

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

UNIVERSITE EL-HADJ LAKHDAR  
BATNA

FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE

## **MEMOIRE**

*Pour l'obtention du diplôme de :*

## **MAGISTER**

*Option : CHIMIE PHYSIQUE*

*Présenté par :*

**M<sup>elle</sup> ZEROUAL Samira**

# ***ETUDE THEORIQUE DE LA REACTION DE FISCHER***

***Soutenu le : 29 / 06 / 2006***

*Devant la commission d'examen :*

***Y. BOUZAHER***

***Prof, Université de Batna***

***Président***

***S. DRIDI***

***M.C, Université de Batna***

***Rapporteur***

***N. OUNISSI***

***M.C, Université de Batna***

***Examineur***

***B. ZOUCOUNE***

***M.C, C.U. Oum El Bouaghi***

***Examineur***

## ***REMERCIEMENT***

Je tiens en premier lieu à remercier ma directrice de thèse, DRIDI Seloua Maître de conférences à l'université de Batna, qui a bien voulu diriger ce travail. Elle m'a toujours fait profiter de ses conseils, de son soutien constant et de son indéfectible bonne humeur.

Je veux remercier ensuite l'ensemble des membres du jury; tout d'abord Monsieur Yassine BOUZAHER Professeur de chimie à l'université de Batna, qui m'a fait l'honneur d'accepter le rôle de président de ce jury, mais aussi Monsieur Bachir ZOUCOUNE Maître de conférences au centre universitaire d'Oum El-Bouaghi et Madame Nadia OUNISSI Maître de conférences à l'université de Batna, qui ont bien voulu en être les examinateurs.

Je voudrais remercier vivement Monsieur Mohamed SLIMANI, Chargé de cours à l'université de Batna. Il s'est intéressé à mon travail durant ces deux ans. C'est à la fois un privilège et une expérience exceptionnelle que d'avoir pu bénéficier de ses conseils. Je lui exprime toute ma reconnaissance.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Azedine FERHATI Maître de conférences à l'université de Batna, pour son aide et sa compréhension.

En fin je n'oublie pas de faire part de ma gratitude envers M<sup>me</sup> A. BENFARHI, M<sup>elle</sup> H. HARKAT, M<sup>elle</sup> M. HAFIED et M<sup>elle</sup> H. BOUDHIAF pour leur nombreux témoignage de sympathie et le soutien qu'elles m'ont apporté lors des passages parfois difficiles que j'ai traversé.

Et envers tout ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce  
Mémoire de Magister.

# *Dédicace*

*A mes parents,*

*à mes frères et mes soeurs,*

*je dédis ce modeste travail.*

# SOMMAIRE

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Méthodes de calculs</b>	
I-1. Fondements et méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger.....	3
I-1-1. L'approximation Born-Oppenheimer.....	3
I-1-2. Approximation LCAO.....	4
I-1-3. La méthode Hartree-Fock .....	4
I-1-3-1. Formulation de l'approche .....	4
I-1-3-2. L'approche Hartree-Fock .....	5
I-1-4. Méthode des perturbations .....	6
I-1-6. Corrélacion électronique .....	7
I-1-7. Interaction de configuration .....	7
I-1-8. Couches ouvertes et couches fermées.....	8
I-1-7. Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	8
I-2. Le calcul en chimie quantique.....	9
I-2-1. Les méthodes semi-empiriques .....	9
I-2-2. Les méthodes ab-initio .....	10
I-2-2-1. Bases des méthodes de calcul ab-initio .....	10
I-3. Surfaces d'énergie potentielle et réactivité .....	11
I-3-1. L'optimisation de la géométrie .....	12
I-3-2. Surfaces d'énergie potentielle .....	12
I-3-3. Description d'un point stationnaire .....	14
I-4. Energie Point Zéro .....	14
I-5. Théorie des orbitales frontières .....	15
I-5-1. Intérêt des orbitales frontières .....	15
I-5-2. Utilité des orbitales frontières .....	16
I-5-2-1. Réactivité .....	16
I-5-2-2. Structure .....	16

## **Chapitre II : Les indoles et la synthèse de Fischer**

II-1.	Définition de l'indole .....	17
II-2.	Bref historique de la chimie de l'indole .....	17
II-3.	L'intérêt biologique et commercial des indoles .....	17
II-4.	Synthèse des indoles .....	19
II-4-1.	La synthèse de Madelung.....	19
II-4-2.	La synthèse de Bischler .....	20
II-4-3.	La synthèse de Reissert .....	20
II-4-4.	La synthèse de Gassman .....	21
II-4-5.	La synthèse de Nenitzescu .....	21
II-4-6.	La synthèse de Fischer .....	22
II-5.	Synthèse indolique de Fischer .....	22
II-6.	La régiosélectivité de la réaction de Fischer .....	23
II-7.	Les facteurs contrôlant la régiosélectivité de l'indolisation .....	24
II-7-1.	Acidité du milieu .....	24
II-7-2.	Nature du solvant .....	28
II-7-3.	Nature de la phenylhydrazone .....	30
II-7-3-1.	Nature de la cétone.....	32
II-7-3-2.	Nature de la phenylhydrazine .....	32
<b>Chapitre III : Etude mécanistique et théorique de la réaction de Fischer</b>		<b>34</b>
III-1.	Etablissement d'un mécanisme réactionnel .....	34
III-2.	Différents mécanismes de la réaction de Fischer.....	36
III-2-1.	Mécanisme de Robinson.....	36
III-2-2.	Mécanisme de Kereselidze.....	37
III-2-3.	Mécanisme proposé.....	39
III-3.	Etude théorique des trois mécanismes.....	41
III-3-1.	Méthodes de calcul .....	41
III-3-2.	Résultats et Discussion .....	41
III-3-2-1.	Résultats.....	41
III-3-2-2.	Diagrammes énergétiques des trois mécanismes.....	45
III-3-2-3.	Discussion .....	47
III-3-3.	Etude des étapes clés des trois Mécanismes.....	49

III-3-3-1. Etude de la stabilité des états de transition.....	49
III-4. Etude de la régiosélectivité de la réaction de Fischer .....	60
III-4-1. Contrôle thermodynamique et contrôle cinétique des réactions.....	60
III-4-2. Optimisation de la géométrie de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone .....	61
III-4-3. Etude de la tautomérisation de l'éthylméthylcétone.....	65
III-4-3-1. Comparaison des isomères (a),(b) et (c) .....	66
III-4-3-2. Etude des états de transition .....	68
III-4-3-3. Tautomérisation en milieu acide .....	69
III-4-4. Discussion du mécanisme de Robinson.....	70
III-4-5. Discussion du mécanisme de Kereselidze.....	73
III-4-6. Discussion du mécanisme proposé.....	78
III-4-7. Effet de la substitution sur la régiosélectivité de la réaction de Fischer....	83
<b>Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>85</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>87</b>

## **Abréviations:**

**HF:** Hartree-Fock.

**SCF:** Self Consistant Field.

**LCAO:** Linear Combination of Atomic Orbitals.

**AM1:** Austin Method 1.

**PM<sub>3</sub>:** Parametric Method 3.

**MNDO:** Modified Neglect of Diatomic Overlap.

**GTO:** Gaussian Type Orbital.

**STO:** Slater Type Orbital.

**HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital.

**LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital.

**OF:** Orbitales Frontières.

**OA:** Orbitales Atomiques.

**OM:** Orbitales Moléculaires.

**ZPE :** Zero Point Energy.

**PES :** Potentiel Energy Surface.

**E.T :** Etat de Transition

**E.I :** Etat Initial

**E.F :** Etat Final

**R :** Réactif

**P :** Produit

**C.R :** Coordonné de Réaction

## INTRODUCTION

L'interaction entre la théorie et l'expérience est, dans le domaine de la chimie quantique, une relation complexe et délicate, et avec la venue des méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la chimie par ordinateur est maintenant acceptée comme un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique.

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la mécanique quantique. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application.

Nous nous intéressons dans ce travail à l'étude théorique de la réaction de Fischer. Cette réaction a été découverte en 1883 par Herman Emil Fischer, elle constitue la voie d'accès la plus générale aux systèmes indoliques.

Ce travail est présenté en trois chapitres :

Le premier chapitre est consacré pour l'essentiel à de brefs rappels des différents concepts et outils théoriques que nous avons utilisés. Après avoir évoqué les différentes méthodes de la résolution de l'équation de Schrödinger (approximation de Born-Oppenheimer, la méthode de Hartree-Fock et la procédure itérative SCF) ainsi que le principe des méthodes de calcul (semi-empiriques et *ab initio*), nous revenons sur quelques généralités liées aux surfaces d'énergie potentielle et théorie des orbitales frontières.

Nous présentons ensuite, dans le deuxième chapitre, l'intérêt biologique et commercial des dérivés indoliques et leurs méthodes de synthèse, en détaillant la synthèse indolique de Fischer et ses résultats expérimentaux. Nous montrons aussi dans ce chapitre, la régiosélectivité de la réaction de Fischer et les facteurs qui la contrôlent, tels que : l'acidité du milieu, la nature de la cétone ainsi que la nature de la phénylhydrazine.

Le troisième et dernier chapitre est consacré à l'étude mécanistique et théorique de la réaction de Fischer. Nous présentons d'abord, les trois mécanismes de cette réaction qui sont : le mécanisme le plus connu de Robinson, celui proposé récemment par Kereselidze et le troisième mécanisme que nous proposons en se basant sur des observations expérimentales et théoriques. Nous détaillons ensuite, les résultats du calcul (les énergies totales et les chaleurs de formation) de tous les intermédiaires réactionnels supposés présents dans les trois mécanismes ainsi que les états de transition des étapes clés. Finalement nous avons essayé d'étudier la régiosélectivité de la réaction de Fischer.

Lors de la réalisation de ce travail nous avons utilisé le logiciel de calcul : Hyper-Chem 7.5, et Origin 6.0 pour tracer les courbes.

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger :

$$\mathbf{H} \Psi = \mathbf{E} \Psi \quad (\text{I-1})$$

La solution de cette équation permet d'obtenir des informations précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type ab-initio ou semi-empirique.

En ab-initio on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien.

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. [1]

## I. Méthodes de calculs

### I-1. Fondements et Méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger

#### I-1-1. L'approximation Born-Oppenheimer

Du fait de la grande différence entre les masses des noyaux et des électrons, nous pouvons raisonnablement considérer les noyaux comme fixes par rapport au mouvement des électrons. [2]

Les coordonnées nucléaires  $R$  apparaissent comme des paramètres et les coordonnées électroniques sont les variables de l'équation de Schrödinger électronique

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E(R)\Psi(r, R) \quad (\text{I-2})$$

Où  $\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien en unités atomiques :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{I-3})$$

$n$  : le nombre d'électrons,  $N$  : le nombre de noyaux.

La répulsion noyau-noyau est ajoutée comme un terme classique constant à la fin du calcul, et n'intervient pas dans l'opérateur hamiltonien électronique.[3]

## I-1-2. Approximation LCAO : [3]

Cette méthode a été établie par Lennard-Jones en 1929.

Elle a été appelée « méthode LCAO ou (Linear Combination of Atomic Orbitals) par Mulliken en 1935. [4]

Cette méthode est utilisée pour la détermination des formes analytiques des OM, à partir de celles des OA.

$$\Psi_i = \sum_{u=1}^N C_{iu} \Phi_u \quad (\text{I-4})$$

$\Psi_i$  : L'orbitale moléculaire

Les  $\Phi_u$  sont les orbitales atomiques au nombre de N.

Le produit  $C_{iu} \Phi_u$  présente le pourcentage des orbitales atomiques dans chaque orbitale moléculaire et  $C_{iu}$  le coefficient correspondant. [5]

## I-1-3. La méthode Hartree-Fock:

### I-1-3-1 Formulation de l'approche:

Le problème principal des calculs de structures électroniques est l'interaction électron-électron qui dépend de  $r_{ij}$  dans l'équation (I-3)

Dans un premier temps, on effectue le calcul de la fonction d'onde  $\Psi^{(0)}$  qui est une estimation de la fonction d'onde  $\Psi$  où le potentiel électron-électron est négligé.

$\Psi^{(0)}$  est une solution de l'équation de Schrödinger (I-1) où l'opérateur hamiltonien est simplifié :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n \hat{h}_i = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{iI}} \quad (\text{I-5})$$

$\hat{h}_i$  Est appelé hamiltonien de cœur pour l'électron i. Cette équation à n électrons peut être séparée en n équations à un électron.

On peut alors exprimer  $\Psi^{(0)}$  comme un produit de fonctions monoélectroniques (orbitales) sous la forme  $\Psi_a^{(0)}(r_i, R)$  que l'on notera  $\Psi_a^{(0)}(i)$  afin d'alléger les notations :

$$\Psi^{(0)} = \Psi_1^{(0)}(1)\Psi_2^{(0)}(2)\dots\Psi_n^{(0)}(n) \quad (\text{I-6})$$

On a donc :

$$\hat{h}_i \Psi_a^{(0)}(i) = E_a^{(0)} \Psi_a^{(0)}(i) \quad (\text{I-7})$$

Où  $E_a^{(0)}$  est l'énergie d'un électron dans l'orbitale « a » dans ce modèle d'électrons indépendants.

### I-1-3-2- L'approche Hartree-Fock :

Si l'on veut bien décrire la structure électronique, les répulsions électron-électron ne doivent pas être négligées.

La méthode Hartree-Fock (H.F) en tient compte : chaque électron se déplace dans le champ moyen des autres électrons et des noyaux.

Les spins-orbitales qui donnent la fonction d'onde optimale sont trouvées en minimisant le rapport de « Rayleigh ».

$$E = \frac{\int \Psi^*(x, R) \hat{H} \Psi(x, R) dx}{\int \Psi^*(x, R) \Psi(x, R)} \quad (\text{I-8})$$

L'application de cette procédure amène aux équations de Hartree-Fock pour les spins-orbitales :

$$\hat{f}_1 \Phi_a(x_1) = \varepsilon_a \Phi_a(x_1) \quad (\text{I-9})$$

Où  $\varepsilon_a$  : est l'énergie de la spin-orbitale  $\Phi_a$  et  $\hat{f}_1$  est l'opérateur de Fock pour l'électron 1.

La résolution de l'équation de Hartree-Fock (I-8) se fait par une procédure itérative dite : procédure du champ auto-cohérent ou SCF « Self Consistent Field » [6].

Un ensemble de spins-orbitales d'essai est utilisé pour construire l'opérateur de Fock, puis les équations de Hartree-Fock sont résolues afin d'obtenir de nouvelles spins-orbitales.

On réitère ce processus jusqu'à ce qu'un critère de convergence soit satisfait. [3]

#### I-1-4. Méthode des perturbations :

Dans l'approche de Rayleigh-Schrödinger, l'opérateur hamiltonien  $\hat{H}$  ( $H_{HF}$ ) est séparé en deux composantes : un opérateur hamiltonien de départ  $\hat{H}^{(0)}$  et un opérateur de perturbation noté  $H^{(1)}$  :

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}^{(1)} \quad \text{(I-10)}$$

$\hat{H}^{(0)}$  est défini comme la somme des opérateurs de Fock monoélectroniques ; de ce fait l'opérateur de perturbation est donné par la différence avec l'hamiltonien exact.

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_{i=1}^n \hat{f}_i \quad \text{(I-11)}$$

$$\hat{H}^{(1)} = \hat{H} - \sum_{i=1}^n \hat{f}_i \quad \text{(I-12)}$$

Le développement en séries de Taylor de la fonction d'onde et de l'énergie est explicité dans un très grand nombre d'ouvrages, ainsi que l'expression des énergies obtenues aux différents ordres. [7]

En définitive, l'énergie électronique s'exprime comme la somme de ces dernières :

$$E = E^{(0)} + E^{(1)} + E^{(2)} + \dots \quad \text{(I-13)}$$

Avec :

$$E^{(0)} = \langle \Psi_0 | \hat{H}^{(0)} | \Psi_0 \rangle \quad \text{(I-14)}$$

$$E^{(1)} = \langle \Psi_0 | \hat{H}^{(1)} | \Psi_0 \rangle \quad \text{(I-15)}$$

$$E_n^{(2)} = \langle \Psi_n^{(0)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_n^{(1)} \rangle = \sum_{m \neq n} \frac{\langle \Psi_n^{(0)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_m^{(0)} \rangle \langle \Psi_m^{(0)} | \hat{H}^{(1)} | \Psi_n^{(0)} \rangle}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad \text{(I-16)}$$

L'équation (I-15) exprime la correction de deuxième ordre sur l'énergie.

On peut aussi prendre en compte les corrections supplémentaires. [8]

### I-1-5. Corrélation électronique :

Si la base est bien choisie, la méthode SCF-LCAO fournit une très bonne approximation de la méthode de Hartree-Fock ; cette dernière permettant d'évaluer l'énergie totale des atomes et molécules à 0,3 % près [9]. Mais les énergies totales présentant des valeurs très élevées et les divers problèmes physiques et chimiques que l'on a usuellement à résoudre demandant plutôt la connaissance des différences d'énergie entre systèmes considérés et non des énergies totales, cette erreur de la méthode de Hartree-Fock ne peut être négligée.

L'erreur de la méthode de Hartree-Fock s'explique en grande partie par une mauvaise description des effets « instantanés » entre les électrons, on dit que ceux-ci ne sont pas corrélés, et que l'erreur d'énergie inhérente à la méthode est « l'énergie de corrélation ».

La description Hartree-Fock permet aux électrons de se rapprocher trop facilement les uns des autres, ce qui augmente la part de l'énergie due à la répulsion, celle-ci est donc trop haute.

Löwdin [10] a alors défini l'énergie de corrélation comme la différence entre l'énergie exacte et l'énergie obtenue par la méthode Hartree-Fock.

$$E_{corr} = E_{Exacte} - E_{HF} \quad (\text{I-17})$$

### I-1-6. Interaction de configuration :

Le procédé le plus usuel et efficace de la prise en compte de l'énergie de corrélation est la méthode de l'interaction de configuration (notée CI).

Elle supprime les défauts principaux de la fonction d'onde à un seul déterminant.

La fonction d'onde totale est alors écrite sous la forme d'une combinaison linéaire de déterminants de Slater correspondant à un certain nombre de configurations électroniques.

Si l'on note par exemple  $\Phi_{ab}^{pq}$  la configuration dans laquelle deux électrons ont été promus des spin-orbitales  $X_a$  vers  $X_p$  et  $X_b$  vers  $X_q$  alors la fonction d'onde CI s'écrit :

$$\Psi = C_0 \Phi_0 + \sum_{a,p} C_a^p \Phi_a^p + \sum_{\substack{a<b \\ p<q}} C_{ab}^{pq} \Phi_{ab}^{pq} + \sum_{\substack{a<b<c \\ p<q<r}} C_{abc}^{pqr} \Phi_{abc}^{pqr} + \dots \quad (\text{I-18})$$

### I-1-7. Couches ouvertes et couches fermées : [11]

On emploie fréquemment les mêmes orbitales spatiales pour les électrons de spin  $\alpha$  et les électrons de spin  $\beta$  (formalisme noté RHF pour restricted Hartree-Fock).

Cependant, on peut souvent obtenir de meilleurs résultats pour ce qui est de l'énergie si l'on utilise deux jeux d'orbitales différents, et l'on parle alors du formalisme UHF (pour Unrestricted Hartree-Fock). Celui-ci est évidemment plus approprié aux calculs des espèces à couches ouvertes, mais il est également utile lorsque il s'agit de décrire les ruptures de liaisons, en raison d'un phénomène de rupture de symétrie (Broken symmetry).

### I-1-8. Théorie de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité (ou DFT pour Density Functional Theory) est une méthode, désormais très utilisée, qui constitue une alternative efficace aux méthodes basées sur l'approximation Hartree-Fock et la description des fonctions à l'aide des configurations. Elle s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique peut s'exprimer à l'aide de la seule densité électronique  $\rho(r)$ . On dit alors que l'énergie électronique  $E$  est une fonctionnelle de cette densité  $\rho$ . [5]

La plupart des applications actuelles de la DFT sont basées sur l'approche développée par Kohn et Sham, qui utilise des fonctions mono-électroniques (les orbitales Kohn-Sham). On se rapproche donc de la méthode Hartree-Fock, à savoir que l'on utilise un système fictif d'électrons indépendants ; cependant la densité électronique a pour ambition d'être celle du système corrélé.

$\rho(r)$  S'écrit donc comme la somme sur toutes les orbitales KS occupées :

$$\rho(r) = \sum_i^{occ} n_i |\varphi_i(r)|^2 \quad (\text{I-19})$$

et l'énergie du système est alors :

$$E(\rho) = -\frac{1}{2} \sum_i^n \int \varphi_i^*(r_1) \nabla_1^2 \varphi_i(r_1) dr_1 - \sum_I^N \int \frac{Z_I}{r_{I1}} \rho(r_1) dr_1 + \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (\text{I-20})$$

Le premier terme de cette expression correspond à l'énergie cinétique des électrons ; le deuxième à l'attraction entre les noyaux et les électrons ; le troisième traduit l'interaction coulombienne entre les charges et le dernier est une fonctionnelle de la densité et est appelé l'énergie d'échange-corrélation.

L'obtention des orbitales KS se fait de manière variationnelle, en utilisant une méthode de type SCF.

## **I-2. Calcul en chimie quantique et méthodes de minimisation d'énergie :**

En mécanique quantique l'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue en introduisant des approximations (méthodes semi-empiriques), ou sans approximations (méthodes ab-initio),

### **I-2-1. Les méthodes semi-empiriques :**

Le plus souvent, les méthodes semi-empiriques ont recours à l'approximation valentielle, selon laquelle, lorsque les orbitales moléculaires sont décomposées en combinaisons linéaires d'orbitales atomiques, on ne prend en considération que les électrons (et les orbitales correspondantes) de la couche de valence. [9]

Elles négligent la plupart (ou la totalité) des intégrales moléculaires de répulsion coulombienne.

En outre les intégrales de cœur ne sont pas, normalement, calculées en toute rigueur, mais on les considère comme des paramètres ajustables de façon à obtenir la meilleure concordance des propriétés calculées et expérimentales ou la coïncidence avec les calculs ab-initio. Lorsque les valeurs des grandeurs physiques calculées par cette méthode sont suffisamment bonnes.

La base d'orbitales utilisée dans ces méthodes est constituée par des orbitales de Slater de la couche de valence. [12]

Si les méthodes semi-empiriques perdent de précision par rapport aux méthodes ab-initio, elles nécessitent des temps de calculs plus courts (souvent de l'ordre de quelques minutes), ce qui permet leur application à des systèmes pouvant comporter un nombre important d'atomes.[12]

On donne un bref aperçu sur les différentes méthodes utilisées :

**MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap)** : Utile pour différentes molécules organiques contenant des éléments de première et deuxième lignes du tableau périodique, mais pas pour les métaux de transition. Elle calcule les propriétés électroniques, énergie totale, chaleur de formation et optimise les géométries.

**AM1 (Austin Method 1)** : C'est une amélioration de la méthode MNDO, c'est l'une des méthodes les plus précises, utile pour différentes molécules organiques contenant des éléments de première et deuxième lignes du tableau périodique, mais pas pour les métaux de

transition. Elle est plus améliorée que MNDO pour les composés de l'azote et de l'oxygène. Elle calcule les propriétés électroniques, énergie totale, chaleur de formation et optimise les géométries.

**PM3 (Parametric Method 3)** : Une reparamétrisation de AM1, PM3 diffère de AM1 seulement dans les valeurs des paramètres. Les paramètres pour PM3 ont été établis en comparant un plus grand nombre et une plus grande variété de valeurs expérimentales avec des propriétés moléculaires calculés. PM3 est principalement employée pour les molécules organiques, mais elle est aussi paramétrisée pour d'autres types d'éléments.

## I-2-2. Les méthodes ab-initio :

Les principales méthodes de calcul ab-initio actuelles sont basées sur le schéma de Hartree-Fock avec différentes séries de bases.

Elles prennent en compte la totalité des électrons mis en jeu par chaque atome.

Les méthodes ab-initio donnent une information rigoureuse et de haute qualité sur les propriétés de la molécule, mais elles sont très exigeantes en temps de calcul et demande de gros ordinateurs ; aussi ne sont-elles valables que pour des systèmes comportant un nombre limité d'atomes.

### I-2-2-1. Bases des méthodes de calcul ab-initio :

Les premières bases utilisées dans les calculs intensifs relatifs à des molécules polyatomiques étaient constituées d'orbitales atomiques de Slater, notées STO. [2]

$$\Psi_{nlm}(r, \theta, \phi) = \frac{(2\xi)^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\xi r} Y_l^m(\theta, \phi) \quad (\text{I-21})$$

Les exposants des orbitales  $\xi$  (Zeta) doivent être choisis de telle sorte qu'ils correspondent à un minimum de l'énergie ,mais cette sélection reste une tâche difficile même avec des ordinateurs ; car elle conduit à des intégrales difficiles à calculer ( intégrales multicentriques). Cependant, si à la place des orbitales de Slater nous utilisons des bases en fonctions gaussiennes, primitivement suggérées par Boys en 1950[13], toutes les intégrales multicentriques sont très faciles à calculer. D'où le principe est le remplacement de  $e^{-\xi r}$  par  $e^{-\alpha r^2}$  , cette dernière est appelée une fonction gaussienne atomique (GTO) ou Gaussian Type Orbital. Elle présente une propriété très avantageuse [12] ; le produit de deux gaussiennes centrées en deux point différents est équivalent à une gaussienne unique.

L'usage est fait actuellement des bases suivantes : STO-nG ( $n = 2-6$ ) base minimale où chaque orbitale de Slater est approchée par  $n$  orbitales de type gaussien.

Ainsi, dans la base STO-3G chaque OA de Slater est représentée par trois fonctions gaussiennes.

Dans une base STO-6G, chaque orbitale atomique est décrite par une somme de six fonctions gaussiennes.

La base est dite étendue ou à valence découplée (split-valence) [14], si chaque orbitale atomique est représentée par plusieurs fonctions.

Dans la base N-nmG :  $N$  fonctions gaussiennes décrivent les orbitales de cœur, deux fonctions décrivent les orbitales de valences, l'une est de  $n$  fonctions gaussiennes fixées ou internes pour décrire la région proche du noyau, l'autre de  $m$  fonctions gaussiennes libres ou externes pour les régions plus éloignées.

Par exemple, une base split-valence à la mode, largement utilisée dans les calculs en chimie théorique, est la base 6-31G.

Considérer un atome de carbone dans la base 6-31G ; le 6 indique que l'orbitale 1S de l'atome de carbone (l'orbitale représentant la couche interne) est décrite par une somme de six fonctions gaussiennes, les orbitales 2S et 2P décrites par trois fonctions gaussiennes fixées (internes) et une libre (externe) [2].

Les bases polarisées prennent en compte des orbitales atomiques plus externes non occupées à l'état fondamental des atomes. Ces orbitales atomiques sont aussi décrites par des fonctions gaussiennes.

L'addition d'un astérisque \* en exposant (par exemple 6-31G\* ou 6-31G (d)) indique que l'on ajoute un seul jeu de fonctions gaussiennes 3d à la base split-valence pour la description des atomes lourds.

Un double astérisque \*\* (par exemple 6-31G\*\* ou 6-31G (p, d)) signifie qu'en plus des OA 3d, on ajoute à la base split-valence un seul jeu de fonctions gaussiennes 2p pour la description des atomes d'hydrogènes. [15]

### **I-3. Surfaces d'énergie potentielle et réactivité :**

On sait qu'à toute structure moléculaire est associée une série d'états électroniques, et qu'à chacun d'eux correspond une énergie, l'état de plus basse énergie étant alors l'état fondamental.

### **I-3-1. L'optimisation de la géométrie :**

L'optimisation de la géométrie constitue souvent la première étape de l'étude d'une molécule à l'aide de méthodes de calcul. Cette opération vise en générale à repérer un minimum sur la surface d'énergie potentielle afin de prédire les structures d'équilibres de systèmes moléculaires (toutefois, elle peut également servir à localiser des structures de transitions).

Pour cette raison, les optimisations de la géométrie en vue d'obtenir un minimum sont appelées aussi des minimisations.

### **I-3-2- Surfaces d'énergie potentielle : [16] [17] [18]**

Les surfaces d'énergie potentielle sont fréquemment représentées sous la forme graphique (Figure I-1).

Elles traduisent l'effet que produit sur l'énergie d'un système moléculaire la moindre modification apportée à sa structure.

Une surface d'énergie potentielle constitue ainsi une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.

Il est clair que, si l'on trace la variation de l'énergie en fonction d'un paramètre géométrique donné (une distance interatomique, par exemple) on obtient une courbe continue de l'énergie, appelée courbe d'énergie potentielle.

Fort logiquement, si l'on fait varier deux paramètres, ce n'est plus une courbe que l'on trace, mais une surface en trois dimensions; et si l'on étend encore la variation à un plus grand nombre de paramètres( $n$ ), on obtient une hypersurface de dimension  $(n + 1)$ .

Le nombre de dimensions de la surface d'énergie potentielle est égal au nombre de degrés de liberté à l'intérieur de la molécule.

L'illustration ci-après de la surface d'énergie potentielle tient seulement compte de deux des degrés de liberté et représente l'énergie au-dessus du plans que ceux-ci définissent, créant ainsi une surface.

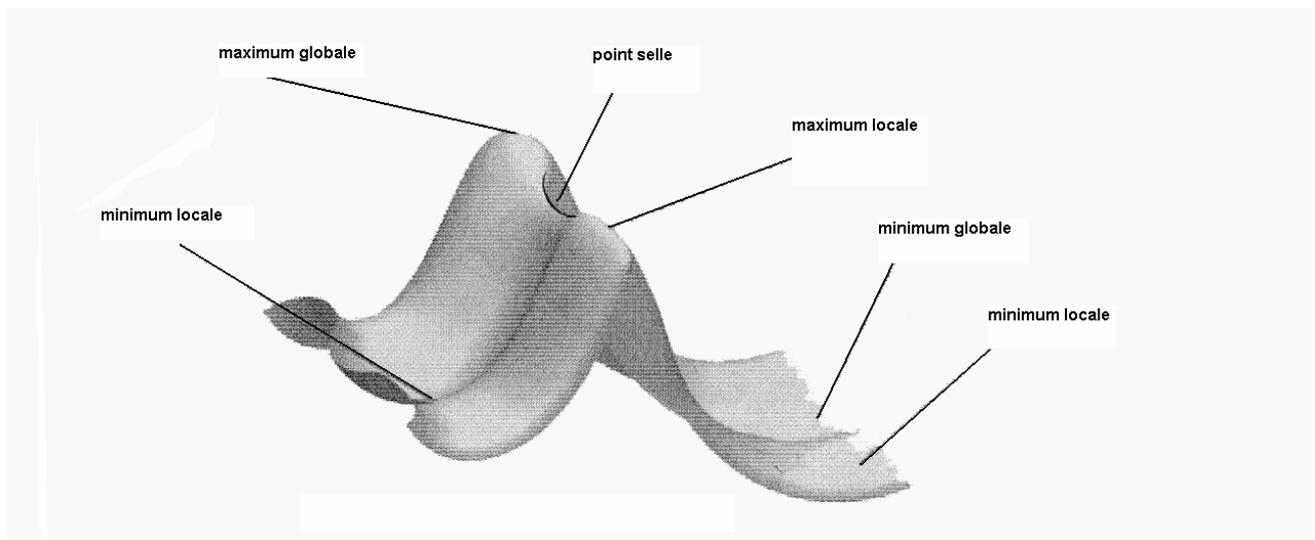
Chaque point correspond à une structure moléculaire particulière, et la hauteur de la surface en chaque point exprime l'énergie de cette structure.

La surface illustrée dans notre exemple possède trois minima.

Un minimum est un point situé au fond d'une « vallée », d'où un mouvement dans une direction quelconque produit une énergie plus élevée.

Deux des minima sont locaux ; ils correspondent au point le plus bas d'une zone limitée de la surface potentielle. L'autre minimum est global ; il représente le point d'énergie le plus bas de l'ensemble de la surface potentielle.

Des minima différents correspondent à des conformations distinctes de la molécule observée. L'illustration montre également deux maxima et un point de selle (ce dernier équivaut à une structure d'état de transition).



**Figure I-1.** Surface d'énergie potentielle idéale

Aux points minima comme au point de selle, la première dérivée de l'énergie, appelée gradient, est nulle.

Le gradient étant la négativité des forces, celles-ci présentent également la valeur zéro en ces points.

Un point de la surface d'énergie potentielle où les forces sont nulles est désigné en tant que « point stationnaire ».

Toute optimisation réussie doit trouver un point stationnaire, celui-ci pouvant parfois différer du point visé.

Les optimisations géométriques déterminent en général le point stationnaire le plus près de la géométrie traitée.

Une minimisation recherchant la structure de plus basse énergie peut aboutir à trois découvertes possibles : le minimum global, un minimum local ou un point de selle.

### **I-3-3. Description d'un point stationnaire**

Une optimisation ne révèle pas en soi la nature du point stationnaire découvert.

Pour décrire celui-ci, il faut calculer la fréquence de la géométrie optimisée (calcul de la matrice Hessienne ; la deuxième dérivée de l'énergie).

Ce calcul est rendu possible grâce aux programmes de structures électroniques comme Gaussian 98Wet l' Hyperchem, qui est le logiciel employé au cours de cette étude.

Pour distinguer un minimum local du minimum global, il faut procéder à une recherche conformationnelle.

A cet effet, on peut modifier légèrement la géométrie initiale, puis réaliser une autre minimisation.

Notons qu'il est souvent pratique d'entamer la procédure en modifiant les angles dièdres.

Nous nous efforcerons surtout de faire la distinction entre les points minima et le point de selle à l'aide des calculs de fréquences.

Ces opérations permettront de dégager tout un ensemble d'informations : des fréquences, des intensités, les modes normaux correspondants, l'énergie point zéro de la structure et diverses propriétés thermochimiques.

Les fréquences inférieures à zéro sont appelées fréquences imaginaires.

Le nombre de fréquences imaginaires définit le type de point stationnaire auquel correspond la structure moléculaire donnée.

Par définition, une structure comptant  $n$  fréquences imaginaires est un point de selle d' $n$ ème ordre. Ainsi, le minimum n'aura aucune fréquence imaginaire, et une structure de transition ordinaire aura une seule fréquence imaginaire puisqu'il s'agit d'un point de selle de premier ordre.

### **I-4- Energie point zéro :**

Même à une température de  $0^\circ\text{K}$ , une molécule connaît des phénomènes vibrationnels qui font que son énergie n'est jamais égale à celle donnée par la théorie.

La différence entre cette énergie minimale et l'énergie réelle est l'énergie de « point zéro » (plus communément appelée Zero Point- Energy ou ZPE).

Il est possible d'estimer la ZPE à l'aide du calcul des fréquences, en ajoutant à la valeur obtenue l'énergie du niveau vibrationnel le plus bas ou ZRVE (Zero Point Vibrational Energy)[19] définit comme :

$$ZPVE = \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} h \gamma_i \quad (\text{I-22})$$

$h$  : Constante de Planck

$\gamma_i$  : Les  $n$  fréquences vibrationnelles

Cependant, pour calculer la différence d'énergie entre deux molécules, il est parfois possible de négliger la ZPE, lorsque celle-ci varie peu. C'est surtout lorsque les molécules en questions sont proches, a fortiori dans le cas de conformères, que l'on peut faire cette approximation.

### I-5. Théorie des orbitales frontières :

Dés 1952, Fukui propose que les perturbations des orbitales frontières permettent une description qualitative des propriétés moléculaires et de la réactivité chimique.

Cette méthode a été adoptée rapidement par les organiciens à cause de sa simplicité.

Elle reste très utile et très populaire. [6]

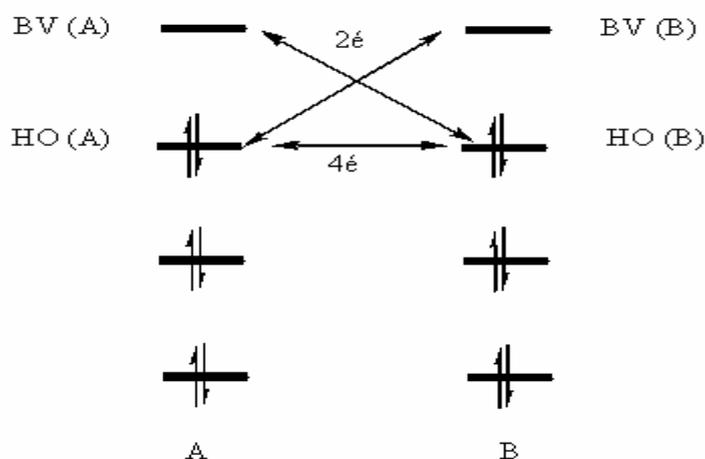
Les orbitales frontières séparent les orbitales occupées des vacantes, elles sont notées HO et BV.

HO = plus Haute orbitale moléculaire Occupée = HOMO (Highest Occupied MO).

BV = plus Basse orbitale moléculaire Vacante = LUMO (Lowest Unoccupied MO).

#### I-5-1. Intérêt des orbitales frontières :

L'approximation des orbitales frontières permet de se limiter les interactions, des OM occupées et vacantes des deux molécules A et B à deux interactions, qui sont celles correspondant aux paires d'OM occupée - vacante les plus proches.



**Figure I-2.** Interactions possibles entre orbitales frontières [20]

## I-5-2. Utilité des orbitales frontières

### I-5-2-1. Réactivité

- **Réactivité absolue**

Une réaction est interdite si le recouvrement frontalier est nul.

- **Réactivité relative**

Plus les orbitales frontières des réactifs sont proches, plus la réaction est facile ; un réactif nucléophile (électrophile) réagira de préférence avec le partenaire ayant la BV la plus basse (la HO la plus haute).

- **Régiosélectivité**

Si A est un nucléophile (électrophile), l'attaque préférentielle- sur un substrat B qui possède deux sites réactifs- se fera sur le site ayant la plus gros coefficient dans la BV(HO).

- **Stéréochimie**

Le meilleur chemin d'approche de A pour attaquer un site déterminé de B, est celui correspondant au meilleur recouvrement frontalier.

### I-5-2-2- Structure

- **Conformations les plus stables**

Les conformations les plus stables d'une molécule neutre (d'un ion) sont celles où les interactions HO-HO (HO-BV) des fragments constitutifs sont les plus faibles (les plus fortes).

- **Conformations réactives**

Les conformations réactives sont celles où les interactions HO-HO et BV-BV des fragments constitutifs sont les plus fortes.

N. B: Ces conformations réactives sont celles du substrat isolé.

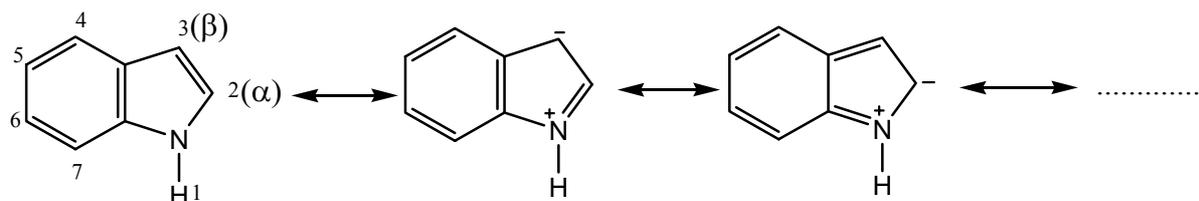
En présence de réactif, elles peuvent être sensiblement modifiées.

## II. Les indoles et la synthèse de Fischer

### II-1. Définition de l'indole

L'indole est un benzopyrrole ; résultant de la fusion d'un cycle benzénique sur les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  du pyrrole. [21]

La numérotation et les principales formes de résonance de ce composé sont indiquées ci-dessous :



**Figure-II-1.** Formes de résonance de l'indole [21]

L'activation vis-à-vis des réactifs électrophiles se manifeste surtout en C-2 et en C-3.

Le noyau de l'indole se trouve dans un grand nombre de composés naturels dont certains jouent un rôle biochimique considérable.

L'indole lui-même a été isolé à partir de certaines essences florales, entre autre l'essence de jasmin et d'orange, il est d'importance commerciale comme composant des parfums.

### II-2. Bref historique de la chimie de l'indole

L'indole a été obtenu et sa structure élucidée la première fois en 1866 par Adolf Von Baeyer. [22]

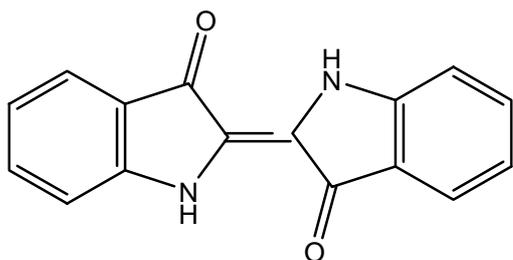
La préparation originale de l'indoxyle (3-hydroxy indole) a été réalisée par la réduction d'isatine, un colorant bleu foncé très stable connu sous le nom d'indigo.

Avec la découverte du tryptophane, un acide aminé essentiel, et plusieurs groupes d'alcaloïdes dérivés de l'indole en 1930, la chimie de l'indole a connu un grand saut.

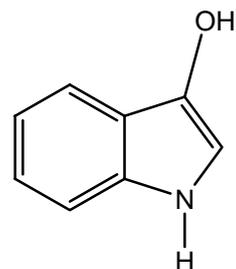
### II-3. L'intérêt biologique et commercial des indoles [23] [24]

L'indole est la substance parente d'un grand nombre de composés importants qui se trouvent dans la nature.

- L'indoxyle (3-hydroxy indole) présente une certaine importance dans la mesure où il est facilement oxydé par l'air en milieu alcalin pour donner naissance à l'indigo, qui est utilisé comme colorant depuis l'antiquité.



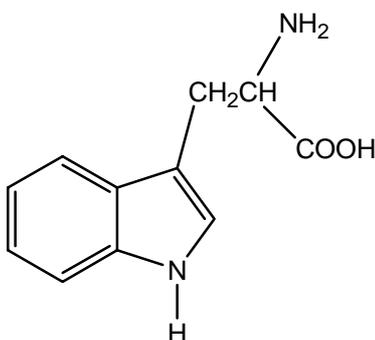
Indigo



3-Hydroxy indole

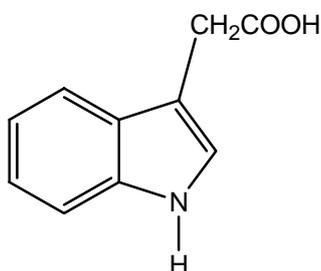
L'importance de l'indigo dans notre civilisation est illustrée par son utilisation comme colorant des bleus jeans.

- Le dérivé simple le plus important de l'indole est un (amino acide), le tryptophane (acide 2-amino-3-indolyl propanoïque)



Acide 2-amino-3-indolyl propanoïque

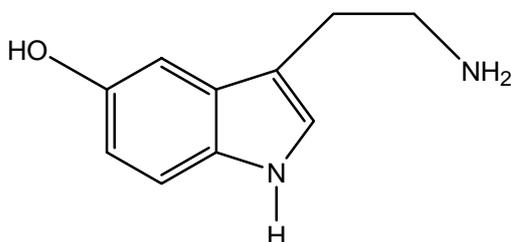
Les bactéries dégradent le tryptophane en acide indole-3 acétique, ou l'auxine, qui existe dans les végétaux où il agit comme hormone de croissance.



Acide indole-3 acétique

- Les composés de l'indole qui portent des substituants, particulièrement un groupe hydroxy, sur le cycle benzénique incluent la sérotonine qui est une hormone

vasoconstrictrice. Elle accélère le péristaltisme intestinal et apparaît de plus en plus comme essentielle dans les mécanismes cérébraux conditionnant le psychisme de l'individu.



3-(2-Aminoéthyl)-indol-5-ol

- D'autres dérivés de la forme décarboxylée du tryptophane provoquent des effets psychiques intenses et sont classés dans le groupe de médicaments hallucinogènes, tel que : LSD (abréviation de l'allemand Lyserg Säure Diethylamid, diéthylamide de l'acide lysergique).

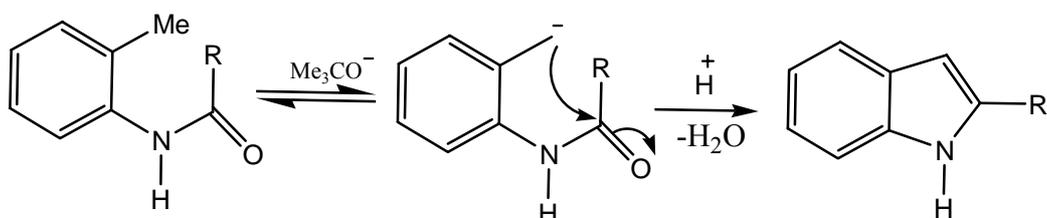
## II-4. Synthèse des indoles

Les méthodes employées pour la synthèse des indoles impliquent la formation du noyau de pyrrole par la cyclisation d'un dérivé convenablement substitué de l'aniline. Plusieurs méthodes de synthèse des composés indoliques ont été proposées, parmi elle citons : la synthèse de Madelung, la synthèse de Bischler, la synthèse de Reissert, La synthèse de Gassman, la synthèse de Nenitzescu et la synthèse de Fischer.

### II-4-1. Synthèse de Madelung [25]

Un o-acylaminotoluène est traité avec une base forte telle que le t-butoxide de potassium) ou la LDA.

Le mécanisme probable de cette synthèse est comme suit :

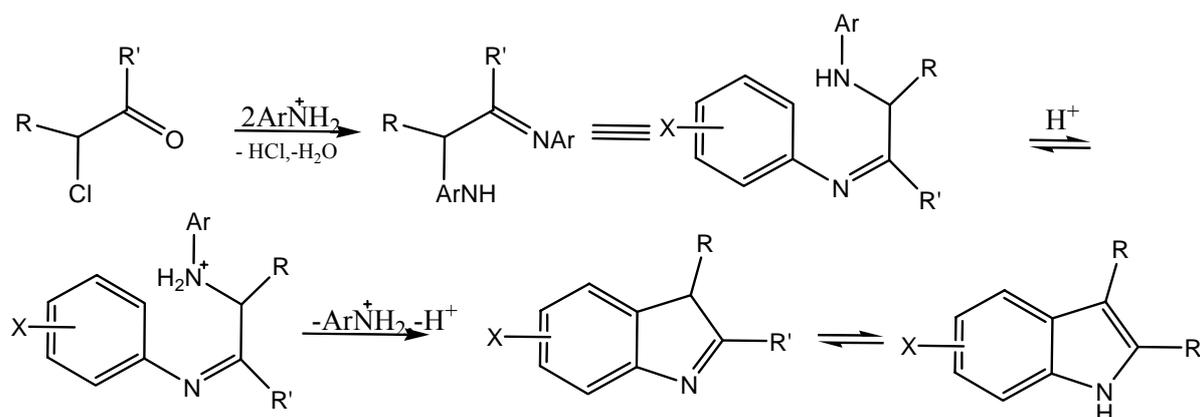


Les rendements de cette synthèse sont faibles à cause de la décarbonylation possible du produit de départ.

## II-4-2. Synthèse de Bischler

Une  $\alpha$ -hydroxy ou  $\alpha$ -halo-cétone est traitée avec une arylamine en présence d'un acide.

Le mécanisme probable est :

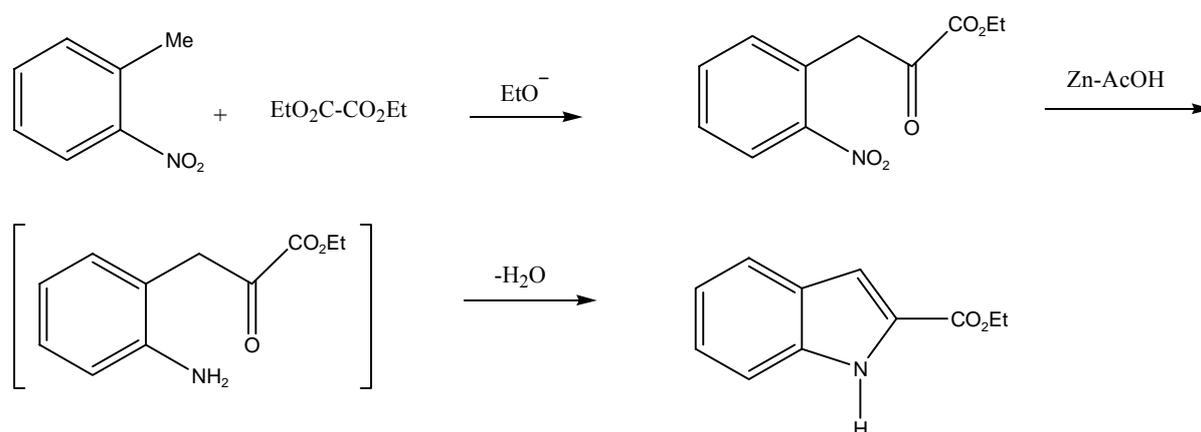


## II-4-3. Synthèse de Reissert

Dans laquelle un o-nitrotoluène est traité, en présence d'une base, avec le diéthyl-oxalate.

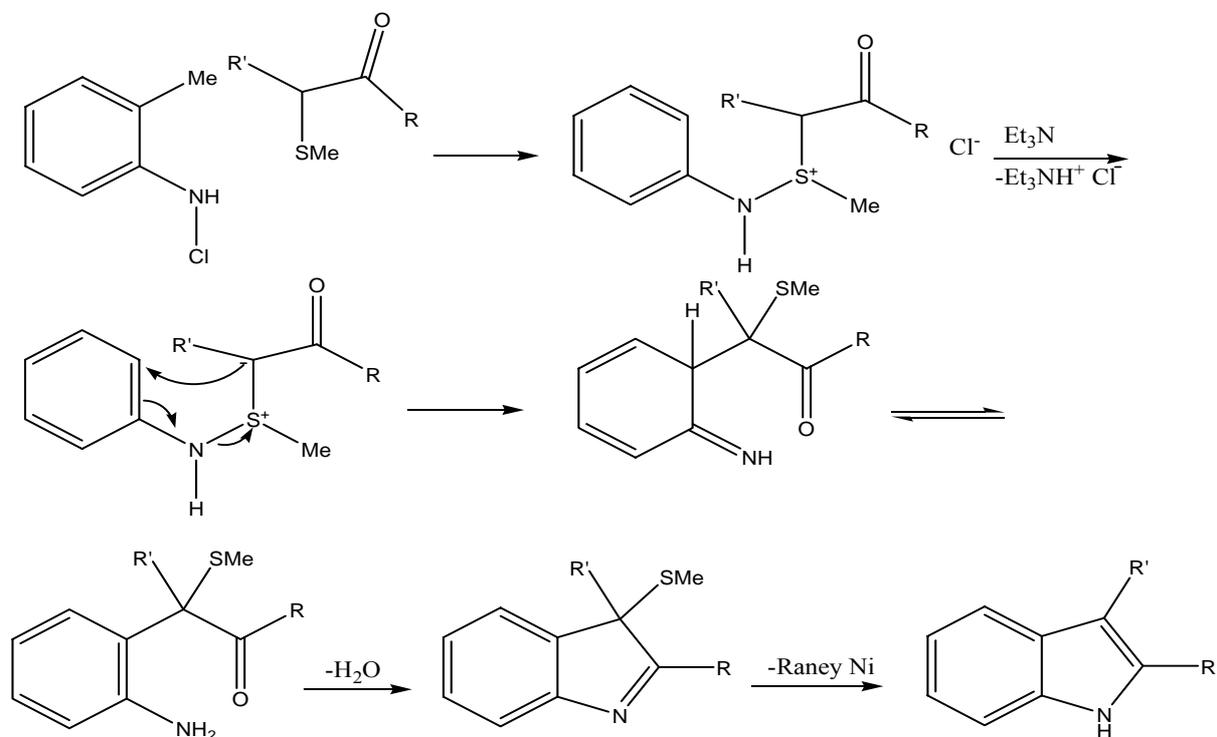
Le groupe nitro de l' $\alpha$ -cét-ester résultant est alors réduit en groupement amine et la cyclisation se produit alors spontanément.

Le substituant (ester) dans l'indole peut être enlevé par l'hydrolyse et la décarboxylation thermique.



## II-4-4. Synthèse de Gassman

Une N-chloroaniline et un  $\beta$ -cétosulfure forment un sel de sulfonium dont l'ylure subit un réarrangement sigmatropique [3,3], suivie de la fermeture du cycle. La désulfuration conduit à l'indole.

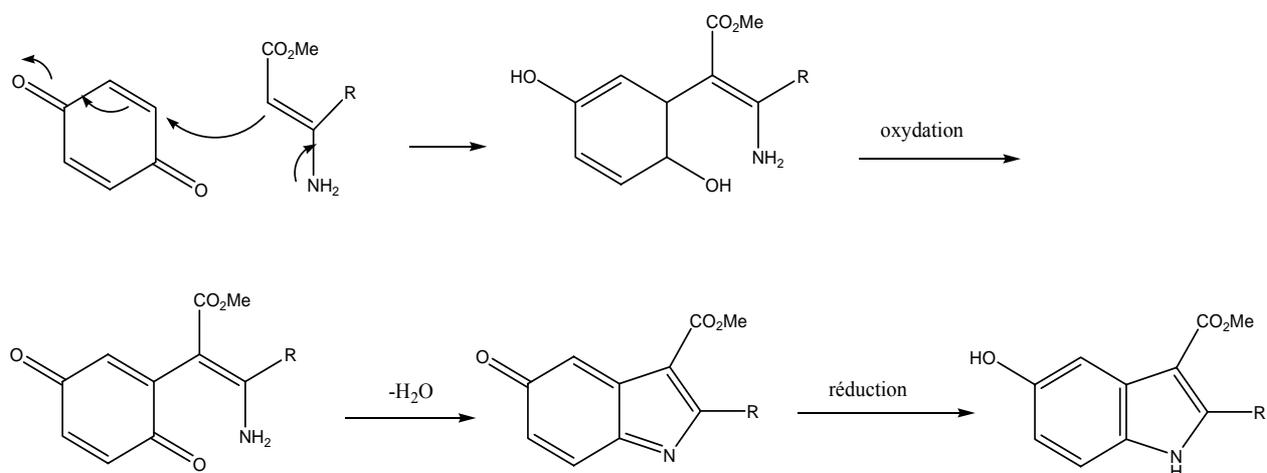


## II-4-5. Synthèse de Nenitsescu

Le 5-Hydroxyindole peut être obtenu à partir des p-benzoquinones.

Le premier intermédiaire est oxydé par la benzoquinone en un autre intermédiaire qui cyclise.

Le quinol formé dans cette réaction réduit le produit cyclisé, pour conduire à l'indole.



## II-4-6. Synthèse de Fischer

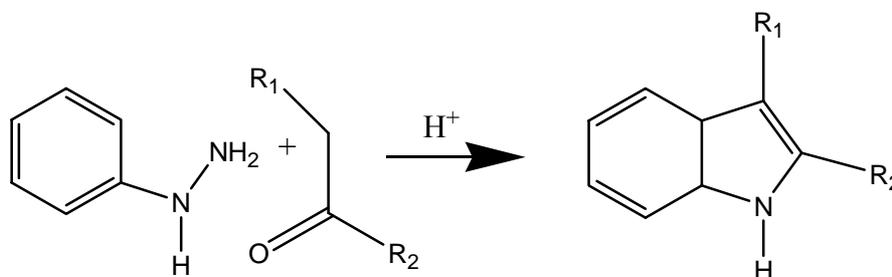
Cette méthode est de loin la plus employée pour la synthèse de tels dérivés, et elle sera détaillée dans le sous chapitre suivant :

## II-5. Synthèse indolique de Fischer

La synthèse de Fischer constitue la voie d'accès la plus générale au système indolique. Dans cette réaction, la phenylhydrazone d'un aldéhyde ou d'une cétone est chauffée avec un acide fort et elle est réarrangée pour donner l'indole.

La réaction a été découverte en 1883 par Herman Emil Fischer. [26]

Aujourd'hui des médicaments antimigraineux de la classe de Triptan sont souvent synthétisés par cette méthode.



**Figure-II-2.** Synthèse indolique de Fischer [26]

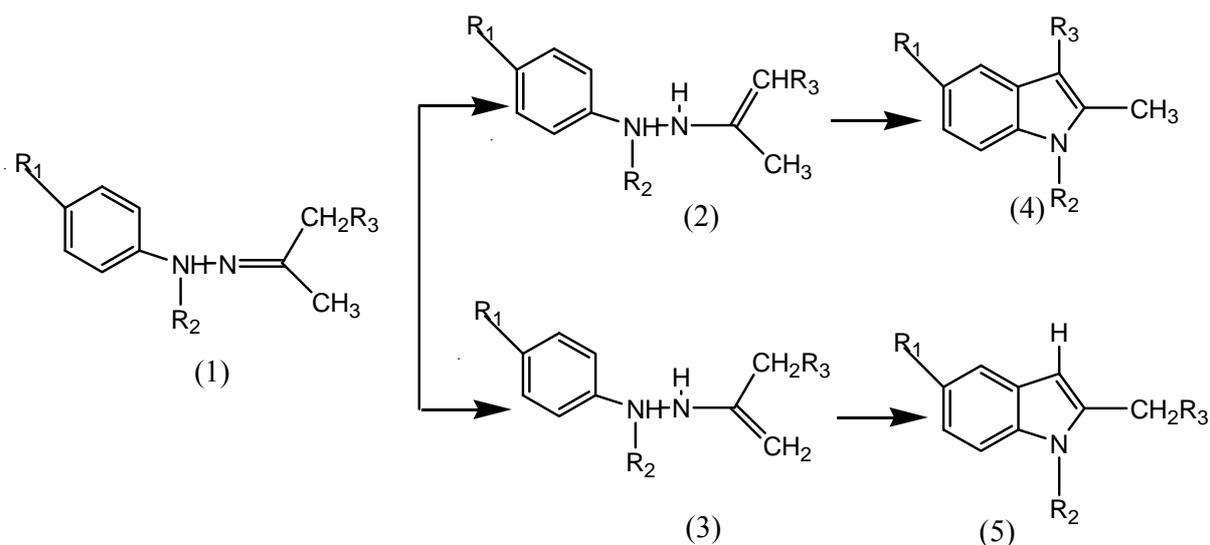
Le choix du catalyseur acide est très important :

- Les acides de Bronsted tels que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide polyphosphorique ont été employés avec succès.
- Les acides de Lewis tels que le trifluorure de Bore, le chlorure de zinc, le chlorure de fer et le chlorure d'aluminium sont également des catalyseurs efficaces.

## II-6. La régiosélectivité de la réaction de Fischer

Lorsque le réactif cétonique de la réaction de Fischer comporte deux sites énolisables, le régiocontrôle devient un problème.

En 1902, Plancher et Bonavia [27] ont publié des règles générales régissant la direction de l'indolisation des arylhydrazones des cétones non symétriques. Le principe est que les hydrazones des méthylalkylcétones donnent le 2-méthyl indole substitué en 3 (4), comme produit majoritaire.



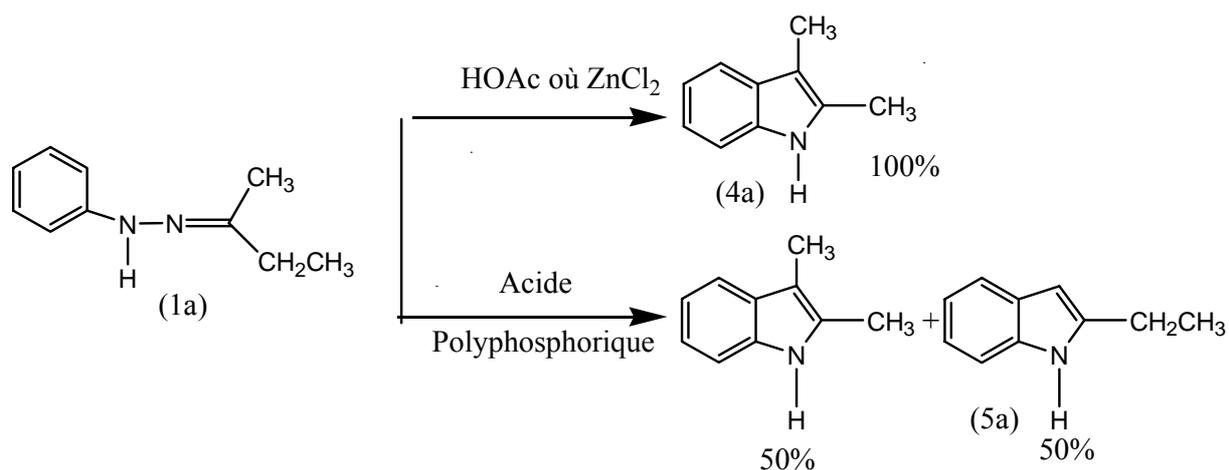
**Figure-II-3.** Direction de l'indolisation des arylhydrazones des cétones non symétriques [27]

Dans les années suivantes, beaucoup d'exemples ont soutenu l'idée que les méthyl alkyl cétones fournissent le 2-méthyl indole substitué en 3 comme produit unique ou principale. [28]

Pour orienter la réaction vers la formation de l'indole non substitué en position 3 (5), Trofimov [29] a utilisé le groupe thioether qu'il élimine plus tard. Puisque cette procédure exige deux étapes supplémentaires dans le chemin synthétique global, des efforts ont été déployés pour diriger la réaction vers l'indole non substitué en 3 directement à partir des méthylcétones. [30]

Le consensus de ces investigations est que la production de l'indole non substitué en 3 augmente par emploi d'acides forts.

Par exemple : Pour l'indolisation de la phenylhydrazone de l'éthylméthyl cétone (1a), l'isomère 2,3-diméthyl (4a) est formé exclusivement en utilisant des acides faibles, mais les deux isomères 2-éthyl (5a) et 2,3-diméthyl sont formés en quantités égales en employant l'acide polyphosphorique ou 80% d'acide sulfurique dans l'éthanol. [31]



**Figure-II-4.** Utilisation du PPA pour la formation de l'indole non substitué en 3 [31]

Bien que ces résultats se sont montrés en quelque sorte encourageants, cette procédure ne présente pas une méthode générale pour la formation régiospécifique de l'indole non substitué en 3 avec un rendement considérable.

Lors de ces travaux, concernant la préparation des inhibiteurs de la biosynthèse du leukotriène via des indoles intermédiaires non substitués en 3, Hughes a utilisé le réactif d'Eaton (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> / MeSO<sub>3</sub>H) en tant qu'acide catalyseur de la réaction de Fischer à partir des méthyl cétones qui a fourni pour la première fois un régiocontrôle pour la formation des indoles non substitués en 3. [32]

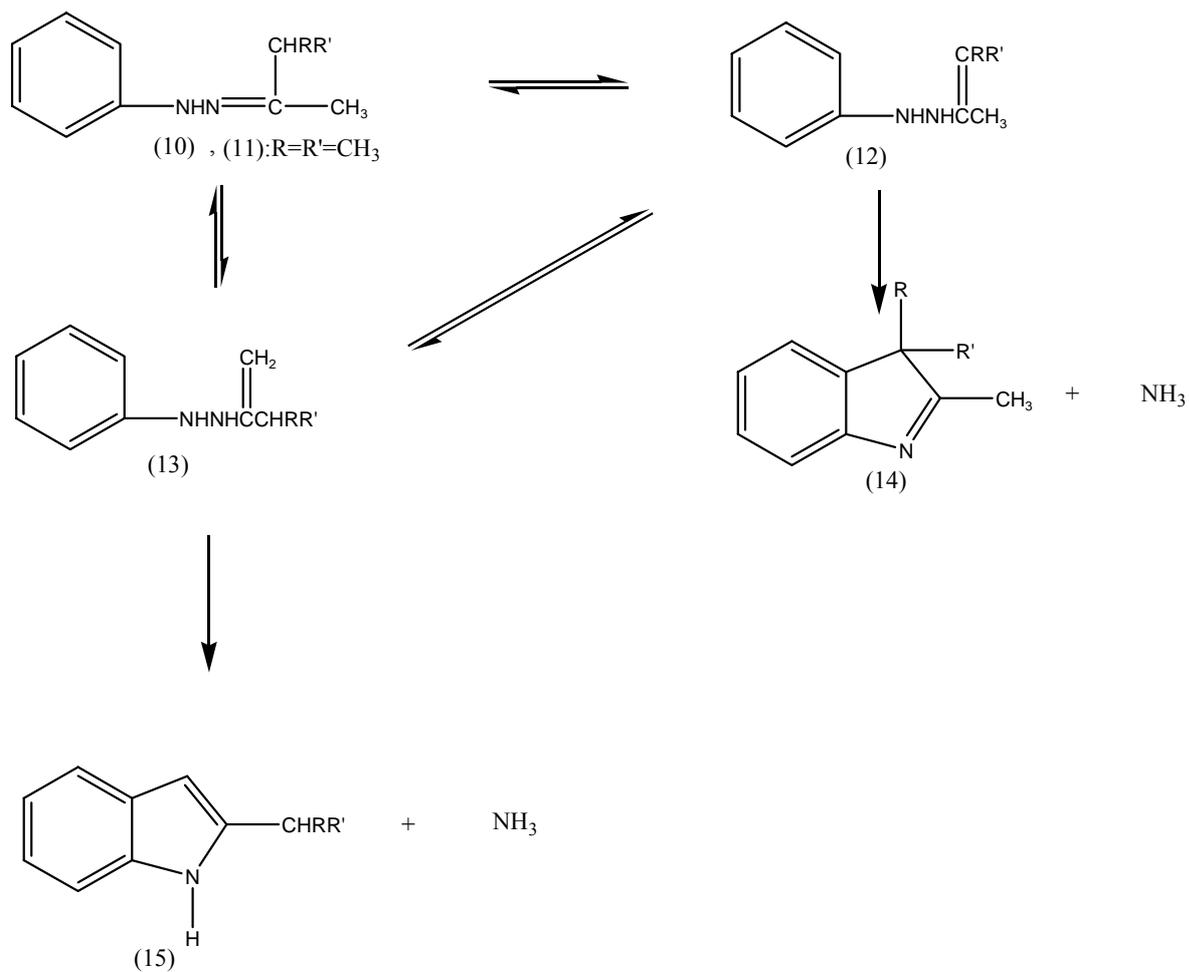
## II-7. Les facteurs contrôlant la régiosélectivité de l'indolisation

Le régiocontrôle de la réaction de Fischer semble être tributaire de plusieurs facteurs tels que la nature de la phenylhydrazone et de l'acidité du milieu.

### II-7-1. Acidité du milieu

L'utilisation des acides faibles où des solutions diluées des acides forts conduit à l'indolisation de l'ène-hydrazone la plus substituée, alors que, les acides forts mènent à l'indolisation de l'ène-hydrazone la moins substituée pour donner l'indole non substitué en position 3.

Comme le montre le tableau II-1. qui regroupe les résultats obtenus pour la réaction II-5.



**Figure-II-5.** Direction de la fermeture du noyau des phenylhydrazones non symétriques des cétones méthyliques [30]

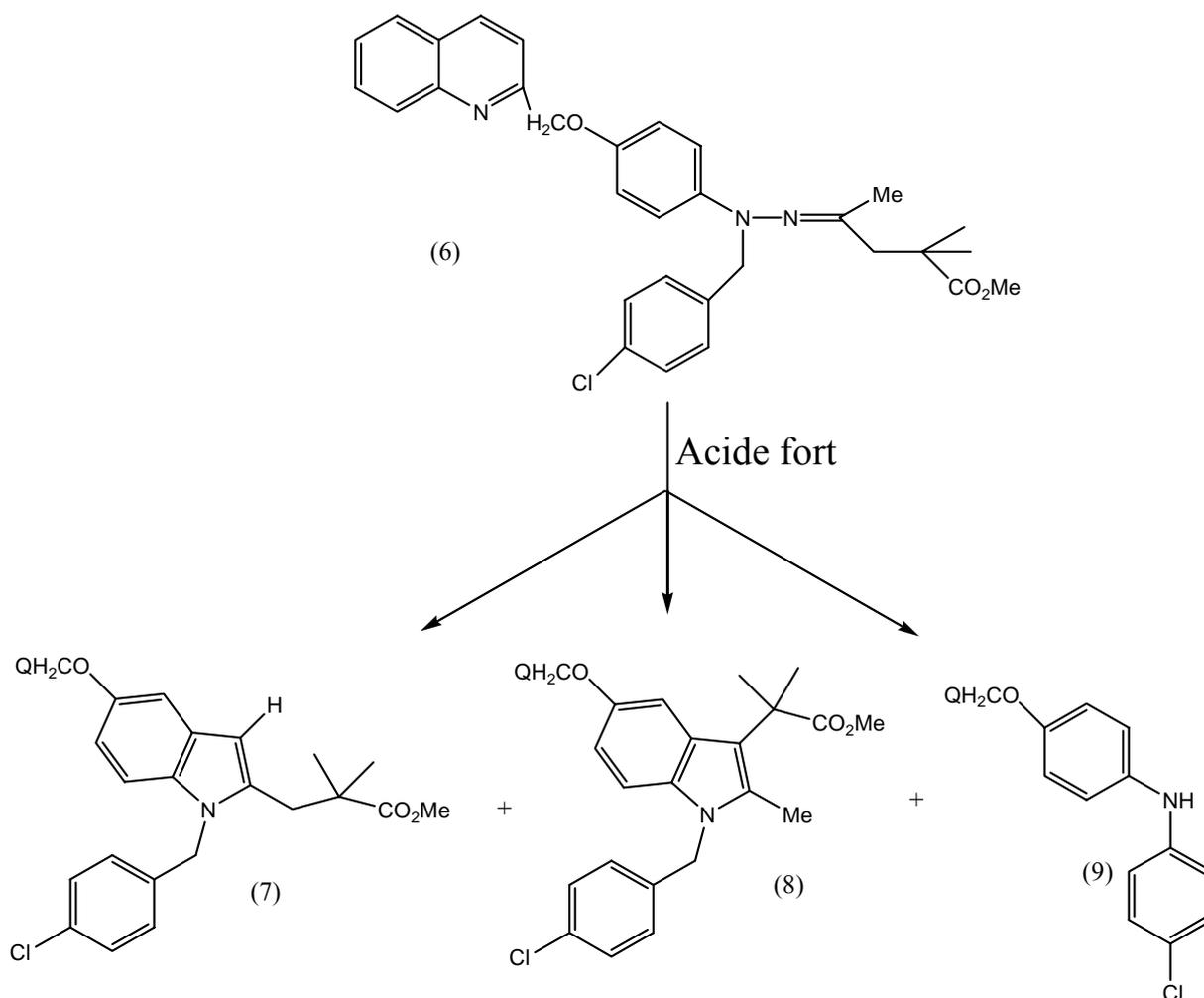
Acide catalyseur	Rapport molaire Catalyseur :hydrazone	2,3,3-triméthyl -indolenine %	2-isopropyl- indole %
ZnCl <sub>2</sub>	1 :1	87.3	
	5 :1	90.4	
100% HOAc	6 :1	90.3	
50% KHSO <sub>4</sub>	5 :1	98.0	
75% KHSO <sub>4</sub>	5 :1	95.2	
85% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	5 :1	97.2	
PPA	1 :1	73.5	14.3
PPA	5 :1	8.4	72.2
10% HCl	1 :1	59.0	
	5 :1	91.5	2.1
37% HCl	1 :1	81.2	
	2 :1	95.4	
	5 :1	81.7	10.1
	17 :1	69.9	23.8

**Tableau II-1.** Effet du catalyseur sur le rendement dans la cyclisation de (11) à 90°C [30]

- **Utilisation du PPA et l'acide sulfurique**

Si l'indolisation des hydrazones simples avec le PPA ou l'acide sulfurique se produit avec un bon rendement pour donner un mélange des deux indoles, des rendements beaucoup plus faibles ont été obtenu dans ces conditions avec des hydrazones plus complexes

Par exemple :



Q = Quinoline

**Figure-II-6.** Produits de l'indolisation des hydrazones complexes [33]

L'indolisation de (6) en utilisant le PPA à 80°C donne l'indole désiré (7) avec un rendement ne dépassant pas 20%.

Cependant, l'aniline (9) résultant du clivage de la liaison N-N représente le produit majoritaire. [33]

- **Utilisation de l'acide sulfurique dans le méthanol**

Pareillement dans les mélanges ; acide sulfurique / méthanol, les produits ont été formés avec un rendement de moins de 10%. [34]

- **Utilisation des résines acides**

L'utilisation des résines acides fortes comme l'Amberlyst 15 donne également des résultats faibles des rapports d'isomères ne dépassant jamais 3 :1 et un rendement de 30-40%. [35]

- **Utilisation du PPSE**

Le triméthylsilyl ester de PPA, abrégé comme PPSE, a été employé avec succès comme catalyseur plus doux dans l'indolisation.

L'utilisation de PPSE avec l'hydrazone (6) produit une réaction propre, mais le rapport (7) / (8) ne dépasse jamais 75 :25. [33]

- **Utilisation du réactif d'Eaton**

Finalement, des résultats plus encourageants sont obtenus avec le réactif d'Eaton (10% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> dans MeSO<sub>3</sub>H).

En effet, l'utilisation de ce dernier avec l'hydrazone (6) à température ambiante a donné un rendement de 50% de l'indole désiré (7) avec un rapport d'isomère 100 :1. [33]

## **II-7-2. Nature du solvant** [27]

Bien que le réactif d'Eaton a donné un rendement satisfaisant (50%) en indole (7), la formation de l'aniline (9) comme produit secondaire demeure un problème gênant.

Hughes a suggéré alors que la réduction de l'acidité du milieu améliorerait un peu le rendement, il procède alors à la dilution du réactif avec des solvants appropriés.

Les solvants non polaires tels que le toluène et le cyclohexane étant non miscibles avec le réactif d'Eaton et ces systèmes à deux phases n'ont fourni aucune amélioration par rapport au réactif pur.

Les solvants basiques dans lesquels le réactif était miscible comme les éthers et les alcools ont atténué l'acidité du milieu de sorte que l'isomère indésiré (8) ait prédominé.

Par conséquent, un solvant polaire et non basique a été exigé.

Les solvants qui ont été utilisés étaient alors : la tétraméthylurée, l'acétonitrile, le sulfolane et le dichlorométhane. Ces deux derniers ont donné les meilleurs résultats.

L'étude de ces deux solvants en faisant varier la dilution de réactif a mené à l'optimisation du rendement jusqu'à 85%, et le rapport d'isomère de 40 :1 jusqu'à 100 :1.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau II-2.

Réactif/solvant	Temp (°C)	Rapport d'isomère 7 :8	Rendement % de 7
MeSO <sub>3</sub> H	23	100	40
10% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H (net)	23	100	50
10% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H / toluène (1 :1)	55	50	30
10% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H / CH <sub>3</sub> CN (1 :1)	55	8	65
10% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H / sulfolane (1 :3)	55	9	72
10% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H / sulfolane (1 :1)	45	40	85
3% P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> / MeSO <sub>3</sub> H /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1 :2)	45	100	86
MeSO <sub>3</sub> H / sulfolane (1 :1)	55	50	65
10% PPA / MeSO <sub>3</sub> H / sulfolane (1 :1)	55	50	87

**Tableau II-2.** Effet de la nature du solvant sur le rendement de l'indolisation [36]

### II-7-3. Nature de la phenylhydrazone [27]

Zhao et All se sont également investi dans l'étude du rôle de la nature de la phenylhydrazone sur l'orientation de la réaction de Fischer vers l'un ou l'autre des deux produits possibles. Leur démarche était d'étudier à la fois l'effet de substitution sur la phenylhydrazine et sur la cétone.

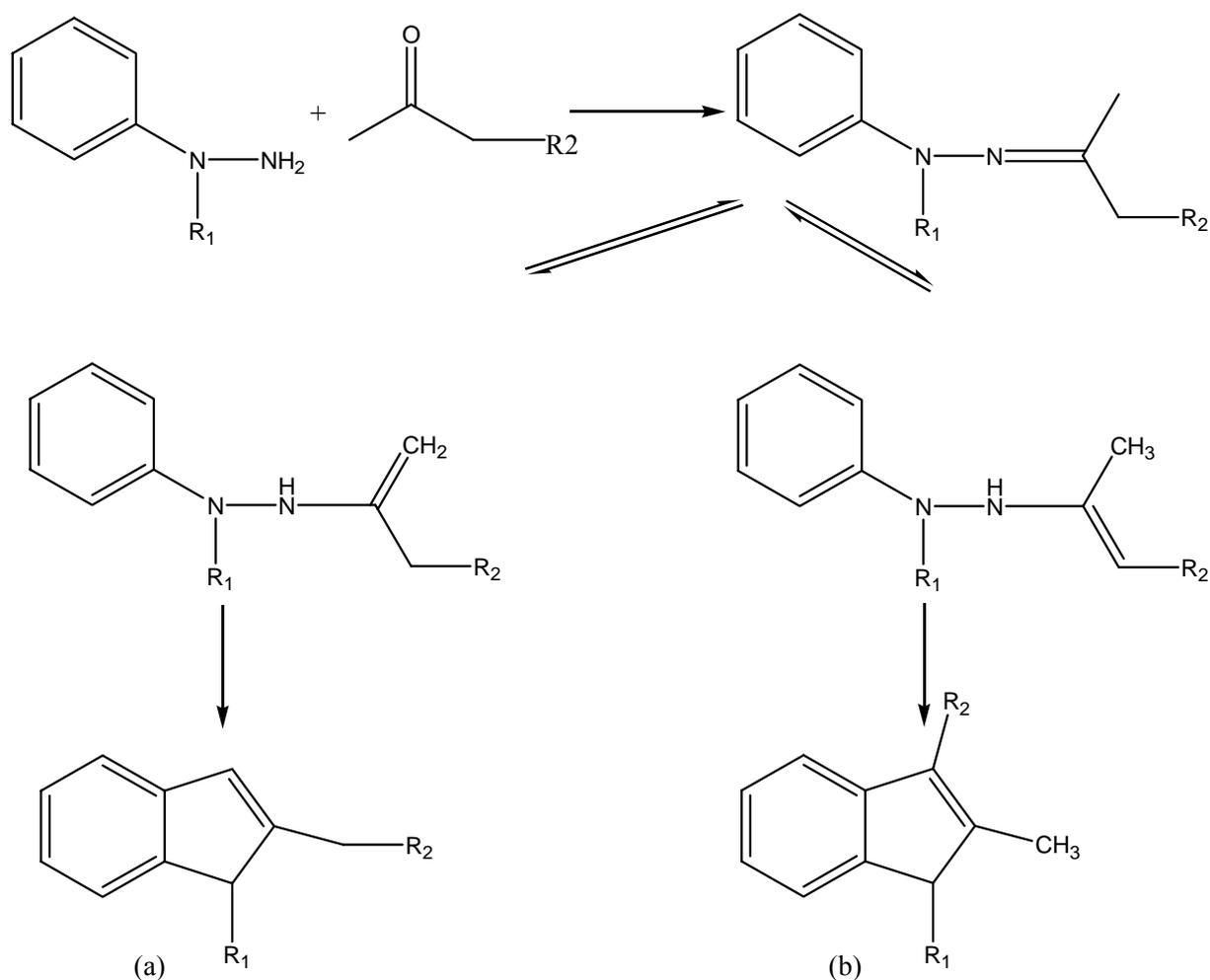
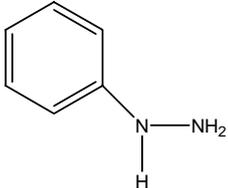
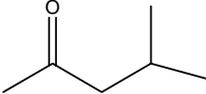
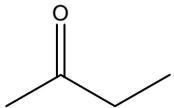
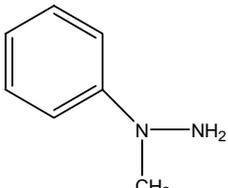
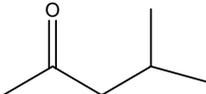
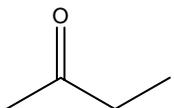
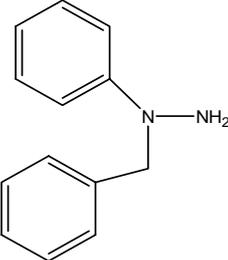
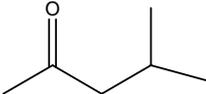
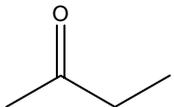


Figure-II-7. Les deux directions possibles de l'indolisation de Fischer [27]

Le tableau suivant regroupe les résultats de leur étude :

Expérience	Hydrazine	Méthylcétone	Rapport d'isomères (a) : (b)
1			85 : 15
			78 : 22
2			90 : 10
			80 : 20
3			70 : 1
			85 : 15

**Tableau II-3.** Rapports d'isomère pour l'indolisation de Fischer des arylhydrazines et des cétones méthyliques [27]

Chacune des deux premières étapes joue un rôle dans la détermination de la direction de l'indolisation .

La formation de l'ène-hydrazone la plus substituée dans la première étape suivie d'une cyclisation conduit à l'indole substitué en 3(b).

### **II-7-3-1. Nature de la cétone**

On dégage de ces résultats que :

Bien que l'ène-hydrazone la plus substituée est la plus favorisée thermodynamiquement, son évolution vers l'indole semble être défavorisée s'il existe un encombrement stérique (exp 2 et 3).

En absence de tout encombrement stérique, les deux directions de réaction sont possibles, comme dans le cas de l'hydrazone d'une éthylméthylcétone (exp 1).

### **II-7-4. Nature de la phenylhydrazone**

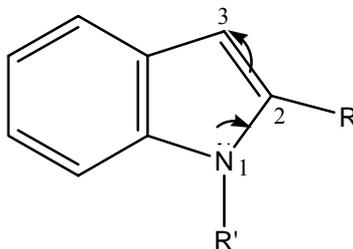
La taille du substituant sur l'atome d'azote joue également un rôle dans le régiocontrôle de l'indolisation.

Les réactions des hydrazones N-benzylées sont plus rapides et plus sélectives que celles des hydrazones N-H.

En effet l'utilisation de  $P_2O_5$  /  $MeSO_3H$  dans le dichlorométhane avec une hydrazone de l'éthylméthylcétone et de la N-benzylhydrazone donne un rapport d'isomères de 85 :15, tandis que la N-H-hydrazone donne un mélange de 78 /22, dans les mêmes conditions (exp 3 et 1).

Les N-méthylhydrazones exhibent un comportement intermédiaire entre les deux hydrazones précédentes, dans les mêmes conditions la N-méthylhydrazone a conduit à un rapport 80 / 20, ce qui suggère alors que le N-substituant le plus volumineux mène à l'indolisation de l'ène-hydrazone la moins substituée.

## Conclusion :



Etant donné l'effet donneur de (+M) de l'atome d'azote, le carbone 3 de l'indole manifeste une nucléophilie accrue, ce qui permet la diversité de substitution sur ce site, d'où le besoin d'orienter la réaction de Fischer vers l'obtention des dérivés non substitués en cette position. Des études précédentes, on peut tirer une conclusion concernant les conditions expérimentales nécessaires pour réaliser ce but et qui sont :

- Utilisation d'un acide fort.
- Utilisation d'un solvant polaire et non basique.
- Phenylhydrazine porte le N-substituant le plus volumineux.

### III. Etude mécanistique et théorique de la réaction de Fischer

#### III-1. Etablissement d'un mécanisme réactionnel [37]

L'élaboration d'un mécanisme réactionnel est une tâche délicate qui demande au chercheur imagination et rigueur.

Il n'y a pas de méthode ou procédure à suivre à la lettre pour aboutir à une hypothèse de mécanisme. On peut seulement indiquer ici quelques règles et principes utiles.

- La première règle est absolue : le mécanisme proposé doit être conforme à l'ensemble des observations disponibles.

Les autres règles ou principes énoncés ci-dessous ne sont que des guides.

- principe d'économie

On cherchera prioritairement le mécanisme le plus simple, c'est-à-dire celui qui comporte le moins d'étapes élémentaires.

- Principe de simplicité des processus élémentaires

Autant que possible, on invoquera des étapes élémentaires les plus simples possibles « principe de moindre changement de structure ».

Dans chaque étape, on considérera prioritairement des transformations qui impliquent un minimum de transformation dans les structures chimiques. Sauf dans des cas particuliers, il est difficile d'imaginer que plusieurs liaisons puissent se rompre simultanément, tandis que d'autres se formeraient.

- Principe de réversibilité microscopique

Au niveau microscopique, chaque étape élémentaire doit pouvoir se dérouler dans les deux sens.

Remarque méthodologique :

Une fois l'hypothèse de mécanisme posé, on cherchera à en tirer toutes les conséquences, notamment cinétiques. On essaye ensuite d'imaginer des expériences complémentaires qui seraient susceptibles de montrer que le mécanisme proposé n'est pas le bon.

On ne peut jamais prouver qu'un mécanisme est correct. On peut seulement prouver le contraire, donc rejeter un mécanisme qui ne serait pas conforme aux observations.

Dans ce sens, un mécanisme est toujours « en sursis » tant qu'il n'a pas été invalidé par une nouvelle expérience. C'est la nature même des théories ou des modèles scientifiques que d'être ainsi susceptibles d'être mis en échec par de nouvelles observations.

Cependant, si une théorie rend compte convenablement d'un grand nombre d'observations, sa réfutation doit reposer sur des observations bien établies et reproduites par plusieurs laboratoires.

## III-2. Différents mécanismes de la réaction d'indole de Fischer

### III-2-1. Mécanisme de Robinson

Le mécanisme le plus connu de la réaction de Fischer est celui établi par Robinson.[38] Dans ce mécanisme une phenylhydrazine réagit avec un aldéhyde ou une cétone pour conduire à la phenylhydrazone, cette dernière isomérise en l'énamine correspondante. Après la protonation en milieu acide, un réarrangement sigmatropique [3,3] de Cope se produit, impliquant une attaque aromatique nucléophile du noyau benzénique. La cyclisation de l'aniline/ imine résultante suivie de la perte de  $\text{NH}_3$ , toujours par la catalyse d'un acide, produit le système aromatique énergétiquement favorable de l'indole.

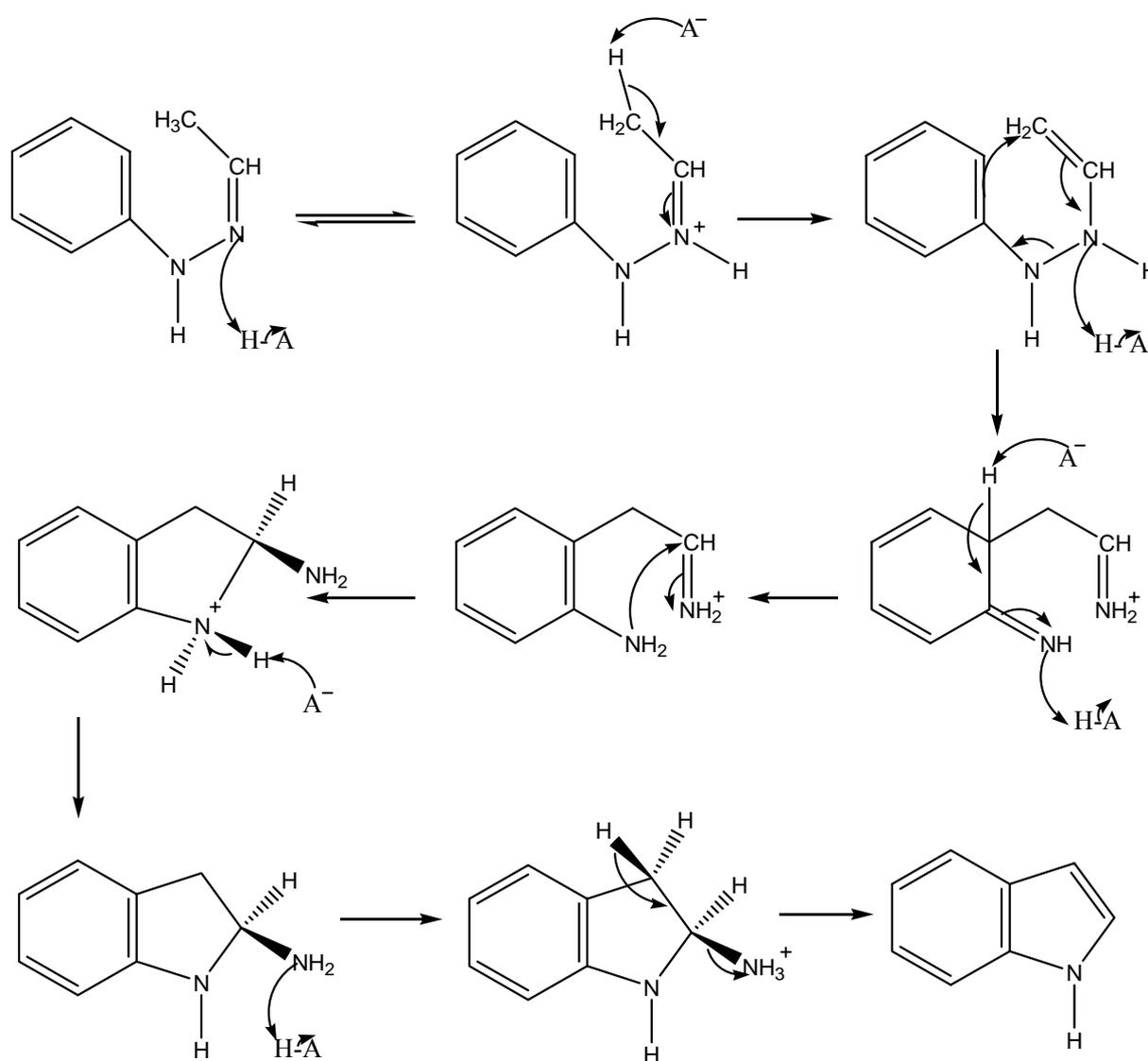
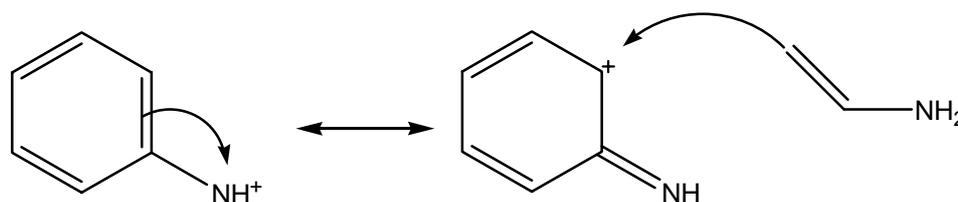


Figure III-1. Mécanisme de Robinson pour la réaction de Fischer [38]

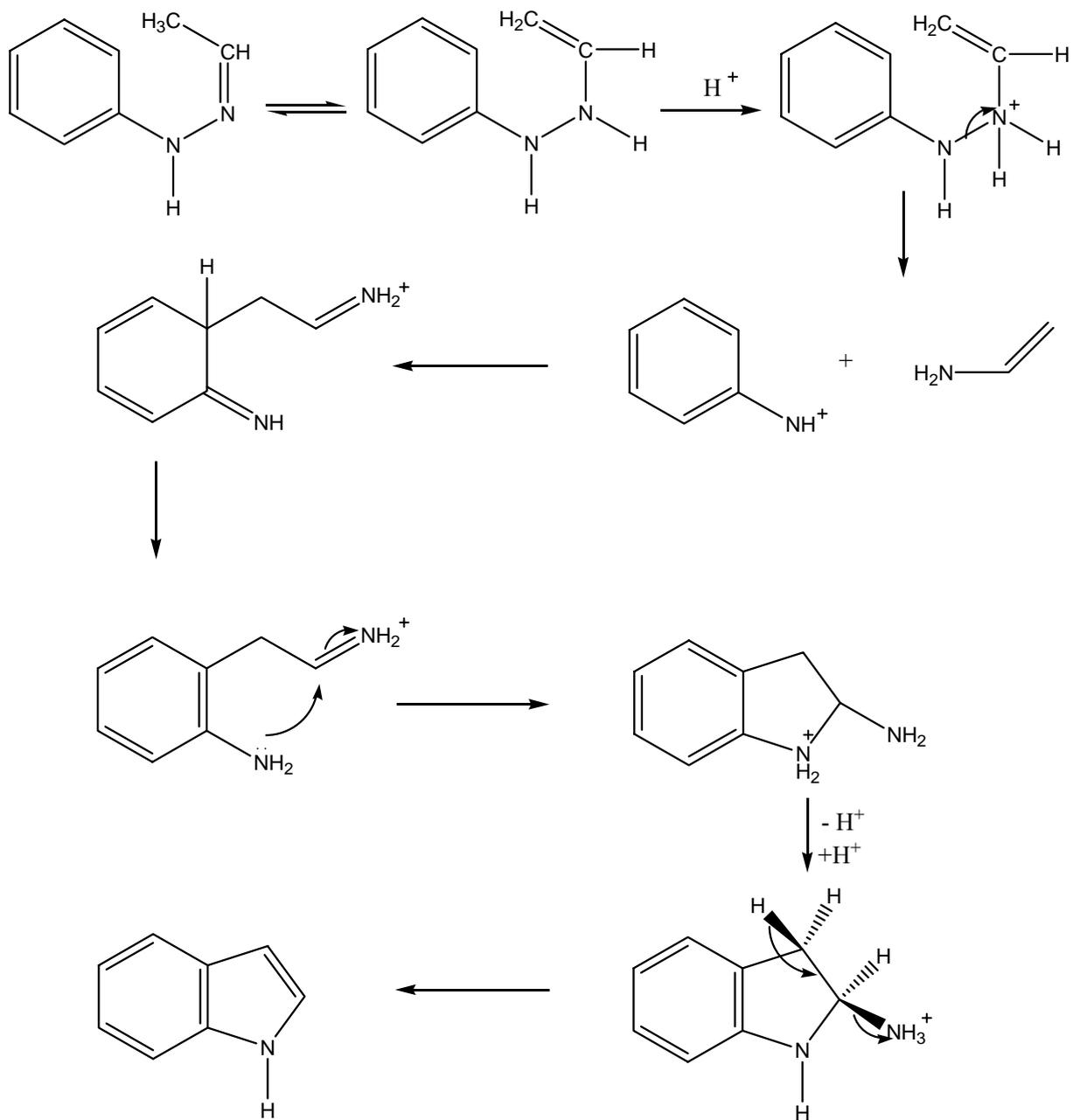
### III-2-2. Mécanisme de Kereselidze

Kereselidze a rapporté un mécanisme différent de celui de Robinson. Dans son mécanisme, il n'écarte pas la possibilité de la rupture de la liaison N-N (affaiblie par la protonation de deuxième azote) antérieure à l'attaque nucléophile du benzène en contraste avec l'idée de Robinson qui suggère que les deux étapes sont synchrones et que le processus impliqué est un réarrangement de Cope concerté.

L'étape suivante est donc la recombinaison des deux fragments par une attaque nucléophile de la vinylamine sur le noyau aromatique appauvri en électrons par le groupement  $\text{NH}^+$ .



Et en fin l'attaque de l'ammonium par le groupement amine aboutit au cycle pyrrolique qui par élimination de l'ammoniaque conduit au noyau indolique.



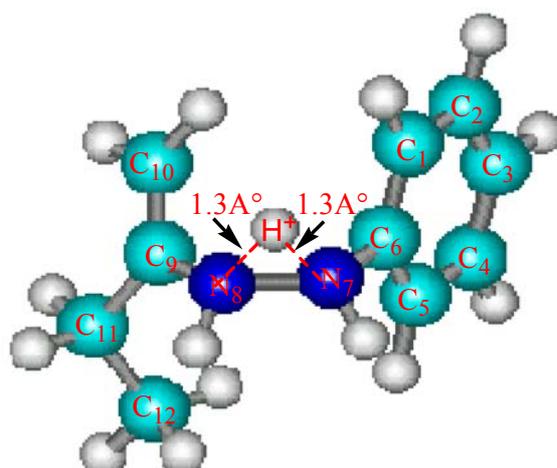
**Figure III-2.** Mécanisme de Kereselidze pour la réaction de Fischer [39]

### III-2-3. Mécanisme proposé

En plus du mécanisme classique de Robinson et le mécanisme proposé par Kereselidze, et en se basant sur des observations aussi bien expérimentales que théorique, nous avons essayé de proposer un troisième mécanisme pour la réaction de Fischer. Ce mécanisme diffère des deux autres, essentiellement, dans la première étape, où la protonation initiale se fait sur l'azote lié au noyau benzénique, impliquant pareillement la rupture précoce de la liaison N-N.

Cette hypothèse est basée sur les deux faits suivants :

- L'observation de l'état de transition calculé au niveau de la protonation de l'ènehydrazine qui montrait que le proton se place à égales distances des deux atomes d'azote.



**Figure III-3.** Structure de transition de l'étape de la protonation

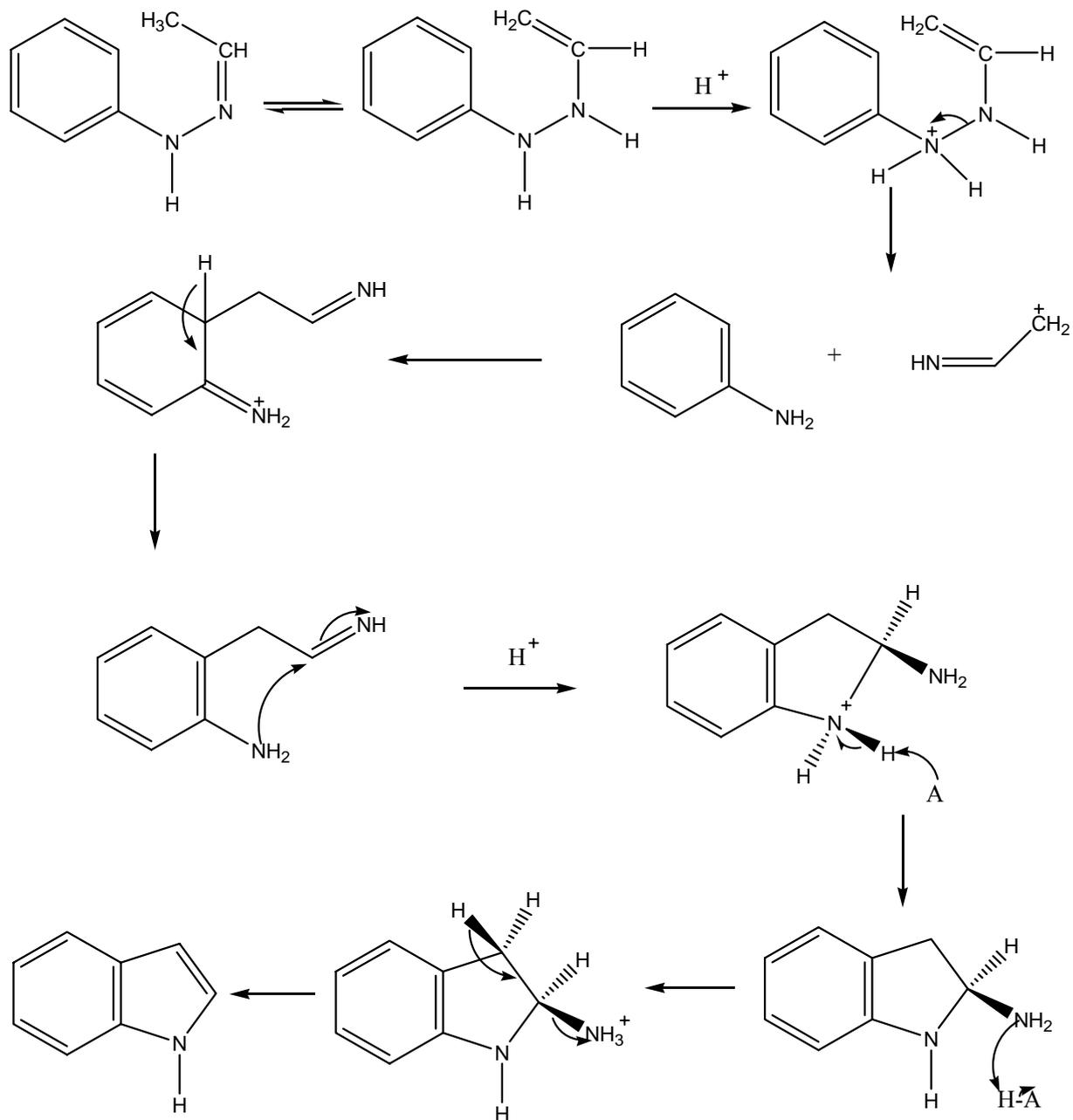
La structure de transition montre une seule fréquence imaginaire qui correspond au déplacement du proton  $H^+$  entre les deux azotes, ce qui confirme la possibilité de la protonation sur les deux sites, et justifie notre choix du mécanisme que la protonation se fait sur l'azote  $N_7$

- L'obtention de l'aniline comme produit secondaire de la réaction de Fischer mentionné par Zhao et Hughes [27]

A la différence du mécanisme de Kereselidze, la coupure de la liaison N-N est en faveur de premier atome d'azote, conduisant aux deux fragments : aniline et carbocation .

La recombinaison des fragments résultants se fait cette fois-ci par l'attaque électrophile du carbone positif du premier fragment sur le cycle benzénique de l'aniline.

La réaromatization de l'intermédiaire formé conduit à un intermédiaire commun, et en suite la formation de l'indole se termine par la même procédure décrite par Robinson.



**Figure III-4.** Mécanisme proposé pour la réaction de Fischer

### **III-3. Etude théorique des trois mécanismes**

#### **III-3-1. Méthodes de calcul**

Pour assurer une meilleure compréhension des facteurs électroniques qui influent sur le cours de la réaction de Fischer, nous avons réalisé une étude théorique comparative des trois mécanismes précédents, reposant sur le calcul des énergies et chaleurs de formation des différents intermédiaires.

L'ensemble des calculs a été réalisé pour l'essentiel à l'aide du logiciel Hyperchem (version 7.5) sous Windows XP en utilisant un ordinateur personnel de type PIV de fréquence 2.8 GHZ, avec les méthodes semi-empiriques AM1, PM3 et MNDO et les méthodes ab-initio (STO-3G, 3-21G, 6-31G et 6-31G\*).

Toutes les structures ont été entièrement optimisées jusqu'à ce que l'analyse vibratoire a montré l'absence des fréquences imaginaires.

Lors de nos calculs nous avons utilisé les approches suivantes :

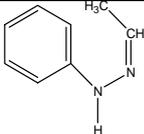
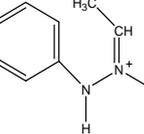
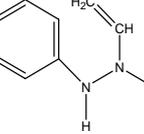
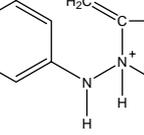
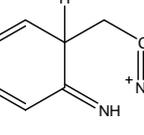
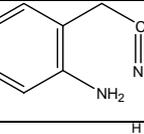
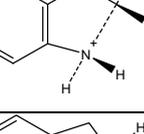
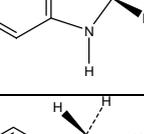
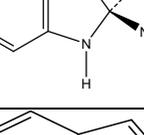
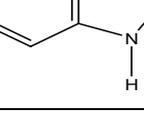
- simulation des catalyseurs acides, en utilisant un proton.
- L'effet de solvant a été ignoré.

#### **III-3-2. Résultats et Discussion**

##### **III-3-2-1. Résultats**

Les tableaux suivants montrent les chaleurs de formation des intermédiaires pour les trois mécanismes, obtenues en utilisant les méthodes MNDO, AM1 et PM3.

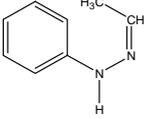
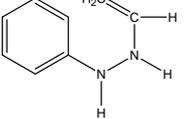
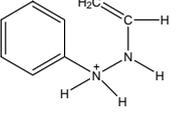
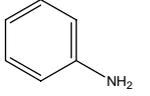
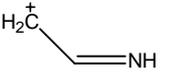
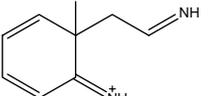
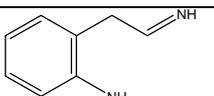
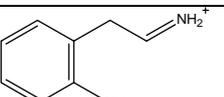
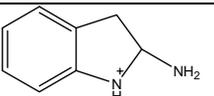
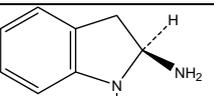
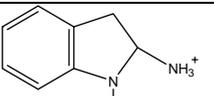
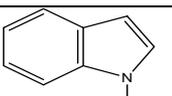
Les données de la littérature concernant les mécanismes de Robinson et Kereselidze sont également récapitulées dans ces tableaux.

Intermédiaire		Chaleurs de formation en (Kcal /mol)					
		(calculées)			(littérature)[38]		
		AM1	PM3	MNDO	AM1	PM3	MNDO
1		58.21	55.12	51.35	59.61	55.40	51.55
2		221.19	222.50	221.71	221.47	235.17	249.60
3		73.57	66.27	68.50	73.33	69.58	68.92
4		232.88	227.41	240.63	---	---	---
5		201.35	208.02	215.27	201.62	208.29	216.11
6		174.72	187.35	193.33	174.97	187.61	193.54
7		178.52	172.99	182.66	178.79	173.26	182.87
8		<b>31.40</b>	<b>23.57</b>	<b>23.95</b>	<b>31.66</b>	<b>23.03</b>	<b>24.16</b>
9		182.45	174.19	183.95	182.72	174.47	184.16
10		54.94	42.38	44.06	55.15	42.44	44.15

**Tableau III-1.** Chaleurs de formation des différents intermédiaires dans le mécanisme de Robinson

	Intermédiaire	Chaleurs de formation en (Kcal /mol)			
		(calculées)			(littérature)[38]
		AM1	PM3	MNDO	AM1 (single point)
1		58.21	55.12	51.35	---
2		73.57	66.27	68.50	---
3		232.88	227.41	240.63	---
4		246.70	244.65	241.38	246.56
		12.51	18.73	18.75	11.50
5		201.35	208.02	215.27	252.99
6		174.72	187.35	193.33	252.99
7		178.52	172.99	182.66	264.68
8		<b>31.40</b>	<b>23.57</b>	<b>23.95</b>	<b>31.66</b>
9		182.45	174.19	183.95	---
10		54.94	42.38	44.06	---

**Tableau III-2.** Chaleurs de formation des différents intermédiaires dans le mécanisme de Kereselidze

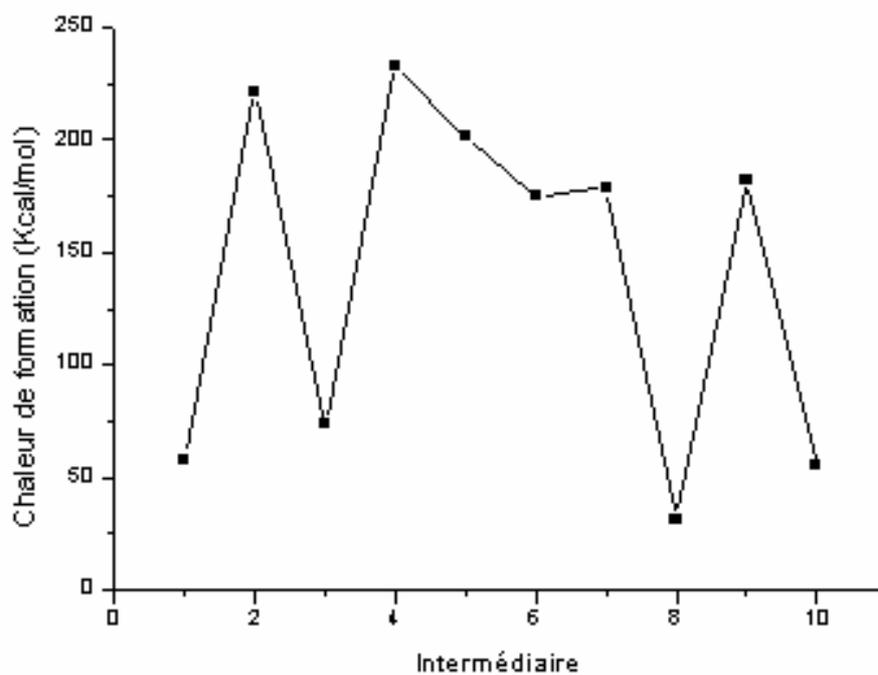
Intermédiaire		Chaleurs de formation en Kcal/mol		
1		<b>AM1</b> 58.21	<b>PM3</b> 55.12	<b>MNDO</b> 51.35
2		73.57	66.27	68.50
3		231.42	224.87	240.14
4		21.31	25.58	21.58
		258.38	261.84	256.04
5		195.55	207.76	208.95
6		<b>34.82</b>	<b>37.72</b>	<b>39.96</b>
7		174.72	187.35	193.33
8		178.52	172.99	182.66
9		<b>31.40</b>	<b>23.57</b>	<b>23.95</b>
10		182.45	174.19	183.95
11		54.94	42.38	44.06

**Tableau III-3.** Chaleurs de formation des différents intermédiaires dans le mécanisme proposé

### III-3-2-2. Diagrammes énergétiques des trois mécanismes

Pour les trois mécanismes, nous avons utilisé pour le tracé de ces diagrammes d'énergie les résultats du calcul obtenus par la méthode AM1 car elles sont les seules qui sont reportés par la littérature pour le mécanisme de Kereselidze.

- **Mécanisme de Robinson**



**Figure III-5.** Chemin énergétique du mécanisme de Robinson

- Mécanisme de Kereselidze

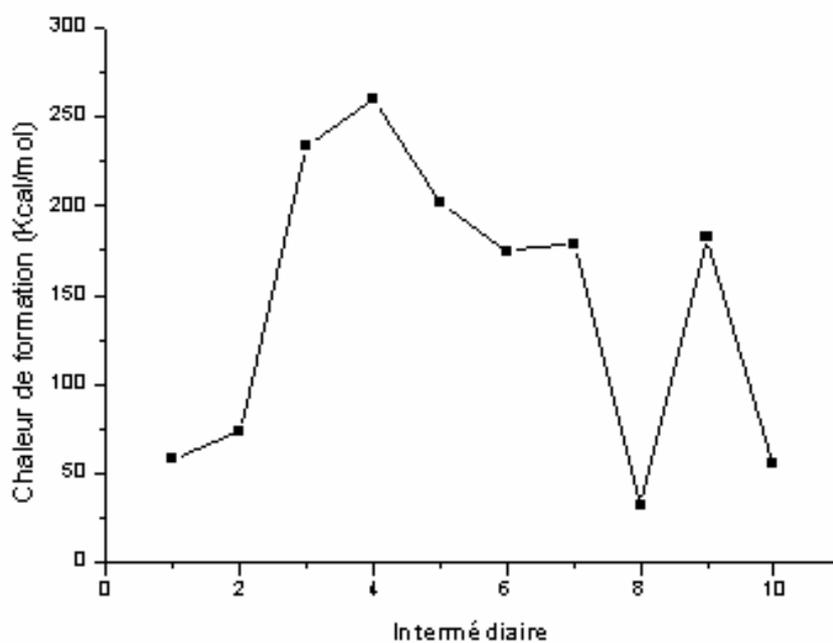


Figure III-6. Chemin énergétique du mécanisme de Kereselidze

- Mécanisme proposé

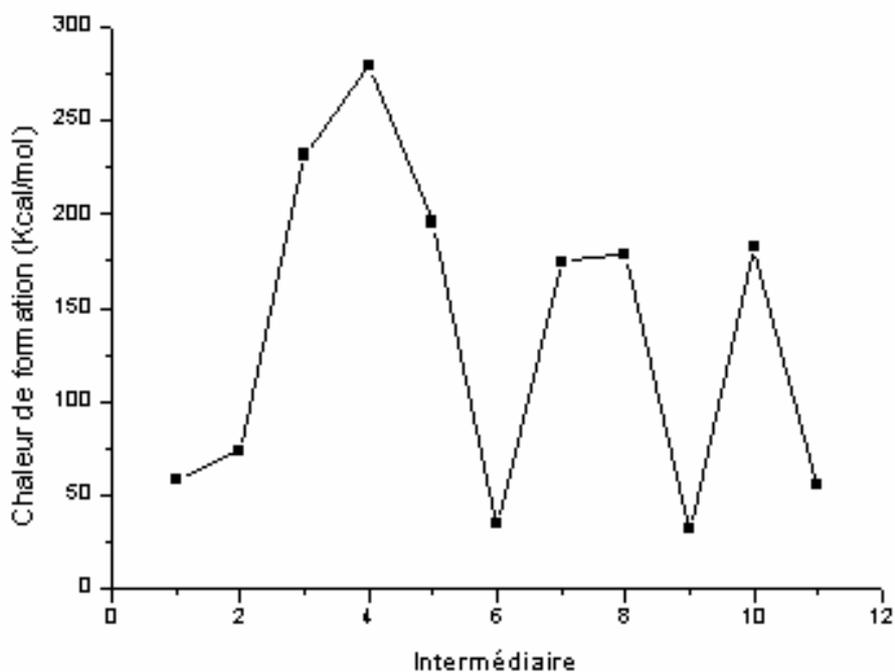


Figure III-7. Chemin énergétique du mécanisme proposé

### III-3-2-3. Discussion

On constate que les changements de l'énergie en passant d'un intermédiaire à un autre, dans les trois mécanismes et en utilisant les trois méthodes, sont très semblables.

Nos résultats de calcul pour le mécanisme de Robinson et celui de Kereselidze, sont en bon accord avec les données de la littérature.

Dans l'étape, de la cyclisation conduisant au noyau pyrrolique, à l'exception de la méthode AM1 qui prévoit une augmentation de l'énergie (due probablement aux contraintes de la formation du cycle à cinq atomes) les autres méthodologies (MNDO et PM3) donnent des diminutions d'énergies respectivement de 10.67 et 14.35 Kcal/mol.

PM3 et MNDO ont prévu l'indole comme une structure de transition (avec seulement une fréquence imaginaire).

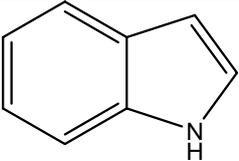
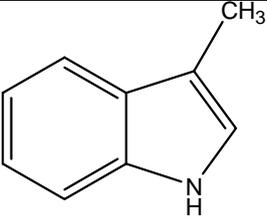
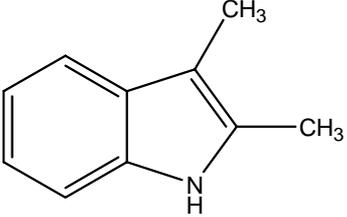
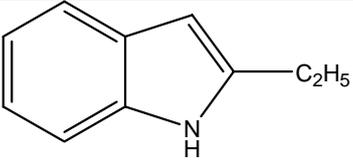
Malgré les nombreux essais pour optimiser l'énergie de la structure, le calcul des fréquences vibrationnelles a toujours montré la présence d'une fréquence imaginaire correspondant à l'azote indolique.

Nous pouvons aussi constater à partir des diagrammes énergétiques précédents que :

- Le mécanisme de Robinson est le chemin le moins coûteux en énergie avec un maximum à 232.88 Kcal/mol, suivi par celui de Kereselidze avec un maximum à 259.21 Kcal/mol et en fin le mécanisme proposé qui présente un intermédiaire d'énergie 279.69 Kcal/mol.
- Il existe un intermédiaire plus stable que l'indole lui-même, dans le mécanisme de Robinson et dans le mécanisme de Kereselidze, par contre il en existe deux dans le mécanisme proposé.

Ceci peut aider à expliquer pourquoi, bien que la synthèse indolique de Fischer puisse produire une variété d'indoles substitués, elle a échoué pour l'indole lui-même.

En effet, les indoles substitués en position 2, 3 et 2 et 3 manifestent des énergies plus basses que celle de l'indole non substitué comme l'indique le tableau III-4.

Indole	Chaleur de formation (Kcal/mol)		
	AM1	PM3	MNDO
	54.94	42.38	44.06
	47.03	32.79	33.71
	39.31	22.67	24.37
	40.34	27.13	28.31

**Tableau III-4.** Chaleurs de formation des différents indoles

**Conclusion :**

En se basant sur ces résultats on peut tirer une première conclusion, mais qui n'est pas définitive ; que le mécanisme de Robinson est le plus favorable car c'est le chemin le moins coûteux en énergie.

Quoique conforme à l'ensemble des observations citées précédemment, le mécanisme proposé semble être défavorable étant donné qu'il présente un profil énergétique élevé et met en jeu deux intermédiaires plus stables que l'indole.

### III-3-3. Etude des étapes clés des trois mécanismes

#### III-3-3-1. Etude de la stabilité des états de transition

Afin d'obtenir une image cohérente de la réaction de Fischer pour la totalité des mécanismes, nous avons décidé de réaliser une étude détaillée des états de transition des étapes clés pour les trois mécanismes par la méthode AM1.

- **Mécanisme de Robinson**

L'étape clé dans le mécanisme de Robinson est un réarrangement sigmatropique [3,3] de Cope. Ce type de réarrangement est apparenté aux transformations électrocycliques qui sont des processus concertés gouvernés par la symétrie des orbitales.

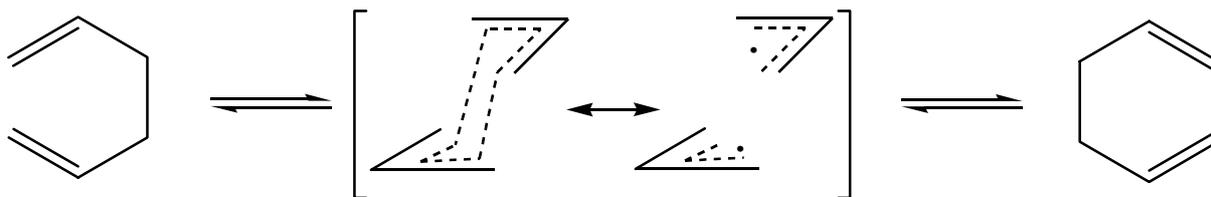
Ces réactions ne sont pas discutées en termes d'interactions électrophiles ou nucléophiles, même s'il existe une séparation de charges dans certains cas.

La faisabilité d'une réaction électrocyclique peut être corrélée avec la stabilité de l'état de transition. [40]

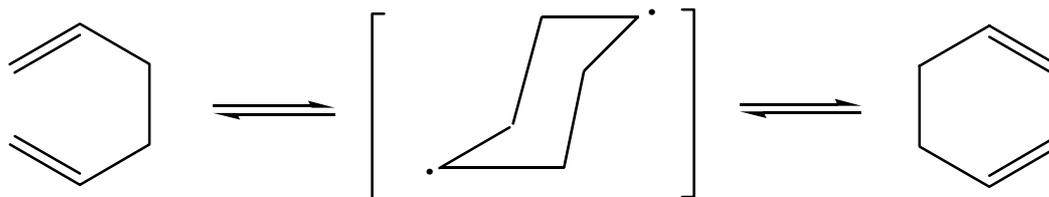
Ces réactions sont généralement indépendantes des influences externes tels que les effets de solvants, les concentrations, la nature des catalyseurs...etc, qui compliquent fréquemment le cours des réactions.

La thermochimie et la stéréospécificité du réarrangement de Cope sont en accord avec deux mécanismes :

- Le mécanisme concerté où l'état de transition adopte une structure ressemblant à un cyclohexane de conformation chaise que l'on peut se représenter comme le résultat de l'interaction de deux radicaux allyles.
- Le mécanisme de Grob où l'état de transition peut se présenter comme un « complexe » résultant de l'interaction de deux fragments radicaux allyles.



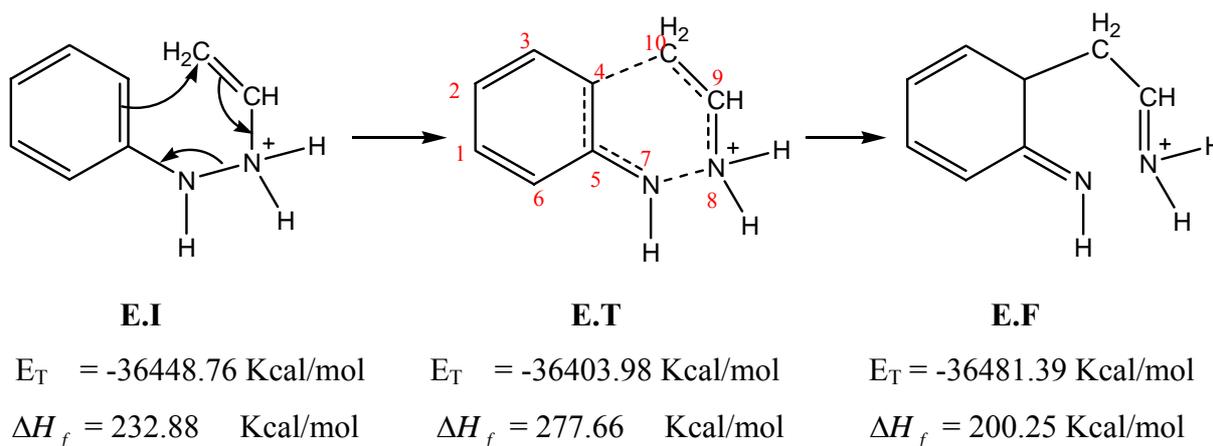
**Figure III-8.** Réarrangement de Cope, mécanisme concerté [40]



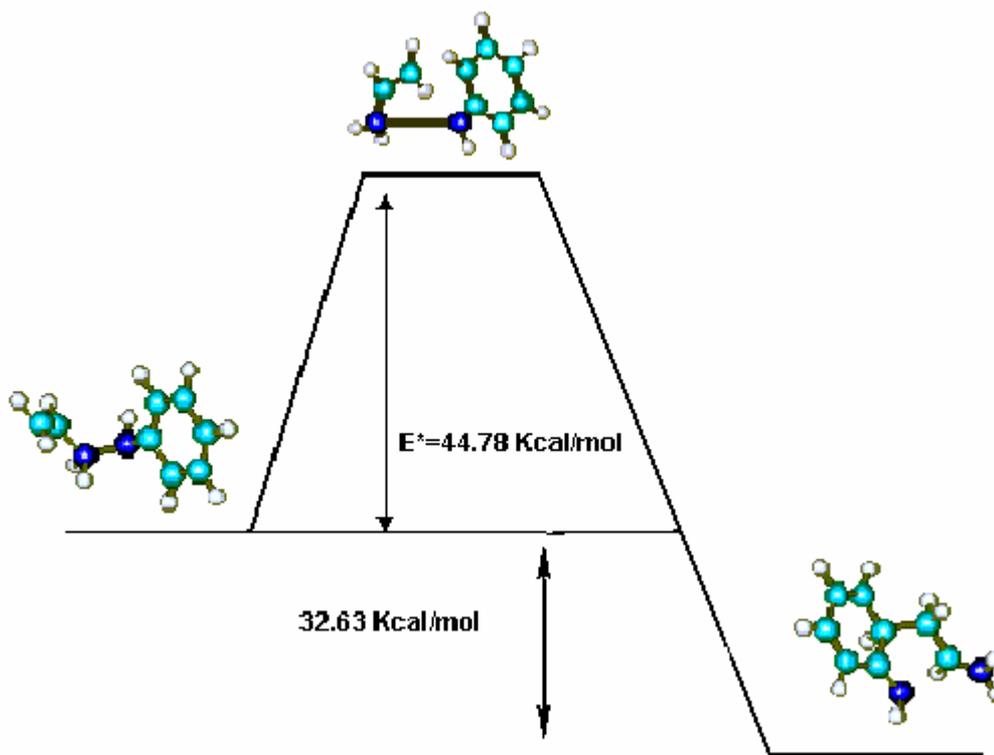
**Figure III-9.** Réarrangement de Cope, mécanisme de Grob[40]

Expérimentalement la distinction entre ces deux types de mécanismes limites est possible en comparant les effets isotopiques cinétiques ( $K_H/K_D$ ) (pour des différents dérivés substitués par du deutérium en C (1), C (6) ou en C (3), C (4)) avec les effets isotopiques  $K_H/K_D$  sur les équilibres entre produits et réactants. De cette façon, Gajewski et Conrad [41] proposent que les états de transition des réarrangements sigmatropiques d'ordre [3,3] du type Cope et Claisen adoptent des structures qui se rapprochent soit de deux radicaux allyles interagissant plus ou moins fortement ( la liaison C(3)-C(4) est fortement allongée à l'état de transition et la liaison C(1)-C(6) est très lâche), soit d'un diradical cyclohexa-1,4-diylo( la liaison C(3)-C(4) n'est quasiment pas rompue à l'état de transition alors que le lien entre C(1) et C(6) est presque complètement formé.

• **Résultat du calcul**



**Figure III-10.** Le réarrangement sigmatropique dans le mécanisme de Robinson



**Figure III-11.** Diagramme d'énergie du réarrangement sigmatropique dans le mécanisme de Robinson

Longueur de liaison L (Å)	E.I	E.T
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.41	1.44
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.41	1.40
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.41	1.50
C <sub>5</sub> -N <sub>7</sub>	1.44	1.30
N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub>	1.44	3.40
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1.48	1.37
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1.31	1.40
C <sub>10</sub> -C <sub>4</sub>	3.91	1.90
<b>Charges nettes</b>		
C <sub>1</sub>	-0.06	-0.08
C <sub>2</sub>	0.01	0.16
C <sub>4</sub>	-0.03	0.26
C <sub>5</sub>	-0.14	-0.03
N <sub>7</sub>	-0.11	-0.08
N <sub>8</sub>	0.11	-0.28
C <sub>9</sub>	-0.17	0.20
C <sub>10</sub>	0.08	-0.27

**Tableau III-5.** Charges et longueurs de liaison de l'état initial et l'état de transition du réarrangement sigmatropique

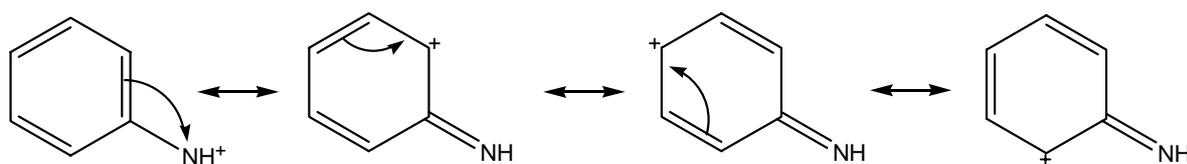
On constate que la liaison (N<sub>7</sub>-N<sub>8</sub>) initialement de longueur 1.44Å, s'allonge dans l'état de transition pour atteindre 3.40 Å, tandis que les carbones C<sub>10</sub> et C<sub>4</sub> initialement non liés se rapprochent jusqu'à atteindre une distance de 1.9Å pour former une liaison.

Le mécanisme de ce réarrangement se rapproche plutôt du mécanisme concerté simulable par l'interaction de deux radicaux allyles que du mécanisme de Grob.

- **Mécanisme de Kereselidze**

Dans le mécanisme de Kereselidze, l'étape clé est donc la recombinaison des deux fragments, le processus étant une substitution nucléophile sur le noyau benzénique. Ce type de réactions est difficile sur le benzène non activé, en effet le nuage électronique du noyau benzénique et celui du nucléophile se repoussent conduisant à des états de transition d'énergie très élevée.

La présence du groupe activant  $\text{NH}^+$  sur le noyau benzénique fait apparaître des charges partielles positives sur les atomes en ortho et en para (2, 4 et 6). Ce qui créent des forces attractives avec le réactif nucléophile et facilitent ainsi la réaction et ce qui justifie l'énergie d'activation de 39.68 Kcal/mol.



- **Résultat du calcul**



L (A°)	E.I		E.T
	(a)	(b)	
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>			1.39
C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub>			1.42
C <sub>3</sub> - C <sub>4</sub>			1.37
C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub>			1.49
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>			1.90
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>		1.35	1.40
C <sub>8</sub> - N <sub>9</sub>		1.40	1.35
C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	1.30		1.30
<b>Charges nettes</b>			
C <sub>1</sub>	-0.19		-0.18
C <sub>2</sub>	0.16		0.17
C <sub>3</sub>	-0.22		-0.12
C <sub>4</sub>	0.11		0.08
C <sub>5</sub>	-0.08		-0.04
C <sub>6</sub>	0.01		0.19
C <sub>7</sub>		-0.37	-0.24
C <sub>8</sub>		0.01	0.18
N <sub>9</sub>		-0.42	-0.28
N <sub>10</sub>	0.01		-0.05

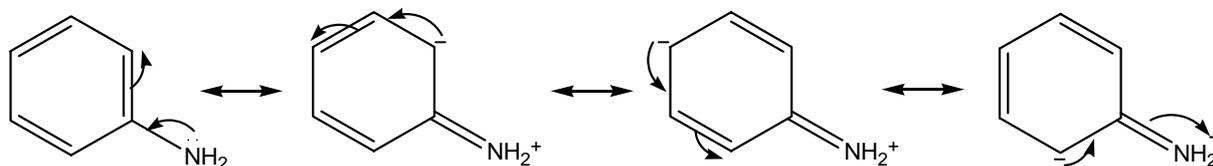
**Tableau III-6.** Principaux paramètres géométriques de la structure de transition pour le mécanisme de Kereselidze

La distance entre les deux carbones C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub> et leurs charges nettes dans l'état de transition montrent qu'il existe réellement une force attractive entre eux, liant les deux fragments.

Dans l'état de transition, on observe également un raccourcissement de la liaison C<sub>8</sub>-N<sub>9</sub> qui traduit la formation d'une double liaison entre ces atomes, par contre l'élongation de la liaison C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub> atteste qu'elle se transforme en liaison simple.

- **Mécanisme proposé**

Dans ce mécanisme, l'étape clé est la recombinaison des deux fragments par une substitution électrophile sur le noyau aromatique, une telle substitution est activée par la présence de groupement  $\Pi$  donneur qui sont para et ortho directeurs.



La présence du groupement amino ( $\text{NH}_2$ ) oriente donc la réaction en ortho et en para et active la réaction, ce qui justifie la faible énergie d'activation ( $E^* = 16.59 \text{ Kcal/mol}$ ) obtenue par le calcul, et ce qui est en accord avec les charges nettes négatives qui apparaissent sur les atomes de carbone  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_6$ .

- **Résultat du calcul**



L (A°)	E.I		E.T
	(a)	(b)	
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>			1.39
C <sub>2</sub> - C <sub>3</sub>			1.42
C <sub>3</sub> - C <sub>4</sub>			1.40
C <sub>4</sub> - C <sub>5</sub>			1.43
C <sub>5</sub> -N <sub>10</sub>	1.4		1.35
C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub>			1.90
C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>		1.43	1.45
C <sub>8</sub> - N <sub>9</sub>		1.30	1.30
<b>Charges nettes</b>			
C <sub>1</sub>	-0.008		-0.03
C <sub>2</sub>	-0.12		-0.07
C <sub>3</sub>	-0.008		0.03
C <sub>5</sub>	-0.15		0.08
C <sub>6</sub>	0.16		-0.17
C <sub>7</sub>		0.32	0.44
C <sub>8</sub>		-0.19	-0.08
N <sub>9</sub>		0.04	-0.04
N <sub>10</sub>	-0.38		-0.26

**Tableau III-7.** Principaux paramètres géométriques de la structure de transition pour le mécanisme proposé.

Si on compare les charges nettes des deux carbones (C<sub>6</sub> et C<sub>7</sub>) dans les deux structures de transition, on peut déduire que la force attractive entre eux est plus importante dans le mécanisme proposé, (-0.17 et 0.44) contre (0.19 et -0.24) dans celui de Kereselidze.

Dans l'état de transition, on observe également un raccourcissement de la liaison C<sub>5</sub>-N<sub>10</sub> qui traduit la formation d'une double liaison entre ces atomes.

**Conclusion :**

Nous constatons que la barrière énergétique nécessaire pour la recombinaison des fragments est 39.68 Kcal/mol pour le mécanisme de Kereselidze, et 16.59 Kcal/mol pour le mécanisme proposé.

Cette valeur est plus grande dans le cas de Robinson, elle est de 44.78 Kcal/mol, ce qui est bien prévisible vu l'instabilité des réactifs dans les deux premiers mécanismes.

**III-4. Etude de la régiosélectivité de la réaction de Fischer**

### III-4-1. Contrôle thermodynamique et contrôle cinétique des réactions [42]

Lorsqu'un ensemble de réactifs R est susceptible de conduire à plusieurs ensembles de produits P, P', etc. Les critères permettant d'interpréter la sélectivité de la réaction sont de deux types : thermodynamique et cinétique.

- a) La stabilité relative des produits obtenus sera déterminante si les conditions leur permettent d'atteindre l'équilibre thermodynamique, soit directement par interconversion de P en P', soit indirectement, par exemple si les réactions  $R \rightleftharpoons P + P'$  sont réversibles dans les mêmes conditions. Dans ce cas il suffit de comparer l'énergie des produits. Ces stabilités relatives peuvent être discutées à partir d'arguments simples, tels que conjugaison, aromaticité, effets donneurs / accepteurs, etc. le produit formé avec le meilleur rendement est alors le plus stable : on dit que la réaction est sous *contrôle thermodynamique*.
- b) Si les conditions d'équilibre des produits ne sont pas remplies, le produit formé avec le meilleur rendement est celui qui est formé le plus rapidement. Il y a *contrôle cinétique* et le paramètre à considérer est donc l'énergie d'activation des réactions en concurrence. Il s'agit alors de comparer l'énergie d'états de transition, c'est-à-dire d'assemblages moléculaires essentiellement instables et non isolables donc difficiles à étudier expérimentalement. Au contraire, les méthodes théoriques permettent sans difficulté particulière la détermination de la structure et de l'énergie de tous les états intermédiaires d'une réaction et notamment de l'état de transition.

Comme il a été déjà mentionné, la dissymétrie de la cétone pose un problème de régiosélectivité dans la réaction de Fischer.

Pour étudier cette régiosélectivité nous avons pris comme modèle la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone.

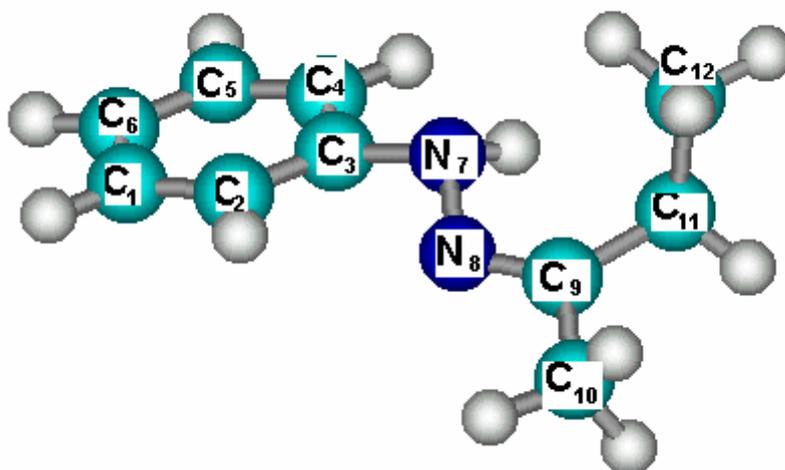
### III-4-2. Optimisation de la géométrie de la phenylhydrazone de

## l'éthylméthylcétone

A titre de comparaison nous avons utilisé trois types de méthodes semi-empiriques (AM1, PM3 et MNDO), en compagnie de la méthode ab-initio à différents niveaux, et ceci pour approcher la conformation la plus stable de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone.

- **Recherche multiconformationnelle**

Une recherche multiconformationnelle en utilisant la méthode AM1 a permis de dégager les conformations de plus basses énergies (tableau III-9), parmi lesquelles une conformation représentant le minimum global (figure III-16).



**Figure III-16.** La conformation la plus stable de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone

Le calcul indique que le conformère le plus stable n'est pas plan.

Ce résultat est tout à fait logique car, les deux doublets libres des deux atomes d'azote dans la structure plane sont en position syn où la répulsion électronique est maximale.

Par contre, dans la conformation la plus stable, les deux doublets libres sont en position anti, qui atténue la répulsion électronique à quatre électrons.

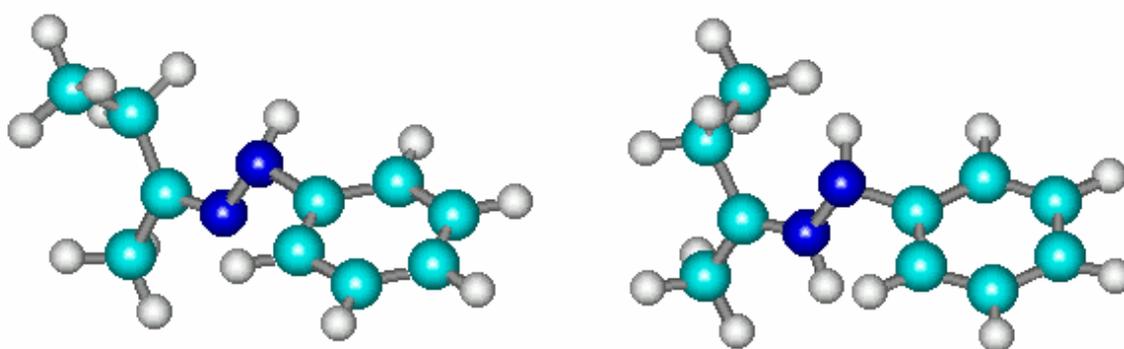
Il faut noter que la conformation la plus stable a une structure prolongée autour de liaison N-N, alors que la réaction de Fischer (selon Robinson) exige une conformation pliée autour de cette liaison.

Selon les résultats du calcul, on constate que la protonation stabilise la conformation pliée (figure III-17), ce qui va dans le sens du déroulement de la réaction de cyclisation

(réarrangement sigmatropique), et ce qui rationalise la nécessité du milieu acide dans la réaction Fisher.

Energie (Kcal/mol)	Angle dièdre (°)			
	C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub>	N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>
-43493.50	-159.04	-174.54	5.03	101.28
-43493.50	159.04	174.54	-5.03	-101.28
-43493.43	162.61	175.09	-4.78	101.73
-43493.43	162.61	-175.09	4.78	-101.73
-43493.32	161.57	-4.62	174.78	-76.95
-43493.30	161.45	-4.57	175.00	74.11
-43493.27	161.38	-4.62	174.91	178.93
-43492.37	161.81	174.32	-4.48	9.05
-43491.98	56.25	-5.48	173.92	89.94

**Tableau III-8.** Conformations de plus basses énergies résultant de la recherche multiconformationnelle par la méthode AM1



Conformation non protonée

Conformation protonée

**Figure III-17.** Conformation protonée et non protonée de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone.

Le tableau suivant rassemble les paramètres géométriques de la conformation la plus stable de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone.

Paramètre	Méthode de calcul			
	AM1	PM3	MNDO	STO-3G
<b>E<sub>T</sub>(Kcal/mol)</b>	-43493.5	-39763.41	-43600.39	-307256.2
<b>ΔH<sub>f</sub> (Kcal/mol)</b>	46.91	41.81	39.32	---
<b>L (Å°)</b>				
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	1.39	1.39	1.40	1.38
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	1.41	1.40	1.42	1.39
C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub>	1.43	1.49	1.49	1.45
N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub>	1.34	1.39	1.36	1.44
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	1.31	1.30	1.31	1.28
C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	1.50	1.50	1.52	1.52
C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub>	1.50	1.50	1.52	1.53
C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	1.51	1.51	1.53	1.54
<b>Angles (°)</b>				
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub>	121.7	118.6	118.7	119.2
C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub>	111.2	115.4	118.5	113.3
N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	121.7	122.1	122.4	116.3
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	114.2	117.9	118.8	116.4
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub>	128.6	125.6	127.4	126.9
C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	114.8	111.6	111.8	112.3
<b>Angles dièdres (°)</b>				
C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub>	-110.3	-147.7	-153.1	-151.7
C <sub>3</sub> -N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub>	-159.04	160.7	159.3	164.8
N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	-174.54	176.5	174.59	177.6
N <sub>7</sub> -N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub>	5.03	-4.43	-5.00	-1.70
N <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub>	101.28	97.6	78.1	75.1

**Tableau III-9.** Energie et paramètres géométriques de la conformation la plus stable de la phenylhydrazone de l'éthylméthylcétone.

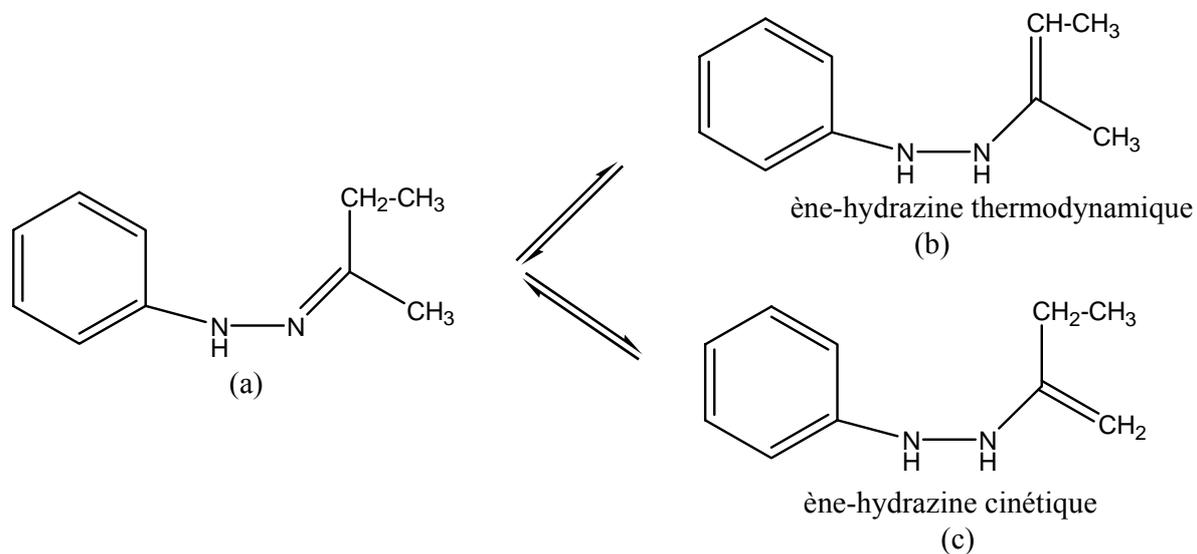
Charges nettes	Niveau de calcul			
	AM1	PM3	MNDO	STO-3G
C <sub>1</sub>	-0.11	-0.10	-0.05	-0.06
C <sub>2</sub>	-0.18	-0.14	-0.08	-0.09
C <sub>3</sub>	0.06	0.06	0.04	0.10
C <sub>4</sub>	-0.13	-0.10	-0.03	-0.07
C <sub>5</sub>	-0.11	-0.09	-0.06	-0.06
C <sub>6</sub>	-0.16	-0.12	-0.06	-0.07
N <sub>7</sub>	-0.20	0.09	-0.17	-0.26
N <sub>8</sub>	-0.06	-0.12	-0.14	-0.16
C <sub>9</sub>	-0.11	-0.11	-0.03	0.11
C <sub>10</sub>	-0.16	-0.07	0.07	-0.18
C <sub>11</sub>	-0.15	0.08	0.01	-0.11
C <sub>12</sub>	-0.21	-0.11	0.03	-0.18

**Tableau III-10.** Charges nettes de la phenylhydrazone la plus stable

### III-4-3. Etude de la tautomérisation de la phenylhydrazone de

## l'éthylméthylcétone

La phenylhydrazone (a) se trouve en équilibre avec les deux ène-hydrazines (b) et (c) comme l'indique la figure III-18



**Figure III-18.** Les deux ène-hydrazines résultantes de la phenylhydrazone (a)

En raison du grand intérêt de cette étape dans la détermination de la direction de l'indolisation, une étude théorique de ces deux isomères a été entreprise afin d'expliquer et étudier leurs comportements.

### III-4-3-1. Comparaison des tautomères (a), (b) et (c)

Un calcul d'optimisation de la géométrie des trois structures ainsi que de leurs formes protonées en  $N_8$  en utilisant les méthodes semi-empiriques (AM1, PM3, MNDO) et ab-initio aux niveaux STO-3G, 3-21G, 6-31G et 6-31G\*, montre que la structure (a) est plus stable que les deux tautomères (b et c).

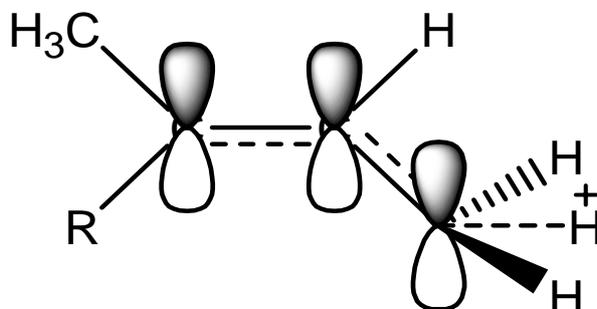
Méthode de calcul	AM1	PM3	MNDO
<b>Energie totale (a)</b>	-43493.5	-39763.41	-43600.39
<b>(Kcal/mol) (b)</b>	-43484.11	-39755.77	-43584.39
<b>(c)</b>	-43481.93	-39752.42	-43579.80
<b>Chaleur de (a)</b>	46.91	41.81	39.32
<b>formation (b)</b>	56.30	49.46	55.32
<b>(Kcal/mol) (c)</b>	58.48	52.80	59.91

**Tableau III-11.** Energie totale et chaleur de formation des trois isomères (a), (b) et (c) calculées par les méthodes semi-empiriques.

Molécule	Energie totale (Kcal/mol)			
	STO-3G	3-21G	6-31G//3-21G	6-31G*//3-21G
<b>(a)</b>	-307256.19	-309314.42	-310922.94	-311044.28
<b>(b)</b>	-307235.5	-309311.23	-310920.97	-311035.94
<b>(c)</b>	-307235.3	-309310.84	-310920.78	-311035.22
<b>(b) protonée en <math>N_8</math></b>	-307512.47	-309545.43	-311148.91	-311266.31
<b>(c) protonée en <math>N_8</math></b>	-307507.28	-309542.44	-311145.0	-311262.87

**Tableau III-12.** Energie totale des différentes structures calculées par la méthode ab-initio.

La structure (b) est plus stable que (c). Ces résultats sont en bon accord avec les données expérimentales, car l'ène-hydrazine thermodynamique (la plus substituée) est la plus favorisée thermodynamiquement [38] à cause de l'effet des substituants alkyles qui, par le phénomène de l'hyper-conjugaison, stabilisent la double liaison.



**Figure III-19.** L'hyper-conjugaison dans la structure (b)

On dégage aussi du tableau III-12 que ; la protonation sur N<sub>8</sub> stabilise les deux ène-hydrazines (b) et (c), mais l'ordre de stabilité n'est pas modifié.

Atome	Charge nette				
	(a)	(b)	(c)	(b) protonée	(c) protonée
C <sub>1</sub>	-0.22	-0.21	-0.21	-0.23	-0.23
C <sub>2</sub>	-0.27	-0.27	-0.27	-0.22	-0.22
C <sub>3</sub>	-0.22	-0.21	-0.21	-0.23	-0.23
C <sub>4</sub>	-0.26	-0.27	-0.27	-0.23	-0.20
C <sub>5</sub>	0.43	0.36	0.36	0.15	0.15
C <sub>6</sub>	-0.27	-0.27	-0.27	-0.20	-0.23
N <sub>7</sub>	-0.8	-0.69	-0.69	-0.53	-0.53
N <sub>8</sub>	-0.35	-0.62	-0.64	-0.67	-0.68
C <sub>9</sub>	0.33	0.33	0.36	0.14	0.18
C <sub>10</sub>	-0.61	-0.29	-0.50	-0.63	-0.39
C <sub>11</sub>	-0.52	-0.62	-0.46	-0.20	-0.49
C <sub>12</sub>	-0.59	-0.61	-0.59	-0.64	-0.59

**Tableau III-13.** Les charges nettes calculées par (3-21G) pour les différentes structures.

D'après le tableau III-13 ; si on considère que la réaction se déroule selon le mécanisme de Robinson, la protonation favorise le réarrangement sigmatropique en diminuant les forces répulsives des centres qui vont réagir ; C<sub>4</sub> et C<sub>10</sub> pour la phenylhydrazone (c) et C<sub>4</sub> et C<sub>11</sub> pour la phenylhydrazone (b).

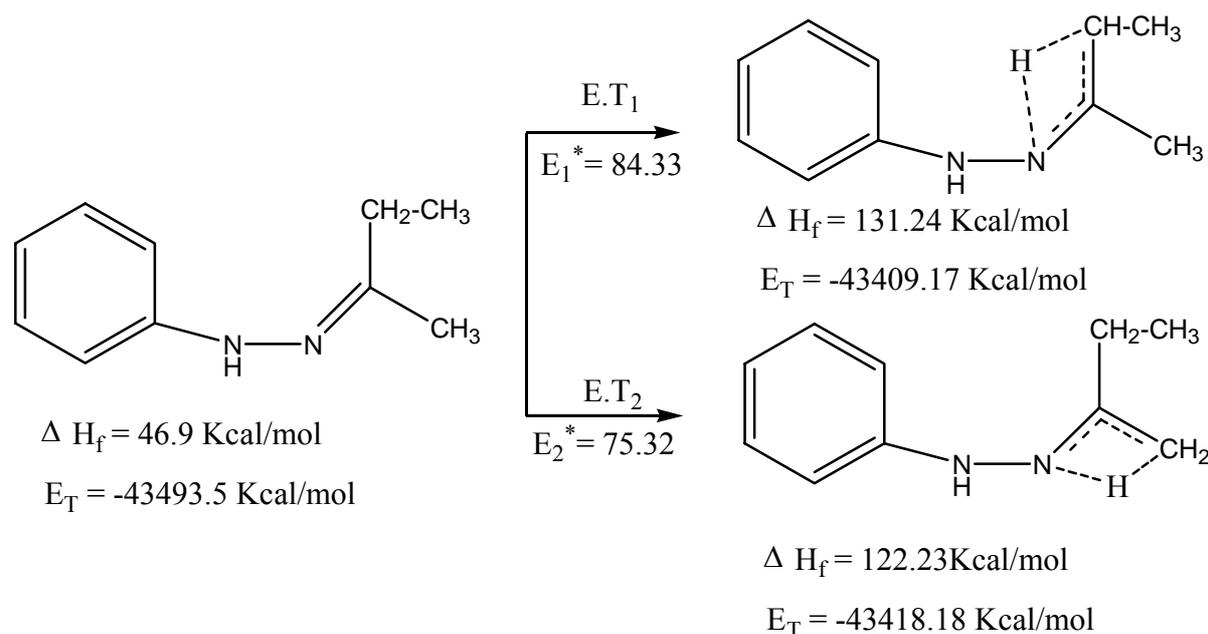
### III-4-3-2. Etude des états de transition

Nous nous sommes préoccupés par le calcul des états de transition E.T<sub>1</sub> et E.T<sub>2</sub> pour les deux processus de la tautomérisation directe.

Le calcul des fréquences vibrationnelles pour les deux processus montre qu'il existe une seule fréquence imaginaire de l'ordre de -1915.47 cm<sup>-1</sup> pour E.T<sub>1</sub> et -2007.40cm<sup>-1</sup>pour E.T<sub>2</sub>.

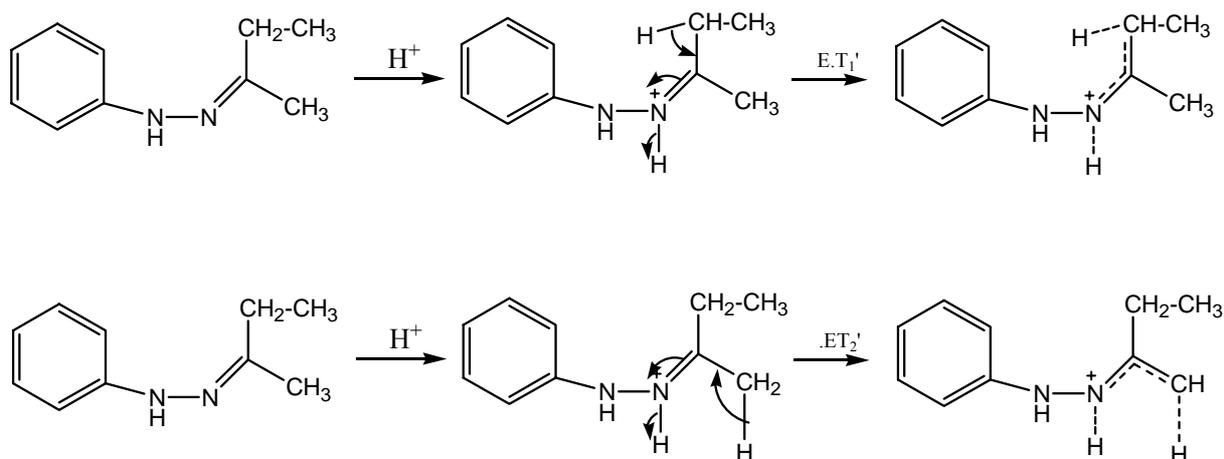
Ces fréquences imaginaires correspondent aux vibrations des deux centres impliqués dans la réaction (l'hydrogène et l'azote).

Le calcul des énergies d'activation E\* pour les deux processus a révélé que celui menant à l'ène-hydrazone cinétique est le plus favorable d'environ de 9 Kcal/mol.



**Figure III-20.** Les états de transition des deux processus de la tautomérisation de la phenylhydrazone (a)

### III-4-3-3. Tautomérisation en milieu acide



**Figure III-21.** Les deux processus de la tautomérisation en milieu acide

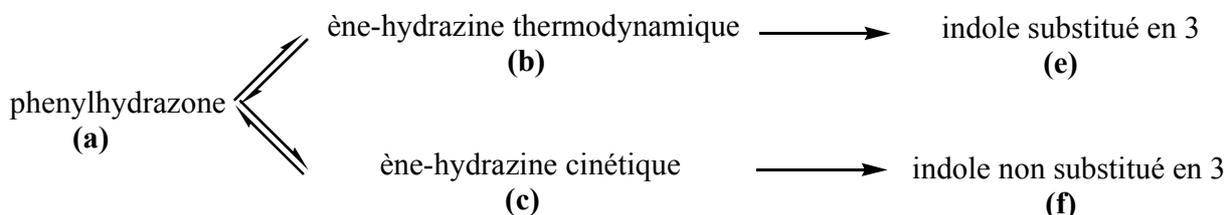
Le milieu acide favorise la tautomérisation.

En effet l'électronégativité de l'azote protoné augmente et donc son pouvoir attracteur (-M) augmente également, ce qui crée une charge (+) sur le carbone adjacent, renforçant ainsi l'acidité des protons.

#### Conclusion :

Les résultats de cette étude de la tautomérisation ainsi que la comparaison de la stabilité des ène-hydrazines cinétique et thermodynamique sont bien en accord avec les données expérimentales, et permettent d'expliquer en partie la régiosélectivité de la réaction en faveur de l'indole substitué en position 3, qui est plus stable que son isomère non substitué.

Si on récapitule l'ensemble des réactions :



Avec les composés classés par ordre décroissant de leur stabilité : **(a) > (b) > (c)** et **(e) > (f)**.

Comme les deux ène-hydrazines sont en équilibre avec **(a)**, qui est plus stable, et que l'ène-hydrazine **(b)** est consommée irréversiblement pour donner l'indole le plus stable **(e)**, l'équilibre est déplacé vers la formation de cette dernière.

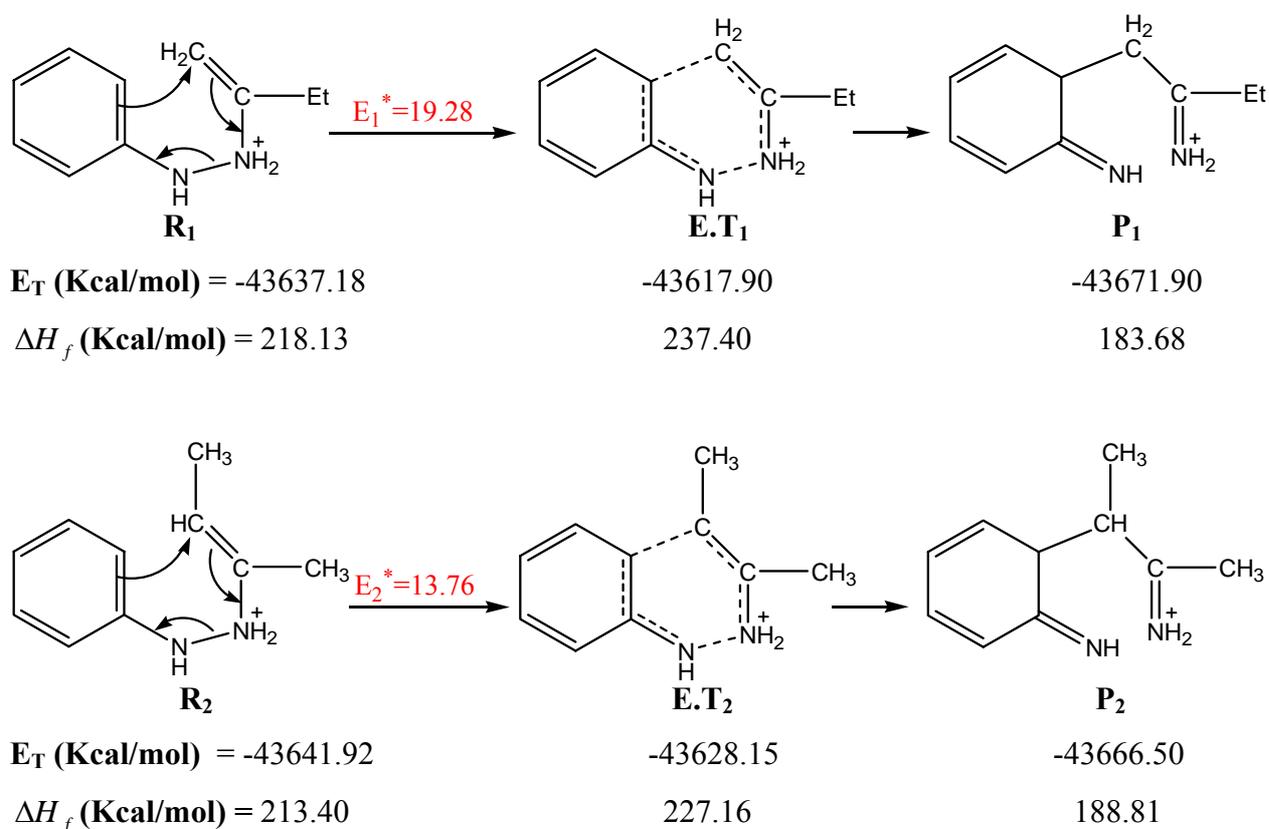
### III-4.4. Discussion du mécanisme de Robinson

L'étude de la tautomérisation ainsi que la comparaison de la stabilité des énehydrazines (cinétique et thermodynamique) ne donnent pas une explication suffisante concernant la régiosélectivité de la réaction de Fischer.

Ainsi, une étude des états de transition s'est révélé être indispensable pour comparer la facilité de formation des deux indoles.

Nous avons eu alors recours à l'étude de leur réarrangement sigmatropique, qui est l'étape clé du mécanisme de Robinson.

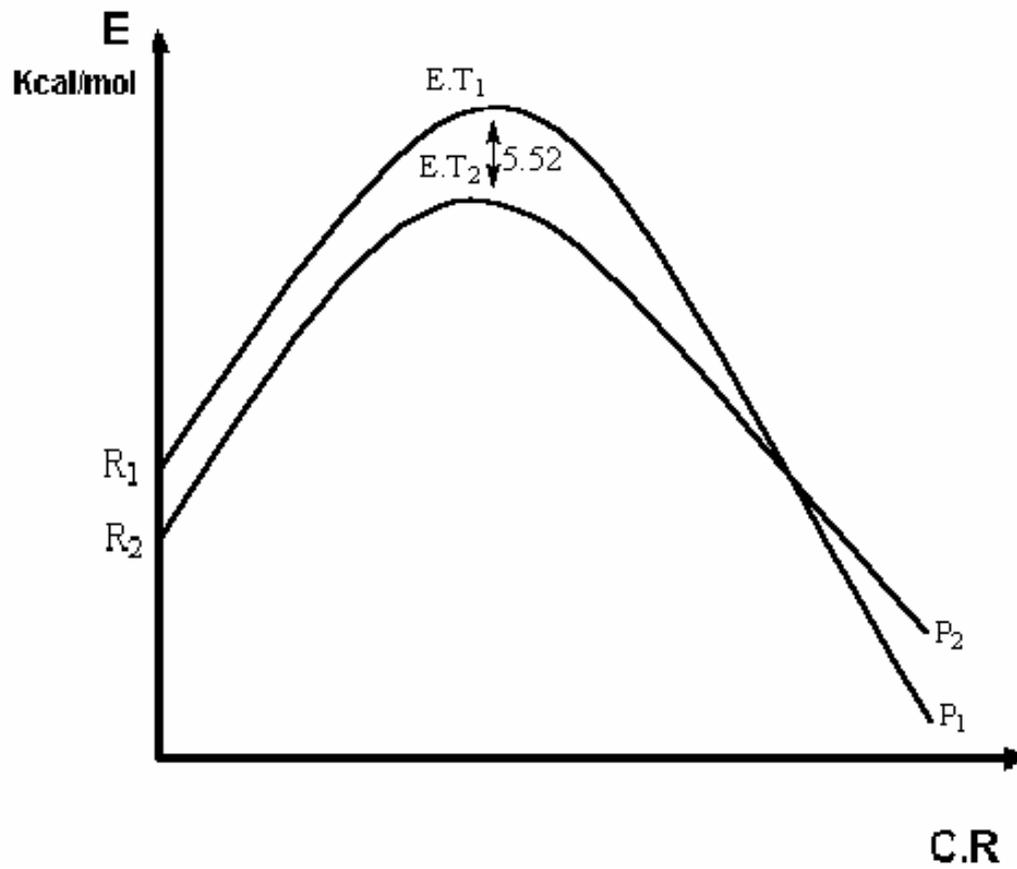
Cette étude a donné les résultats suivants :



**Figure III-22.** La réaction sigmatropique de l'ène-hydrazine cinétique et thermodynamique

Ces résultats sont en bon accord avec les données expérimentales étant donné que l'énergie d'activation pour le réarrangement sigmatropique de l'ène-hydrazine cinétique est plus grande de 5.52 K cal/mol.

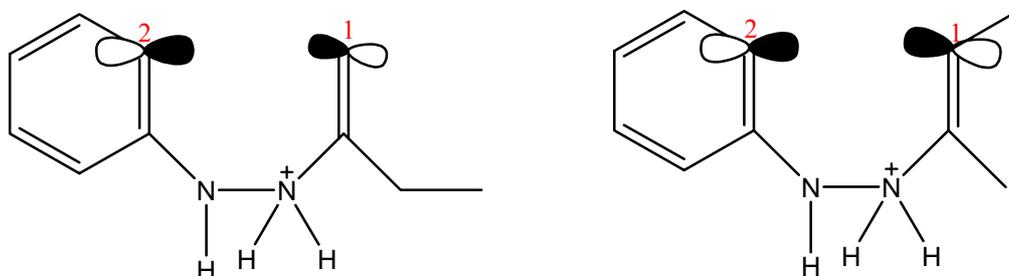
- Diagramme d'énergie



**Figure III-23.** Diagramme d'énergie du réarrangement sigmatropique de l'ène-hydrazine cinétique et thermodynamique

- **Etude orbitalaire**

Pour confirmer les résultats obtenus concernant la régiosélectivité pour ce mécanisme, nous avons étudié la forme et la distribution des orbitales frontières ( HOMO) des deux ène-hydrazines cinétique et thermodynamique.



Nous avons trouvé que ces orbitales de symétrie P sont assez diffuses et permettent une cyclisation intramoléculaire entre les atomes impliqués dans la liaison à savoir C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>.

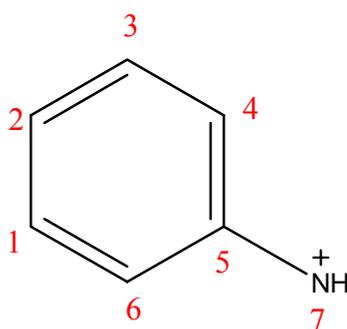
La réaction orientée par effet orbitalaire est plus importante dans le cas de l'ène-hydrazine thermodynamique, ceci est dû au faible coefficient du carbone C<sub>1</sub> qui participe dans la HOMO de l'ène-hydrazine cinétique.

### III-4-5. Discussion du mécanisme de Kereselidze

L'étape clé de ce mécanisme fait intervenir le fragment phénylamine<sup>(+)</sup>.

En vu des résultats du calcul des charges nettes sur les différents atomes indiqués dans le tableau III-15, on ne peut pas éloigner la possibilité d'une réaction en position para qui porte une plus grande charge.

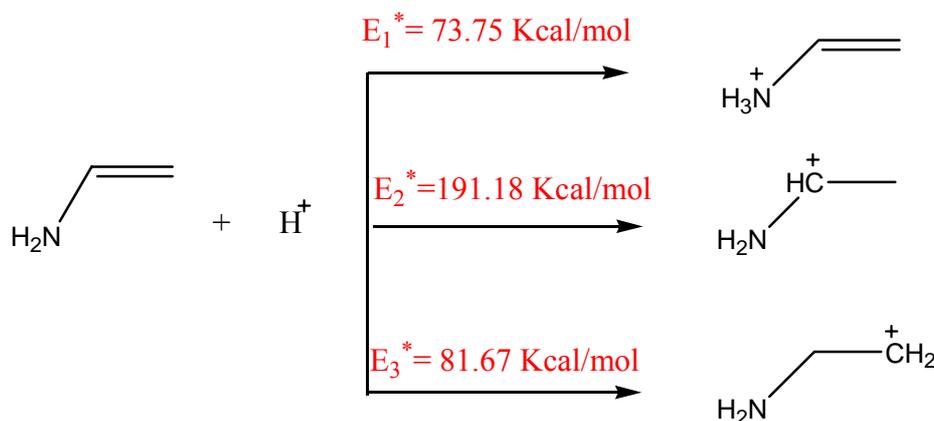
Mais la littérature ne rapporte pas l'obtention de produits secondaires issus de la substitution en para.



Atome	AM1	PM3	MNDO
C <sub>1</sub>	-0.193	- 0.168	- 0.135
C <sub>2</sub>	0.161	0.219	0.262
C <sub>3</sub>	-0.220	-0.198	-0.169
C <sub>4</sub>	0.110	0.171	0.211
C <sub>5</sub>	-0.083	-0.202	-0.065
C <sub>6</sub>	0.013	0.080	0.112
C <sub>7</sub>	0.012	0.262	0.006

Tableau III-14. Charges nettes de la phénylamine<sup>+</sup>

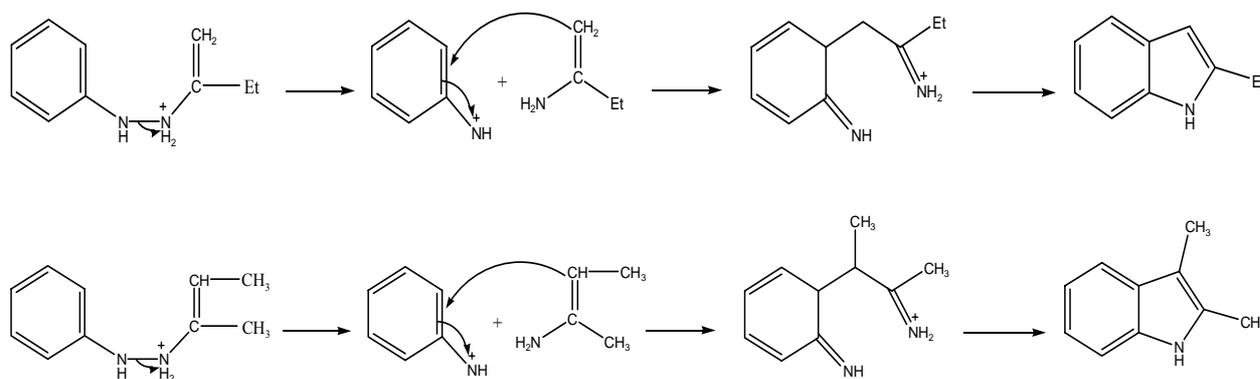
- D'autres réactions secondaires issues du deuxième fragment sont envisageables, ce dernier peut être protoné sur les différents atomes et conduit ainsi à des processus concurrents. Pour déterminer lequel des processus est le plus rapide, nous avons calculé les énergies d'activation correspondantes, et reportons les résultats dans la figure (III-24) :



**Figure III-24.** La protonation de la vinylamine

On peut déduire que ces réactions ne sont pas des réactions compétitives avec la réaction principale ( $E^* = 39.68$  Kcal/mol), car leurs énergies d'activation sont plus élevées.

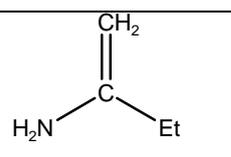
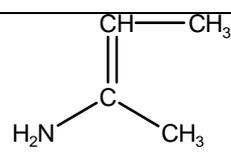
- **Problème de régiosélectivité :**



**Figure III-25.** La formation de l'indole substitué et non substitué en 3 selon le mécanisme de Kereselidze

- **Comparaison de la stabilité des deux fragments**

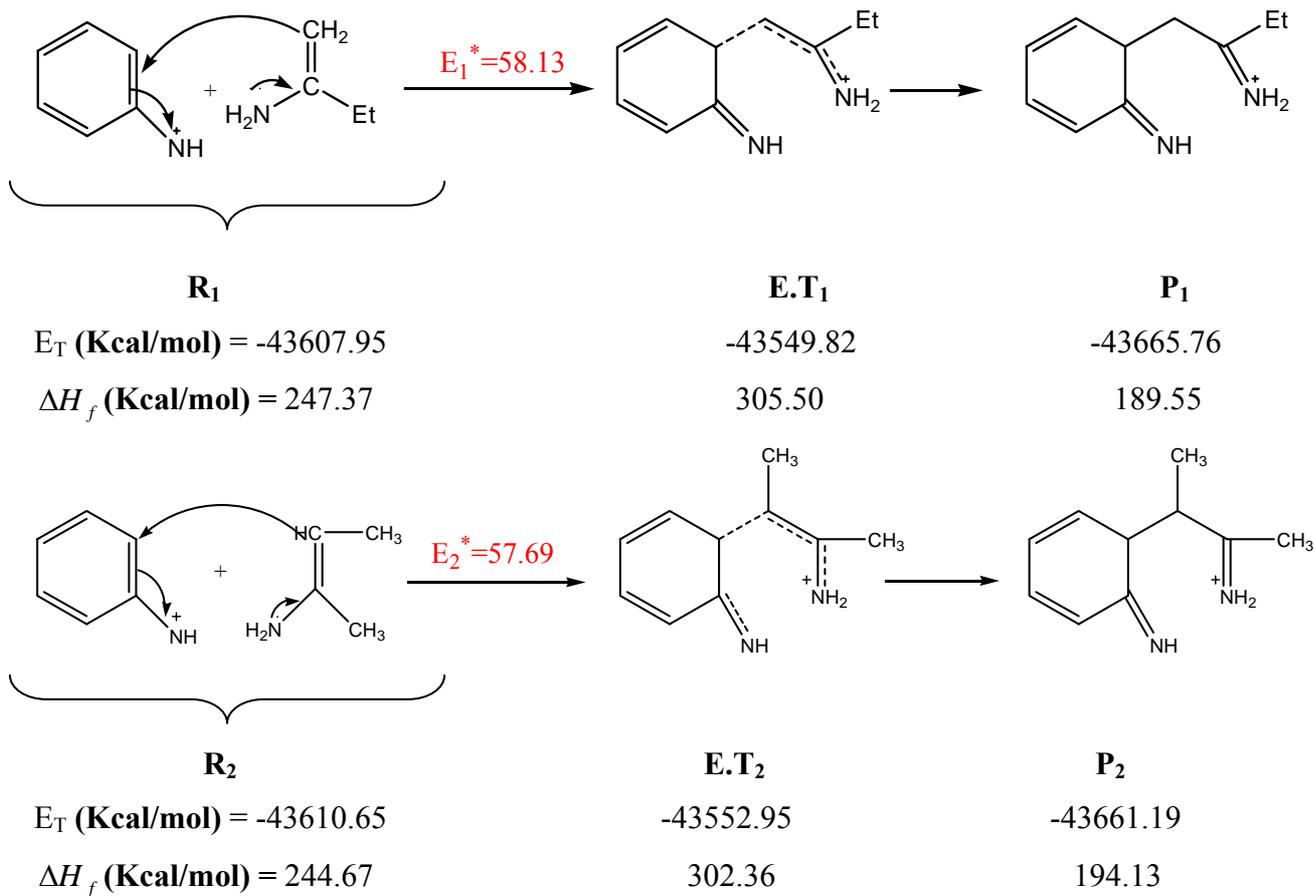
Un calcul d'optimisation de géométrie des fragments résultants dans les deux cas donne les résultats suivants :

Fragment	Méthode de calcul			
	AM1	PM3	MNDO	
	$E_T$	-19442.32	-17874.41	-19521.79
	$\Delta H_f$	0.67	-0.60	1.63
	$E_T$	-19445.02	-17878.20	-19525.95
	$\Delta H_f$	-2.03	-4.4	-2.53

**Tableau III-15.** Energie totale et chaleur de formation des fragments résultants du mécanisme de Kerezeldze

Le fragment le plus substitué est le plus stable.

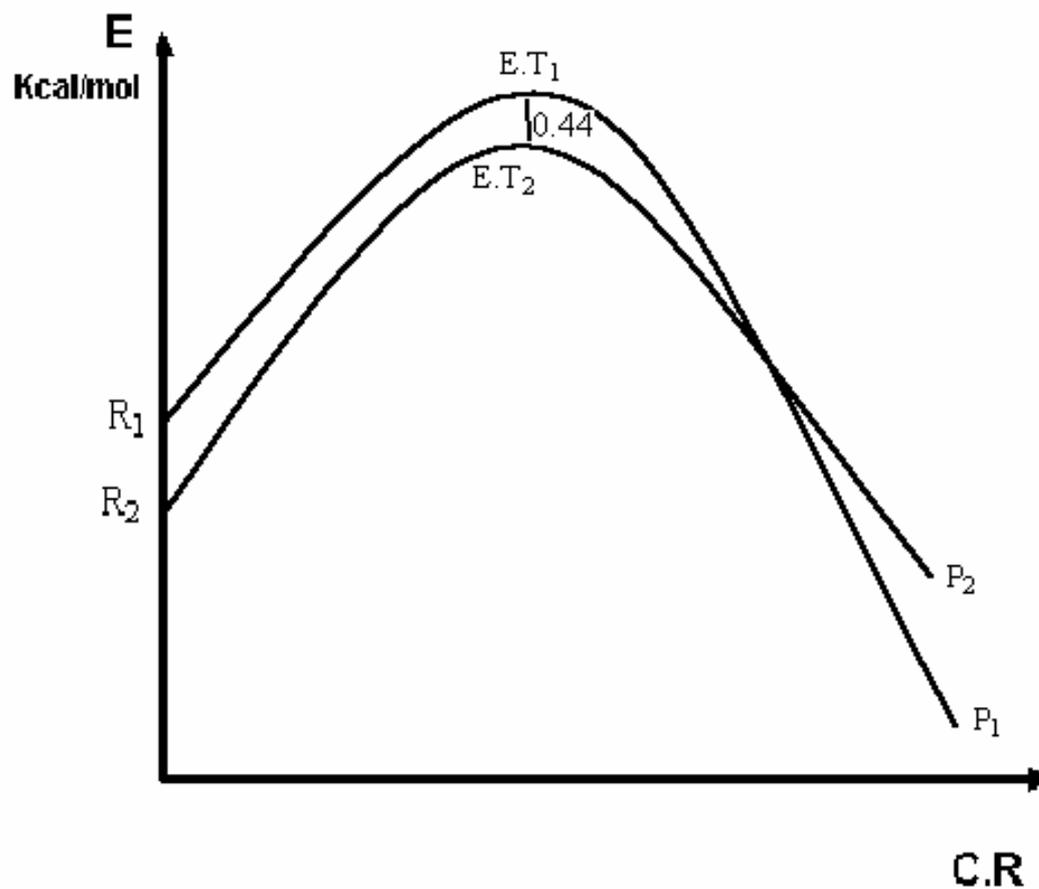
• **Etats de transition**



**Figure III-26.** Etats de transition des deux étapes clés du mécanisme de Kereselidze

L'écart entre les deux valeurs d'énergie d'activation est infiniment petit (0.44 Kcal/mol), cette étape est indifférente au degré de substitution du deuxième fragment, ce qui ne corrèle pas avec la régiosélectivité de la réaction en faveur de l'indole substitué en position 3.

- Diagramme d'énergie

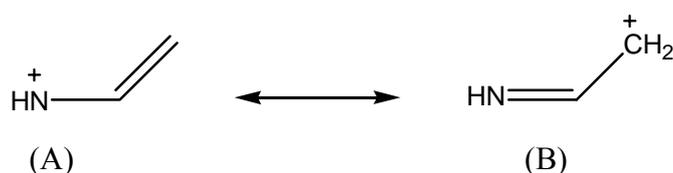


**Figure III-27.** Diagramme d'énergie des deux étapes clés du mécanisme de Kereselidze

### III-4-6. Discussion du mécanisme proposé

Dans le mécanisme proposé, la troisième étape qui consiste à la fragmentation de l'ènehydrazine fournit l'aniline stable, et le fragment  $C_2H_4N^+$  d'énergie élevée donc très réactif qui peut se trouver sous deux formes limites.

- Etude de l'équilibre



**Figure III-28.** Formes mésomères de l'ion moléculaire  $C_2H_4N^+$

Vu la petite taille de l'ion moléculaire, nous avons procédé au calcul des énergies totales de ses deux formes limites en utilisant la méthode ab-initio à différents niveaux (3-21G, 6-31G et 6-31G\*).

Les résultats sont rassemblés dans le tableau (III-5)

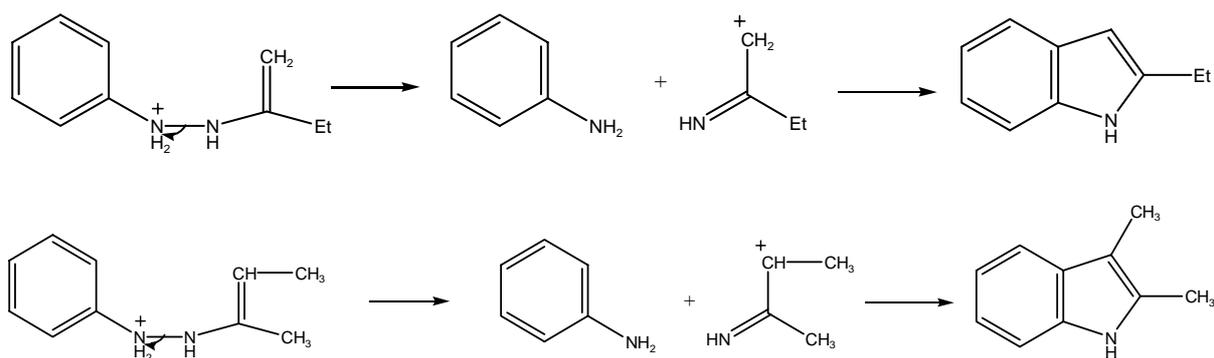
Niveau de calcul	Energie totale (Kcal/mol)	
	Conformère (A)	Conformère (B)
3-21G	-82445.59	-82454.23
6-31G	-82877.41	-82891.06
6-31G*	-82923.51	-82936.62

**Tableau III-16.** L'énergie totale des deux conformères (A) et (B) en Kcal/mol

Les résultats de calcul montre que (B) est plus stable que (A).

De ce fait on peut conclure qu'en première approche, la forme mésomère la plus stable correspond à une charge positive positionnée sur le carbone (moins électro-négatif que l'azote).

- **Problème de régiosélectivité**



**Figure III-29.** La formation de l'indole substitué et non substitué en 3 selon le mécanisme proposé

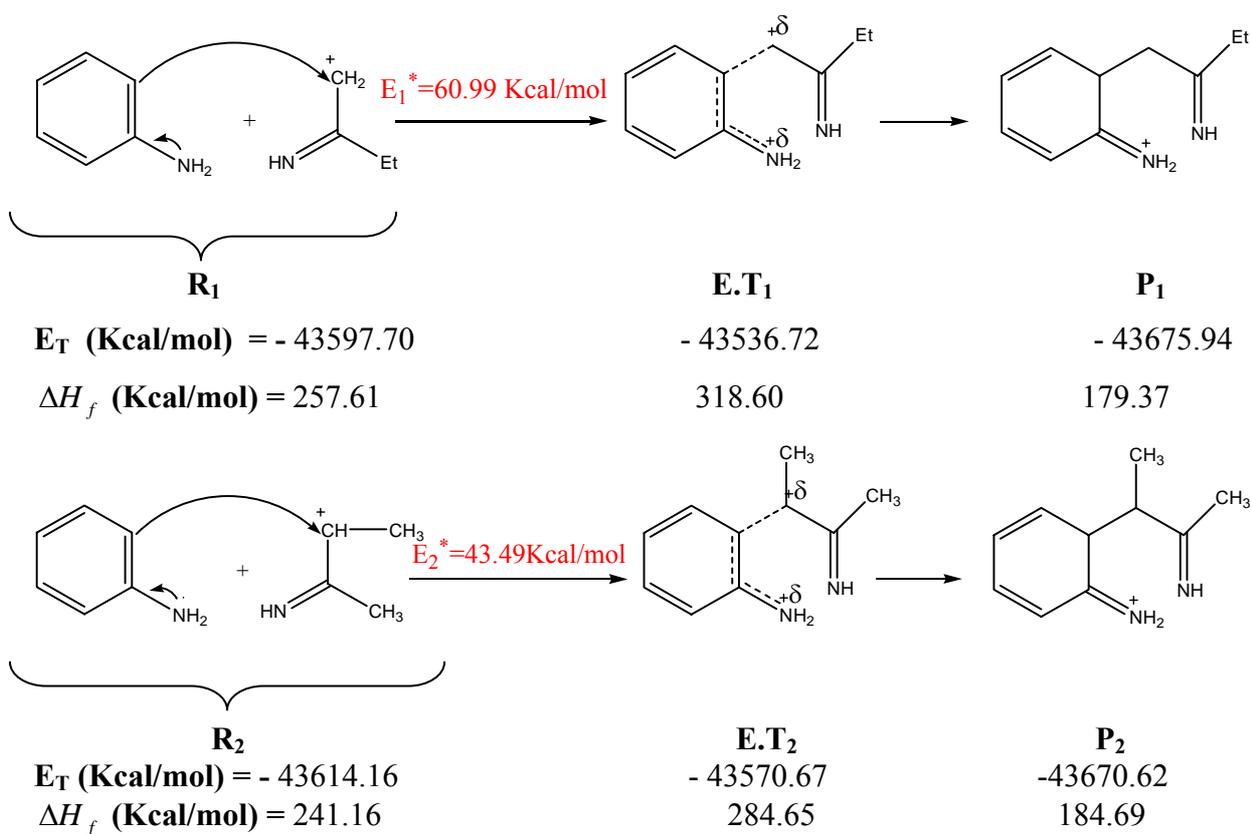
- **Comparaison de la stabilité des deux carbocations**

L'étude de la stabilité des deux carbocations résultants indique que Le carbocation le plus stable est le plus substitué à cause de l'effet donneur du groupement méthyle.

Carbocation	Méthode de calcul			
	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>MNDO</b>	
	$E_T$	-18891.78	-17285.94	-18961.18
	$\Delta H_f$	236.30	234.29	235.58
	<b>AM1</b>	<b>PM3</b>	<b>MNDO</b>	
	$E_T$	-18908.24	-17303.15	-18973.04
	$\Delta H_f$	219.85	217.069	223.71

**Tableau III-17.** Energie totale et chaleur de formation des carbocations résultants du mécanisme proposé

• **Etats de transition**



**Figure III-30.** Etats de transition des deux étapes clés du mécanisme proposé

Ce résultat, qui montre une différence de 17.5 Kcal/mol entre les énergies d'activation en faveur de l'indole substitué, corrèle bien avec l'expérience et justifie ainsi la régiosélectivité de la réaction

- Diagramme d'énergie

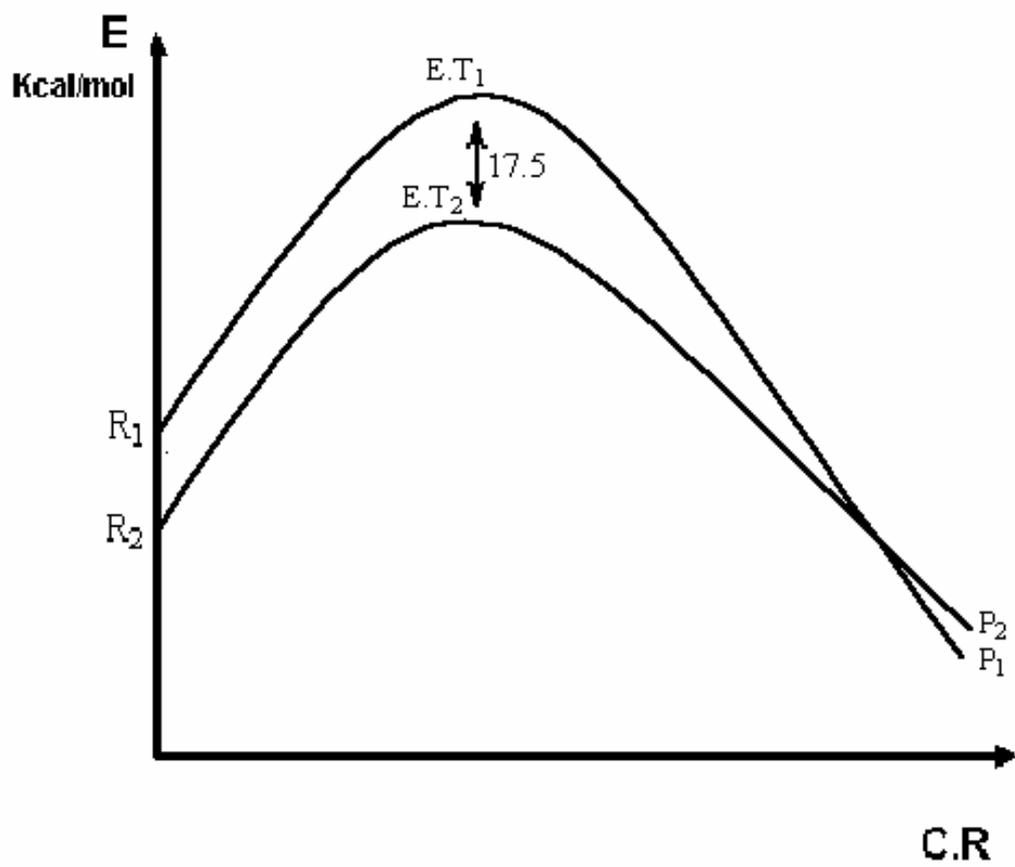


Figure III-31. Diagramme d'énergie des deux étapes clés du mécanisme proposé

## **Conclusion :**

Cette étude théorique comparative des trois mécanismes et consiste en :

- 1- La comparaison des énergies des différents intermédiaires.
- 2- L'étude de l'étape clé de chaque mécanisme et vérification de sa corrélation avec les données expérimentales.

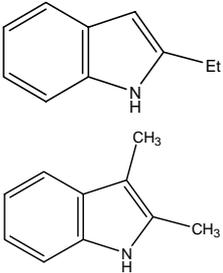
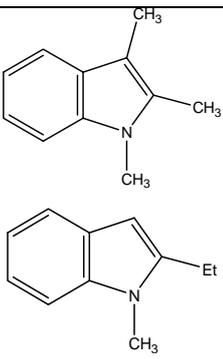
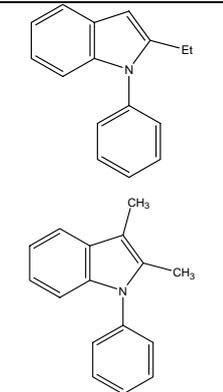
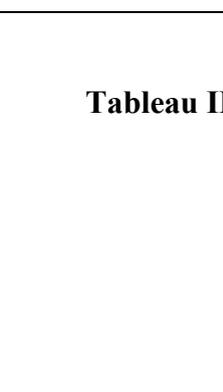
nous permet de conclure que le mécanisme de Robinson, avec le moindre coût énergétique, un seul intermédiaire plus stable que l'indole et une bonne justification de la régiosélectivité de la réaction, est le mécanisme le plus favorable.

Le mécanisme proposé, avec un profil énergétique élevé, la présence de deux intermédiaires plus stables que l'indole, mais une bonne rationalisation de la régiosélectivité de la réaction, n'est pas rejetable.

Et finalement, le mécanisme de Kereselidze, avec un profil énergétique intermédiaire et la mise en jeu d'un seul intermédiaire plus stable que l'indole, mais ne corrélant pas avec les données expérimentales concernant la régiosélectivité, est le moins probable.

### III-4-7. L'effet de la substitution sur la régiosélectivité de la réaction de Fischer

La nature de la phenylhydrazine, comme c'est déjà mentionné dans les travaux de Zhao et Hughes [27], joue un rôle important dans l'orientation de la réaction de Fischer. L'étude théorique entreprise concernant l'optimisation de la géométrie des différents indoles (N-substitués) par la méthode AM1 corrélient bien avec les résultats de l'auteur, en effet la présence d'un grand N-substituant stabilise l'indole non substitué en 3.

Indole	Energie totale (Kcal/mol)	$\Delta H_f$ (Kcal/mol)
	-37774.62	40.34
	-41357.53	44
	-41355.93	45.87
	-56736.35	80.40
	-56722.03	94.72

**Tableau III-18.** Effet des N-substituants sur la stabilité des indoles

## CONCLUSION

Rappelons que le mécanisme d'une réaction est constitué de l'ensemble des réactions élémentaires qui rendent compte convenablement du déroulement d'une réaction.

En particulier, un mécanisme doit traduire correctement la stoechiométrie de la réaction, tenir compte des éventuels intermédiaires de réaction qui auraient pu être mis en évidence et être compatible avec la loi de vitesse déterminée expérimentalement.

Il est très important de comprendre qu'un mécanisme n'est qu'une hypothèse qui doit tenir compte de l'ensemble des observations expérimentales disponibles. En tant qu'hypothèse, un mécanisme est toujours susceptible d'être remis en cause et modifié en fonction d'observations nouvelles ou plus précises qui pourraient être faites.

La littérature chimique abonde d'exemples de réactions dont le mécanisme, considéré comme bien établi pendant de nombreuses années, a dû être révisé en fonction d'observations plus précises permises par l'évolution des techniques des méthodes d'analyses.

Le calcul d'optimisation de la géométrie des intermédiaires des trois mécanismes de la réaction de Fischer nous a permis de constater que le mécanisme de Robinson exige le plus bas chemin énergétique, il montre qu'il existe des intermédiaires plus stables que l'indole lui-même, ce qui explique probablement, l'échec de cette méthode pour la synthèse de ce composé.

Le calcul de l'état de transition de la protonation initiale, ainsi que les produits résultant de la coupure de la liaison N-N qui ont été détectés expérimentalement nous ont inspiré de proposer le troisième mécanisme pour la réaction de Fischer.

L'étude cinétique d'une réaction chimique apporte des éléments essentiels pour l'établissement des mécanismes réactionnels, pour cela nous avons étudié également les états de transition des étapes clés des trois mécanismes.

Les résultats de ces calculs cinétiques ainsi que l'étude de la régiosélectivité montre que le mécanisme de Robinson qui concorde avec les données expérimentales est le plus probable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

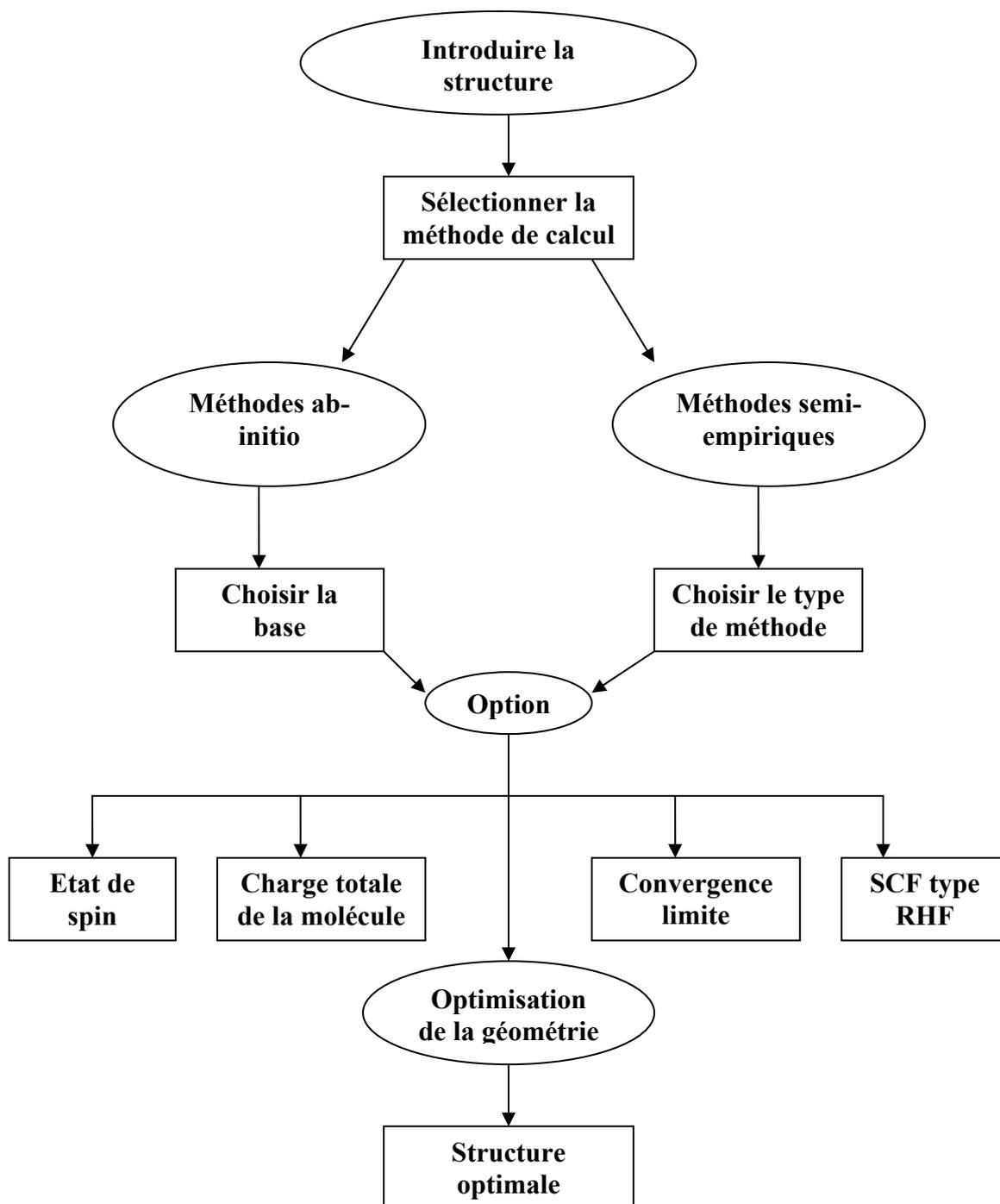
- [1]. Computational Chemistry Manual, Hypercub, Inc. Publication, (1996)
- [2]. D.A.Mcquarrie, J.D. Simon, *Chimie physique Approche moléculaire*, Dunod, France, 293-311, (2000).
- [3]. A. Scemama, *Thèse de doctorat*, Université Pierre et Marie Curie, France, (2004).
- [4]. A.Hinchcliff, *Modeling Molecular Structure*, Wiley & Sons, Chiclester, p.57, (1996).
- [5]. M. Patrick Chaquin, *Thèse de doctorat*, Université Paris 6, France, (2004).
- [6]. J.A. Pople, J.S. Binkley, *J.Quant. Chem. Sump*, 10, 1, (1976)
- [7]. B. Vidal, *Chimie quantique de l'atome à la théorie de Hückel*, Masson Paris Milan Barcelon Bonn, p.104, (1993).
- [8]. M. Condat, O.Kahn, J.Livage, *Chimie théorique concepts et problèmes*, Herman, Paris, p.269, (1972).
- [9]. V.Minkine, B. Simkine, R. Miniaev, *Théorie de la structure moléculaire couches électroniques*, Mir, Moscou, p.58, (1982).
- [10]. P.R. Taylor, *Lecture Notes in Quantum Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, p.125. (1994).
- [11]. B.H.Brandsen, C.J. Joachain, *Physics of atoms and molecules*, Longman Group Limited, England, 338-339, (1983).
- [12]. J. L. Rivail, *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Inter Edition / CNRS, Paris, 316-389, (1989).
- [13]. a. J.R. Lalane, *Structure électronique et liaison chimique*, Masson, Paris, P.198, (1992).  
b. D.Hdzi, *Journal of molecular structure*, 394, Elseiver Science Publishers, B.V.Amsterdam, (1983).
- [14]. A. Szabo, N.S.Ostlund, *Modern Quantum Chemistry Introduction to advanced electronic structure theory*, McGraw-Hill, New York, 180-189, (1989).
- [15]. W. J. Hehre, R.Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys*, vol. 54, 2657, (1972).
- [16]. K. Fukui, *Acc. Chem. Res*,14,363,(1981).
- [17]. L.Hui, H. Jan. Jensen, *Theoretical Chemistry Accounts*, 1-2, (2002).
- [18]. P.W. Atkins, *Chimie physique*, De Boeck Université S.a., Paris, 831-832, (2000).
- [19]. S. Bouchonnet, *Thèse de doctorat de l'Univ ParisXI, Centre D'Orsay*, p.42, (1993).

- [20]. N.T. Anh, *Orbitales Frontières*, Inter Editions / CNRS Editions, Paris, 2-198, (1995).
- [21]. N.L. Allinger, *Chimie Organique*, McGraw-Hill, Vol.3, p.760, (1983).
- [22]. H. Ishii, *Accts.Chem. Res*, Vol.14, 233-247, (1981).
- [23]. J. Mann, R.S. Davidson, J.B. Hobbs, D.V. Banthorpe et J.B. Harborne, *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance*, Longman Group UK Limited, England, p.420, (1994).
- [24]. P. Nivière, *Cours de chimie organique fonctions & mécanismes réactionnels*, Eyrolles, France, p.441, (1994).
- [25]. R.O.C. Norman, J.M. Coxon, *Principles of Organic Synthesis*, Blackie Academic & Professional, London, 689-690, (1993).
- [26]. K. Freter, V. Fuchs. T.Phil Pitner, *J.Org. Chem*, Vol 48, 4593-4597, (1983).
- [27]. D.Zhao, D.L.Hughes,D.R.Bender, A.M. DeMarco, et P.J.Reider, *J Org. Chem*, Vol.56, 3001-3006, (1991).
- [28]. B.Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, Wiley : New York, 241-250, (1982).
- [29]. F.A. Trofimov, V.I. Garnova, A.N.Grinev, N.G.Tsyshkova, *Chem.Heterocycl. Compd*, 15,63, (1979).
- [30]. H. Illy, L. Funderburk, *J.Org. Chem*, Vol.33, 4283-4285, (1968).
- [31]. M.H. Palmer, P.S. McIntyre, *J.Chem.Soc.B*, 446-449, (1969).
- [32]. P.E. Eaton, G.R. Carlson, J.T.Lee, *J.Org.Chem*, Vol.38, 4071-4073, (1973).
- [33]. K.Yamamoto, H. Watanabe, *Chem.Lett*, 1225-1228, (1982).
- [34]. J. Bonjoch, N.Gasamitjana, J. Gracia, M.C. Ubeda, *J. Tetrahedron Lett*, Vol.31, 2449-2452, (1990).
- [35]. G.W.B. Reed, P.T.W. Cheng, S. Mclean, *Can. J.Chem*, Vol.60, 419-424, (1982).
- [36]. J. Bergman, B.Pelcman, *J.Org.Chem*, Vol.54, 824-828, (1989).
- [37]. F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Chimie Organique Avancée*, Deboeck Université, Paris, p.179, (1996).
- [38]. V.M.R.Garcia, T.D. Grawford, *J.Chem.Phys*, Vol 120, 10647-10652, (2003).
- [39]. J.A. Kereselidze, *Izv.Akad.Nauk.Ser.Khim*, Vol.5, 961-962, (1994).
- [40]. F.L. Ansari, R. Qureshi, M.L. Qureshi, *Electrocyclic Reactions*, Wiley-VCH, (1999).
- [41]. a. H.E. Zimmermann, *Acc.Chem.Res*, 4, 272, (1971).  
b. M.J.S. Dewar, *Angew. Chem*, 83, 859, (1971).  
c. M.J.S. Dewar, *Angew. Chem. Int.Ed.Engl*, 10, 761, (1971).
- [42]. P. Chaquin, *Manuel De Chimie Théorique Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*, Ellipses Edition Marketing S.A., Paris, (2000).

## **ANNEXE**

### **Exemple d'application**

Dans la réalisation des calculs des différentes molécules, la procédure a été effectuée selon le schéma suivant :



**Calcul d'état de transition de l'étape de la protonation :**

Convergence limit = 0.0000010 Iteration limit = 50

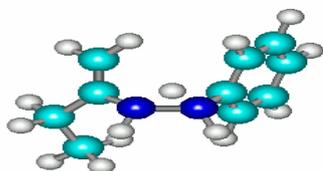
Accelerate convergence = YES

RHF Calculation:

Singlet state calculation

Number of electrons = 52

Number of Double Occupied Levels = 26  
Charge on the System = 1  
Total Orbitals = 51



Starting MNDO calculation with 51 orbitals

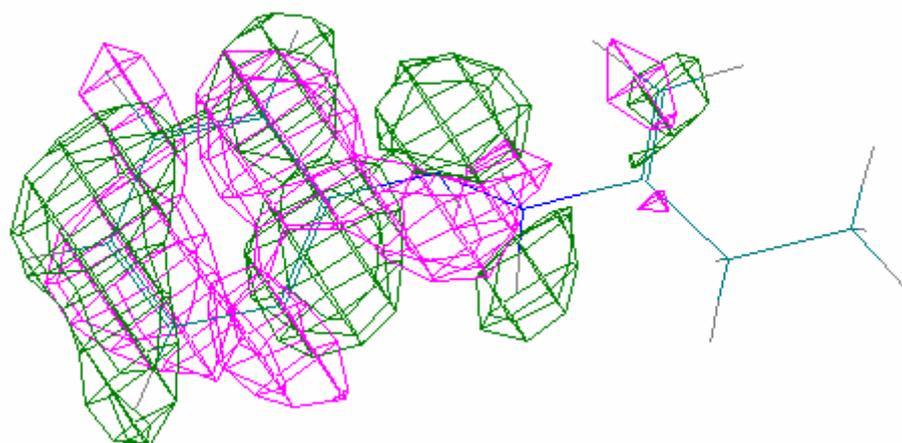
The Linear Synchronous Transit algorithm is used for transition state search with Cartesian coordinates.

Computing the initial Hessian: done 0%.  
Computing the initial Hessian: done 10%.  
Computing the initial Hessian: done 20%.  
Computing the initial Hessian: done 30%.  
Computing the initial Hessian: done 40%.  
Computing the initial Hessian: done 50%.  
Computing the initial Hessian: done 60%.  
Computing the initial Hessian: done 70%.  
Computing the initial Hessian: done 80%.  
Computing the initial Hessian: done 90%.  
Computing the initial Hessian: done 100%.  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=1 Diff=0.00046]  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=2 Diff=0.00011]  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=3 Diff=0.00003]  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=4 Diff=0.00002]  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=5 Diff=0.00000]  
E=-1899.3207 Grad=0.098 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=NO(1 cycles 1 points)  
[Iter=6 Diff=0.00000]  
E=-1899.3209 Grad=0.008 NumOfNegEigenvalues=1 Conv=YES(1 cycles 2 points)  
[Iter=1 Diff=0.00000]

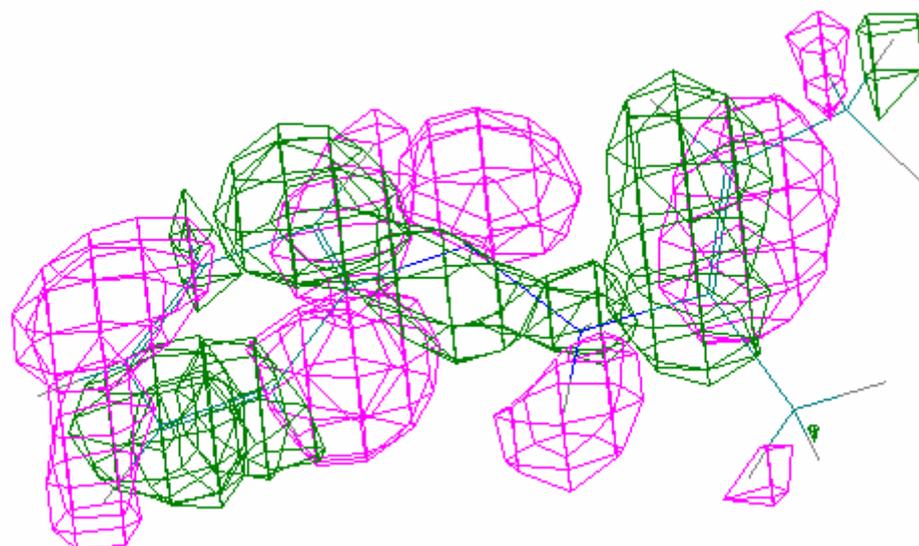
#### ENERGIES AND GRADIENT

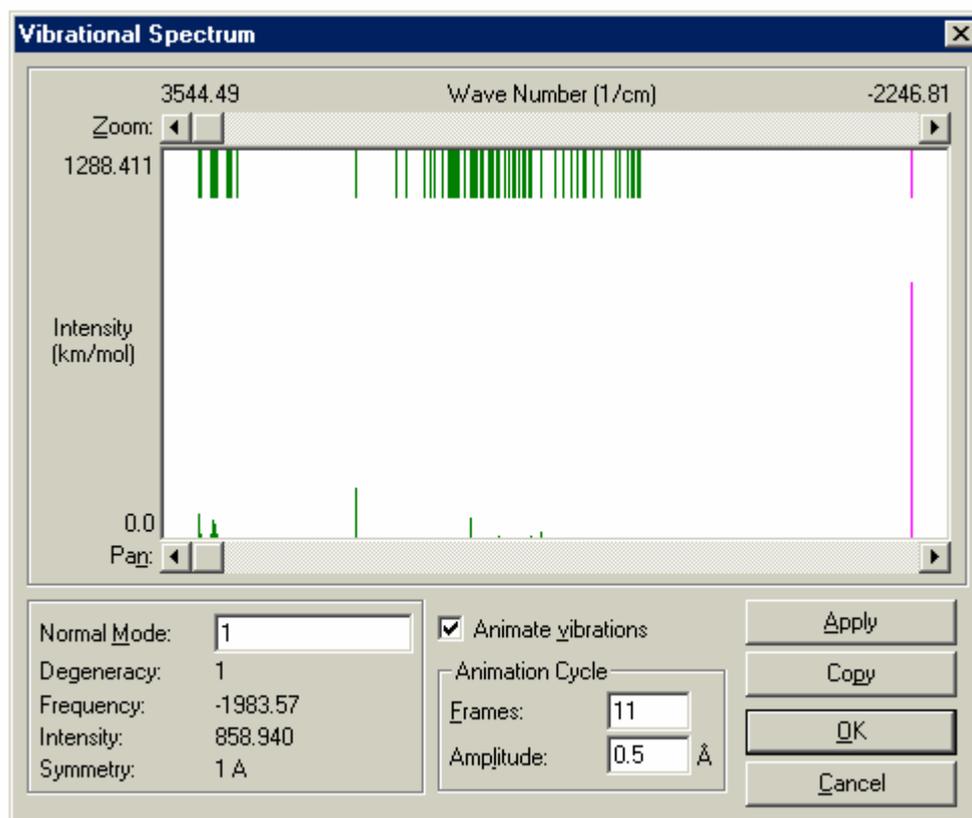
Total Energy	=	-36493.2654209 (kcal/mol)
Total Energy	=	-58.154559099 (a.u.)
Binding Energy	=	-1899.3209549 (kcal/mol)
Electronic Energy	=	-176863.6564290 (kcal/mol)
Core-Core Interaction	=	140370.3910081 (kcal/mol)
Heat of Formation	=	266.9210451 (kcal/mol)

**La HOMO de l'ène-hydrazine cinétique protonée estimée au niveau 3-21G par  
Hyper-Chem :**



**La HOMO de l'ène-hydrazine thermodynamique protonée estimée au niveau 3-21G par Hyper-Chem**





***Résumé :***

L'indole est un benzopyrrole résultant de la fusion d'un cycle benzénique sur les carbones ( $\alpha$ ) et ( $\beta$ ) du pyrrole. C'est une substance parente d'un grand nombre de composés naturels, dont certains jouent un rôle biochimique considérable.

L'étude théorique de la réaction de Fischer, qui est une voie générale de synthèse de l'indole, a été réalisée au moyen des calculs ab-initio et semi-empiriques. Trois mécanismes ont été proposés pour cette réaction.

Les énergies et chaleurs de formation obtenues, reposent essentiellement sur des calculs d'optimisation des géométries, résultant d'abord d'une recherche multi-conformationnelle préalable sur les différents supposés intermédiaires réactionnels dans les trois mécanismes. Le calcul des états de transition permet de clarifier la régiosélectivité de la réaction de Fischer.

L'étude théorique comparative faite sur les mécanismes proposés, montre que seul le mécanisme de Robinson est le plus favorable

