

## Étude par dynamique moléculaire de la réaction d'ouverture des acides glycidiques par l'ammoniaque. Rôle de la protonation et de la solvatation

Yves Petit\*, Pierre Hutin

Laboratoire de synthèse organique, biotransformations et produits naturels,  
URA 1381 associée au CNRS,  
École nationale supérieure de chimie de Paris, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie,  
75231 Paris cedex 05, France

(Reçu le 14 juin 1996; accepté le 30 septembre 1996)

**Summary — Molecular dynamics of the opening reaction of glycidic acids by ammonia. Influence of protonation and solvation.** The regioselectivity of the opening reaction of glycidic acids by ammonia is justified from semi-empirical orbital calculations associated with molecular dynamics. The reaction takes place only after protonation of the epoxide oxygen atom and solvation by water and ammonia is crucial. Steric and coulombic interactions between the carboxylate and the reactive ammonia have a major influence on the rationalization of the experimental results.

glycidic acid / regiosélectivité / solvation / AMPAC.AM1

**Résumé —** La régiosélectivité de la réaction d'ouverture des acides glycidiques par l'ammoniac est justifiée par des calculs quantiques semi-empiriques associés à de la dynamique moléculaire. La réaction n'a lieu qu'après protonation de l'oxygène de l'époxyde, et une solvatation par des molécules d'eau et d'ammoniac est cruciale. L'encombrement stérique et les interactions de charge entre le carboxylate et l'ammoniac réactif jouent un rôle essentiel dans la rationalisation des résultats expérimentaux.

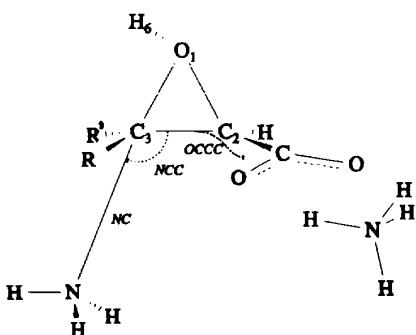
acide glycidique / régiosélectivité / solvatation / AMPAC.AM1

### Introduction

Dans une précédente étude expérimentale et théorique nous avons montré [1] que généralement l'ammoniaque ouvrait les acides glycidiques en position  $\beta$  par rapport au groupement carboxylate (ouverture en C3), sauf dans le cas des composés substitués en *trans* qui s'ouvrent en  $\alpha$  (ouverture en C2) (fig 1 et 2, tableau I). Cette régiosélectivité avait été justifiée en considérant dans le cas des composés substitués en *cis*, le rôle de la conformation dite « décalée » du groupement carboxylate (fig 2). Or il serait particulièrement intéressant de comprendre le mécanisme de l'ouverture des dérivés glycidiques en  $\alpha$  du carboxylate car cette ouverture peut conduire avec l'ammoniac à des acides  $\alpha$ -aminés

**Tableau I.** Régiosélectivité de l'ouverture des glycidates d'ammonium par l'ammoniac.

|   |   |
|---|---|
| 1 | Glycidate non substitué : ouverture en C3 à 91 %        |
| 2 | 3-Méthylglycidate <i>cis</i> : ouverture en C3 à 86 %   |
| 3 | 3-Méthylglycidate <i>trans</i> : ouverture en C2 à 74 % |
| 4 | 3,3-Diméthylglycidate : ouverture en C3 à 89 %          |



**Fig. 1.** Attaque en C3 d'un glycidate d'ammonium par l'ammoniac : conformation « plane » du carboxylate. 1 : glycidate non substitué : R = R' = H; 2 : 3-méthylglycidate *cis* : R' = H, R = Me; 3 : 3-méthylglycidate *trans* : R' = Me, R = H; 4 : 3,3-diméthylglycidate, R = R' = Me.

énanteriométriquement purs dont l'intérêt biologique est considérable [2].

Le but de ce travail est de vérifier par des calculs quantiques si cette conformation dite « décalée » du carboxylate joue effectivement un rôle majeur dans

\* Correspondance et tirés à part

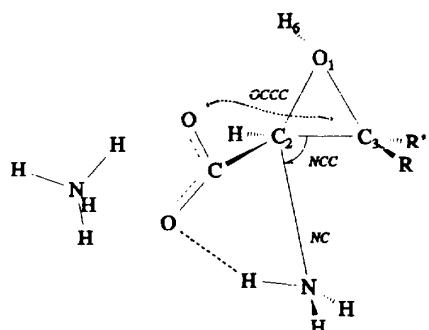


Fig. 2. Attaque en C2 d'un glycidate d'ammonium par l'ammoniac : conformation « décalée » du carboxylate.

la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes glycidiqes et en plus de tenter de justifier quantitativement cette dernière par une approche théorique de la réaction. Les époxydes choisis sont ceux utilisés lors de l'étude expérimentale : le glycidate non substitué **1**, le 3-méthylglycidate *cis* **2**, le 3-méthylglycidate *trans* **3** et le 3,3-diméthylglycidate **4** sous forme de sels d'ammonium puisque les réactions ont été effectuées sur les acides dissous dans une solution aqueuse d'ammoniac.

Il avait déjà été montré [3] à l'aide de la méthode semi-empirique MINDO que l'énergie d'activation de la réaction d'ouverture de l'oxirane par l'ammoniac dépendait largement de l'activation par un des électrophiles du milieu, et que l'ion  $\text{NH}_4^+$  devait jouer le rôle principal.

Dans une première série d'essais nous avons donc cherché à retrouver ces résultats, mais désirant modéliser la réaction avec des systèmes moléculaires aussi proches que possible des conditions expérimentales, d'autres activations électrophiles ont été envisagées en solvatant les substrats par des molécules d'eau et (ou) d'ammoniac, protonées ou non. Les calculs ont été réalisés à l'aide de la méthode semi-empirique AM1 [4] déjà appliquée avec succès à l'étude de réactions de type E<sub>2</sub> et S<sub>N</sub>2, notamment de l'ammoniac, sur des substrats protonés [5].

### Méthode et exploration

#### Principe de la méthode

Par la procédure classique de rapprochement des atomes participant à la réaction, seule la déprotonation par

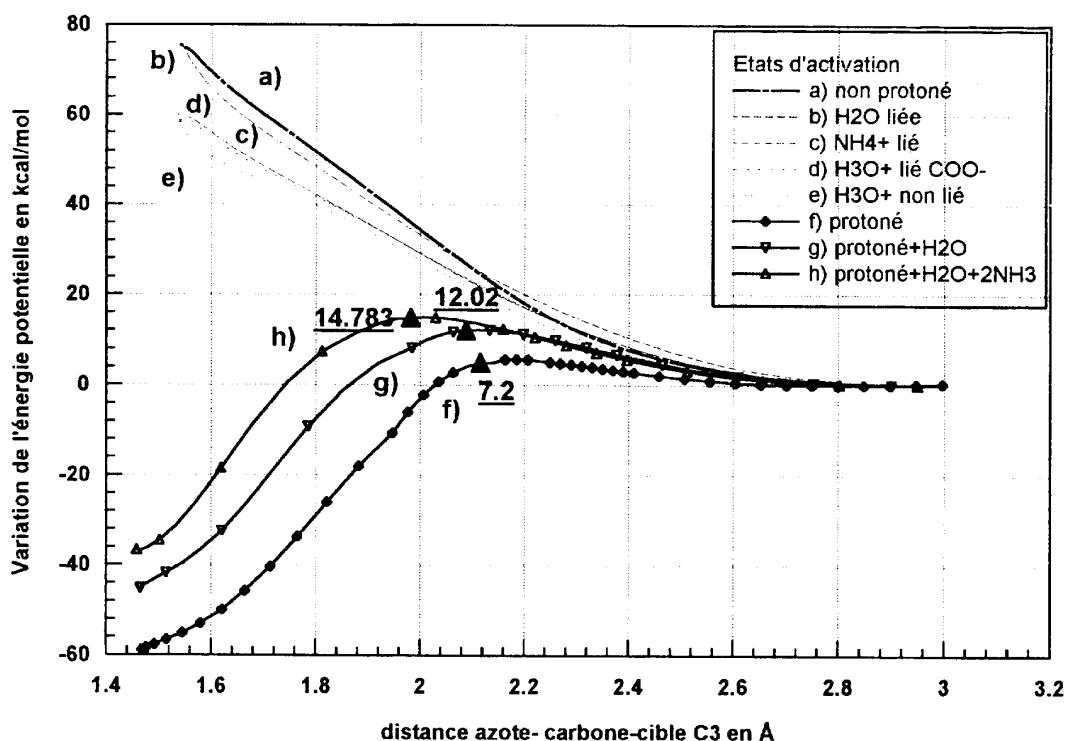


Fig. 3. Variation de l'énergie potentielle en fonction de la distance azote-carbone cible : cas de l'attaque en C3 du glycidate simple **1**. Courbe **a** : époxyde sans activation; courbe **b** : atome d'oxygène de l'époxyde lié par liaison hydrogène à une molécule d'eau; courbe **c** : un ion ammonium lié par liaisons hydrogène à l'atome d'oxygène de l'époxyde et au carboxylate; courbe **d** : un ion hydroxonium lié par liaisons hydrogène à l'atome d'oxygène de l'époxyde et au carboxylate; courbe **e** : un ion hydroxonium lié par liaison hydrogène à l'atome d'oxygène de l'époxyde mais pas au carboxylate; courbe **f** : atome d'oxygène de l'époxyde protoné directement; courbe **g** : comme **f** mais protoné par liaison hydrogène à une molécule d'eau; courbe **h** : comme **g** mais chaque hydrogène de l'eau lié par liaison hydrogène à une molécule d'ammoniac.

**Tableau II.** Structure électronique et géométrique des états initiaux minimisés NiniC2 et NiniC3.

| <i>Nini</i> <sup>a</sup> | <i>Etat</i> <sup>b</sup> | $\Delta H_f^c$ | <i>d NC</i> <sup>d</sup> | <i>NCC</i> <sup>e</sup> (°) | <i>NCCO</i> <sup>i</sup> (°) | <i>OCCC</i> <sup>j</sup> (°) | <i>BV</i> <sup>k</sup> | <i>HO</i> <sup>k</sup> | q <i>C2</i> <sup>l</sup> | q <i>C3</i> <sup>l</sup> | q <i>O1</i> <sup>l</sup> | q <i>H6</i> <sup>l</sup> |
|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1-C2                     | <i>f</i>                 | 64,04          | 2,76                     | 85                          | 7                            | 53                           | -4,42                  | -13,54                 | 0,045                    | -0,001                   | -0,126                   | 0,290                    |
|                          | <i>g</i>                 | -8,6           | 2,97                     | 67                          | -6                           | 81                           | -3,53                  | -13,25                 | 0,017                    | 0,034                    | -0,129                   | 0,311                    |
|                          | <i>h</i>                 | -34,29         | 3,07                     | 64                          | -9                           | 90                           | -3,07                  | -12,94                 | 0,011                    | 0,034                    | -0,137                   | 0,322                    |
| 1-C3                     | <i>f</i>                 | 64,52          | 2,86                     | 111                         | -1                           | 9                            | -4,22                  | -13,71                 | -0,011                   | 0,025                    | -0,127                   | 0,293                    |
|                          | <i>g</i>                 | -7,73          | 2,94                     | 122                         | -4                           | 9                            | -3,63                  | -13,42                 | -0,006                   | 0,020                    | -0,131                   | 0,33                     |
|                          | <i>h</i>                 | -35,62         | 2,97                     | 109                         | -14                          | 66                           | -2,61                  | -13,0                  | -0,014                   | 0,015                    | -0,133                   | 0,353                    |
| 2-C2                     | <i>f</i>                 | 57,18*         | 2,98                     | 92                          | 0                            | 11                           | -4,13                  | -13,50                 | 0,003                    | 0,111                    | -0,162                   | 0,283                    |
|                          | <i>g</i>                 | -17,67         | 2,90                     | 76                          | 1                            | 61                           | -3,45                  | -13,20                 | -0,001                   | 0,120                    | -0,147                   | 0,302                    |
|                          | <i>h</i>                 | -46,13         | 2,98                     | 75                          | 2,5                          | 74                           | -2,46                  | -12,68                 | -0,017                   | 0,088                    | -0,167                   | 0,351                    |
| 2-C3                     | <i>f</i>                 | 44,78*         | 2,70                     | 106                         | 0                            | 30                           | -5,80                  | -13,20                 | -0,087                   | 0,334                    | -0,268                   | 0,225                    |
|                          | <i>g</i>                 | -16,43         | 2,99                     | 99                          | 14                           | 42                           | -3,46                  | -13,32                 | -0,019                   | 0,120                    | -0,148                   | 0,302                    |
|                          | <i>h</i>                 | -44,25         | 3,36                     | 95                          | 2                            | 54                           | -2,47                  | -12,81                 | -0,025                   | 0,080                    | -0,162                   | 0,351                    |
| 3-C2                     | <i>f</i>                 | 53,22          | 2,80                     | 88                          | 2                            | 26                           | -3,98                  | -13,50                 | 0,012                    | 0,086                    | -0,144                   | 0,285                    |
|                          | <i>g</i>                 | -18,58         | 2,90                     | 79                          | -1                           | 52                           | -3,42                  | -13,21                 | 0,005                    | 0,092                    | -0,138                   | 0,307                    |
|                          | <i>h</i>                 | -43,59         | 2,99                     | 80                          | 2                            | 64                           | -2,88                  | -12,84                 | -0,002                   | 0,079                    | -0,138                   | 0,336                    |
| 3-C3                     | <i>f</i>                 | 54,85*         | 2,90                     | 92                          | 0                            | 3                            | -4,06                  | -13,55                 | -0,025                   | 0,136                    | -0,162                   | 0,283                    |
|                          | <i>g</i>                 | -18,97         | 2,87                     | 92                          | -16                          | -19                          | -3,56                  | -13,12                 | -0,012                   | 0,120                    | -0,165                   | 0,309                    |
|                          | <i>h</i>                 | -45,56         | 3,25                     | 108                         | -17                          | 51                           | -2,51                  | -12,94                 | -0,017                   | 0,057                    | -0,147                   | 0,356                    |
| 4-C2                     | <i>f</i>                 | 48,62*         | 2,83                     | 88                          | -2                           | 42                           | -3,91                  | -13,42                 | 0,014                    | 0,158                    | -0,155                   | 0,276                    |
|                          | <i>g</i>                 | -21,51*        | 2,96                     | 87                          | -2                           | 43                           | -3,68                  | -13,19                 | 0,004                    | 0,185                    | -0,173                   | 0,300                    |
|                          | <i>h</i>                 | -50,10         | 3,01                     | 74                          | 4                            | 76                           | -2,64                  | -12,70                 | -0,019                   | 0,162                    | -0,170                   | 0,346                    |
| 4-C3                     | <i>f</i>                 | 30,86*         | 3,11                     | 106                         | 2                            | 57                           | -5,81                  | -13,02                 | -0,071                   | 0,361                    | -0,256                   | 0,213                    |
|                          | <i>g</i>                 | -28,60*        | 2,84                     | 100                         | 2                            | 57                           | -5,06                  | -12,81                 | -0,044                   | 0,350                    | -0,27                    | 0,250                    |
|                          | <i>h</i>                 | -50,10         | 2,97                     | 77                          | 4                            | 76                           | -2,64                  | -12,70                 | -0,019                   | 0,162                    | -0,179                   | 0,346                    |

<sup>a</sup> Ammoniac en position pour l'attaque nucléophile en C2 ou C3 (voir texte; figures 1 et 2) pour les substrats **1–4**; <sup>b</sup> états de solvatation réactifs voir figure 4; <sup>c</sup> enthalpie de formation en kcal/mol obtenue après minimisation par AM1 (gradient < 0,05 kcal/Å, sauf pour les états marqués \* gradient = 1 kcal/Å); <sup>d</sup> distance azote de l'ammoniac–carbone-cible C2 (ou C3) en Å; <sup>e</sup> angle entre les liaisons azote-carbone C2 (ou C3) et C2-C3 du cycle; <sup>i</sup> angle dièdre entre le plan de l'époxyde et le plan défini par l'azote et les carbones de l'époxyde; valeur nulle pour l'azote de l'ammoniac dans le plan de l'époxyde; valeur négative pour N de l'ammoniac décalé vers le carboxylate; <sup>j</sup> angle dièdre entre le plan de l'époxyde et le plan défini par les trois atomes du groupement carboxylate (fig 1 et 2); <sup>k</sup> niveau d'énergie en eV; <sup>l</sup> charge des atomes de carbone C2 (C3) et d'oxygène O1 du cycle époxydique et charge du proton d'activation H6.

l'ammoniac suivie de l'isomérisation en énolate d'ammonium est modélisée et non l'ouverture du cycle époxydique. C'est pourquoi pour tracer les trajectoires réactionnelles et déterminer les états de transition, une méthode basée sur de courtes dynamiques a été employée. Elle consiste à partir d'une géométrie minimisée du substrat, à placer une molécule d'ammoniac dans une position vraisemblable pour une attaque vers l'un ou l'autre des carbones-cibles de l'époxyde (fig 1 et 2). Ces conformations NiniC2 (ou C3) (minimisées ou non) deviennent les points de départ des trajectoires réactionnelles obtenues par rapprochement de l'azote de l'ammoniac réactif du carbone-cible. La différence d'énergie potentielle entre cet état initial ( $\Delta H_f^c$ ) et l'état de transition ( $\Delta H_f^*$ ), déterminée graphiquement par un maximum sur la courbe, permet le calcul de l'énergie d'activation  $E^*$  (fig 3).

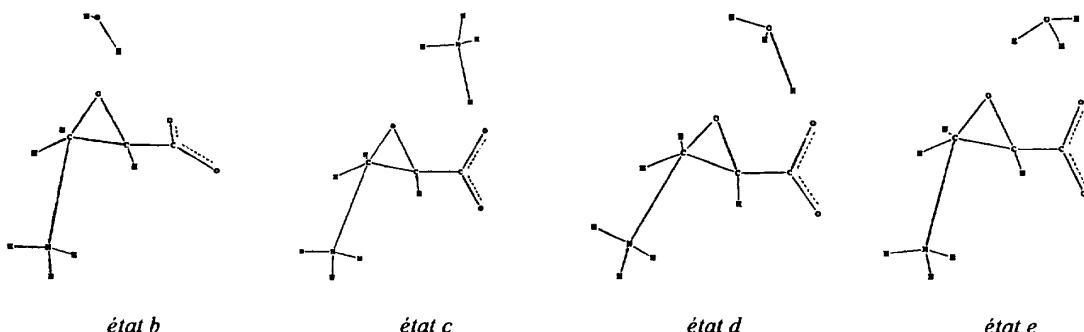
#### Trajectoire réactionnelle et énergie d'activation

Pour obtenir les états d'équilibre initiaux correspondant à chacune des attaques en C2 (NiniC2) ou en C3 (NiniC3), un « balayage » systématique de la surface de potentiel a été réalisé. Il a généralement permis d'obtenir deux minima, un pour chacune des attaques (sauf pour **4** où ils se confondent). La position de l'atome d'azote de l'ammoniac est reportée pour chaque état dans le tableau II. En moyenne la distance (NC) azote-carbone-cible est de 3 Å, mais les angles (NCC) d'attaque par rapport à la liaison C-C de l'époxyde eux

varient entre 74 et 95° et même de 110 à 120° pour l'attaque en C3 du glycidate non substitué. Cet atome d'azote reste à peu près dans le plan de l'époxyde (faible valeur du dièdre NCCO), sauf dans le cas de **3**. Quant à l'angle dièdre (OCCC) entre le carboxylate et le plan de l'époxyde, pour les états minimisés il reflète la formation d'une liaison hydrogène entre un oxygène du carboxylate et un hydrogène de l'ammoniac : la conformation dite « décalée » (fig 2) est donc générale. D'autre part nous avons choisi pour des raisons de symétrie, la conformation où l'ion ammonium est doublement ponté avec les oxygènes du groupement carboxylate [1].

À partir de chaque position initiale calculée « Nini », l'atome d'azote de la molécule d'ammoniac va donc être rapproché du carbone-cible selon un « avancement » programmé en faisant varier, en plus si nécessaire, une ou plusieurs variables géométriques. À chaque pas de l'avancement une courte dynamique est exécutée afin d'obtenir une relaxation partielle. Une durée de cinq pas de 1 fs s'est avérée nécessaire pour obtenir une relaxation suffisante, d'un côté pour réduire les plus fortes interactions, mais de l'autre pour ne pas engendrer les trop grandes modifications géométriques qui conduisent aux réactions de déprotonation et d'isomérisation.

L'« avancement de la réaction » est programmé ainsi : de la longueur d'équilibre (obtenue par minimisation et généralement voisine de 3 Å; voir tableau II) et jusqu'à 2,40 Å (la variation d'énergie potentielle étant faible : 1–3 kcal/mol) des pas de 0,05 Å sont imposés; puis à



**Fig 4.** Etats de solvatation non réactifs.

l'approche de l'état de transition probable entre 2,40 et 1,90 Å, les pas sont de 0,02 Å. Enfin ils sont de nouveau de 0,05 Å jusqu'à 1,40 Å (la précision demandée étant moindre) vers la formation du produit de la réaction [6]. Si un autre paramètre géométrique est ajouté, sa variation est programmée sous contrainte afin d'obtenir des courbes régulières; par exemple l'angle d'attaque (ou l'angle dièdre du carboxylate) est modifié à chaque pas pendant une partie de l'avancement pour obtenir des variations absolues cohérentes (voir la fig 13 ci-après).

L'attaque en C3 (fig 1) sur le glycidate non substitué 1 qui ne possède aucun substituant a été choisi comme réaction modèle pour étudier le mécanisme de base et explorer les différents facteurs qui interviennent dans la détermination de l'énergie d'activation. Il faut remarquer ici que la présence du groupement carboxylate perturbe très peu la géométrie et la répartition des charges sur les atomes du cycle époxydique. Ces résultats déjà obtenus dans le cas des esters méthyliques par des calculs ab initio avec une base 4-31G\* [7], tendent à prouver une très faible conjugaison entre le cycle et le carboxylate. C'est pourquoi nous avons pu choisir le glycidate non substitué plutôt que l'oxyde d'éthylène pour paramétriser notre méthode.

#### *Modélisation de la réaction. Rôle de l'activation électrophile*

Les résultats obtenus dans le cas de l'attaque en C3 du glycidate non substitué 1 sont réunis dans la figure 3. La réaction d'ouverture n'est pas modélisable sans activation électrophile (*état a*; courbe a) et il faut donc faire intervenir des molécules du milieu capables a priori d'apporter une activation suffisante. Dans un premier temps une seule molécule d'eau est placée près de l'oxygène de l'époxyde.

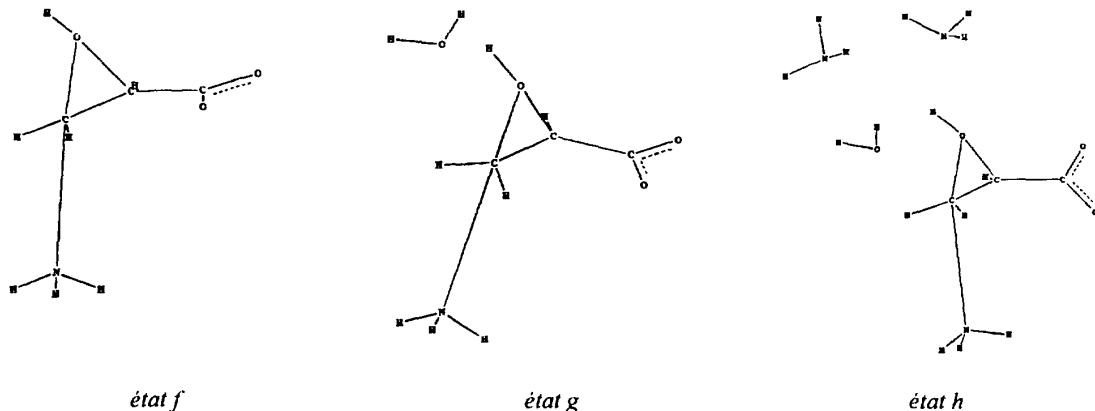
Mais compte tenu de l'asymétrie du glycidate, deux positions sont possibles : une sur chaque face du cycle et il en sera de même pour chaque type de solvatation. Néanmoins pour chacune de ces deux conformations, la minimisation jusqu'à un faible gradient de potentiel (0,05 kcal/Å), conduit à un seul minimum dans lequel la molécule d'eau se trouve sur la face de l'époxyde où elle est liée par liaison hydrogène à la fois au carboxylate et à l'atome d'oxygène de l'époxyde (*état b*; fig 4).

Les *états c* et *d* (fig 4) sont obtenus si un ion ammonium ou hydroxonium est placé dans le même environnement que la molécule d'eau de l'*état b* minimisé. Aucun de ces états de solvatation ne permet de modéliser la réaction (courbes b, c et d). À noter que la liaison hydrogène avec le groupement carboxylate diminue la charge positive, et par conséquent, l'activation de l'époxyde par l'atome d'hydrogène, lié à son oxygène. Bien qu'il soit possible de placer l'ion hydroxonium de manière à ne pas avoir cette liaison hydrogène (*état e*), l'activation reste néanmoins insuffisante (courbe e).

Précisons que pour tous ces *états* de *a* à *e*, la minimisation en présence d'ammoniac près des carbones-cibles conduit à la formation de fortes liaisons hydrogène entre celui-ci et les groupements polaires du substrat (carboxylate et ammonium). Les conformations finales ainsi obtenues sont très éloignées d'une possible attaque nucléophile vers les atomes de carbone-cible. Aussi les états solvatés ont toujours été minimisés avant l'insertion de la molécule d'ammoniac en position d'attaque nucléophile. L'azote de l'ammoniac est alors placé à une distance de 3 Å du carbone C3 (ou C2), avec un angle de 95° par rapport à la liaison C3-C2, dans le plan de l'époxyde et avec ses hydrogènes en conformation éclipsée par rapport à ceux du carbone-cible (fig 1 et 2). Cette conformation initiale est aussi utilisée pour les minimisations totales des états solvatés *f*, *g*, *h* en présence d'ammoniac.

C'est seulement en protonant directement l'oxygène de l'époxyde qu'il a été possible d'obtenir un profil réactionnel convenable. Dans ce cas aussi il existe deux configurations possibles : l'une de plus basse énergie conduit à la formation d'une liaison hydrogène entre ce proton et un oxygène du groupement carboxylate et sa minimisation conduit à un état non réactif; l'autre par protonation sur la face opposée de l'époxyde conduit à l'*état f* (fig 5). Cet état peut, contrairement aux précédents, être minimisé en présence d'une molécule d'ammoniac placée en position d'attaque nucléophile et une trajectoire réactionnelle avec état de transition est alors obtenue (*état f*; courbe f).

La barrière d'activation calculée avec cette protonation simple n'est pas assez élevée (2,2–10 kcal/mol; tableau III) pour rendre compte de la cinétique relativement lente des réactions. Elle est même trouvée nulle dans le cas des époxydes substitués, cas où la minimisation en présence d'ammoniac, jusqu'à un faible gradient, conduit directement au produit d'ouverture de



**Fig 5.** Etats de solvatation réactifs.

**Tableau III.** Energies d'activation dans la réaction de l'ammoniac avec les glycidates : rôle de la solvatation et des trajectoires.

| <i>Etats d'activation et de solvatation ;</i><br><i>trajectoires<sup>a</sup></i> | <i>E*C2</i>            | <i>E*C3</i>      |
|--|------------------------|------------------|
| <b>Glycidate non substitué</b>   |                        |                  |
| <i>f</i> (protoné simple)  | 7,1                    | 7,2              |
| <i>g</i> (protoné + H <sub>2</sub> O)  | 10,3 <sup>b</sup>      | 12,1             |
| <i>h</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                        | 38,1 <sup>b</sup>      | 9,8              |
| <i>h*</i> <sup>c</sup> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )          | 16,3                   | 8,9              |
| <i>h**</i> <sup>c</sup> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )         | 14,3                   | -                |
| <i>h</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                        | -                      | 14,9             |
| <i>h*</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                       | -                      | 14,1             |
| <b>cis-3-Méthylglycidate</b>   |                        |                  |
| <i>f</i> (protoné simple)  | 10 <sup>d</sup>        | 2,2 <sup>d</sup> |
| <i>g</i> (protoné + H <sub>2</sub> O)  | 17,2                   | 8,3              |
| <i>h</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                        | 29,3                   | 16,3             |
| <i>h*</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                       | 22,2                   | 16,3             |
| <i>h**</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                      | 20,2                   | -                |
| <b>trans-3-Méthylglycidate</b>   |                        |                  |
| <i>f</i> (protoné simple)  | 6,9 <sup>d</sup>       | 5,3 <sup>d</sup> |
| <i>g</i> (protoné + H <sub>2</sub> O)  | 14,9                   | 7,3              |
| <i>h</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                        | 24,2                   | 21               |
| <i>h*</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                       | 17,3                   | 19,6             |
| <i>h**</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                      | 14,2                   | -                |
| <b>3,3-Diméthylglycidate</b>   |                        |                  |
| <i>f</i> (protoné simple)  | Indéfinie <sup>d</sup> | 0 <sup>d</sup>   |
| <i>g</i> (protoné + H <sub>2</sub> O)  | 0 <sup>b,d</sup>       | 0 <sup>d</sup>   |
| <i>h</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                        | 33,1                   | 19,8             |
| <i>h*</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                       | 25,6                   | 17,5             |
| <i>h**</i> (protoné + H <sub>2</sub> O + 2NH <sub>3</sub> )                      | 25,1                   | -                |

<sup>a</sup> Sauf mention particulière, E\*C2 et E\*C3 (en kcal/mol) ont été calculées grâce aux trajectoires obtenues par variation de la distance azote-carbone cible à partir respectivement de NiniC2 et NiniC3 (minimisés avec un gradient < 0,05 kcal/mol); -*h*\* : trajectoires avec variation de l'angle d'attaque de l'azote (voir texte); -*h\*\** : trajectoires avec variation de l'angle d'attaque de l'azote et de l'angle dièdre du carboxylate (voir texte); <sup>b</sup> la trajectoire conduit en fait à une ouverture en C3 (voir texte);

<sup>c</sup> trajectoires à partir de NiniC2 (voir texte); <sup>d</sup> trajectoires à partir d'états minimisés avec un gradient de 1 kcal/Å (voir tableau II).

l'époxyde. D'autres activations par des solvations plus complexes ont donc dû être envisagées.

Dans un premier temps une molécule d'eau est placée de manière à former une liaison hydrogène avec le proton de l'état *f* et sa minimisation conduit à un état *g* (fig 5). Les énergies d'activation sont alors sensiblement supérieures aux précédentes mais pour le 3,3-diméthylglycidate (tableau III) elle reste nulle. D'autres états de solvatation ont été testés : avec une ou deux autres molécules d'eau ou d'ammoniac. Notons que la présence d'une molécule d'ammoniac proche du proton conduit à la formation d'un ion ammonium et à l'état *c* non réactif. En revanche si une molécule d'eau est intercalée entre le proton et l'ammoniac on obtient des états métastables « réactifs ».

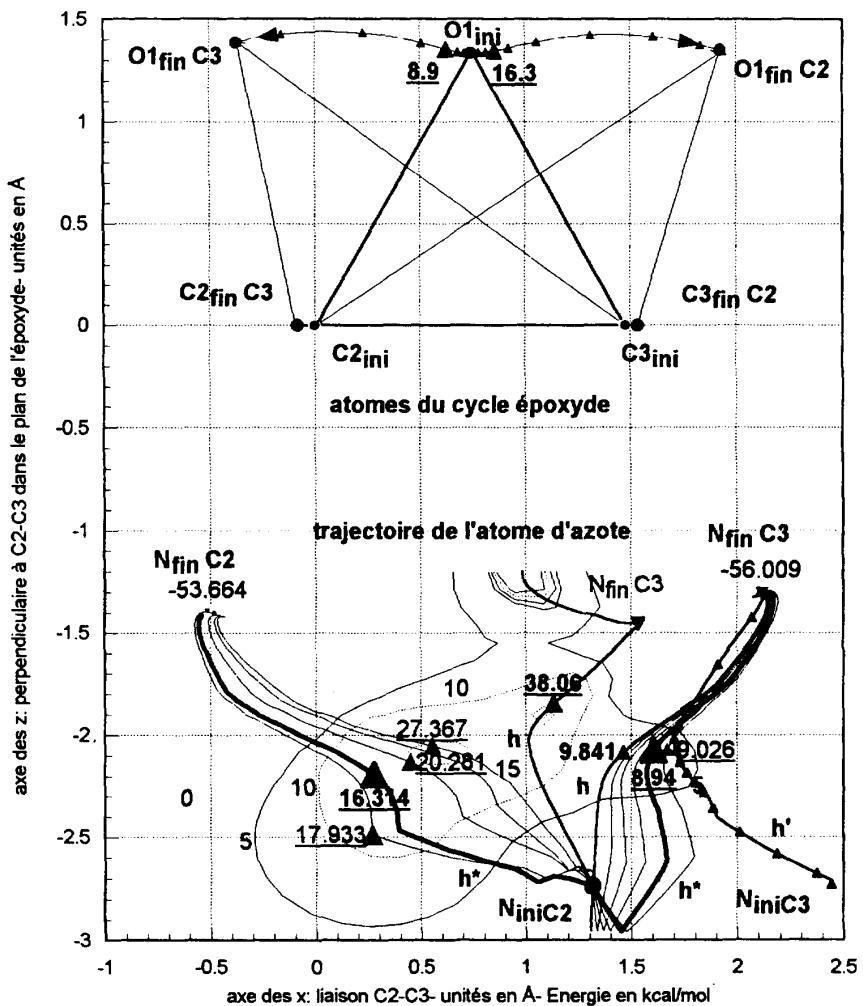
Des essais non reportés ici, ont montré que la présence de molécules d'eau dans le voisinage du proton d'activation ne modifiait pas sensiblement les énergies d'activation par rapport à l'état *g*. En revanche l'état *h* de solvatation (fig 5) (deux molécules d'ammoniac formant d'une part chacune une liaison hydrogène avec un des hydrogènes de la molécule d'eau et d'autre part en forte interaction avec le proton d'activation) s'est avéré le plus simple pour obtenir une activation qui a permis de modéliser la réaction dans des états simulant les conditions expérimentales (tableau III).

### Régiosélectivité et solvatation

#### *Minimisation des états de solvatation initiaux*

Compte tenu de cette exploration préliminaire, les quatre glycidates modèles ont été minimisés pour les états de solvatation *f*, *g* et *h*, puis en présence d'une molécule d'ammoniac placée successivement en position d'attaque nucléophile vers chacun des deux atomes de carbone-cible C2 (NiniC2) ou C3 (NiniC3). Les principales caractéristiques géométriques et électroniques de ces états sont résumées dans le tableau II.

Les enthalpies de formation des états *f* initiaux sont nettement positives ce qui est lié au caractère fortement cationique de ces molécules. Il en résulte une si grande réactivité en C3 pour les substrats substitués que l'énergie d'activation est très faible [8], voire nulle



**Fig 6a.** Cas du glycidate non substitué **1**. Trajectoires réactionnelles (de NiniC2 à NfinC2 et NfinC3) permettant de trouver les états de transition (petits triangles noirs), donc de calculer des énergies d'activation pour les attaques en C2 et en C3 à partir du même minimum NiniC2 : trajectoires *h* et *h'*. Les triangles du haut de la figure représentent dans le même système de coordonnées les atomes de l'époxyde avant réaction (C2ini, C3ini, O1ini), en fin de réaction en C2 (C2finC2, C3finC2, O1finC2) et en fin de réaction en C3 (C2finC3, C3finC3, O1finC3). La trajectoire *h'* est la meilleure obtenue à partir du minimum C3.

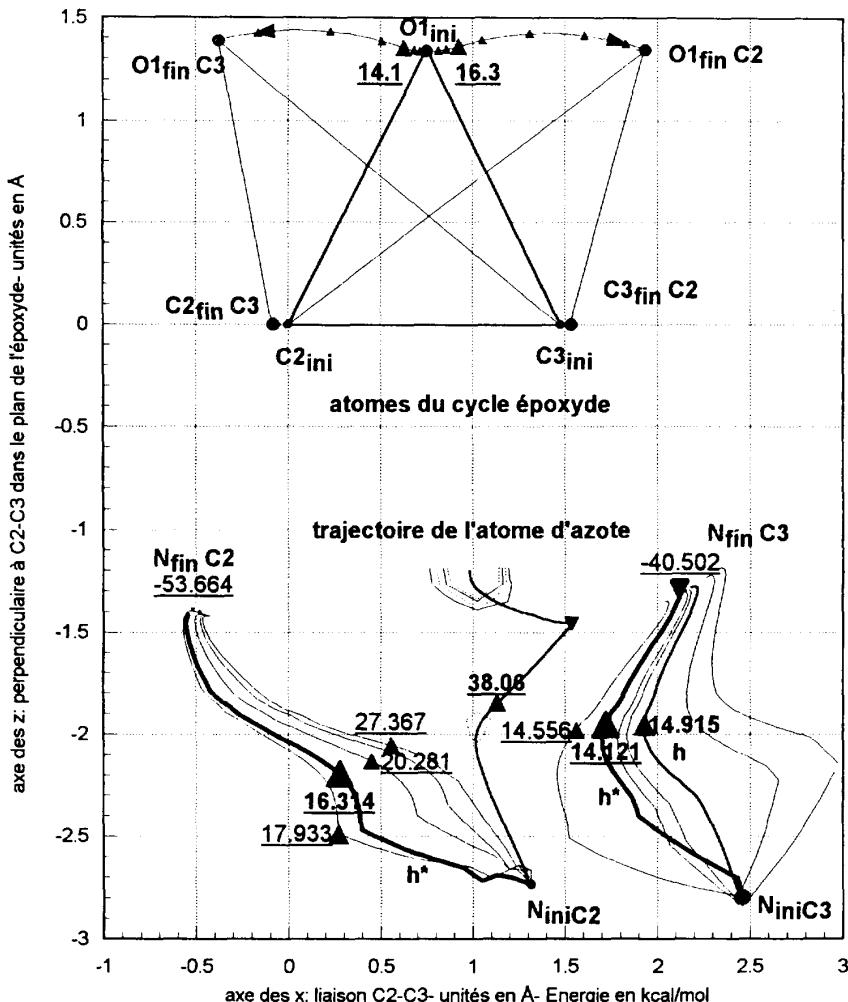
(tableau III) et que la minimisation avec un faible gradient (0,05 kcal/mol) conduit au produit de réaction. La présence d'une seule molécule d'eau, liée par liaison hydrogène au proton, stabilise considérablement ces entités cationiques (différences entre les enthalpies de formation voisines de 70 kcal/mol) sans pourtant entraîner la formation d'un ion hydroxonium. Pour **4**, la solvation *h* est nécessaire afin d'obtenir une stabilisation suffisante pour réaliser une minimisation qui d'ailleurs conduit au même état pour chacune des «attaques» en C2 ou C3. Cette stabilisation correspond à un équilibre entre les effets, vis-à-vis de l'ammoniac, de l'encombrement stérique des groupements méthyles et de la formation d'une liaison hydrogène avec le carboxylate.

Le niveau d'énergie négatif de la plus basse orbitale moléculaire vide (BV), avec un fort coefficient de la  $p_z$  du carbone qui subit l'attaque nucléophile, monte en passant des états d'activation (de solvatation) *f* à *h*

ce qui prouve l'importance de la présence des molécules de solvant dans l'environnement du proton d'activation. Dans le cas des composés **1** et **3** et pour les états *h*, la BV de l'attaque en C2 est franchement plus basse que pour l'attaque en C3 montrant une interaction plus forte. Quant au niveau de la plus haute orbitale moléculaire occupée (HO), il varie dans le même sens et correspond à celui de la HO de l'ammoniac réactif (HO de l'ammoniac libre : -10,42 eV).

La charge du carbone C2 (en  $\alpha$  du carboxylate) reste très faible, alors que celle du carbone C3 (en  $\beta$  du carboxylate) dépend du degré de substitution tout en étant neutralisée en partie par la présence de l'ammoniac en position d'attaque nucléophile, ce qui participe à la stabilisation du système.

La charge de l'atome d'oxygène de l'époxyde n'a pas de variations régulières car elle résulte à la fois de «l'avancement de la réaction» (lié à la longueur



**Fig 6b.** Cas du glycidate non substitué **1**. Trajectoires réactionnelles (de NiniC2 à NfinC2 et de NiniC3 à NfinC3) permettant le calcul des énergies d'activation pour les attaques en C2 et en C3 à partir des minima C2 et C3 : trajectoires *h* et *h\**. Les triangles représentent dans le même système de coordonnées les atomes de l'époxyde avant réaction (C2ini, C3ini, O1ini), en fin de réaction en C2 (C2finC2, C3finC2, O1finC2) et en fin de réaction en C3 (C2finC3, C3finC3, O1finC3).

de la liaison azote-carbone-cible, distance NC dans le tableau IV) et de la polarisation de la liaison OH du proton d'activation. En revanche la charge du proton d'activation (H6) augmente logiquement par formation de liaisons hydrogène avec la molécule d'eau (*état g*) puis entre cette dernière et les deux molécules d'ammoniac (*état h*).

Pour les états stables et pour chaque attaque nucléophile, la distance azote-carbone cible augmente de *f* à *h* car l'interaction diminue; la réaction est moins «avancée».

La valeur de l'angle NCC apparaîtra comme un facteur important dans la détermination des états de transition car il varie beaucoup au cours de l'avancement de la réaction. Par ailleurs, bien que l'atome d'azote de l'ammoniac réactif reste, après minimisation et au cours de «l'avancement» de la réaction, pratiquement toujours dans le plan de l'époxyde, il faut noter néanmoins un écart important (sur lequel nous reviendrons)

de 14–17° dans trois cas : «l'attaque en C3» pour **1** et **3** dans leur *état h* et pour **2** dans l'*état g* (mais pas *h*).

La formation d'une liaison hydrogène entre un hydrogène de l'ammoniac réactif et un oxygène du carboxylate conduit non seulement à des angles dièdres OCCC importants, entre l'époxyde et le carboxylate, même pour les attaques en C3, mais aussi joue un rôle important dans la réactivité comme nous le montrerons plus loin.

Ainsi la comparaison de la structure de ces différents états initiaux d'activation et de solvatation ne semble fournir aucun critère décisif permettant de prévoir la régiosélectivité des réactions d'ouverture. Il est donc nécessaire de déterminer les états de transition en traçant des trajectoires réactionnelles. Signalons que les procédures  $\sigma$  testées n'ont jamais convergé, probablement à cause de la complexité des systèmes et des diverses réactions possibles, tout particulièrement d'échange de proton.

**Tableau IV.** Structure électronique et géométrie des états de transition.

| <i>Subst</i> <sup>a</sup> | <i>État</i> <sup>b</sup> | $\Delta H_f^c$ | $E^*^c$           | $BV^d$ | $HO^d$ | q $C^e$ | q $N^e$ | q $O1^e$ | q $H6^e$ | $NC^f$ | $NCC^i$ ( $^{\circ}$ ) | $OCCC^j$ ( $^{\circ}$ ) | $NCCO^k$ ( $^{\circ}$ ) |
|---------------------------|--------------------------|----------------|-------------------|--------|--------|---------|---------|----------|----------|--------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1-C2                      | $h^1$                    | 3,76           | 38,1 <sup>i</sup> | -2,40  | -12,88 | -0,017  | -0,370  | -0,247   | 0,281    | 2,17   | 58                     | 98                      | -4                      |
|                           | $h^*$                    | -17,98         | 16,3              | -2,85  | -13,08 | 0,143   | -0,426  | -0,195   | 0,303    | 2,21   | 82                     | 81                      | -3                      |
|                           | $h^{**}$                 | -20,04         | 14,3              | -2,83  | -13,08 | 0,149   | -0,419  | -0,204   | 0,299    | 2,17   | 84                     | 69                      | +1                      |
| 1-C3                      | $h$                      | -24,45         | 9,8               | -2,61  | -13,01 | 0,130   | -0,417  | -0,201   | 0,300    | 2,10   | 89                     | 94                      | -8                      |
|                           | $h^*$                    | -25,35         | 8,9               | -2,59  | -12,99 | 0,126   | -0,415  | -0,200   | 0,300    | 2,10   | 93                     | 93                      | -8                      |
| 1-C3                      | $h'$                     | -20,71         | 14,9              | -1,89  | -12,67 | 0,120   | -0,384  | -0,228   | 0,327    | 2,00   | 103                    | 63                      | -10                     |
|                           | $h'^*$                   | -21,50         | 14,1              | -1,94  | -12,68 | 0,127   | -0,384  | -0,228   | 0,327    | 2,00   | 97                     | 66                      | -10                     |
| 2-C2                      | $h$                      | -16,82         | 29,3              | -1,89  | -12,73 | 0,134   | -0,400  | -0,227   | 0,328    | 2,02   | 82                     | 66                      | +4                      |
|                           | $h^*$                    | -23,78         | 22,2              | -1,98  | -12,89 | 0,131   | -0,400  | -0,228   | 0,327    | 2,05   | 89                     | 66                      | +7                      |
|                           | $h^{**}$                 | -25,81         | 20,2              | -2,04  | -12,91 | 0,127   | -0,394  | -0,234   | 0,324    | 2,03   | 92                     | 30                      | +5                      |
| 2-C3                      | $h$                      | -28,04         | 16,3              | -2,12  | -12,61 | 0,146   | -0,400  | -0,241   | 0,325    | 2,07   | 93                     | 56                      | +4                      |
|                           | $h^*$                    | -28,04         | 16,3              | -2,12  | -12,61 | 0,146   | -0,400  | -0,241   | 0,325    | 2,07   | 93                     | 56                      | +4                      |
| 3-C2                      | $h$                      | -19,31         | 24,2              | -2,38  | -13,07 | 0,130   | -0,408  | -0,200   | 0,316    | 2,08   | 83                     | 57                      | +3                      |
|                           | $h^*$                    | -26,31         | 17,3              | -2,49  | -13,11 | 0,129   | -0,406  | -0,203   | 0,316    | 2,13   | 92                     | 55                      | +6                      |
|                           | $h^{**}$                 | -29,36         | 14,2              | -2,63  | -13,06 | 0,152   | -0,367  | -0,249   | 0,297    | 2,03   | 98                     | 31                      | +10                     |
| 3-C3                      | $h$                      | -24,55         | 21                | -2,09  | -12,71 | 0,179   | -0,390  | -0,224   | 0,326    | 2,03   | 101                    | 50                      | -19                     |
|                           | $h^*$                    | -26,03         | 19,6              | -2,11  | -12,72 | 0,181   | -0,391  | -0,224   | 0,326    | 2,03   | 96                     | 51                      | -18                     |
| 4-C2                      | $h$                      | -16,97         | 33,1              | -1,87  | -12,70 | 0,147   | -0,378  | -0,239   | 0,321    | 1,96   | 84                     | 66                      | +6                      |
|                           | $h^*$                    | -24,53         | 25,6              | -1,95  | -12,81 | 0,131   | -0,394  | -0,228   | 0,326    | 2,03   | 92                     | 70                      | +10                     |
|                           | $h^{**}$                 | -25,10         | 25,1              | -1,97  | -12,80 | 0,129   | -0,399  | -0,224   | 0,325    | 2,03   | 90                     | 62                      | +12                     |
| 4-C3                      | $h$                      | -30,32         | 19,8              | -2,44  | -12,58 | 0,261   | -0,419  | -0,256   | 0,322    | 2,12   | 83                     | 83                      | +2                      |
|                           | $h^*$                    | -32,59         | 17,5              | -2,46  | -12,60 | 0,259   | -0,419  | -0,251   | 0,323    | 2,13   | 87                     | 81                      | +1                      |

<sup>a</sup> Voir figures 1 et 2 et texte; <sup>b</sup> état de solvatation : voir figure 4 et type de trajectoires voir texte et tableau III; <sup>c</sup> enthalpie de formation de l'état de transition et  $E^* = \Delta H_f - \Delta H_f(Nini)$  en kcal/mol (voir tableaux II et III); <sup>d</sup> niveau d'énergie en eV; <sup>e</sup> charge des atomes de carbone C2 (C3) et d'oxygène O1 du cycle époxydique et charge du proton d'activation H6; <sup>f</sup> distance azote de l'ammoniac-carbone-cible C2 (ou C3) en Å; <sup>i</sup> angle entre les liaisons azote-carbone C2 (ou C3) et C2-C3 du cycle; <sup>j</sup> angle dièdre entre le plan de l'époxyde et le plan défini par les trois atomes du groupement carboxylate (fig 1 et 2); <sup>k</sup> angle dièdre entre le plan de l'époxyde et le plan défini par l'azote et les carbones de l'époxyde – valeur nulle pour l'azote de l'ammoniac dans le plan de l'époxyde; valeur négative pour  $N$  de l'ammoniac décalé vers le carboxylate; <sup>l</sup> attaque en C3 (voir tableau III et texte).

#### *Energies d'activation et régiosélectivité*

Les trajectoires réactionnelles selon l'avancement indiqué précédemment ont permis la détermination des énergies d'activation pour les différents états de solvatation, pour les quatre glycidates modèles et pour chacune des attaques en C2 ou C3 (tableau III). Cependant les résultats du tableau III, état  $h$  ne rendent pas complètement compte des résultats expérimentaux, en effet deux difficultés subsistent :

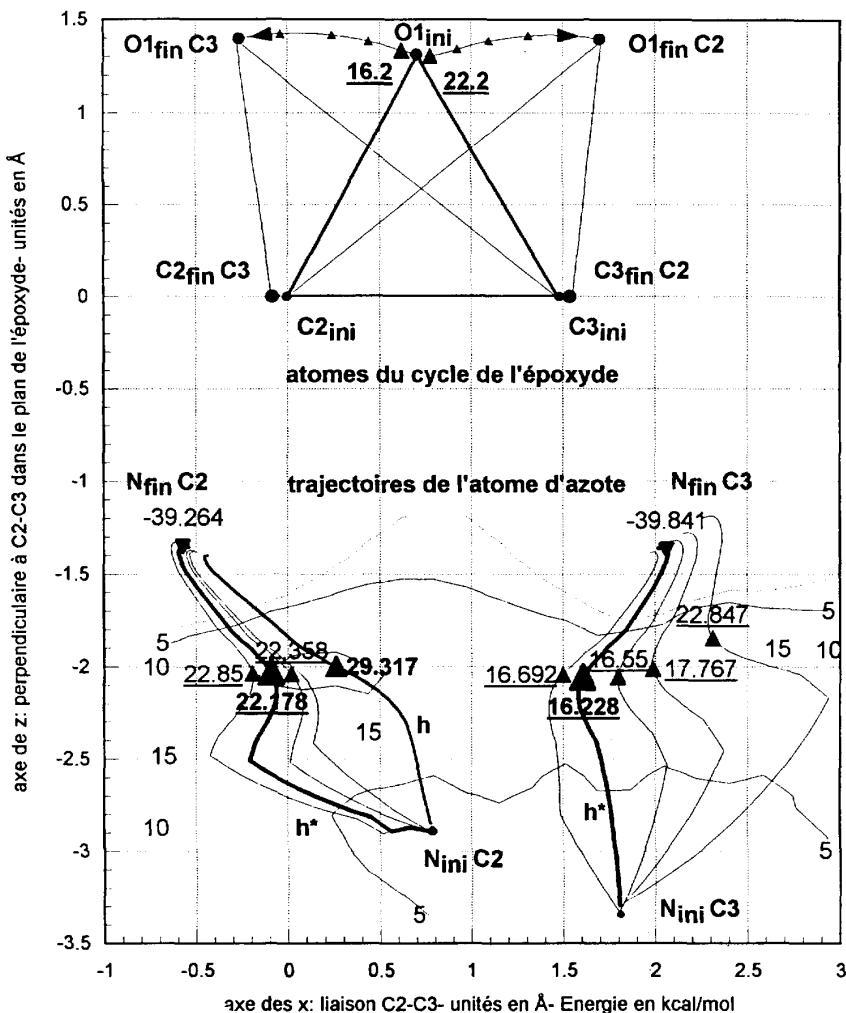
Dans le cas du glycidate simple il apparaît une très forte dissymétrie dans l'état  $h$  minimisé NiniC2 (fig 6a), car la molécule d'ammoniac est fortement repoussée par le carboxylate. Il en résulte qu'une diminution de la distance azote–atome C2 (à partir de NiniC2) conduit à la formation du produit de réaction en C3 (et non pas en C2) et avec une forte énergie d'activation de 38,1 kcal/mol. C'est pour une attaque directe (diminution de la distance azote–C3) à partir de ce même minimum, mais vers le carbone C3, que l'énergie d'activation est de 9,8 kcal/mol (tableau III, fig 6a). L'énergie d'activation obtenue est notamment supérieure (14,9 kcal/mol) pour la réaction en C3 à partir de l'état minimisé NiniC3 (fig 6b). Comme la réaction en C2 n'est pas modélisée, ces calculs par trajectoires directes conduisent à prévoir une régiosélectivité totale en C3, différente des résultats expérimentaux.

Pour les isomères *cis* et *trans*, l'énergie d'activation des états  $h$  est plus élevée pour l'attaque en C2 qu'en C3. Mais par contre, elle est plus faible en C2 pour le *trans* (24,2 vs 29,3 kcal/mol) et en C3 pour le *cis* (16,3 vs 21 kcal/mol).

Il apparaît que les états de transition ne sont pas assez bien définis par cette méthode. En effet au cours de l'avancement, les minimisations sont réduites et tous les facteurs géométriques n'ont pas le temps de se relaxer. Il est donc nécessaire pour mieux déterminer les trajectoires, de faire varier par contrainte les paramètres géométriques qui évoluent le plus au cours de la réaction. Dans ce but nous avons « tracé » des jeux de trajectoires différents en faisant d'abord varier l'angle d'attaque de l'azote de l'ammoniac par rapport à la liaison C2-C3 de l'époxyde (angle NCC; trajectoires  $h^*$ ) puis, à partir de la meilleure trajectoire ainsi obtenue, en faisant tourner (dans le cas des attaques en C2) l'angle dièdre du carboxylate (angle dièdre OCCC) tout en entraînant l'ion ammonium (trajectoires  $h^{**}$ ). Cet angle dièdre ne varie pas au cours de la réaction en C3 (tableaux II et IV) et n'a donc pas à être contraint.

Pour les quatre composés étudiés les trajectoires  $h^*$  sont schématisées dans les figures 6–9. Le passage des parties contraintes ou non, est visualisé par des irrégularités dans les trajectoires; les mouvements relatifs des atomes du cycle époxydique et de l'atome d'azote de l'ammoniac qui entrent en réaction, ont aussi été calculés et représentés pour chacun des atomes de carbone-cible C2 et C3.

Sur les figures 10–13 sont représentées les variations, sous contraintes ou non, de l'angle dièdre OCCC du carboxylate par rapport au plan de l'époxyde en fonction de l'avancement de la réaction en C2 pour celle des trajectoires  $h^*$  conduisant à l'énergie d'activation la plus faible. Ces courbes ont permis d'établir les trajectoires  $h^{**}$ .



**Fig 7.** Cas du *cis*-3-méthylglycidate 2. Trajectoires réactionnelles (de NiniC2 à NfinC2 et de NiniC3 à NfinC3) permettant le calcul des énergies d'activation pour les attaques en C2 et en C3 à partir des minima C2 et C3 : trajectoires *h* et *h*\*. Les triangles représentent dans le même système de coordonnées les atomes de l'époxyde avant réaction (C2ini, C3ini, O1ini), en fin de réaction en C2 (C2finC2, C3finC2, O1finC2) et en fin de réaction en C3 (C2finC3, C3finC3, O1finC3).

Les enthalpies de formation, le niveau d'énergie des orbitales frontières, la répartition des charges sur les atomes entrant en réaction et les principales données géométriques des différents états de transition ainsi obtenus, sont résumés dans le tableau IV.

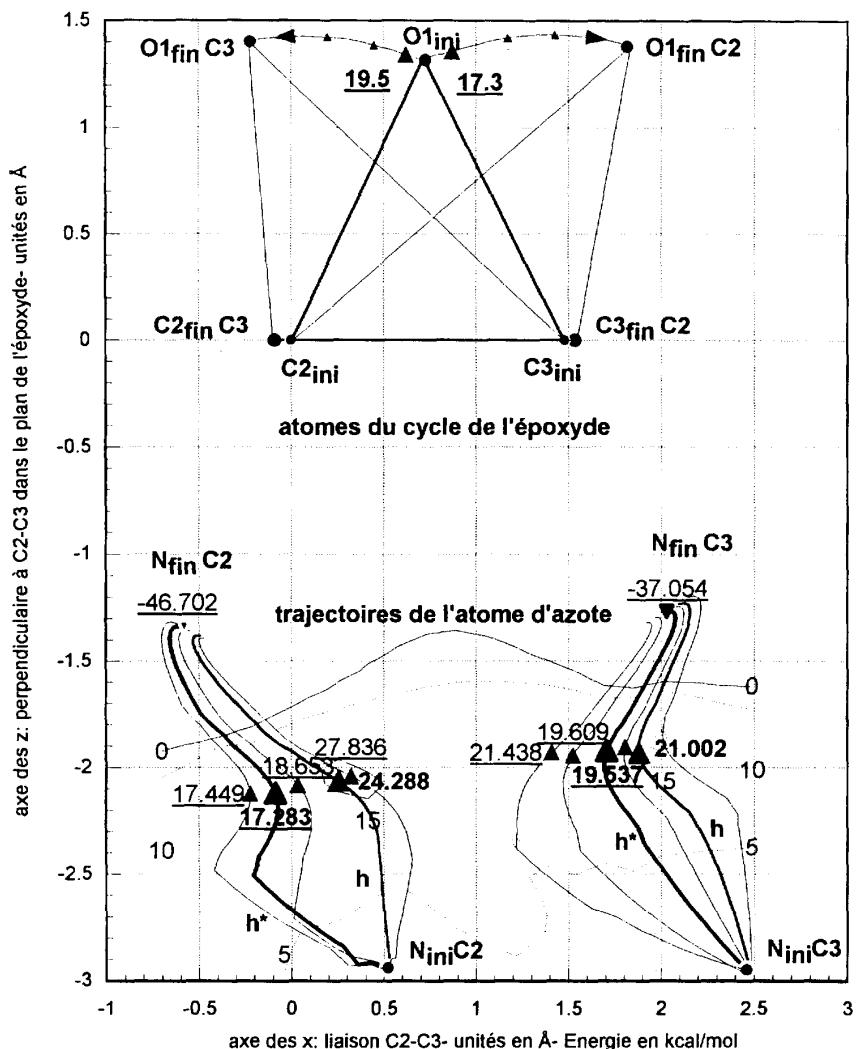
## Discussion

### Cas du glycidate non substitué 1

La figure 6a montre que la molécule d'ammoniac est, dans le cas de l'équilibre NiniC2, si fortement repoussée vers le carbone C3 qu'elle est presque en position d'attaque nucléophile vers le carbone 3. Il en résulte qu'une diminution de la distance azote-carbone C2, conduit à la formation du produit d'ouverture en C3 (et non en C2) mais avec toutefois une énergie d'activation de 38,1 kcal/mol. Pour obtenir, à partir de ce même minimum NiniC2, une trajectoire réactionnelle conduisant

à une attaque en C2, il est nécessaire d'augmenter par contrainte l'angle NCC d'attaque jusqu'à une valeur proche de 90° (trajectoires *h*\*). La grande variation d'énergie en fonction de cet angle d'attaque (de 27,3 à 16,3 kcal/mol) met en évidence l'encombrement stérique induit par le groupement carboxylate. Mais contrairement à ce qu'on pouvait attendre, la variation de l'angle dièdre OCCC du carboxylate n'apporte qu'une faible différence de 2 kcal/mol (16,3 vs 14,3 kcal/mol; fig 10) et surtout le dièdre reste de 60° à 80° dans l'état de transition. C'est la formation d'une liaison hydrogène entre un oxygène du carboxylate et un hydrogène de l'ammoniac (fig 2) qui maintient cette forte valeur de l'angle OCCC et ceci est général pour toutes les attaques en C2 (tableau IV). Remarquons ici que dans aucun cas nous n'avons pu mettre en évidence une activation en  $\alpha$  par le groupement carboxylate qui aurait permis une justification des attaques en C2 [1, 2].

Pour l'attaque en C3 deux jeux de trajectoires ont été tracés, l'un à partir du même minimum que pour



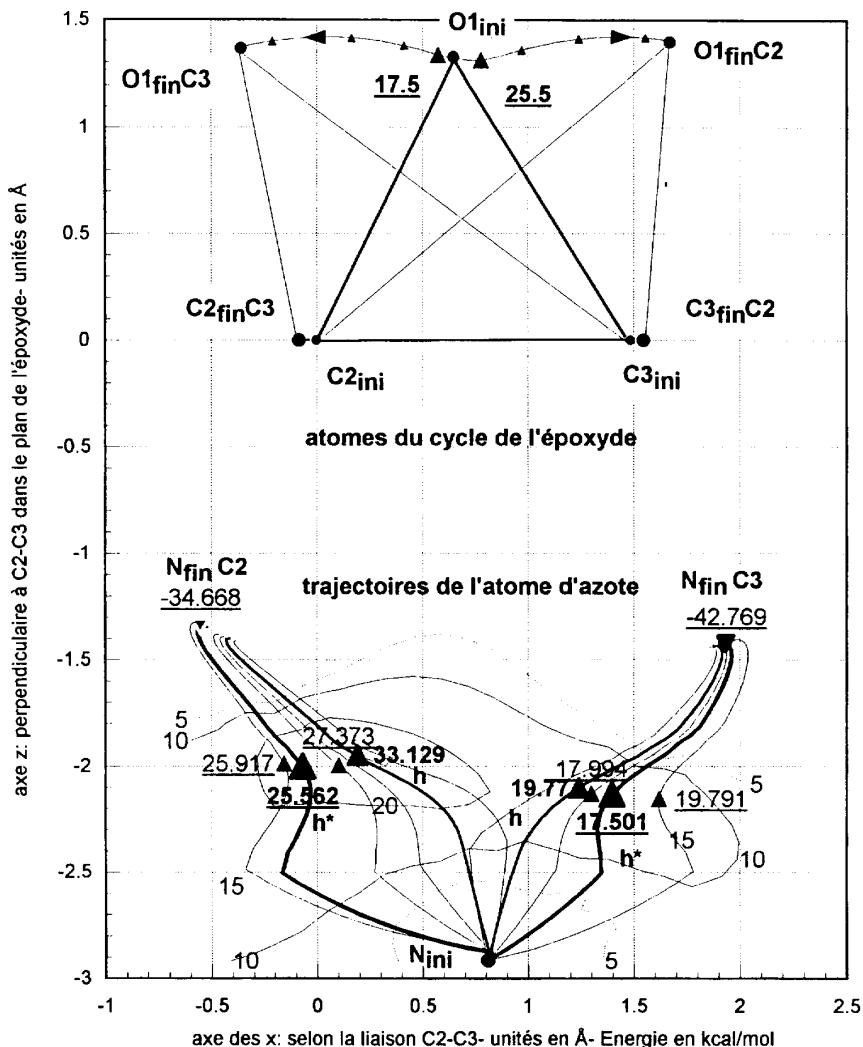
**Fig 8.** Cas du *trans*-3-méthylglycidate **3**. Trajectoires réactionnelles (de NiniC2 à NfinC2 et de NiniC3 à NfinC3) permettant le calcul des énergies d'activation pour les attaques en C2 et en C3 à partir des minima C2 et C3 : trajectoires *h* et *h*\*. Les triangles représentent dans le même système de coordonnées les atomes de l'époxyde avant réaction (C2ini, C3ini, O1ini), en fin de réaction en C2 (C2finC2, C3finC2, O1finC2) et en fin de réaction en C3 (C2finC3, C3finC3, O1finC3).

l'attaque en C2 (NiniC2-trajectoires *h*\*; fig 6a) et l'autre à partir du minimum pour l'attaque en C3 (NiniC3; trajectoires *h*\*; fig 6b). Les états de transition obtenus sont différents et l'énergie d'activation calculée est plus faible à partir de NiniC2 (8,9 au lieu de 14,1 kcal/mol). En effet dans ce cas la liaison hydrogène reste forte, comme pour l'attaque en C2, et abaisse le niveau d'énergie de l'état de transition par rapport à celui provenant de NiniC3 où cette liaison devient plus faible. Cette liaison hydrogène cause les écarts de l'azote par rapport au plan de l'époxyde qui sont dans le cas des NiniC2 et C3 de  $-9^\circ$  et  $-14^\circ$  et dans les états de transition de valeurs voisines ( $-8^\circ$  et  $-10^\circ$ ), ce qui montre que l'azote est toujours décalé vers le carboxylate; toutefois, la liaison hydrogène est plus faible pour le «NiniC3» (distance hydrogène-oxygène 2,9 vs 2,2 Å). Le carboxylate active donc par liaison hydrogène, à la fois les attaques en C2

et en C3, mais l'attaque en C2 reste gênée par le carboxylate, ce qui explique la différence entre les énergies d'activation calculées pour chacune d'elles et permet donc de justifier le résultat expérimental.

#### Cas des $\beta$ -méthylglycidates cis et trans **2** et **3**

Comme déjà noté ci-dessus (tableau III) concernant l'attaque en C3, l'énergie d'activation est plus faible lors d'une trajectoire directe pour l'isomère *cis* que pour l'isomère *trans* (16,3 vs 21 kcal/mol). Cet ordre ne change pas par modification des angles d'attaque NCC (fig 7 et 8; trajectoires *h*\*). En effet pour l'isomère *cis* dans l'état initial minimisé pour une attaque en C3, l'azote de l'ammoniac réactif est en bonne position et c'est une attaque directe vers le carbone C3 qui donne l'énergie d'activation la plus faible. Dans le cas

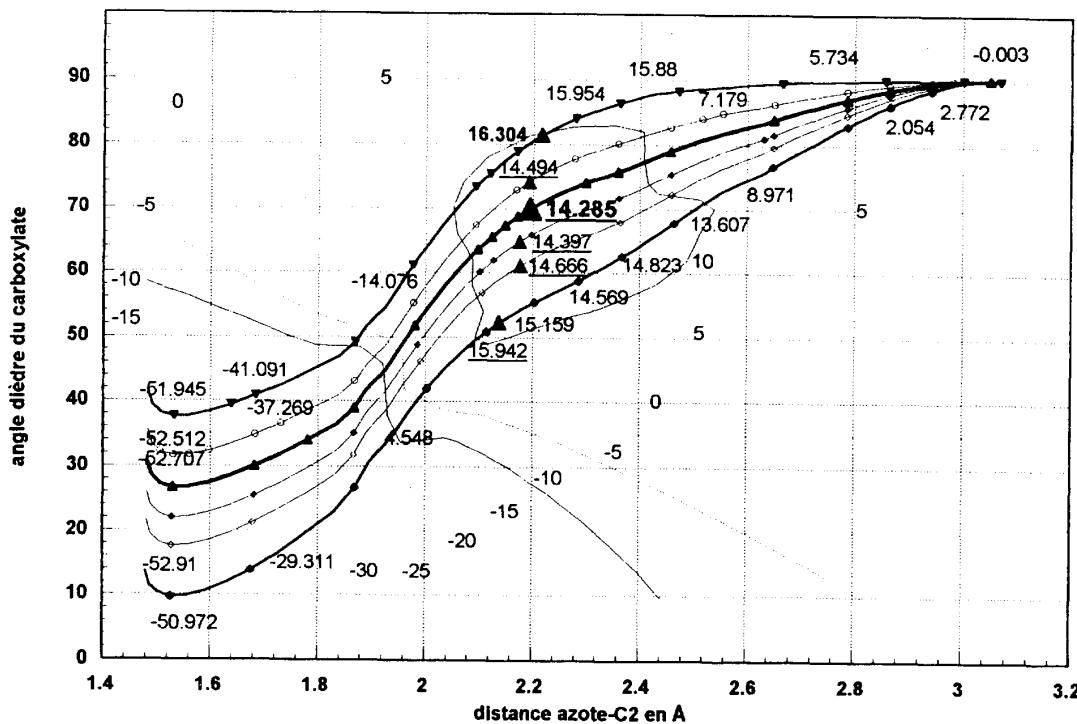


**Fig 9.** Cas du 3,3-diméthylglycidate 4. Trajectoires réactionnelles (de  $N_{ini}C_2$  à  $N_{fin}C_2$  et de  $N_{ini}C_3$  à  $N_{fin}C_3$ ) permettant le calcul des énergies d'activation pour les attaques en C2 et en C3 à partir du minimum C2-C3 : trajectoires  $h$  et  $h^*$ . Les triangles représentent dans le même système de coordonnées les atomes de l'époxyde avant réaction ( $C_2ini$ ,  $C_3ini$ ,  $O1ini$ ), en fin de réaction en C2 ( $C_2finC_2$ ,  $C_3finC_2$ ,  $O1finC_2$ ) et en fin de réaction en C3 ( $C_2finC_3$ ,  $C_3finC_3$ ,  $O1finC_3$ ).

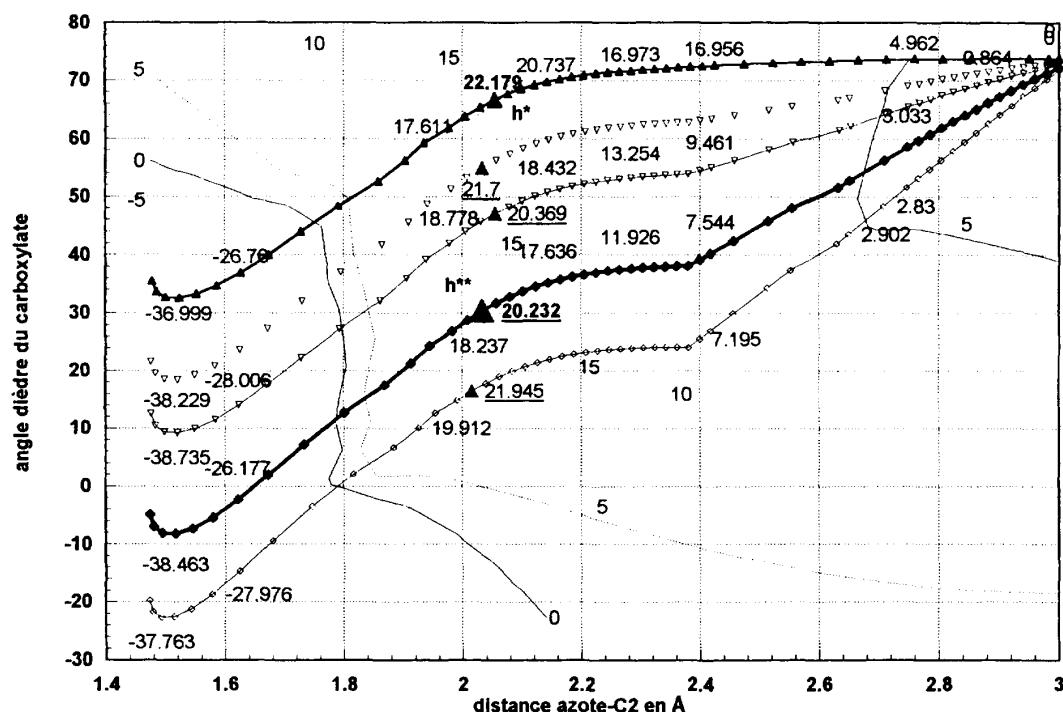
de l'isomère *trans*, l'ammoniac est repoussé (angle NCC de  $108^\circ$  au lieu de  $95^\circ$  pour le *cis*; tableau II) et pour obtenir un bon angle d'attaque il faut diminuer l'angle NCC par contrainte (fig 8; trajectoires  $h^*$ ). Mais la différence obtenue est seulement de  $1,4$  kcal/mol (21 vs 19,6 kcal/mol). En plus dans le cas de l'isomère *trans*, l'azote de l'ammoniac est déporté de  $17^\circ$  à  $18^\circ$  vers le carboxylate par rapport au plan de l'époxyde (angle dièdre NCCO; tableaux II et IV), ce qui rend le recouvrement des orbitales moins favorable que dans le cas du *cis* où ce dièdre n'est que de  $2^\circ$ . Une variation par contrainte de ce dièdre entraîne d'ailleurs toujours une augmentation de l'énergie d'activation.

Pour les attaques en C2 la situation est inversée. Dans les états initiaux (tableau II, fig 7 et 8) l'ammoniac est plus « repoussé » par le carboxylate (angle NCC de  $75^\circ$  vs  $80^\circ$  et dièdre OCCC de  $74^\circ$  vs  $64^\circ$ ) pour l'isomère *cis* qui est aussi plus stable de  $2,5$  kcal/mol.

Dans ces conditions l'attaque directe conduit à des énergies d'activation différentes de  $5$  kcal/mol (29,3 vs 24,2 kcal/mol; tableau III), et qui restent supérieures dans les deux cas à celles des attaques en C3 (16,3 et 19,6 kcal/mol). Si la modification de l'angle d'attaque pour l'isomère *trans* permet d'abaisser l'énergie d'activation d'environ  $7$  kcal/mol (24,2 vs 17,3 kcal/mol) il en est de même pour l'isomère *cis* (29,3 vs 22,2 kcal/mol) et la différence finale reste de  $5$  kcal/mol (22,2 vs 17,3 kcal/mol). Mais alors, dans le cas de l'isomère *trans*, l'énergie d'activation pour l'attaque en C2 devient inférieure à celle de l'attaque en C3 (17,3 vs 19,6 kcal/mol). De plus cet écart est porté à  $6$  kcal/mol (14,2 vs 20,2 kcal/mol) en faisant tourner l'angle dièdre du carboxylate par rapport au plan de l'époxyde (trajectoires  $h^{**}$ ; fig 11 et 12). Le parallélisme des trajectoires dans les figures 11 et 12 tend à montrer que la rotation du carboxylate n'est pas dominante pour la



**Fig 10.** Cas du glycidate non substitué **1**. Variation de l'énergie d'activation en fonction de l'angle dièdre du carboxylate au cours de la trajectoire réactionnelle  $h^*$  en C2. De haut en bas : variation de  $0^\circ, -1,25^\circ, -2,5^\circ, -3,75^\circ, -5^\circ, -7,5^\circ/\text{\AA}$ .



**Fig 11.** Cas du *cis*-3-méthylglycidate **2**. Variation de l'énergie d'activation en fonction de l'angle dièdre du carboxylate au cours de la trajectoire réactionnelle  $h^*$  en C2. De haut en bas : variation de  $0^\circ, -2,5^\circ, -3,75^\circ, -5^\circ, -7,5^\circ/\text{\AA}$ .

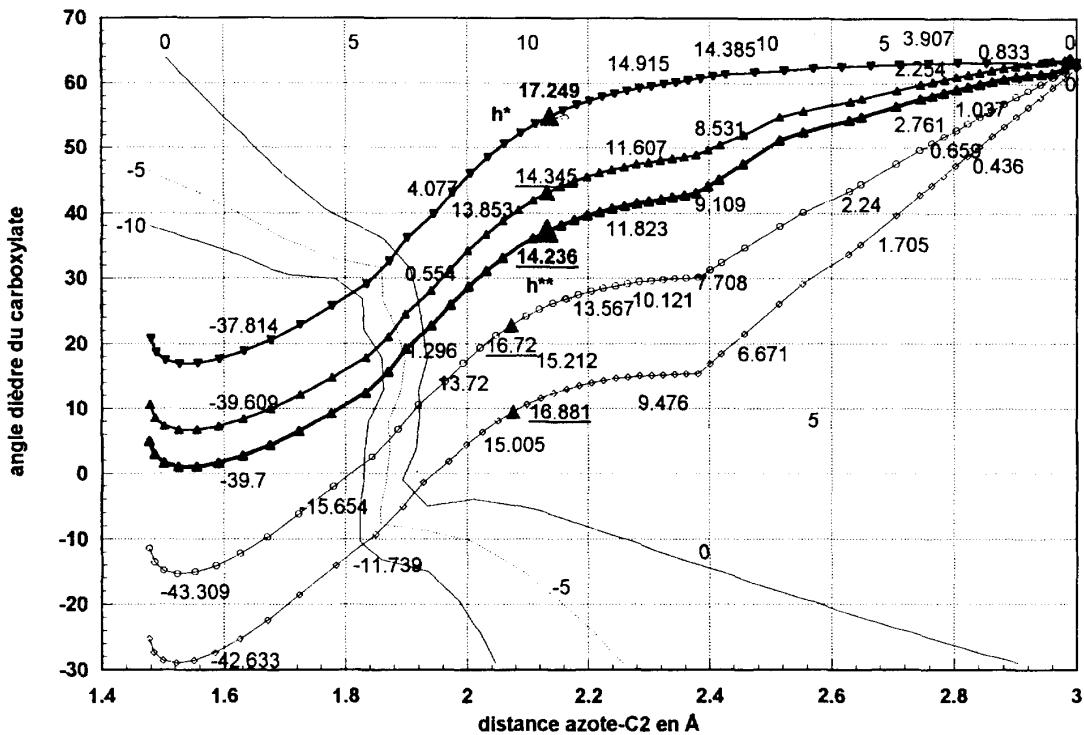


Fig 12. Cas du *trans*-3-méthylglycidate 3. Variation de l'énergie d'activation en fonction de l'angle dièdre du carboxylate au cours de la trajectoire réactionnelle  $h^*$  en C2. De haut en bas : variation de  $0^\circ$ ,  $-1,25^\circ$ ,  $-2,5^\circ$ ,  $-5^\circ$ ,  $-7,5^\circ/\text{\AA}$ .

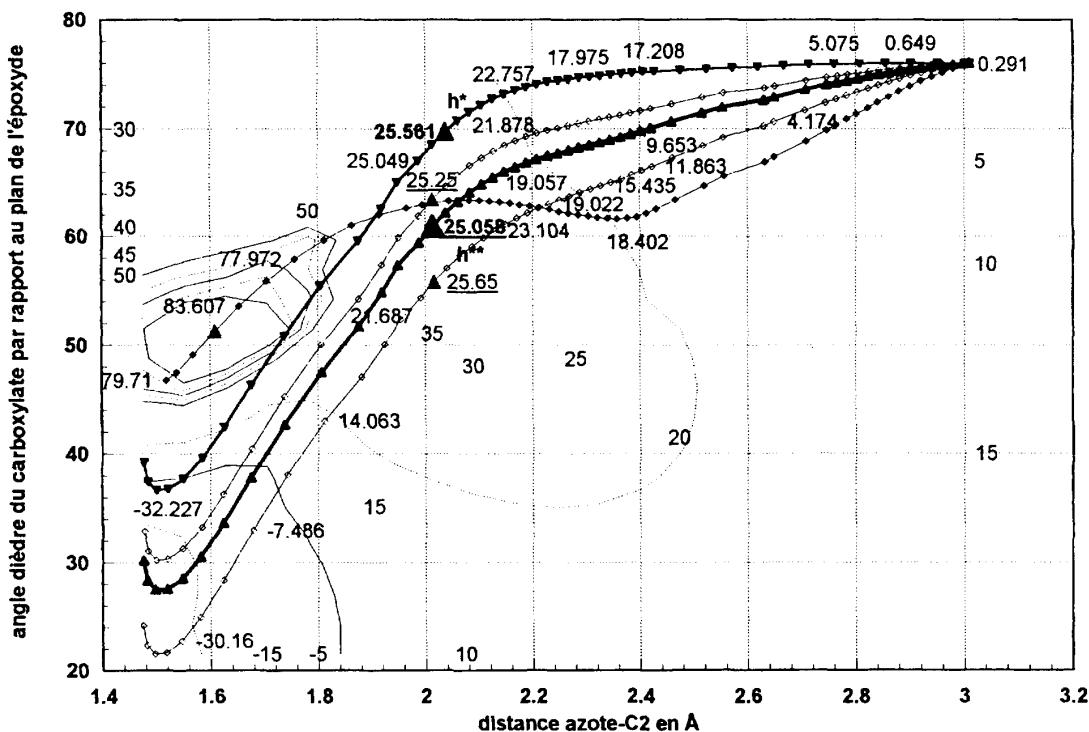


Fig 13. Cas du 3,3-diméthylglycidate 4. Variation de l'énergie d'activation en fonction de l'angle dièdre du carboxylate au cours de la trajectoire réactionnelle  $h^*$  en C2. De haut en bas : variation de  $0^\circ$ ,  $-0,75^\circ$ ,  $-1,5^\circ$ ,  $-2,5^\circ$ ,  $-5^\circ/\text{\AA}$ .

détermination de l'énergie d'activation, mais que c'est seulement l'ensemble des interactions substrat-réactif-solvatation qui introduit les faibles différences qui entraînent l'inversion de la régiosélectivité.

Finalement (tableaux III et IV) pour l'isomère *cis* l'attaque en C3 serait favorisée d'environ 4 kcal/mol (énergies d'activation de 16,3 kcal/mol en C3 et de 20,2 kcal/mol en C2) et à l'inverse en C2 pour l'isomère *trans* d'environ 5,4 kcal/mol (énergies d'activation de 19,6 kcal/mol en C3 et de 14,2 kcal/mol en C2). Ces deux différences sont tout à fait compatibles avec les régiosélectivités observées (tableau I).

#### Cas du 3,3-diméthylglycidate 4

Les calculs de minimisation conduisent au même minimum quelle que soit la position initiale de l'ammoniac réactif. La réactivité en C3 qui est exaltée pour les solvations *f* et *g* prend pour l'état *h* une valeur voisine de celles obtenues pour les isomères monosubstitués : entre 17,5 et 20 kcal/mol selon les trajectoires *h*\* (fig 9).

L'attaque en C2 est défavorisée par rapport à celle de l'isomère *cis* (25,6 au lieu de 22,2) même en faisant varier l'angle d'attaque (fig 9). La rotation du carboxylate n'apporte d'ailleurs qu'une très faible diminution de l'énergie d'activation (0,5 kcal/mol) et une rotation trop rapide entraîne même une perte de réactivité (fig 13), ce qui prouve l'étroitesse de la « fenêtre » donc l'encombrement stérique du carboxylate. La différence de 7,6 kcal/mol (tableau III) entre les deux énergies d'activation calculées (25,1 kcal/mol en C2 et 17,5 kcal/mol en C3) permet là aussi de justifier la régiosélectivité expérimentale en C3.

#### Conclusion

Pour modéliser la réaction d'ouverture des acides glycidiques par l'ammoniac, il a donc été nécessaire d'activer l'époxyde par protonation de l'atome d'oxygène et de faire intervenir des molécules du milieu réactionnel : eau et ammoniac. Il est montré que la première couche de solvatation est suffisante pour justifier les résultats expérimentaux.

Afin d'éviter l'évolution du système ammoniac-glycidate protoné vers un énolate d'ammonium, nous avons dû modifier la méthode classique de variation des coordonnées réactionnelles. La technique employée repose sur une approche itérative, sous diverses contraintes, du réactif vers le substrat, chaque étape étant accompagnée d'une courte relaxation par dynamique sans aucune contrainte. Ces calculs de dynamique moléculaire utilisant la méthode semi-empirique AM1 ont permis ainsi d'établir des trajectoires réactionnelles modélisant le mécanisme de la réaction de manière plausible.

Finalement, les « énergies d'activation » calculées pour la réaction de l'ammoniac sur les différents glycidates d'ammonium sont compatibles avec la régiosélectivité observée expérimentalement. L'interprétation des

résultats permet de dire que la réaction en C2 est dans tous les cas générée par le carboxylate. Cependant pour l'isomère *trans*, l'attaque en C3 apparaît particulièrement défavorisée. Aussi dans ce cas, l'ouverture en C2 devient d'autant plus majoritaire qu'elle est moins générée par le carboxylate. Cette relative facilité n'est pas due à une activation en  $\alpha$  par le carboxylate mais elle résulte essentiellement de la structure globale de l'ensemble moléculaire, formé par le substrat, les molécules de solvatation et le réactif, telle qu'elle ressort des calculs quantiques.

#### Remerciements

Nous remercions M Larchevêque, directeur de l'équipe au sein de l'URA 1381 associée au CNRS, et R Gallo de l'ENSSPICAM de Marseille pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, les encouragements constants et les fructueuses conversations qui en ont résulté.

#### Références

- 1 Grosjean F, Huché M, Larchevêque M, Legendre JJ, Petit Y, *Tetrahedron* (1994) 50, 9325-9334
- 2 a) Behrens CH, Sharpless KB, *Aldrichimica Acta* (1983) 16, 67  
b) Larchevêque M, Petit Y, *Janssen Chim Acta* (1990) 28, 10  
c) Pons D, Savignac M, Genêt JP, *Tetrahedron Lett* (1990) 31, 5023  
d) Smith JG, *Synthesis* (1984) 629  
e) Rao AS, Paknikar SK, Kirtane JG, *Tetrahedron* (1983) 39, 2323
- 3 a) Shiboev A, Astratjeva N, Tereshchenko G, *Zh Obsh Khim* (1984) 54, 2744  
b) Koldobskiy S, Tereshchenko G, Bobylev V, Dalin A, *Khim Geterotsikl Soedin* (1986) 81, 1036-1041  
c) Dewar MJS, Ford PF, *J Am Chem Soc* (1979) 101, 783  
d) Jaime C, Ortuno RM, Font J, *J Org Chem* (1988) 53, 139
- 4 Dewar MJS, Zoebish EG, Healy EF, Stewart JJP, *J Am Chem Soc* (1985) 107, 3902; AM1 implanté dans le logiciel Hyperchem<sup>®</sup> de la société HyperCube<sup>®</sup> sur un ordinateur IBM-PC
- 5 Dewar MJS, Yuan YC, *J Am Chem Soc* (1990) 112, 2088 et 2095
- 6 Les minimisations des états obtenus en fin de « trajectoire réactionnelle » n'ont pas été systématiquement effectuées car elles conduisent à une profonde réorganisation du système moléculaire, essentiellement par des échanges de protons
- 7 Foucault M, Leclercq JM, Petit Y, Larchevêque M, *J Chim Phys* (1988) 85, 907
- 8 Ces valeurs sont du même ordre de grandeur que celles obtenues par Dewar en utilisant les méthodes classiques de variation des coordonnées réactionnelles avec AM1 pour étudier la réaction SN<sub>2</sub> de l'ammoniac sur les alcools protonés (cf, réf [5])