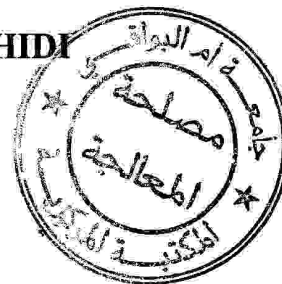


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



CENTRE UNIVERSITAIRE LARBI BEN M'HIDI
OUM EL BOUAGHI

INSTITUT DES SCIENCES EXACTES



N° de série :

CH.82

**ELUCIDATION PAR LES METHODES
SPECTROSCOPIQUES
DES STRUCTURES CHIMIQUES DES SYSTEMES
AZABICYCLO[2.2.1]HEPTYL ET LEURS
PRODUITS DE CYCLOADDITION**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention d'un diplôme de
MAGISTER
Spécialité : chimie
Option : *Spectrochimie***

Présenté par : *Kamel Djail*

Membres du jury :

| | | |
|------------------|-----------------|------------|
| Dr. K. Lamara | C.U.O.E.Bouaghi | Président |
| Dr. D. Belkacemi | C.U.O.E.Bouaghi | Rapporteur |
| Dr. M. Tegouiche | Univ. Guelma | Examineur |
| Dr. B. Zouchoune | C.U.O.E.Bouaghi | Examineur |

Date de soutenance : / 07 /2003

Résumé

La réaction du phényle azide sur deux diènes bicycliques nous a permis d'obtenir des produits d'addition.

L'addition du phényle azide sur N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ène, a donné l'exo triazoline multicycliques qui se décompose en donnant les produits de retro- *Diels -Alder* .

Avec le 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-3-one, deux triazolines ont été obtenus et qui par la suite donnent l'aziridine correspondante en perdant une molécule d'azote.

Dans les deux cas, les produits d'additions était sur la face *exo*- des diènes multicycliques. Les calculs par le logiciel *hyperchem* permis une explication énergétique de cette sélectivité faciale.

Mots-clés : Phényle azide ; cycloaddition dipolaire-1,3 ; triazoline ; amines et lactames. Hyperchem.

Abstract

the reaction of phenyl azide with two bicyclic dienes enabled gave the cycloadduct products.

The addition of phenyl azide on N-methyl-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ene, give the *exo*- triazoline which decomposes to yield the retro - *Diels - Alder* products.

With the 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ène-3-one, two triazolines were have been obtained and a photolytic loss of N₂ gave the aziridine.

In both cases, the cycloadduct product were on the *exo*- face of the multicyclic diennes. We've tried to explain this stereospecificity with the use of *hyperchem* programme and see the lowest states of energies.

Key words: Phenyl azide; dipolar-1,3 cycloaddition; triazoline; amines and lactams. Hyperchem.

المخلص

يتناول هذا البحث دراسة تفاعل فينيل أزيد (phényle azide) مع N-me-5,6-tetrafluorobenzo-7-azabicyclo [2.2.1] hept-2-éne ثم مع 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-en-3-one وهذا من الناحية الفراغية والموقعية عن طريق تحديد بنية النواتج.

كما أظهرت هذه الدراسة أهمية المركبات ثنائية الحلقة وهذا بدخولها في تخليق بنية بعض المركبات ذات أهمية علاجية وصناعية. كما تم التطرق لعرض نتائج التحليق لديلز ألد وثنائي القطب-1,3 على هذه المركبات.

وقد استعملنا برنامج الحساب *hyperchem* لتفسير التوجه الفراغي لهذه التفاعلات، وهذا بتحديد البنية الأكثر إستقرار للمركبين المذكورين أعلاه، وقد وجد أن هذه الأخيرة تكون فيها ذرات الهيدروجين المتصلة بذرتي الفحم الحاملة للرابطة الثنائية مائلة إلى الجهة السفلى -endo، وهذا ما يدفع بحدوث تفاعل التحليق من الجهة -exo في كلا التفاعلين.

الكلمات المفتاح: فينيل أزيد؛ تحليق ديلز ألد وثنائي القطب-1,3؛ الأمينات.

Remerciements

Je tiens à remercier à cette occasion tous ceux qui m'ont aidé et soutenus pendant l'accomplissement de ce travail.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à mon encadreur

Dr. Djaballah Belkacemi

pour ces conseils et sa disponibilité tout le long de l'exécution de ce mémoire.

Mes remerciements vont également au **Dr. B.Zouchoune** pour la sollicitude qu'il a montré pour l'accomplissement de ce modeste travail.

Mes remerciements vont de même à tous les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai aussi le grand plaisir d'exprimer le témoignage de mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

إهداء خاص

إلى مدرسة الخير والعطاء ..

إلى معلم النور والهدى ..

« مجلة الإرشاد والإصلاح »

إلى الشهيد الذبيح : " محمد بوسليمانى " .. رحمه الله.

إلى أديب الدعوة : " الشيخ محمد الغزالي " .. رحمه الله.

إلى رمز النضال الهادئ والهادي والهادف ..

إلى من ربانا على الصبر والمصابرة والتأني فاستحق أن يكون مدرسة الإعتدال والوسطية ..

الشيخ الراحل .. فقيد الحركة .. " محفوظ نبحاح " .. رحمه الله ..

إلى كل أخ مسلم ..

أهدي ثمرة هذا الجهد ..

كمال جميل

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : PARTIE THEORIQUE

| | |
|--|----|
| I- L'importance des composés azabicycliques..... | 01 |
| I-1. L'Epibatidine | 01 |
| I-2. Le camphre | 03 |
| I-3. le monomère norbornène mèsomorphe..... | 03 |
| II- La réaction de <i>Diels-Alder</i> | 04 |
| II-1. Propriétés générales | 05 |
| II-2. Interprétation orbitalaire..... | 06 |
| II-3. Stéréosélectivité des réactions de <i>Diels-Alder</i> | 07 |
| II-4. Régiosélectivité des réactions de <i>Diels-Alder</i> | 09 |
| III- cycloadditions dipolaire-1.3 | 10 |
| III-1. les dipôle-1.3 | 10 |
| III-2. L'addition dipolaire-1.3 | 11 |
| III-3. La réactivité des dipoles-1,3..... | 12 |
| III-4. La stéréochimie de la réaction | 17 |
| III-5. Interactions d'orbitales frontières dans l'état de transition des cycloadditions dipolaires-1.3..... | 19 |
| IV- Réaction de cycloaddition sur les norbornènes..... | 21 |
| IV-1. Introduction..... | 21 |
| IV-2. Le squelette norbornène..... | 21 |
| IV-3. cycloaddition sur les systèmes norbornènes | 21 |
| IV-4. Cycloaddition sur les Systèmes norbornène à pont hétéro- atomique..... | 25 |
| IV-5. Cycloaddition sur les systèmes à pont diatomiques | 26 |
| IV-6. Conclusion..... | 29 |

| | |
|---|----|
| V - Logiciel et méthodes étudier..... | 30 |
| V-1. Logiciel <i>HyperChem</i> V7..... | 30 |
| V-2. Méthodes quantiques et semi-empirique..... | 30 |

CHAPITRE 2 : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

| | |
|---|----|
| I- Réaction de cycloaddition du phényle azide avec (42) | 32 |
| I-1. Introduction..... | 32 |
| I-2. Préparation du phényle azide | 32 |
| I-3. Caractérisation du phényle azide par IR..... | 33 |
| I-4. Méthode de préparation | 34 |
| I-5. Rapport d'inversement | 35 |
| I-6. caractérisation des composés..... | 38 |
| I-7. La décomposition du triazoline..... | 47 |
| II- Réaction de cycloaddition du phényle azide avec (47) | 48 |
| II-1. Introduction | 48 |
| II-2. La réaction de cycloaddition..... | 49 |
| II-3. Caractérisation des composés par RMN du ^1H et ^{13}C | 54 |
| III- Application du logiciel <i>hyperchem</i> | 57 |
| III-1. Analyse des résultats obtenus..... | 60 |
| III-2. Discussion | 61 |

CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTAL

| | |
|--|----|
| I- Instrumentation | 63 |
| II- La préparation du phényle azide | 63 |
| III- Réaction du phenyl azide avec : N-me-5,6tetrafurobenzo-7-azabicyclo [2.2.1] hept-2-ène..... | 64 |
| IV- Réaction du phenyl azide avec : 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-en-3-one..... | 65 |

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

La chimie organique est une discipline très ancienne, elle ne cesse de se développer avec une très grande vitesse. En effet les structures d'environ trois millions de produits organiques sont connus jusqu'à maintenant, et chaque jours et surtout avec le développement des méthodes d'analyse, de nouveaux produits sont soit synthétisés aux laboratoires soit extraits de sources végétales et animales.

Certains produits présentent des intérêts thérapeutiques et pharmaceutiques d'où leurs intérêt, d'autres ne représentent jusqu'à maintenant qu'une simple curiosité pour l'esprit. Pour étudier toute activité biologique, il est indispensable de connaître sans ambiguïté les structures exacte de ces composés.

Notre modeste travail s'intitule « élucidation par les méthodes spectroscopiques des structures chimiques des systèmes Azabicyclo [2.2.1] heptyl et leurs produits de cycloadditions » rentre dans ce but, du moment que des produits analogues ont montré des activités biologiques intéressants^[1].

La synthèse suivie dans ce travail a été très stéréospécifique et que seules les faces *exo*- du diène sont susceptibles à l'addition. En plus des confirmations de ces structures par la RMN du proton et du carbone 13, une étude théorique a été effectuée pour essayer d'expliquer le pourquoi de cette stéréospécificité.

Le logiciel *Hyperchem* nous a montré que des systèmes pareils à celui de notre système exhibe une sélectivité faciale de part l'accès faciale au diène sur la face *exo*- et la face *endo*- est gêné par la présence de deux protons oléfiniques qui sont inclinés par rapport au plan du diène avec un angle d'environ 6-7° vers la face *endo*-.

Et le présent mémoire structuré en trois parties : La première a été consacrée à l'étude bibliographique sur l'importance des composés azabicycliques et le norbornène, la réaction de cycloaddition sur le norbornène et le logiciel *Hyperchem*. La deuxième partie inclut une discussion des résultats et le protocole expérimental est présenté dans la troisième partie.

Chapitre I

Partie théorique

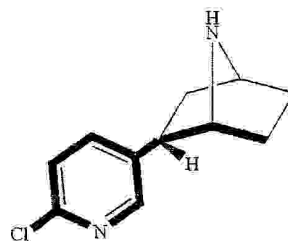
I- L'importance des composés azabicycliques :

Pour voir l'importance du squelette norbornène ainsi que celle des composés azabicycliques, nous citons quelques exemples des composés d'un avenir prometteur dans la chimie organique.

I-1. L'Épibatidine :

Dans la forêt pluviale de l'équateur réside un petit amphibien coloré, apparemment inoffensif appelé *Epipedobates tricolore*. Cet animal s'est présenté pour la première fois au monde scientifique en 1974. c'était alors que Dr. *John Daly*^[2] a isolé de cet animal un alcaloïde appelé au début, 208/210 (à sa masse moléculaire calculée de son spectre de masse). Dr. *Daly* a démontré que ce nouveau alcaloïde était un analgésique efficace. 750 microgrammes, ont été maintenues dans le stockage pendant plusieurs années. Pendant le début des années 90 quand les instruments RMN et les méthodes d'analyses sont devenus plus sensibles et sophistiqués, le groupe de *Daly* a pu déterminer la structure de l'alcaloïde 208/210 ou l'épibatidine (1) et son nom chimique est :

(1R, 2R, 4S, exo (6chloro-3-pyridyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane)).



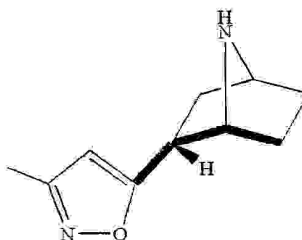
L'Épibatidine (1)

L'épibatidine (1) s'est avéré un analgésique efficace (environ 200 fois plus efficace que la morphine). La découverte la plus impressionnante était que le mécanisme d'action de l'épibatidine (1) semble être non opiacé. Beaucoup de drogues très familières. La morphine est un analgésique efficace, dire même très efficace cependant la tolérance et la dépendance à la morphine sont des inconvénients principaux à son utilisation. Plusieurs principales compagnies pharmaceutiques ont concentrés leurs efforts dans le but de découvrir de meilleurs analgésiques, et quand *Daly* a prouvé que l'effet des (1) n'a pas été bloqué par la naloxone, cette révélation a produit beaucoup d'enthousiasme dans l'espoir d'avoir une meilleure drogue.

Les chimistes médicaux ont essayé de définir les dispositifs structuraux et chimiques qui sont importants pour l'affinité de l'épibatidine. Pour beaucoup de composés biologiquement actifs, la chiralité, ou la configuration spatiale absolue de la molécule, influence souvent son activité. Par exemple, le stéréoisomère naturel (-) -S- nicotine a une efficacité 20 fois que son énantiomère le (+) -R- nicotine, le (-) 1R, 2R, 4S-épibatidine est le stéréoisomère naturel sécrété par cet amphibien, son énantiomère a été synthétisé et examiné, il a été montré qu'il avait les mêmes effets thérapeutiques.^[3]

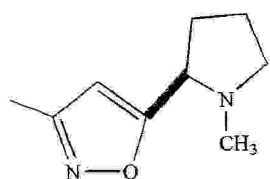
Les chimistes organiciens ont montrés un intérêt intense pour l'épibatidine. Le système de l'azabicycloheptane de l'épibatidine n'est pas commun dans les produits naturels. *E.j.Corey, Chen, Borka et Clayton et Regan*^[4] étaient parmi les premiers qui ont rapportés des synthèses totales de l'épibatidine. Beaucoup d'autres schémas synthétiques plus tard ont été rapportés^[5] plus récemment Aoyagi a rapporté une synthèse totale dans la quelle la réaction principale était une réaction asymétrique de *Diels-Alder*, comme diéophile un composé chirale du N-acylnitroso. Aussi, *Sirisoma et Johnson* ont décrit leur synthèse un α -iodocycloalcène.

En raison de sa toxicité élevée la chance pour l'épibatidine (1) d'être employé comme agent médicamenteuse est tout à fait basse, cependant les nouveaux analogues de (1) ont été, et sont toujours synthétisés dans l'espoir d'accéder à un analgésique non opiacé et non toxique. Un analogue intéressant est l'épiboxidine (2), un hybride entre l'épibatidine (1) et Abt-418 (2)^[6]. (2) est un analogue du nicotine (4) qui a montré dans certains essais un effet analgésique augmenté. (2) a été conçu en remplaçant l'anneau de pyridine dans le nicotine par un anneau de méthylisoxazole.

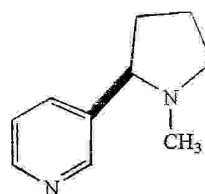


Epiboxidine (2)

bien que l'épiboxidine (2) n'est pas aussi efficace que l'épibatidine (1) mais il est 20 fois moins toxique.



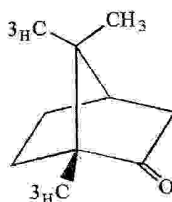
ABT-428 (3)



Nicotine (4)

I-2. Le camphre : ^[7]

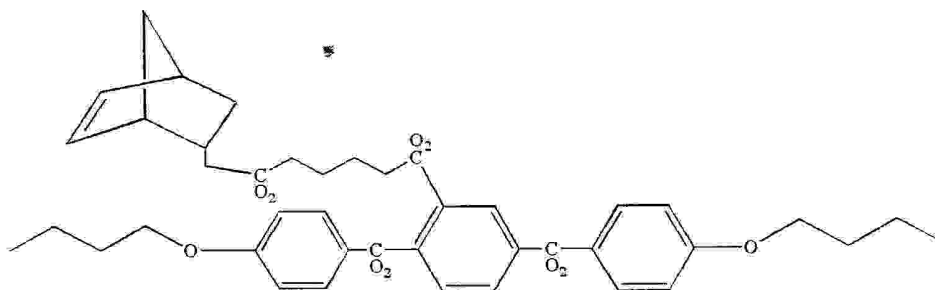
un autre composé organique très connu et très utilisé dans la chimie organique industrielle est le camphre (5), qui sert à préparer le Celuloïd (rôle de plastifiant) et utilisé dans la préparation de certains produit pharmaceutiques. Le camphre est une cétone terpénique de formule brut $C_{10}H_{16}O$, de point de fusion $178^{\circ}C$, et de formule développée contenant le squelette norbornène.



Le camphre (5)

I-3. Le monomère norbornène mésomorphe: ^[8]

La recherche de matériaux « intelligents », répondant par des variations de taille ou de forme à des stimulations extérieurs variés (pH, T, solvant...) est un domaine très actif. Pour les matériaux polymères, ce sont essentiellement les gels aqueux. Ils sont caractérisés par un temps de réponse long. Une équipe de recherche de l'université Pierre et Marrie Curie a développé un polymère répondant aux exigences structurales du muscle artificiel à partir d'un monomères dérivés du norbornène (6).



Le monomère norbornène mésomorphe (6)

II- La réaction de *Diels-Alder* :

La réaction de *Diels-Alder* également appelée synthèse diénique fut mise au point par le professeur *Otto Paul Hermann Diels* (1876-1954) et par son élève et *collaborateur Kurt Alder* (1902-1958)^[9]. Ils reçurent conjointement le prix *Nobel* de chimie en 1950 en récompense pour leurs découverte et développement de la synthèse diénique.^[10]

La réaction de *Diels-Alder* permet de synthétiser des hydrocarbures cycliques à partir de composés diéniques (des composés acycliques (ou aliphatiques) possédant des doubles liaisons conjuguées). Elle peut se schématiser de la manière suivante (schéma n°:1) :

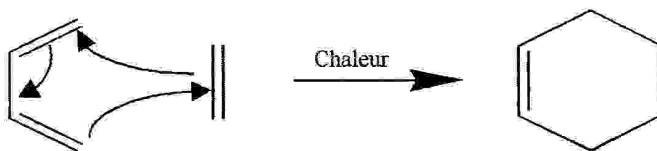


Schéma n°1 : La réaction de Diels-Alder

Une cycloaddition de type $[4+2]$ appelé réaction de *Diels-Alder*. Réaction de $[4+2]$ signifie qu'un des partenaires possède 4 électrons, qu'il peut mettre en jeu, et l'autre possède 2 électrons. La réaction met donc en jeu 6 électrons. Le partenaire réactionnel du diène dans ces réactions est appelé diénophile. Dans une réaction de *Diels-Alder* peuvent se créer jusqu'à quatre centres stéréogéniques à la fois. Elle représente la principale synthèse de cycles à six chaînons et est, par ailleurs, l'une des plus importantes méthodes de rapprochements stéréosélectifs dans la formation de liaisons C - C^[11].

L'importance de la réaction de *Diels-Alder* vient du fait qu'elle est généralisable aux alcènes et aux diènes fonctionnalisés. On peut ainsi accéder aux cyclohexènes substitués qui constituent une partie du squelette de nombreuses molécules complexes. Cette réaction a fait l'objet d'un nombre considérable d'études tant d'un point de vue expérimental que théorique^[12,13]. La réaction de *Diels-Alder* constitue aussi un bel exemple du rôle joué par les orbitales frontières des réactifs, théorie développée par le chimiste japonais *K.Fukui*, ce dernier et *R.Hoffman* se sont partagés le prix *Nobel* de chimie en 1981^[14].

II-1. Propriétés générales :

La réaction est facilitée si l'un des partenaires (généralement le philodiène) porte des groupes attracteur d'électrons. Ainsi le tétracyanoéthylène (TCNE) est l'un des meilleures philodiènes connus^[15] (schéma n° :2).

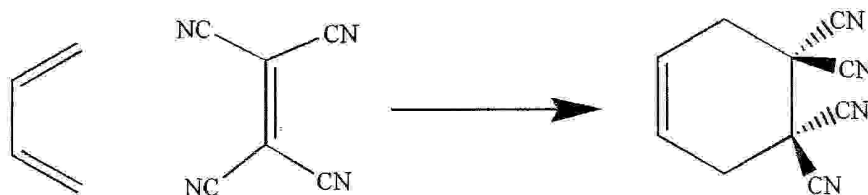


Schéma n°2: Le TCNE

Elle est également facilitée si l'un des partenaires (généralement le diène) porte des groupes donneurs d'électrons (schéma n° :3).

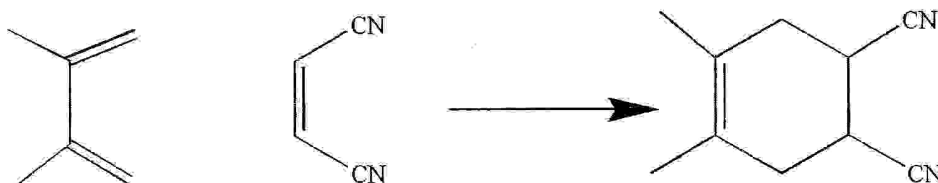


Schéma n°3: Diène porteur de groupe donneur d'électron

Dans ces réactions, le diène réagit dans la conformation s-cis, bien que celle-ci soit moins stable que la conformation s-trans. La consommation du diène par la réaction d'addition, permet le déplacement de l'équilibre vers le droite. Les diènes cycliques comme le cyclopentadiène possèdent des doubles liaisons de configuration Z favorable et ils réagissent généralement plus rapide que leurs homologues acycliques.

La réaction intermoléculaire est réversible. Elle est en effet exothermique (deux liaisons π sont remplacées par deux liaisons σ) et elle a une entropie de réaction négative. Ainsi, lorsqu'on élève la température d'inversion de l'équilibre. Celle-ci est appelée « rétro *Diels-Aldre* » le cyclopentadiène peut être préparé par craquage thermique du dicyclopentadiène à 150°C. Cette réaction intervient dans la synthèse du ferrocène ^[16] (schéma n° :4).

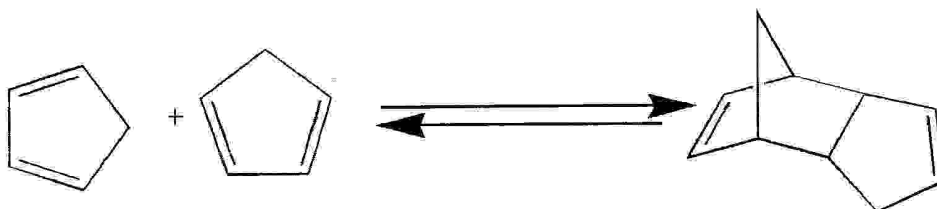


Schéma n°4: Synthèse du ferrocène

II-2. Interprétation orbitalaire:

L'addition entre le butadiène et l'éthène ne peut pas s'interpréter par un contrôle de charge car les réactifs impliqués sont électriquement neutres. Par ailleurs, l'expérience montre que la réaction est concertée c'est à dire que des liaisons sont rompues et formées sans qu'il y ait passage par un composé intermédiaire. Ce genre de est appelée réactions *péricycliques* cette appellation a été proposé par *Woodward* et *Hoffman*^[17], il s'agit ici plus précisément d'une cycloaddition mettant en jeu 4 électrons pour le premier réactif et 2 pour le second, c'est pourquoi on l'appelle cycloaddition [4+2].

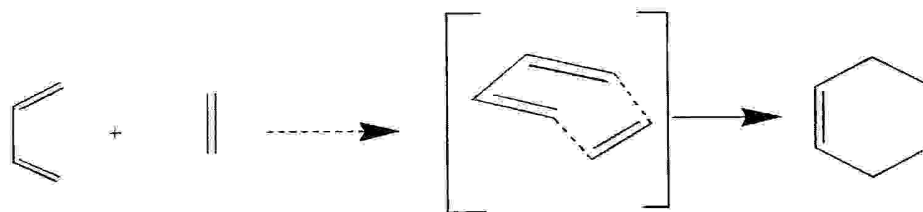


Schéma n°5: Processus suprafaciale

Les liaisons sont au cours d'un processus dans lequel l'approche des atomes du diénophile s'effectue du même côté d'un plan du diène (schéma n° :5). On dit de ce processus qu'il est *suprafacial* pour chaque atome ou encore supra/supra. Ce type de réaction est appelé [4s +2s], cette approche des atomes permet d'expliquer la stéréospécificité de la réaction.

II-3. Stéréosélectivité des réactions de *Diels-Alder* :

Pratiquement toutes les réactions de *Diels-Alder* s'effectuent de manière concertée. Lorsqu'elles sont stéréogéniques, elles se déroulent donc souvent avec une stéréosélectivité prédictible. A partir de buta-1,3 diène disubstitué *cis*, *trans* en 1,4m par exemple, sont issus des cyclohexènes avec une disposition *trans* des substituants sur C₃ et C₆ (schéma n°6 en haut). Les diènes disubstitués en 1,4 *trans*, *trans* donnent en revanche des cyclohexènes dans lesquels les substituants sont *cis*, en position 3 et 6 (schéma n°6 en bas). Il y a donc stéréospécificité dans les réactions de *Diels-Alder* en ce qui concerne le diène^[18].

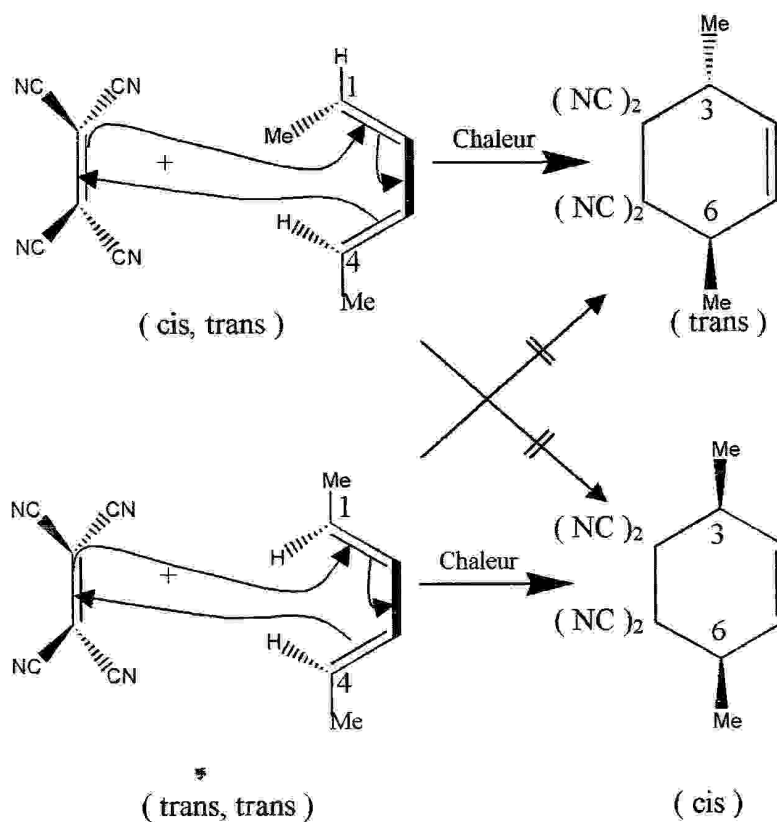


Schéma n°6: Preuves de la stéréosélectivité et de la stéréospécificité de réaction de *Diels-Alder* par l'utilisation de diènes isomères.

Le buta-1,3 diène cis, trans disubstitué-1,4 réagit en formant le cyclohexène avec une disposition trans de groupes méthyle, le buta-1,3 diène trans, trans disubstitué-1,4 donnant le cyclohexène avec une disposition cis des groupes méthyle.

Les réactions de *Diels-Alder* de diénophiles qui contiennent une double liaison C = C stéréogène sont également stéréosélectives (schéma n° : 7). Un couple cis, trans d'un tel diénophile réagit stéréospécifiquement avec les diènes-1,3 (dans la mesure où ceux-ci ne contiennent pas de liaison stéréogène) : le diénophile de configuration cis donne un cyclohexène cis substitué-4,5 (schéma n° : 7 en haut), son isomère trans, un cyclohexène trans disubstitué-4,5 (schéma n° : 7 en bas)^[19].

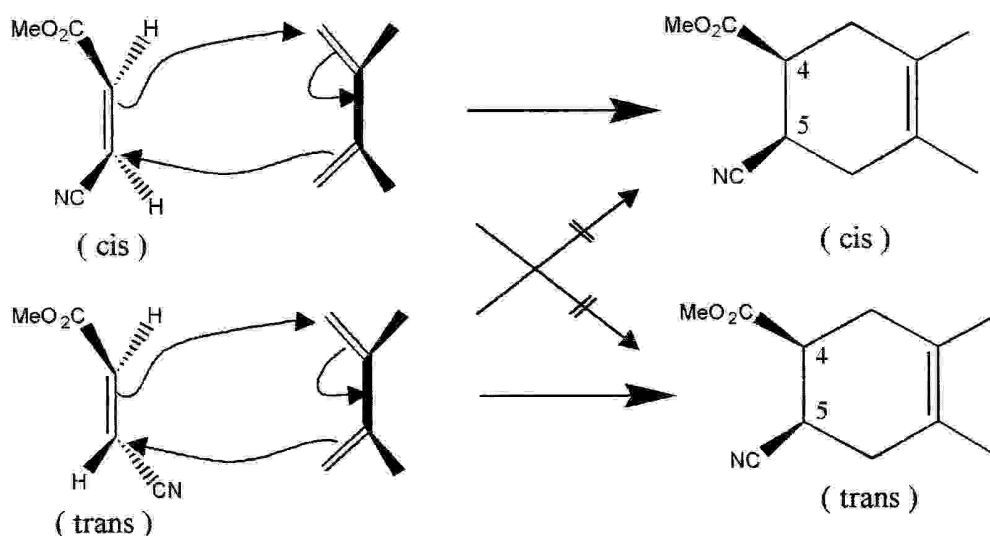


Schéma n°7: Preuves de la stéréosélectivité et de la stéréospécificité en ce qui concerne le diénophile, dans une paire de réactions de *Diels-Alder*. Le diénophile de configuration cis donne un cyclohexène cis disubstitué-4,5, l'isomère trans un cyclohexène trans disubstitué-4,5.

II-4. Régiosélectivité des réactions de *Diels-Alder* :

Les réaction de *Diels-Alder* avec les diénophiles ou avec des diènes symétriquement substitués donnent des cycloadduits qui doivent être homogènes de constitution. En revanche, à partir d'une réaction de *Diels-Alder* entre un diénophile et un diène non-symétriquement substitués peuvent se former deux cycloadduits isomères de constitution. S'il n'en apparaît qu'un seul d'entre eux, la réaction de *Diels-Alder* est régiosélective^[20].

Les butadiènes-1,3 ayant un substituant alkyle en position 2 réagissent avec des oléfines substituées par des électroattracteurs avec une certaine régiosélectivité en favorisant la formation du produit appelé « para » (schéma n° : 8, X = H). Le produit appeler « méta » apparaît en moindre qualité. Cette sélectivité d'orientation augmente, lorsque le diénophile porte deux électroattracteurs géminaux, (schéma n° : 8, X = CN). D'ailleurs, le phényl-2-buta-1,3-diène montre dans les réactions de *Diels-Alder*, vis à vis de tout diénophile non-symétrique, une sélectivité « para » élevée que tout autre alkyl-2-buta-1,3-diène^[19].

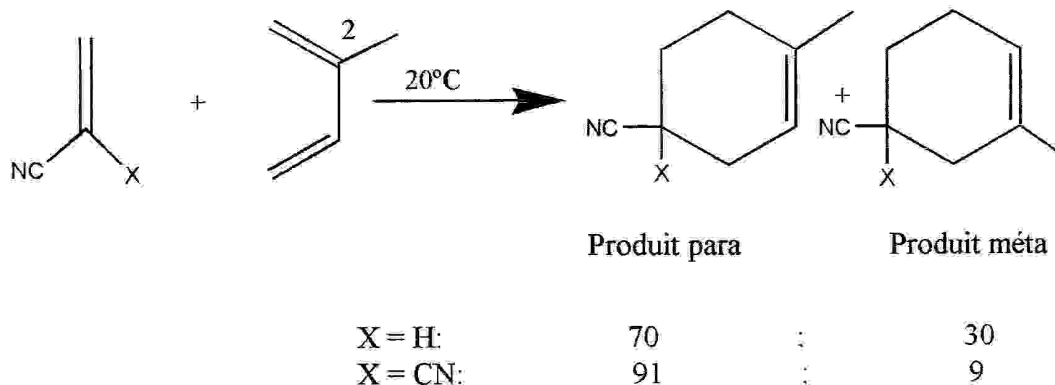


Schéma n° 8: Réactions de *Diels-Alder* régiosélective avec un diène-1,3 substitué en position 2

III- cycloadditions dipolaire-1,3 :

III-1. les dipôle-1,3 :

Un dipôle-1,3 est un composé qui peut effectuer les cycloadditions dipolaires-1,3 avec des systèmes à liaisons multiples et être décrit par une structure limite zwitterionique à octet d'électrons^[18]. Un dipôle-1,3 est un système π au sein du quel quatre électrons sont délocalisés sur trois centres et dont l'atome central est un hétéroatome. Il est impossible d'écrire des formules mésomères de ces molécules sans faire apparaître de charges (d'ou le nom de dipôle-1,3) ce qui ne préjuge en rien de l'intensité de la polarité de ces espèces puisque les charges y sont délocalisées^[21].

Un système à liaisons multiples qui réagit avec des dipôles-1,3 est nommé dipolarophile. Les oléfines, les alcynes et leur dérivés hétéro atomiques les plus variés peuvent réagir comme dipolarophiles^[22]. Comme il existe un grand nombre de dipôles-1,3. (Tableau n° : 1) en présent une sélection permettant la préparation d'hétérocycles à cinq chaînes^[19].

Les dipôles-1,3 sont électroniquement isostères des anions propargyliques ou alléniques et des anions allyliques. Ils peuvent donc être classés en dipôles du types anion propargylique / allénique^[18] (Tableau n°: 1 à gauche) ou de type anions allyliques (Tableau n°: 1 à droite).

Les dipôles-1,3 du premier type sont, tout comme les composés propargyliques et alléniques, construits linéairement sur l'atome central. Ils contiennent, comme atome central, un atome d'azote. Celui-ci porte une charge formelle positive dans les deux structures limites à octet d'électrons. Cet atome d'azote est flanqué d'atome de carbone et/ou d'hétéroatomes. Ces atomes adjacents acceptent, dans chaque des structures types anion propargylique / allénique qui port une charge brut négative.

Les dipôles-1,3 de type anion allylique sont couvés tout comme l'anion allylique. Ils contiennent comme atome central un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre, dans les deux structures limites à octet d'électrons du dipôle, une charge formelle positive^[23].

Les centres 1 et 3 de dipôles-1,3 du type anion allylique prennent dans chacune des structures limites une charge formelle négative. Elle peut se trouver, comme dans les dipôles du type anion propargylique / allénique sur les atomes de carbone et/ou sur les hétéroatomes. Les cycloaddition dipolaires-1,3 constituent une méthode de synthèse non seulement générale, mais encore la plus universelle de ce type de composés.

Tableau n°1 : Dipôles-1,3 importants

| Dipôles-1,3 du type anion Propargylique / allénique | Dipôles-1,3 de type Anion allylique |
|---|--|
| $\text{:N}\equiv\text{N}^+-\text{C}^--\text{R} \longleftrightarrow \text{:}\ddot{\text{N}}=\text{N}=\text{C}^--\text{R}$ <p style="text-align: center;">Diazoalkane</p> | $\text{:}\ddot{\text{O}}=\text{O}^+-\text{O}^- \longleftrightarrow \text{:}\ddot{\text{O}}^+-\text{O}=\text{O}^-$ <p style="text-align: center;">Ozone</p> |
| $\text{—C}\equiv\text{N}^+-\ddot{\text{O}}^- \longleftrightarrow \text{—C}^+-\text{N}=\ddot{\text{O}}^-$ <p style="text-align: center;">Oxyde de nitrile</p> | $\text{C}^+-\text{O}^+-\text{O}^- \longleftrightarrow \text{C}^+-\text{O}^+-\text{O}^-$ <p style="text-align: center;">Oxyde de carbonyle</p> |
| $\text{N}\equiv\text{N}^+-\ddot{\text{N}}^- \longleftrightarrow \text{:}\ddot{\text{N}}=\text{N}^+=\ddot{\text{N}}^-$ <p style="text-align: center;">Azide</p> | |

III-2. L'addition dipolaire-1,3 :

Il existe une classe importante de réactions, connue sous l'appellation « réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 » que l'on peut comparer aux réaction de *Diels - Alder* puisqu'il s'agit de cycloaddition $[4\pi + 2\pi]$ concertées.

On peut représenter ces réactions comme ci-dessous^[24] (schéma n°:9) :

L'entité a-b-c est dit molécule dipolaire-1,3 et d=e est le dipôlarophile



Schéma n°9 : Réaction de cycloaddition dipolaire -1,3

Les molécules dipolaires-1,3 sont isoélectroniques avec l'anion allyle et ont quatre électrons π , certaines espèces dipolaires-1,3 caractéristiques sont présentées dans (le tableau n° :2).

On notera qu'elles ont toutes au moins une structure de résonance révélant la caractéristique de dipolaire-1,3. Les polarophiles sont souvent des alcènes ou des alcynes. Mais l'élément primordial est la présence d'une liaison π . La réactivité des dipolarophiles dépend à la fois des substituant présents sur la liaison π et de la nature du dipolaire-1,3 engagé dans la réaction^[25]. Du fait de la variété des structures qui peuvent servir soit de dipolaire-1,3, soit de dipolarophile. La cycloaddition dipolaire-1,3 est une réaction très utile pour la construction d'hétérocycles à cinq chaînons.

Tableau n°2 : Exemples de dipôles-1,3

| | | |
|------------------|--|--|
| Oxyde de nitrile | $\text{R}-\text{C}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\ddot{\text{O}}^-$ | $\text{R}-\overset{+}{\text{C}}=\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{O}}^-$ |
| Azotures | $\text{R}-\ddot{\text{N}}^--\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ | $\text{R}-\overset{-}{\ddot{\text{N}}}^+-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ |
| Diazométhane | $\text{H}_2\overset{-}{\text{C}}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ | $\text{H}_2\overset{-}{\text{C}}-\overset{+}{\text{N}}\equiv\text{N}$ |
| Nitrones | $\text{CR}_2=\overset{+}{\text{N}}(\text{R})-\ddot{\text{O}}^-$ | $\overset{+}{\text{CR}_2}-\overset{-}{\ddot{\text{N}}}(\text{R})-\ddot{\text{O}}^-$ |
| Nitrilimines | $\text{R}-\overset{+}{\text{C}}=\ddot{\text{N}}-\overset{-}{\ddot{\text{N}}}-\text{R}$ | $\text{R}-\text{C}\equiv\overset{+}{\text{N}}-\overset{-}{\ddot{\text{N}}}-\text{R}$ |

III-3. La réactivité des dipôles-1,3 :

Les additions des dipôles-1,3 (tableau n° 3) sur les oléfines et les acétylènes réalisent une méthode très puissante et très souple pour engendrer des hétérocycles à 5 membres^[21]. (schéma n° : 10).

Des dérivés cyclopentanés et cyclopentènes peuvent aussi être préparés par addition[3+2] du triméthylène méthane^[26]. Ces réactions peuvent être concertées ; dans ce cas, elles ont des états de transition réalisant des anneaux de *Hückel* (schéma n° : 11).

La stéréospécificité (suprafaciale / suprafacial : $[4\pi + 2\pi]$) observée dans la plus part de cycloaddition de dipôle-1,3, est considérée comme une manifestation du caractère concerté de ces réactions.

De plus, elles sont très peu affectées par le solvant. *Houk et Firestone*^[27] ont montré que les additions de l'oxyde de 4-nitrobenzonitrile sur les (Z) et (E)-1,2-didéutériéthylène (schéma n° : 12) sont stéréosélectives à plus de 98%. Si un intermédiaire diradicalaire comme (7) devait être formé, la rotation autour du lien C - C qui formerait (8) exigerait une barrière d'énergie supérieure d'au moins 2,3 kcal/mol à celle de sa cyclisation en isoxazoline (9). Comme on s'attend à ce que la barrière d'énergie pour la rotation autour d'une liaison δ C - C dans un radical alkyle primaire vaut $\Delta G^* \leq 0,4$ kcal/mol, il semble que la cyclisation (7) \rightarrow (9) se fasse sans barrière d'énergie. Il est donc raisonnable d'admettre que cette addition dipolaire-1,3 suivie un chemin concerté. Une exception est rapportée par *Huisgen et collaborateurs*^[28] avec les cycloadditions du S-méthide de 2,2,4,4-tétraméthyl-1-oxocyclobutane-3-thione (11) et du S-méthide d'adamantanethione (12) sur le dicyanofumarate de diméthyle (schéma n° : 13). Dans ce cas, les 4 groupes électroattracteurs du dipolarophile rendent possible un chemin non-concerté qui implique la formation d'intermédiaires zwitterioniques du type (13) capables de s'isomériser par rotation autour d'un lien δ c-c et de fournir un mélange d'adduits *cis* et *trans* (14) et (15).

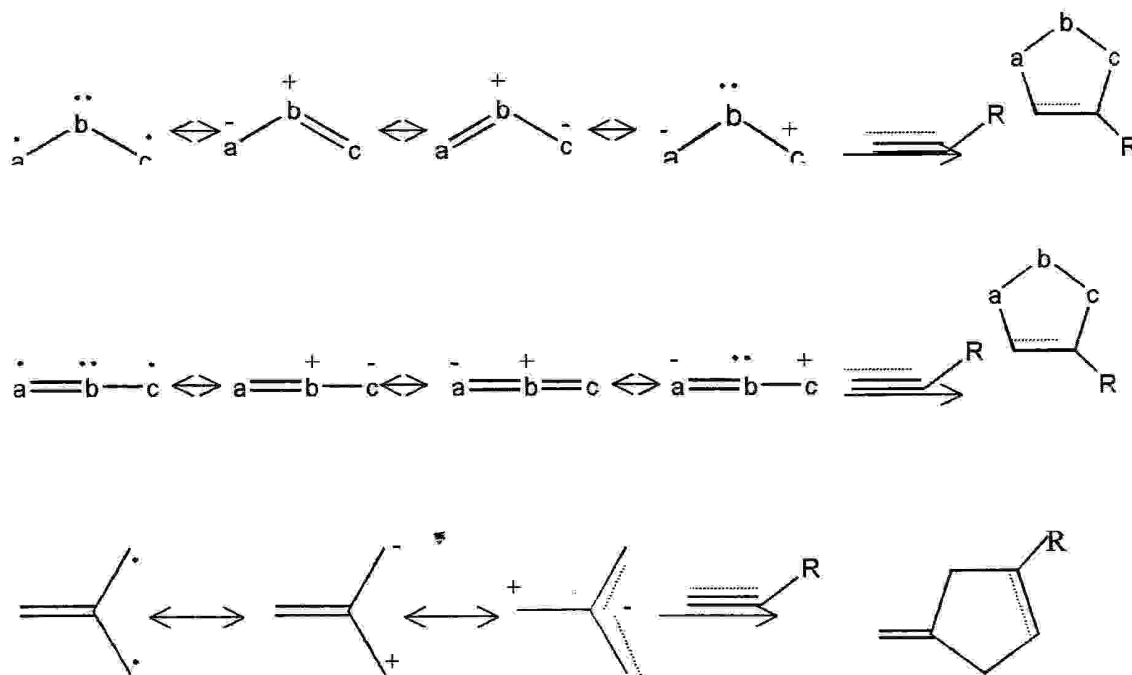


Schéma n°10 : Les cycloadditions

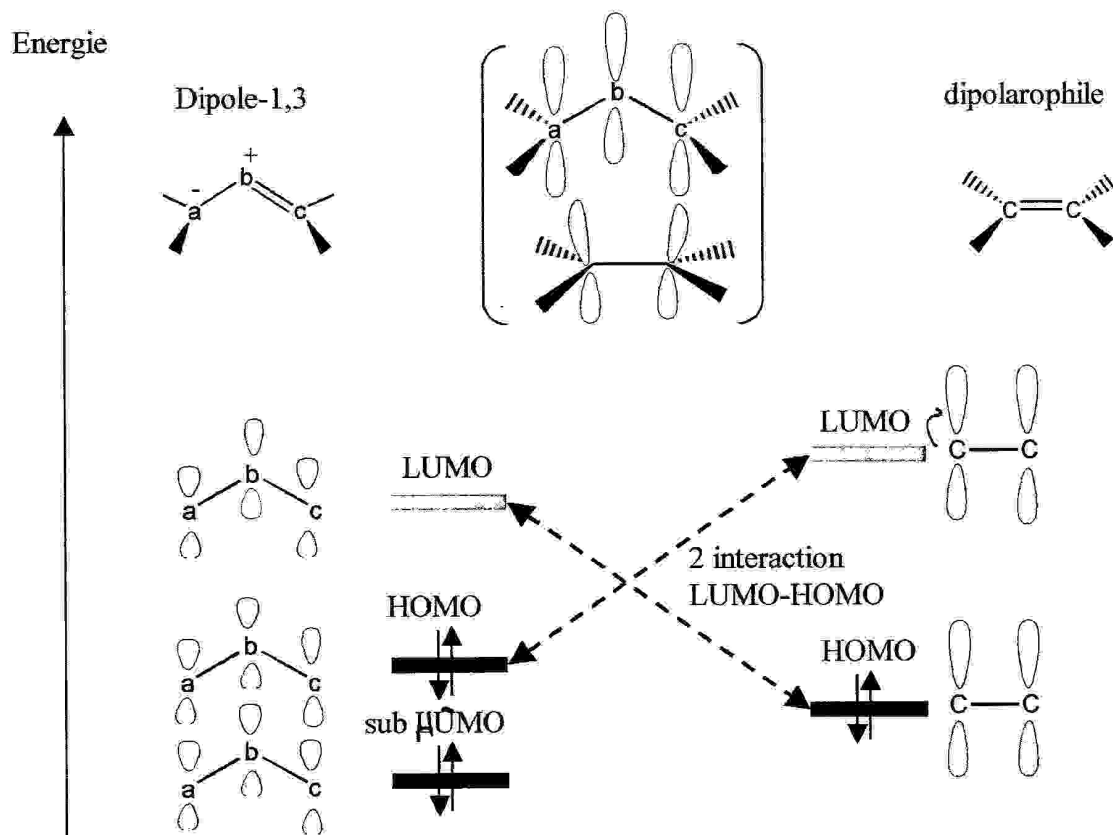


Schéma n°11 : Diagramme MO représentant l'état de transition d'une cycloaddition dipolaire-1,3 d'un dipôle $a^- - b^+ = c$ sur une oléfine. Pour le mode suprafacial / suprafacial $[4\pi + 2\pi]$ l'état de transition implique un anneau de *Huckel* à 6 électrons.

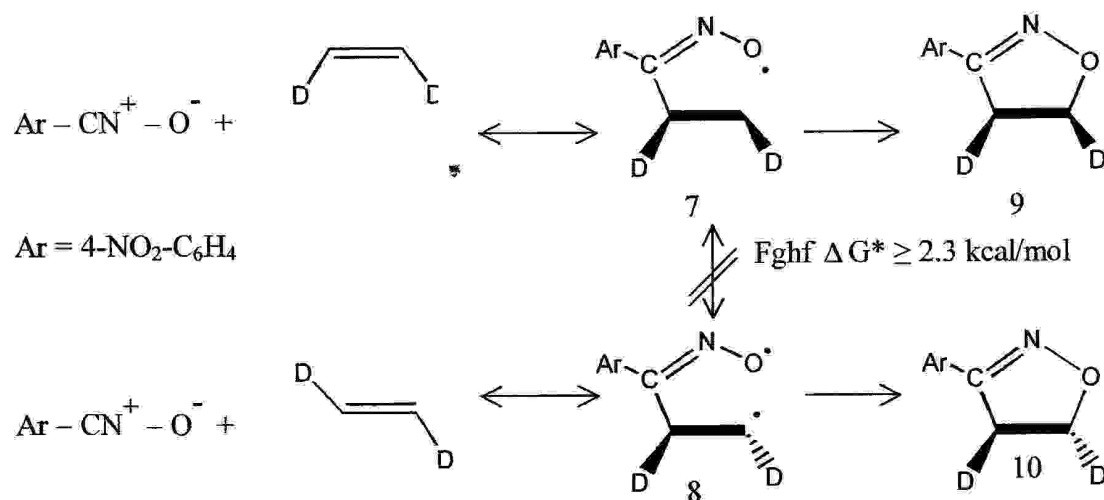
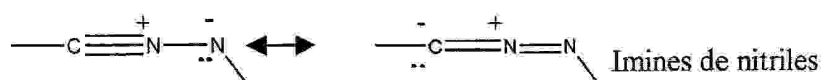
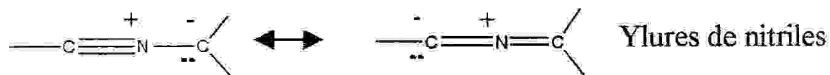


Schéma n°12: Test pour les addition dipolaires-1,3.

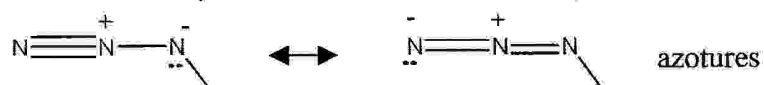
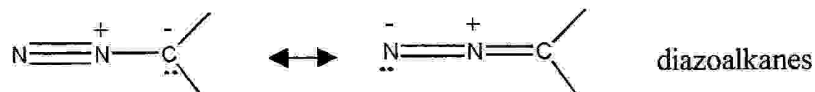
Tableau n° 3 : Classification des dipôles-1,3 contenant des atomes de carbone, d'azote et d'oxygène^[25].

Type propagyle-allényle

Betaines nitriliums



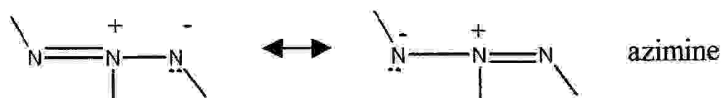
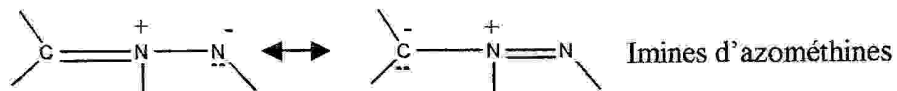
Betaines diazoniums



Type allyle

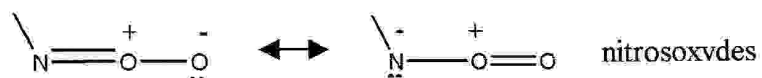
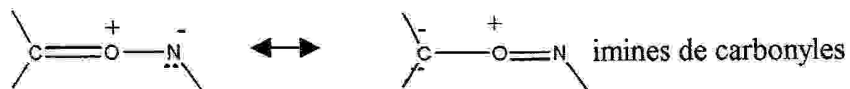
L'azote comme

Atome central



L'oxygène comme

Atome central



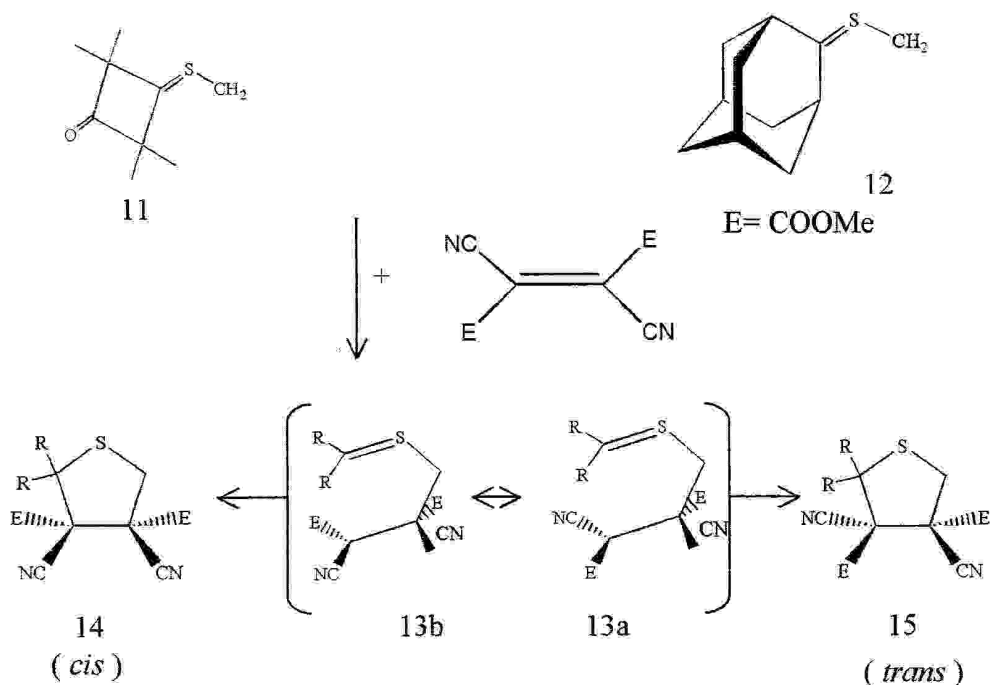


Schéma n° 13: La cycloaddition dy S-méthide

Sustmann propose de classer les dipôles-1,3^[29] d'après leur type de réactivité. Selon les énergies de ses HOMO et LUMO, un dipôle-1,3 est défini comme nucléophile, ambiphile ou électrophile face à l'éthylène, le dipolarophile de référence. Ainsi un dipôle-1,3 nucléophile conduit à une cycloaddition concertée pour laquelle la stabilisation de l'état de transition est dominée par une interaction

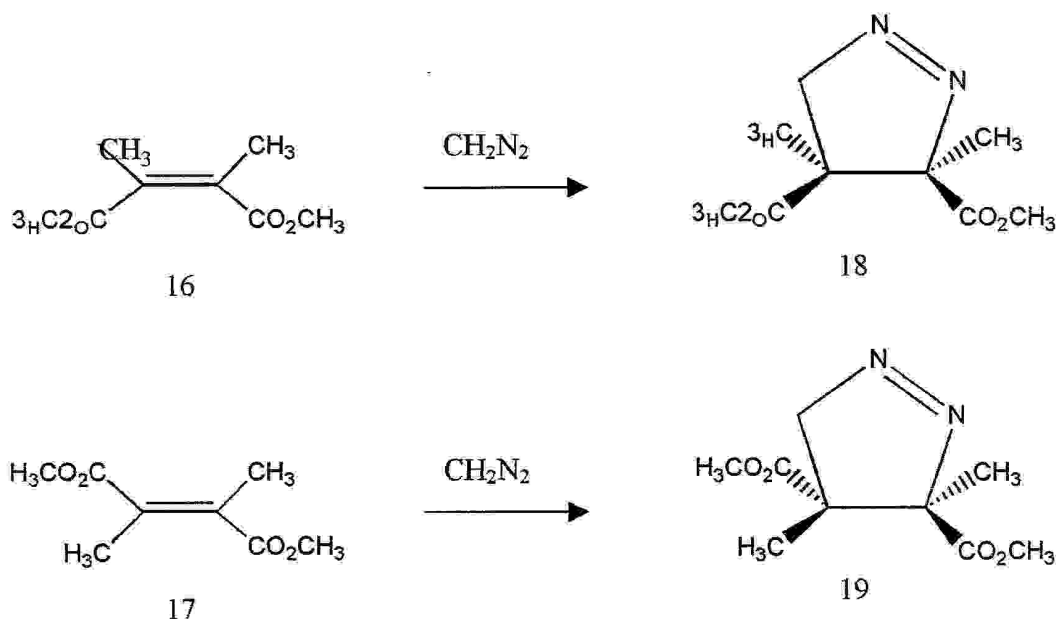
HOMO (dipôles-1,3) \longleftrightarrow LUMO (dipolarophile) alors qu'un dipôles-1,3 électrophile est dominé par une interaction LUMO (dipôles-1,3) \longleftrightarrow HOMO (dipolarophile). Lorsque les deux types d'interaction interviennent de façon comparable, le dipôle-1,3 est dit ambiphile.

On s'attend donc à ce que les substituants électroattracteurs d'un dipolarophile accélèrent leur cycloaddition. Inversement, des substituants électroattracteurs sur un dipôle-1,3 électrophile et des substituants électrodonneurs sur un dipolarophile accéléreront leur cycloaddition [3+2]. Dans le cas de dipôle-1,3 ambiphile, les deux types de substituants sur le dipôle et sur dipolarophile devraient accélérer leurs cycloadditions (on ne tient pas compte des effets stériques dans cette théorie).

III-4. La stéréochimie de la réaction :

La stéréochimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est analogue à celle de la réaction de *Dieles – Alder* c'est une addition syn stéréospécifique^[30].

Le diazométhane par exemple (schéma n° 15) : s'additionne stéréospécifiquement sur les diesters (16) et (17) pour donner respectivement les purazolines (18) et (19).



Lorsque le dipôle-1,3 et le dipolarophile sont tous les deux dissymétriques, il y a deux orientations possibles pour l'addition. Les facteurs stériques et les facteurs électroniques doivent jouer un rôle dans la détermination de la régiosélectivité de l'addition^[31]. L'interprétation la plus généralement satisfaisante de la régiochimie des cycloadditions dipolaire-1,3 s'appuie sur les concepts d'orbitales frontières comme pour la réaction de *Diels-Alder*, l'orientation la plus favorable est celle qui met en jeu une interaction complémentaire entre les orbitales frontières du dipôle-1,3 et du dipolarophile.

Bien que la plupart des cycloadditions dipolaires soient du type dans lequel la LUMO du dipolarophile interagit avec la HOMO du dipôle-1,3, dans certains systèmes la réaction est inversée et dans d'autres les deux interactions HOMO – LUMO possibles sont d'ampleur comparable.

L'analyse de la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3, nécessite donc des données sur l'énergie et les coefficients atomique des OF (orbitale frontières) du dipôles et du dipolarophile^[32]. Une série de dipôles-1,3 a été étudiée par des calculs CNDO/2 certains résultats sont donnés à la (schéma n° :16). En utilisant les coefficients orbitalaire et par calcul ou estimation des énergies relatives des orbitales interagissantes, on peut émettre des prévisions relatives à la régiochimie des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3, les dipolarophiles les plus importants sont des composés de même type que les diénophiles.

On peut utiliser la valeur relative des coefficients orbitales des diénophiles indiquée dans la (schéma n° :16) dans l'analyse de réaction de cycloaddition dipolaire-1,3. Cette information permet de tirer des conclusions quant à la combinaison HOMO -LUMO qui interagira le plus fortement pour une paire donnée de réactifs.

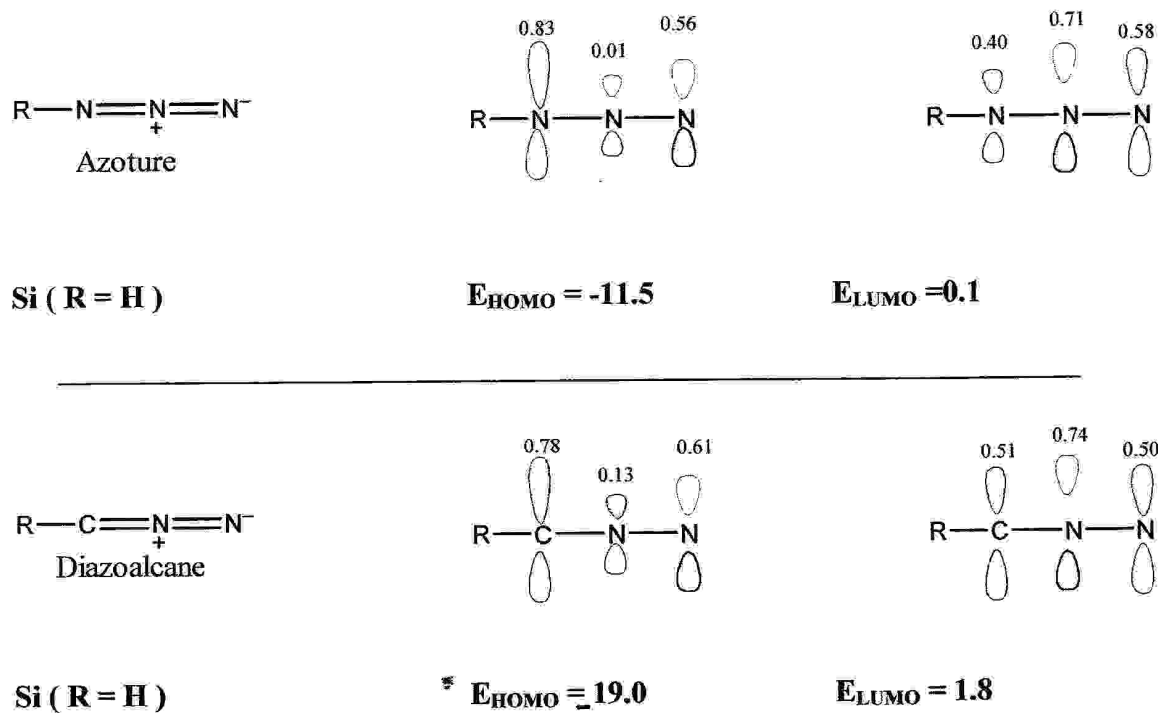


Schéma n°16: Coefficients orbitales et l'énergie estimée des OF π de quelque dipôle-1,3.

III-5. Interactions d'orbitales frontières dans l'état de transition des cycloadditions dipolaires-1,3.

Le diazométhane s'additionne sur l'éthylène avec formation de pyrazoline (formule (20) de schéma n° : 17). il s'additionne sur l'acétylène en formant d'abord le pyrazol-3-H non aromatique (formule (21) de schéma n°:17). Il se transforme ensuite en pyrazol-1-H aromatique (22) par une migration [1.5]-H rapide.

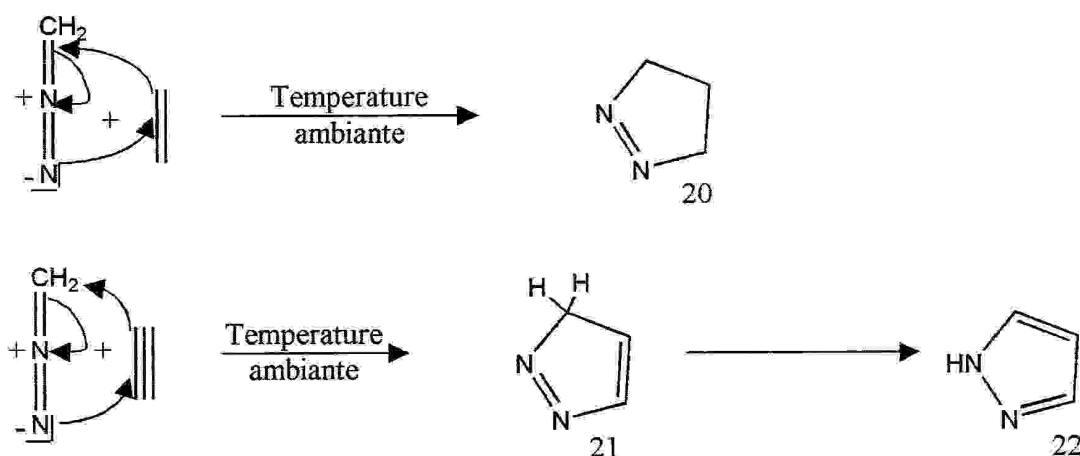


Schéma n° 17 : L'addition du diazométhane

L'état de transition de cycloaddition dipolaire-1,3 avec le diazométhane bénéficient-ils d'une interaction d'orbitales frontière stabilisante ? Oui !^[33].

L'interaction $\text{HOMO}_{\text{CH}_2\text{N}_2} / \text{LUMO}_{\text{éthylène}}$ (différence d'énergie de -229 Kcal/mol)

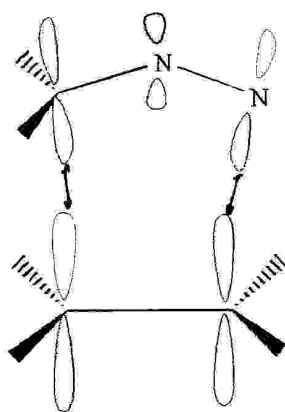
Stabilise l'états de transition de la cycloaddition dipolaire-1,3 sur l'éthylène (schéma n° :18) d'environ 11 k cal/mol .

Les interactions stabilisantes de paires d'orbitales frontières interviennent dans les états de transition de toutes les cycloadditions dipolaire-1,3, c'est pou quoi les cycloadditions dipolaires-1,3 concertées sont possibles sur les systèmes à liaisons multiples aussi^[13], mis à part quelques exceptions insolites. Ce ne sont que des additions concertées qui sont observées.

électroattracteurs sur les réactifs influencent leur réactivité. De quelle manière est-il possible de l'estimer, avec cette fois une bonne approximation à l'aide de l'équation^[34].

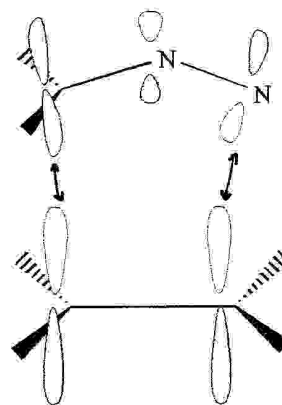
La stabilisation énergétique ΔE_{ET} de l'état de transition de cette cycloaddition dipolaire-1,3 à une étape par l'interaction d'orbitales frontières est décrite par l'équation suivante :

$$\Delta E_{ET} = \frac{1}{E_{HOMO, \text{dipole}} - E_{LUMO, \text{dipolarophile}}} + \frac{1}{E_{HOMO, \text{dipolarophile}} - E_{LUMO, \text{dipole}}}$$



$HO_{CH_2N_2} / LU_{\text{éthylène}}$

$$E_{HO_{CH_2N_2}} - E_{LU_{\text{éthylène}}} \\ = -229 \text{ k cal / mol}$$



$LU_{CH_2N_2} / HO_{\text{éthylène}}$

$$E_{HO_{\text{éthylène}}} - E_{LU_{CH_2N_2}} \\ = -273 \text{ k cal / mol}$$

Schéma n°18 : Interaction d'orbitales frontières dans l'état de transition de la cycloaddition dipolaire-1,3 du diazométhane sur l'éthylène

IV- Réaction de cycloaddition sur les norbornènes:

IV-1. Introduction :

Nous allons étudier la réaction du phényle azide sur les norbornènes et tout en comparant l'effet du changement de l'atome du pont sur la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, entre ces derniers et différents système conjugués, et essayer de voir si cela influe sur l'orientation de la réaction en influant sur la diversité des produits finals, ainsi que sur rendement de la réaction.

IV-2. Le squelette norbornène :

La structure bicyclique avec un pont monoatomique constitue ce que l'on appelle le squelette norbornène (schéma n° : 19).

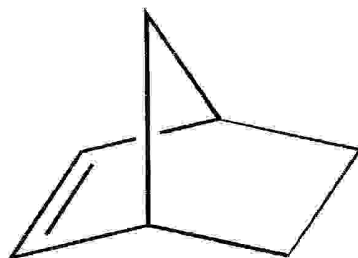


Schéma n°19 : Le squelette norbornène

IV-3. cycloaddition sur les systèmes norbornènes :

Nous présentons les résultats obtenus dans l'étude de la cycloaddition du phényle azide en composé (23), ce substrat aisément disponible^[35], a formé la base de la synthèse de dérivés d'époxy et cyclopropano du composé (24) et leur conversion en substituants stéréospécifiques des bicyclo[3.1.0]hexanes (25) qui sont des intermédiaires dans la synthèse de nouveaux nucléoside (schéma n°:20)

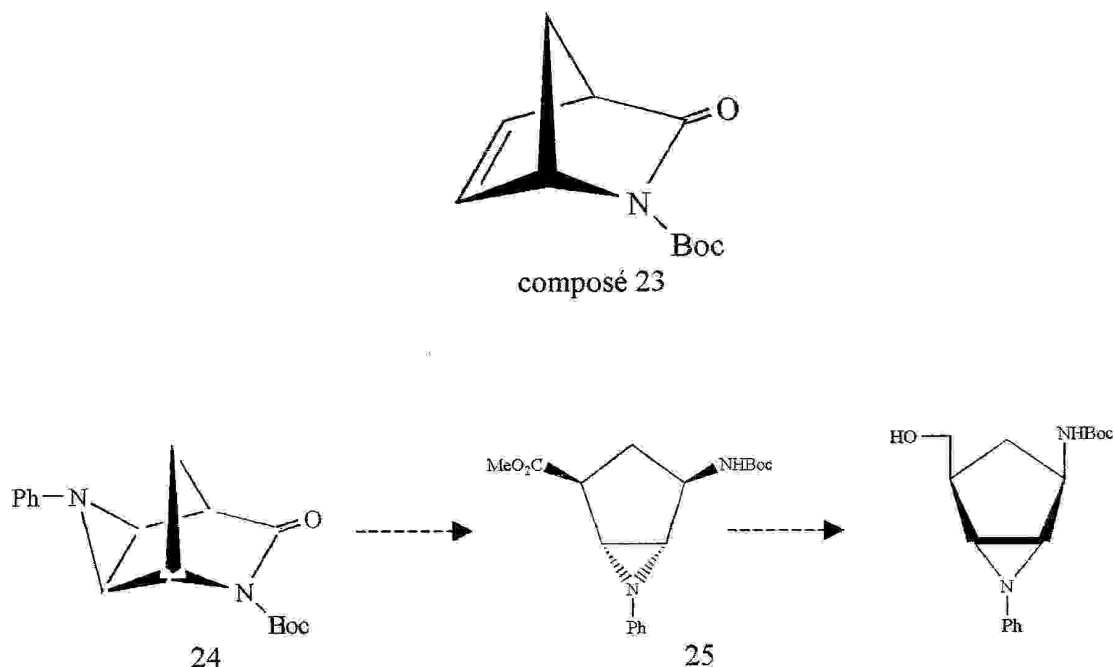


Schéma n°20 : La conversion en substituant stéréospécifiques.

La réaction du phényle azide avec le lactame (23) nécessite beaucoup de temps, mais elle est complète. Cette réaction a été effectuée par chauffage du mélange réactionnel dans un tube scellé pendant une nuit à 90°C dans le dichlorométhane.

Les tentatives d'exécuter la réaction à des températures plus hautes dans le ^{le} toluène ont menées à une décomposition substantielle des réactifs. L'attaque du composé (23) est *exo*-sélective, les produits (26) et (27) résultent d'une attaque du phényle azide du côté *exo*- par rapport au lactame, et les proportions des produits de cycloaddition ont été de 40 : 60 (26) et (27) respectivement ^[36]. (schéma n° : 21)

Les composés (29) et (30) sont, Aussi, les résultats d'une *exo*- cycloaddition ce qui indique, que le changement du radical dans la molécule d'azide n'a pas changé la stéréosélectivité de la réaction, étant donné que le rendement réactionnel pour les produits (29) et (30) a été calculé en tenant compte des rendements des opérations d'isolation, on peut dire que, en plus que la stéréosélectivité est restée inchangée, le rendement l'a été de même (schéma n° :22).

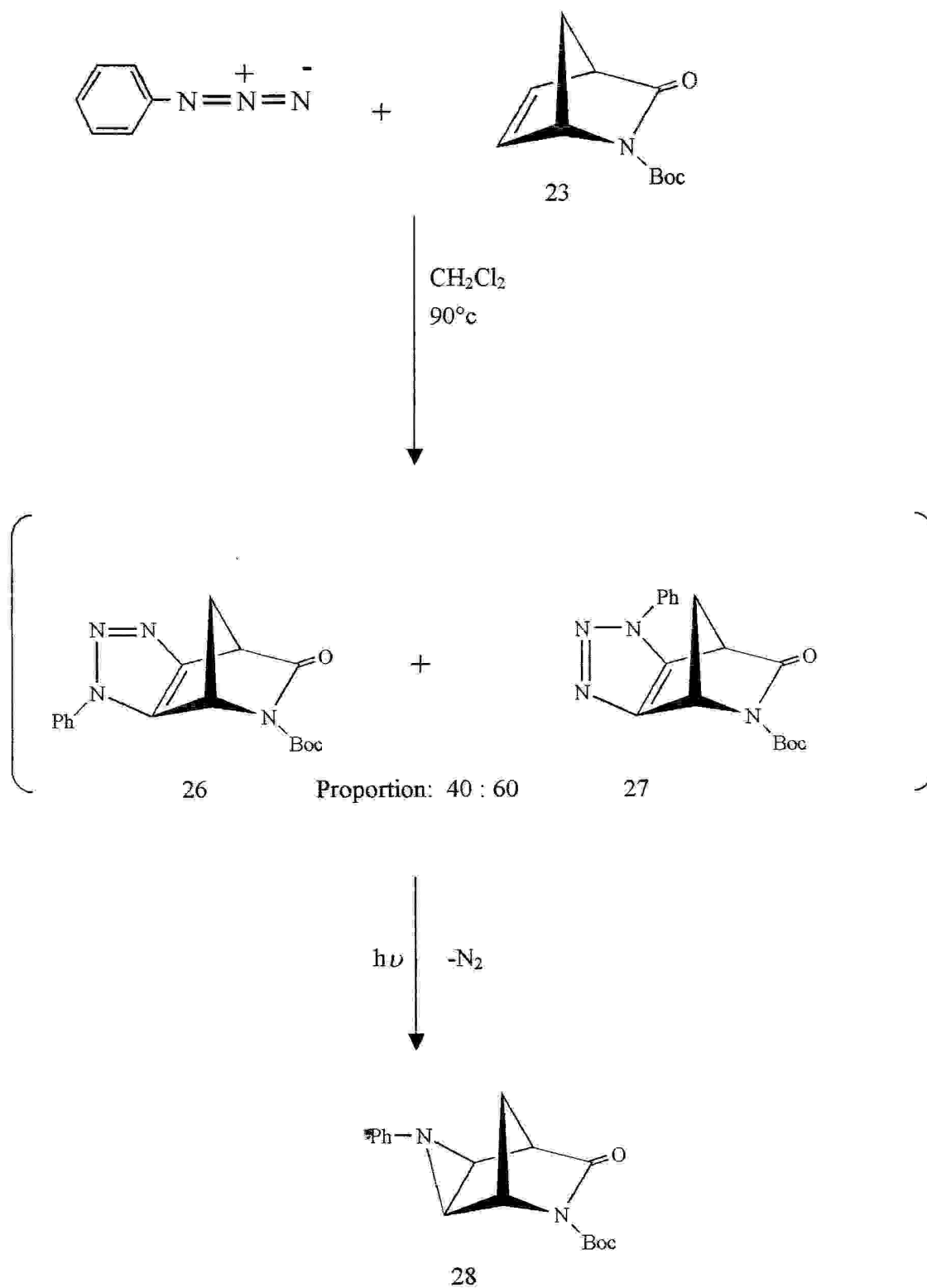
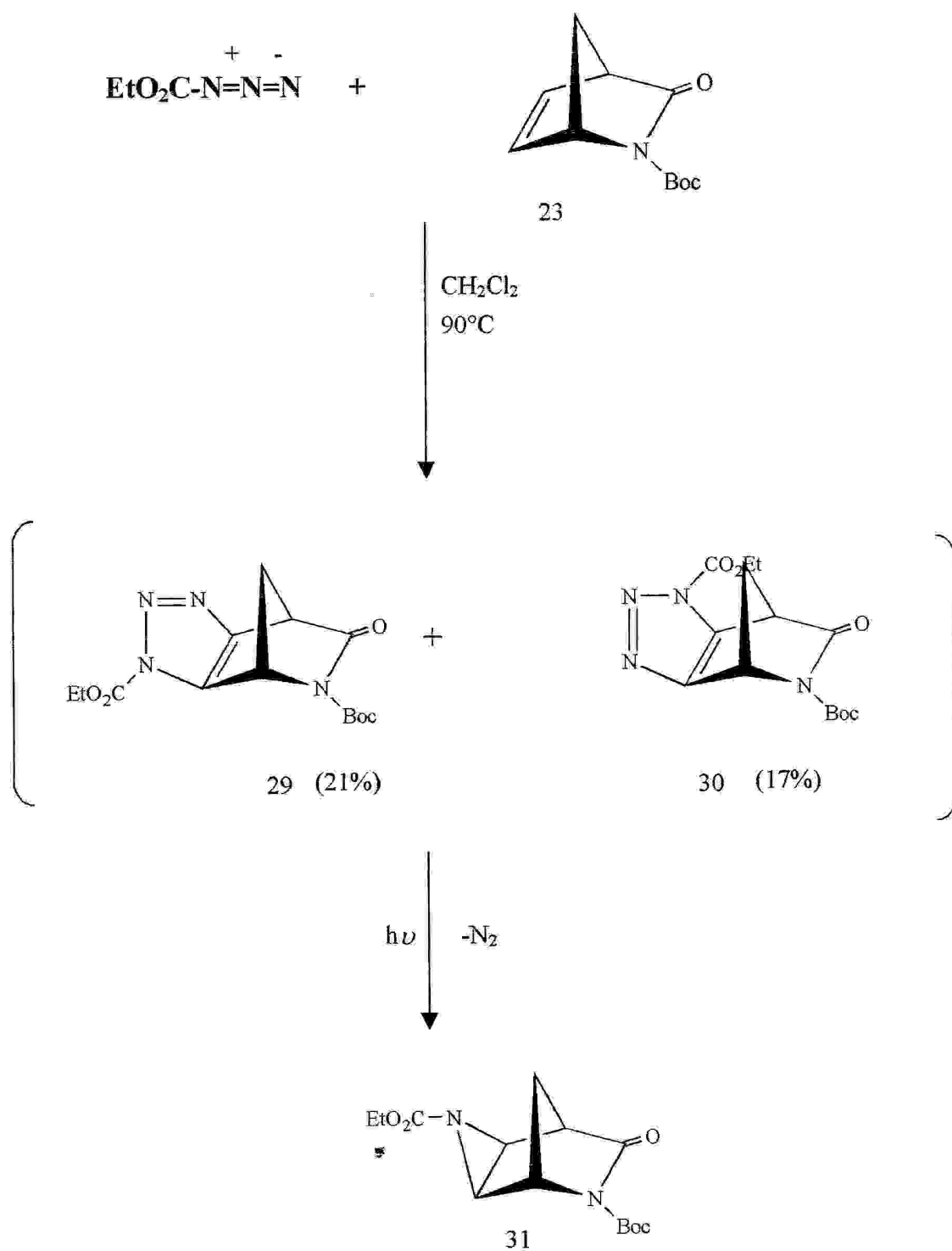


Schéma n° 21: Addition du phényle azide sur le lactame (23)

Schéma n° 22: Addition du $\text{CO}_2\text{Et N}_3$ sur le lactame (23)

IV-4. Cycloaddition sur les Systèmes norbornène à pont hétéro-atomique :

La réaction de cycloaddition entre l'oxyde de nitrile aromatique et l'oxabicyclo[2.2.1]heptène (32) a été étudiée^[37], et il a été montré que la cycloaddition se fait du côté *exo*- sur le 1,3 du dipolarophile, et que du au deux possibilités d'approche de l'oxyde de nitrile, le produit de la réaction est un mélange de deux produit isomères. La régiosélectivité de la réaction favorise la formation du produit de moindre encombrement stérique avec le rendement le plus élevé. (schéma n° : 23)

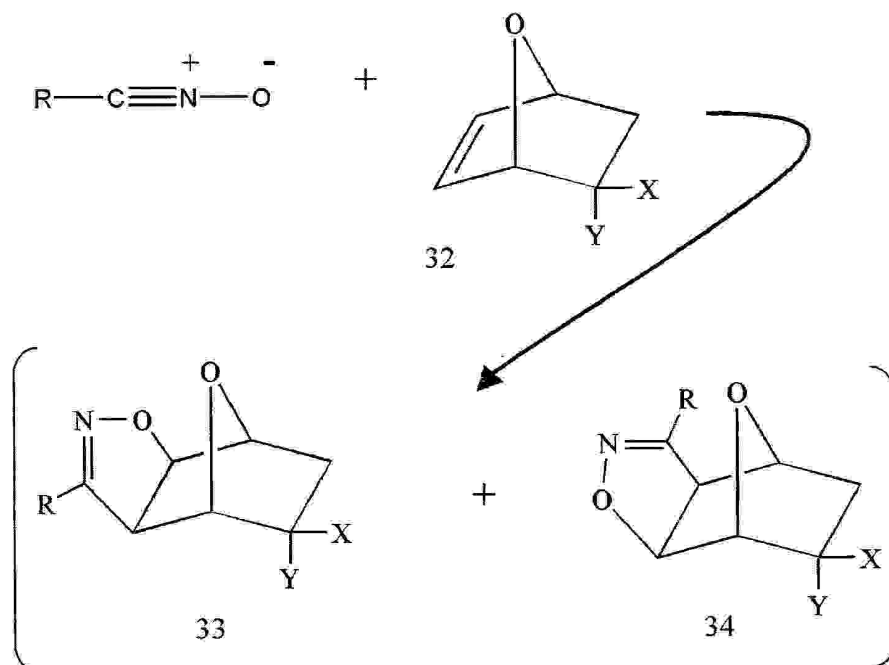


Schéma n° 23 : Cycloaddition avec les systèmes norbornène à pont hétéro-atomique

Conclusion:

La réaction de cycloaddition du phényle azide sur les systèmes norbornènes à pont d'atome de carbone, ou à pont hétéro-atomique se fait selon le mécanisme d'une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, et elle est *exo*- stéréosélective. Le produit de moindre encombrement stérique avec le rendement le plus élevé.

IV-5. Cycloaddition sur les systèmes à pont diatomiques :

Addition du phényle azide au:

2-méthyl-5,6-benzo-2-azabicyclo[2.2.2]octène-7-3-one (35) ^[38]:

L'étude de la stéréosélectivité faciale est d'avantage poursuivie par l'étude de l'addition du phényle azide à un diénophile moins tendu, le 2-azabicyclo[2.2.2]octène. Le lactame (35) a été utilisé pour les études préliminaires étant donné qu'il est stable à la chaleur.

La cycloaddition de dipolaire-1,3 du phényle azide au lactame (35) a été effectuée dans le but de bien étudier la stéréosélectivité aussi bien que la régiosélectivité, étant donné que les deux composés entrant en réaction, sont asymétriques. L'étude a été aussi faite dans le but d'éclaircir l'effet du pont sur la stéréosélectivité.

Le lactame (35) est ajouté au phényle azide (dans un rapport molaire de 1 : 1) dans le toluène et le mélange réactionnel est chauffé à 85°C pendant 17 heures.

La chromatographie sur couche mince (C.C.M) et la spectroscopie RMN ¹H indiquent la présence de quatre isomères et indiquent l'absence de toute trace des composé de départ. Les quatre isomères (36), (37), (38) et (39) (schéma n°:24) ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice, utilisant comme déliant un mélange de 50% d'éther diéthylique et 50 % d'acétate d'éthyle. Le rendement de la réaction après purification des produits est égale à 60%. Un spectre de champs élevé de chaque isomère a été pris pour essayer de déterminer la structure correspondante à chacun des isomères, et cela a été fait sur la base des différences entre les déplacements chimiques et sur les valeurs des constantes de couplage.

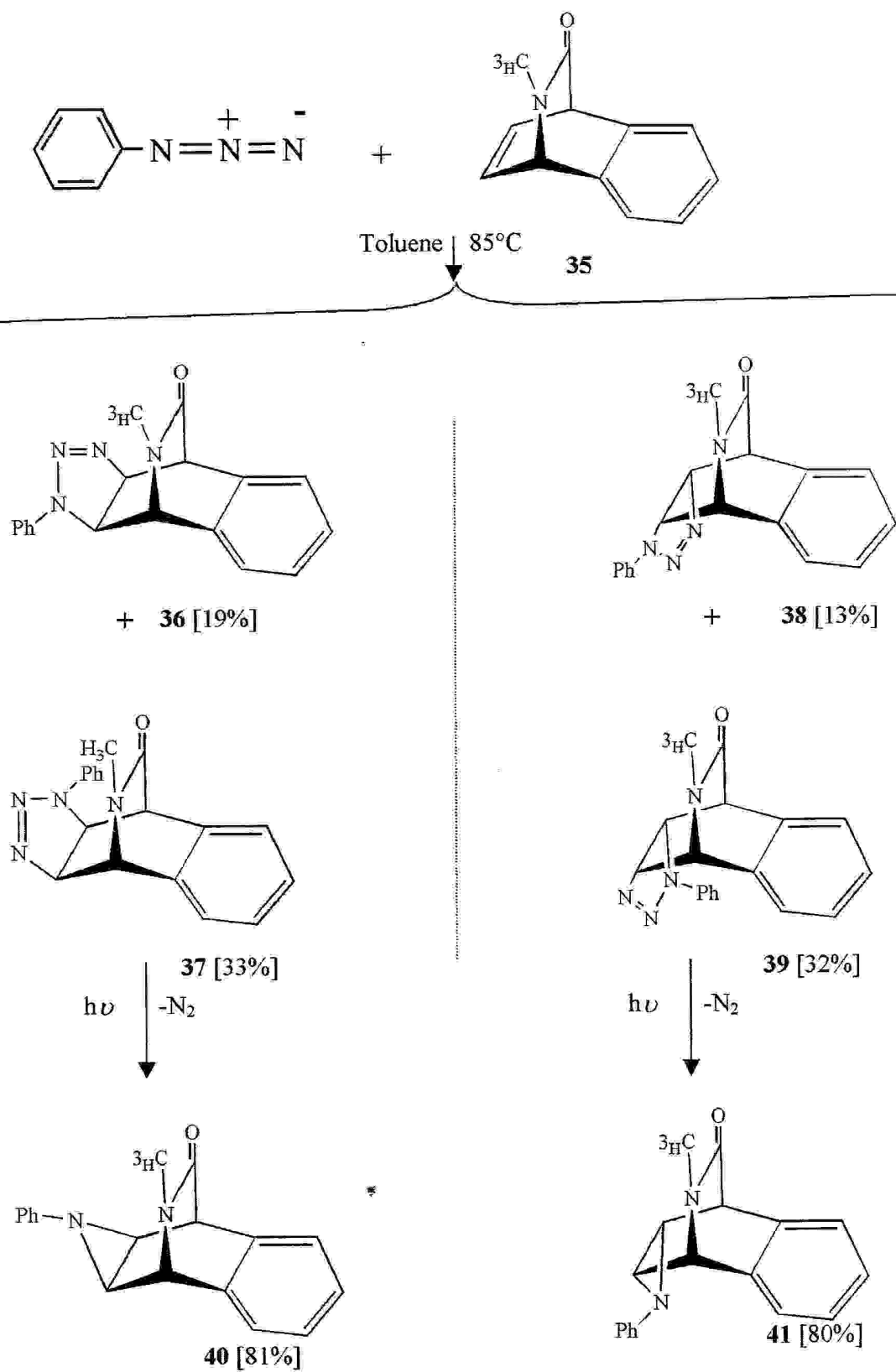


Schéma n°24: Cycloaddition sur les systèmes à pont diatomiques

A propos de la régiosélectivité, il est aussi possible de constater que le déplacement chimique δ de H1 et H6 dans les composés (36) et (39) se trouve dans les champs faibles par rapport aux mêmes protons dans les composés (37) et (38) et cela suggère que le groupement $\text{N} = \text{N}$ est adjacent au H6 (par analogie avec les mêmes protons dans le phényle azide / norbornène des produits de la cycloaddition) lorsque le groupement $\text{N} = \text{N}$ est adjacent au H5 dans les composés (37) et (38), H4 et H5 sont situés dans la zone des champs élevés par rapport aux protons correspondants dans les deux autres isomères^[39].

La photolyse des isomères (36) et (37) dans la cétone a donné un seul composé, le composé (40) avec un rendement réactionnel de 80% et la photolyse du mélange des deux isomères (38) et (39) a donné aussi un seul composé (41) avec un rendement réactionnel de 81%.

IV-6. Conclusion :

De l'étude comparative entre les résultats de la réaction du phényle azide sur les systèmes à pont monoatomique (carbone ou hétéro-atome) et ceux de la réaction du même composé sur les systèmes à pont diatomiques on conclue :

- ✓ Dans les deux cas, la réaction suit le mécanisme appelé « réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 ».
- ✓ Cette cycloaddition est absolument *exo*- stéréosélective dans le cas des systèmes à pont monoatomique.
- ✓ Dans le cas des systèmes à pont diatomique on not la formation des produits de stéréochimie *exo*- et *endo*-.
- ✓ Dans les deux cas la régiosélectivité de cette réaction favorise la formation du produit de moindre encombrement stérique avec le rendement le plus élevé.

V : Logiciel et méthodes étudier:

V-1. Logiciel *HyperChem* V7:

HyperChem Version 7 La dernière version de *HyperChem* est une application 32-bit complète et fonctionne sur les systèmes d'exploitation Windows 95, 98, Me, NT, 2000 et XP, et il incorpore de nouveaux outils de chimie informatique (Density Functional Theory, TND0, Optimisation de Géométries MP2 corrélées, champs de force CHARMM, etc...), un module de simulation RMN et une base de données. Ce logiciel permet de faire des calculs semi-empirique et ab initio^[40].

HyperChem 7 propose d'autres modules (QSAR, recherche conformationnelle) nous permetts d'aller plus loin. Il propose également des outils nous permettant d'adapter *HyperChem* à des besoins (scripts, Chemist's Developer Kit, module d'impression de qualité)^[41]. L'utilisation du logiciel *HyperChem* permet une introduction aux méthodes de modélisation moléculaire. Cet enseignement est essentiellement pratique (T.P.) et permet de familiariser les étudiants avec les représentations des molécules (2D et 3D)^[42], la mesur des longueurs et des angles de liaison, les liaisons hydrogène, la minimisation de l'énergie d'un système, la représentation des densités de charge et des orbitales moléculaires frontières.

V-2. Méthodes quantiques et semi-empirique :

En mécanique quantique, on étudie la distribution électronique (orbitales) dans l'espace. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont la géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbitale HOMO, LUMO ..) L'énergie est calculée en résolvant l'équation de Schrodinger^[43].

$$\Psi \underline{H} = \Psi E$$

- Résolue sans approximation, c'est la méthode Ab-Initio.
- Résolue avec approximation, c'est la méthode semi-empirique.

Le programme Mopac, dans sa version publique (6.0) comprend les hamiltoniens suivants:

- MINDO/3 (Minimum Neglect of Differential Overlap)
- MNDO (Minimum Neglect of Differential Overlap)
- AM1
- PM3

Dans les méthodes ab-initio l'hamiltonien est défini et on choisit une forme (avec des paramètres variables) pour la fonction d'onde. A partir de ce point, la méthode variationnelle est appliquée pour obtenir la meilleure fonction d'onde capable de minimiser l'énergie.

Le programme Mopac, dans sa version publique (6.0) comprend les hamiltoniens suivants:

- MINDO/3 (Minimum Neglect of Differential Overlap)
- MNDO (Minimum Neglect of Differential Overlap)
- AM1
- PM3

Dans les méthodes ab-initio l'hamiltonien est défini et on choisit une forme (avec des paramètres variables) pour la fonction d'onde. A partir de ce point, la méthode variationnelle est appliquée pour obtenir la meilleure fonction d'onde capable de minimiser l'énergie.

Chapitre II

Résultats et discussions

I- Réaction de cycloaddition du phényle azide avec N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ène (42) :

I-1. Introduction:

L'addition du cyclopentadiène et du cyclohexadiène sur des composés similaires a été effectuée donnant uniquement le produit *exo*- de la cycloaddition.

D'après notre recherche aucun travail d'addition de diènes dipolaires à été fait à nos jours, c'est pour cela nous tentons l'addition du phényle azide sur le composé N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ène (42) (schéma n° : 28).

Le composés (42) a été précédemment préparé, une quantité importante m'a été offerte pour effectuer les réactions avec le phényle azide (Ph-N₃).

I-2. Préparation du phényle azide :

Le phényle hydrazine a été ajouté goutte à goutte à une solution d'acide chlorhydrique (HCl) et d'eau distillée pendant une période de 10 minutes.

On remarque la formation de plaques fines (lames) qui est en fait le chlorhydrate de phényle hydrazine, la température de la réaction a été maintenue inférieure à 0°C à l'aide de la glace avec le sel NaCl.

On ajoute par la suite, l'éther éthylique puis une solution de nitrate de sodium (NaNO₃) a été par la suite ajouté en maintenant la température inférieure à 5°C. Le mélange réactionnel à été distillé, le phase organique séparée et séchée.

L'éther éthylique a été chassé dans le rotavapeur pour enfin récupérer le phényle azide. Pour éviter le risque d'explosion, la distillation sous vide n'a pas été faite, comme il est indiqué dans la bibliographie^[44].

Le phényle azide a été purifié à l'aide d'une colonne de gel de silice et en utilisant l'éther éthylique comme éluant (schéma n° : 25).

I-3. Caractérisation du phényle azide par IR :

Le spectre infrarouge du phényle azide (schéma n° : 25) illustre l'apparition des bandes de vibrations de valence des liaisons N=N entre $2100 - 2150 \text{ cm}^{-1}$.

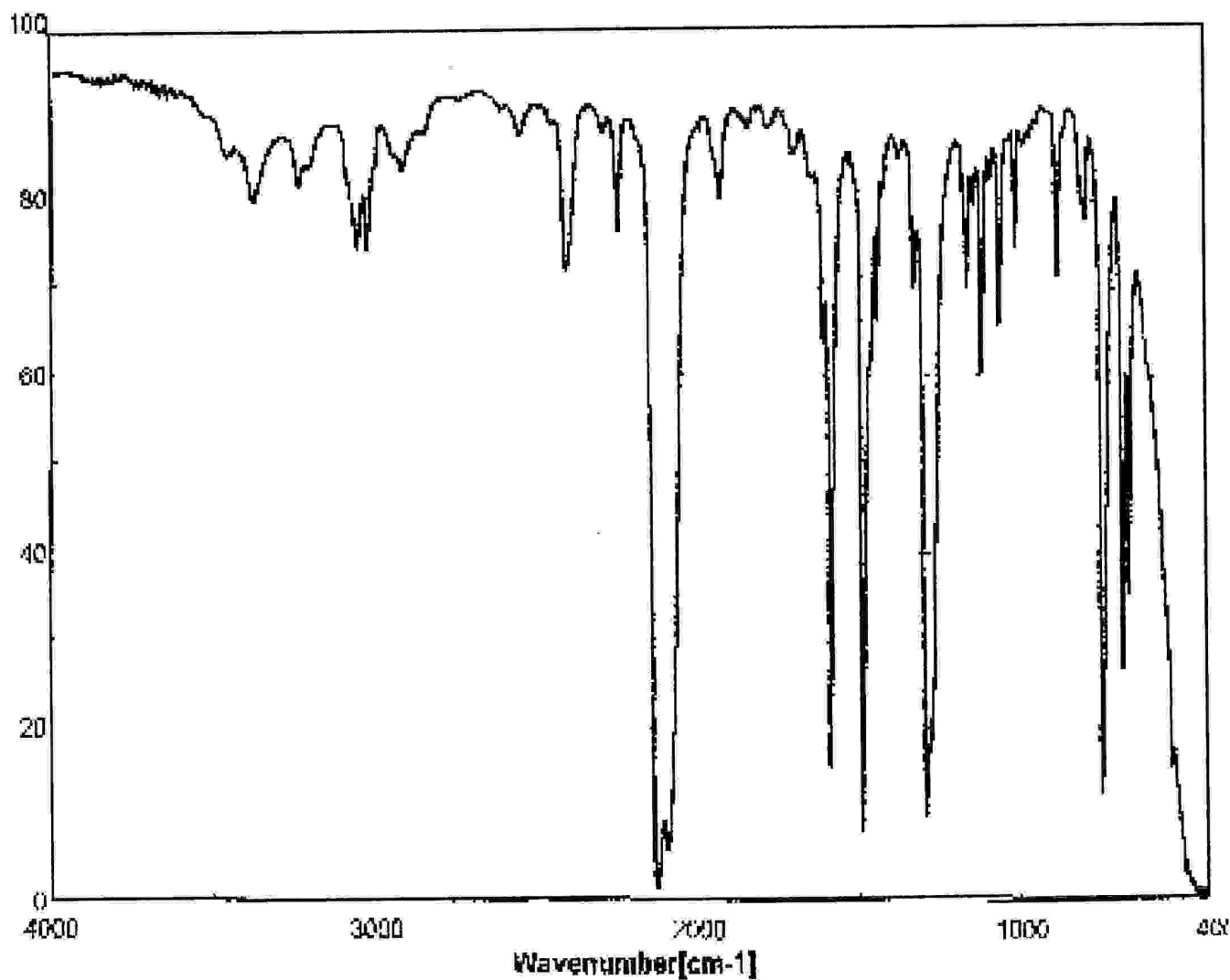


Schéma n°25 : Spectre IR du phényle azide (Ph-N_3)

I-4. Méthode de préparation :

La préparation de composé N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ène (42), est basée essentiellement sur l'addition d'aryne aux dérivés du pyrrole^[45] (schéma n°: 26).

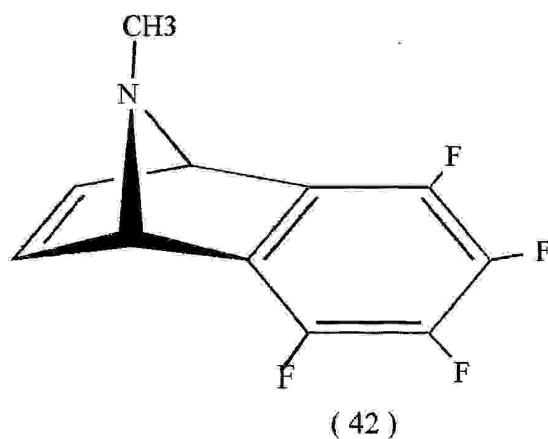
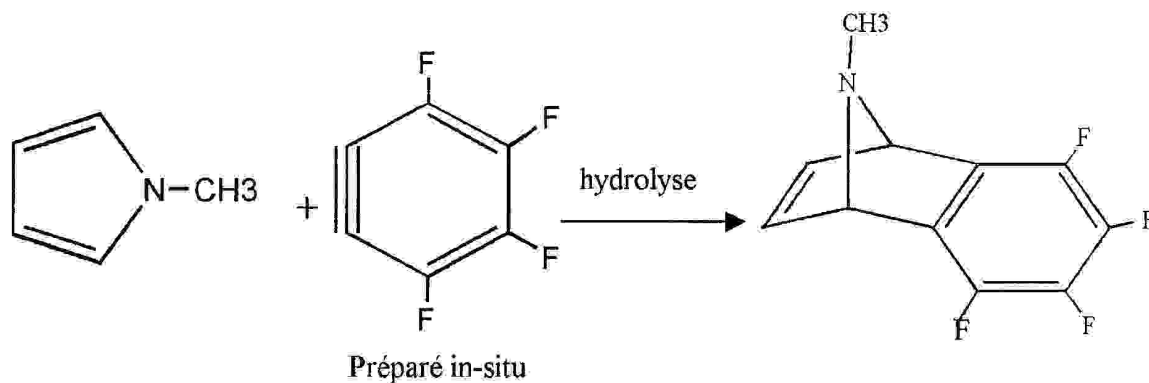


Schéma n° 26 : Préparation de composé (42)

I-5. Rapport d'inversement :

Il est connu que l'inversion se fait de l'atome d'azote c.a.d on peut par les méthodes du RMN (^1H , ^{13}C et ^{15}N) (schéma n°:27).

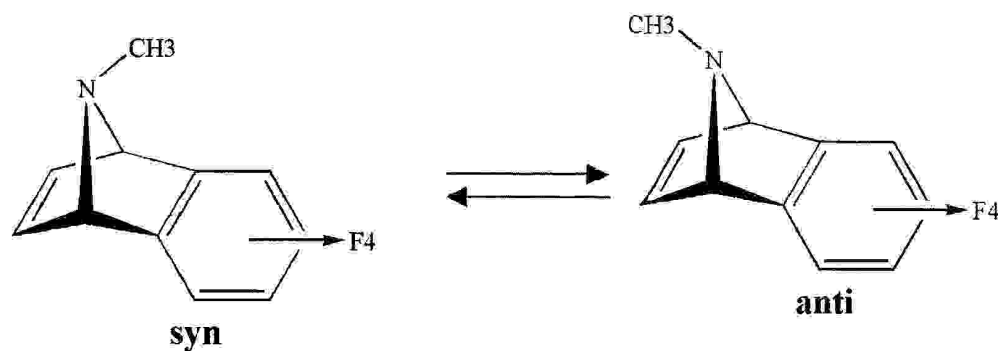
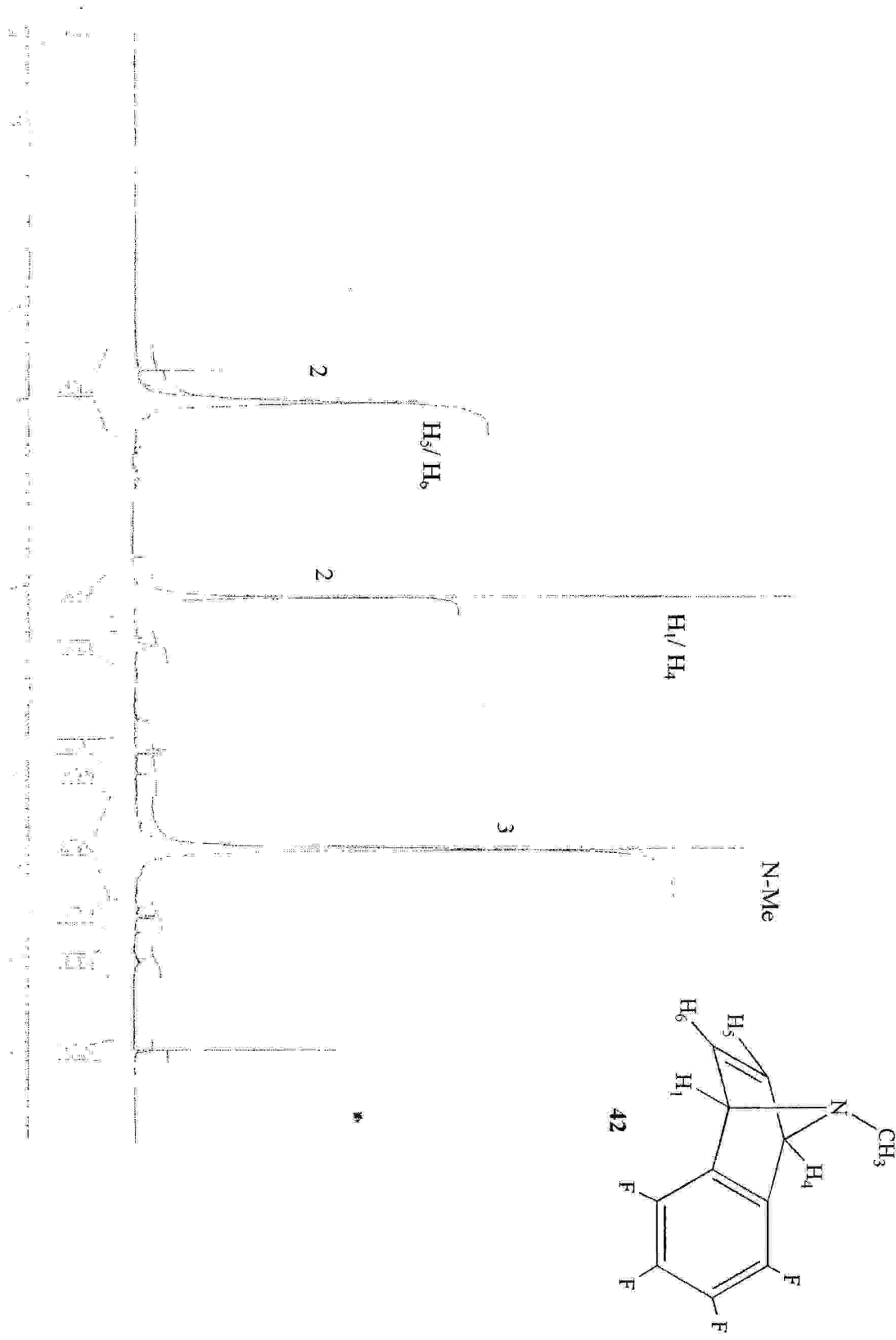


Schéma n°27: Inversement syn – anti

Alentir cette inversion et par conséquent voire deux signaux spécifique à chaque invertomer^[46,47], d'où la forme **syn** est ~~la~~ majoritaire.

Schéma n° 28: Spectre RMN ^1H du composé (42)



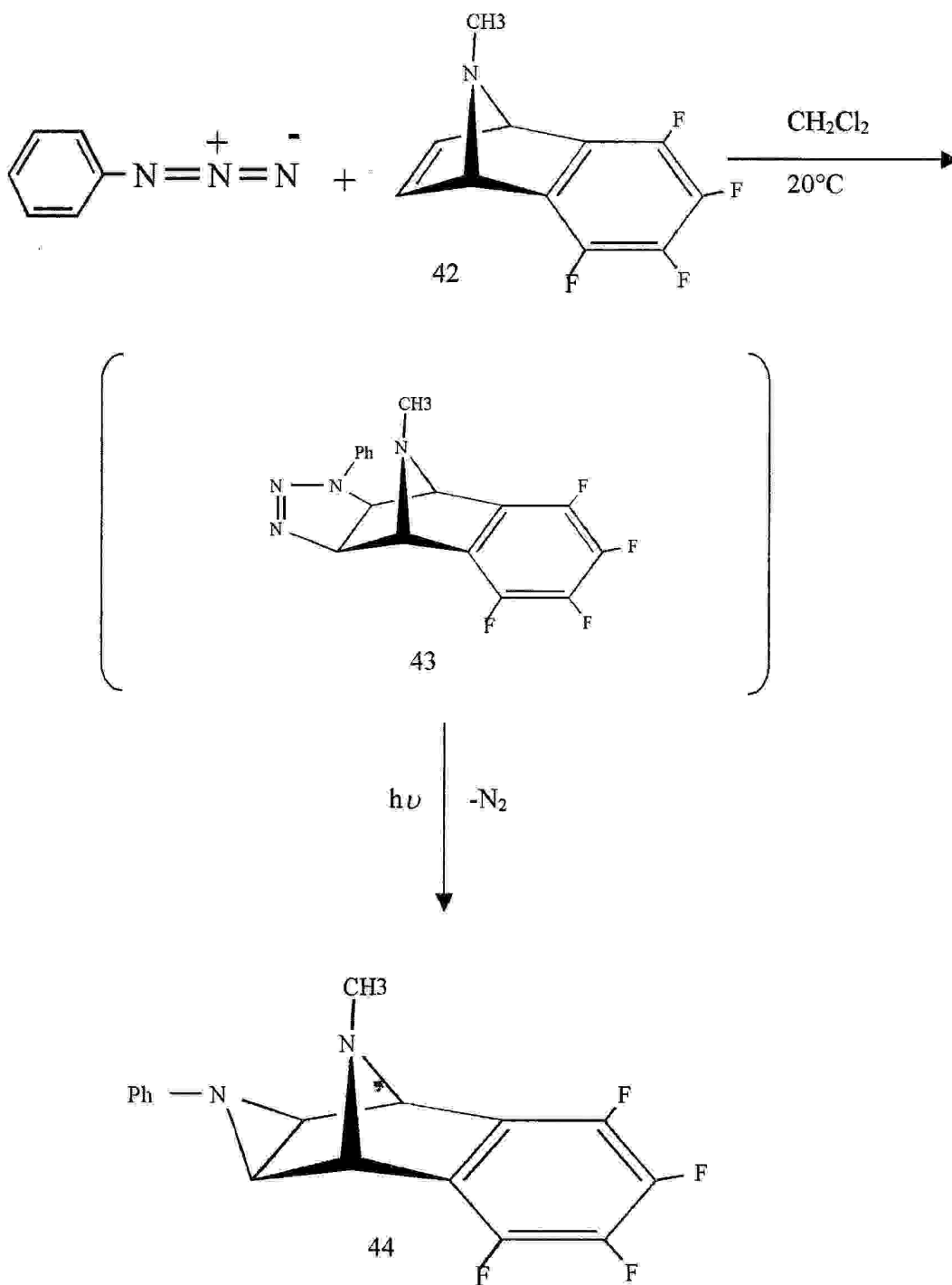
1^{ère} réaction :

Schéma n°29: Réaction de cycloaddition du phényle azide avec N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ène (42)

I-6. Caractérisation des composés :

D'après le spectre RMN ^1H du composé (42) (figure n°: 28) on peut constater ce qui suit :

- Un singulet des trois protons de groupement méthyle apparaît vers 2.15 ppm.
- un pic vers 4.9 ppm caractérise les deux protons H_1 et H_4 du composé.
- Un pic vers 7 ppm caractérise les deux protons oléfinique H_5 et H_6 .

les informations obtenues sont présentées dans le tableau n° 4 :

Tableau n°4 : Déplacement chimiques δ en ppm dans le spectre RMN ^1H du composé (42)

| Groupement | Déplacement δ en ppm |
|---------------------------|-----------------------------|
| CH_3 | S à 2.15 |
| H_1 / H_4 | S à 4.9 |
| H_5 / H_6 | S à 7 |

Sur le spectre RMN ^1H du composé (43) (schéma n°: 30) on remarque la présence des pics suivants :

- le singulet des trois protons de groupement méthyle apparaît dans le spectre vers 2.25 ppm.
- un doublet de doublet à 4.05 ppm représentant H_5 , on remarque la grande valeur de $J_{5,6}$ (10 Hz) et une petite coupure ($J_{4,5} < 1\text{Hz}$) indiquant que l'angle entre H_4 et H_5 est presque un angle droit ce qui confirme la stéréochimie de l'addition *exo*.
- La même chose se remarque pour le proton H_6 qui est un doublet de doublet $J_{5,6}$ (10 Hz) et ($J_{1,6} < 1\text{Hz}$). δ ($\text{H}_6 = 4.90\text{ ppm}$).
- H_1 (4.98 ppm) et H_4 (4.70 ppm) apparaissent comme étant de larges singulets vu leurs petites coupures avec H_6 et H_5 respectivement.
- Les protons aromatiques sont dans la région de 7 ppm.

Il est à noter que la décomposition du composé (43) commençant dès sa formation, le spectre n° 30 montre bien la présence des pics caractéristiques au méthyle de l'isoindeole (46), ainsi que les protons oléfiniques et aromatiques du composé phényle triazacyclopent-2-ène (45).

les informations obtenues sont présentées dans le tableau n°: 5.

Tableau n°5: Déplacement chimiques δ en ppm dans le spectre RMN ^1H du composé (43) :

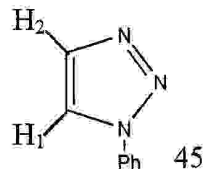
| Groupement | Déplacement chimiques δ en ppm | Couplage Hz |
|-----------------|---------------------------------------|---|
| CH ₃ | s à 2.25 | / |
| H ₁ | brs vers 4.98 | / |
| H ₆ | dd à 4.90 | J _{5,6} = 10 J _{1,6} < 1 |
| H ₄ | brs vers 4.70 | / |
| H ₅ | dd à 4.05 | J _{5,6} = 10 J _{4,5} < 1 |
| Phényl | m entre 7.3 – 7.8 | / |

Le spectre de masse du brut montre la présence de $[\text{MH}^+]$ du composé (45) = 146.
(schéma n° : 31)

Le composé (43) a été complètement décomposé en essayant de la séparer par colonne chromatographie donnant finalement (45) et (46) comme produits de la réaction de retro *Diels-Alder*. voire

le spectre RMN ^1H du composé (45) (schéma n°: 32) est caractérisé par La présence des pics suivants :

- doublet de proton H₂ couplé avec H₁ vers 7 ppm
- le doublet de proton H₁ couplé avec H₂ ver 7.05 ppm
- l'ensemble des pics caractéristiques des protons du cycle phényle entre 7.15 et 7.45 ppm.



Voir le spectre RMN ^1H du composé (46) (schéma n°: 33).

Schéma n° 30: spectre RMN ^1H du composés (43)

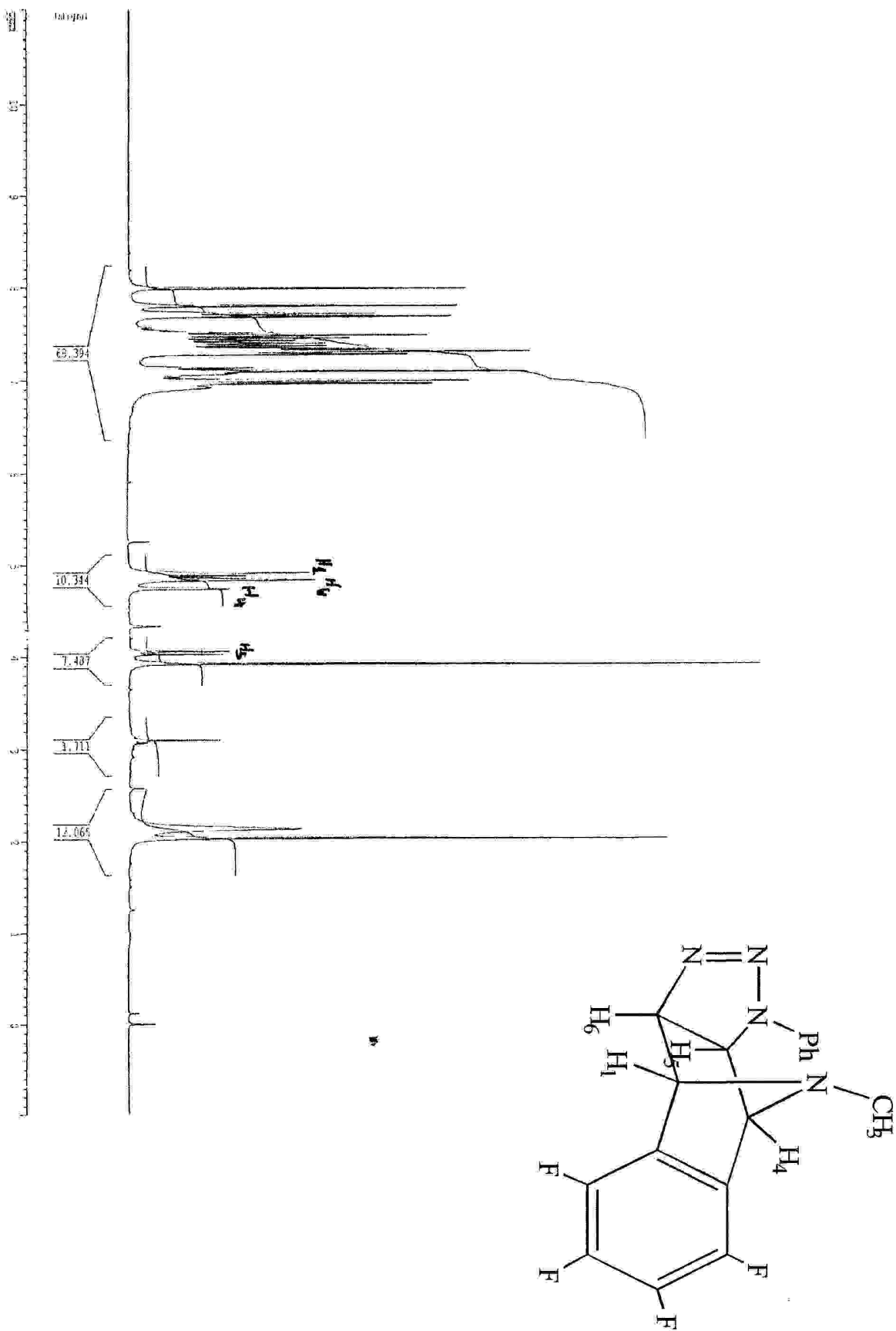


Schéma n° 31 : Spectre de masse du composé (45)

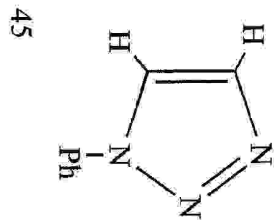
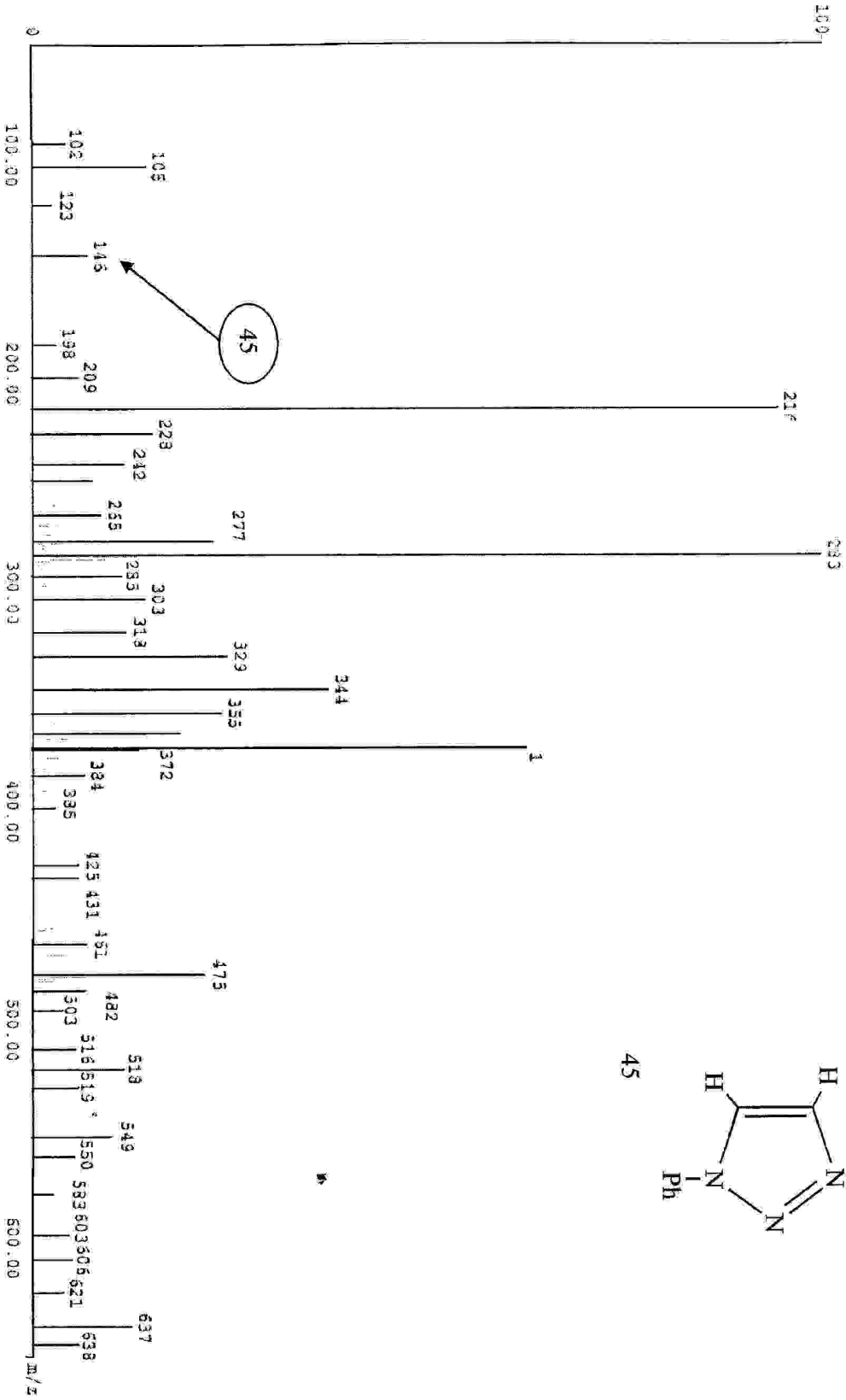
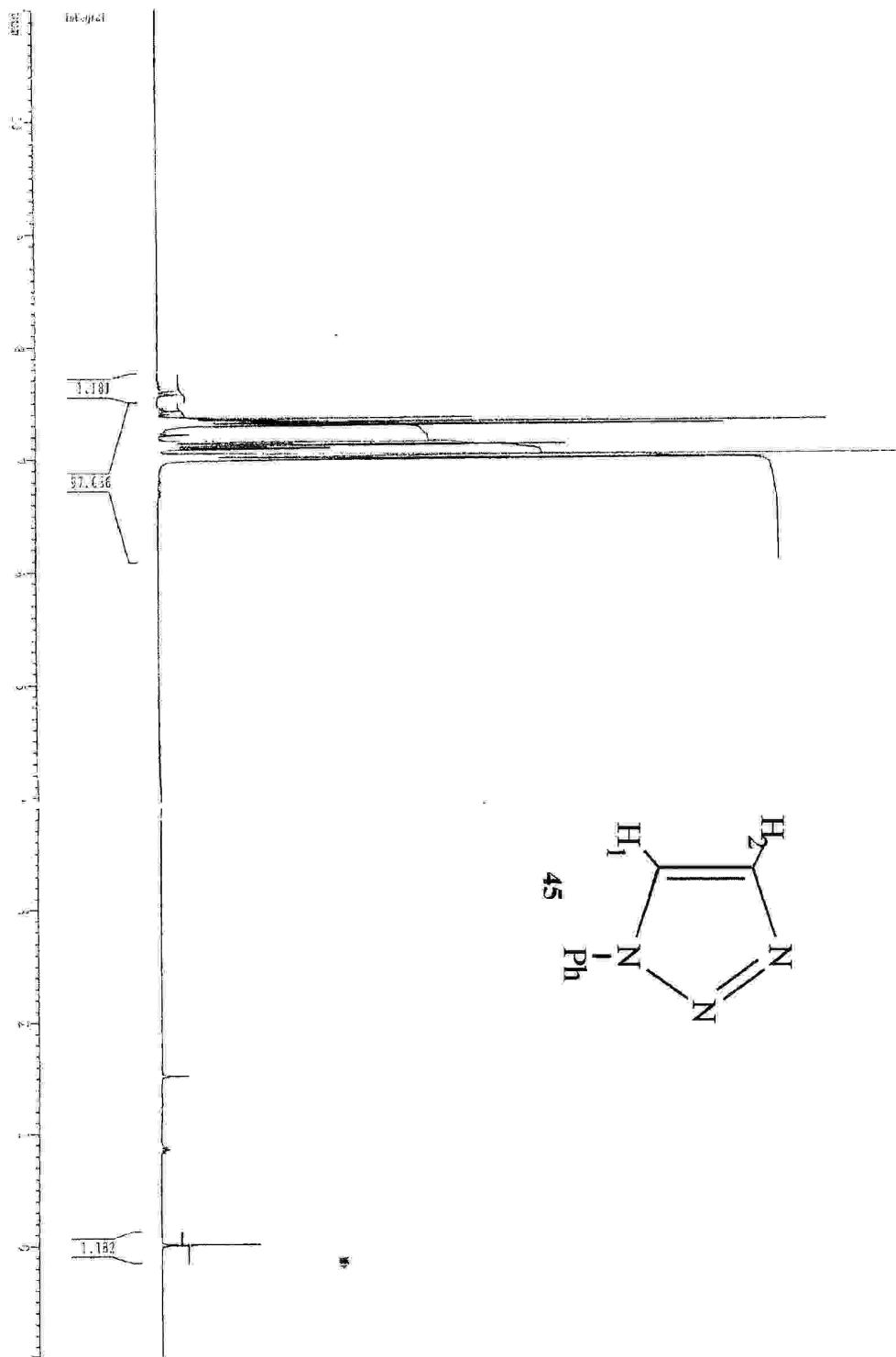


Schéma n° 32: Spectre RMN ¹H du composé (45)



La réaction de cycloaddition a été répétée pour pouvoir effectuer l'étape de diazotation même sur le brut. Effectivement le brut a été dissout dans l'acétone (30 ml) et irradiée par une lampe UV pendant 4 heures.

Une petite quantité de composé (44) à été détectée par RMN ^1H et par le spectroscopie de masse MH^+ .

Voire le spectre RMN ^1H du composé (44) (schéma n° : 34)

la présence des pics suivants :

- le singlet des trois protons de groupement méthyle apparaît dans le spectre vers 1.95 ppm.
- Un pic caractérisé les protons H_5 et H_6 vers 4.6 ppm.
- Un pic caractérisé les protons H_1 et H_4 vers 4.8 ppm
- L'ensemble des pics caractéristiques des protons du cycle phényle entre 7 – 7.4 ppm.

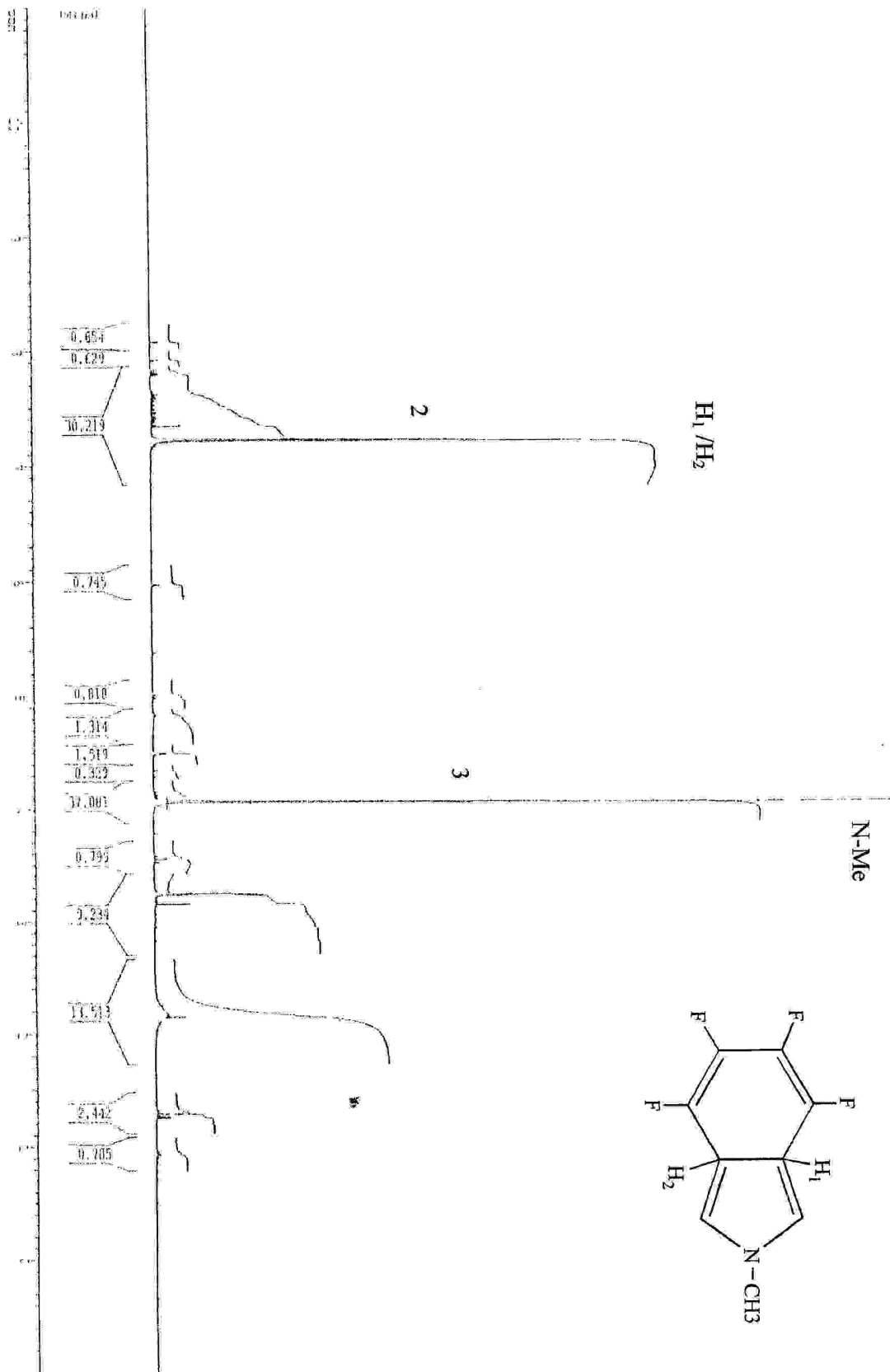
Tableau n°6: déplacement chimiques δ en ppm dans le spectre RMN ^1H du composé (44) :

| Groupement | Déplacement δ en ppm |
|---------------------------|-----------------------------|
| N-Me | s 1.95 |
| H_5 / H_6 | brs 4.60 |
| H_4 / H_1 | brs 4.8 |
| Phenyl | m 7 – 7.40 |

Voire le spectre de masse (schéma n° : 35) montrant la présence de (44) $\text{MH}^+ = 321$ et (45) $\text{MH}^+ = 146$.

Nous n'avons pas essayés de purifier le composé (44) vu se petite quantité.

Schéma n° 33 : Spectre RMN 1H du composé (46)



1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0

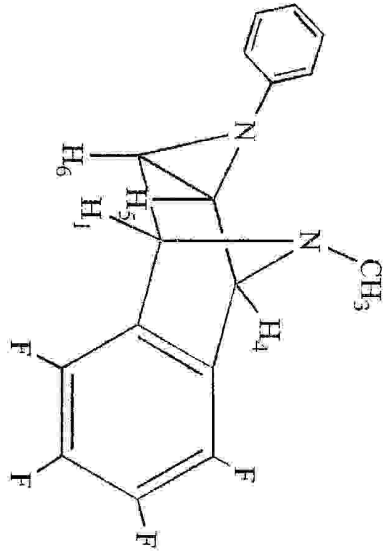
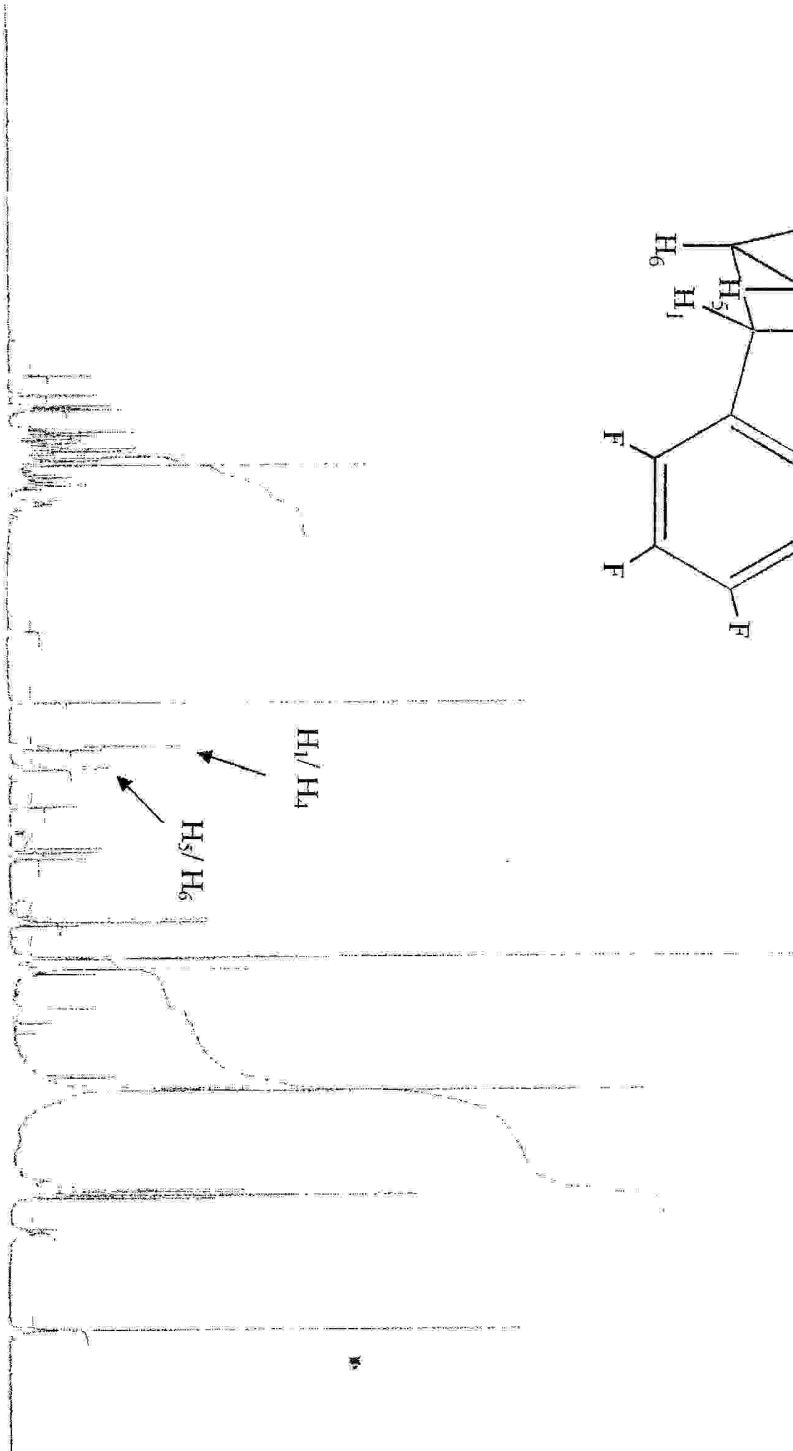
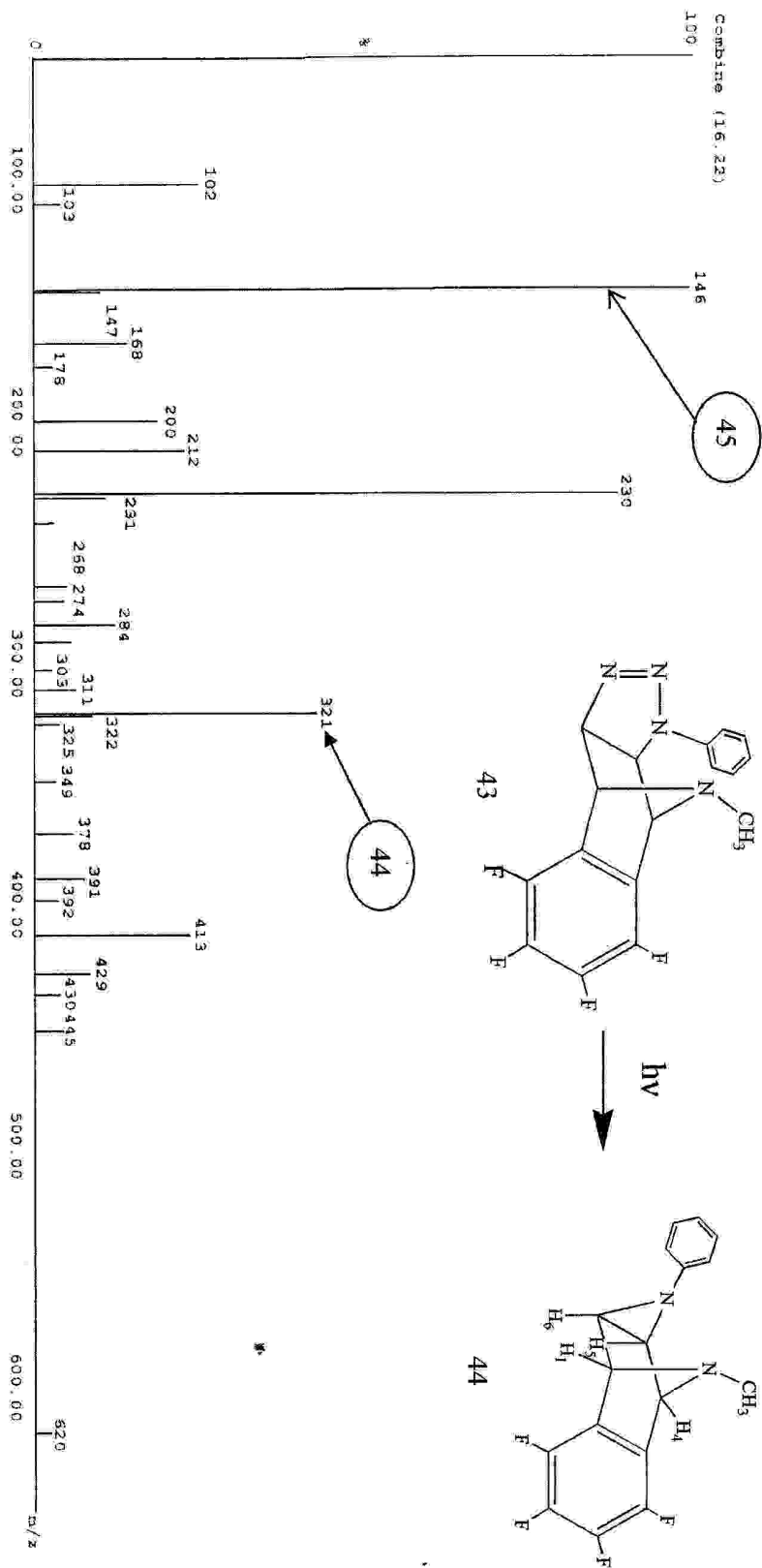


Schéma n° 34: Spectre RMN ¹H du composé (44)

Schéma n° 35: Spectre de masse du composé (45)



I-7. La décomposition du triazoline:

A la fin de la première réaction, et comme le composé (43) a subi une décomposition (schéma n° : 31) on a obtenu seulement une petite quantité du composé voulu (44)

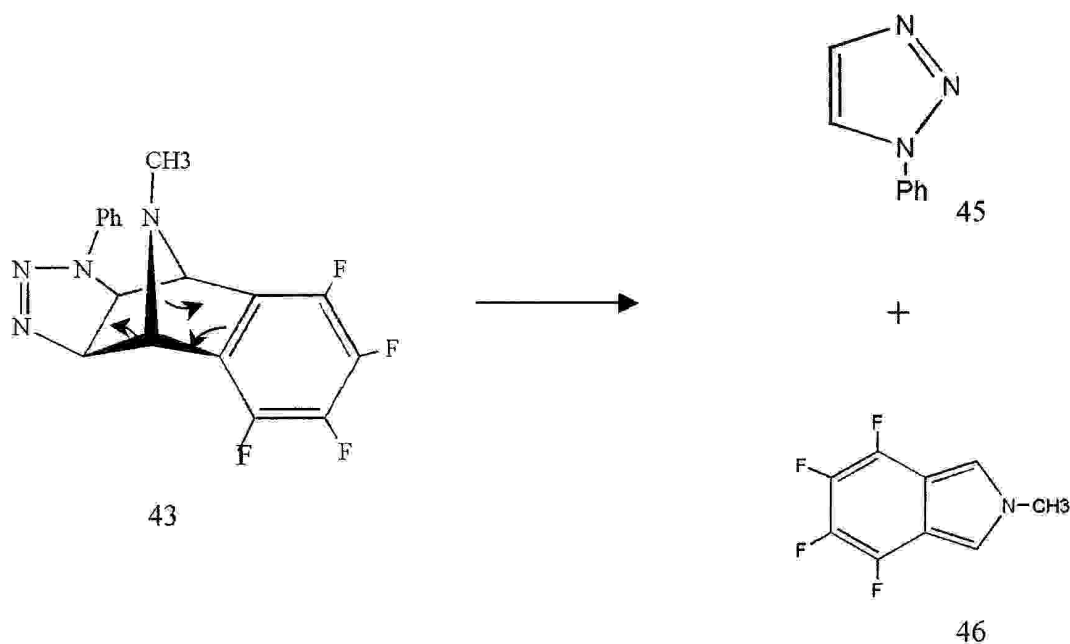


Schéma n°36 : La décomposition du triazoline (43)

Pour mieux confirmer la décomposition de (43) on a eu le recours au spectre RMN ^1H et spectre de masse, où à la fin on a identifié l'existence de composé (45)

II- Réaction de cycloaddition du phényle azide avec 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 3-one (47) :

II-1. Introduction :

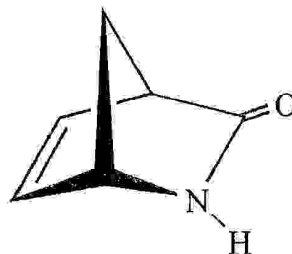
En effet l'addition du phényle azide sur le N-méthyle-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ène (42) a donné le produit de cycloaddition voulue (43), malheureusement son instabilité nous a empêché de la séparer et il s'est décomposé sur colonne pour donner deux composés qui sont le résultat de la réaction retro- *Diels-Alder* (45) + (46).

Notre choix a été porté par la suite sur un composé similaire et qui est plus stable, de même il a l'avantage d'être non symétrique, 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 3-one (47), l'addition de phényle azide sur ce composé a donné deux composés stéréoisomères (48) et (49). Ces deux isomères n'ont pas été isolés, on est passé directement à la phase suivante qui est la réaction de photolyse.

D'après le spectre de RMN ^1H (schéma n° : 38) et aussi d'après le spectre de RMN ^{13}C , il est bien évident que les deux isomères sont présents (voir par exemple le nombre de C sur le spectre du RMN ^{13}C (12 x 2 carbones)) (schéma n° : 39).

La caractérisation des structures basée sur le déplacement chimique de H_5 qui se trouve plus loin dans les champs élevés par rapport aux autres protons (H_1 , H_2 et H_6) en raison de son vicinalité au groupement $\text{N}=\text{N}$ (par analogie au même proton dans la cycloaddition phényle azide / norbornène). La photolyse du mélange dans une solution d'acétone a été contrôlée par chromatographie sur couche mince (CCM). Les deux taches correspondant aux deux isomères ont disparu et une nouvelle tache a été formée.

Le composé (47) est commercialement disponible :



II-2. La réaction de cycloaddition :

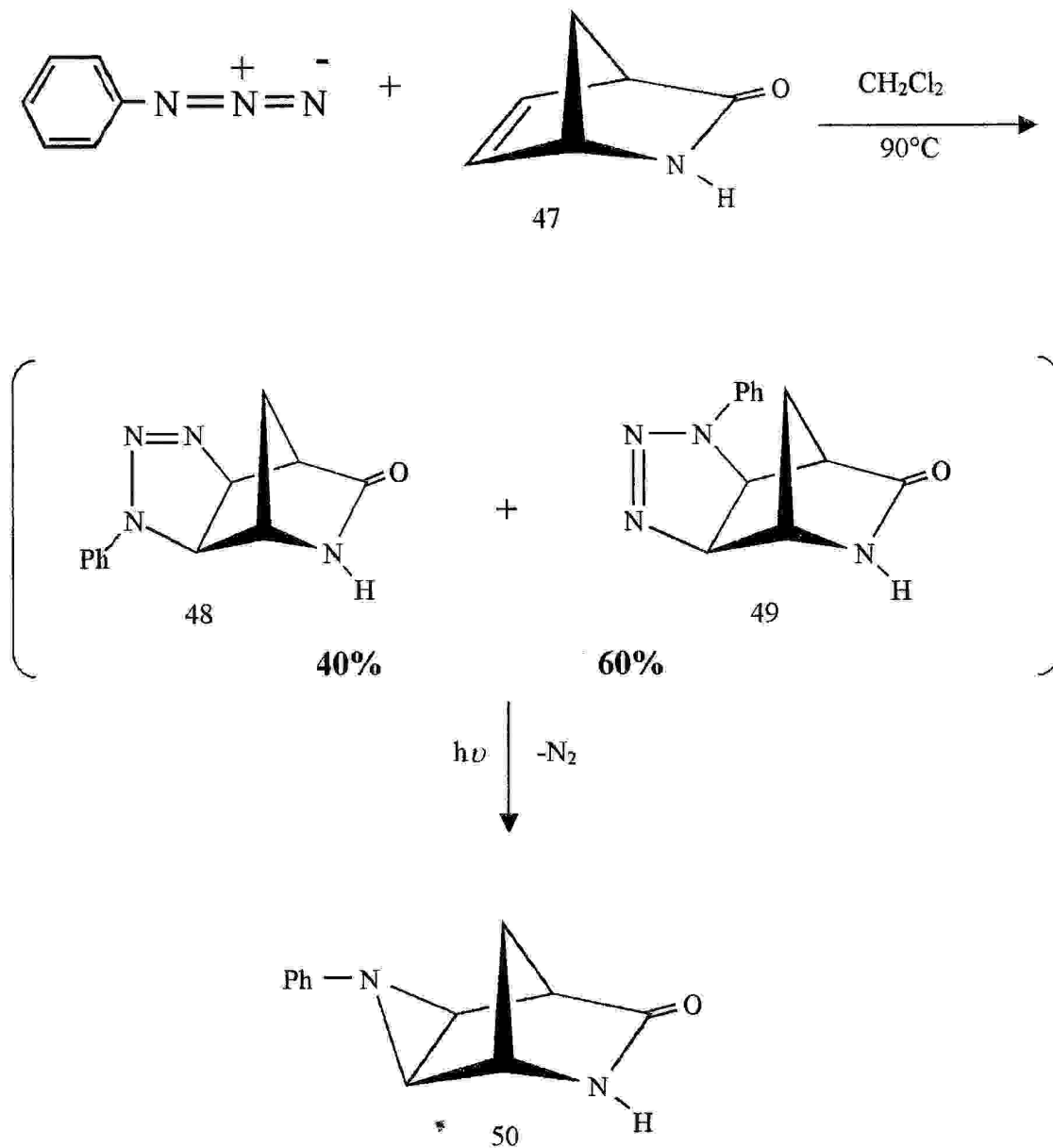
2^{ème} réaction :

Schéma n° 37: Réaction de cycloaddition du phényle azide sur*
2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-ène 3-one (47)

Schéma n° 38: Spectre RMN ¹H des composés (48+49)

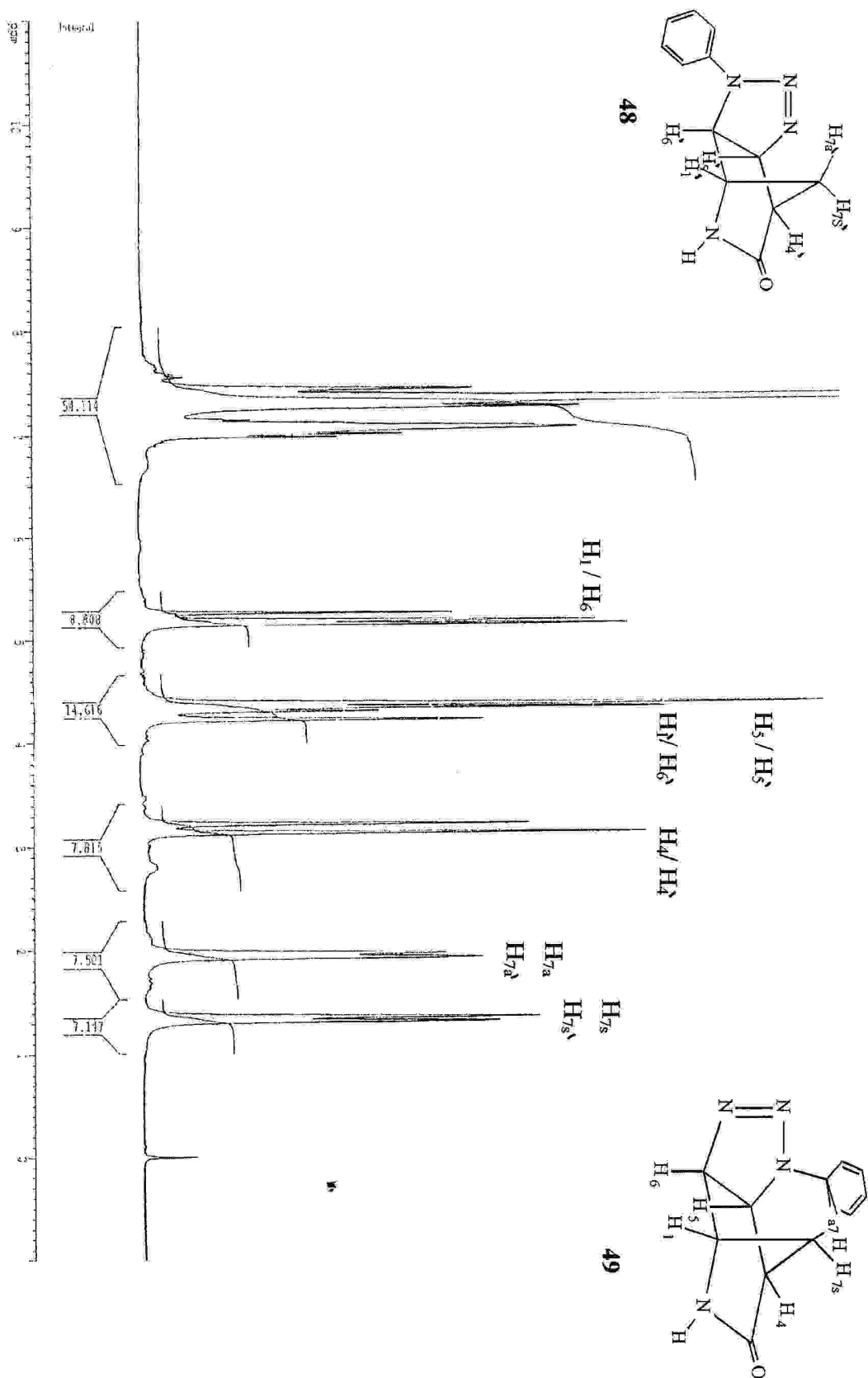


Schéma n° 39: Spectre RMN ¹³C des composés (48+49)

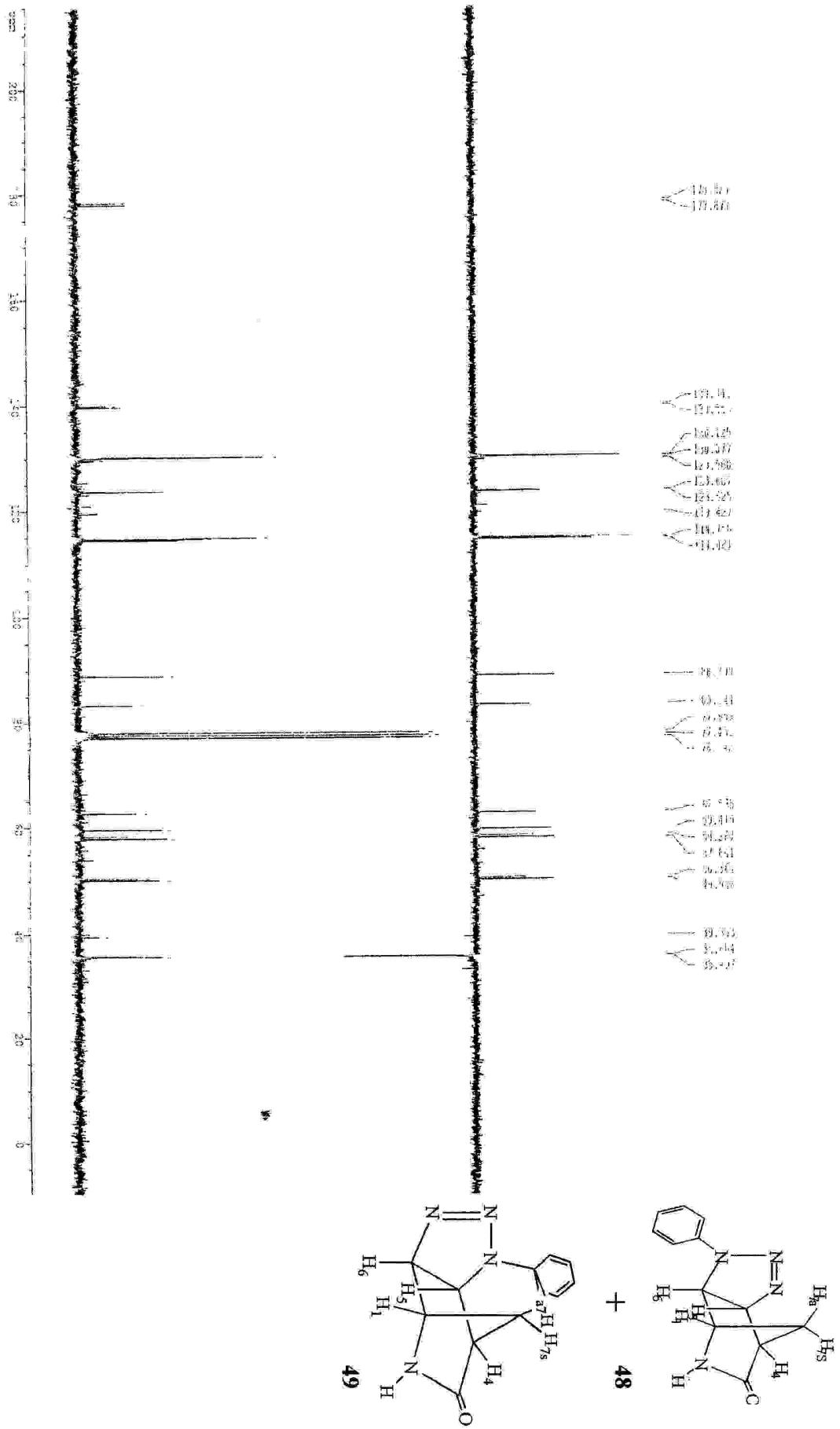


Schéma n° 40: Spectre RMN ¹H du composé (50)

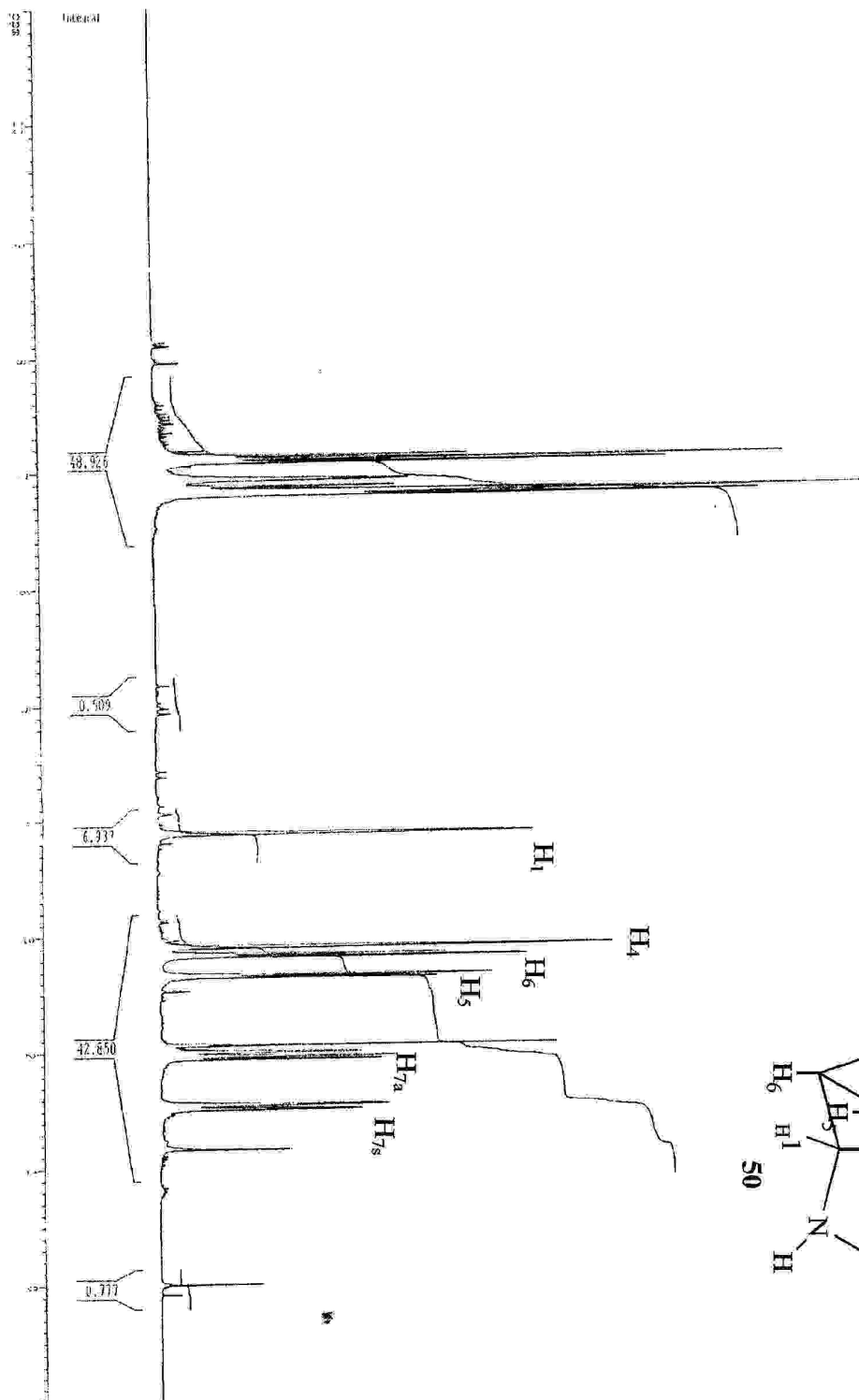
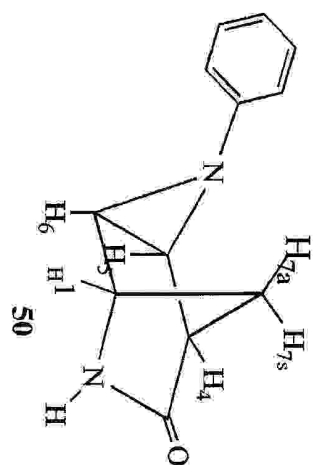
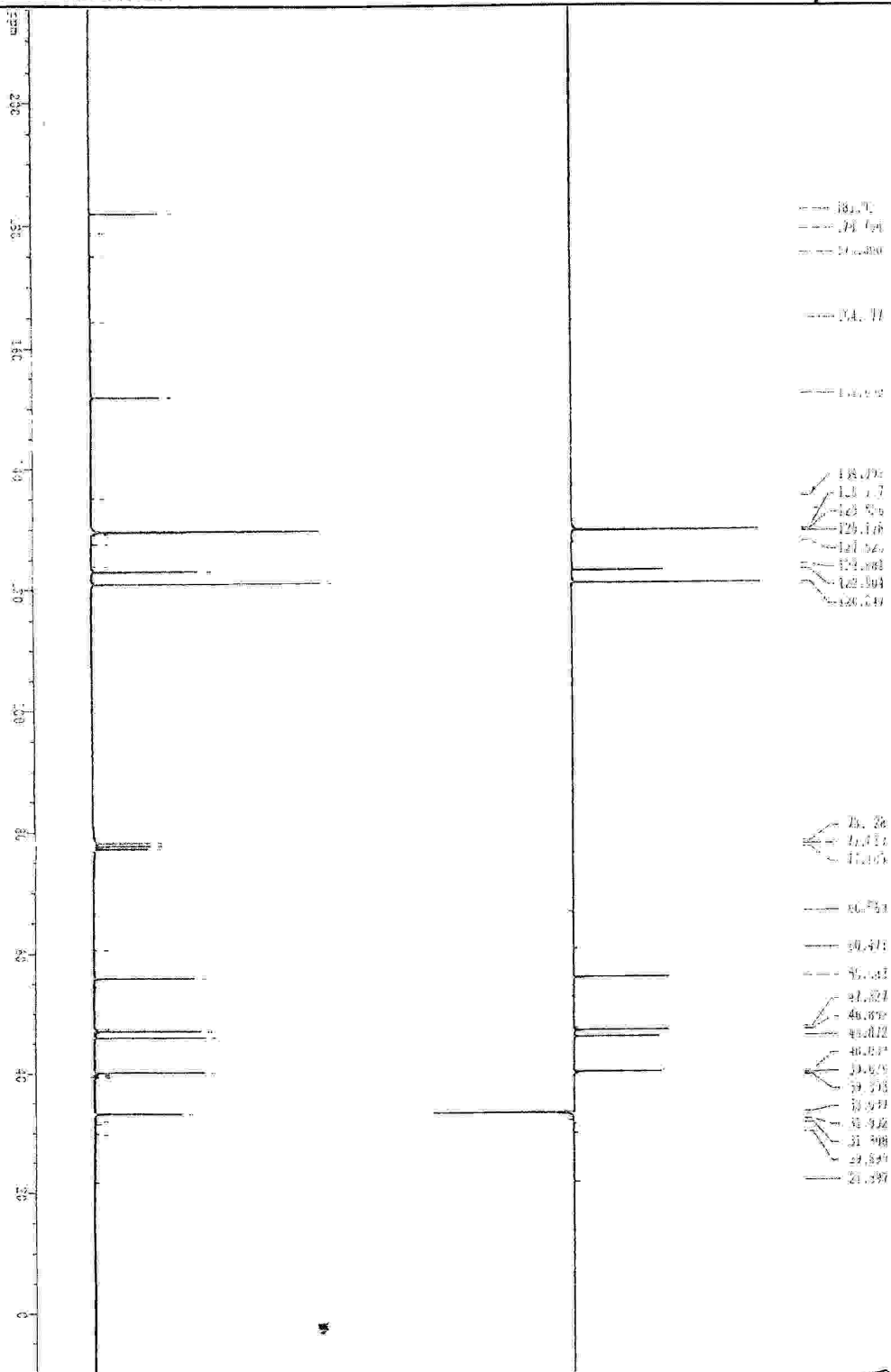
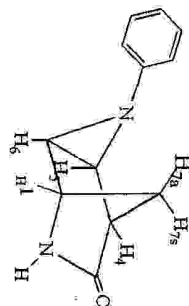


Schéma n° 41: Spectre RMN ¹³C du composé (50)



50



II-3. Caractérisation des composés par RMN du ^1H et ^{13}C :

Le spectre RMN ^1H du mélange (48 et 49) (schéma n°: 38) est caractérisé par la présence des pics suivants :

- le doublet des protons $\text{H}_{7\text{s}}$ et $\text{H}_{7\text{s}'}$ apparaissent vers 1.35 ppm.
- Le doublet de protons $\text{H}_{7\text{a}}$ et $\text{H}_{7\text{a}'}$ apparaissent vers 2.1 ppm.
- Le singlet de proton H_4 du composé (49) apparaît vers 3.2 ppm et singlet de proton $\text{H}_{4'}$ du composé (48) vers 3.1.
- Le doublet de protons H_1 et H_6 du composé (48) apparaissent entre 4.2 et 4.4 ppm.
- Le doublet des protons H_5 et H_5 du composé (48) et (49) situés entre 5.05 et 5.2 ppm.
- Le doublet des protons H_1 et H_6 du composé (49) vers 5.28 ppm
- Les deux protons des groupe N – H des composé (48) et (49) ver 7 ppm.
- L'ensemble des pics caractéristique des protons des deux cycles phényles entre 7.1 et 7.5 ppm.

le spectre RMN ^{13}C du mélange (schéma n°: 39) présente les pics de résonance qui caractérisent l'ensemble des atomes de carbone.

Les information obtenus sont présentées dans le tableau n°: 7.

Tableau n° 7 : Déplacement chimiques δ en ppm dans le spectre RMN ^{13}C :

| Groupement | Déplacement δ en ppm Du composé (48) | Déplacement δ en ppm Du composé(49) |
|--------------------------|--|---|
| C = O | 178.32 | 177.87 |
| ϕ - C | 139.55 | 139.84 |
| = CH de ϕ | 114.48 | 130.125 |
| C1 | 38.14 | 88.79 |
| C5 | 62.53 | 59.41 |
| C6 | 57.84 | 58.287 |
| C4 | 50.36 | 49.94 |
| Les deux CH ₂ | 35.60 | 35.49 |

le spectre RMN ^1H du composé (50) (schéma n° : 40) illustre l'apparition des pics suivants :

- Le doublet de proton H_{7s} couplé avec H_{7a} apparaît vers 1.6 ppm.
- Le doublet de proton H_{7a} couplé avec H_{7s} apparaît vers 2 ppm.
- Le doublet de proton H_5 couplé avec le proton H_6 apparaît vers 2.7.
- Le doublet de proton H_6 couplé avec le proton H_5 apparaît vers 2.8.
- Le singlet de proton H_4 apparaît vers 2.98 ppm.
- Le singlet de proton H_1 apparaît vers 3.9 ppm.
- L'ensembles des pics caractéristiques les protons du cycle phényle entre 7.2 et 7.9 ppm.

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé (50) (schéma n° : 41) on remarque la présence de tous les pics qui caractérisent l'ensemble des atomes de carbone. En effet l'examen du spectre révèle notamment les signaux de résonance situés entre 120.847 et 134 ppm, qui correspondent aux =CH (C Sp²) du cycle aromatique.

Sp²

- Les quatre pics de résonance repérés à 39.3, 45.87, 47.32 et 55.68 ppm caractérisent respectivement C₆, C₅, C₄, C₁.
- Le pic de résonance situés vers 29.69 ppm caractérise le groupement CH₂.
- Le spectre présente aussi deux pics de résonance repérés à 151.659 et 181.92 ppm. Caractérisent respectivement les atomes de carbone quaternaire du cycle aromatique et le carbone du groupement C = O.

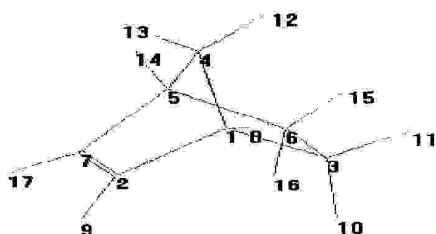
Les informations obtenus sont présentées dans le tableau n°: 8.

Tableau n° 8 : Déplacements chimiques en ppm du spectre RMN ¹³C :

| Groupement | Déplacement en ppm |
|---|---------------------------|
| - CH ₂ | 29.69 |
| C ₆ , C ₅ , C ₄ , C ₁ | 39.3, 45.87, 47.32, 55.68 |
| = CH du phényl | 120.847 – 134. |
| - C | 151.659 |
| - C = O | 181.92 |

III- Application du logiciel *hyperchem* :

Les calculs effectués par le logiciel *hyperchem* nous ont permis d'obtenir les résultats suivants concernant les longueurs des liaisons et les angles entre eux des deux réactifs (42) et (47) ainsi que la squelette norbornène.

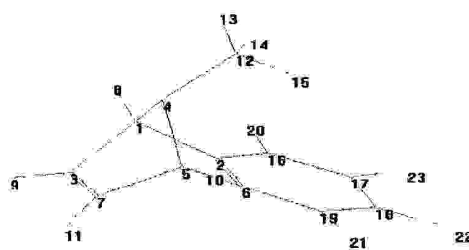


Squelette norbornène

Tableau n° 9 : Les propriétés du norbornène :

de valence

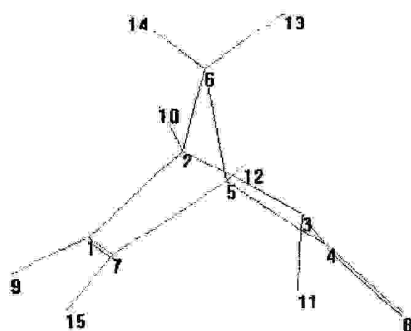
| Longueur de liaison A° | | L'angle entre les liaisons ° | |
|------------------------|-------|------------------------------|---------|
| 1-2 | 1.534 | 2-1-3 | 106.396 |
| 5-7 | 1.534 | 7-5-6 | 106.394 |
| 1-3 | 1.562 | 7-2-1 | 107.828 |
| 5-6 | 1.562 | 5-7-2 | 107.829 |
| 1-4 | 1.548 | 1-3-6 | 102.797 |
| 4-5 | 1.548 | 5-6-3 | 102.798 |
| 3-6 | 1.559 | 1-4-5 | 93.302 |
| 2-7 | 1.312 | 9-2-1 | 123.825 |
| 2-9 (C - H) | 1.080 | 17-7-5 | 123.822 |
| | | 1-5-9-17 | 173.237 |



42

Tableau n° 10: Les propriétés de réactif (42)

| Longueur de liaison A° | | L'angle entre les liaisons ° | |
|------------------------|-------|------------------------------|---------|
| 1-3 | 1.538 | 7-5-6 | 108.829 |
| 7-5 | 1.538 | 3-1-2 | 108.829 |
| 1-2 | 1.554 | 3-7-5 | 107.357 |
| 5-6 | 1.554 | 7-3-1 | 107.355 |
| 5-4 | 1.522 | 5-4-1 | 92.946 |
| 1-4 | 1.522 | 5-6-2 | 104.176 |
| 2-6 | 1.398 | 6-2-1 | 104.176 |
| 7-3 | 1.308 | 5-4-12 | 114.186 |
| 6-19 | 1.369 | 1-4-12 | 114.188 |
| 4-12 | 1.495 | 5-6-19 | 128.947 |
| 7-11(C-H) | 1.074 | 1-2-16 | 128.946 |
| 3-9 (C-H) | 1.074 | 6-19-18 | 118.345 |
| 19-21(C-F) | 1.359 | 5-7-11 | 122.338 |
| | | 5-1-9-11 | 173.336 |



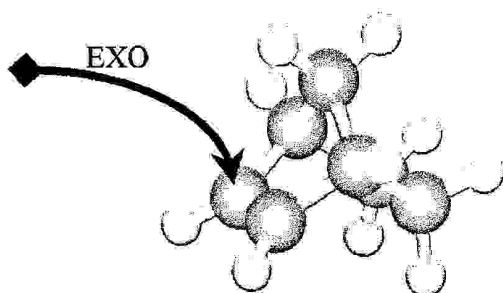
47

Tableau n°11: Les propriétés de réactif (47):

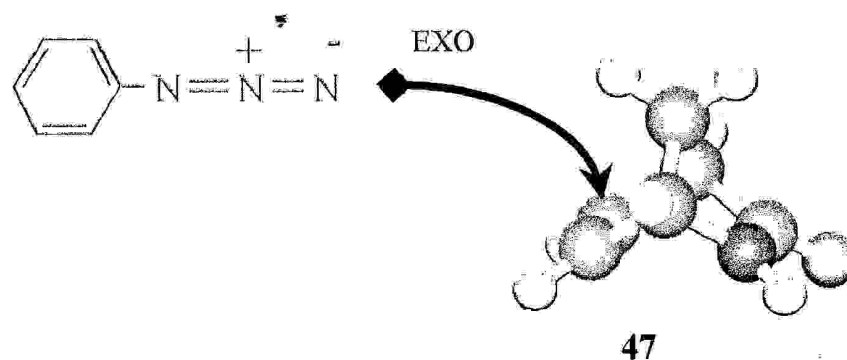
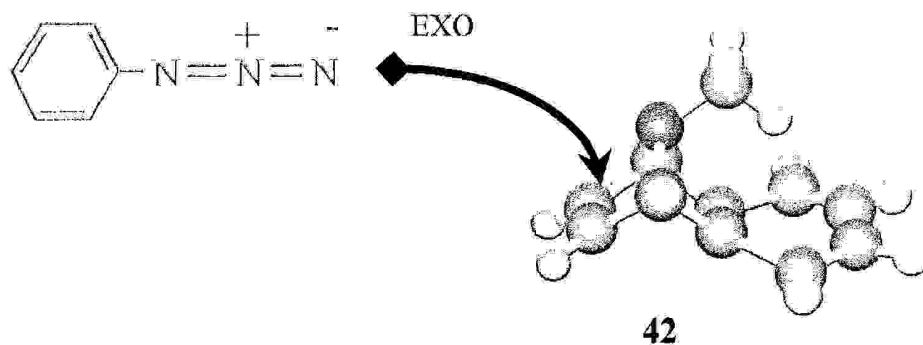
| Longueur de liaison Å° | | L'angle entre les liaisons ° | |
|------------------------|-------|------------------------------|----------------|
| 7-5 | 1.534 | 7-5-4 | 103.611 |
| 1-2 | 1.537 | 1-2-3 | 109.689 |
| 5-4 | 1.549 | 2-6-5 | 92.826 |
| 2-3 | 1.503 | 1-7-5 | 107.616 |
| 5-6 | 1.547 | 7-1-2 | 107.646 |
| 2-6 | 1.545 | 5-4-3 | 105.039 |
| 3-4 | 1.475 | 2-3-4 | 103.556 |
| 1-7 | 1.310 | 5-4-8 | 129.980 |
| 7-15 | 1.076 | 3-4-8 | 124.693 |
| 1-9 | 10.71 | 13-6-14 | 112.020 |
| 4-8 (C=O) | 1.210 | 5-7-15 | 123.779 |
| 5-12 (C-H) | 1.082 | 2-1-9 | 124.765 |
| 3-11 (N-H) | 1.029 | 2-3-11 | 111.906 |
| | | 5-2-9-15 | 172.788 |

III-1. Analyse des résultats obtenus :

D'après les résultats obtenus par le calcul *Hyperchem* basé sur la méthode *ab initio*, il apparaît clairement que la structure du norbornène avec les hydrogènes oléfinique inclinés vers le bas d'un degré de 6-7° est plus stable.

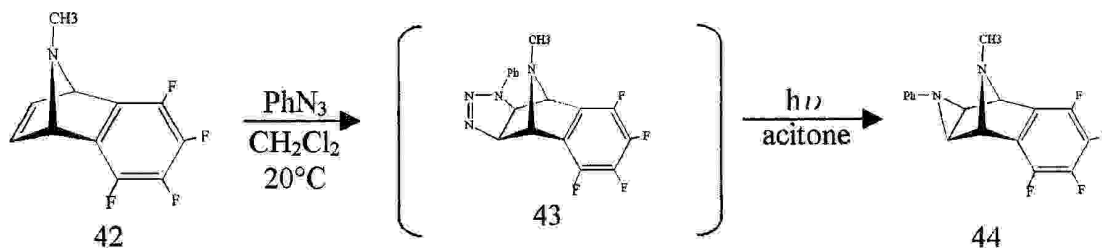


Ce qui explique la stéréosélectivité de l'attaque *exo-* de la cycloaddition du phényle azide aux composés (42) et (47).



III-2. Discussion :

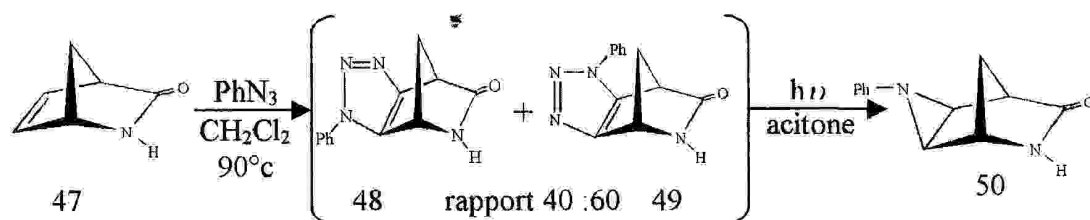
La réaction du composé (42) avec le phényle azide a été réalisée dans une solution de dichlorométhane et à une température ambiante. Son achèvement a été au cours de 3 jours et ses produits ont été caractérisés par spectroscopie de masse, RMN ^1H .



La stéréochimie *exo*- a été assignée sur la base des petites constantes de couplage $J_{1,6}$ et $J_{4,5} < 1$ Hz.

Les produits de la cycloaddition ne pourraient pas être séparés et le mélange était photolysé dans une solution d'acétone. La réaction a été parcourue pendant 3 heures et elle a donné une petite quantité d'aziridoamine (44) comme un stéréoisomère simple.

La réaction correspondante du phényle azide avec (47) s'est produit plus rapide. Elle a été complétée par chauffage dans un tube scellé à 90°C . dans une solution de dichlorométhane.



Le rendement quantitatif du triazolone (48) et (49) a été obtenu dans un rapport de 40 : 60 mesuré par l'intégration RMN^[48]. La stéréochimie d' *exo*- a été assignée sur la base des petites constantes de couplage $J_{1,6}$ et $J_{4,5} < 1$ Hz.

Le mélange des deux isomères (48) et (49) non séparable a été photolysé dans un récipient en quartz à l'aide d'une lampe uv moyenne. La conversion en aziridine simple (50) a été complète dans une durée de 4,5 heures et donnant un rendement de 95%.

Chapitre III

Partie expérimental

I- Instrumentations :

Les mesures du RMN ont été effectuées en utilisant les instruments suivants :

Burker AM 300 (300 MHz) pour RMN ^1H et les essais de découplages des spins.

Cosy (75 MHz) pour le ^{13}C .

Les spectres ont été obtenus en utilisant le spectromètre AM300 aux champs élevés. Les déplacements chimiques H et C sont données en ppm (δ) dans le tétra méthyle silane (TMS).

Le spectre de masse a été obtenu en utilisant le spectromètre VG Micromas 16B.

Les signaux de RMN ^1H ont été décrit en utilisant les abréviations suivantes :

(s) : singulet

(d) : doublet

(t) : triplet

(m) : multiplet

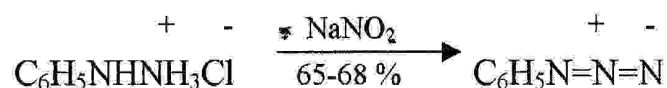
(dd): doublet de doublet

(brs) : broad singlet (large singlet).

II- La préparation du phényle azide ^[49]:

Un mélange de 5.55 ml d'acide chlorhydrique concentré et 30 ml d'eau est remué dans un bain de glace et de sel, et 3.55 g de phénylhydrazine sont ajoutés goutte-à-goutte pendant 5-10 minutes.

Le chlorhydrate de phénylhydrazine apparaît sous forme de fines plaques (lames) blanches.



Après que la température soit diminuée à 0°, 100 ml d'éther sont ajoutés, puis on a introduit une solution de 25 g de nitrate de sodium dissous dans 30 ml d'eau, en utilisant une ampoule à décanter en maintenant la température au dessous de 5°C durant 25-30 min.

Le mélange est distillé jusqu'à la récupération d'environ 400 ml du distillat du quel on a séparé la phase étherée qui contient la majeure partie du produit, et la phase aqueuse est épuisée une fois avec l'éther.

Le séchage de la phase étherée totale est achevé avec une quantité de chlorure de calcium. Pour éviter tout risque d'explosion, l'éther a été évaporé en utilisant le rotavapeur et le phényle azide a été purifié sur une colonne sous forme d'huile piquante jaune pâle. en utilisant du silice gel et de l'éther éthylique comme éluant.

III- Réaction du phényle azide avec

N-me-5,6-tetrafluorobenz-7-azabicyclo [2.2.1] hept-2-ène (42):

On mélange le phényle azide (0.103 g ; 0.873 m mol) avec l'amine; N-me-5,6-tetrafluorobenz-7-azabicyclo [2.2.1] hept-2-ène (0.2 g ; 0.873 m mol) dans un flacon, et puis on ajoute (5 ml) de dichlorométhane. La réaction est achevée sous une agitation à la température ambiante pendant 72 heures.

Quand la chromatographie sur couche mince (CCM) montre qu'aucun produit de départ est apparu, Le solvant est évaporé. La caractérisation du brut (0.3 g) par RMN ^1H a montré la présence de l'isindole et le triazoline (rapport 1:1).

La (CCM) et la RMN du proton montre la présence du composé (43), une tentative de séparation en utilisant une colonne chromatographique (gel de silice + éther) a été échouée donnant seulement l'isindole (46) et le phényle triazacyclopent-2-ène (45) comme seuls produits.

Pour passer a cette difficulté, le réaction a été répétée dans les même conditions puis, le contenu a été transformé pour le photolyse en utilisant une lampe UV de moyenne intensité avec l'acétone comme solvant.

La RMN du ^1H et spectroscopie de masse montre la présence du composé (45).

IV- Réaction du phenyl azide avec

2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-en-3-one (47) :

Un tube scellé contenant un mélange de 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-en-3-one (0.2 g ; 1.83 m mol) et de phényle azide^[50] (0.22 g , 1.85 m mol) et (2 ml) dichlorométhane, est chauffé a une température de 90°C pendant 16 heures après l'évaporation du solvant, le spectre RMN ¹H du produit récupéré a montré la présence de deux regioisomères qui ne pourraient pas être séparés.

Le produit brut est lavé avec l'éther pour donner (330 mg ; 79 %) les deux regioisomers. L'analyse spectroscopiques de masse, ainsi que les spectre RMN ¹H, ¹³C ont montré la présence des composés (48) et (49) dans un rapport de 40:60.

Une quantité (150 mg , 0.657 m mole) des deux isomères dissoute (50 ml) dans l'acétone a été photolysée dans un récipient de quartz en utilisant une lampe UV à moyen domaine. La réaction a été déroulée pendant 4,5 heures. Une fois l'acétone s'évapore on obtient (125 mg , 95 %) d'aziridine, qui a été recristallisé à partir de diéthyle éther et l'acétate d'éthyle (70 mg , 30 %) pour donner des cristaux incolores de fusion 140 – 142 °C.

Conclusion

La réaction du phényle azide avec N-méthyl-5,6-tetrafluoro benzo-7-azabicyclo[2.2.1] hept-2-ene (42) a donné un seul produit qui l'exo- aziridine (44), quoi que il n'a pas été purifié, mais sa présence a été confirmée par le RMN du proton et la spectroscopie de masse.

Quand à l'addition avec 2-azabicyclo [2.2.1] hept-5-en-3-one (47) deux regioisomères ont pu être formés, la RMN du ^{13}C a montré la présence de ces deux regioisomères qui était de 40 : 60 % entre eux.

Bien évidemment, la séparation n'a pas pu être effectuée, la photolyse du mélange a donné une aziridine de stéréochimie *EXO*-.

Les calculs avec le logiciel *Hyperchem* nous a aidé à expliquer que l'attaque sur la face *endo*- a été empêchée de part l'inclinaison des hydrogènes aléfiniques avec le plan du cycle d'un degré de 6-7°.

A la fin de ce travail, il faut signaler que les résultats impressionnants obtenus sont en parfaite concordance avec plusieurs travaux sur ces composés.

Bibliographie

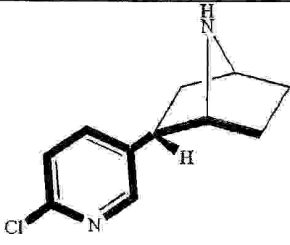
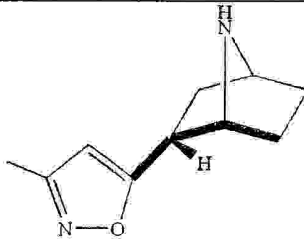
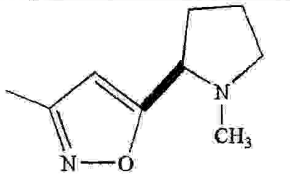
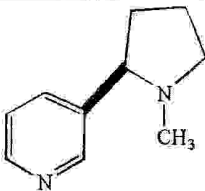
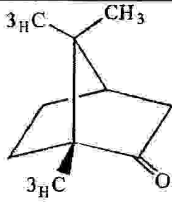
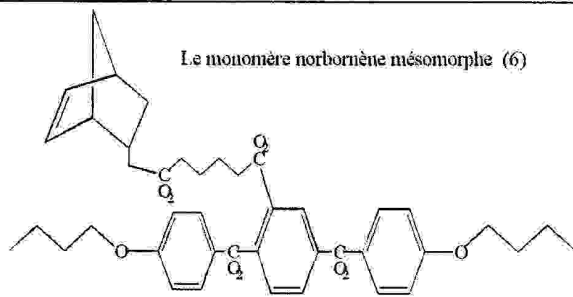
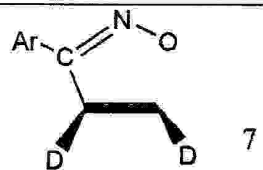
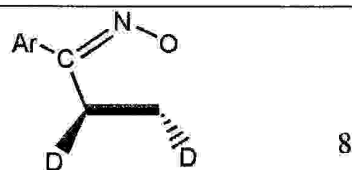
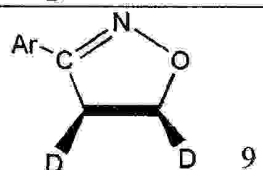
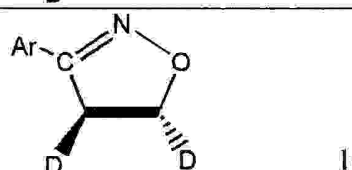
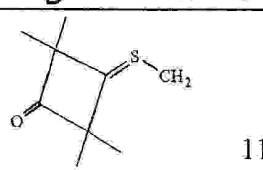
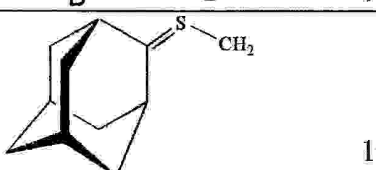
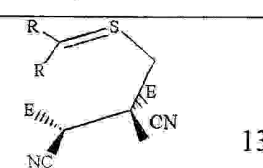
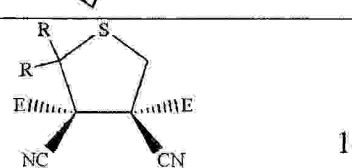
- [1] P.Arnaud., cours de chimie organique, Gauthier-VILLAR? 147ME 2DITION 1985.
- [2] Spand , TF ; Graffo ,H.M; Edwards , M.W ; Yeh, H.J.C; Panel ,L; Daly, J.W.J .Am. Chem. Soc ; 1992 , 114 , 34575-3478.
- [3] Dukat, M; Damaj, M.I.; Glassco , W.; Dumas , D.; May , E.L; Martin ,B.R.; Glennon , R.A.Med. Chem. Res.1994 ,4,131-139.
- [4] Clayton .S.C ; Regan, A.C Tetrahedron Lett.1993, 34, 3251-3254.
- [5] Broka,C.A.Med Chem. Res.1994,4,96,1179-1193.
- [6] Badio, B.; Garraffo, H.M.; Plummer, C.V; Padgett, W.L.; Eur.J.Pharm 1997. 321,189-194
- [7] Hart; Conia., Introduction a la chimie organique.
- [8] Curie.fr/sr/cdrom/equipes/kellf.htm
- [9] Sunderland.ac.uk/~hs0bcl/org11.htm
- [10] O.Diels and K.Alder the Prix Nobel in chemistry 1950.
- [11] Maier, M.E; Schmidt, R. R.Tetrahedron. Lett. 1982, 1789.
- [12] R.F.; Bauer, M.; Perez, C.; Maichel - Mssmer, C.; Maier, M.E.J. Org. Chem. 2002, 67, 2474 -2480
- [13] Maier, M.E.; Schmidt , R.R; Haag- Zeino, B. Chem .Ber.1987,120,1505.
- [14] K.Fukui and R.Hoffman the Nobel Prize in Chemistry1981.
- [15] Corey, E.J ; Loh, T.E ; Achyuth-Rao, S. ; Daley, D.C.; Sharshar, S.J.org. Chem. 1993, 58
- [16] L.Fieser, K.L. Williamson – Organic Expériment (D.C.Health and company).
- [17] R.B. Woodward, R. Hoffmann, J.Am. Chem. Soc, 87, 1965.
- [18] Diels-Alder reactions of 2-cyclohexenones, Acta chem. Scand. 1984, 47, 255 – 263.
- [19] T.H. Black, The Preparation and reactions of Diazomethane, Aldrichimica Acta 1983, 16, 3.
- [20] Carey, Sundberg, Chimie Organique Avancee, T1, 3^{ème} Edition, 1996, 635-637.
- [21] Huisgen, R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1963, 565,633.
- [22] Trost, B..M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25.
- [23] Houk, K.N., Firestone, R.A.,* Muchausen, L.L.; Muller, P.H.; Arison, B.H.; Garcia, L.A.J. Am. Chem. Soc.1985, 107, 7227.
- [24] Huisgen, R.; Mloston, R.; Langhals, E.J. Org. Chem, 1986, 4085.
- [25] Sustmann, R.; Wenning, E.; Huisgen, R.; Tetrahedron Lett, 1977, 877.
- [26] Brunel.ac.uk/ depts/ chem/ ch241s/ re_view/barry/ diels2.htmdepts/ chem/ch241s /re_view/diels.htm

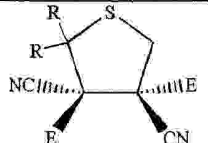
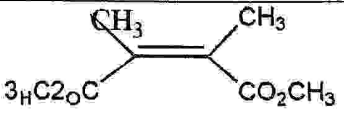
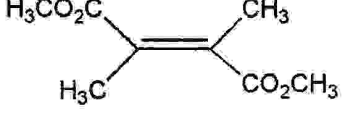
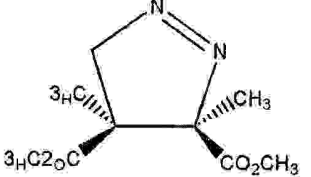
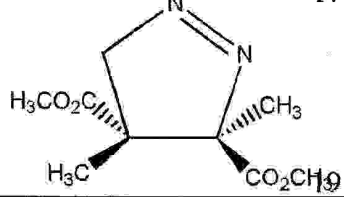
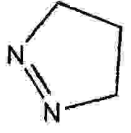
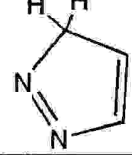
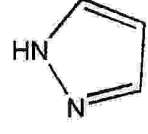
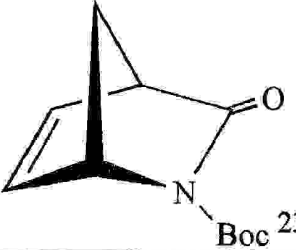
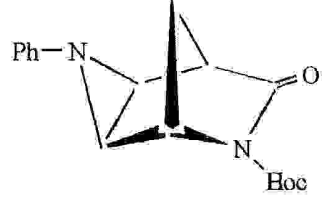
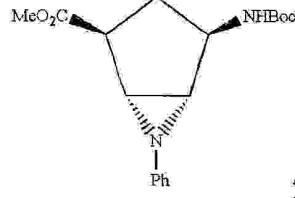
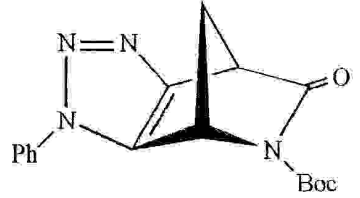
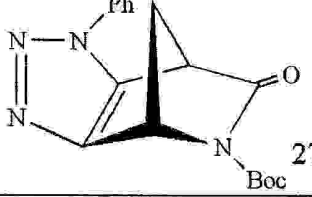
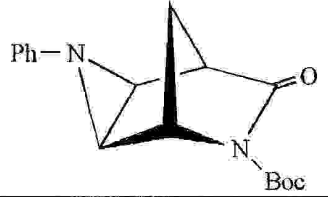
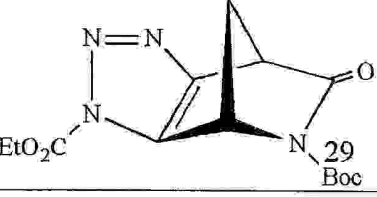
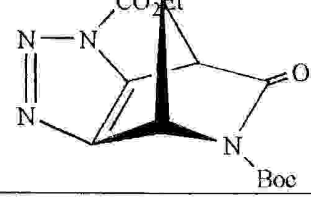
- [27] Reinhard Bruckner, Traduction de J.Suffert et J.J. Suffert ; Mécanismes réactionnels en chimie organiques, 1999, 436-440.
- [28] F.Fringuelli, A.Taticchi, Dienes in the Diels-Alder Reaction, Wiley, New york, 1990.
- [29] F.Fringuelli, L.Minuti, F.Pizzo, A.Taticchi, Reaction and selectivity in lewis acid-catalyzed
- [30] Dminigez, B. M.; Cullis, P.M.Teatrahedron lett, 1999, 40.
- [31] C. Dominguez, R.F. dela pradilla, A. Mallio, C. Manzano, J.org. Chem. 1989, 54.
- [32] Warner, R.N.; Eur.J.Chem, 2000, 3363.
- [33] Djaballah Belkacemi: Synthesis, ¹⁵N NMR spectroscopy and cycloaddition Reactions of some azabicycles Leicester UK, 1991.
- [34] R.Pappo, B.M.Bloom, and W.S.Johnson, Am.Soc. 1956, 78, 6347.
- [35] M. Ishikara, S.Kudo, N.Ohnuk and N.Katagiri : Heterocycles rol 53, N°7, 2000, 1499 – 1504.
- [36] Johnston, M.R. ; Latter, M.J. ;Warrener, R. N. ; Golic, M. ; Mckavanagh. D.; Margetic, D.ESCOC-4 preceding paper.
- [37] Houk., K. N.; Li, Y.; Evanscekc, J. D. Angw. Chem. Int. Ed. Endl. 1992, 31.
- [38] Mclever, J. W.; Komornicki, A. J. Am. Chem. Soc. 1972, 2625-2629.
- [39] Boyed, D. B.K. Lipkowitzand D.B. Boyed, eds., VCH, 1990, 321-354.
- [40] www.hyperchem.com
- [41] Chemcad.fr/produits/hypercube/hyperchem.html
- [42] Hyper.com/products/hc5_features.html
- [43] Pro.chemist.online.fr/cours/quantal.htm
- [44]Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B 1998, 37.
- [45] Xu, R.; Bai, D.; Ch, G. ; Tao,J. ; Zhu, S.Bioorg. Med Chem. Lett. 1996, 179-282.
- [46] Bach, R. D. ; Mcdouall, J,J,W. ; Schlegel, H.B.J.Org. Chem. 1989, 54.
- [47] J.W.Davies, J.R.Malpass, J.fawcett, L.J.S.Prouse, R.Lindsay, D.R.Russell, J.Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 1135.
- [48] J.R. Malpass.; D. Belkacemi.; G.A. Griffith and M.D. Robertson, cycloaddition of phenyl azide to unsymmetrical azabicyclic alkenes, Leicester, Uk, 2002, 166-170.
- [49] J. R. Malpass, M.P. Walker, J.Chem. Soc. Commun.; 1979, 585.
- [50] M.L. Durrant, J.R. Malpass, ibid, 1981, 1028.

LISTE DES SPECTRES

| | |
|--|----|
| Schéma n° 25 : Spectre IR du phényle azide | 33 |
| Schéma n° 28 : Spectre RMN ^1H du composé 43..... | 36 |
| Schéma n° 30 : Spectre RMN ^1H du composé 43..... | 40 |
| Schéma n° 31 : Spectre de masse du composé 45..... | 41 |
| Schéma n° 32 : Spectre RMN ^1H du composé 45..... | 42 |
| Schéma n° 33 : Spectre RMN ^1H du composé 46..... | 43 |
| Schéma n° 34 : Spectre RMN ^1H du composé 44..... | 45 |
| Schéma n° 35 : Spectre de masse du composé 44..... | 46 |
| Schéma n° 38 : Spectre RMN ^1H des composés 48 + 49..... | 50 |
| Schéma n° 39 : Spectre RMN ^{13}C des composés 48 + 49..... | 51 |
| Schéma n° 40 : Spectre RMN ^1H du composé 50..... | 52 |
| Schéma n° 41 : Spectre RMN ^{13}C du composé 50..... | 53 |

LISTE DES COMPOSÉS :

| | |
|--|--|
|  <p>L'Epibatidine (1)</p> |  <p>Epiboxidine (2)</p> |
|  <p>ABT-428 (3)</p> |  <p>Nicotine (4)</p> |
|  <p>Le camphre (5)</p> |  <p>Le monomère norbornène mésomorphe (6)</p> |
|  <p>7</p> |  <p>8</p> |
|  <p>9</p> |  <p>10</p> |
|  <p>11</p> |  <p>12</p> |
|  <p>13</p> |  <p>14</p> |

| | |
|---|--|
|  <p>15</p> |  <p>16</p> |
|  <p>17</p> |  <p>18</p> |
|  <p>19</p> |  <p>20</p> |
|  <p>21</p> |  <p>22</p> |
|  <p>23</p> |  <p>24</p> |
|  <p>25</p> |  <p>26</p> |
|  <p>27</p> |  <p>28</p> |
|  <p>29</p> |  <p>30</p> |

