ce type de réactions.

Besbes et al ont effectué une hydrolyse acide du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **44** (Schéma 28) [48-51]. Cette hydrolyse se produit en présence d'un excès d'acide sulfurique. Deux produits sont alors obtenus l'amido-alcool **46** et l'oxazoline **45**. Nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de cette réaction afin de localiser le site de protonation et de proposer un mécanisme réactionnelle.

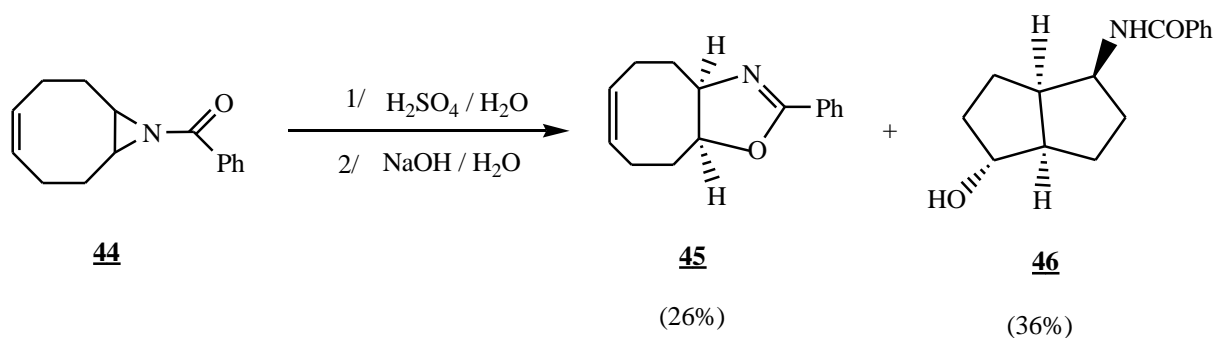


Schéma 28. Hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **44**

Chapitre 1. Généralités

1.4.2. Attaque nucléophile

L'habilité des aziridines à subir des réactions d'ouverture ~~eyelique~~ regioselective par attaque nucléophile contribue en grande partie à leur valeur synthétique. Elles sont des précurseurs utiles pour la synthèse de beaucoup de molécules biologiquement intéressantes tels que les acides aminés, les hétérocycles et les alcaloïdes [52,53].

L'attaque nucléophile des aziridines s'effectue principalement sur le carbone le plus substitué du motif aziridine. On va citer quelques réactions.

1.4.2.1. Hydrolyse

L'hydrolyse des aziridines s'établie facilement mais à haute température pour donner les aminoalcools correspondants [54]. Le tableau suivant représente les réactifs ainsi que les produits obtenus de quelques aziridines.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 2. Réactifs, produits et pourcentage de l'hydrolyse des aziridines

Entrée	Aziridine	Produit	Temps (h)	Rdt (%)
1			7	99
2			48	62
3			7	99
4			5	99
5			4	99

Chapitre 1. Généralités

Dans le cas des aziridines aminées **47** (schéma 29), la régiosélectivité de l'attaque nucléophile peut être dirigée par les conditions de réaction. Ainsi, l'utilisation d'un acide protique, tel que l'acide paratoluènesulfonique (p-TsOH), mène l'attaque de l'eau à la position du carbone le moins-encombré, tandis que l'acide de Lewis aprotique mène à l'attaque du carbone le plus-encombré. [55]

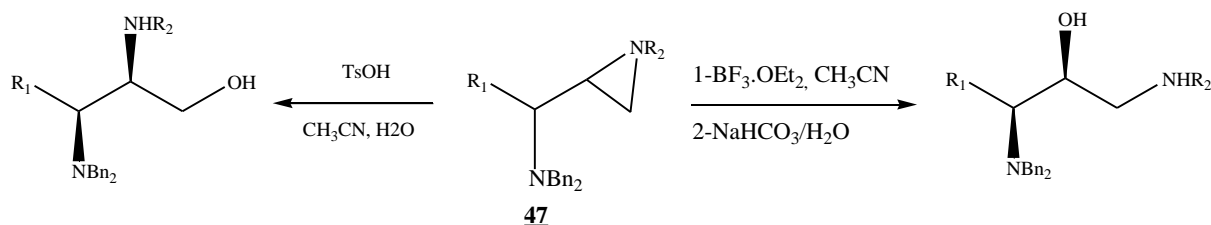


Schéma 27. Régiosélectivité de la rupture cyclique de l'aziridine aminée **47**

L'ouverture cyclique des aziridines activées et non activées par les molécules d'eau est similaire à celles effectuée par les alcools. Cette réaction se réalise en présence d'acides de Lewis tels que les Cu(OTf)₂, CuCl₂, SnCl₂, AlCl₃, FeCl₃ et le LiClO₄. En fait, l'ouverture de l'aziridine **48** par hydrolyse s'effectue en présence du BF₃·OEt₂ et du Sn(OTf)₂. La molécule d'eau casse la liaison C-N de l'aziridine pour former le *trans*-aminol **49**. [56]

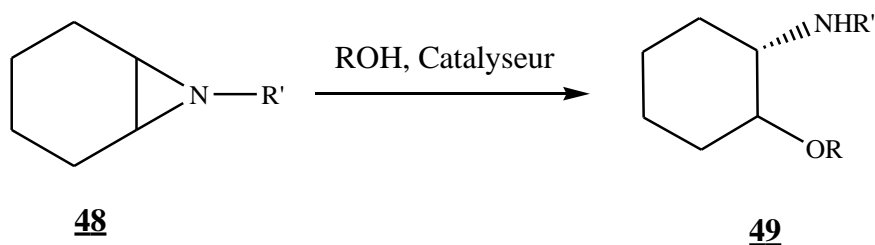


Schéma 30. Hydrolyse de l'aziridine **48** en présence d'acides de Lewis

1.4.2.2. Attaque nucléophile par les amines

Les amines sont probablement les nucléophiles les plus fréquemment utilisés dans ce type de réactions. Entre autres, peu de méthodes ont développées la catalyse par les acides de Lewis pour cette addition, ceci est peut être dû à l'incompatibilité d'une multitude d'acides de Lewis avec les amines. Une ouverture cyclique de l'aziridine **50** par l'aniline en présence du gel de silice peut donner le diaminocyclohexane **51** avec un rendement de 91%. [57]. Dans

Chapitre 1. Généralités

cette réaction l'attaque du doublet électronique de l'azote se fait sur l'un ou l'autre carbone étant donné que les deux carbones possèdent le même environnement.

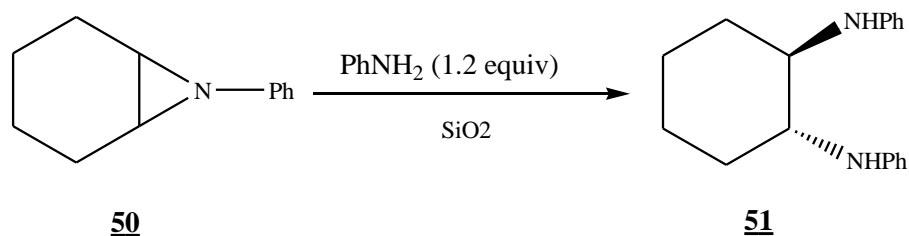


Schéma 28. Ouverture cyclique de l'aziridine **50** par l'aniline

En fait le benzylamine réagit sur des aziridines non activées tel que l'hydroxypropyl-aziridine **52** pour donner le diamino alcool **53** suite à une rupture cyclique du fragment aziridine. [58]

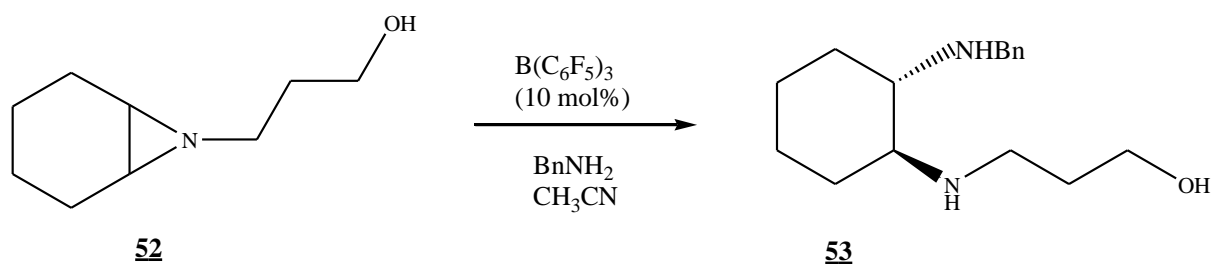


Schéma 32. Synthèse du diaminoalcool **53** à partir d'aziridine

En fait, l'ouverture régiosélective du N-benzyloxycarbamate-aziridine **54**, donne des produits di-aminés. [59].

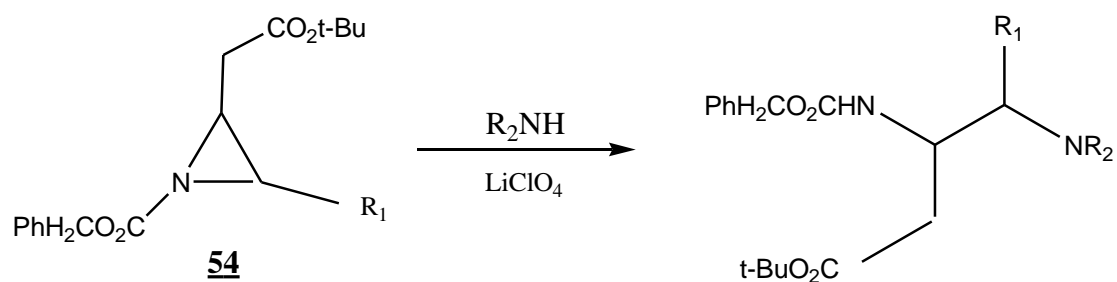
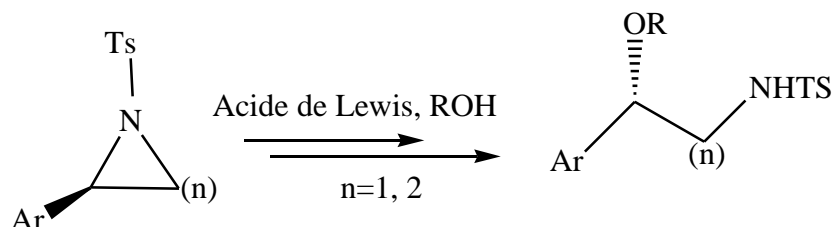


Schéma 29. Ouverture régiosélective de l'aziridine **54**

Chapitre 1. Généralités

1.4.2.3. Attaque nucléophile par les alcools

Les N-tosylaziridines subissent une rupture cyclique régiosélective par des alcools en présence d'acides de Lewis pour donner des 1.2 amino-éthers avec un excellent rendement [60].



Ar = Ph, 2-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-MeOC₆H₄
R = Me, Ph CH₂,
Acide de Lewis = Cu(OTf)₂, BF₃, OEt₂, Zn(OTf)₂

Schéma 30. Aziridination par les alcools

1.5. Aspects théoriques sur les structures et la réactivité des hétérocycles à trois chaînons

Les cycles à trois chaînons représentent une classe de composés organiques très intéressante suite aux contraintes stériques. Cependant la présence d'un hétéroatome dans ce type de cycles augmente leurs réactivités. On s'est intéressé à l'étude de la réactivité de l'aziridine, l'oxirane et celle du cyclopropane dans le but de voir l'effet de l'hétéroatome sur cette réactivité.

1.5.1. Effet de la nature de l'atome 1 (C, O, N) sur des cycles à trois chaînons

Afin d'établir l'effet de la nature de l'atome (C, O, N) sur la réactivité des cycles à trois chaînons tels que l'aziridine, l'oxirane et le cyclopropane, une optimisation de géométrie de ces composés a été effectuée en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d). Entre autres, un calcul d'indices de la réactivité issue de la DFT, tels que la dureté globale a été établi.

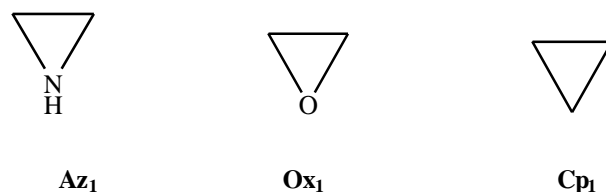


Figure 3. Structures de l'aziridine Az₁, l'oxirane Ox₁ et le cyclopropane Cp₁

Chapitre 1. Généralités

Le tableau 3 présente les valeurs des énergies de contraintes stériques données par la bibliographie [61-62]

Tableau 3. Énergies de contraintes stériques des cycles à trois chaînons étudiés

Composés	Az ₁	Ox ₁	Cp ₁
Tension cyclique (Kcal/mol) [52]	26.99	27.23	28.18
Potentiel d'ionisation (eV) [52]	9.8	10.5	9.86
Potentiel d'ionisation (eV) [53]		10.56	10.06

L'énergie des contraintes stériques de l'aziridine et l'oxirane sont proches. Cependant, cette énergie est plus importante dans le cyclopropane comparée à l'aziridine. Ceci est probablement dû à la présence des doublets électroniques de l'azote et de l'oxygène.

1.5.1.1. Étude structurale

Afin d'analyser l'effet de l'hétéroatome sur la structure du cycle à trois chaînons, une étude comparative des structures de l'aziridine, l'oxirane et le cyclopropane a été effectuée. Le tableau ci-dessous présente les paramètres géométriques des structures optimales des hétérocycles étudiés donnés par la **DFT**. Pour mieux présenter les résultats, on a été mené à numéroter les trois atomes du cycle : le numéro **1** est destiné aux **N**, **O** ou **C**. les numéros **2** et **3** sont destinés aux deux carbones C₂ et C₃ du cycle.

Les résultats présentés dans le tableau 3 indiquent que les paramètres géométriques structuraux des trois cycles étudiés donnés par la **DFT** sont en bon accord avec l'expérience. Entre autres, les hétéroatomes dans l'aziridine **Az₁** et l'oxirane **Ox₁** diminuent les longueurs des liaisons C-N et C-O de 0.009 Å et 0.036 Å respectivement comparer à celle de la liaison C-C du cyclopropane **Cp₁**. Concernant la liaison **2-3**, elle se rétrécit de 0.017 Å et 0.036 Å dans l'aziridine **Az₁** et l'oxirane **Ox₁** respectivement par rapport au cyclopropane **Cp₁**.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 4. Structures et paramètres géométriques des trois cycles Az_1 , Ox_1 et Cp_1 donnés par l'expérience [18] et par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres géométriques	Az_1		Ox_1		Cp_1	
	DFT	Expérience	DFT	Expérience	DFT	Expérience
1-2	1.473	1.482	1.429	1.436	1.509	1.508
1-3	1.473	1.482	1.430	1.436	1.509	1.508
2-3	1.485	1.491	1.469	1.472	1.509	1.508
< 213	60.55	60.00	61.82	62.4	60.00	60.00
< 123	59.72	60.00	59.12	59.3	60.00	60.00
< 231	59.72	60.00	59.06	59.3	60.00	60.00

Les longueurs de liaisons sont en Å et les angles en degrés

1.5.1.2. Étude des indices de la réactivité globale issue de la DFT

Une étude de l'indice de la dureté globale des trois cycles étudiés a été effectuée afin de voir l'effet de l'hétéroatome sur la réactivité. La figure ci-après représente leurs valeurs.

Chapitre 1. Généralités

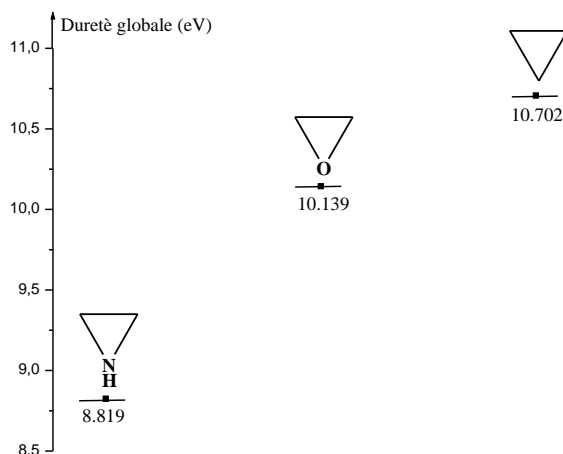


Figure 4. Duretés globales de l'aziridine **Az₁**, l'oxirane **Ox₁** et le cyclopropane **Cp₁** données par la B3LYP/6-31G(d)

L'analyse de la figure 4 indique que l'aziridine est le cycle le moins dur à subir des modifications de son nombre d'électrons comparé à l'oxirane et au cyclopropane. Ceci implique que l'aziridine est plus réactive que les deux autres composés.

1.5.1.3. Analyse de charges

Une analyse de charge naturelle **NBO** a été effectuée afin de voir l'effet de l'hétéroatome sur la charge des deux autres atomes de carbones.

Tableau 5. Charges naturelles **NBO** des différents atomes des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)

Atomes	Az₁	Ox₁	Cp₁
N	- 0.657	-	-
O	-	- 0.537	-
C	-	-	- 0.466
2	-0.297	-0.145	-0.466
3	-0.297	-0.145	-0.466

Chapitre 1. Généralités

Les résultats présentés dans le tableau 5 indiquent que la charge des deux atomes de carbones est plus importante de 0.191 et 0.321 dans l'aziridine et l'oxirane respectivement comparée au cyclopropane.

1.5.1.4 Conclusion

D'après les résultats présentés ci-dessus on conclut que l'atome d'azote stimule la réactivité de l'aziridine à subir des attaques électrophiles comparé aux deux autres cycles.

Afin d'étudier l'effet des substituant positionnés sur le carbone 2 sur la structure et la réactivité de l'aziridine, l'oxirane et le cyclopropane, une étude théorique a été effectuée en utilisant la méthode **DFT/B3LYP**.

1.5.2. Effet d'un seul groupe méthyle sur les trois cycles à trois chaînons

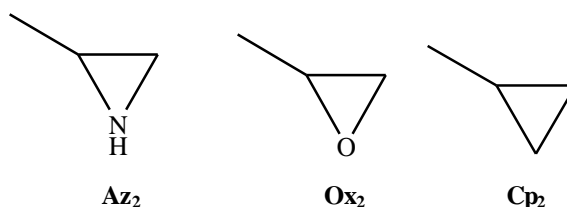


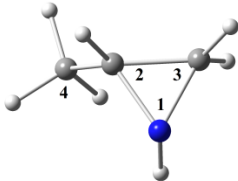
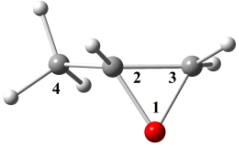
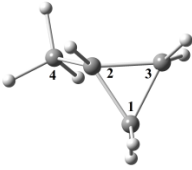
Figure 5. Structures du 2-méthylaziridine **Az₂**, 2-méthylloxirane **Ox₂** et du méthylcyclopropane **Cp₂**

1.5.2.1. Étude structurale

Une optimisation de géométrie des trois cycles représentés par la figure 5 a été effectuée, les structures optimales obtenues ainsi que les paramètres géométriques du motif aziridine sont exposés dans le tableau 6.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 6. Structures et paramètres géométriques des trois cycles **Az₂**, **Ox₂** et **Cp₂** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres géométriques			
	Az₂	Ox₂	Cp₂
1-2	1.474	1.435	1.510
1-3	1.477	1.433	1.512
2-3	1.485	1.470	1.510
2-4	1.512	1.508	1.514
<213	60.44	61.66	59.96
<123	59.88	59.10	60.09
<231	59.68	59.24	59.96
<124	120.74	116.61	120.45
<324	120.77	122.41	120.45

Les longueurs de liaisons sont en Å et les angles en degrés

Les valeurs présentées dans le tableau 6 révèlent que le radical méthyle n'a pas d'effets sur les paramètres géométriques des cycles comparés aux cycles non substitués correspondants. Entre autres, les longueurs de liaisons **1-2**, **1-3** sont plus importantes dans le cyclopropane comparé à l'aziridine et à l'oxirane. Alors que les angles internes du cycle sont très proches pour les trois cycles étudiés.

1.5.2.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT

La figure ci-dessous représente les valeurs des indices de la dureté globale des cycles étudiés.

Chapitre 1. Généralités

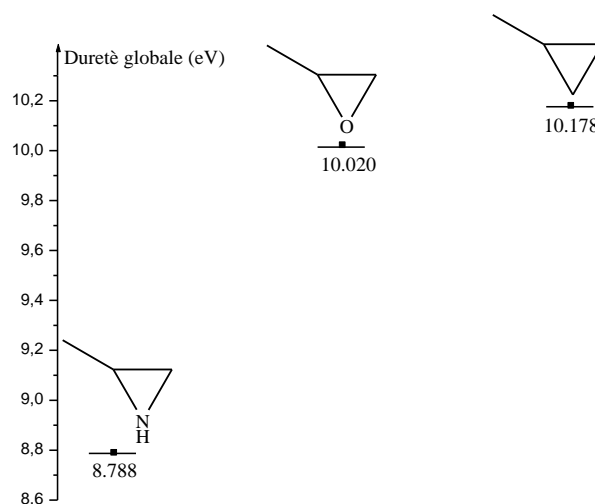


Figure 6. Duretés globales du 2-méthylaziridine **Az₂**, du 2-méthylloxirane **Ox₂** et du méthylcyclopropane **Cp₂** données par la B3LYP/6-31G(d)

Les calculs indiquent que l'effet inductif (+I) du radical méthyle sur le carbone 2 stimule la réactivité des cycles étudiés notamment pour le cyclopropane.

1.5.2.3. Analyse de charges

Le tableau 7 présente les charges nettes **NBO** des hétérocycles étudiés données par la **DFT**

Tableau 7. Charges nettes **NBO** des atomes des **Az₂**, **Ox₂** et **Cp₂** données par la B3LYP/6-31G(d)

Atomes	Az₂	Ox₂	Cp₂
1	- 0.656	- 0.547	- 0.464
2	- 0.093	0.052	- 0.258
3	- 0.293	- 0.141	- 0.464

Les résultats exposés dans le tableau 7 indiquent que le radical méthyle n'a pas d'effets sur la charge de l'hétéroatome ni sur la charge du carbone dans le cyclopropane. Cependant, la charge du carbone substitué augmente de 0.093 et 0.204 dans l'aziridine et l'oxirane respectivement.

Chapitre 1. Généralités

Afin d'étudier l'effet du radical diméthyle positionné sur le carbone 2 sur la structure et la réactivité des cycles étudiés, une étude théorique du 2,2-diméthylaziridine **Az₃**, du 2,2-diméthoxyrane **Ox₃**, le 2,2-diméthylcyclopropane **Cp₃** a été effectuée.

1.5.3. Effet du radical diméthyle sur les trois cycles à trois atomes

La figure 7 représente les structures du 2,2-diméthylaziridine **Az₃**, 2,2-diméthoxyrane **Ox₃** et le 2,2-diméthylcyclopropane **Cp₃**.

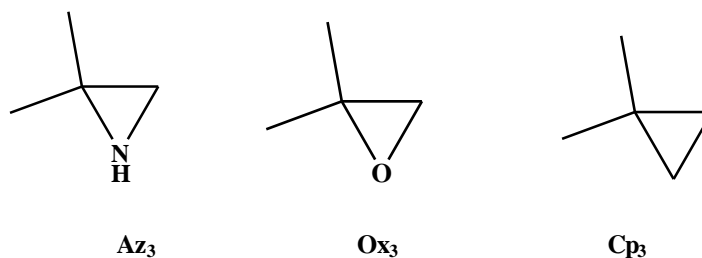


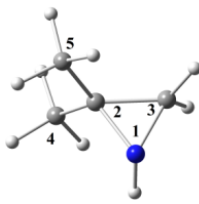
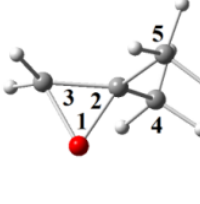
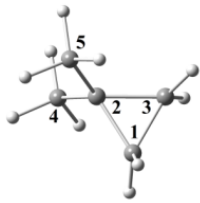
Figure 7. Structures du 2,2-diméthylaziridine **Az₃**, 2,2-diméthoxyrane **Ox₃** et le 2,2-diméthylcyclopropane **Cp₃**

1.5.3.1. Étude structurale

Une optimisation de géométrie des hétérocycles présentés dans la figure 7 a été effectuée, les structures optimales obtenues ainsi que les paramètres géométriques du motif aziridine sont présentés dans le tableau 8.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 8. Structures et paramètres géométriques des composés **Az₃**, **Ox₃** et du **Cp₃** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres Géométriques			
	Az₃	Ox₃	Cp₃
1-2	1.479	1.442	1.512
1-3	1.479	1.434	1.514
2-3	1.488	1.473	1.512
<213	60.42	61.61	59.96
<123	59.78	58.92	60.08
<231	59.80	59.48	59.96

Les deux radicaux diméthyles allonge légèrement les liaisons des cycles étudiés mais n'a pas d'effets sur les angles internes comparés aux cycles non substitués et monosubstitués correspondants.

1.5.3.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT

La figure 8 représente les indices de la dureté globale issue de la **DFT** des cycles étudiés

Chapitre 1. Généralités

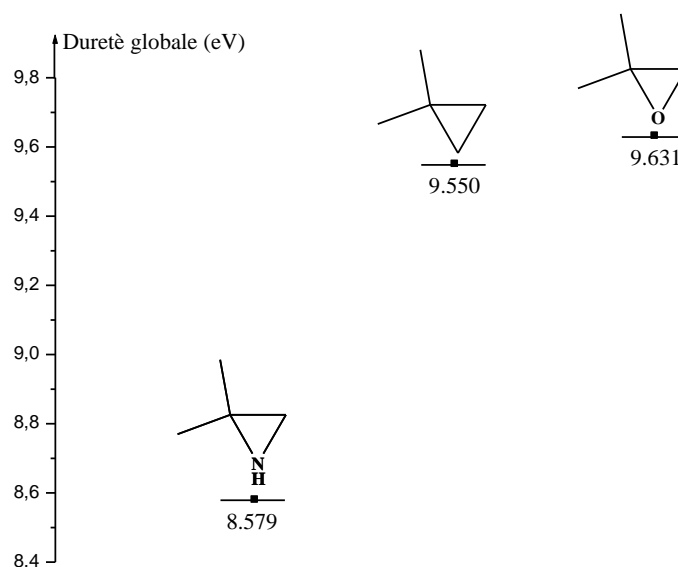


Figure 8. Duretés globales des composés Az₃, Ox₃ et du Cp₃ données par la B3LYP/6-31G(d)

Les résultats obtenus révèlent que l'atome d'azote rend l'aziridine moins dure comparés à l'atome d'oxygène et au carbone dans les deux autres cycles. On conclut alors que l'atome d'azote rend l'aziridine Az₃ plus réactive aux attaques électrophiles. En fait, l'effet inductif donneur des substituant baisse la dureté des cycles étudiés ce qui les rend plus réactifs.

1.5.3.3. Analyse de charges

Le tableau 9 présente les charges nettes NBO des hétérocycles étudiés donnés par la DFT.

Tableau 9. Charges nettes NBO des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)

Atomes	Az ₃	Ox ₃	Cp ₃
1	- 0.660	- 0.553	- 0.457
2	0.097	0.236	0.065
3	- 0.286	- 0.133	- 0.457

Chapitre 1. Généralités

Les résultats obtenus révèlent que la substitution du carbone 2 par deux substituant méthyles augmente la charge de ce carbone de 0.394, 0.381 et de 0.531 dans l'aziridine, l'oxirane et le cyclopropane respectivement. On note que cette substitution n'a pas d'effets sur la charge du carbone 3 (carbone non substitué).

1.5.3.4. Conclusion

Les résultats obtenus révèlent que l'effet inductif du radical méthyle et des deux radicaux diméthyles positionnés sur le carbone 2 rend moins dures les petits cycles ce qui stimule leurs réactivités.

1.5.4. Effet du cycle aziridine sur la réactivité du 2,2-diméthylaziridine

Afin d'étudier l'effet du cycle aziridine sur la structure et la réactivité, nous avons établie une comparaison entre la structure et la réactivité du 2,2-diméthylaziridine **Az₃** et le N-méthylpropan-2-amine **am₁**.

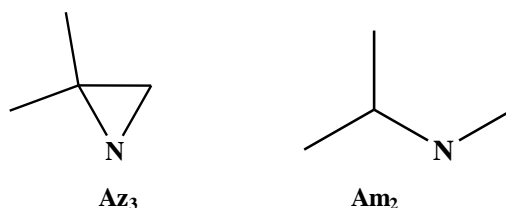


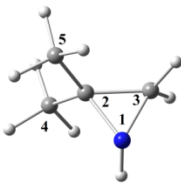
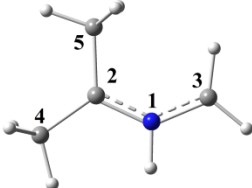
Figure 9. Structures du 2,2-diméthylaziridine **Az₃** et du N-méthylpropan-2-amine **Am₂**

1.5.4.1. Étude structurale

Une optimisation de géométrie du 2,2-diméthylaziridine **Az₃** et du N-méthylpropan-2-amine **Am₂** a été effectuée par la **DFT**, le tableau ci-dessous présente leurs paramètres géométriques.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 10. Structures optimales et paramètres géométriques des composés **Az₃** et **Am₁** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres géométriques	 Az₃	 Am₁
1-2	1.479	1.337
1-3	1.479	1.347
2-3	1.488	-
<213	60.42	113.96
<123	59.78	-
<231	59.80	-

Les longueurs de liaisons sont en Å et les angles en degrés

Les résultats présentés dans le tableau 10 indiquent que le cycle aziridinique allonge les deux liaisons C-N (1-2 et 1-3) de 0.142Å. Cependant les angles internes du cycle sont de 60° avec une hybridation sp³ du carbone ce qui engendre une tension et donne plus de réactivité à l'aziridine **Az₃**.

1.5.4.2. Etude des indices de la réactivité globale issue de la DFT

Les valeurs des indices de la dureté globale sont représentées par les figures ci-dessous.

Chapitre 1. Généralités

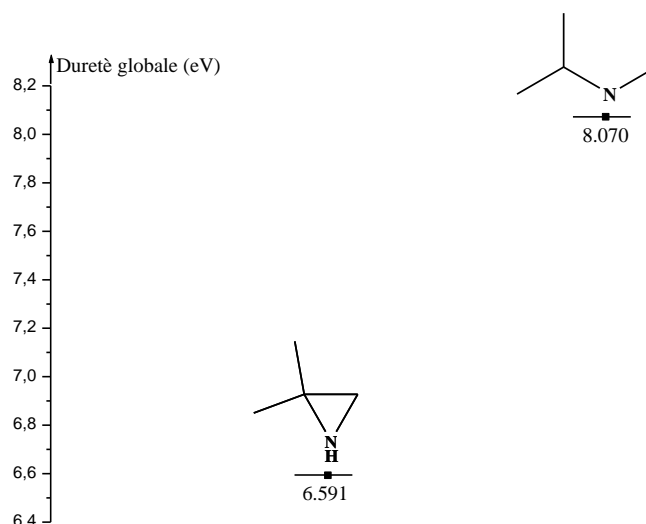


Figure 10. Duretés globales du 2,2-diméthylaziridine Az_3 et du N-méthylpropan-2-amine Am_1 données par la B3LYP/6-31G(d).

Les résultats donnés par la **DFT** indiquent que le motif aziridine affaiblit la dureté globale de l'aziridine Az_3 de 1.479 eV comparé à son homologue acyclique (Am_1). Ces résultats révèlent que le cycle aziridine affaiblit la dureté du 2,2-diméthylaziridine Az_3 comparé à son homologue acyclique.

1.5.4.3. Analyse de charges

Le tableau 11 présente les valeurs des charges nettes **NBO** des composés étudiés données par la **DFT**

Tableau 11. Charges nettes **NBO** des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)

Atomes	Az_3	Am_1
1	- 0.660	- 0.448
2	0.097	0.098
3	- 0.286	- 0.442

Chapitre 1. Généralités

L'analyse des charges naturelles NBO données par la DFT indique que le motif aziridine augmente la charge de l'azote de 0.212 comparé à celle de l'amine Am1 ce qui rend l'aziridine Az3 plus nucléophile.

15.5. Effet du radical acyle sur la réactivité des aziridines

On s'est intéressé à l'étude de l'effet du groupement carbonyle sur la structure et la réactivité du motif aziridine. Pour cela on s'est proposé à établir une comparaison des composés présentés ci-dessous.

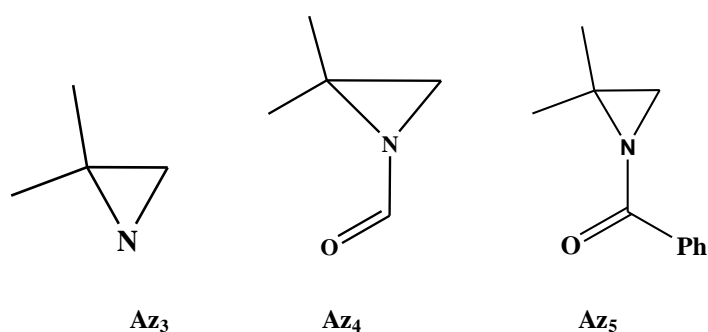


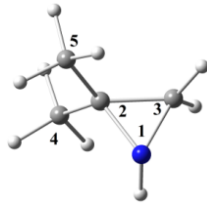
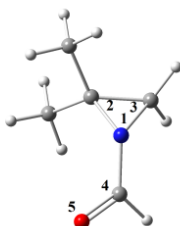
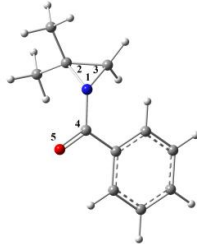
Figure 11. Structures du 2,2-diméthylaziridine **Az₃**, du N-méthanoyl,2,2-diméthyl aziridine **Az₄** et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **Az₅**

Chapitre 1. Généralités

1.5.5.1. Étude structurale

Le tableau suivant présente les paramètres géométriques des structures optimales des aziridines étudiées données par la DFT.

Tableau 12. Paramètres géométriques des trois hétérocycles **Az₃**, **Az₄** et **Az₅** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres Géométriques			
	Az₃	Az₄	Az₅
1-2	1.479	1.457	1.458
1-3	1.479	1.452	1.456
2-3	1.488	1.513	1.508
<213	60.42	62.70	62.34
<123	59.78	58.50	58.77
<231	59.80	58.80	58.89

Les résultats présentés dans le tableau 12 indiquent que le radical acyle lié à l'azote rétrécit les deux liaisons C-N (1-2 et 1-3) de 0.220Å et augmente l'angle <213 de 2.28° et 1.92° respectivement.

1.5.5.2. Indices de la réactivité globale donnés par la DFT

La figure suivante représente les indices de la dureté globale des aziridines **Az₃**, **Az₄** et **Az₅**

Chapitre 1. Généralités

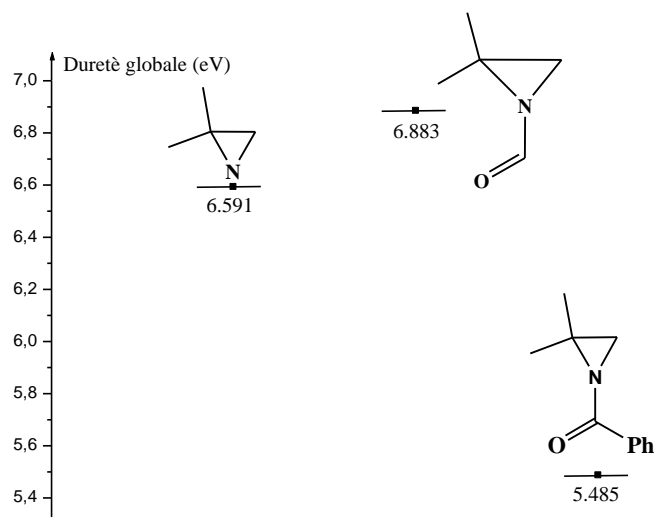


Figure 12. Duretés globales du 2,2-diméthylaziridine Az_3 , du N-méthanoyl,2,2-diméthyl aziridine Az_4 et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine Az_5 données par la B3LYP/6-31G(d)

D'après les résultats obtenus par la **DFT**, le groupement méthanoyle lié à l'azote dans l'aziridine Az_4 augmente l'indice de la dureté globale de cette aziridine de 0.292 eV comparé à l'aziridine Az_3 . Cependant le groupement benzoyle dans l'aziridine Az_5 diminue cette dureté de 1.106 eV. Entre autre, l'effet mésomère entre groupement méthanoyle et le doublet électronique de l'azote ainsi qu'entre le groupement benzoyle affaiblie l'indice de l'électrophilicité de l'aziridine Az_4 et l'aziridine Az_5 de 0.613 eV et 0.787 eV respectivement comparé à l'aziridine Az_3 .

1.5.5.3. Analyse de charges

Le tableau ci-après présente les charges nettes **NBO** des aziridines Az_3 , Az_4 et Az_5 données par la **DFT**.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 13. Charges nettes **NBO** des atomes du motif aziridine des cycles étudiés données par la B3LYP/6-31G(d)

Atomes	Az ₃	Az ₄	Az ₅
1	-0.660	-0.499	-0.496
2	0.097	0.136	0.140
3	-0.286	-0.259	-0.260
5	-	-0.578	-0.591

L'analyse des charges nettes **NBO** indique que la charge de l'azote diminue de 0.161 et 0.164 dans les aziridines **Az₄** et **Az₅** respectivement comparé à la charge de l'aziridine **Az₃** ceci est dû à l'effet mésomère produit entre le doublet électronique de l'azote et le groupement acyle liés à l'azote.

Conclusion

Le groupement acyle lié à l'atome d'azote rend l'aziridine moins dure à subir des modifications électroniques tout en diminuant la nucléophilie de l'atome d'azote suite à l'effet mésomère produit entre ce groupement et le doublet électronique de l'azote.

1.5.6. Effet du radical phényle sur les N-acylaziridines

Afin d'étudier l'effet du radical phényle situé en position β par rapport au carbone du groupement carboxyle, une analyse structurale ainsi qu'une analyse de quelques indices de la réactivité globale issue de la **DFT** ont été effectuées.

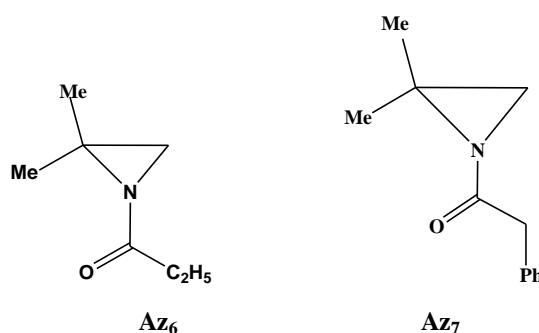


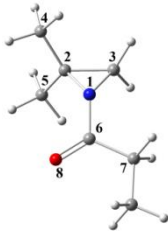
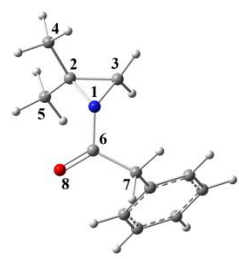
Figure 13. Structures du N-propanoyl-2,2-diméthylaziridine **Az₆** et du N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **Az₇**

Chapitre 1. Généralités

1.5.6.1. Étude structurale

Une optimisation de géométrie des aziridines **Az₆** et **Az₇** a été effectuée, le tableau 13 présente leurs structures optimales ainsi que quelques paramètres géométriques.

Tableau 14. Structures optimales et paramètres géométriques des aziridines **Az₆** et **Az₇** données par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres Géométriques		
	Az₆	Az₇
1-2	1.456	1.456
1-3	1.453	1.453
2-3	1.513	1.513
1-6	1.392	1.385
6-8	1.220	1.222
6-7	1.526	1.530
< 213	62.65	62.69
<123	58.57	58.57
<132	58.77	58.74
<167	114.61	115.25
<168	121.92	122.44

(Les Longueurs de liaisons sont en Å et les angles en degrés)

Les résultats présentés dans le tableau 14 révèlent que le groupement phényle situé en position β par rapport au carbone du groupement carbonyle n'a pas d'effet sur la structure du

Chapitre 1. Généralités

motif aziridine. Nous allons passer maintenant à l'étude de l'effet de ce groupement sur l'indice de la dureté globale issue de la DFT. La figure ci-dessous représente leurs valeurs..

1.5.6.2. Indices de la réactivité globale issue de la DFT

Les valeurs des indices de la dureté globale des aziridines **Az₆** et **Az₇** sont représentés par la figure suivante.

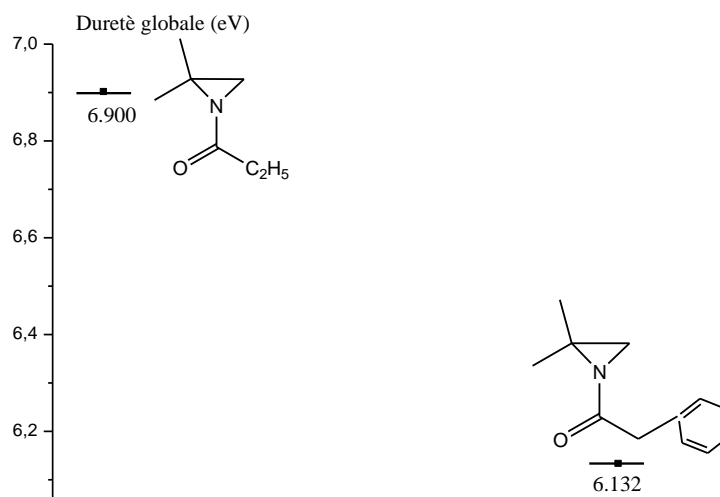


Figure 14. Duretés globales des aziridines **Az₆** et **Az₇** données par la B3LYP/6-31G(d)

Les graphes présentés ci-dessus indiquent que le radical phényle en position β par rapport au groupement carbonyle affaiblie la dureté globale de 0.768 eV comparé au radical éthyle.

15.6.3. Analyse de charge

Le tableau ci-après présente les valeurs des charges nettes **NBO** des deux aziridines **Az₆** et **Az₇** données par la DFT.

Chapitre 1. Généralités

Tableau 15. Charges NBO des deux aziridines données par la DFT

Atomes	Az ₆	Az ₇
1	-0.496	-0.493
2	0.139	0.141
3	-0.261	-0.261
5	-0.592	-0.598

1.5.7. Conclusion

Les résultats obtenus révèlent que l'atome d'azote rend le cycle à trois chaînons plus réactif aux attaques électrophiles comparé à l'oxygène et au carbone. Cependant le groupement diméthyle positionné sur le carbone 2 stimule cette réactivité. Entre autre le groupement acyle lié à l'atome d'azote du motif aziridine rend les aziridines plus réactives. Pour cela on s'est intéressé au N-acylaziridines.

1.6. Présentation des travaux de la thèse

Le but de ce travail est l'étude théorique de la réactivité de quelques N-acylaziridines. Pour cela on a choisie d'effectuer une étude mécanistique de l'effet des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **42a-c** (Schéma 27). Pour la suite de mon travail on a nommé les réactifs **42a-c** par **1a-c**. Le mécanisme proposé par les expérimentateurs et le suivant :

Chapitre 1. Généralités

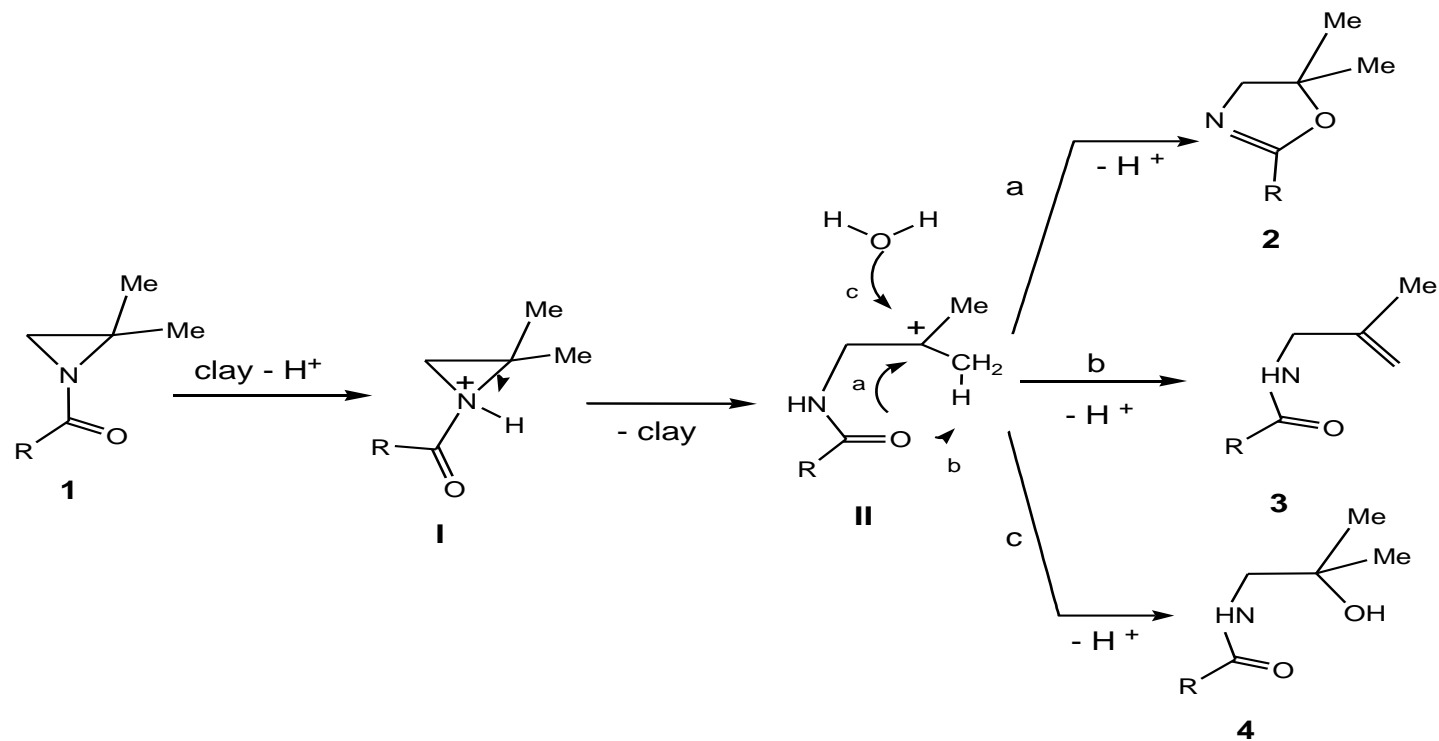


Schéma 31. Mécanisme de l'Effet des argiles activées à l'acide sur les N-acylaziridines 1a-c proposé par les expérimentateurs

Chapitre 1. Généralités

Les argiles activées à l'acide ont été remplacés par un proton H^+ afin de simplifier la modélisation de la réaction. On a commencé cette étude par une analyse conformationnelle des réactifs suivie par une localisation du site de protonation et en terminant par la rupture cyclique du motif aziridine.

La deuxième réaction étudiée est l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** (**Schéma 28**). On a commencé cette étude par une analyse conformationnelle du réactif. Puis par sa protonation sous l'effet de l'acide sulfurique en suite nous avons passé à la rupture cyclique de l'aziridine afin d'obtenir les produits. Le mécanisme proposé par les expérimentateurs pour cette réaction est le suivant :

Chapitre 1. Généralités

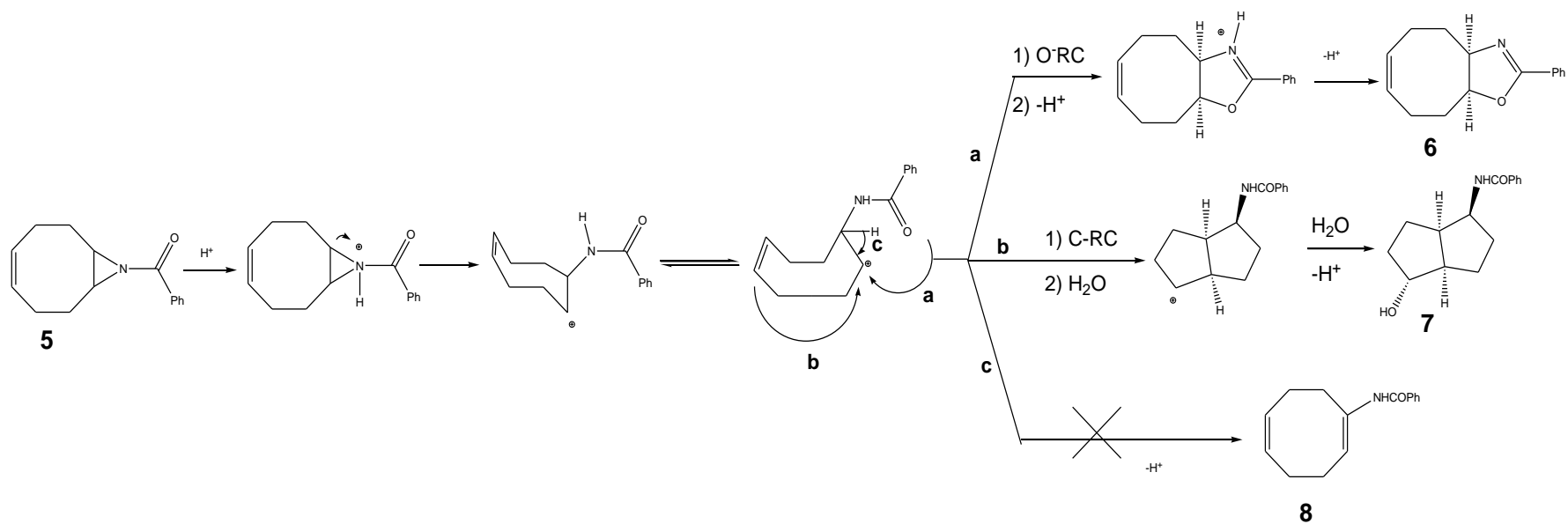


Schéma 3632. Mécanisme proposé pour l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Chapitre 1. Généralités

1.7. Objectifs des travaux

L'objectif de ce travail est l'étude théorique de la réactivité des N-acylaziridines. Pour cela nous avons choisie d'effectuer une étude mécanistique des deux réactions déjà cités.

Tout d'abord, on a établi une étude conformationnelle des différents réactifs en variant quelques paramètres géométriques afin de localiser la conformation la plus stable. La deuxième étape consiste à la localisation du site de la protonation étant donné que l'environnement est acide pour les deux réactions. En effet, les N-acylaziridines possèdent deux sites d'attaque électrophiles : oxygène et azote. Il est donc très intéressant de suivre des approches théoriques pour prévoir le site préférentiel de protonation. Enfin nous avons procéder à la rupture cyclique du motif aziridine pour chaque réactif afin d'établir le mécanisme réactionnel.

1.8. Méthodologie

Tous les calculs ont été effectués par le logiciel Gaussian 09 [63]. La visualisation des structure et analyses des résultats des calculs ont été effectuées en utilisant le logiciel Gaussview 5.0.8. Les optimisations de géométrie ont été réalisées au niveau DFT en utilisant la fonctionnelle B3LYP. Les bases utilisée pour cette étude sont la 6-31G(d) et la 6-31G(d,p). Des calculs single point ont été effectués pour les points intéressant de la surface de potentiel en utilisant les deux méthodes suivantes : B3LYP/6-311G(df,pd) et la MP2/6-311G(df,pd). Une analyse des fréquences a été effectuée pour chacun de ces points dans le même niveau de calcul afin de caractériser les états de transition et les minimums absolus. Une analyse de population a été achevée en utilisant la relation de Vant'Hoff qui est la suivante :

$$Q_{\text{tot}} = Q_{\text{trans}} * Q_{\text{rot}} * Q_{\text{vib}} \quad \text{Eq. 1}$$

$$K_{a \rightarrow b} = \frac{[b]}{[a]} = \frac{Q_b}{Q_a} * \exp\left(\frac{-E_b + E_a}{RT}\right) \quad \text{Eq. 2}$$

Afin d'obtenir le pourcentage de coexistence de chaque conformère des réactifs étudiés. Pour l'étude de la réactivité des aziridines étudiées, une analyse de charges nettes a été effectuée en utilisant les populations de **Mulliken**, les populations **MK** et **NPA**. Cependant une analyse des indices globaux de la réactivité issue de la **DFT** tels que la dureté globale, le potentiel chimique et la nucléophilie globale a été établie. Entre autre, un calcul des indices de la

Chapitre 1. Généralités

réactivité locale issue de la DFT tels que les indices de Fukui (f_k^-) et les indices de l'électrophilicité locale (ω_k^-) a été établi.

Afin d'étudier l'effet du solvant sur l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5 (deuxième réaction étudiée) on a effectué un calcul DFT avec la fonctionnelle B3LYP en utilisant l'acide sulfurique comme solvant. On a utilisé la cavité (IEFPCM) [64]. La constante diélectrique 110 [65]. Les valeurs de la fonction de partition vibrationnelle calculées en prenant le niveau dont l'énergie est nulle comme le premier niveau vibrationnelle sont utilisées pour le calcul des populations relatives des conformères.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

2.1. Introduction

Dans ce chapitre, on présente une étude conformationnelle des réactifs utilisés dans les deux réactions cités dans le premier chapitre: L'effet des argiles activées à l'acide des N-acyl-2,2-diméthylaziridines (**Schéma 27**) et l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène (**Schéma 28**) en utilisant différentes méthodes de calcul quantique ainsi qu'une analyse de leurs réactivités chimiques globales et locales en se basant sur les indices de la réactivité issue de la DFT. Les réactifs qui font l'objet de cette étude sont le N-propanoyl-2,2-diméthylaziridine **1a**, le N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1b**, le N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1c** et le N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**.

2.2. Etude structurale et analyse conformationnelle

L'objectif de ces études conformationnelles est de détecter l'existence d'une barrière énergétique élevée dans le processus d'interconversion entre les deux conformères. Dans le cas de faible barrière énergétique dans l'équilibre entre les deux conformères qui donnent deux produits de réaction différents et d'après le principe de Curtin-Hammett [55] le taux de chacun des deux produits dépend seulement de la différence entre leurs énergies d'activation.

On a commencé notre analyse conformationnelle par la variation de quelques paramètres géométriques et cela pour tous les réactifs utilisés dans cette étude afin d'obtenir la conformation la plus stable. Pour mieux exposer nos résultats, on va étudier les réactifs de chaque réaction séparément.

2.2.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c**

Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** représentent les réactifs utilisés dans la réaction représentée par le **schéma 36** (Chapitre1).

La figure 15 présente les structures des réactifs **1a-c**, Pour ces réactifs, le seul paramètre qui agit sur la conformation est la position du groupement acyles par rapport au cycle aziridine pour cela nous avons effectué une étude de la rotation libre de ce radical autour de la liaison C-N.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

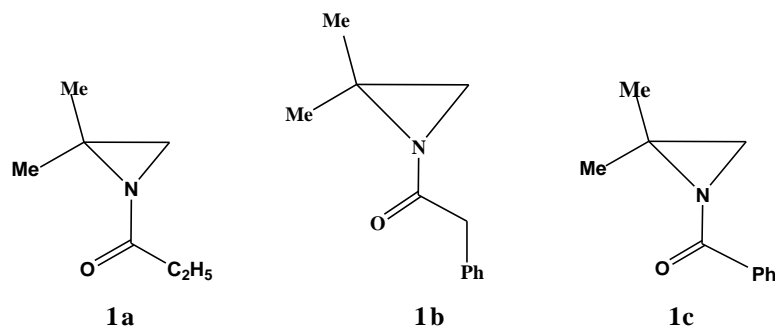


Figure 15. Structures des N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c

Afin d'étudier l'effet stérique du groupement acyles sur la stabilité des trois réactifs 1a-c, on a effectué un scan relaxé de la rotation de ce groupement autour de la liaison C-N avec un pas de 2°. La structure de départ de ce scan est la structure optimale là où le groupement C=O est du même côté que les deux radicaux méthyles.

2.2.1.1. Le N-propanoyl-2,2-diméthylaziridine 1a

La figure ci-après représente le scan relaxé de la rotation du groupement propanoyle autour de la liaison C-N dans le réactif 1a donné par la DFT.

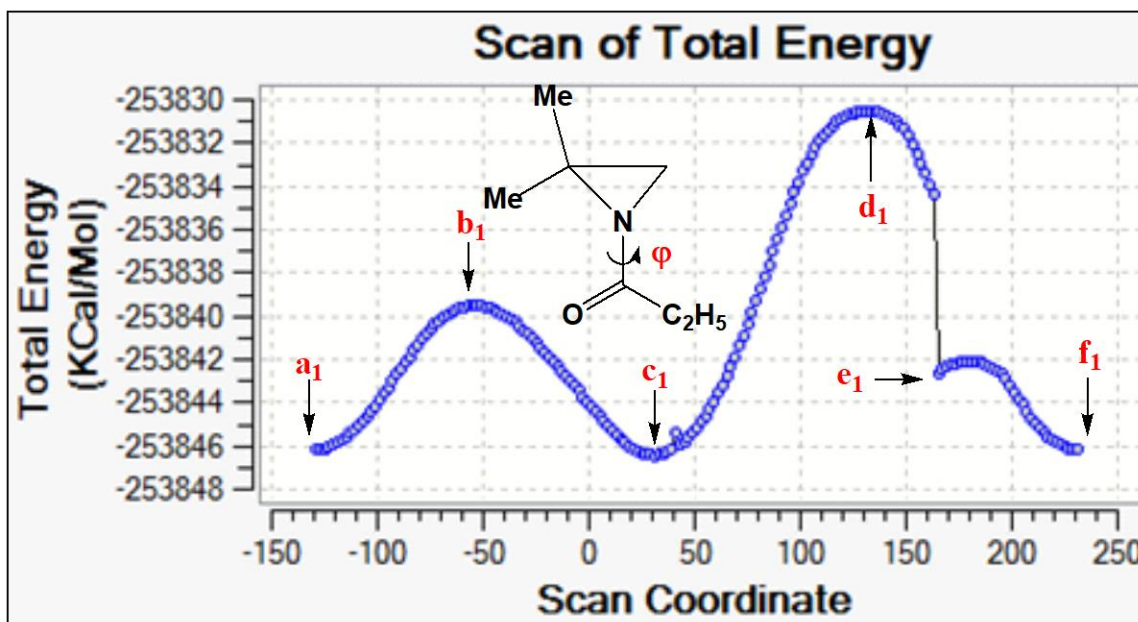


Figure 16. Scan relaxé de la rotation du groupement propanoyle autour de la liaison C-N du réactif 1a donné par la B3LYP/6-31G(d)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

D'après la figure 16, on remarque la présence de deux minimums absolus qui représentent les conformations les plus stables (**a₁** et **c₁**). Cependant, la présence d'un maximum absolue **d₁** représente une conformation moins stable. Cette instabilité est due à l'effet stérique entre les deux doublets électronique de l'oxygène et le doublet électronique de l'azote. La brusque baisse d'énergie dans la conformation **e₁** est due à la planéité du motif aziridine qui facilite l'effet mésomère entre le doublet électronique de l'azote et les deux doublets électroniques de l'oxygène qui sont dans le même plan.

Les énergies relatives des conformations obtenues par rapport à l'énergie de la conformation de départ **a₁** lors de cette rotation relaxée exprimés en Kcal/mol sont regroupées dans le tableau 16.

Tableau 16. Energies des différentes conformations du réactif **1a** engendrées par la rotation du groupement propanoyle (l'énergie de la conformation **a₁** à été prise comme référence) données par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères du 1a	a₁	b₁	c₁	d₁	e₁	f₁
Energie (Kcal/mol)	00.00	6.69	- 0.25	15.66	3.53	00.00

Les résultats présentés dans le tableau 16 révèlent que la différence d'énergie entre les deux conformations les plus stables **a₁** et **c₁** est de 0.25 Kcal/mol. Cependant le passage de la conformation **a₁** à la conformation **c₁** nécessite une barrière énergétique de 6.69 Kcal/mol et cela à température ambiante (l'état de transition ainsi obtenu a été localisé et confirmé par un calcul de fréquences).

Les structures des extremums obtenus lors de ce scan sont présentées ci-dessous.

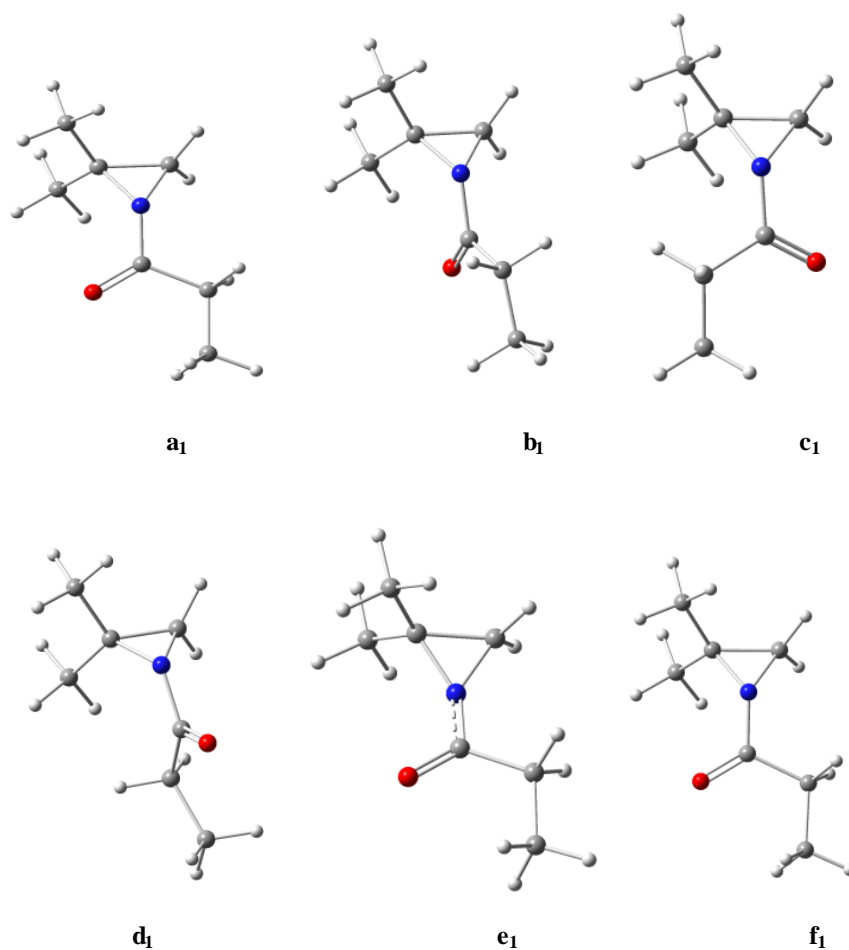


Figure 17. Structures des extrêmes du graphe du scan relaxé de la rotation du groupement éthanoyle autour de la liaison C-N dans le réactif **1a** données par la DFT

On va nommer les structures les plus stables obtenues **a₁** et **c₁**, **1a** et **1a'** pour la suite de notre étude.

2.2.1.1.1. Pourcentage de coexistence des deux conformères **1a** et **1a'**

Les résultats obtenus me poussent à effectuer une étude de coexistence des deux conformations plus stables à température ambiante (selon les conditions expérimentales). Le tableau suivant présente le pourcentage de coexistence et l'analyse énergétique des deux conformères **1a** et **1a'**.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 17. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique des deux conformères du réactif **1a** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_{1a} - E_{1'a}$ (Kcal/mol)	Barrière énergétique (Kcal/mol)
1a	18.45%	0.25	6.69
1'a	81.55%		

Les résultats exposés dans le tableau 17 révèlent que la conformation **1a'** est majoritaire. Cependant la différence d'énergie entre les deux conformères est très faible (0.25 Kcal/mol).

2.2.1.2. Le N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1b**

Pour ce réactif, on a établi un scan relaxé de la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N avec un pas de 2°. La figure suivante représente le graphe du scan relaxé donné par la DFT.

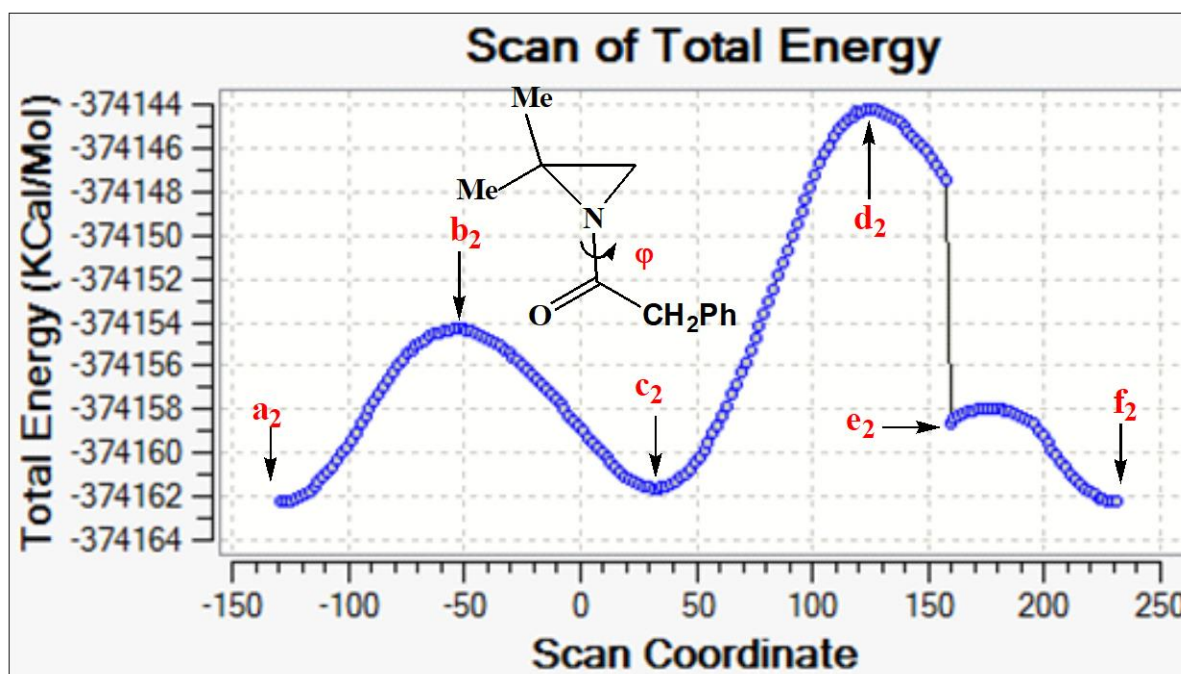


Figure 18. Scan relaxé de la rotation du groupement benzyloyle autour de la liaison C-N du réactif **1b** donné par la B3LYP/6-31g(d)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

D'après les résultats présentés dans la figure 18, on remarque la présence de deux minimums absolus : **a**₂ et **c**₂ qui représentent les conformations les plus stables. En effet, la baisse d'énergie du minimum local **e**₂ est due à la modification de la structure de l'aziridine qui devient plane ~~ce qui favorise l'effet mésomère.~~

Le tableau ci-dessous présente l'énergie relative des extremums obtenus suite à la rotation relaxée déjà citée par rapport à l'énergie de la conformation de départ (**a**₂).

Tableau 18. Energies relatives des extremums engendrés par la rotation du groupement benzyloyle par rapport à l'énergie de la conformation **a**₂ données par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères du 1b	a ₂	b ₂	c ₂	d ₂	e ₂	f ₂
Énergie (Kcal/mol)	00.00	7.92	0.64	18.01	3.66	0.00

L'analyse des résultats présentés dans le tableau 18 indique que la différence d'énergie entre les deux conformations les plus stables **a**₂ et **c**₂ est de 0.64 Kcal/mol. Cependant le passage de la conformation **1b** à la conformation **1b'** nécessite la franchise d'une barrière énergétique de 7.92 Kcal/mol. Les conformations **a**₂ et **c**₂ seront nommés **1b** et **1b'** respectivement pour la suite de mon travail.

La figure ci-dessous représente les structures des extremums obtenus lors de ce scan.

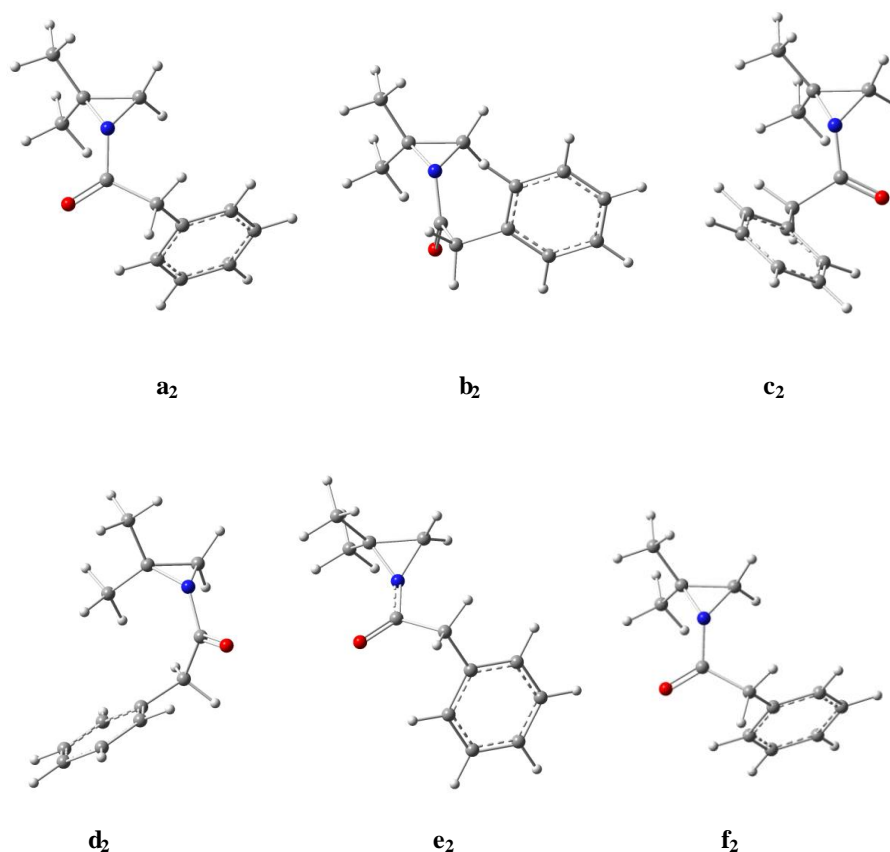


Figure 19. Structures des extremums du graphe du scan relaxé de la rotation du groupement benzoyle autour de la liaison C-N du réactif **1b** données par la **DFT**

On a jugé nécessaire d'étudier le pourcentage de leur coexistence à température ambiante (selon l'expérience).

2.2.1.2.1. Pourcentage de coexistence des deux conformères **1b** et **1b'**

Un calcul de pourcentage de coexistence en utilisant l'équation de Vant'Hoff et une analyse d'énergie ont été effectués.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 19. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_{1b} - E_{1b'}$ (Kcal/mol)	Barrière énergétique (Kcal/mol)
1b	15.43%	- 0.64	7.92
1b'	84.57%		

Les résultats exposés dans le tableau 19 indiquent que les deux conformères sont proches en énergie. Cependant, le passage d'un conformère à un autre nécessite une barrière énergétique de 7.92 Kcal/mol.

2.2.1.3. Le N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine **1c**

La figure suivante représente le scan relaxé de la rotation du groupement benzyle autour de la liaison C-N dans le réactif **1c** avec un pas de 2°.

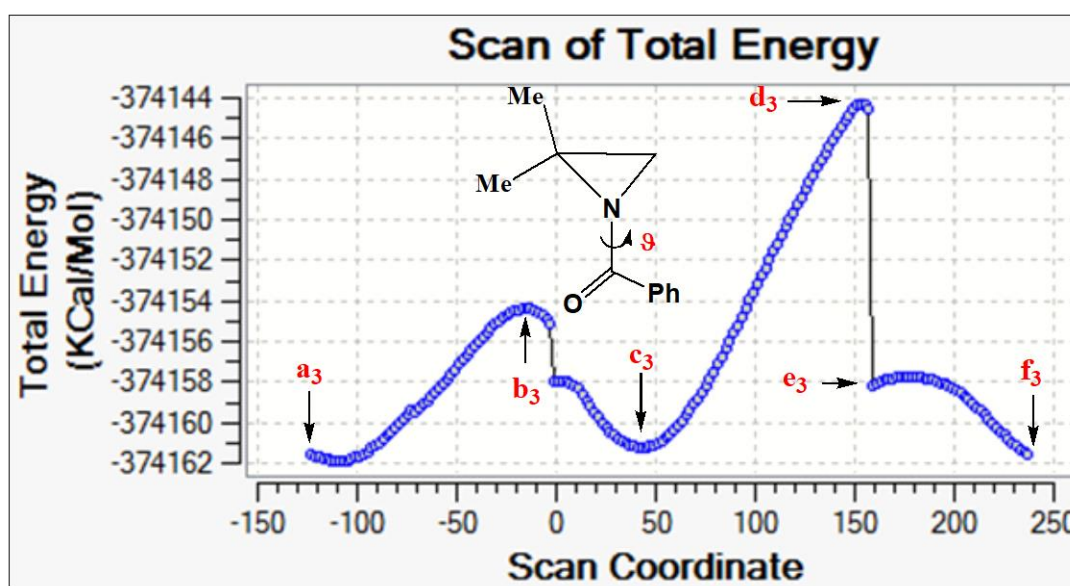


Figure 20. Scan relaxé de la rotation du groupement benzyle autour de la liaison C-N du réactif **1c** donné par la B3LYP/6-31G(d)

Le scan de la rotation relaxée autour de la liaison C-N engendré par la méthode B3LYP/6-31G(d) prévoit la présence de deux conformations plus stables **a₃** et **c₃**. Cependant on remarque la présence d'un maximum local **b₃** et un maximum absolu **d₃**. La baisse brusque dans la conformation **e₃** est due à la planéité de la structure d'aziridine qui favorise l'effet

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

mésomère entre le doublet électronique de l'azote, les deux doublets électroniques de l'oxygène et le cycle aromatique.

Tableau 20. Energies des extremums du réactif **1c** engendrées par la rotation du groupement benzoyle (l'énergie de la conformation **a₃** a été prise comme référence) données par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères du 1c	a₃	b₃	c₃	d₃	e₃	f₃
Énergie (Kcal/mol)	00.00	6.68	- 2.35	18.31	3.41	00.00

D'après les résultats exposés dans le tableau 20, la différence d'énergie entre les deux conformations les plus stables est de 2.35 Kcal/mol. Entre autres la barrière énergétique du passage de la conformation **a₃** à la conformation **c₃** nécessite une barrière énergétique de 6.68 Kcal/mol. La figure ci-après représente les structures des extremums obtenues lors du scan relaxé de la rotation du groupement benzoyle autour de la liaison C-N.

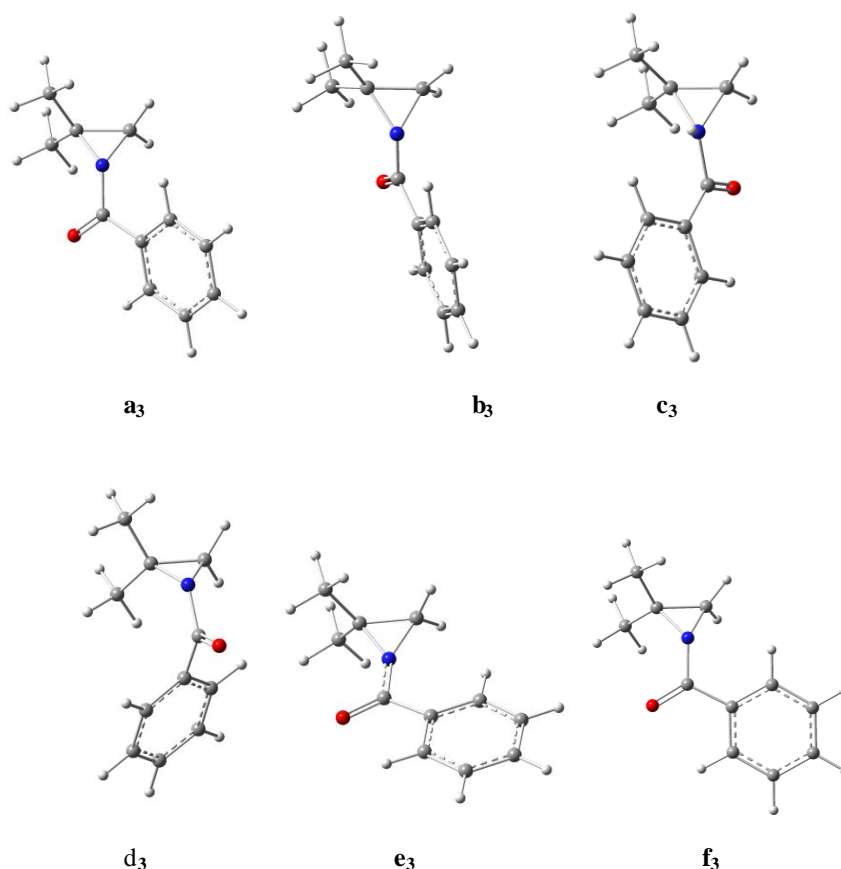


Figure 21. Structures des différentes conformations du réactif **1c** engendrées par la rotation du groupement benzoyle autour de la liaison C-N

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Nous avons nommé les deux conformations les plus stables obtenues **a**₁ et **c**₁, **1c** et **1c'** respectivement.

2.2.1.3.1. pourcentage de coexistence des deux conformères **1c** et **1c'**

Tableau 21. Différence d'énergie et barrière énergétique en Kcal/mol entre les conformations **1c** et **1c'** données par la B3LYP/6-31G(d)

Conformères	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_{1c} - E_{1c'}$ (Kcal/mol)	Barrière énergétique (Kcal/mol)
1c	7.81%	1.09	6.68
1c'	92.19		

Les résultats exposés dans le tableau 21 indiquent que les conformations **1c** et **1c'** sont proches en énergie et la barrière énergétique du passage d'une conformation à une autre est de 6.68 Kcal/mol. Alors que le conformère **1c'** est majoritaire.

2.2.1.4. Conclusion

Le scan relaxé de la rotation du groupement carbonyle autour de la liaison C-N des trois réactifs **1a-c** possèdent la même allure, on remarque une brusque baisse d'énergie dans les conformations **e**_n, cela est dû à la modification de la structure de l'aziridine qui devient plane et stimule l'effet mésomère entre les doublets électroniques.

Les résultats obtenus révèlent la présence d'un conformère pour chaque réactif. Ces conformères ont été nommés **1'a**, **1'b** et **1'c** respectivement. Entre autre, l'analyse de la coexistence des conformères en utilisant la relation de Vant'Hoff indique que les conformères **1'a-c** sont majoritaires. Pour la suite de notre étude on va prendre en considération les réactifs **1a-c** ainsi que leurs conformères **1'a-c**. Leurs structures sont représentées par la figure 22.

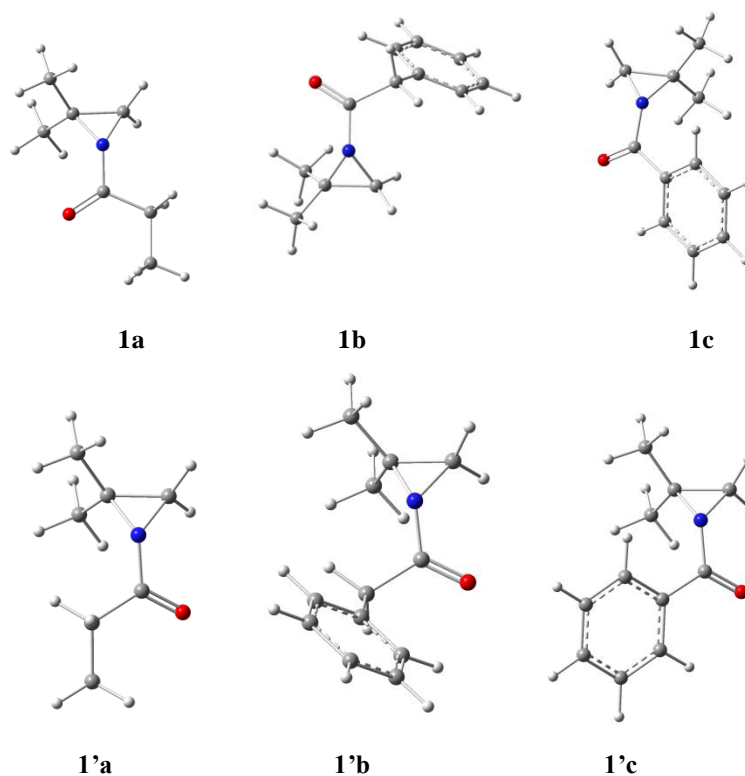


Figure 22. Structures optimales des trois réactifs **1a-c** et leurs conformères **1'a-c** données par la DFT

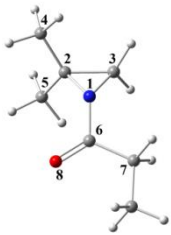
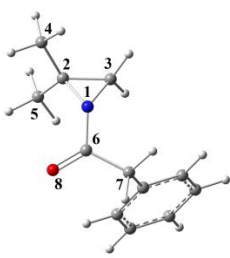
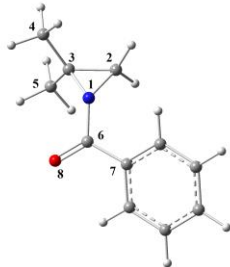
Les paramètres géométriques des réactifs **1a-c** ainsi que ceux de leurs conformères **1'a-c** correspondants sont présentés dans les tableaux suivants.

2.2.1.5 Paramètres géométriques des structures optimisées des N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** et leurs conformères

Afin de voir l'effet du radical et de la position du groupement carbonyle sur la structure du motif aziridine. Une analyse des paramètres géométriques a été effectuée. Les tableaux 22 et 23 présentent les paramètres géométriques des réactifs **1a-c** et leurs conformères **1'a-c**.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 22. Structures et paramètres géométriques des réactifs **1a-c** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres Géométriques			
	1a	1b	1c
1-2	1.456	1.456	1.458
1-3	1.453	1.453	1.456
2-3	1.513	1.513	1.508
1-6	1.392	1.385	1.393
6-8	1.220	1.222	1.224
6-7	1.526	1.530	1.500
<213	62.65	62.69	62.34
<123	58.57	58.57	58.77
<132	58.77	58.74	58.89
<167	114.61	115.25	116.15
<168	121.92	122.44	121.78

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Les résultats obtenus présentés dans le tableau 22 révèlent que le radical lié au groupement carbonyle n'a pas d'effets sur la structure du motif aziridine. Cependant l'effet mésomère entre le radical phényle du réactif **1c** et le groupement carbonyle diminue la longueur de la liaison **6-7** de 0.03Å. Entre autres l'effet stérique du groupement phényle dans les deux réactifs **1b** et **1c** amplifie l'angle <**167** de 0.64° et 1.54° respectivement par rapport au réactif **1a**.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 23. Structures et paramètres géométriques des réactifs **1'a-c** donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres Géométriques			
	1'a	1'b	1'c
1-2	1.456	1.456	1.458
1-3	1.453	1.453	1.456
2-3	1.513	1.513	1.508
1-6	1.392	1.385	1.393
6-8	1.220	1.222	1.224
6-7	1.526	1.530	1.500
< C213	62.65	62.69	62.34
<123	58.57	58.57	58.77
<132	58.77	58.74	58.89
<167	114.61	115.25	116.15
<168	121.92	122.44	121.78

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Les résultats obtenus revelent que la position du groupement carboyle n'a aucun effet sur la structure du cycle aziridine.

On va passer maintenant à l'étude conformationnelle du réactif **5** (réactif de la deuxième réaction étudiée)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

2.2.2. Le N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

L'analyse de la structure du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène, réactif **5** (figure 23) indique la présence d'un bicyclic formé d'un cyclooctène et d'un motif aziridine. Par conséquent, quatre configurations sont envisageable : *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-cis* et *trans-trans* par rapport à la double liaison et aux deux hydrogènes du motif aziridine. Cependant le réactif utilisé est le *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène. On va donc s'intéressé à la configuration *cis* du cyclooctène et *cis* du motif aziridine.

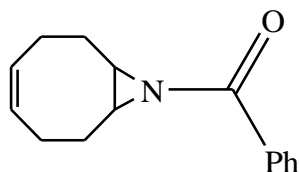


Figure 23. Structure du *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Le réactif **5** peut être divisé en trois fragments : le *cis*-cyclooctène, le cycle aziridinique et le groupement benzoyle. Les conformations de ce composé peuvent être constituées à partir de celles des trois fragments. Les conformations du groupement benzoyle dépendent seulement de la rotation autour de la liaison azote-carbonyle. La stabilité de ces conformations dépend des interactions entre le phényle et les deux carbones du cycle aziridine ainsi qu'entre le doublet électronique de l'azote et les deux doublets électroniques de l'oxygène du groupement carbonyle. La présence des conformations du benzoyle n'affecte pas les conformations du cycle aziridine qui proviennent seulement de l'inversion de l'azote. Cette inversion donne deux conformations, l'une avec le benzoyle du côté des deux atomes d'hydrogènes alors que dans le deuxième, il se situe du côté du cyclooctène. Ainsi, les phénomènes conformationnelles du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** proviennent des conformations du cyclooctène. Cependant le fait que ce dernier partage avec le cycle aziridinique une liaison ceci limitera l'espace conformationnelle. On va commencer par l'étude conformationnelle du *cis*-cyclooctène.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

2.2.2.1. Structures du cis-cyclooctène

Dans une récente étude, Neuenschwander et al [66] ont montrés que le *cis*-cyclooctène possède un espace de seize conformations. À cause de la double liaison, quatre atomes au minimum appartiennent au même plan. C'est le cas des conformations A_1 , A_2 , A_1^* , A_2^* , C_1 , C_2 , C_1^* et C_2^* . Les conformations A_1 , A_2 , A_1^* , A_2^* possèdent la même énergie. De même que pour les conformations C_1 , C_2 , C_1^* et C_2^* . Les conformations A_2 et C_2 sont obtenu par inversion du cycle. Les conformations A_1^* , A_2^* , D_1^* et D_2^* , sont des énantiomères des conformations A_1 , A_2 , D_1 et D_2 respectivement. La différence entre les conformations **A** et **C** réside dans les angles dièdres entre les carbones en dehors du plan de la double liaison. Entre autres, le nombre maximale des carbones dans le même plan est cinq, c'est le cas des conformations de type **B** et **D**. toutes les conformations de type **B** ont la même énergie, de même pour les conformations de type **D** et sont obtenus soit par inversion du cycle, soit par racémisation. On note aussi que la différence entre les deux types est les angles dièdres des atomes de carbones en dehors du plan. Le cycle aziridine est formé par l'azote et deux atomes de carbones qui se trouvent en dehors du plan. La présence du cycle aziridinique limite le mouvement de la rotation des atomes de carbone situés en dehors du plan. Le passage d'une conformation à une autre nécessite la franchise d'une barrière énergétique telle que la montre l'IRC représenté par la figure (24) publiée par Neuenschwander et al. [66]

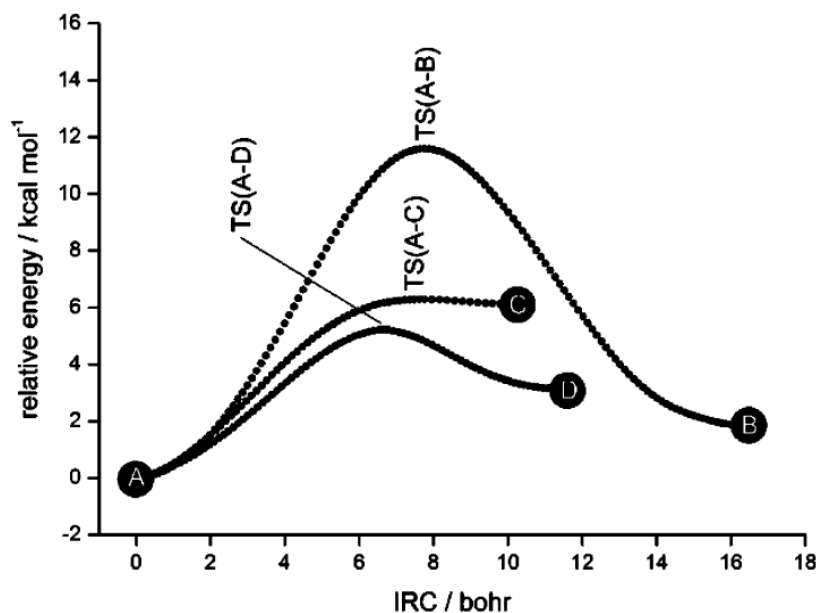


Figure 24. PES du passage du conformère A du cis-cyclooctène aux autres conformères B, C et D [66]

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Les structures des conformations optimales des conformères du *cis*-cyclooctène sont représentées dans la figure 25.

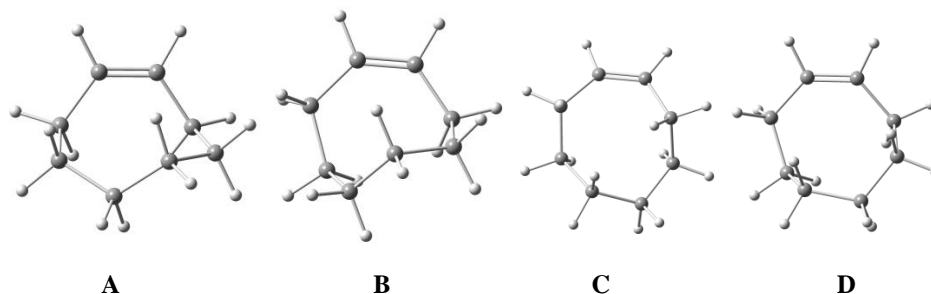


Figure 25. Structures des conformères du *cis*-cyclooctène données par la UB3LYP/6-311++G(df,pd) // UB3LYP/6-31G(d,p) [66]

Nous avons choisie de baser notre recherche conformationnelle sur les conformations les plus stables du *cis*-cyclooctène [66] en faisant une constructions de conformation du *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** par étapes.

2.2.2.2. Structures du *cis-cis*-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Dans la première étape on a cherché les conformations du *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène (sans benzoyle) en greffant l'atome d'azote aux atomes de carbones 1 et 8 des conformations **A**, **B**, **C** et **D** du *cis*-cyclooctène présentées par la figure (25) et en faisant des optimisations des structures ainsi obtenues.

Comme prévue la présence du cycle aziridine réduit l'espace conformationnelle. On obtient une seule conformation avec quatre atomes de carbones dans le plan (conformation **E**) et une seule avec cinq atomes de carbones coplanaires (conformation **F**). On note que la greffe du motif aziridine dans les conformations **A** et **C** du *cis*-cyclooctène donne un seule composé qui est le **E** alors que la greffe du cycle aziridine sur les deux autres conformères **B** et **D** donnent la conformation **F**.

Afin de localiser la barrière énergétique de la conversion entre les deux conformation **E** et **F** du *cis-cis*-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène, une localisation de l'état de transition de cette interconversion a été localisés et confirmés par un calcul de fréquences. La figure 26 présente l'énergie relative de cette interconversion.

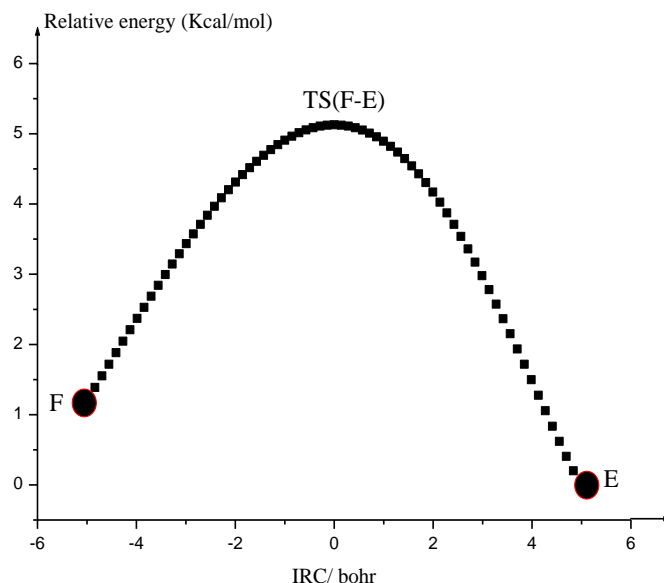


Figure 26. Courbe PES du passage du conformère **E** au conformère **F** donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)

L'interconversion du conformère **E** au conformère **F** passe par un état de transition qui a été localisé et confirmé par la présence d'une fréquence imaginaire dans la matrice Hessienne.

La figure ci-dessous présente les structures des deux conformères **E** et **F** et l'état de transition de leur interconversion ainsi que la valeur de l'angle dièdre $\angle 6372$ qui permet le passage de la conformation **E** à la conformation **F** (méthode utilisée pour le passage d'une conformation à une autre du *cis*-cyclooctène [57]).

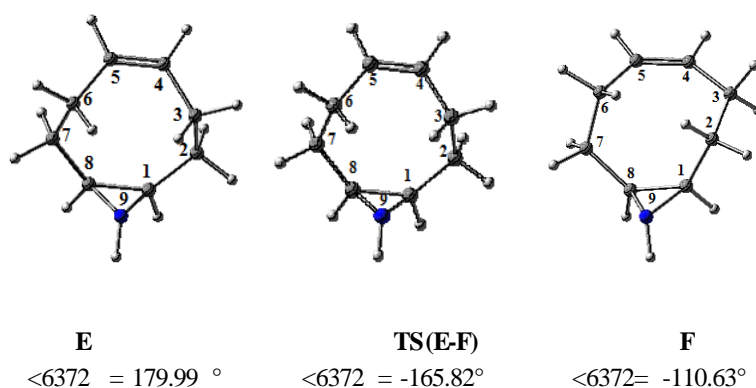


Figure 27. Les structures optimales et les valeurs de l'angle dièdre $\angle 6372$ des deux conformères **E** et **F** ainsi que l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Les résultats obtenus révèlent que la différence entre les structures des conformères **E** et **F** réside dans les angles internes du fragment *cis*-cyclooctène. On note que la conformation n'a

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

pas d'effets sur la structure du motif aziridine. On conclut donc que le seul responsable de la différence entre les deux conformations est le fragment cyclooctène suite à sa flexibilité.

2.2.2.3. Pourcentage de coexistence des conformères E et F

On a jugé nécessaire d'effectuer une étude de coexistence ainsi qu'une analyse d'énergie des deux conformations **E** et **F** du *cis-cis*-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**, afin de localiser le conformère majoritaire. Les calculs ont été effectués à température ambiante selon les conditions de la réaction.

Tableau 24. Pourcentages de coexistence et analyse énergétique en Kcal/mol des deux conformères **E** et **F**

Méthodes	Composés	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_E - E_F$	Barrière énergétique
B3LYP/6-31G(d,p)	E	48%	- 0.23	7.99
	F	52%		
B3LYP/6-311G (df,pd) // B3LYP/6-31G(d,p)	E	45%	- 0.18	7.73
	F	55%		
MP2/6-311G (df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	E	52%	- 0.34	7.92
	F	48%		

Les résultats présentés dans le tableau 24 indiquent que la barrière énergétique du passage d'un conformère à un autre est de 8 Kcal/mol et cela pour les trois niveaux de calculs. Entre autres, la différence énergétique entre les deux conformères est faible (moins de 0.4 Kcal/mol). On conclut donc que les deux conformations coexistent et on va donc prendre en considération les deux conformations pour la suite de mon travail.

On va donc passer à l'étude de l'interconversion de l'atome d'hydrogène pour les deux conformères **E** et **F** afin de détecter l'invertomère le plus stable.

2.2.2.4. Étude de l'interconversion de l'azote du *cis-cis*-9-azabicyclo [6.1.0] non-4-ène

Il est bien connu que la barrière énergétique de l'inversion de l'azote est plus importante dans les aziridines comparés aux amines correspondantes à cause des gênes stériques dues à la structure cyclique. Il est intéressant de noter que la barrière énergétique de l'aziridine simple est de 4.51 Kcal/mol. Une étude de l'inversion de l'azote dans les deux entités **E** et **F** a été

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

établie. Dans les conformations **E** et **F**, l'hydrogène lié à l'azote est du côté opposé du cyclooctène. Alors que dans leurs invertomères correspondants, l'hydrogène est du même côté que le cyclooctène ce qui engendre des interactions déstabilisantes. Les figures 28 et 30 présentent les variations de l'énergie relative du PES obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d,p) de l'inversion de l'azote dans les deux conformations **E** et **F**. Les résultats obtenus révèlent que les structures les plus stables sont celles où l'hydrogène est en position opposée au fragment *cis*-cyclooctène.

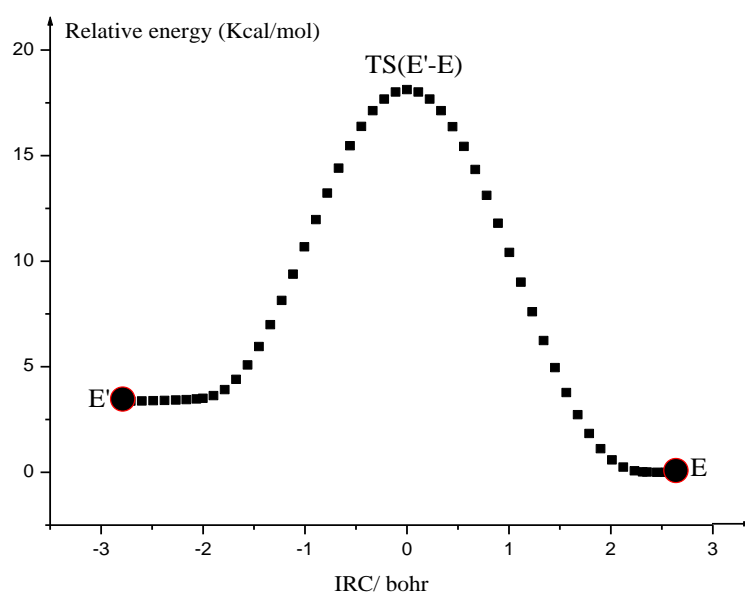


Figure 28. Courbe IRC de l'inversion de l'azote dans le conformère **E** donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)

La figure 29 représente les structures des deux invertomères **E** et **E'** ainsi que la structure de l'état de transition de leur interconversion avec les valeurs de l'angle dièdre $\langle \text{HC}_1\text{C}_8\text{H} \rangle$.

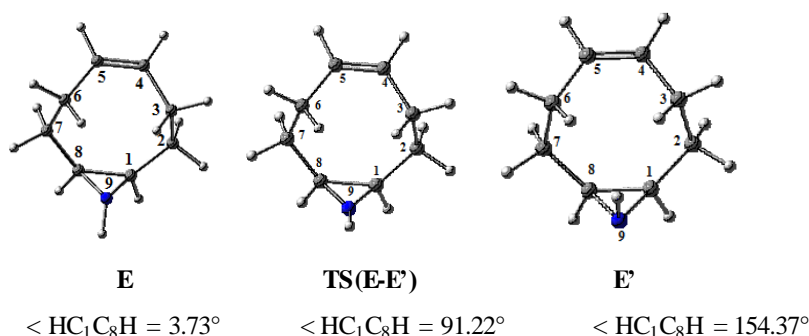


Figure 29. Numérotation des atomes et valeurs de l'angle dièdre $\langle \text{HC}_1\text{C}_8\text{H} \rangle$ des structures optimales des conformères **E** et **E'** et l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Le passage de l'invertomère **E** à l'invertomère **E'** nécessite une énergie de 14.68 Kcal/mol selon la B3LYP/6-31G(d,p). alors que la B3LYP/6-311G(df,pd)//6-31G(d,p) et la MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) proposent une barrière énergétique de 17.72 Kcal/mol et 20.93 Kcal/mol respectivement. On note que cette barrière énergétique est importante et le conformère **E'** est moins stable comparé au conformère **E**. on va donc s'intéressé au conformère **E** pour la suite de mon travail.

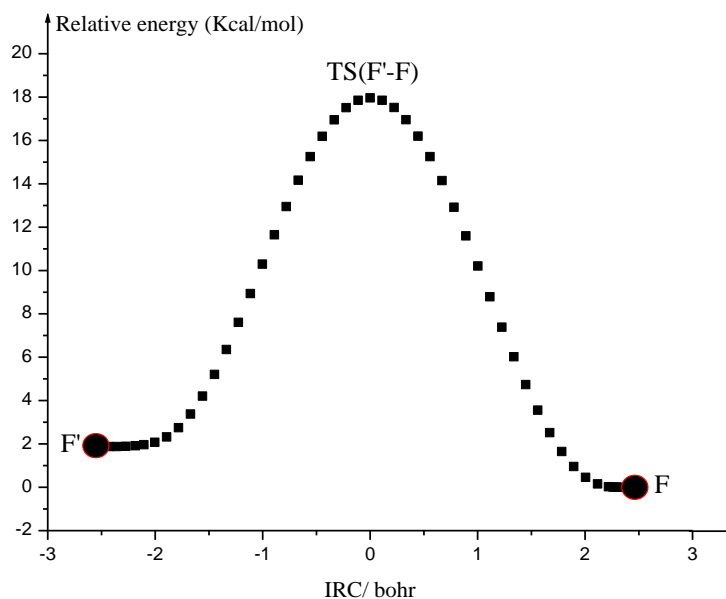


Figure 30. Courbe IRC de l'inversion de l'azote dans le conformère **F** donnée par la B3LYP/6-31G(d,p)

Les résultats obtenus indiquent que le passage de la conformation **F** à la conformation **F'** nécessite une énergie de 17.94, 17.60 et 20.78 Kcal/mol selon la B3LYP/6-31G(d,p), B3LYP/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) et la MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) respectivement. Cependant des interactions déstabilisatrices influent sur l'instabilité de l'invertomère **F'** suite au rapprochement de l'atome d'hydrogène et le fragment *cis*-cyclooctène. Les résultats obtenus indiquent que la stabilité de l'invertomère **F** comparé à l'invertomère **F'**.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

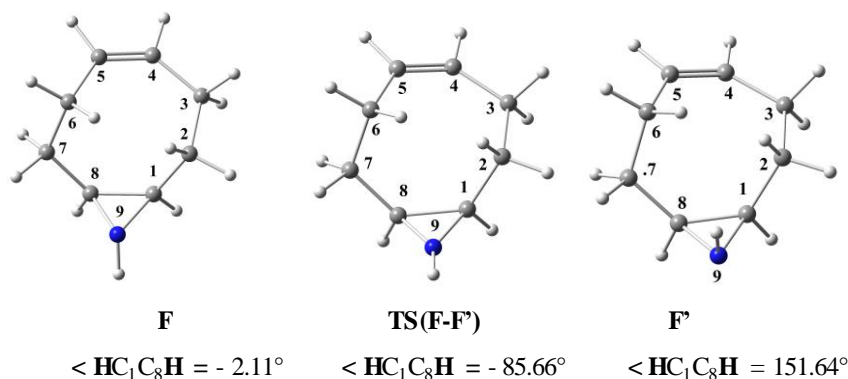


Figure 31. Structures des deux invertomères **F**, **F^{*}** et de l'état de transition de leur interconversion données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Vu les résultats obtenus, on va prendre en considération les deux conformations **E** et **F** pour finaliser la structure du réactif **5**.

2.2.2.3. Structures du *cis-cis*-N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Comme troisième étape, on a greffé le groupement benzoyle sur l'atome d'azote du motif aziridine des deux conformères plus stables **E** et **F** afin d'obtenir la structure du composé **5**. Après optimisation de géométrie, on a obtenu deux conformations stables qu'on nomme **5E** et **5F**.

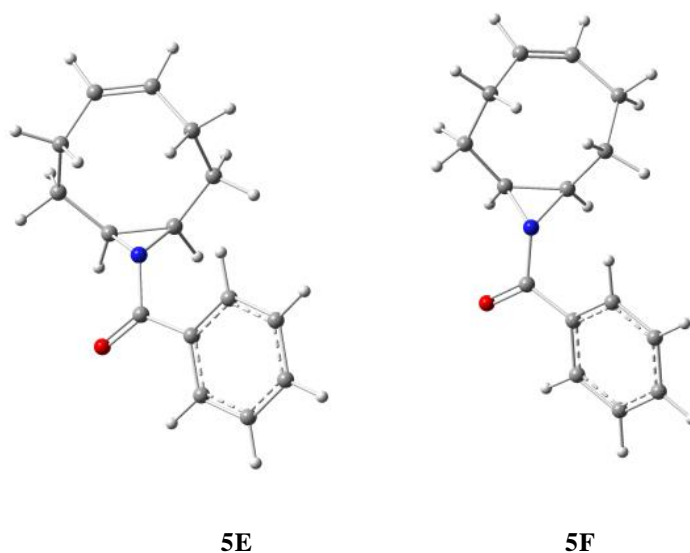


Figure 32. Structures des conformations du *cis-cis*-N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Afin de localiser le conformère majoritaire, une analyse de coexistence des deux conformations du réactif **5** a été effectuée en utilisant la relation de Vant-Hoff avec plusieurs niveaux de calcul.

2.2.2.3. Pourcentage de coexistence des deux conformères **5E** et **5F**

Tableau 25. Différence d'énergies entre les deux conformations **5E** et **5F** et barrière énergétique de leur conversion en Kcal/mol

Méthodes	Composés	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_{5E} - E_{5F}$	Barrière énergétique
B3LYP/6-31G(d,p)	5E	42%	- 0.22	8.09
	5F	58%		
B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	5E	41%	- 0.88	7.74
	5F	59%		
MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5E	75%	- 0.18	7.90
	5F	25%		

Les résultats présentés dans le tableau 25 indiquent que la différence d'énergie entre les deux conformations **5E** et **5F** du réactif **5** est faible (moins de 0.90 Kcal/mol) et cela pour les trois méthodes de calcul. Concernant la barrière énergétique, la B3LYP/6-31G(d,p), la B3LYP/6-311G(df,pd)//6-31G(d,p) et la MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) suggèrent une valeur de 8.09 Kcal/mol, 7.74 Kcal/mol et 7.90 Kcal/mol respectivement. On note que la méthode MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) révèle que le conformère **5E** est majoritaire avec un pourcentage de 75%.

2.2.2.4. Rotation du groupement benzoyle

On va passer maintenant à une rotation du groupement benzoyle autour de la liaison C-N dans les deux conformères **5E** et **5F** afin de localiser la structure la plus stable. Pour cela un scan relaxé été établi avec un pas de 2° en utilisant la **DFT**.

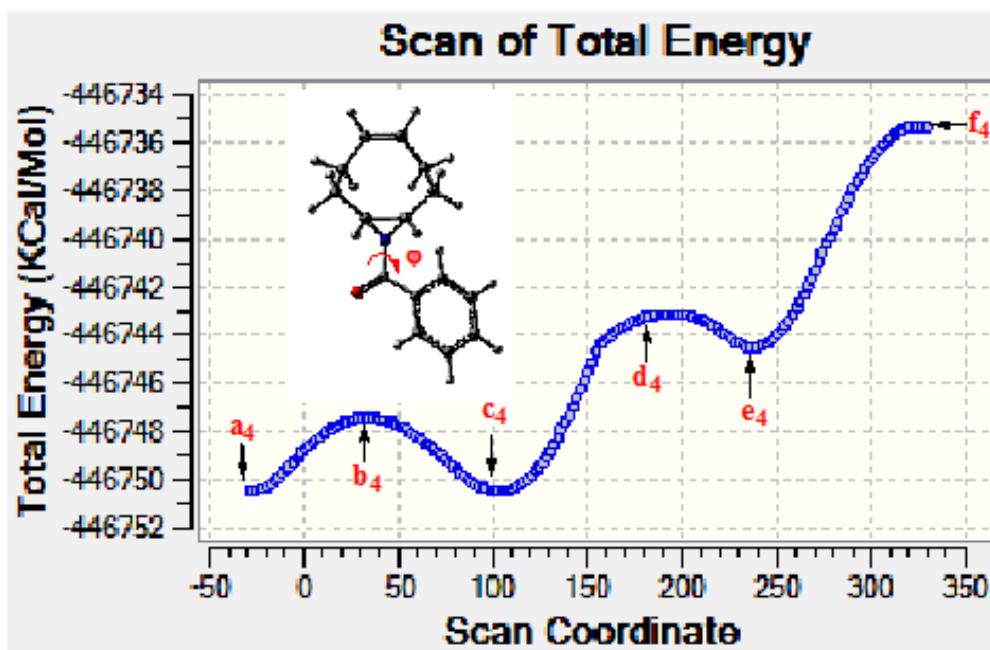


Figure 33. Scan relaxé de la rotation du groupement autour de la liaison C-N du conformère 5E donné par la DFT

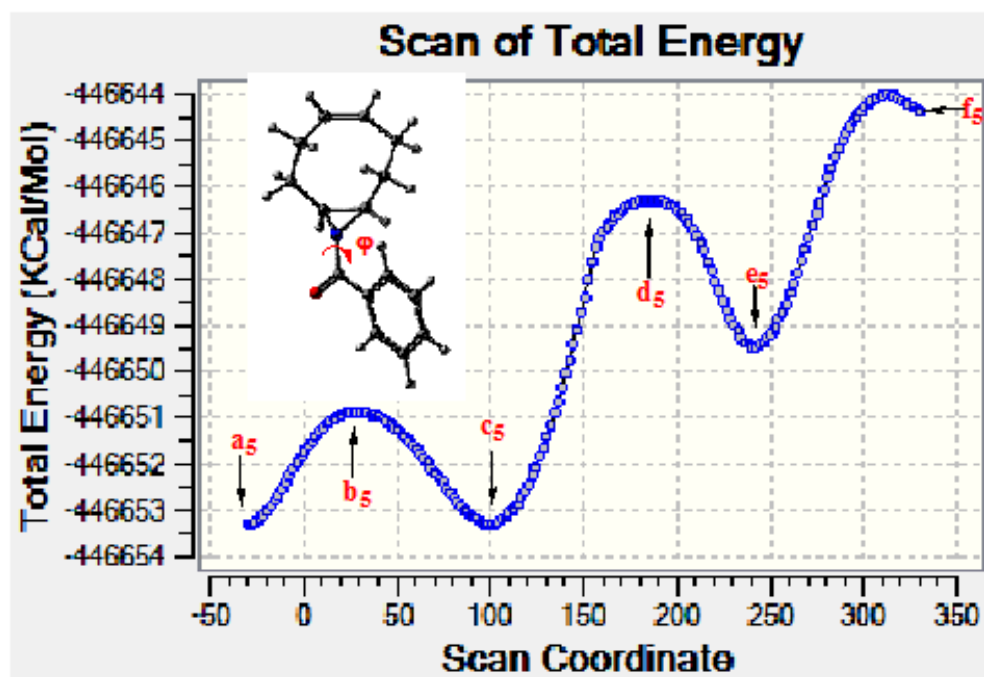


Figure 34. Scan relaxé de la rotation du groupement autour de la liaison C-N du conformère 5F donné par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Les graphes présentant le scan relaxé autour de la liaison C-N des deux conformères **5E** et **5F** possèdent la même allure. Cependant, les maximums locaux et absolus possédant une énergie plus importante pour le conformère **5F** comparé au conformère **5E**.

L'analyse des deux graphes révèle que les conformations les plus stables sont mentionnées par (a_4 , c_4) et (a_5 , c_5) pour le conformère **5E** et **5F** respectivement. Ces deux conformations sont séparées par un maximum local b_4 ou b_5 . On note que le maximum local possède une énergie plus importante dans le conformère **5F** comparé au conformère **5E**. Au-delà de la conformation c_n , les conformères obtenus sont peu stables suite à la déformation de la structure pyramidale de l'azote et celle du fragment cyclooctène. Ces déformations sont dues à la rotation relaxée du groupement benzoyle.

Le tableau suivant présente les énergies des différents extremums par rapport à l'énergie de la conformation de départ « a_n »

Tableau 26. Énergies des extremums du scan du groupement benzoyle autour de la liaison C-N des deux conformères du réactif **5** données par la DFT (l'énergie de la conformation a_n est prise comme référence)

Conformations	a_n	b_n	c_n	d_n	e_n	f_n
5E	00.00	3.04	0.003	7.36	5.96	15.07
5F	00.00	2.42	-0.01	.00	3.87	8.97

D'après les résultats présentés dans le tableau 26, la barrière énergétique du passage de la conformation « a_n » à la conformation « c_n » est faible. Elle est de 3.04 Kcal/mol pour le conformère **5E** et de 2.42 Kcal/mol pour l'autre conformère. Il est intéressant de noter que la structure (f_n) obtenue après une rotation de 360° n'est plus la structure de départ (a_n), cette structure est moins stable de 15.07 Kcal/mol et 8.97 Kcal/mol pour les conformations **5E** et **5F** respectivement. Cela est dû à la modification de la structure pyramidale de l'atome d'azote et celle du cyclooctène au cours de cette rotation. Les figures 35 et 36 représentent les structures des extremums du scan pour les deux conformères **5E** et **5F** respectivement.

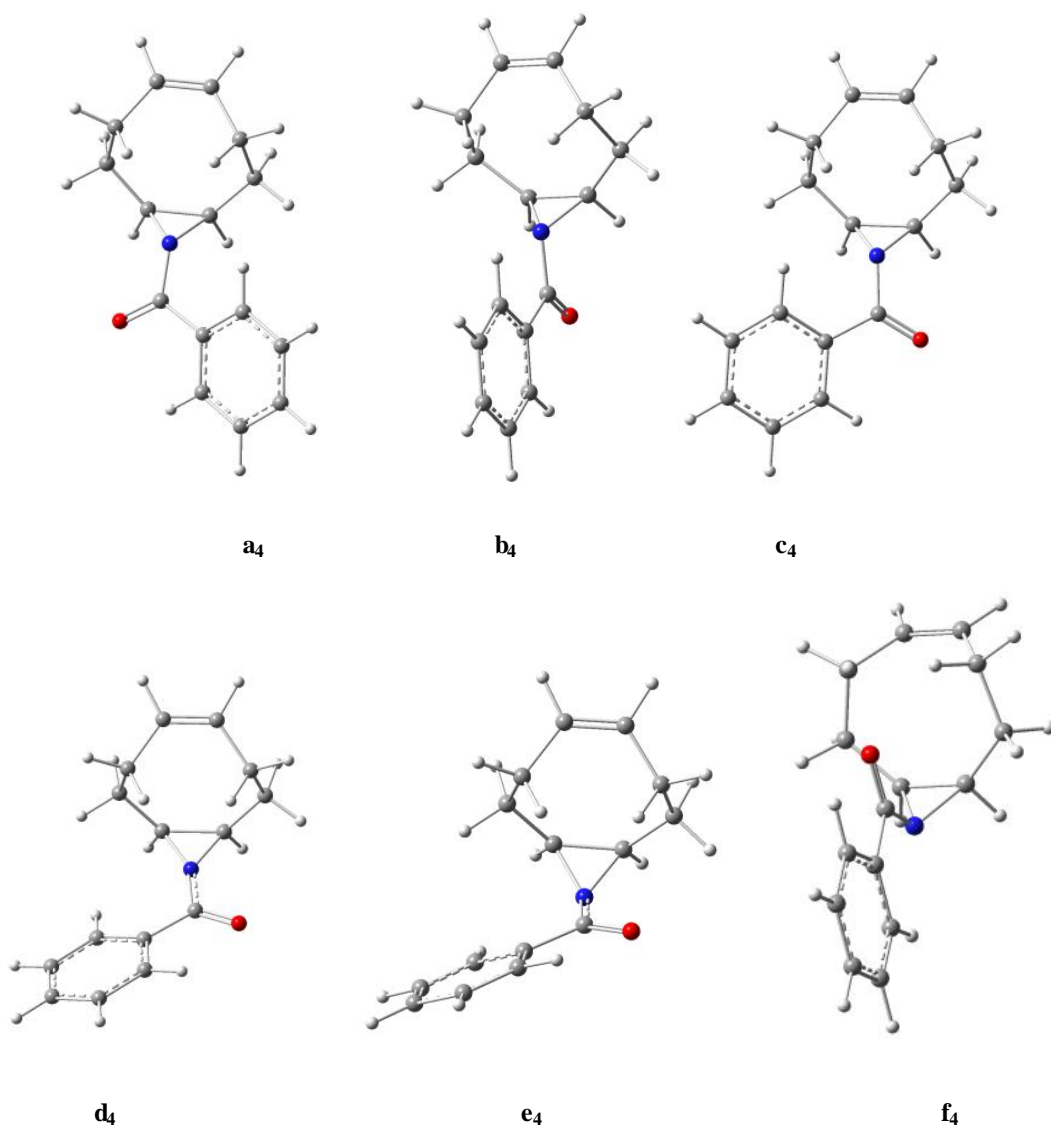


Figure 35. Structures des points extrêmes du scan relaxé autour de la liaison C-N du conformère **5E** du réactif **5** données par la DFT

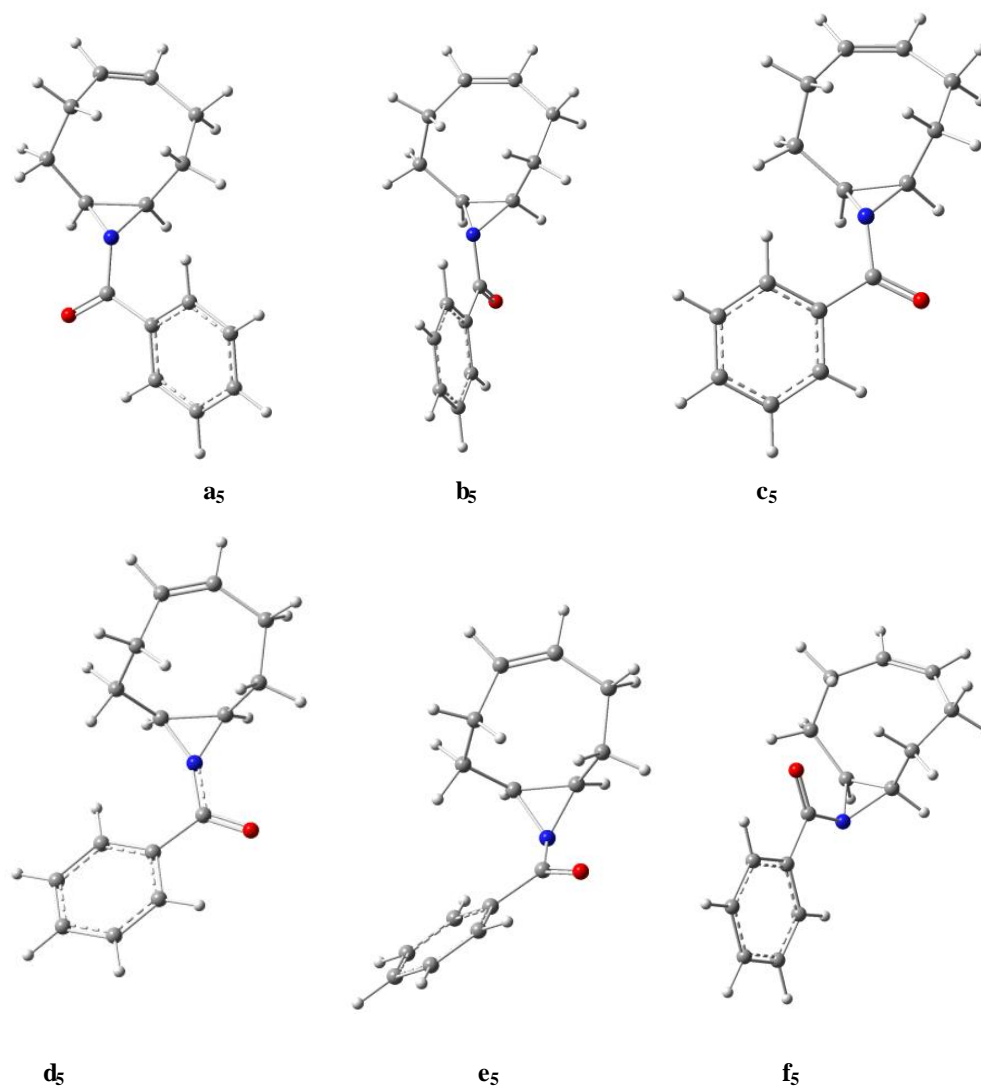


Figure 36. Structures des points extrêmes du scan relaxé autour de la liaison C-N du conformère 5F données par la DFT

2.2.2.5. Pourcentage de coexistence des conformères 5E et 5F du N-benzoyl-9 azabicyclo [6.1.0] non-4-ène 5

Les tableaux 27 et 28 présentent la barrière énergétique du passage d'un conformère à un autre ainsi que les pourcentages de leur coexistence.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 27. Energies et proportion de coexistence des deux conformères **5E** et **5'E**

Méthodes	Composés	proportion de coexistence	$\Delta E = E_{5E} - E_{5'E}$ (Kcal/mol)	Barrière énergétique (Kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	5E	56.35%	-0.20	2.69
	5'E	43,65%		
B3LYP/6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5E	63.25%	0,01	3.26
	5'E	36,75%		
MP2/6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5E	79.83%	0.10	1.87
	5'E	20,17%		

Tableau 28. Energies et proportion de coexistence des deux conformères **5F** et **5'F**

Méthodes	Composés	proportion de coexistence	$\Delta E = E_{5F} - E_{5'F}$ (Kcal/mol)	Barrière énergétique (Kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	5F	58.96%	- 0,02	2.42
	5'F	41.04%		
B3LYP/6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5F	64.57%	- 0,02	2.89
	5'F	35,43%		
MP2/6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5F	81.42%	- 0.00	3.02
	5'F	18,58%		

Les résultats exposés dans les tableaux 27 et 28 indiquent que la différence d'énergie entre les deux conformères **5E** et **5'E** ainsi que **5F** et **5'F** est très faible. Étant donné que la structure des deux conformères **5E** et **5F** est symétrique par rapport au groupement benzoyle, ceci dit que la structure du composé **5E** et **5'E** est identique. De même que pour les deux conformères **5F** et **5'F**, on va donc prendre en considération le conformère **5E** et **5F** pour la suite de l'étude du mécanisme réactionnel.

2.2.2.5. Conclusion

On a commencé notre étude structurale du réactif **5** par la greffe du motif aziridine sur les quatre conformations **A**, **B**, **C** et **D** du cyclooctène. Cette greffe a réduit le nombre de conformations à deux : **E** et **F** avec un pourcentage de coexistence équivalent. La dernière étape était la substitution de l'atome d'hydrogène lié à l'azote dans les deux conformations **E** et **F** par un groupement benzoyle afin d'obtenir la structure du réactif **5**. Deux conformations

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

sont alors obtenues **5E** et **5F**. Après optimisation de géométrie des deux conformères, une rotation du groupement benzoyle autour de la liaison C-N a été effectuée afin de localiser la structure la plus stable. Les résultats obtenus révèlent que les structures optimisées des deux conformères **5E** et **5F** sont soit les structures « **a_n** » ou bien les structures « **c_n** » (voir les figures 33 et 34). On a choisi de prendre comme structure de départ pour notre étude mécanistique les deux conformères **5E** et **5F**.

2.2.2.6. Paramètres géométriques des structures optimisée des conformères du *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Le tableau 29 présente leurs paramètres géométriques des conformères du réactif **5**.

Tableau 29. Paramètres géométriques des deux conformations stables du réactif **5** donnés par la B3LYP/6-31G(d,p)

Paramètres géométriques	5E	5F
1-2	1.522	1.516
2-3	1.542	1.535
3-4	1.506	1.509
4-5	1.335	1.339
5-6	1.506	1.513
6-7	1.542	1.543
7-8	1.522	1.524
1-8	1.513	1.511
1-9	1.472	1.468
8-9	1.453	1.454
9-10	1.407	1.407

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

10-11	1.222	1.222
10-12	1.496	1.496
<123	118.68	114.04
<234	113.15	118.33
<345	124.89	131.13
<456	125.03	129.95
<567	113.08	113.08
<678	118.89	117.81
<781	133.74	128.65
<9 10 11	121.72	122.03
<9 10 12	115.96	115.60
<1234	-81.48	65.04
<2345	86.96	12.07
<3456	-0.15	-1.78
<4567	-86.46	-83.97
<5678	81.47	68.25
<6781	-35.78	5.73
< 6372	0.48	2.24
<8910 11	-29.68	-29.80
<1910 11	78.10	-104.07

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Les résultats exposés dans le tableau 29 indiquent que la différence entre les paramètres géométriques des deux conformères 5E et 5F réside dans les angles et les angles dièdres du cyclooctène.

Après l'analyse conformationnelle des réactifs et l'obtention des structures optimales, on va passer à l'étude de leurs réactivités en utilisant les indices de la réactivité globale issue de la **DFT**.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

2.2.3. Indices de la réactivité globale issue de la DFT

On a jugé nécessaire d'établir une analyse des descripteurs locaux issue de la **DFT** de tous les réactifs afin de voir l'effet des substituant (éthyle, benzyle et phényle) ainsi que l'effet de la conformation sur la réactivité des différents réactifs.

2.2.3.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines

Un calcul des gaps HOMO-LUMO et de quelques indices de la réactivité globale issue de la **DFT** a été effectué, le tableau 30 représente leurs valeurs.

Tableau 30. Energies HOMO, LUMO et indices de réactivité globale des réactifs **1a**, **1b** et **1c** données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs	HOMO (u.a.)	LUMO (u.a.)	Dureté globale (eV)	Potentiel chimique (eV)	Electrophilicité globale (eV)
1a	-0.25027	0.00044	6.822	-3.399	0.847
1b	-0.24270	-0.02053	6.046	-3.581	1.061
1c	-0.25082	-0.05103	5.437	- 4.107	1.551

Les résultats présentés dans le tableau 30 indiquent que le radical phényle en position β par rapport au groupement carbonyle dans le réactif **1b** diminue l'indice de la dureté globale de 0,776 eV alors qu'en position α dans le réactif **1c** cet indice diminue de 1.387 eV. Ceci veut dire que la position du radical phényle porte un effet apparent sur l'indice de la dureté globale.

Afin d'analyser l'effet de la conformation sur les indices de la réactivité globale, on a effectué le même calcul pour les conformères **1'a-c** des réactifs **1a-c**. le tableau 31 présente leurs valeurs.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 31. Energies HOMO, LUMO et indices de la réactivité globale des réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c** données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs	HOMO (u.a.)	LUMO (u.a.)	Dureté globale (eV)	Potentiel chimique (eV)	Electrophilicité globale (eV)
1'a	-0.24943	-0.00220	6,727	- 3,424	0,871
1'b	-0.24043	-0.01806	6,051	-3,517	1,022
1'c	-0.25094	-0.05319	5,381	-4,138	1,591

Les résultats exposés dans le tableau 31 indiquent que la position du groupement C=O du côté des deux substituant méthyles lié au carbone 2 (réactifs **1a-c**) ou de l'autre côté des deux substituant méthyles (réactifs **1'a-c**) affaiblie légèrement l'indice de la dureté globale.

2.2.3.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Les mêmes calculs ont été effectués pour le réactif **5** (réactif de la deuxième réaction étudiée), les résultats sont exposés dans le tableau 32.

Tableau 32. Énergies HOMO, LUMO et indices de la réactivité globale des deux conformères **5E** et **5F** donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)

Conformères	HOMO (u.a.)	LUMO (u.a.)	Dureté globale (eV)	Potentiel chimique (eV)	Electrophilicité globale (eV)
5E	-0.24865	-0.05580	5.248	- 4.142	1.635
5F	-0.25007	-0.05468	5.317	- 4.146	1.617

L'analyse des résultats exposés dans le tableau 32 révèlent que la conformation du motif cyclooctène n'a pas d'effet sur les indices de la réactivité globale issue de la **DFT** tels que l'indice de la dureté globale.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

2.3. Analyse de charges

Les deux réactions étudiées sont dans un environnement acide. Ces données nous poussent à envisager une attaque électrophile de l'acide sur les réactifs étudiés. Etant donné que les N-acylaziridines possèdent deux sites électrophiles qui sont : l'atome d'azote et l'atome d'oxygène. On a effectué une analyse de charges en utilisant différentes populations afin de localiser le site d'attaque.

2.3.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines

Un calcul des charges nettes des deux atomes oxygène et azote a été effectué en utilisant différentes populations. Le tableau 33 regroupe leurs valeurs.

Tableau 33. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des réactifs **1a**, **1b** et **1c** données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs Atomes	1a		1b		1c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	-0.275	-0.347	-0.277	-0.350	-0.299	-0.347
Populations (MK)	-0.457	-0.519	-0.423	-0.541	-0.408	-0.500
Populations (NPA)	-0.508	-0.600	-0.505	-0.507	-0.507	-0.598

Les résultats présentés dans le tableau 33 indiquent que les valeurs des charges nettes de l'atome d'oxygène sont légèrement importantes que celle de l'atome d'azote. Sauf pour des populations **NPA** qui proposent la même charge aux deux atomes : oxygène et azote pour le réactif **1b**.

Tableau 34. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c** données par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs Atomes	1'a		1'b		1'c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	-0.275	-0.335	-0.271	-0.338	-0.299	-0.347
Populations (MK)	-0.499	-0.510	-0.393	-0.523	-0.408	-0.500
Populations (NPA)	-0.594	-0.521	-0.512	-0.599	-0.521	-0.594

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Les tableaux 35 et 36 présentent les charges nettes de l'oxygène et l'azote des conformères du N-benzoyl-9 azabicyclo [6.1.0]non-4-ène 5.

Tableau 35. Charges nettes de l'oxygène et l'azote des deux conformères 5E et 5F du cis-cis-N-benzoyl-9 azabicyclo [6.1.0]non-4-ène 5 données par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)

Conformères	5E		5F	
Atomes	N	O	N	O
Populations (MPA)	-0.295	-0.309	-0.287	-0.308
Population(MK)	-0.379	-0.495	-0.451	-0.514
Populations (NPA)	-0.543	-0.591	-0.530	-0.591

Les résultats présentés ci-dessus indiquent que les charges nettes données par les différentes populations favorisent légèrement l'atome d'oxygène comparé à l'atome d'azote pour l'attaque électrophile et cela pour les deux conformères 5F et 5E.

Il est intéressant de noter que l'analyse de charges nettes avec les différentes populations n'a pas pu trancher sur le site de protonation dans les réactifs utilisés on va donc passé à l'étude des indices de la réactivité locale tels que les indices de *Fukui* et les indices de l'électrophilicité locale pour les deux atomes azote et oxygène.

2.4. Indices de *Fukui*

Une analyse des indices de *Fukui* vis-à-vis d'une attaque électrophile $f_{(r)}^-$ des deux atomes : oxygène et azote des différents réactifs a été effectué.

2.4.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines

Les tableaux 36 et 37 présentent les valeurs des indices de *Fukui* de l'oxygène et l'azote des conformères des N-acyl-2,2-diméthylaziridines étudiées.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 36. Indices de *Fukui* de l'oxygène et l'azote des réactifs **1a**, **1b** et **1c** donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs Atomes	1a		1b		1c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.131	0.239	0.039	0.152	0.101	0.142
Populations (MK)	0.318	0.311	0.080	0.198	0.241	0.192
Populations (NPA)	0.253	0.338	0.076	0.119	0.131	0.279

Les résultats exposés dans le tableau 36 révèlent que la population de **Mulliken** et les populations **NPA** optent pour l'attaque électrophile sur l'atome d'oxygène. Alors que, la population **MPA** opte pour l'oxygène dans les réactifs **1b** et **1c** et pour le réactif **1a** cette population n'a pas pu trancher.

Tableau 37. Indices de *Fukui* de l'oxygène et l'azote des réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c** donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d)

Réactifs Atomes	1'a		1'b		1'c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.142	0.225	0.037	0.127	0.105	0.154
Populations (MK)	0.309	0.277	0.094	0.178	0.094	0.110
Populations (NPA)	0.337	0.242	0.087	0.176	0.355	0.291

Les résultats présentés ci-dessus indiquent que la position du groupement carbonyle possède un effet sur les valeurs des indices de la réactivité locale issue de la DFT tels que les indices de *Fukui*.

2.4.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Un calcul des indices de *Fukui* a aussi été effectué pour les conformères **5E** et **5F** du réactif de la deuxième réaction étudiée.

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

Tableau 38. Indices de *Fukui* de l'oxygène et l'azote des deux conformères **5E** et **5F** du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)

Conformères Atomes	5E		5F	
	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.039	0.096	-0.090	-0.070
Populations (MK)	0.081	0.132	0.150	0.163
Populations (NPA)	0.086	0.136	0.108	0.155

Les résultats présentés dans le tableau 38 indiquent que les valeurs des indices de *Fukui* en utilisant les trois populations optent pour l'attaque électrophile sur l'atome d'oxygène mais la différence entre les valeurs des indices de *Fukui* des deux atomes reste faible.

On va passer maintenant au calcul des indices de l'électrophilicité locale issue de la DFT pour les deux atomes oxygène et azote et cela pour tous les réactifs étudiés.

2.5. Indices de la nucléophilicité locale

2.5.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines

Le tableau suivant englobe les valeurs des indices de la nucléophilie locale des réactifs **1a-c**.

Tableau 39. Indices de nucléophilie locale de l'oxygène et l'azote des réactifs **1a**, **1b** et **1c** donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d,p)

Réactifs Atomes	1a		1b		1c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.111	0.202	0.041	0.161	0.157	0.220
Populations (MK)	0.269	0.263	0.084	0.256	0.374	0.298
Populations (NPA)	0.214	0.286	0.081	0.126	0.203	0.433

L'analyse des résultats présentés ci-dessus indique que les populations **MPA** et **NPA** favorisent l'attaque électrophile sur l'atome d'oxygène alors que la population **MK** donne la même valeur d'indice de nucléophilie locale aux deux atomes oxygène et azote pour le réactif

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

1a. Pour le réactif **1b** l'atome d'oxygène est favorisé alors que pour le réactif **1c**, les populations **MK** et **NPA** favorisent l'atome d'azote.

Le tableau 40 présente les valeurs des indices de la nucléophilie locale issue de la **DFT** des conformères **1'a-c**.

Tableau 40. Indices de la nucléophilie locale de l'oxygène et de l'azote des réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c** donnés par la B3LYP/6-311G(d,p)// B3LYP/6-31G(d,p).

Réactifs Atomes	1'a		1'b		1'c	
	N	O	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.124	0.196	0.038	0.130	0.167	0.245
Populations (MK)	0.269	0.241	0.096	0.182	0.150	0.175
Populations (NPA)	0.294	0.211	0.089	0.180	0.565	0.737

Les valeurs des indices de l'électrophilicité locale données par les populations de **Mulliken** et **MK** favorisent l'attaque électrophile sur l'atome d'oxygène. Cependant la population **NPA** opte pour l'attaque électrophile sur l'atome d'azote pour les réactifs **1a'** et **1c'** contrairement au réactif **1b'**.

On va passer maintenant à l'étude des indices de l'électrophilicité locale de l'azote et de l'oxygène du réactif **5**

2.5.2. Le cis-cis- N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Le tableau 41 présente les indices de la nucléophilie locale de l'oxygène et l'azote des deux conformères **5E** et **5F** du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**.

Tableau 41. Indices de la nucléophilie locale de l'oxygène et l'azote des deux conformères **5E** et **5F** du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** donnés par la B3LYP/6-311G(df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)

Conformères Atomes	5E		5F	
	N	O	N	O
Populations (MPA)	0.157	0.064	-0.113	-0.147
Populations (MK)	0.216	0.132	0.264	0.242
Populations (NPA)	0.222	0.141	0.251	0.175

Les valeurs des indices de la nucléophilie locale présentées dans le tableau 41 indiquent que l'atome d'azote est légèrement plus électrophile que l'atome d'oxygène pour le

Chapitre 2. Structures et réactivité de quelques N-acylaziridines

conformère **5E**. Alors que pour le conformère **5F** les valeurs données par les populations **MPA** et **MK** sont très proches, sauf les indices de la nucléophilie donnés par la population **NPA** favorisent l'atome d'azote pour l'attaque électrophile.

2.6. Conclusion

L'étude conformationnelle des réactifs **1a-c** indique la présence d'un conformère pour chaque réactif. Ceci est dû à la position du groupement carbonyle par rapport deux radicaux méthyles qui sont liés au carbone C₂. On note que ces conformères sont proches en énergie. Concernant le réactif **5**, on a obtenu deux conformères **5E** et **5F** suite à la flexibilité du fragment cis-cyclooctène. Les résultats obtenus indiquent que la position du groupement carbonyle et la conformation du fragment cyclooctène n'a pas d'effets ni sur la réactivité globale des réactifs, ni sur les charges nettes des deux atomes oxygène et azote.

Les résultats obtenus par l'analyse de charges en utilisant différentes populations tels que la population de Mulliken (**MPA**), la population **MK** et la population **NPA** ainsi que le calcul des indices de la réactivité locale tels que les indices de *Fukui* et les indices de la nucléophilie locale de tous les réactifs en utilisant la **DFT** n'ont pas pu trancher sur la localisation du site de protonation. Ces résultats confirment le mécanisme des expérimentateurs Heine et Fanta qui ont publiés leurs travaux dans les années 60. On va donc passer à la protonation des deux sites et cela pour tous les réactifs afin d'effectuer une analyse structurale et énergétique de leurs conformations optimales et localiser le site d'attaque électrophile. Les résultats obtenus ainsi que les mécanismes théoriques obtenus sont présentés dans le troisième chapitre.

Chapitre 3 Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridinique faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.1. Introduction

L'environnement acide crée par la catalyse des argiles activées à l'acide dans la première réaction (**schéma 27**) et par l'hydrolyse acide dans la deuxième réaction (**schéma 28**) provoque une protonation. Étant donné que les N-acylaziridines possèdent deux sites électrophiles : l'atome d'azote et l'atome d'oxygène, une concurrence alors s'établie. L'analyse des charges utilisant différentes populations ainsi que l'analyse des indices de la réactivité locales n'a pas donnée des résultats tranchant quant au site d'attaque électrophile (Chapitre 2). On a jugé nécessaire d'effectuer une protonation des deux sites et cela pour les réactifs des deux réactions étudiées et analyser son effet sur la structure et l'énergie des entités protonnées ainsi obtenues.

3.2. Protonation et conséquences sur le cycle aziridinique

La protonation des deux sites oxygène et azote suivie d'une optimisation de géométrie en utilisant la DFT a été effectuée pour tous les réactifs ainsi que leurs conformères correspondants. Cette opération a été suivie d'une analyse énergétique et structurale. On va commencer par l'analyse énergétique et cela par réactif.

3.2.1. Analyse énergétique

Une analyse énergétique des entités O-protonnées et N-protonnées de tous les réactifs a été établie afin de localiser le site de la protonation adéquat.

3.2.1.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines 1a-c et leurs conformères 1'a-c

La protonation des deux sites : oxygène et azote a été effectuée pour les réactifs **1a-c** et leurs conformères **1'a-c** suivie d'une optimisation de géométrie en utilisant la B3LYP/6-31G(d). Le tableau 47 présente leurs énergies.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 42. Énergies des entités protonées des réactifs **1a**, **1b** et **1c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Réactifs	$E_{1(NH^+)}$ (Hartree)	$E_{1(OH^+)}$ (Hartree)	$\Delta E = E_{1(NH^+)} - E_{1(OH^+)}$ (Kcal/mol)
1a	-404.88626124	-404.89170874	3,49
1b	-596.62055434	-596.62823063	4,82
1c	-557.32452266	-557.32059264	- 2,47

Les résultats obtenus par la **DFT** indiquent que la protonation de l'atome d'oxygène des deux réactifs **1a** et **1b** donne plus de stabilité comparée à la protonation de l'azote avec une différence de 4,49 Kcal/mol et 4.82 Kcal/mol selon la B3LYP/6-31G(d) pour les composés **1a** et **1b** respectivement. Concernant le réactif **1c**, les calculs révèlent que c'est l'entité N-protonée qui est plus stable de 2,47 Kcal/ mol comparé à l'entité O-protonée correspondante.

Tableau 43. Énergies des entités protonées des réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Réactifs	$E_{1'(NH^+)}$ (Hartree)	$E_{1'(OH^+)}$ (Hartree)	$\Delta E = E_{1'(NH^+)} - E_{1'(OH^+)}$ (Kcal/mol)
1'a	-404.89434721	-404.89144751	- 1.82
1'b	-596.63525895	-596.63478110	- 0.30
1'c	-557.32452268	-557.32080978	- 2.33

Les résultats exposés dans le tableau 43 indiquent que les entités N-protonées sont légèrement plus stables que leurs correspondants O-protonées et cela pour les réactifs **1'a**, **1'b** et **1'c**. Cependant la différence entre le composé **1'b(NH⁺)** et **1'b(OH⁺)** est très faible (0.30 Kcal/mol).

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.2.1.2. N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Le tableau 44 présente les énergies des deux conformères **5E** et **5F** N- et O-protonés données par les différentes méthodes.

Tableau 44. Différence d'énergie entre les conformères protonés du cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

Méthodes	$\Delta E = E_{5E(NH^+)} - E_{5E(OH^+)}$ (Kcal/mol)	$\Delta E = E_{5F(NH^+)} - E_{5F(OH^+)}$ (Kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	- 3.74	- 3.35
B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	- 3.18	- 2.82
MP2/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	- 4.06	- 3.77

L'analyse du tableau 44 révèle que la protonation de l'atome d'azote rend plus stable les deux conformères du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**. La MP2/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p) indique que les énergies des entités N-protonées sont plus faible de 4.06 Kcal/mol et 3.77 kcal/mol par rapport aux entités O-protonées correspondantes et cela pour les conformères **5E** et **5F** respectivement.

Etant donné que la différence d'énergie entre les entités N-protonées et O-protonées est faible on va passer à l'analyse structurale de ces dernières afin de localiser le site d'attaque électrophile.

3.2.2. Analyse structurale

3.2.2.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** et leurs conformères **1'a-c**

La figure suivante représente les structures neutres et protonées des réactifs **1a-c** optimales données par la **DFT**.

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

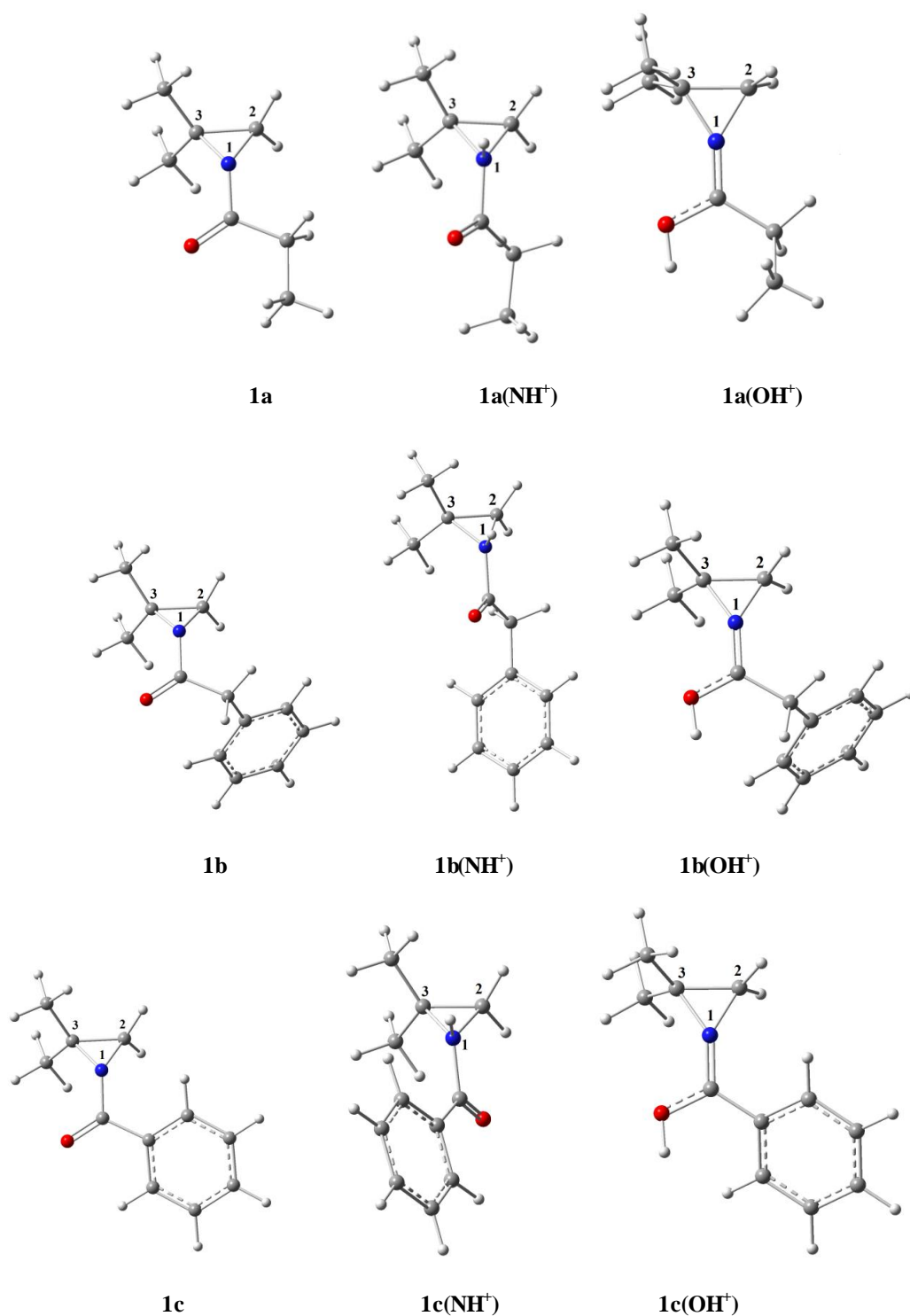


Figure 37. Structures optimisées des réactifs **1a-c** neutres et protonés données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 45. Paramètres géométriques du motif aziridine des réactifs **1a-c** neutres, N-protonés et O-protonés donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres	1a	1a(NH⁺)	1a(OH⁺)	1b	1b(NH⁺)	1b(OH⁺)	1c	1c(NH⁺)	1c(OH⁺)
Géométriques									
1-2	1.456	1.560	1.468	1.456	1.560	1.463	1.458	1.579	1.467
2-3	1.453	1.496	1.444	1.453	1.496	1.441	1.456	1.497	1.446
3-4	1.513	1.483	1.521	1.513	1.483	1.523	1.508	1.478	1.519
<213	62.69	58.00	62.99	62.69	58.00	63.24	62.34	57.34	62.83
<123	58.57	58.84	57.74	58.57	58.84	57.70	58.77	58.53	57.89
<132	58.74	63.16	59.27	58.74	63.16	59.07	58.89	64.12	59.28

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Les résultats mentionnés dans le tableau 45 indiquent que la protonation de l'atome d'azote allonge la longueur de la liaison **1-2** de 0.107 Å comparé à la longueur de la liaison **1-3** qui ne s'allonge que de 0.043 Å et élargie l'angle **< 132** de 4.42° et cela pour les deux réactifs **1a** et **1b**. Pour le réactif **1c**, la liaison **1-2** s'allonge de 0.121 Å et l'angle s'amplifie **< 132** de 5.23°.

On note que la protonation de l'atome d'oxygène n'a pas d'effet apparent sur les longueurs des deux liaisons C-N. Les résultats obtenus sont en faveur de la protonation de l'azote. On note que la longueur de la liaison N-C(CH₃) (**1-2**) est plus importante que celle de la liaison N-C (**1-3**). Ce qui rend la liaison N-C(CH₃) plus faible et donc la rupture cyclique du motif aziridine s'effectue à ce niveau.

Une optimisation de géométrie a été établie pour les différentes conformations des réactif **1'a**, **1'b** et **1'c** protonées en utilisant la B3LYP/6-31G(d). Les structures obtenues sont représentées dans la figure 38.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

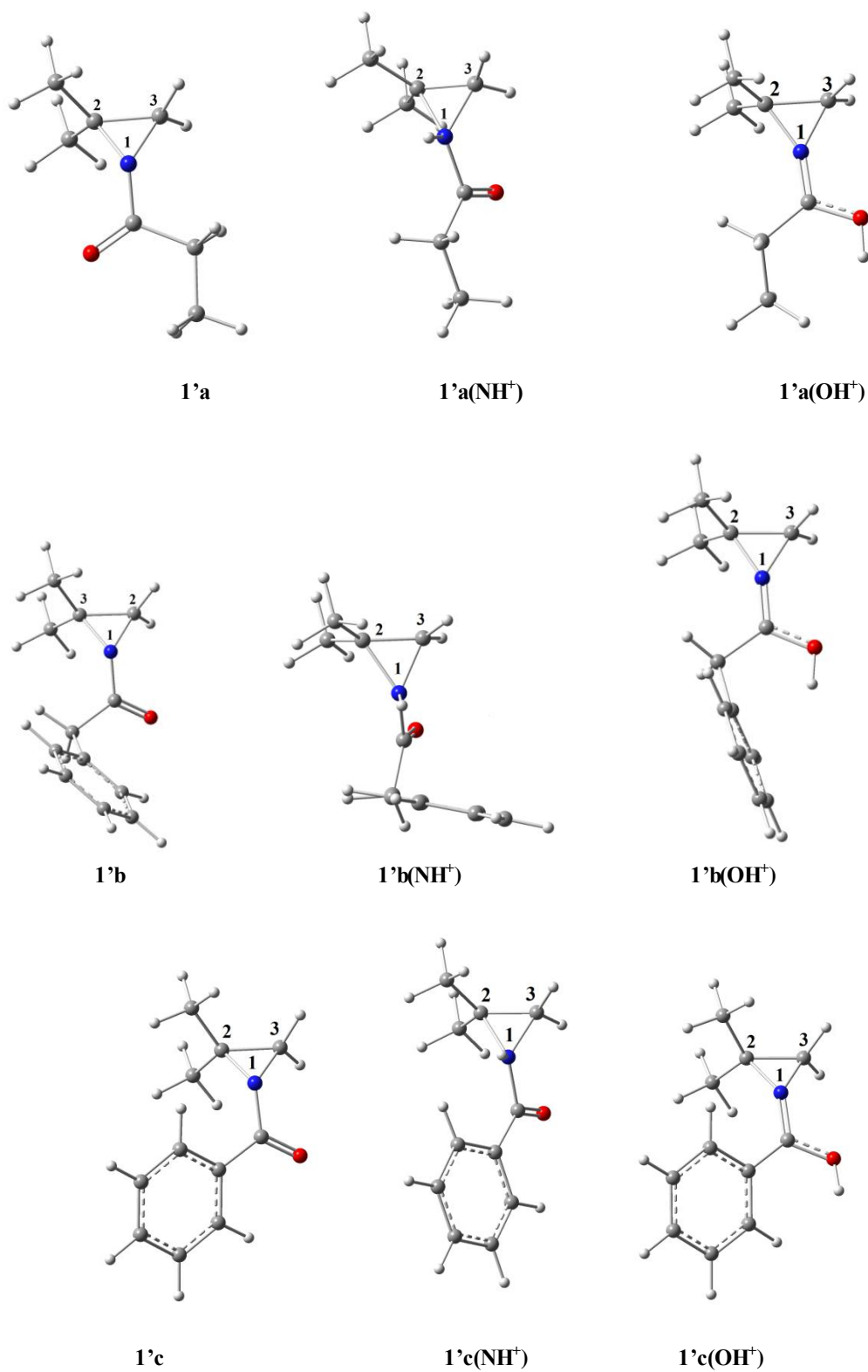


Figure 38. Structures optimisées des réactifs 1'a-c neutres et protonés données par la B3LYP/6-31G(d)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 46. Paramètres géométriques du motif aziridine des réactifs 1'a-c neutres, N-protonés et O-protonés donnés par la B3LYP/6-31G(d)

Paramètres géométriques	1'a	1'a(NH ⁺)	1'a(OH ⁺)	1'b	1'b(NH ⁺)	1'b(OH ⁺)	1'c	1'c(NH ⁺)	1'c(OH ⁺)
1-2	1.475	1.595	1.469	1.472	1.584	1.466	1.482	1.579	1.479
2-3	1.500	1.502	1.443	1.447	1.498	1.442	1.451	1.498	1.447
3-4	1.503	1.475	1.520	1.506	1.476	1.520	1.501	1.478	1.516
<213	61.86	56.80	62.91	62.09	57.16	63.01	61.56	57.35	62.39
<123	58.23	58.40	57.69	58.143	58.49	57.71	58.20	58.55	57.77
<132	59.91	64.80	59.40	59.77	64.35	59.273	60.24	64.11	59.84

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Les résultats présentés dans le tableau révèlent que la protonation de l'oxygène n'a pas d'effet sur les longueurs des deux liaisons C-N. Cependant la protonation de l'azote allonge la longueur de la liaison **1-2** de 0.120 Å, 0.112 Å et 0.097 Å pour les réactifs **1'a**, **1'b'** et **1'c** respectivement. D'autres part on constate que l'angle **<132** augmente de 4.82°, 4.58° et 3.87° pour les composés **1'a**, **1'b'** et **1'c** respectivement. Entre autres cette protonation n'a pas d'effet sur la longueur de la liaison **1-3**. On conclut donc que les résultats obtenus optent pour la rupture de liaison la plus substituée des entités N-protonées ce qui est en bon accord avec le mécanisme proposé par les expérimentateurs.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.2.2.2. La N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène 5

Une optimisation de géométrie a été établie pour les différentes conformations du réactif **5** en utilisant la B3LYP/6-31G(d,p). Les structures obtenues sont présentées dans la figure 39.

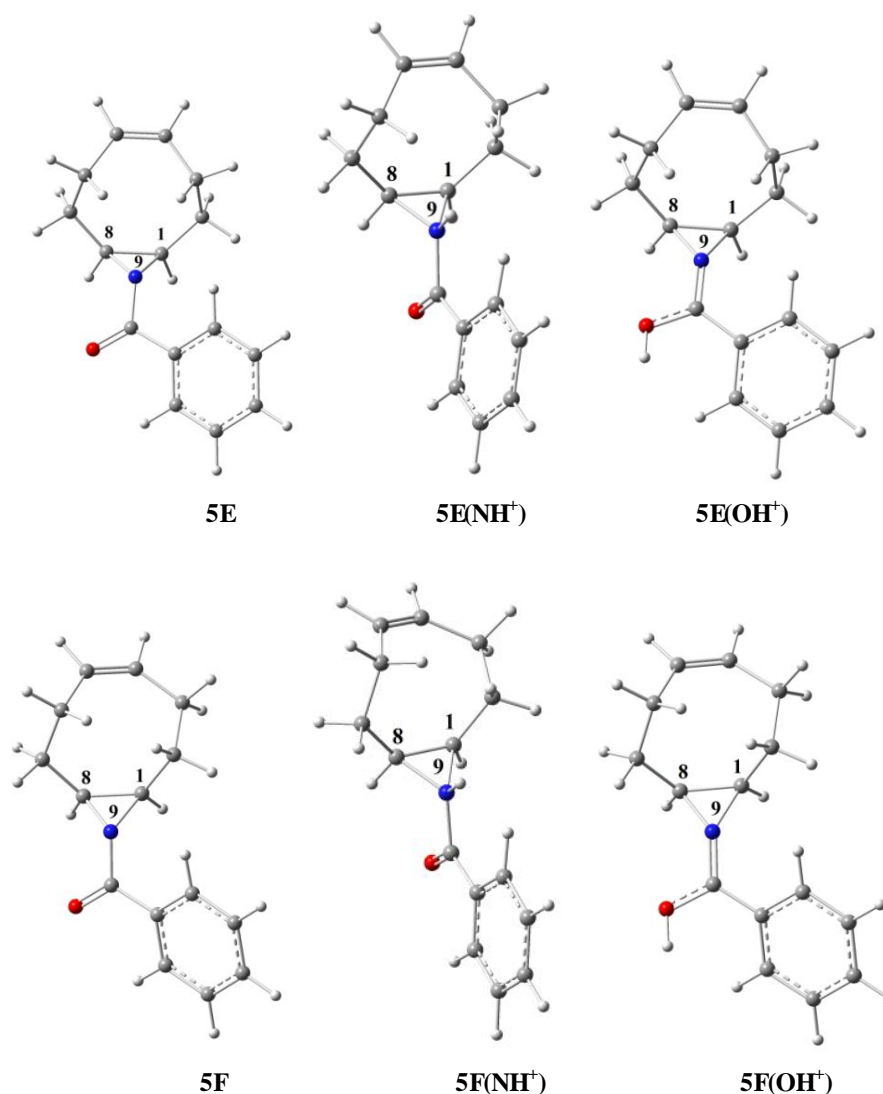


Figure 39. Structures optimisées des conformères neutres et protonés du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** données par la DFT

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 47. Paramètres structuraux du motif aziridine des conformères neutres et protonés du cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** donnés par la B3LYP/6-31G(d,p)

Paramètres géométriques	5	5E(NH⁺)	5E(OH⁺)	5F	5F(NH⁺)	5F(OH⁺)
9-1	1.472	1.534	1.470	1.468	1.527	1.461
9-8	1.453	1.531	1.462	1.454	1.536	1.460
1-8	1.513	1.486	1.525	1.511	1.479	1.523
<198	62.27	58.01	62.71	62.24	57.76	62.83
<189	59.49	60.88	58.90	58.42	61.43	58.56
<918	58.24	61.11	58.39	59.34	60.81	58.61

(Longueurs de liaisons en Å et angles en degrés)

Selon les résultats présentés ci-dessus, la protonation de l'atome d'azote porte un effet apparent sur les deux liaisons C-N ainsi que sur les deux angles <189 et <918 du motif aziridine. Les deux liaisons C-N s'allongent presque de 0.1 Å. Cependant la protonation de l'atome d'oxygène n'a pas d'effet sur ces deux longueurs de liaison. Ces résultats sont en faveur de la protonation de l'atome d'azote.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 48. Différence d'énergie en Kcal/mol et proportions de coexistence des deux conformères **5E(NH⁺)** et **5F(NH⁺)**

Méthodes	Composés	proportions de coexistence	$\Delta E = E_{5E(NH^+)} - E_{5F(NH^+)}$	Barrière énergétique
B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	63.77%	0.23	7.18
	5F(NH⁺)	36.23%		
B3LYP/6-311G (df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	58.14%	0.37	7.14
	5F(NH⁺)	41.86%		
MP2/6-311G (df,pd)// B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	67.52%	0.13	7.13
	5F(NH⁺)	32.48%		

L'analyse des résultats présentés dans le tableau 48 indique que la protonation de l'azote n'a pas d'effet sur la barrière énergétique du passage d'un conformère à un autre ni sur le pourcentage de coexistence. Entres autres la différence d'énergie entre les deux conformations protonées est très faible.

3.3. Ouverture du cycle aziridine suite à la protonation et conséquences

3.3.1. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** et leurs conformères **1'a-c**

L'analyse structurale des entités protonées des trois réactifs **1a-c** et leurs conformères correspondants indiquent que la rupture de la liaison C-N du motif aziridine se fait du côté du carbone le plus substitué. Nous avons effectué une rupture de cette liaison pour chaque réactif et son conformère correspondant. Les résultats obtenus indiquent que la rupture cyclique des

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

conformères **1a**, **1b** et **1c'** donnent l'oxazoline **2** en passant par un mécanisme concerté. Alors que les allylamides **3** et les amidoalcools **4** sont formés suite à la rupture cyclique des conformères **1a'**, **1b'** et **1c** suivant un mécanisme déconcerté. On que tous les points stationnaires de cette réaction ont été localisés et confirmés par une analyse de fréquences.

3.3.1.1. Rupture de la liaison N-C₂ des réactifs **1a**, **1b** et **1'c** N-protonés

La rupture de la liaison C-N du côté du carbone le plus substitué des réactifs **1a-b** et **1'c** donne les oxazoliniums **2'a**, **2'b** et **2'c** selon à un mécanisme concerté.

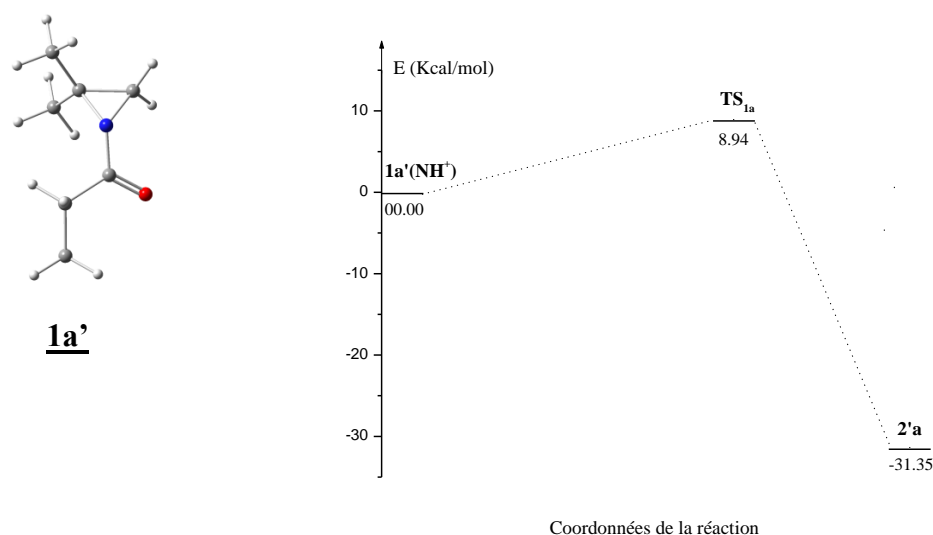


Figure 40. Profil énergétique de la rupture cyclique du **1'a(NH⁺)** donné par la B3LYP/6-31G(d)

La déprotonation de ces entités donne les oxazolines **2a-c**.

Les figures suivantes représentent les profils énergétiques de la formation des oxazoliniums **2'a**, **2'b** et **2'c**.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

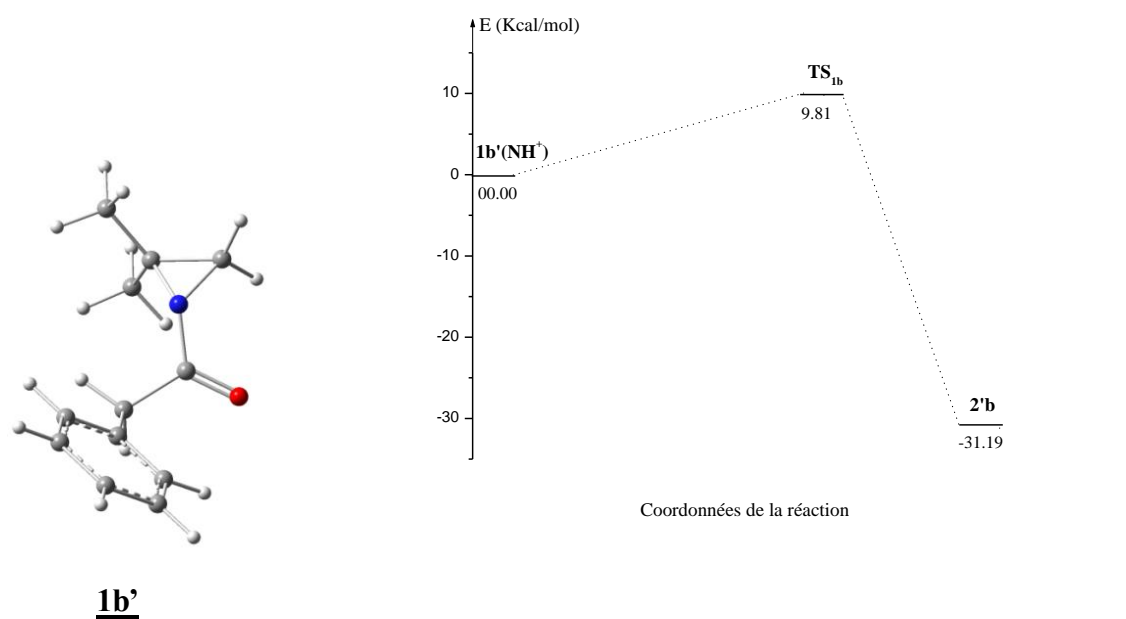


Figure 41. Profil énergétique de la rupture cyclique du **1b'(NH⁺)** donné par la B3LYP/6-31G(d)

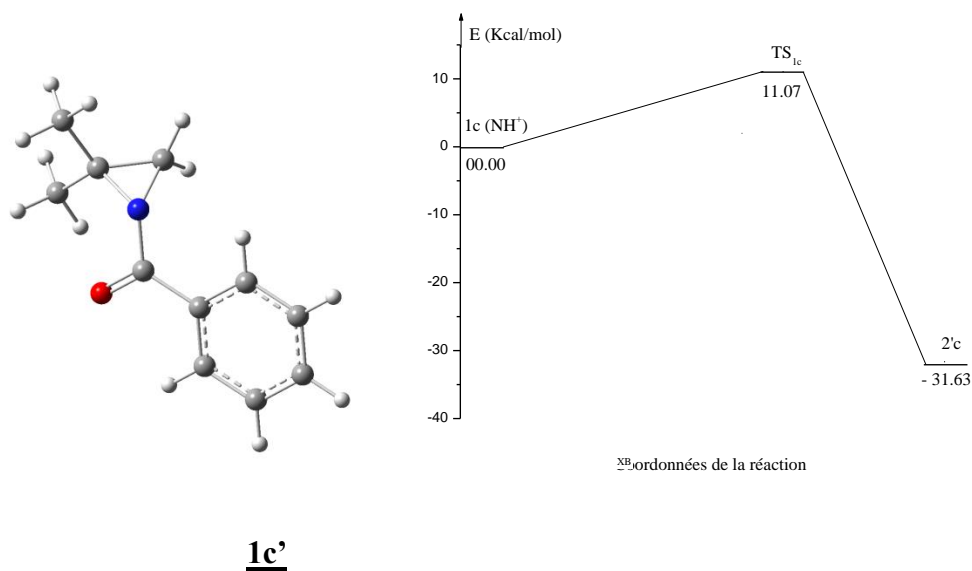


Figure 42. Profil énergétique de la rupture cyclique du **1c(NH⁺)** donné par la B3LYP/6-31G(d)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

L'analyse des profils énergétiques présentés dans les figures ci-dessus révèlent que l'énergie d'activation de la formation des oxazolines **2a** et **2b** sont très proches (8.94 Kcal/mol et 9.81 Kcal/mol). Cependant celle de la formation de l'oxazoline **2c** est de 11.07 Kcal/mol. Cette différence d'énergie d'activation est due à l'effet mésomère entre le groupement phényle et le groupement carbonyle qui donne plus de stabilité au réactif **1c**. on note que le phényle situé en position β par rapport au groupement carbonyle dans le réactif **1b** n'a pas d'effet sur la valeur de l'énergie d'activation comparé au réactif **1a**.

La figure suivante représente les structures des états de transition de la formation des oxazoliniums **2'a-c**.

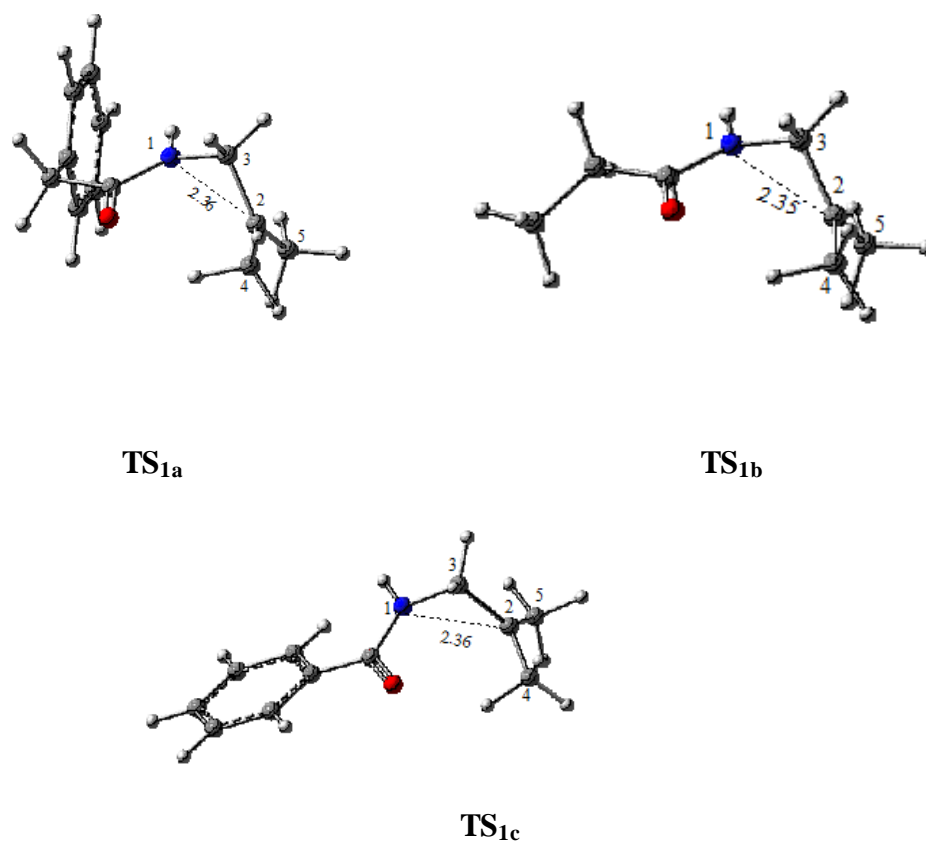


Figure 43. Structures des états de transition de la formation des oxazolines **2'a-c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

L'analyse des structures des états de transitions TS_{1a-c} indique que la distance interatomique entre l'azote et le carbone C_2 est identique. Ceci dit que le radical phényle en position α ou β dans les réactifs **1b** et **1c** n'a aucun effet sur cette longueur de liaison.

Une interaction se produit alors entre le doublet électronique de l'oxygène et le carbocation C_2 pour conduire aux oxazoliniums **2'a-c** correspondantes. Leurs structures données par la DFT sont représentées ci-dessous.

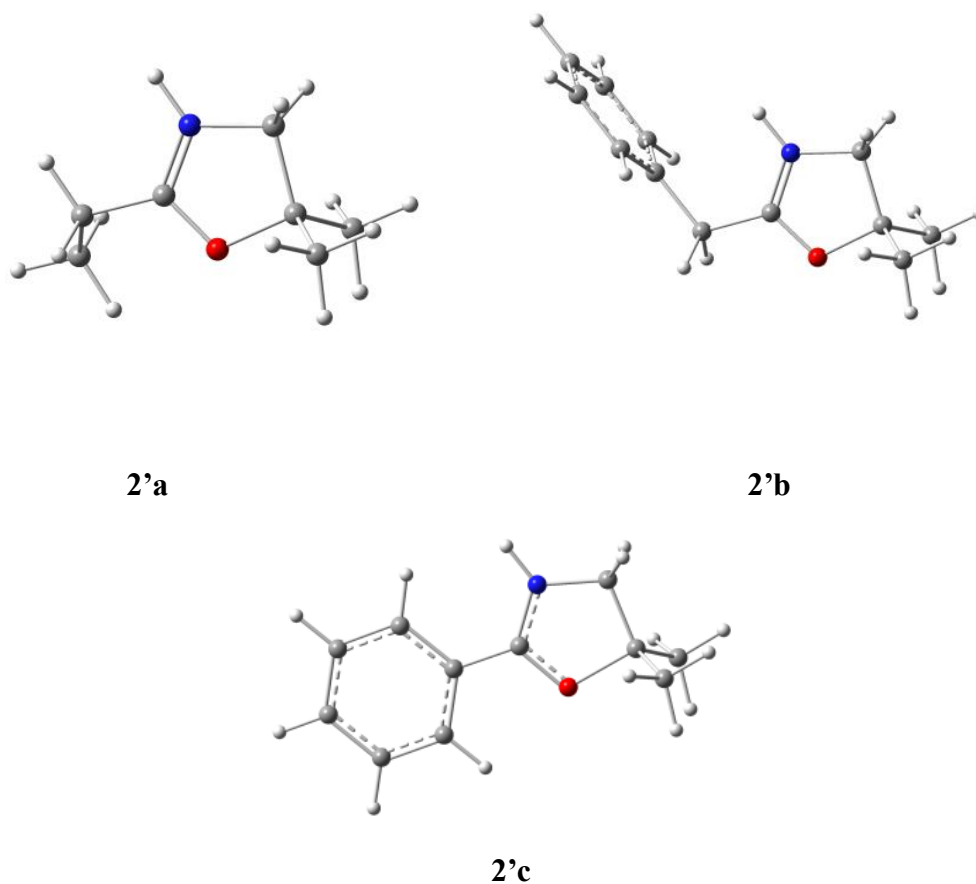


Figure 44. Structures des des oxazoliniums obtenues **2'a-c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Les oxazolines **2a-c** sont obtenues suite à la déprotonation des oxazoliniums correspondantes. On note qu'aucun état de transition n'a été localisé lors de cette déprotonation et cela pour les trois composés.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

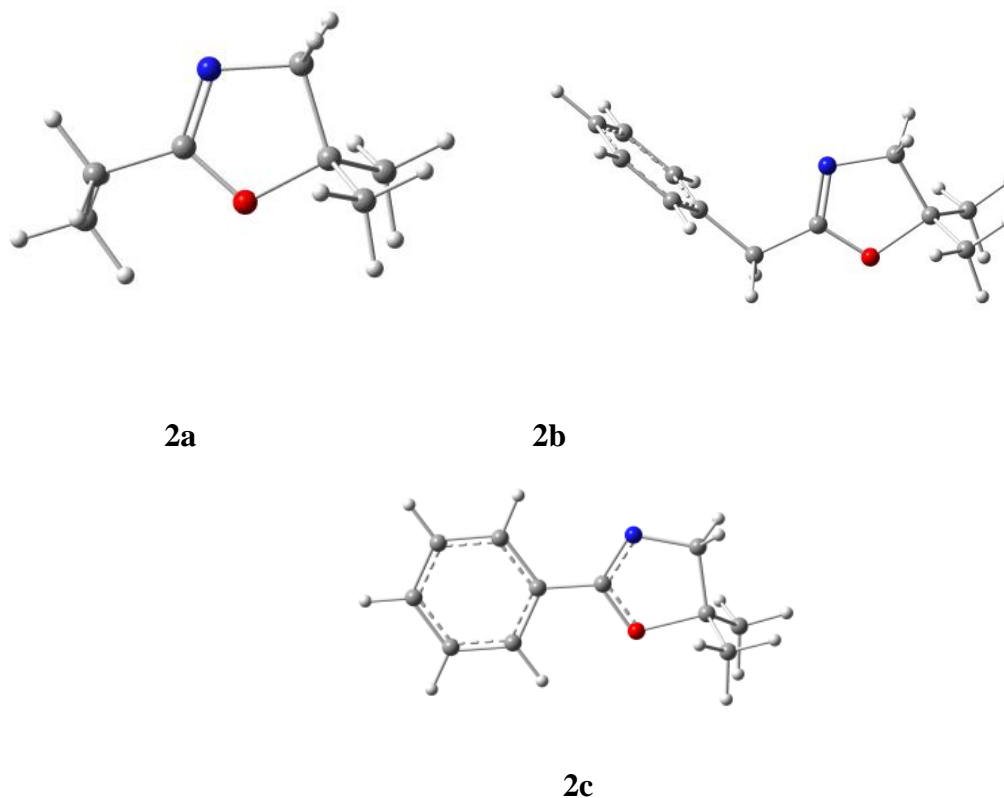


Figure 45. Structures des oxazolines **2a-c** données par la B3LYP/6-31G(d)

3.3.1.2. Rupture de la liaison C-N des réactifs **1'a**, **1'b** et **1c** N-protonés

La rupture de la liaison C-N du motif aziridine se fait toujours du côté du carbone le plus substitué. Pour ces réactifs (**1'a**, **1'b** et **1c** N-protonés), les résultats obtenus indiquent l'obtention d'un intermédiaire stable pour chaque composé en passant par un état de transition. La figure suivante représente les structures des états de transition ainsi obtenues.

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

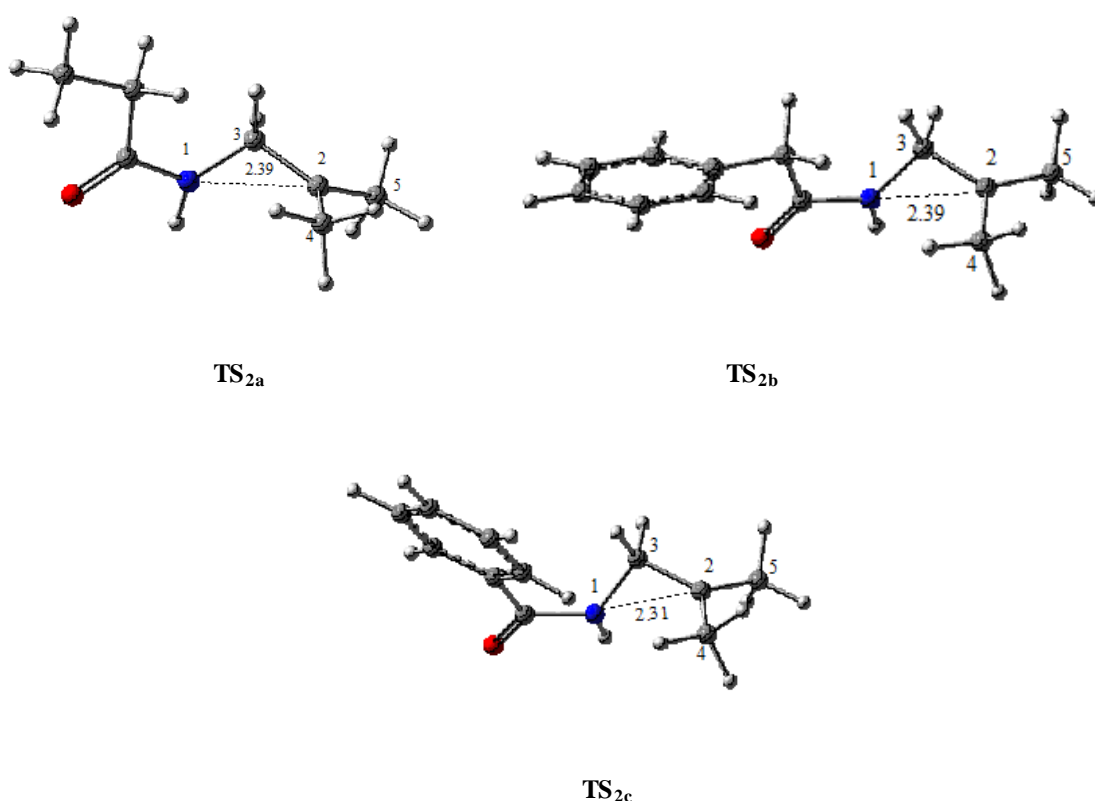


Figure 46. Structures des états de transition de la rupture cyclique des réactifs **1a**, **1b** et **1c** N-protonés données par la B3LYP/6-31G(d)

L'analyse des structures des états de transition représentées par la figure 46 indique que la distance entre l'atome d'azote et le carbone C₂ est identique dans les deux états de transition TS_{2a} et TS_{2b} (identique à celles retrouvées dans les états de transitions TS₁). Cependant pour l'état de transition TS_{2c}, cette distance est plus faible de 0.08 Å.

Après passage par l'état de transition, un carbocation (intermédiaire stable) est alors obtenu. La figure 47 présente les structures des trois intermédiaires **inter (1a)**, **inter (1b)** et **inter (1c)** ainsi obtenus.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

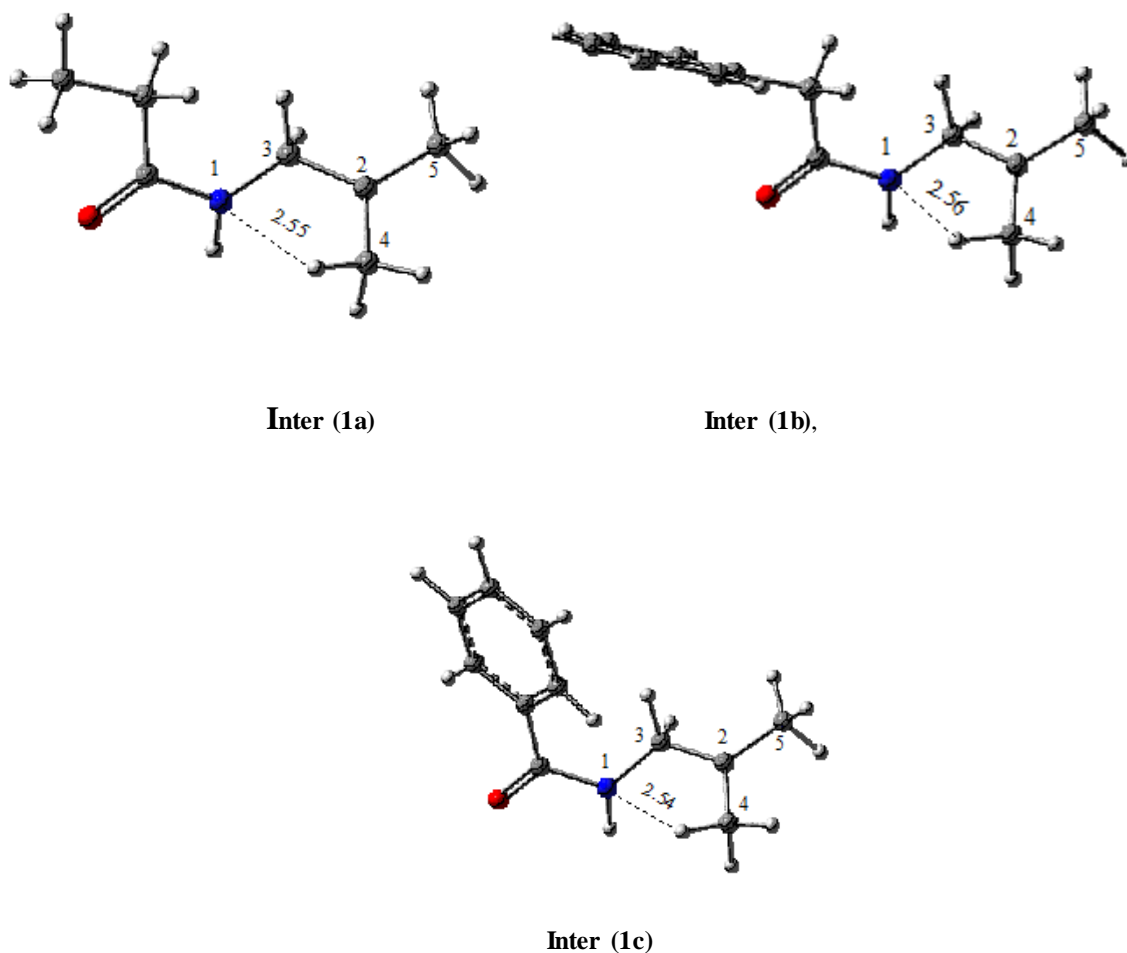


Figure 47. Structures des trois intermédiaires **inter (1a)**, **inter (1b)** et **inter (1c)** données par la B3LYP/6-31G(d)

3.3.1.3. Formation de l'allylamide

Il est intéressant de noter que la distance entre l'azote et l'hydrogène lié au carbone **C₄** est de 2.5 Å dans les trois intermédiaires **inter(1a-c)**. Ceci engendre une interaction entre le doublet électronique de l'azote et l'atome d'hydrogène. La migration de ce dernier conduit aux allylamidiums **3'a**, **3'b** et **3'c** correspondants. La figure suivante présente les structures des états de transition obtenus. Il est intéressant de noter que l'énergie d'activation de la migration de l'hydrogène dans le carbocation est plus importante que celle de la rupture cyclique du motif aziridine dans les entités N-protonées et cela pour les trois réactifs.

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

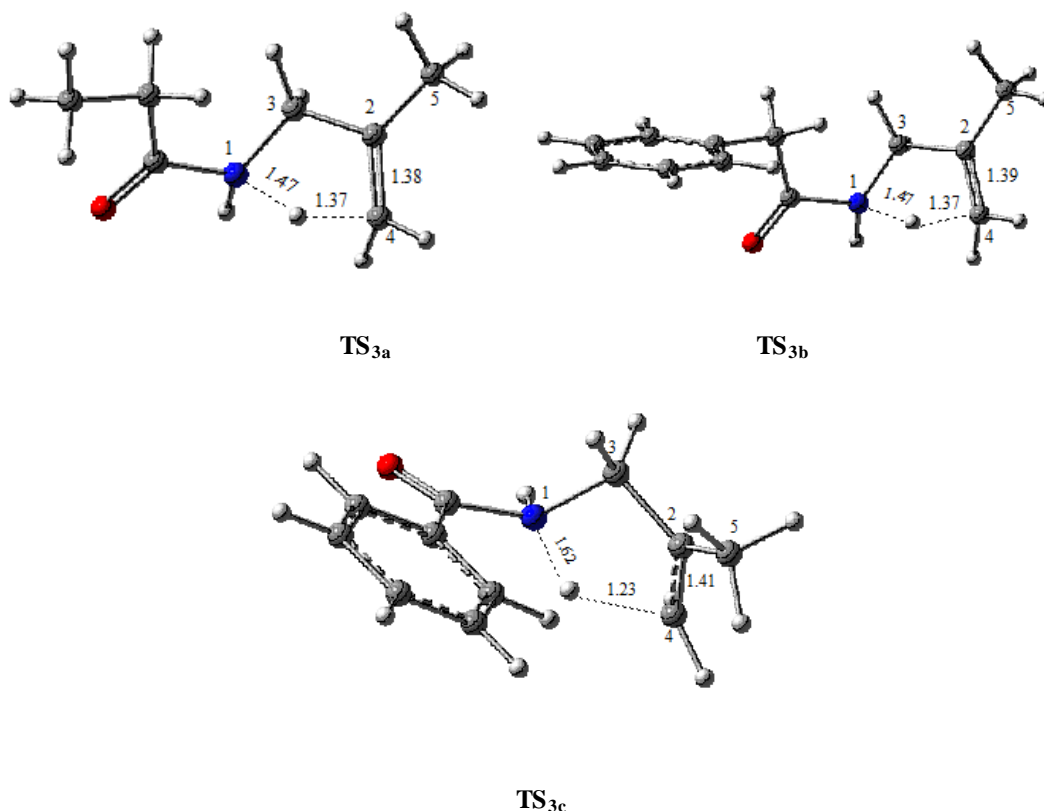


Figure 48. Structures des états de transition de la migration de l'hydrogène pour former les allylamidiums **3'a**, **3'b** et **3'c** données par la B3LYP/6-31G(d)

L'analyse des structures des états de transitions révèle la migration de l'hydrogène vers l'atome d'azote ainsi que la formation de la double liaison $C_2=C_4$. On note que la distance entre l'hydrogène lié au carbone C_4 et l'azote est de 1.47 Å dans les **TS_{3a}** et **TS_{3b}** alors qu'elle est plus importante de 0.15 Å dans la structure de l'état de transition **TS_{3c}** cela est due à l'effet stérique du radical phényle.

En effet, la double liaison $C=C$ entre le carbocation C_2 et le carbone C_4 est de 1.38 Å et 1.39 Å dans le cas des réactifs **1a(NH⁺)** et **1b(NH⁺)** respectivement. Ce qui favorise la formation de la liaison $C=C$. Cependant pour le réactif **1'c(NH⁺)** la liaison $C=C$ est intermédiaire entre la double liaison et la simple liaison (1.41 Å). La figure suivante montre les structures des allylamidiums **3'a-c** obtenus après formation de la nouvelle liaison N-H. il est intéressant de

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

noter qu'après la migration de l'atome d'hydrogène et formation de la double liaison C=C entre le carbocation et le carbone C₄, la charge positive est portée par l'atome d'azote.

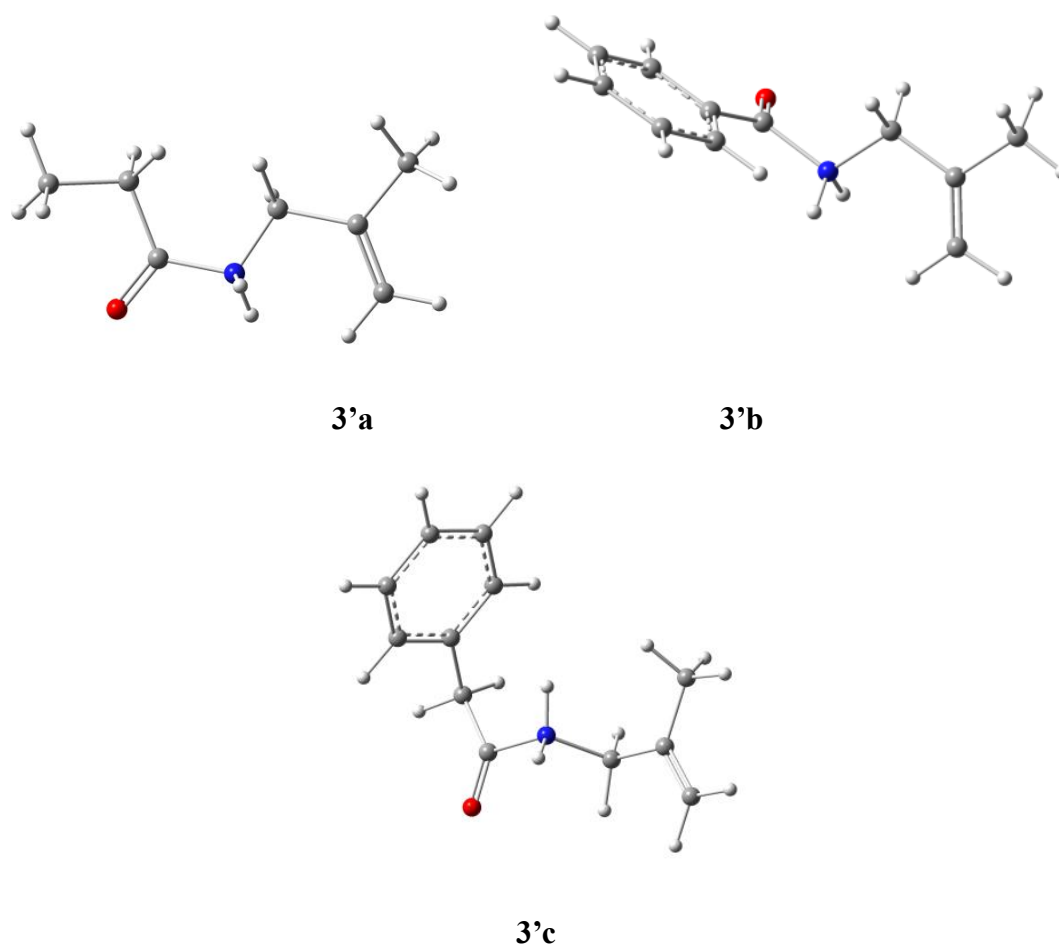


Figure 49. Structures des allylamidiums 3'a, 3'b et 3'c données par la B3LYP/6-31G(d)

La déprotonation de l'azote des allylamidiums 3'a-c produit les allylamides correspondantes. Aucun état de transition n'a été localisé. La figure suivante représente les structures des allylamides 3 a-c obtenus.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

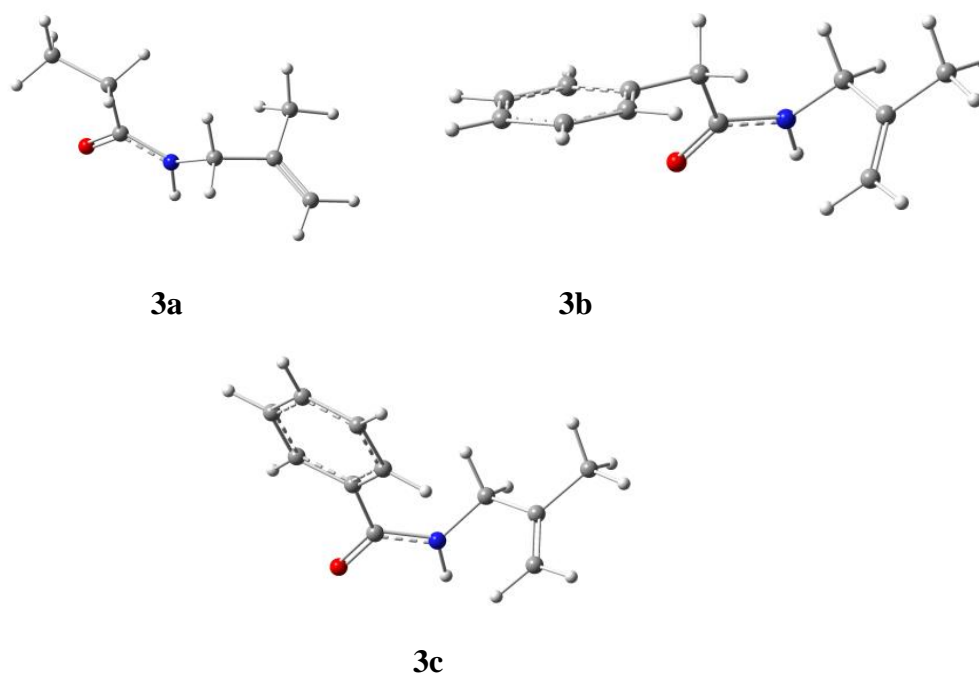


Figure 50. Structures des allylamides **3a**, **3b** et **3c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Les profils énergétiques de la formation des allylamidiums **3'a-c** sont représentés par les figures 51, 52 et 53 respectivement.

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle de aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

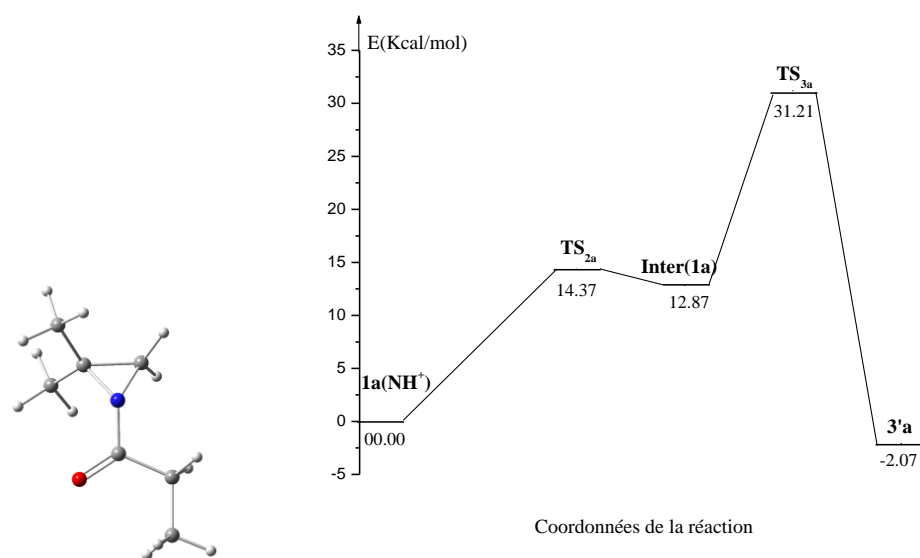


Figure 51. Profil énergétique de la rupture cyclique du $1a(NH^+)$ donné par la B3LYP/6-31G(d)

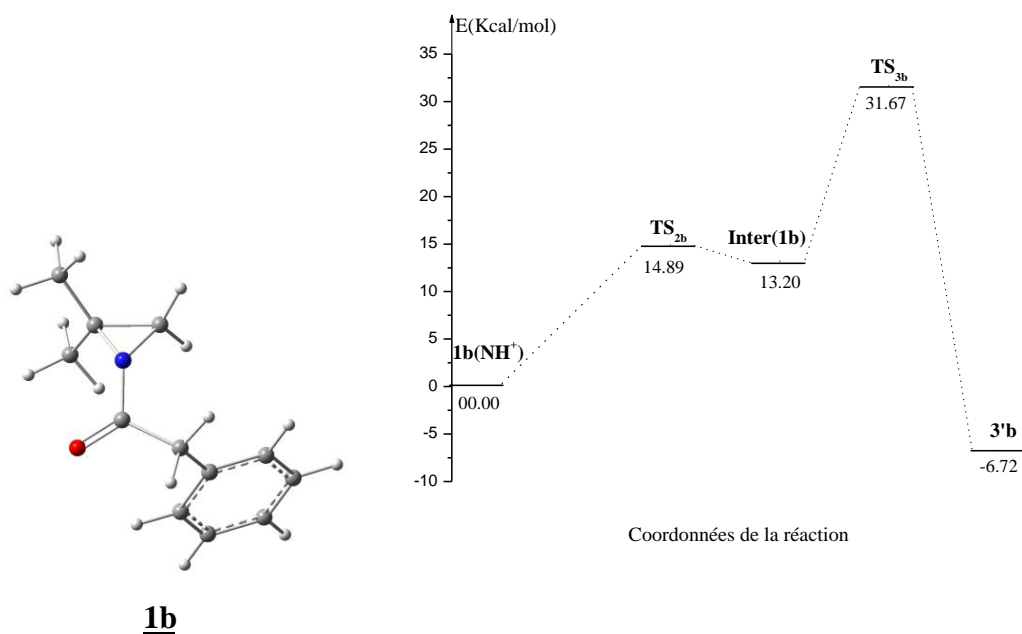


Figure 52. Profil énergétique de la rupture cyclique du $1b(NH^+)$ donné par la B3LYP/6-31G(d)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

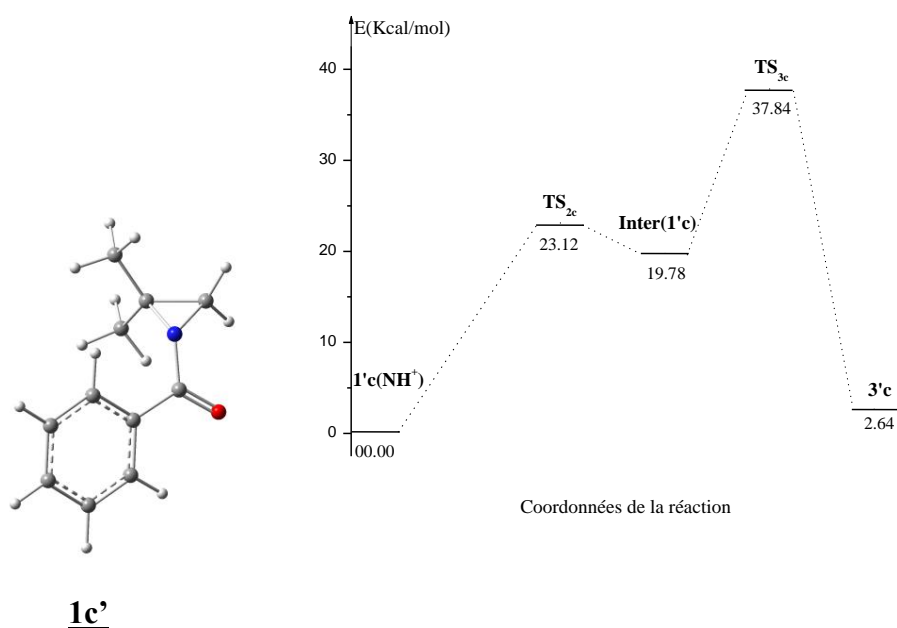


Figure 53. Profil énergétique de la rupture cyclique du **1'c(NH⁺)** donné par la B3LYP/6-31G(d)

Les énergies d'activation de la rupture cyclique des réactifs **1a(NH⁺)** et **1b(NH⁺)** sont très proches en énergie (14.37 Kcal/mol et 14.89 Kcal/mol). Cependant l'énergie d'activation de la rupture cyclique du réactif **1'c(NH⁺)** est plus importante que celle des réactifs **1a(NH⁺)** et **1b(NH⁺)** de 8,75 Kcal/mol et 8,23 Kcal/mol par rapport aux énergies des entités **1a(NH⁺)** et **1b(NH⁺)** respectivement. Ceci est due à l'effet mésomère créé entre le groupement phényle lié directement au groupement carbonyle qui donne plus de stabilité au réactif **1'c(NH⁺)**. Cependant la position de ce groupement phényle en position β dans le réactif **1b(NH⁺)** n'a aucun effet sur cette énergie d'activation.

En effet, l'énergie d'activation de la formation des allylamidiums **3'a-c** depuis les intermédiaires passe par un état de transition qui possède une énergie d'activation plus importante que celle de la rupture de la liaison C-N.

On conclut donc que les allylamidiums **3'a**, **3'b** et **3'c** sont formés suite à un mécanisme non concerté.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.3.1.4. Formation de l'amidoalcool 4

Les amidoalcools **4a**, **4b** et **4c** sont formés suite à l'hydrolyse des intermédiaires **Inter(1a)**, **Inter(1b)** et **Inter(1c)** représentés par la figure 54 . En effet, ces derniers possèdent une charge positive située sur le carbone C₂. Le doublet électronique de l'atome d'oxygène de la molécule d'eau attaque le carbocation C₂ pour former les amidoalcools protonés **4'a**, **4'b** et **4'c**. Aucun état de transition n'a été localisé.

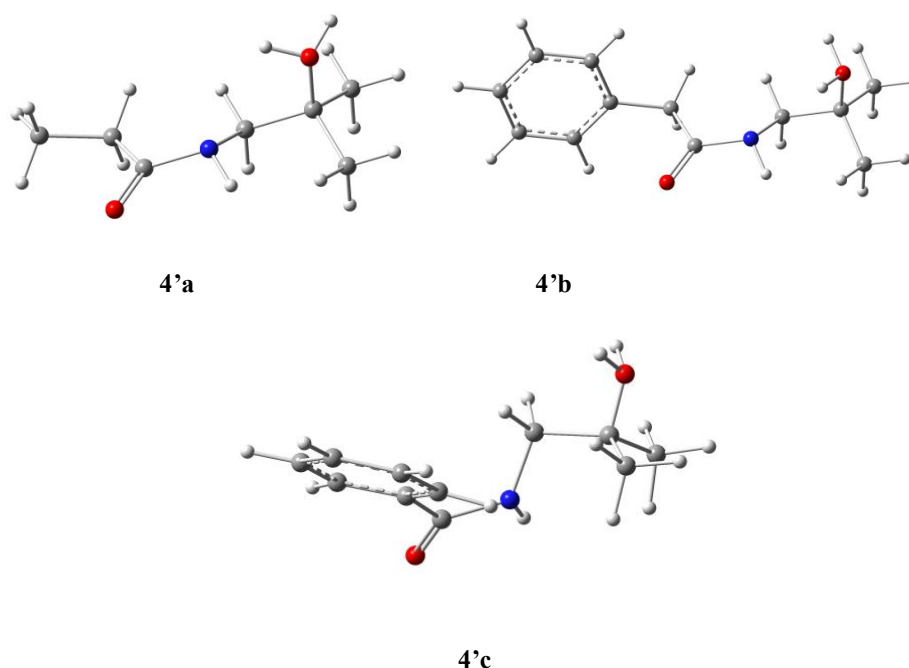


Figure 54. Structures des amidoalcools **4'a**, **4'b** et **4'c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Afin d'obtenir les amidoalcools **4a**, **4b** et **4c**, une déprotonation du carbocation **4'** se réalise. Nous notons qu'aucun état de transition n'a été localisé. La figure 55 représente leurs structures.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

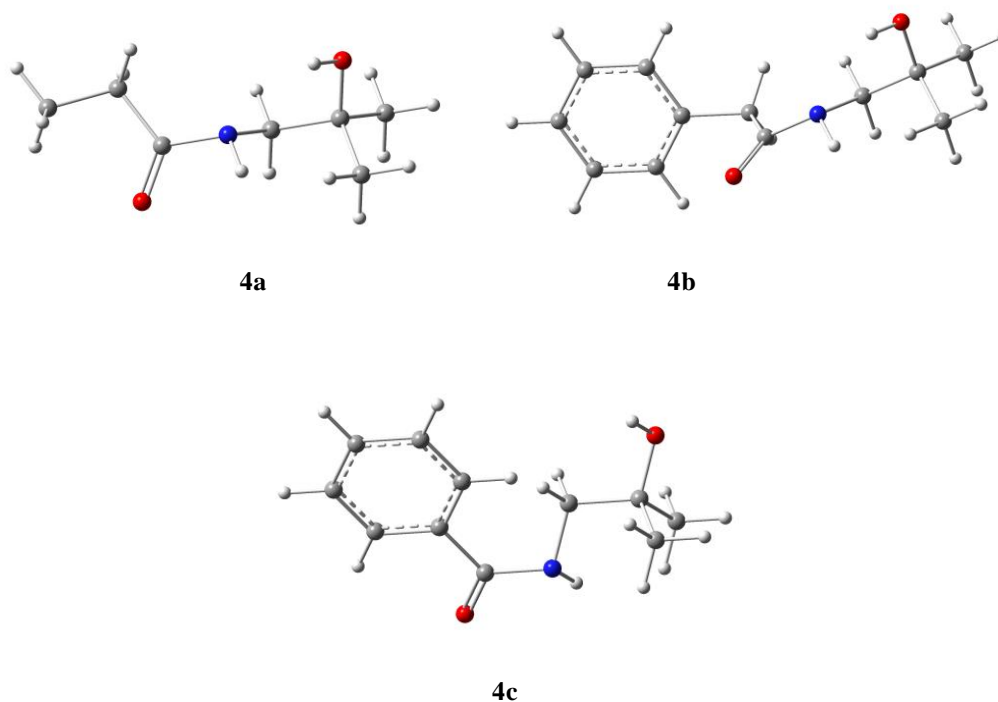
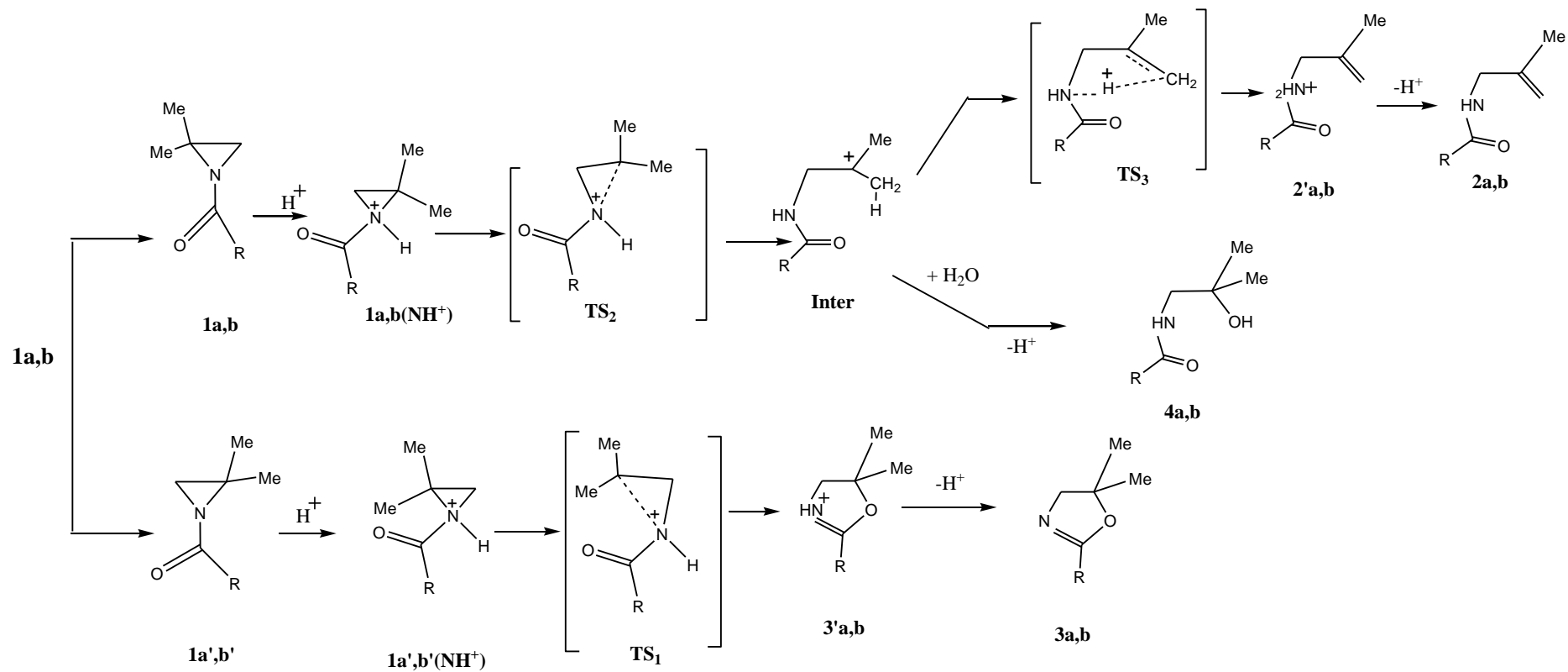


Figure 55. Structures des amidoalcools **4a**, **4b** et **4c** données par la B3LYP/6-31G(d)

Mécanisme donné par la B3LYP/6-31G(d) :

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène



Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

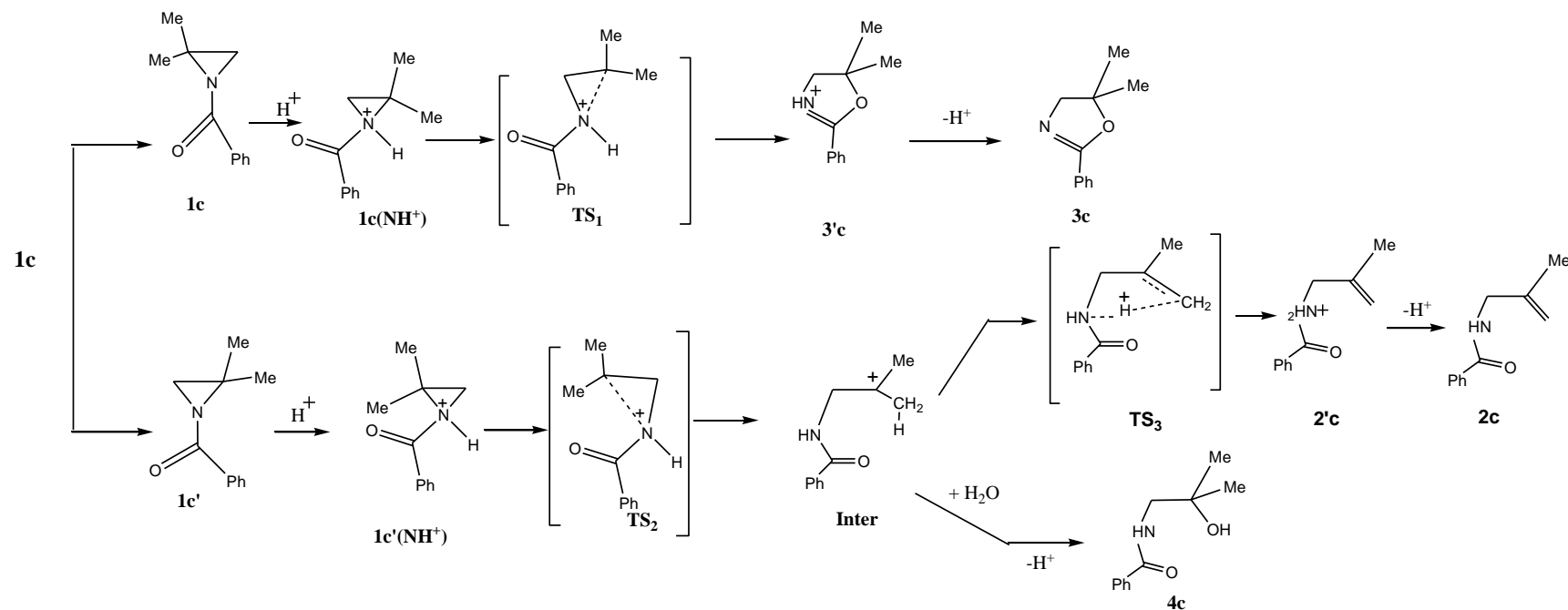


Schéma 37. Mécanisme théorique de la catalyse acide des 2,2-diméthyl-N-acylaziridines **1a-c**

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.3.1.5. Conclusion

L'étude théorique mécanistique de la catalyse acide des N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** révèle que les réactifs **1a-c** possèdent chacun un conformère correspondant **1'a-c**. L'analyse des pourcentages de coexistence révèle que les conformères **1'a-c** sont majoritaires. Entre autres, les produits obtenus dépendent de la conformation du réactif. En effet, les conformères **1'a**, **1'b** et **1c** donnent les oxazolines **2a-c**, alors que les conformères **1a**, **1b** et **1'c** donnent les allylamides **3a-c** et les amidoalcools **4a-c**. L'analyse des profils énergétiques de la formation des produits indique que l'énergie d'activation de la formation de l'oxazoline **2** est plus faible que celle de la formation des deux autres produits (**3** et **4**). Les résultats obtenus expérimentalement indiquent que l'oxazoline **2** est le produit minoritaire. On conclut donc que les résultats obtenus ne sont pas en accord avec ceux trouvés expérimentalement.

On va passer maintenant à la rupture de la liaison C-N du réactif **5**.

3.3.2. Le cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**

L'analyse des paramètres géométriques des entités protonées des deux conformères **5E** et **5F** du cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène indique que les deux longueurs de liaisons N-C sont identiques. La rupture cyclique du motif aziridine se fera donc du côté de l'une ou de l'autre liaison. Nous avons donc effectué une rupture cyclique de chaque côté de l'azote. Un état de transition a été localisé et confirmé par un calcul de fréquences pour chaque rupture cyclique. Nous allons donner le profil énergétique donné par la MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p) de chaque rupture cyclique et cela pour toutes les entités N-protonées.

3.3.2.1. Rupture de la liaison N-C₁

Les calculs effectués indiquent que la rupture de la liaison N-C₁ du conformère **5E** N-protonné donne l'oxazolinium **6'** qui par déprotonation donne l'oxazoline **6**, alors que celle du

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

conformère **5F** N-protoné donne l'amidoalcoolium **7'** qui par déprotonation donne l'amidoalcool **7**. La figure ci-après représente leurs profils énergétiques.

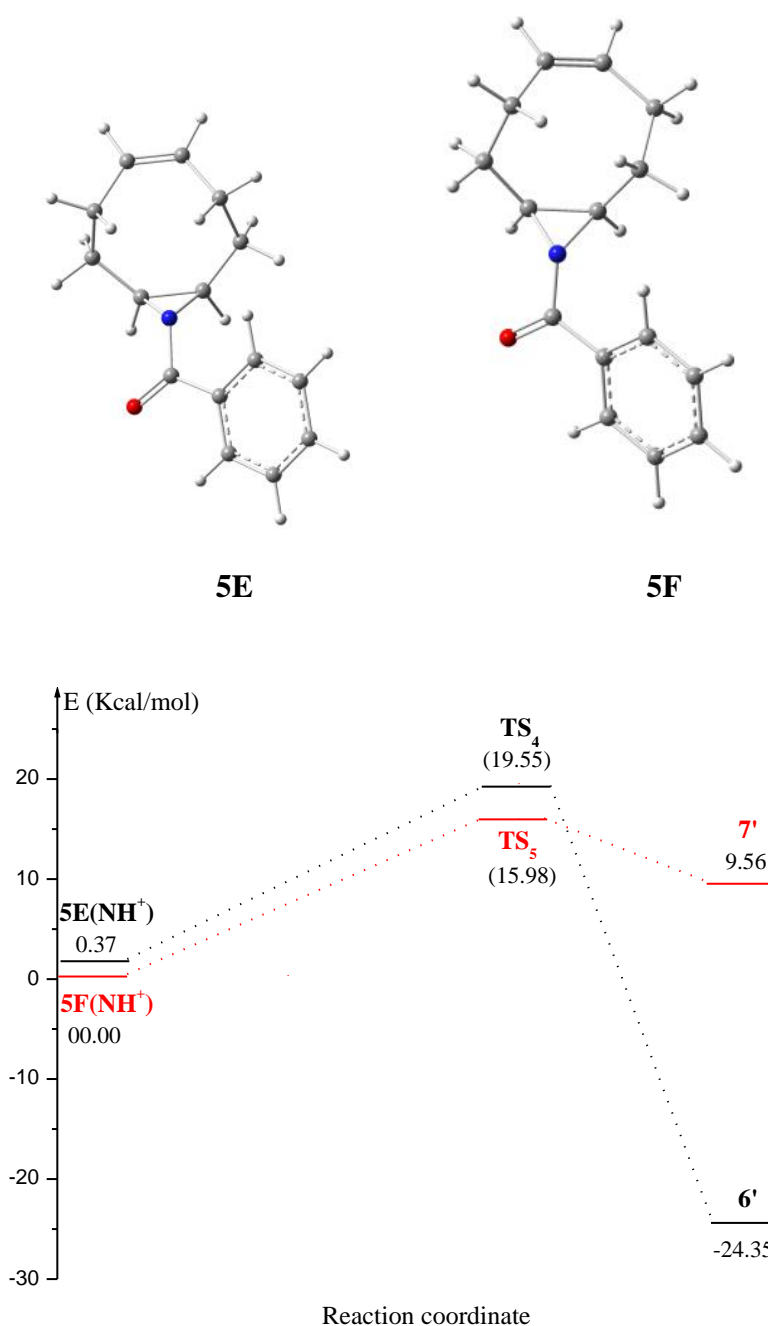


Figure 56. Profil énergétique de la rupture de la liaison N-C₁ des conformères du réactif **5** N-protonné donné par la B3LYP/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

L'analyse du profil énergétique représenté par la figure 56 indique que l'énergie d'activation de la rupture de la liaison N-C₁ du conformère **5E(NH⁺)** est plus importante de 3.94 Kcal/mol que celle de la rupture de la même liaison du conformère **5F(NH⁺)**. En effet, les résultats obtenus indiquent que le carbocation **7'** est le produit cinétiquement favorisé. Alors que l'oxazolinium **6'** est le produit thermodynamiquement favorisé. La figure ci-après représente les structures des deux états de transition obtenus par la **DFT**.

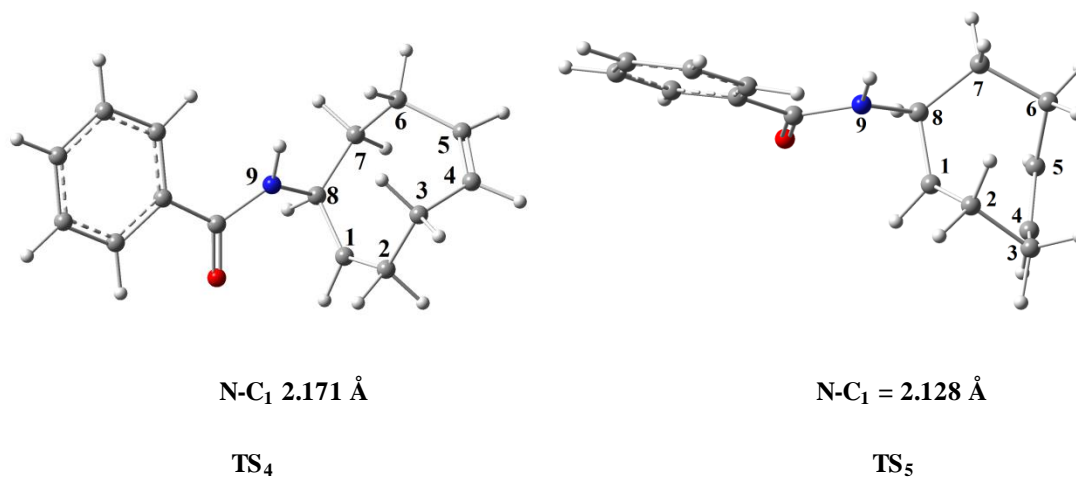
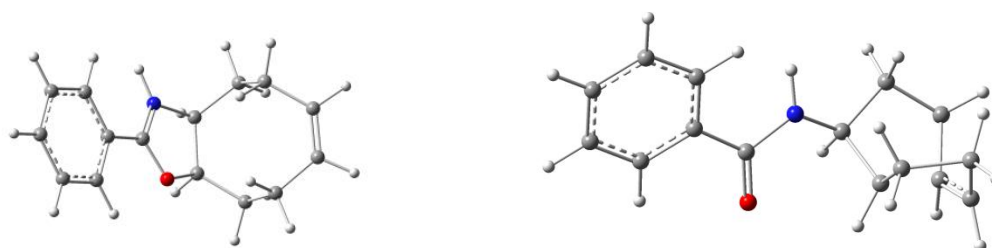


Figure 57. Structures des états de transition de la rupture cyclique du composé **5E(NH⁺)** (**TS₄**) et celle de la rupture cyclique du composé **5F(NH⁺)** (**TS₅**) données par la B3LYP/6-31G(d,p)

L'analyse des structures des deux états de transition localisés lors de la rupture de la liaison N-C₁ révèle que les longueurs des deux liaisons N-C₁ dans les deux structures sont presque identiques. Cependant la distance interatomique entre l'atome d'oxygène et le carbocation C₁ est de 2.679 Å dans l'état de transition **TS₄** ce qui facilite l'interaction entre l'atome d'oxygène et le carbocation pour donner l'oxazolinium **6'**. Concernant la structure du deuxième état de transition (**TS₅**) cette distance est de 3.155 Å ce qui ne permet pas la formation de la liaison C-O et ne donne donc pas l'oxazolinium **6'**. Entre autres, une interaction se produit entre le carbone 1 et le carbone 5 (C₁-C₅ = 2.502 Å) dans l'état de transition **TS₅** pour former le carbocation **7'**. Cette distance est de 3.545 Å dans la structure de l'état de transition **TS₄** ce qui n'aboutit pas à la formation du carbocation **7'**.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

La figure suivante représente les produits obtenus lors de la rupture de la liaison N-C₁ des deux conformères N-protonés.

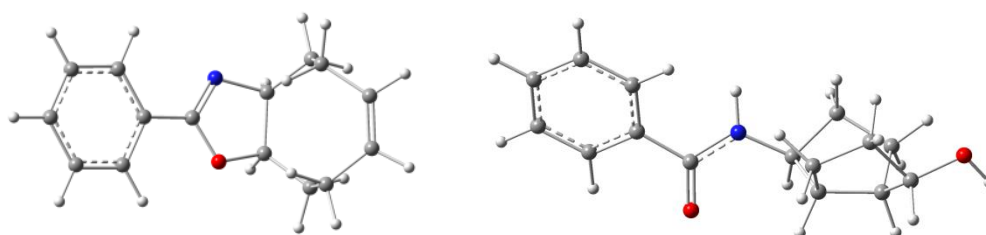


Oxazolinium 6'

Carbocation 7'

Figure 58. Structures de l'oxazolinium 6' et du carbocation 7' données par la B3LYP/6-31G(d,p)

La déprotonation du produit 6' donne l'oxazoline 6 alors que l'hydrolyse du composé 7' après déprotonation donne l'amidoalcoolium 7. La figure 59 représente les structures des produits obtenus après déprotonation.



Oxazoline 6

amidoalcool 7

Figure 59. Structures de l'oxazoline 6 et de l'amidoalcoolium 7 données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.3.2.2. Rupture de la liaison N-C₈

Les résultats donnés par la **DFT** indiquent que la rupture de la liaison N-C₈ du conformère **5E** N-protonné donne l'oxazolinium **6'** alors que celle du conformère **5F** N-protonné donne **8'**. En effet, l'énergie d'activation de la rupture de la liaison N-C₈ est identique pour les deux conformères **5E(NH⁺)** et **5F(NH⁺)**. Alors que l'oxazolinium **6'** est plus stable que le **8'** de 4,71 Kcal/mol. On conclut donc que l'oxazolinium **6'** est le produit thermodynamiquement favorisé. La figure ci-après représente le profil énergétique de la rupture de cette liaison dans les deux conformères du composé **5**.

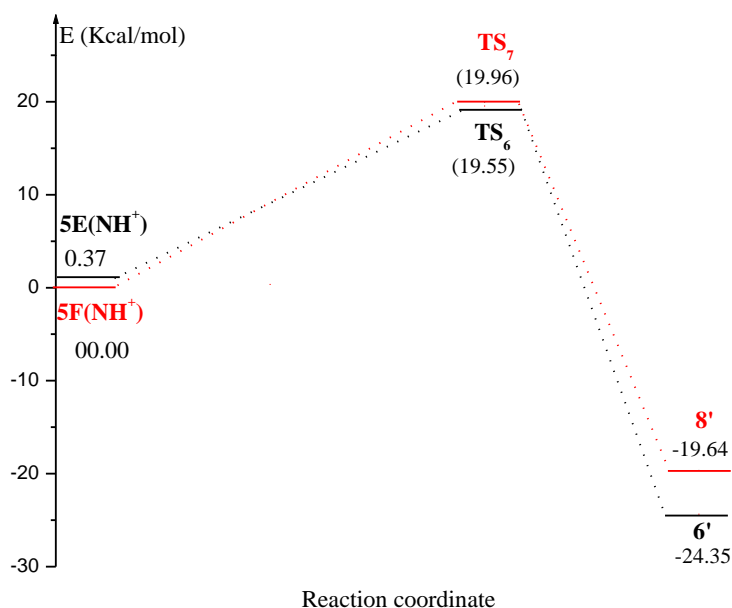


Figure 60. Profil énergétique de la rupture de la liaison N-C₈ des conformères du réactif **5** N-protonné donné par la B3LYP/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)

L'analyse du profil énergétique présenté par la figure 60 révèle que l'oxazolinium **6'** est le produit thermodynamiquement et cinétiquement favorisé.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

La figure ci-après représente les structures des états de transitions obtenus lors de la rupture de la liaison N-C₈ des deux conformères **5E** et **5F** N-protonés.

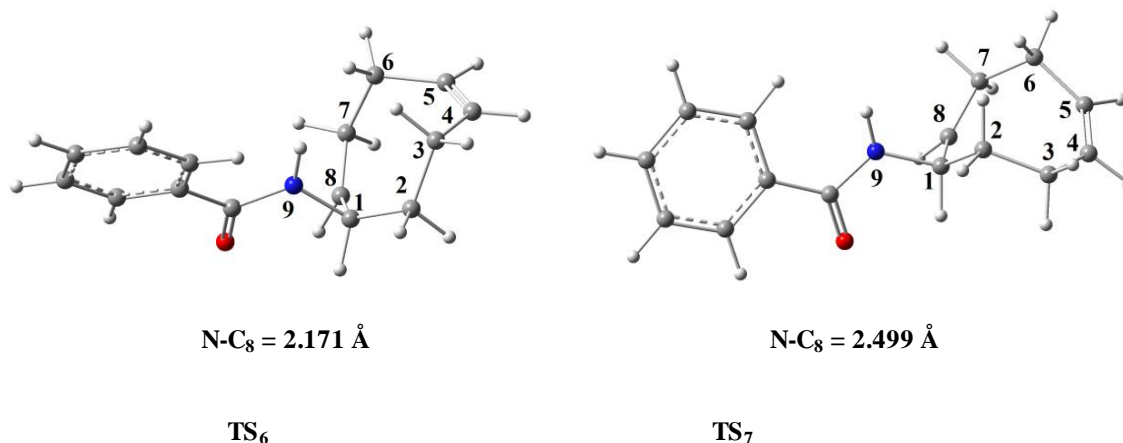


Figure 61. Structures des états de transition de la rupture de la liaison N-C₈ des entités protonées des conformères **5E** et **5F** données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Les structures des états de transition représentées dans la figure 61 révèlent que la distance entre l'atome d'azote et le carbone C₈ (liaison rompue) est de 2.171 Å dans le TS₆ et de 2.499 Å dans la structure de l'état de transition TS₇. Cependant une interaction se produit entre l'atome d'oxygène et le carbone C₈ (O-C₈ = 2.679 Å) dans la structure de l'état de transition TS₆ pour donner l'oxazolinium **6'**. Cette interaction ne peut pas se produire dans la structure de l'état de transition TS₇ car cette distance est de 3.313 Å.

En effet dans la structure de l'état de transition TS₇, une interaction se produit entre les doublets électroniques de l'oxygène et l'hydrogène lié au carbone C₁ (O-H = 2.214 Å) pour faciliter la formation d'une double liaison entre les deux carbones C₁ et C₈ et donner le benzamidium **7'**. Ce qui n'est pas le cas pour l'état de transition TS₆ (O-H = 2.587 Å).

La figure 62 représente les structures des produits obtenus après rupture de la liaison N-C₈ des conformères du réactif **5** N- protonés.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

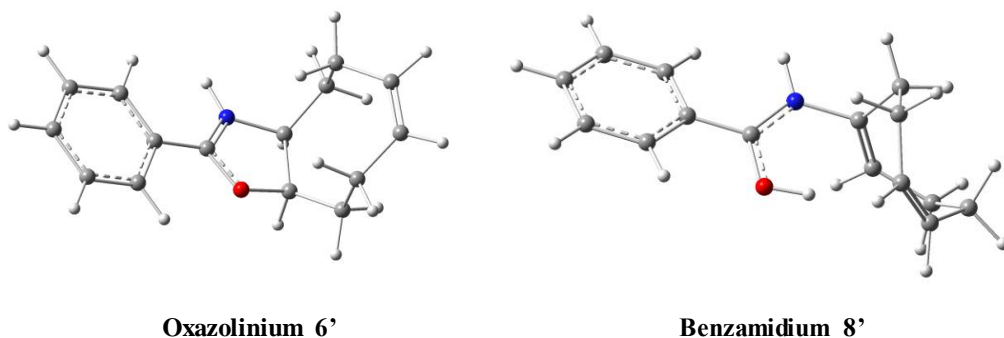


Figure 62. Structures des produits obtenus suite à la rupture cyclique de la liaison N-C₈ des entités N-protonées des conformères **5E** et **5F** données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Une déprotonation se produit alors pour donner les produits **6** et **8**, on note qu'aucun état de transition n'a été localisé lors de cette déprotonation.

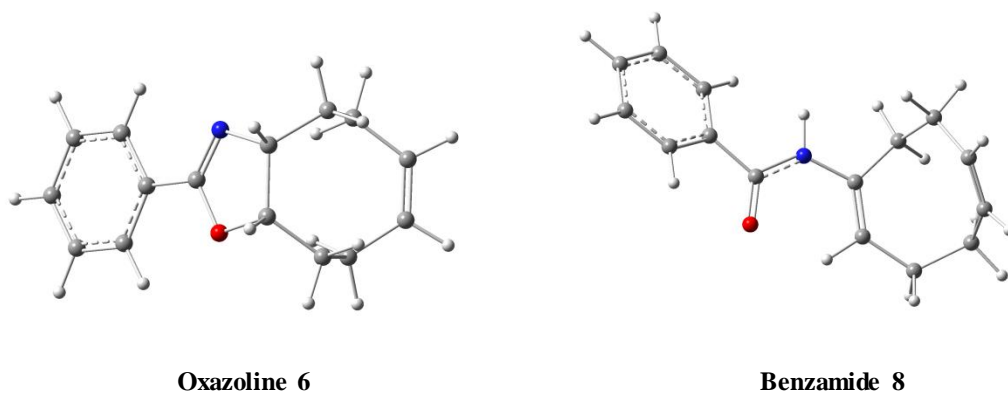


Figure 63. Structures des produits obtenus suite à la rupture cyclique de la liaison N-C₈ des entités protonées du conformère **5F** données par la B3LYP/6-31G(d,p)

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

3.4. Effet de solvant

Tableau 49. Différence énergétique et pourcentage de coexistence des conformères E and F et barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Méthodes	Conformères	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_E - E_F$ (kcal/mol)	Barrière énergétique (kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	E	47.65%	- 0.23	7.99
	F	52.35%		
IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	E	31.03%	- 0.10	7.73
	F	68.97%		
B3LYP/6-311G (df,pd)/B3LYP/6-31G(d,p)	E	44.99%	- 0.18	7.73
	F	55.01%		
IEFPCM B3LYP/6-311G (df,pd)/B3LYP/6-31G(d,p)	E	29.08%	- 0.15	7.48
	F	70.92%		

Les résultats obtenus révèlent que le pourcentage de coexistence du conformère **E** diminue dans le solvant contrairement à celui du conformère **F**. Cependant le conformère **F** reste toujours majoritaire. Concernant la différence d'énergie entre les deux conformères et la barrière énergétique du passage d'un conformère à un autre, le solvant ne porte pas un effet important

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 50. Différence énergétique et pourcentage de coexistence des conformères 5E and 5F et barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Méthodes	Conformères	Pourcentage de coexistence	$\Delta E = E_{5E} - E_{5F}$ (kcal/mol)	Barrière énergétique (kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	5E	42.33%	- 0.22	8.09
	5F	57.67%		
IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	5E	35.06%	- 0.008	7.95
	5F	64.94%		
B3LYP/6-311G (df,pd)/B3LYP/6-31G(d,p)	5E	40.52%	- 0.18	7,90
	5F	59.48 %		
IEFPCM B3LYP/6-311G (df,pd)/B3LYP/6-31G(d,p)	5E	33.78%	- 0.04	7.74
	5F	66.22%		

L'analyse des résultats présentés dans le tableau ci-dessus indique que la solvation affaiblit le pourcentage du conformère **5E**, cependant le conformère reste toujours majoritaire.

La différence d'énergie entre les deux conformères devient plus importante dans le solvant.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 51. Différence énergétique entre les entités N-protonées et O-des conformères du *cis-cis*-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Méthodes	$\Delta E = E_{5E(NH^+)} - E_{5E(OH^+)}$	$\Delta E = E_{5F(NH^+)} - E_{5F(OH^+)}$
	(kcal/mol)	(kcal/-mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	- 3.73	- 3.35
IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	- 4.47	- 4.59
B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	- 3,18	- 2,82
IEFPCM B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	- 4.01	- 4.12

La différence d'énergie entre les entités N-protonées et O-protonées est plus importante dans le solvant comparé à l'état gazeux et cela pour les deux conformères **5E** et **5F**.

Tableau 52. Analyse énergétiques et pourcentage de coexistence des conformères $5E(NH^+)$ et $5F(NH^+)$ ainsi que la barrière énergétique à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Méthodes	Conformères	Pourcentage e de coexistence	$\Delta E = E_{5E(NH^+)} - E_{5F(NH^+)}$	Barriere énergétique
			(kcal/mol)	(kcal/mol)
B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	36.23%	0.23	7.18
	5F(NH⁺)	63.77%		
IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	14.53%	0.63	2.69
	5F(NH⁺)	85.47%		
B3LYP/6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	41.86%	0.37	7.14
	5F(NH⁺)	58.14%		
IEFPCM B3LYP /6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	5E(NH⁺)	13.05%	0.72	2.68
	5F(NH⁺)	86.95%		

Chapitre 3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Le solvant affaiblit le pourcentage de l'entité **5E(NH⁺)** et accroît celui du conformère **5F(NH⁺)**. Cependant le conformère **5F(NH⁺)** reste toujours majoritaire. En effet la barrière énergétique du passage d'un conformère à un autre devient plus importante dans le solvant.

Tableau 53. Quelques paramètres structuraux des entités neutres et protonées des conformères 5E à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Paramètres géométriques	Etat gazeux			Dans l'acide sulfurique		
	5E	5E(NH ⁺)	5E(OH ⁺)	5E	5E(NH ⁺)	5E(OH ⁺)
N-C ₁	1.472	1.534	1.470	1.473	1.534	1.468
N-C ₈	1.453	1.531	1.462	1.454	1.532	1.460
C ₁ -C ₈	1.513	1.486	1.525	1.514	1.485	1.526
∠C ₁ NC ₈	62.27	58.01	62.71	62.28	57.92	62.83
∠C ₁ C ₈ N	59.49	60.88	58.90	59.47	61.12	58.82
∠NC ₁ C ₈	58.24	61.11	58.39	58.25	60.96	58.36

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 54. Quelques paramètres structuraux des entités neutres et protonées des conformères 5F à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique

Paramètres géométriques	Etat gazeux			Dans l'acide sulfurique		
	5F	5F (NH ⁺)	5F (OH ⁺)	5F	5F (NH ⁺)	5F (OH ⁺)
N-C ₁	1.468	1.527	1.461	1.469	1.527	1.459
N-C ₈	1.454	1.536	1.460	1.456	1.536	1.458
C ₁ -C ₈	1.511	1.479	1.523	1.512	1.480	1.524
∠C ₁ NC ₈	62.24	57.76	62.83	62.27	57.79	62.99
∠C ₁ C ₈ N	58.42	61.43	58.56	59.30	60.80	58.54
∠NC ₁ C ₈	59.34	60.81	58.61	59.44	61.42	58.47

Les résultats présentés dans les deux tableaux indiquent que la solvataion n'a pas d'effet sur les paramètres géométriques du motif aziridine des entités neutre et protonées des conformères 5E et 5F.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

Tableau 55. Énergie d'activation en kcal/mol de la rupture des deux liaisons N-C des entités N-protonées et O-protonées des deux conformers **5E** et **5F**

Liaison	Méthodes	5E(NH ⁺)	5E(OH ⁺)	5F(NH ⁺)	5F(OH ⁺)
N-C₁	B3LYP/6-31G(d,p)	24.46	26.00	15.51	21.04
	IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	19.17	25.70	14.71	30,58
	B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	19.55	25.86	15.98	22.21
	IEFPCM B3LYP /6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	18.44	25.58	15.06	32,11
N-C₈	B3LYP/6-31G(d,p)	20.22	34.27	20.71	26.53
	IEFPCM B3LYP/6-31G(d,p)	19.17	25.90	19.04	26.41
	B3LYP/6-311G(df,pd) //B3LYP/6-31G(d,p)	19.55	34.64	19.96	27.78
	IEFPCM B3LYP /6-311G (df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)	18.44	27.04	18.09	27.26

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

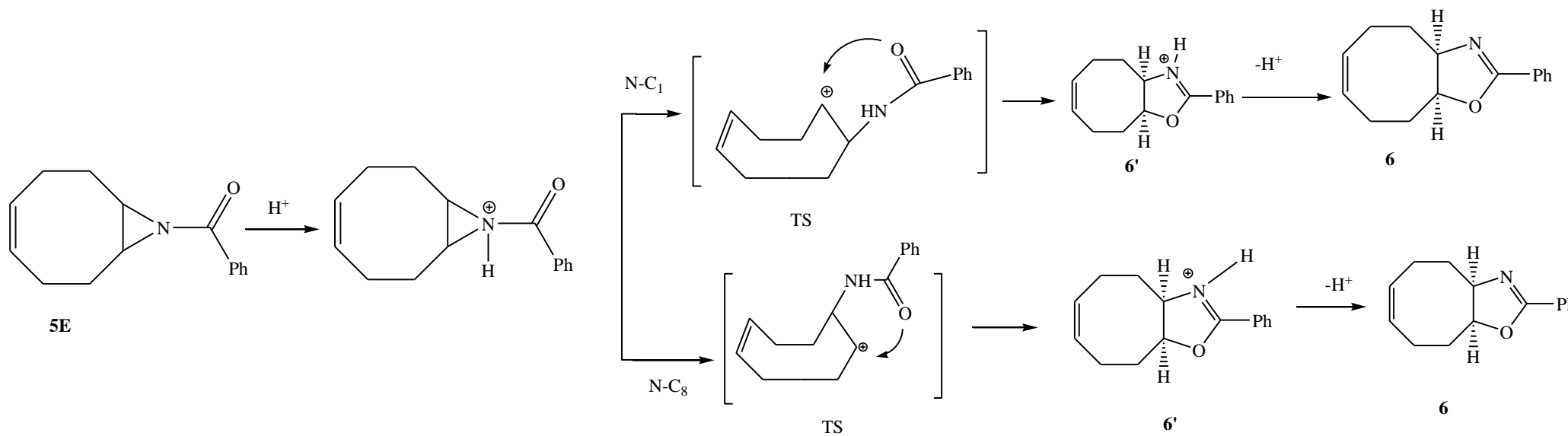
L'analyse des énergies d'activation de la rupture des deux liaisons C-N des deux conformères protonnés du réactif **5** indique que la solvation affaiblit les énergies d'activation des entités protonnées ce qui stimule la réactivité des N-acylaziridines. Cependant les énergies d'activation des entités N-protonnées sont plus faibles que celles des O-protonnées ce qui favorise la protonation de l'atome d'azote.

3.5. Conclusion

Les résultats théoriques indiquent que la rupture de l'une ou de l'autre liaison N-C de l'entité **5E(NH⁺)** donne l'oxazoline **6** par un mécanisme concerté. Il est intéressant de noter que l'énergie d'activation de la rupture de la liaison est la même pour l'une ou l'autre liaison N-C. Ceci dit qu'aucune liaison n'est favorisée par rapport à l'autre pour l'obtention de ce produit. Cependant, la rupture de la liaison N-C₁ de l'entité **5F(NH⁺)** donne l'amidoalcool **7** par un mécanisme non concerté. Alors que la rupture de la liaison N-C₈ donne le produit **8** mentionné dans le mécanisme réactionnel (**Schéma 28**, chapitre 2) proposé par les expérimentateurs et qui n'a pas pu être obtenu. On peut expliquer la non obtention du composé **8** par le pourcentage minoritaire du conformère **5F(NH⁺)** (32.48% d'après la MP2/6-311G(df,pd)//B3LYP/6-31G(d,p)). En effet la solvation par l'acide sulfurique stimule la réaction mais n'a pas d'effet concernant le mécanisme de la réaction [67].

La figure présente le mécanisme théorique de l'hydrolyse acide du Cis-cis-N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** donné par la **DFT** à l'état gazeux et dans l'acide sulfurique.

Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène



Chapitre3. Études théoriques des mécanismes de l'ouverture du cycle aziridine faisant suite à la protonation des N-acyl-2,2-diméthyl aziridines et du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène

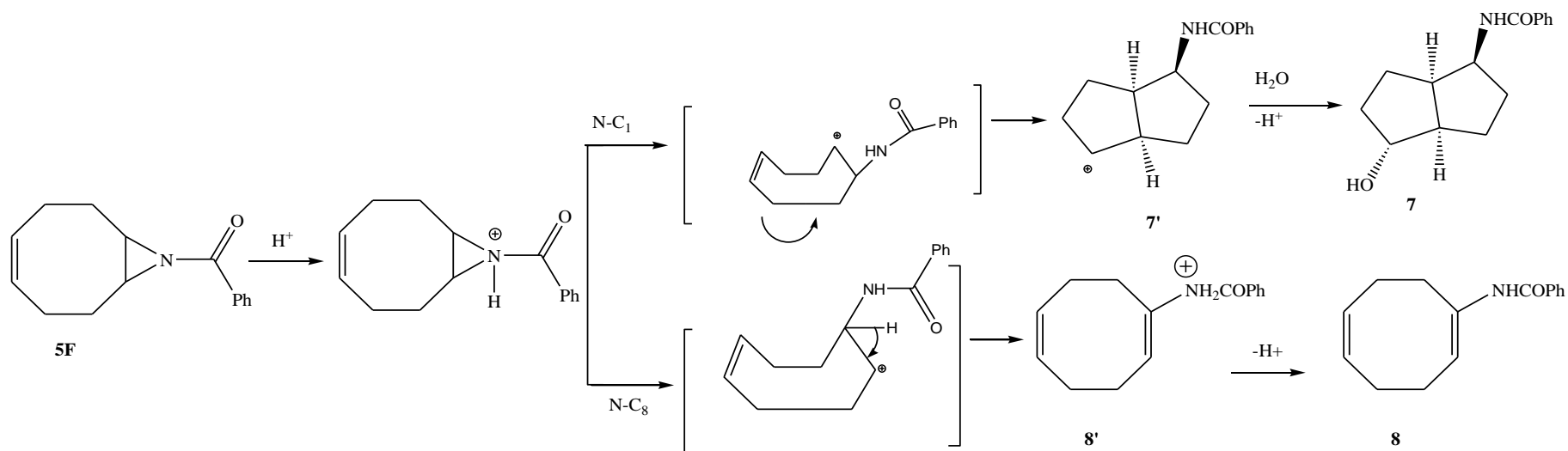


Schéma 338. Mécanisme théorique de l'hydrolyse acide du composé 5 donné par la

Conclusion générale

Conclusion générale

Le but de ce travail consiste à l'étude théorique de la réactivité de quelques N-acylaziridines. Pour cela nous avons choisie d'effectuer une étude théorique mécanistique de deux réactions chimiques. L'une sur l'effet des argiles activées à l'acide sur les N-acyl-2,2-diméthyl aziridines **1a-c** et l'autre sur l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**.

En premier temps, nous nous sommes intéressés à l'étude conformationnelle des réactifs utilisés dans les deux réactions en variant quelques paramètres géométriques. Cette étude a été suivie d'une analyse de pourcentage de coexistence des conformères obtenus.

L'effet de l'environnement acide sur les réactifs des deux réactions provoque une attaque électrophile. Etant donné que les N-acylaziridines possèdent deux sites d'attaque oxygène et azote. Un ensemble d'études a été effectué. Parmi, une analyses de charges atomiques, ainsi d'une analyse d'indices de Fukui et d'indices d'électrophilicité locale a été établie en utilisant plusieurs populations tels que : les populations de Mulliken, les charges naturelles **NPA** et les charges **MPA**. La rupture cyclique des N-acylaziridines N-protonées a été achevée afin d'obtenir les produits.

Les résultats obtenus révèlent que les N-acylaziridines utilisés dans les deux réactions possèdent chacun un conformère. Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1a-c** possèdent des conformères **1'a-c**. Alors que le N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5** possède deux conformères **5E** et **5F**. L'analyse de pourcentage de coexistence des conformères indique que les entités **1'a-c** sont majoritaires par rapport à leurs conformères correspondants **1a-c**. concernant le réactif **5**, c'est la conformation **5F** qui est majoritaire.

Il est intéressant de noter que les N-acylaziridines possèdent deux sites d'attaque électrophile : azote et oxygène. L'analyse de charges ainsi que des indices locaux de la réactivité tels que les indices de *Fukui* et les indices de la nucléophilie locale n'ont pas pu trancher sur le site d'attaque. Nous avons donc effectué une protonation des deux sites afin de comparer les énergies et les paramètres géométriques. Les résultats obtenus sont en faveur de la protonation de l'azote. Après la localisation du site d'attaque électrophile, nous avons procéder à la rupture cyclique du motif aziridine des réactifs des deux réactions ainsi que leurs conformères correspondants. En effet pour la première réaction, les conformères **1'a**, **1'b** et **1c** donnent les oxazolines **2a-c** correspondantes. Alors que les conformères **1a**, **1b** et **1'c** donnent les allylamides **3a-c** et les amidoalcools **4a-c** correspondants. Pour le N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène **5**, qui est le réactif utilisé dans la deuxième réaction, c'est le

Conclusion générale

conformère **5E** N-protoné qui donne l'oxazoline **6** alors que l'autre conformère **5F** N-protonné qui donne l'amidoalcool **7** et le benzamide **8**.

On conclue donc que les produits obtenus lors de la rupture cyclique des N-acylaziridines protonées dépendent de la conformation du réactif.

En fait la présence du solvant affaiblit les énergies d'activation ce qui facilite la réaction. Cependant la solvatation n'a aucun effet quant au mécanisme réactionnel.

Références

Ce travail a donné lieu à deux publications internationales ainsi qu'à cinq présentations publiques dont les références sont indiquées ci-dessous

- I- D. MISSAOUI, F. ABOUMESSAAD, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, E. SRASRA, N. BESBES. *J. Mar. Chim. Heterocycl.* 2014, 13, 25-38
- II- D. MISSAOUI, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, N. BESBES, *Can. J. Chem.* 2017, 95, 37-44.
- 1- D. MISSAOUI, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, N. BESBES, Etude théorique de l'hydrolyse acide de la N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène. Symposium internationale de chimie hétérocyclique Fès-Maroc 26-29 octobre 2011.
- 2- D. MISSAOUI, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, N. BESBES, Catalysis of N-2,2-dimethyl-acylaziridines by acid activated clays : Mechanistic study, ISCSC2012.Tlemcen (septembre)2012
- 3- D. MISSAOUI, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, N. BESBES, Structural study of some N-acylaziridines by quantum chemical methods, ISTC 2012 Alger (octobre 2012)
- 4- M. MHIRI, D. MISSAOUI, A. E. SRASRA, N. BESBES, Réarrangement d'aziridines en milieu acides aqueux : Etude cinétique et théorique, JNC 17. Tunisie (décembre 2012)
- 5- D. MISSAOUI, A. RAHMOUNI, O. BENSAID, N. BESBES, Etude conformationnelle du N-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène par la DFT, JEC 2014. Mascara 12-13 Mars 2014

COMPETITIVE TRANSFORMATION OF N-ACYL-2,2-DIMETHYL AZIRIDINES OVER TUNISIAN ACID ACTIVATED CLAYS: MECHANISTIC ELUCIDATION

Djallila MISSAOUI ^a, Firas ABOUMESSAAD ^b, Ali RAHMOUNI ^a, Okkacha
BENSAID ^c, Ezzeddine SRASRA ^b, * Néji BESBES ^b

^aLaboratoire de Modélisation et de Méthodes de Calcul, Université Docteur Moulay Tahar de Saida, 20002, Saida, Algérie.

^bLaboratoire Physico-Chimie de Matériaux Minéraux et leurs Applications, Centre National des Recherches en Sciences des Matériaux, 2087, Soliman, Tunisie.

^cLaboratoire des Substances Naturelles et Bioactives, Université de Tlemcen, 13000, Tlemcen, Algérie.

* Corresponding author, e-mail : besbesneji@yahoo.fr

Reçu le 12 / 04 / 2014, accepté le 20 / 06 / 2014

Résumé

Les argiles tunisiennes activées à l'acide ont été utilisées pour le réarrangement de N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1** en un mélange de N-méthallylamides **2**, d'oxazolines **3** et d'amidoalcools **4** à la température ambiante pendant trois jours. Les résultats montrent que les rendements de ces produits dépendent étroitement de la nature du groupe acyle porté par l'azote du cycle aziridine (**1a** : propanoyle, **1b** : benzyloyle et **1c** : benzoyle) et des caractéristiques physico-chimiques des argiles activées à l'acide, utilisées comme catalyseurs hétérogènes acides (**Ara**_{0,5}, **Ara**₂ et **Ara**₇). Les structures des différents points stationnaires de cette réaction ont été optimisées par les deux méthodes de calculs HF et la DFT/B3LYP avec la base 6-31G* en utilisant le logiciel GAUSSIAN 03. Une analyse de fréquences a été réalisée pour déterminer la nature de chaque point stationnaire. Les mécanismes des transformations compétitives de N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1** catalysées par les sites de Bronsted localisés à la surface active de ces argiles ont été étudiés en utilisant des méthodes de chimie quantique. Les géométries des réactifs **1**, des intermédiaires **I** et **II**, des états de transition **TS1** et **TS2**, des intermédiaires protonés **2'**, **3'** et **4'** et des produits **2**, **3** et **4** ont été aussi optimisés.

Mots clés: argiles active à l'acide, N-acylaziridine, catalyse acide, calcul théorique.

Abstract

Tunisian acid activated clays have been used for the rearrangement of N-acyl-2,2-dimethylaziridines **1** into a mixture of N-methallylamides **2**, oxazolines **3** and amidoalcohols **4** at room temperature for three days. The results show that the yields of these products depend strongly on the nature of acyl group carried by nitrogen of aziridine cycle

Conformational-dependent reaction mechanism: case of acid hydrolysis of *N*-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ene

Djallila Missaoui, Ali Rahmouni, Okkacha Bensaid, and Néji Besbes

Abstract: Quantum chemical studies of the acid hydrolysis of *cis-cis-N*-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ene in gas phase and sulfuric acid solution have been carried out. Conformational analysis of reactant and intermediates were done at DFT level of calculations, using different basis sets. Transition states were identified and IRC calculations were done at the same level. In the first step of the reaction, the protonation occurs preferentially on the nitrogen atom. Three products are obtained. The type of mechanism, stepwise or concerted, depends on the stable conformers and the cleaved N-C bond. The main conclusion is that the products of the reaction depend on the nature of the stable conformer of the reactant.

Key words: *N*-acylaziridine, conformational analysis, solvation, DFT, acid hydrolysis.

Résumé : Nous avons effectué des études de chimie quantique sur l'hydrolyse acide du *cis-cis-N*-benzoyl-9-azabicyclo[6.1.0]non-4-ène en phase gazeuse dans une solution d'acide sulfurique. Nous avons réalisé l'analyse conformationnelle du réactif et des intermédiaires au niveau de la DFT des calculs, à l'aide de différentes bases. Nous avons identifié les états de transition et les avons soumis à des calculs de la coordonnée intrinsèque de réaction au même niveau. À la première étape de la réaction, la protonation se produit de manière préférentielle sur l'atome d'azote, puis trois produits sont obtenus. Le type de mécanisme – par étapes ou concerté – dépend de la nature des conformères stables et de la liaison N-C clivée. La principale conclusion que nous tirons de ces analyses est que les produits de la réaction dépendent de la nature du conformère stable du réactif. [Traduit par la Rédaction]

Mots-clés : *N*-acylaziridine, analyse conformationnelle, solvatation, DFT, hydrolyse acide.

Introduction

The most important applications of aziridines are in organic synthesis.^{1–6} Indeed, the particular arrangement of two carbon atoms and a nitrogen atom in these smaller cycles makes them easily transformable chemical species. This arrangement gives electronic densities between nuclei that are different from those in the more stable arrangements; this can be cited to explain the reactivity of aziridine. The smallest of actions of a disruptive element changes the electronic density in this arrangement and weakens the cohesion of these three atoms that, after increasing its energy, will be relaxed to noncyclic species. This is the case for aziridine protonation, as shown by theoretical^{19–23} and experimental^{22–27} studies. It is well known that the aziridine ring opening is regioselective.^{28–30} Berger shows that both frontier molecular orbital theory and the Fukui function can be used to rationalize an experimentally observed regioselectivity in the nucleophilic ring opening of activated aziridine.²³ Baruah et al. used conceptual density functional theory (DFT) based descriptors to strongly rationalize the experimentally observed activation and regioselectivity in the ring opening of non-activated aziridine.¹⁹ In general, it occurs on the side of the electron donor or less electron-withdrawing substituents. The following reaction therefore is a substitution of the detached arm from the ring by a nucleophile. It is also possible that the other carbon atom of the aziridine ring

loses electrophilic substituents, thus providing opportunities for the formation of a double bond. The ring opening and the reaction that followed can happen sequentially or simultaneously. The stepwise mechanism requires a stable cationic intermediate. It is clear that this mechanism is enhanced by the carbocation stabilizing effects of solvent and aziridine structure. Sharing the C-C aziridine bond with another ring may also have effects on the protonation of nitrogen and the reactions that will follow.²¹ It is well established that the effect of the protonation of an aziridine with hydrogen on the nitrogen atom and an *N*-substituted aziridine are different. The reaction following the protonation can be significantly different depending on the nature of the group linked to the nitrogen atom, which can bind to the carbon where the aziridine ring opening occurs in a ring expansion reaction. This is the case for *N*-acylaziridines, which are classified as an activated aziridine.^{24–26} Hori et al., using quantum calculations at different levels of theory, shows that the acid-catalysed transformation of *N*-formylaziridines to the oxazoline isomer can be held in S_N1 or addition-elimination mechanisms.²⁶ In both mechanisms, the configurations of ring carbons are preserved.²⁶ It should be noted that the protonation occurs in competition between the aziridine nitrogen atom and the carbonyl oxygen atom.^{25–28}

Received 4 June 2016. Accepted 7 September 2016.

D. Missaoui and A. Rahmouni. Laboratoire de Modélisation et de Méthodes de Calcul, Université Docteur Moulay Tahar de Saïda, B.P. 138, cité En-Nasr 20002, Saïda, Algérie.

O. Bensaid. Laboratoire des Substances Naturelles et Bioactives, Université de Tiemcen, 22, Rue Abi Aïed Abdelkrim Fg Pasteur B.P. 119 13000, Tiemcen, Algérie 13000, Tiemcen, Algérie.

N. Besbes. Laboratoire Physico-Chimie de Matériaux Minéraux et leurs Applications, Centre National des Recherches en Sciences des Matériaux, Technopole Borj Cedria, 2067, Soliman, Tunisie.

Corresponding author: Ali Rahmouni (email: rahmounial@hotmail.com).

Copyright remains with the author(s) or their institution(s). Permission for reuse (free in most cases) can be obtained from RightsLink.

Can. J. Chem. 00: 1–8 (0000) dx.doi.org/10.1139/cjc-2016-0278

Published at www.nrcresearchpress.com/cjc on 18 October 2016.

Références

- [1] X. E. Hu. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 2701-2743.
- [2] E.medina, A.Mayano, M.Pericas. A.Riex. *J.Org.Chem.* 1998, *63*, 8574-8578
- [3] P. W. Davies, N. Martin. *Amer. Chem. Soc.* 2009,*11*, 2293-2296
- [4] S. Gabriel. *Chem. Ber.* 1888, *21*, 1049-1057
- [5] H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.* 1935, *57*, 2327-2328
- [6] H.Nakao, M. Arakawa, T. Nakamura, M. Fukushima. *Chem. Pharm. Bull.* 1972, *20*, 1968-1979.
- [7] V. P. Wystrach, D. W. Kaiser, F. C. Schaefer. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, *77*, 5915-5918.
- [8] W. Higgins, C. Tardif, C. Richaud, M. A. Krivanek, A. Cardin, *Eur. J. Biochem.* 1989, *186*, 137-143
- [9] P. Somfai. *Tetrahedron*. 1988, *44*, 619-624.
- [10] D. Tanner, P. Somfai. *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 1211-1214.
- [11] C. Xiong, W. Cai, C.Wang, V. J. Hruby. *J. Org.Chem.* 2002, *67*, 1399-1402.
- [12] L. Dubois, R. H. Dodd. *Tetrahedron*. 1993, *49*, 901-910.
- [13] D. Tanner, A. Harden, F. Johansson, P. Wyatt, P. G. Andersson. *Acta Chem. Scand.* 1996, *50*, 361-368.
- [14] S. Stankovic, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V Van Speybrock, *Chem. Soc. Rev*, 2011, *41*, 643-665.
- [15] M. Vaultier, R. Carrié. *Tetrahedron*, 1979, *11*, 1357-1364.
- [16] D. A. Tanner. *Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, *33*, 599-619
- [17] I. M. B. Nielsen. *J. Phys. Chem.* 1998, *102*, 3193-3201.
- [18] a-N. KERN. THESE de Doctorat Université de Strasbourg France 13-juin 2014. P122.
b- P. Muller, C.fruit. *Chem. Rev.* 2003, *103*, 2905-2919.
- [19] P. Dauban, R. H. Dodd. *Synlett.* 2003, *26*, 1571-1586.
- [20] B. M.Trost, G. Dong. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 6054-6055.
- [21] S. Flock, H. Frauenrath. *ARKIVOC.* 2007, *15*, 245-259.
- [22] J. E. Jones, J. V.Ruppel, G. Y. Gao, T. M.Moore, X. P. Zhang. *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 7260-7265.
- [23] A. K. Yudin. *WILEY-VCH.* 2006, *3*, 24-25.
- [24] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, P. N. Reddy, M. Sessa Rao. *Synthesis.* 2003, *9*, 1387-1389
- [25] A. V. Malkov, S. Stoncius, P. Kocovsky, *Angew Chem. Int. Ed.* 2007, *46*, 3722-3724
- [26] I. Okada, K. Ichimura, R. Sudo. *bulletin of the chemical society of Japan.*, 1970, *43*, 1185-1189.
- [27] E. Garrier, S. Le Gac, I. Jabin. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2005, *16*, 3767-3771.
- [28] J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo. *ARKIVOC.* 2007, *4*, 304-311.
- [29] B. Zwanenburg, L. Thijs. *Pure and Appl. Chem.* 1996, *68*, 735-738.
- [30] A. El gadi, A. Mesfioui, A.Kribi, P. Coutrot, C. Grison. *Actes Inst. Agron. Veto (Maroc).* 1997, *17*, 115-122.
- [31] F. A. Davis, C. Liang, H. Liu. *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 3796-3797
- [32] W. Medjahed, A. Tabet Zatl, J. Kajima Mulengi, F. Z. Baba Ahmed, H. Merzouk. *Tetrahedron Letters.* 2004, *45*, 1211-1213
- [33] H. rubin, J. Cockrell, J. Morgan. *J. Org. Chem.* 2013, *78*, 8865-8871.
- [34] G.A. Olah, P. J. szilagyi. *J. Amer. Chem.* 1969, *91*, 2949-2955.
- [35] C. Phung, A. R. Pinhas. *Tetrahedron Letters.* 2010, *51*, 4552-4554.
- [36] C. R. Smith, K. Yates, *Can. J. Chem.* 1972, *5*, 771-773
- [37] R. Hadjadj-Aoul, A. Bouyacoub, A. Krallafa, F. Volatron. *Theochem*, 2008,*849*, 8-16
- [38] G.A. Olah, P. J. szilagyi. *J. Amer. Chem.* 1969, *91*, 2949-2955.
- [39] K. Hori, T. nishiguchi, A.Nabeya. *J. Org. chem.* 1987, *62*, 3081-3088
- [40] N. Besbes, *Bull. Pol. Ac. Sc. Chem.* **2001**, *49* (4), 313-318
- [41] S. Bum Suk, S. Oh, S. Jo Shoo. *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 2651-2659.
- [42] (a) N. Besbes, *Bull. Pol. Ac. Chem.* 2001, *49*, 313-318.
(b) M. Kamoun Mhiri, F. Aboumessaad, M.L. Efrit, N. Besbes. *J. Soc. Chim. Tun.* 2013, *15*, 127-132.
(c) F. Aboumessaad, M. Kamoun Mhiri, M.L. Efrit, N. Besbes. *J. Mar. Chim. Hétérocycl.* 2013, *12*, 32-38.
- [43] N. Besbes, E. Srasra, M.L. Efrit, *J. Soc. Alg. Chim.* **2010**, *20* (1), 49-60.
- [44] N. Besbes, H. Jellali, P. Pale, M.L. Efrit, E. Srasra, *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2010**, *185* (4), 883-889.

Références

- [45] Y. Arfaoui, M.L. Efrit, **N. Besbes**, *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 4603-4612.
- [46] D. Missaoui, F. Aboumessaad, A. Rahmouni, O. Bensaid, E. Srasra, **N. Besbes**, *J. Mar. Chim. Hétérocycl.*, **2014**, *13 (1)*, 25-38.
- [47] M. Kamoun Mhiri, F. Aboumessaad, Y. Arfaoui, M.L. Efrit, **N. Besbes**, *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 235-245.
- [48] Besbes, N.; *Bull. Pol. Ac. Sc. Chem.* 2001, *49*, 313-318
- [49] **N. Besbes**, *R. J. Aleppo Univ., Basic Sciences Series* **1991**, *13*, 25-37.
- [50] **N. Besbes**, *Tishreen Lattakiet Univ. J. Stud. Sci. Res., Basic Sci. series*, **1995**, *17 (4)*, 169-188
- [51] **N. Besbes**, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40 (31)*, 6569-6570.
- [52] D. Tanner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, *33*, 599-619.
- [53] D. Tanner, H. M. He. *Tetrahedron*, 1992, *48*, 6079-6086.
- [54] Z. Wang, Y. Cui, Z. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem*, 2008, *73*, 2270-2274
- [55] J. M. Concellon, E. Riego, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 6407-6410.
- [56] B. A. B. Prasad, G. Sekar, V. K. Singh. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 4677-4679.
- [57] R. V. Anand, G. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 3975-3976.
- [58] I. D. G. Watson, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.*, 2003, *68*, 5160-5167.
- [59] T. K. Chakraborty, A. Ghosh, and T. V. Raju, *Chem. Lett.*, 2003, *32*, 82-83.
- [60] M. K. Ghorai, K. Das, D. Shukla, *J. Org. Chem.* 2007, *72*, 5859-5862
- [61] *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition. By Theophil Eicher and Siegfried Hauptmann Copyright © 2003 Wiley-VCH Verlag GmbH et Co. KGAA ISBN: 3-527-3072
- [62]
- [63] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G.; Robb, E. 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, 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, V. G.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; a D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [64] J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cancès, *Theochem.* 1999, *464*, 211-226.
- [65] V. Kazansky, V. Solkan, *PCCP.* 2003, *5*, 31.
- [66] J. I. Seemen, *Journal of chemical education.* 1988, *63*, 42-47.
- [67] U. Neuenschwander, I. Hermans, *J. Org. Chem.* 2011, *76*, 10236.
- [68] D. Missaoui, A. Rahmouni, O. Bensaid, **N. Besbes**, *Can. J. Chem.*, **2017**, *95 (1)*, 37-44

Références

Thèse de Doctorat en Chimie 2017

ETUDE THEORIQUE DE LA REACTIVITE DE QUELQUES N-ACYLAZIRIDINES

MISSAOUI Djallila

E-mail : missaoui_chem@yahoo.fr

Summary:

The N-acylaziridines represents an important class of organic compounds following their instability of aziridine motif and the presence of the acyle group. These compounds are widely used in the synthesis of pharmaceutical and agricultural products. In order to study the reactivity of N-acylaziridines, a mechanistic theoretical study of two reactions: One, on the acid-activated clays effect of N-acyl-2,2-dimethylaziridines and the other on the acid hydrolysis of N-benzoyl-9-azabicyclo [6.1.0] non-4-ene has been established. For this, a conformational and structural analysis was carried out in order to locate the most stable conformation and this for all the reagents. A localization of the electrophilic attack site was established following the acid environment of the two reactions. For this an analysis of charges and of some indexes of the local reactivity resulting from the DFT were used as well as a structural and energetic analysis of the N- and O-protonated entities has been done. Indeed, a cyclic rupture of the aziridine unit of all the protonated reagents and their conformers has been established in order to determine the reaction mechanism. The results obtained reveal that the conformation of the reactant has a primordial effect on the product obtained.

Keywords: aziridine, conformational analysis, DFT, Fukui indices, TS, solvant.

Résumé :

Les N-acylaziridines représentent une classe très intéressante de composés organique dans le domaine de la chimie suite à l'instabilité du motif aziridine ainsi qu'à la présence du groupement acyle. Ces composés sont très utilisés dans la synthèse de produits pharmaceutiques et agricoles. Dans l'objectif d'étudier la réactivité de N-acylaziridines, une étude théorique mécanistique de deux réactions, l'une sur l'effet des argiles activées à l'acide des N-acyl-2,2-diméthylaziridines et l'autre sur l'hydrolyse acide du N-benzoyl-9 azabicyclo[6.1.0]non-4-ène a été établie. Pour cela une analyse conformationnelle et structurale a été effectuée afin de localiser la conformation la plus stable et cela pour tous les réactifs. Une localisation du site d'attaque électrophile a été établie suite à l'environnement acide des deux réactions. Pour cela une analyse de charges et de quelques indices de la réactivité locale issue de la **DFT** ont été utilisées ainsi qu'une analyse structurale et énergétique des entités N- et O-protonés. En effet une rupture cyclique du motif aziridine de tous les réactifs protonés ainsi que leurs conformères pour déterminer le mécanisme réactionnel. Les résultats obtenus révèlent que la conformation du réactif a un effet primordial concernant le produit obtenu.

Mots clés : aziridine, analyse conformationnelle, DFT, indices de *Fukui*, TS, effet de solvant.

Références

خلاصة

تمثل N-أسيل أزردين فئة من المركبات مثيرة جدا للاهتمام في مجال الكيمياء في أعقاب عدم استقرار نمط الأزردين ووجود مجموعة الأسيل . وتستخدم هذه المركبات على نطاق واسع في تركيب الأدوية والمنتجات الزراعية. بهدف دراسة تفاعل N-أسيل أزردين ، دراسة ميكانيكية نظرية لتفاعلين هما : تأثير الطين الحمضي على N-أسيل 2 ، 2 ثنائي مثيل الأزردين والآخر على التمييه الحمضي ل N- بيروكسي 9- أزا بيسيكلو [6.1.0]. ين . هذا فمن بتحليل هيكلية من أجل تحديد الشكل الأكثر استقرارا وهذا لجميع التفاعلات و تحديد موقع الهجوم الإلكتروني نتيجة البيئة الحمضية . استخدمت الشحنات وبعض الإشارات من مؤشرات التفاعلية المحلية الناتجة عن DFT لأغراض تحليل فضلا عن التحليل البنوي والطاوي للمتفاعلات البروتونية . في الواقع تم تفكيك الأزردين لجميع التفاعلات لتحديد آلية التفاعل . وأظهرت النتائج أن شكل المتفاعل له تأثير كبير على المنتجات التي تم الحصول عليها .

الكلمات الرئيسية: الأزردين ، تحليل بنوي، DFT ، ، مؤشرات فوكوي، مذيب .