

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعد دحلب - البليدة 1

Université SAAD DAHLEB-BLIDA 1

Faculté des Sciences

Département de chimie



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de Master

Option : Chimie Appliquée

Thème :

***Préparation des complexes d'insertion Nitrones / β -Cyclodextrine
Et leur réaction cycloaddition 1.3 Dipolaire avec l'acrylonitrile.***

Préparé par :

- *Behloul Nouceiba Hind*
- *Selma Romaiassa*

Soutenu Publiquement le 02 /10/2019 Devant le jury composé de :

- | | | | |
|------------------------|------------|-------------|---------------------|
| • <i>Madame Bessi</i> | <i>MAA</i> | <i>USDB</i> | <i>Présidente</i> |
| • <i>Madame Yahi</i> | <i>MAA</i> | <i>USDB</i> | <i>Examinatrice</i> |
| • <i>Mr. Ait Yahia</i> | <i>MAA</i> | <i>USDB</i> | <i>Promoteur</i> |
| • <i>Madadme Hamza</i> | <i>MAA</i> | <i>USDB</i> | <i>Invité</i> |

Blida, Octobre 2019.

Remerciement

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'études.

En premier lieu, nous tenons à remercier **Mr et Mme AIT YAHIA** pour leurs précieux conseils et leur aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Mme BESSI et Mme YAHY** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et l'enrichir par leurs discussions.

Ces remerciements vont aussi, au corps professoral et administratif de la **Faculté de Science**, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce rapport ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes.

Nouceiba & Roumaissa

Dediances

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien morale et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père.

A la lumière des mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur; maman que j'adore.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes chères sœurs Nour el Houda et Fatma Zohra, je dédie ce travail dont le grand plaisir leur revient en premier lieu pour leur conseil, aides et encouragements.

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude.

Merci d'être toujours là pour moi.

Behloul Nouceiba Hind

Nouceiba & Roumaïssa

Dédicaces

je dédie ce rapport à:

Mes chers parents que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement contenu, leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leur grands sacrifices.

Mes chers frères : Anis et Soheib, ma cher sœur Serine pour leur grand amour et leur soutien qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

Mon mari qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

Mes chers amies qui sans leur encouragement ce travail n'aura jamais vu le jour.

Et à toutes ma famille et à tous ceux qui j'aime.

Merci beaucoup

Selma Roumaïssa

Résumé

L'objectif de notre travail est l'élaboration de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans des conditions douces et l'amélioration de sa régio et stéréosélectivité.

La première étape de notre travail était la préparation des complexes d'inclusion des nitrones dans la β -cyclodextrine par la méthode standard. Leur analyse par la spectroscopie infrarouge FT-IR et DRX, a confirmé leur formation.

Dans la deuxième partie, nous avons réalisé la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et l'acrylonitrile à température ambiante sans aucun solvant. Ces conditions douces et environnementales ont donné des rendements semblables à ceux du milieu classique (reflux de toluène). Ces conditions ont été ensuite appliquées sur les différents complexes synthétisés. Les rendements obtenus dans ce cas sont bons.

Mots clés : nitrones, β -cyclodextrine, complexes d'inclusion, isoxazolidines, chimie verte.

Abstract:

The objective of our work is the elaboration of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction in mild conditions and the improvement of its regio and stereoselectivity.

The first step in our work is the preparation of the inclusion complexes of nitrones in β -cyclodextrin by the standard method. their analysis by infrared spectroscopy FT-IR and DRX, confirmed their formation.

In the second part, we performed the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between nitrones and acrylonitrile at room temperature with free-solvent. These mild and environmental conditions gave yields similar to those of the conventional medium (toluene reflux). These conditions were then applied to the various complexes synthesized. The yields obtained in this case are good.

Key words: nitrone, β -cyclodextrin, insertion complexes, isoxazolidines, green chemistry.

ملخص:

الهدف من عملنا هو وضع رد فعل 1،3-القطب ثنائي الاتجاه في ظل ظروف معتدلة وتحسين ريجيو والإنتاجية المجسمة.

كانت الخطوة الأولى في عملنا إعداد مجوعات إدراج النترونات في سيكلوديكرين β بالطريقة القياسية. أكد تحليلهم بواسطة التحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء FT-IR و DRX ، على تشكيلهم.

في الجزء الثاني ، أجرينا تفاعل الحمولة 1،3 ثنائي القطب بين النترونات والأكريلونيتريل في درجة حرارة الغرفة دون أي مذيب. أعطت هذه الظروف المعتدلة والبيئية غلة مماثلة لتلك الخاصة بالوسيلة التقليدية (ارتجاع التولوين). (ثم تم تطبيق هذه الشروط على مختلف المجموعات توليفها. العوائد التي تم الحصول عليها في هذه الحالة جيدة.

الكلمات المفتاحية: النيترون ، سيكلو ديكسترين ، مجوعات الإدراج ، إيزوكسازوليدين ، الكيمياء الخضراء.

Sommaire

Introduction Générale	2
------------------------------------	---

I. Etude bibliographique

CHAPITRE 1: Cycloaddition 1.3dipolaire

I.1 Cycloaddition 1.3dipolaire.....	3
I.1.1Cycloaddition 1.3 dipolaire avec les nitrones.....	6
I.1.2Orientation du Produit.....	7
I.1.2.1.Régiosélectivité.....	7
I.1.2.2.Stéréosélectivité.....	8

CHAPITRE 2 : Les Complexes D'insertion

I.2. Complexe D'insertion.....	9
I.2.1.Formation d'un complexe d'insertion.....	9
I.2.2. Différents types de complexes d'insertion.....	10
I.2.3"Forces conductrices" de la complexation.....	10
I.2.4 Conséquences de la complexation et applications.....	11

CHAPITRE 3 : Cyclodextrines

I.3 Cyclodextrine.....	13
I.3.1.Propriétés des Béta-Cyclodextrine.....	13
I.3.2Application des Cyclodextrine.....	14
A. Domaine de la chimie Analytique.....	15
B. Industrie pharmaceutique.....	15
C. Textile.....	17
D. Domaine cosmétique.....	17
E. Domaine alimentaire.....	19

F. Environnement.....	19
-----------------------	----

II. Partie Expérimentale

Matériels et produits utilisés

II 1. Appareils.....	21
II. 2.Produit.....	21
II. 3. Préparation des complexes 1,1 nitroène - β CD.....	22
II.4. Préparation d'isoxazolidines.....	23
II.4.1.Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire sans solvant.....	24

III. Résultats Discussions

III.1.Synthèse du complexe nitroène/ β -CD.....	27
III.2. Caractérisation des complexes β -CD /nitroène.....	28
III.2.1.spectroscopies vibrationnelles FT-IR.....	29
III.2.2Spectroscopie des rayons X.....	36
III.2. Synthèse des isoxazolidines	43

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : Classification des 1, 3-dipôles selon l'atome central.....	5
Tableau 2 : produits utilisés ainsi que leurs origines et leur degré de pureté.....	21
Tableau 3 : masses molaires des nitrones, ainsi que les masses théoriques et expérimentales des complexes.....	23
Tableau 4 : les masses utilisées, théoriques et expérimentales au cours des préparations des isoxasolidines.....	25
Tableau 5 : Rendement des complexes d'insertion Nitrones/BCD.....	27
Tableau 6 : Correspondance des bandes d'absorptions et les nombres d'ondes relevées sur spectre FTIR de la β -cyclodextrine	29
Tableau 7 : Caractérisations spectrales en infrarouge des Nitrones I à IV et complexes synthétisés.....	35

Liste Des Figures

Figure 1 : Réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire.....	4
Figure 2 : Réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire.....	6
Figure 3: Régiosélectivité.....	7
Figure 4 : Exemple de complexe d'inclusion constitué d'un p-xylène d'ammonium lié à un cucurbituril.....	9
Figure 5 : Représentation schématique de quelques complexes d'insertion stœchiométries différentes.....	10
Figure 6 : Structure des α -, β et γ - cyclodextrines et ses formes toriques.....	13
Figure 7 : Modèle conventionnel de la formation du complexe médicament/ cyclodextrine (ici complexe d'inclusion : acide salicylique/ β - CD).....	14
Figure 8 : Péroxine.....	15
Figure 9 : sporanoxe.....	16
Figure 10 : Nicorette.....	16
Figure 11 : Présentation schématique de la fixation des dérivés de la cyclodextrine.....	17
Figure 12 : pickalex.....	18
Figure 13 : Les produits qui contiennent l'hydrocutone.....	18
Figure 14 : vivac parfum.....	19
Figure 15 : les étapes de préparations des complexes.....	22
Figure 16 : Préparations des isoxazolidines en milieux sans solvant.....	23
Figure 17 : structure des nitrons utilisées.....	27
Figure 18 : histogramme des rendements de chaque complexe NIT/B-CD.....	28
Figure 19 : spectre infrarouge de la β -cyclodextrine	29
Figure 20 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm^{-1} de: a : β - CD ; b: complexe 1:1 C,N-diphénylnitrone / β -CD ; c: C,N-diphénylnitrone.....	30.

Figure 21 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm ⁻¹ de : a : β - CD/ b: complexe 1:1 chlorophényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone.....	30
Figure 22 : Agrandissements explicatifs à 1199 cm ⁻¹ de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone.....	31
Figure 23 : Agrandissements explicatifs à 1081 cm ⁻¹ de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone.....	32
Figure 24 : Agrandissements explicatifs à 842 cm ⁻¹ de a: la β - CD/ b: complexe 1:2 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: complexe 1:2 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone /β-CD.....	32
Figure 25 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm ⁻¹ de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone.....	32
Figure 26: Agrandissements explicatifs entre 2875 et 2474 cm ⁻¹ de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone /β- CD/ c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone.....	33
Figure 27: Agrandissements explicatifs à 1606 cm ⁻¹ de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone.....	33
Figure 28: Agrandissements explicatifs entre 1514 et 1253 cm ⁻¹ de : a: β - CD ; b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone /β-CD ; c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone.....	34
Figure 29: Agrandissements explicatifs à 1060 cm ⁻¹ de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone.....	34
Figure 30: Agrandissements explicatifs à 1606 cm ⁻¹ de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone /β-CD/ c: C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone.....	34
Figure 31 : Diffractogramme de : A : β-cyclodextrine; B : C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone ; C : C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone/ β-cyclodextrine.....	36

Figure32 : Diffractogramme de : A : β -cyclodextrine; B : C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone; C : C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine.....	37
Figure 33. : Diffractogramme de : A : β -cyclodextrine; B : C,N-diphénylnitron; C : C,N-diphénylnitron / β -cyclodextrine.....	38
Figure 34: Diffractogramme de : A : β -cyclodextrine; B : C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitron; C : C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitron / β -cyclodextrine.....	39
Figure 35 : Diffractogramme de : A : β -cyclodextrine; B : C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone; C : C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine.....	40

Liste des abréviations

C°	Degré Celsius
T	Température
CD	Cyclodextrine
g	Gramme
β	Béta
α	Alpha
γ	Gamma
CCM	Chromatographie sur couche mince
HPLC	Chromatographie liquide à haute performance
IR	Infra rouge
UV	Ultra-violet
DRX	Diffraction du rayon x
M	Masse
R	Rendement
Mth	Masse théorique
Mexp	Masse expérimentale
mn	Minute

Introduction générale

La réaction de cycloaddition 1, 3 dipolaire des nitrones aromatiques sur les alcènes donne l'isoxazolidine. Ces derniers constituent une classe importante de composés bioactifs. Elles sont très connues pour leur activité anti inflammatoire[1] Dans des conditions appropriées, les isoxazolidines peuvent donner des alcaloïdes[2] des acides aminés hydroxylés et des alcools β -aminés qui rentrent dans la préparation d'une grande variété de composés bioactifs[3] Elles peuvent aussi être utilisées dans la fabrication de médicaments anti viraux[3] Aussi, plusieurs auteurs ont rapporté l'activité antimicrobienne des isoxazolidines et ont montré que ces derniers sont de très bons antifongiques et antibactériens que ce soit contre les bactéries à Gram positif ou négatif [4]

Vu leurs intérêts, plusieurs méthodes de leurs synthèse ont été développées. Ces méthodes visent soit à améliorer le rendement et /ou la régéo et la stéréo sélectivité, soit à rendre leurs synthèses plus respectueuses de l'environnement. Ces réactions ont été alors, développées dans l'eau à température ambiante en présence et en absence de surfactant, dans les ions liquides, dans les phases solides et par activation sous micro-ondes[5]

Dans ce contexte, nous allons essayer de réaliser cette réaction sans solvant entre l'acrylonitrile et une série de C-aryle-N-phényle nitrone libre ou insérés dans la β -cyclodextrine. L'insertion des nitrones dans la cavité des cyclodextrines entrainera un gêne stérique et conduira normalement à une meilleure régéo et stéréosélectivité. L'utilisation des milieux sans solvant permettra l'application de procédé de synthèse de la chimie verte et la complexation avec la cyclodextrine donnera en principe une meilleure régéo et stéréo sélectivité [6].

Le travail présenté dans ce mémoire sera partagé en trois parties :

- Nous aborderons dans la première partie une étude bibliographique qui est subdivisée en trois chapitres
 - Le premier chapitre contient l'essentiel concernant les réactions de cycloaddition 1, 3-dipolaire.
 - le deuxième chapitre comporte un bref aperçu sur les complexes d'inclusion, leurs préparations, leurs méthodes de caractérisation et leurs domaines d'application.
 - Le troisième chapitre est consacré à la β -Cyclodextrines.
- La deuxième partie est consacrée aux résultats expérimentaux.
- La troisième partie est consacrée à l'exposition de l'ensembles des résultats et discussions. Elle sera subdivisée en deux Chapitres :
 - le premier, regroupe les résultats de la préparation des complexes et leurs caractérisations.
 - Le deuxième chapitre concerne les résultats de la réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire sans solvants.

On terminera par une conclusion générale.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été découverte par Huisgen et ses assistants en 1960 [7]. Cette réaction fait intervenir deux espèces chimiques, l'une comportant quatre électrons π réactifs (qui correspond au 1, 3- dipôle) et l'autre deux électrons π réactifs (pour le dipolarophile) (Figure 1).

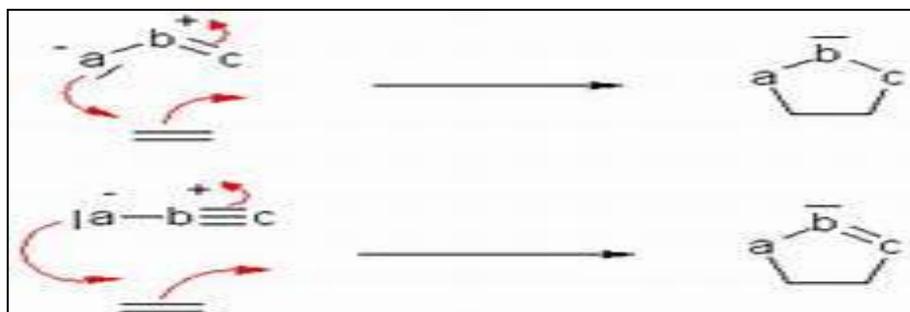


Figure 1 : réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire.

- **Dipolarophiles**

Les dipolarophiles sont généralement des alcènes ou des alcynes, mais peuvent être aussi, des molécules qui possèdent des groupements fonctionnels hétéro atomiques tel que les carbonyles, les nitryles, les thiocarbonyls...etc. Les plus communément utilisés sont les aldéhydes α , β -insaturée, les cétones, les ester, les alcools allyliques, les halogènes allyliques, et les éthers vinyliques.

- **1, 3-dipôle**

Le premier dipôle généré est le diazo acétique ester en 1883 par Curtius. Alors que les nitrones n'ont été découvert qu'en 1898 par Backman [8]. Depuis, une grande variété de 1, 3-dipole a été découverte. Ces derniers ont été définis par Huisgen comme des molécules ayant une structure A-B-C avec une charge positive et négative distribuée sur les trois atomes. Cet auteur a classé ces espèces en deux familles les anions allylpropargyle ou anions allenyl

Voir le tableau suivant :

Tableau 1: Classification des 1, 3-dipôles selon l'atome central (carbone, azote, oxygène et soufre).

Type allylique	Azote au centre	$\begin{array}{l} \text{>C=N-C} \longleftrightarrow \text{>C-N=C} \text{ Azomethine ylides} \\ \text{>C=N-N} \longleftrightarrow \text{>C-N=N} \text{ Azomethine imines} \\ \text{>C=N-O} \longleftrightarrow \text{>C-N=O} \text{ Nitrones} \\ \text{-N=N-N} \longleftrightarrow \text{-N-N=N} \text{ Azimines} \\ \text{-N=N-O} \longleftrightarrow \text{-N-N=O} \text{ Azoxy compounds} \\ \text{O=N-O} \longleftrightarrow \text{O-N=O} \text{ Nitro compounds} \end{array}$
	Oxygène au centre	$\begin{array}{l} \text{>C=O-C} \longleftrightarrow \text{>C-O=C} \text{ Carbonyl ylides} \\ \text{>C=O-N} \longleftrightarrow \text{>C-O=N} \text{ Carbonyl imines} \\ \text{>C=O-O} \longleftrightarrow \text{>C-O=O} \text{ Carbonyl oxides} \\ \text{-N=O-N} \longleftrightarrow \text{-N-O=N} \text{ Nitrosolmines} \\ \text{-N=O-O} \longleftrightarrow \text{-N-O=O} \text{ Nitrosoxides} \\ \text{O=O-O} \longleftrightarrow \text{O-O=O} \text{ Ozone} \end{array}$
	Sulfure au centre	$\begin{array}{l} \text{>C=S-C} \longleftrightarrow \text{>C-S=C} \text{ Thio carbonyl ylides} \\ \text{>C=S-N} \longleftrightarrow \text{>C-S=N} \text{ Thio carbonyl imines} \\ \text{-N=S-N} \longleftrightarrow \text{-N-S=N} \text{ Sulphur diimide} \\ \text{-N=S-O} \longleftrightarrow \text{-N-S=O} \text{ Sulphinyl amines} \end{array}$
type propagylque	Bétaines nitrillium	$\begin{array}{l} \text{-C}\equiv\text{N-C} \longleftrightarrow \text{C}\equiv\text{N=C} \text{ Nitrile ylides} \\ \text{-C}\equiv\text{N-N} \longleftrightarrow \text{C}\equiv\text{N=N} \text{ Nitrile imines} \\ \text{-C}\equiv\text{N-O} \longleftrightarrow \text{C}\equiv\text{N=O} \text{ Nitrile oxides} \\ \text{-C}\equiv\text{N-S} \longleftrightarrow \text{C}\equiv\text{N=S} \text{ Nitrile sulphides} \end{array}$
	Bétaines diazonium	$\begin{array}{l} \text{N}\equiv\text{N-C} \longleftrightarrow \text{N}\equiv\text{N=C} \text{ Diazoalkanes} \\ \text{H}\equiv\text{N-N} \longleftrightarrow \text{N}\equiv\text{N=N} \text{ Azides} \\ \text{N}\equiv\text{N-O} \longleftrightarrow \text{N}\equiv\text{N=O} \text{ Diazo oxides} \end{array}$

I.1.1. Cycloadditions 1,3-dipolaires avec les nitrones

Les nitrones sont des intermédiaires de synthèse importants qui ont été largement utilisés en chimie organique [9], Ils sont facilement accessibles et que l'hétérocycle formé peut comporter jusqu'à trois centres stéréogènes. La plupart des nitrones acycliques sont des composés stables et peuvent être stockées à température ambiante. Les nitrones cycliques ont tendance à être moins stables, elles sont pourtant des molécules à fort potentiel en synthèse asymétrique car leur structure rigide empêche l'isomérisation au niveau de la double liaison C=N.

L'une des applications les plus synthétiques des nitrones est leur utilisation en tant que 1,3-dipôles dans les réactions de cycloaddition aux oléfines pour la préparation d'isoxazolidines [9]. Ces composés sont considérés comme des précurseurs d'acides aminés. Dans des conditions appropriées, les isoxazolidines peuvent donner des acides aminés hydroxylés et des alcools β aminés qui rentrent dans la préparation d'une grande variété de composés bioactifs. Les isoxazolidines peuvent aussi être utilisées dans la fabrication de médicaments antiviraux. Aussi, plusieurs auteurs ont rapporté l'activité antimicrobienne des isoxazolidines et ont montré que ces derniers sont de très bons antifongiques et antibactériens que se soit contre les bactéries à Gram positif ou négatif.

La réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire des nitrones avec les alcènes engendrant les isoxazolidines, (schéma 2) est une réaction fondamentale en chimie organique. En effet, dans cette réaction trois centres asymétriques peuvent être créés. La stéréochimie relative du centre C4 et C5 sont toujours contrôlés par les substituants porté par l'alcène [10].

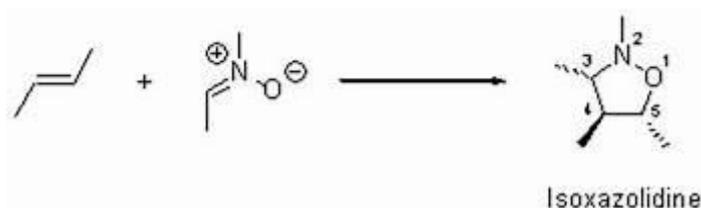


Figure 2 : réaction de cycloaddition 1.3 dipolaire.

I.1.2 Orientation du produit

I.1.2.1 Régiosélectivité :

Pour la cycloaddition des alcènes monosubstitués électro-enrichis (éthers/esters vinyliques) ou neutres (alcènes simples), la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques.

Pour la cycloaddition des alcènes monosubstitués électro-appauvris, la situation est plus compliquée car les effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique joue un rôle déterminant [11]. Ainsi, lors de la cycloaddition entre l'acrylate de méthyle et la nitronne ester, les adduits 5-substitués dont la formation est électro-nuement défavorisée sont formés exclusivement. Même si une nitronne à faible demande stérique comme le N-oxyde de 3,4-di hydro-2H-pyrrole est utilisée vis-à-vis du même dipolarophile, la formation des adduits 4- substitués reste minoritaire bien que favorisée par effet électronique [11] (figure 3).

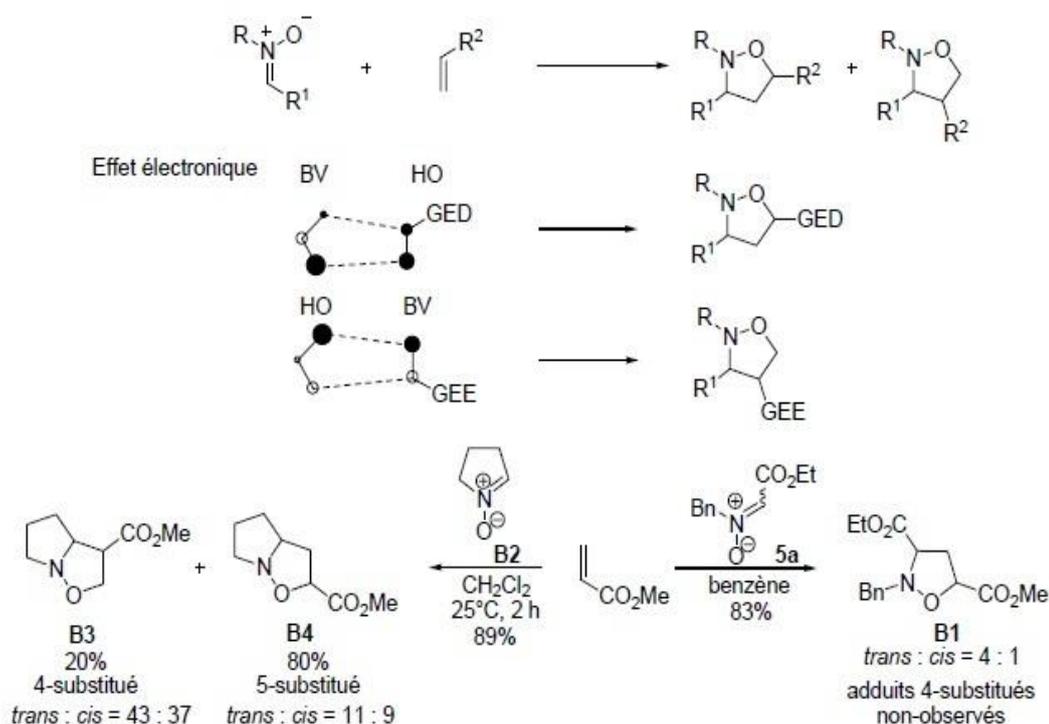


Figure3 : Régiosélectivité de la réaction cycloaddition 1.3Dipolaire.

I.1.2.2 Stéréosélectivité

D'une manière générale, la cycloaddition entre une nitroène et un alcène mono substitué en β peut conduire aux 4 stéréo-isomères possibles par la création de deux centres stéréogènes [12]. Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité. endo/exo et la sélectivité faciale α/β [12].

En chimie supramoléculaire un complexe d'insertion, aussi appelé composé d'inclusion, est un complexe dont l'un des composants (l'« hôte ») forme une cavité dans laquelle sont logées la ou les entités moléculaires d'une seconde espèce chimique (l'« invité »).

Le concept s'étend aux cristaux dont le réseau cristallin présente des interstices pouvant renfermer une espèce invitée. L'attraction hôte-invité, de nature non covalente, est en général assurée par les forces de van der Waals. [13]

Si les espaces dans le réseau hôte sont entourés de tous les côtés pour que l'espèce invitée soit « piégée » comme dans une cage, le composé est appelé « composé cage ». En encapsulation moléculaire [13], une molécule invitée est en fait piégée à l'intérieur d'une autre molécule.

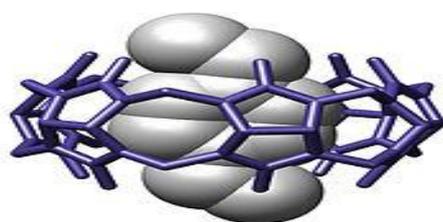


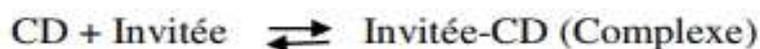
Figure 4 : Exemple de complexe d'inclusion constitué d'un p-xylène d'ammonium lié à un cucurbituril.

I.2.1. Formation d'un complexe d'insertion

Les CDs, ainsi que d'autres types de molécules comme les éthers couronnes, les calixarènes, etc... peuvent former des complexes d'inclusion avec un grand nombre de molécules (neutres, chargées, polaires ou apolaires) [14].

Le caractère hydrophobe de la cavité permet d'inclure des molécules dites « invitées » dont l'hydrophobicité et la taille correspondent à celle de la cavité, tandis que les fonctions hydroxyles assurent une bonne solubilisation des complexes dans l'eau. Les tailles respectives de la cyclodextrine et du substrat conditionnent généralement la stœchiométrie du complexe [15].

Lors de l'association d'une CD et d'une molécule invitée, aucune liaison covalente n'est créée, ce qui permet une dissociation aisée et douce du complexe formé. L'association est gouvernée par un équilibre thermodynamique de la forme :



Ou [Invitée-CD], [CD] et [Invitée] sont respectivement les concentrations du complexe, de la CD et de la molécule Invitée. Les complexes Invitée-CD formés, sont généralement du type 1/1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une seule molécule Invitée.

I.2.2. Différents types de complexes d'insertion

Les complexes CD - Substrat formés sont généralement de type 1:1, comme celui décrit ci-dessus, c'est-à-dire qu'une CD complexe une molécule de soluté. Toutefois, il existe aussi des complexes du type 2:1, 1:2, 2:2 ou d'ordre supérieur (figure 5) [16].



Figure 5 : Représentation schématique de quelques complexes d'insertion de stœchiométries différentes.

I.2.3. “Forces conductrices” de la complexation

Le phénomène de complexation est la résultante de nombreuses interactions mettant en jeu la molécule hôte, la molécule invitée et le solvant et conduisant à l'état thermodynamique le plus stable. La nature et l'importance relative des différents phénomènes responsables de la formation d'un complexe CD-soluté sont encore mal connues et font toujours l'objet d'une controverse [17]. Les “forces motrices” (traduction de l'expression couramment et improprement employée “driving forces”) les plus discutées sont les suivantes:

- interactions électrostatiques (ion-ion, ion-dipôle, dipôle-dipôle),
- Interactions de van der Waals (dipôle-dipôle induit, dipôle induit-dipôle induit),
- Interactions hydrophobes,
- Liaisons hydrogènes (qui sont en fait de nature électrostatique),
- Soulagement des contraintes de conformation de la CD (tension),
- Exclusion des molécules d'eau initialement présentes dans la cavité,

I.2.4. Conséquences de la complexation et applications :

L'inclusion des molécules invitées dans la cavité des CDs constitue une encapsulation moléculaire et ces molécules voient leurs propriétés physicochimiques modifiées [18]. Parmi ces modifications, on peut citer :

- L'amélioration de la dissolution et de la solubilité du soluté et l'augmentation de sa biodisponibilité (dans le cas de principes actifs),
- La modification de ses propriétés spectrales (déplacements chimiques en RMN, longueur d'onde du maximum d'absorption en UV, intensité de la fluorescence, etc.),
- La modification de sa réactivité (en règle générale diminuée). Le soluté bénéficie ainsi d'une protection contre la dégradation thermique ou photochimique, l'oxydation, l'hydrolyse et voit sa stabilité accrue.

Les cyclodextrines sont une famille d'oligosaccharides naturels cycliques et leurs dérivés semi-synthétiques. Naturellement Les cyclodextrines α , β et γ présentes sont des macro-anneaux de type tore constitués de 6, 7 et 8 unités glucopyranose, respectivement (figure 6) [19].

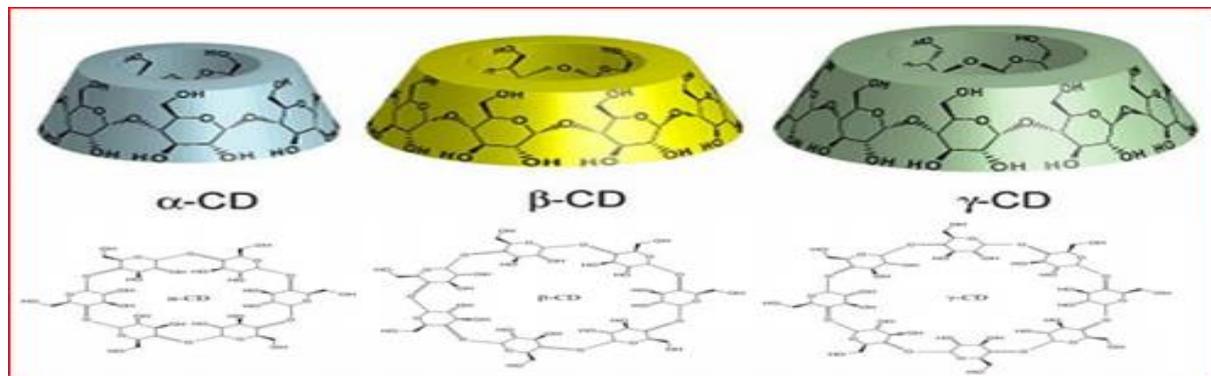


Figure 6 : Structure des α -, β et γ - cyclodextrines et ses formes toriques.

Les principales raisons de la popularité des cyclodextrines en tant qu'hôtes pour l'inclusion de différentes substances sont les suivantes :

- ils sont fabriqués à partir d'un matériau naturel renouvelable (amidon), respectueux de l'environnement, technologies (conversion enzymatique).
- ils sont relativement peu coûteux et sont produits en quantités de plusieurs milliers de tonnes par ans.
- ils sont non toxiques en concentrations consommables et leurs effets toxiques secondaires peuvent être facilement éliminés par une modification chimique appropriée.
- ils sont biodégradables et ne polluent pas l'environnement [19].

I.3.1. Propriétés de β cyclodextrine

La β -CD naturelle est près de dix fois moins soluble que les α -CD et γ -CD naturelles : en effet, toutes les cyclodextrines présentent une ceinture de liaisons hydrogène à l'extérieur du tore. Il se trouve que cette « ceinture » est bien plus rigide chez la β -CD, ce qui explique la difficulté de cette molécule à former des liaisons hydrogène avec l'eau et donc sa plus faible solubilité en milieu aqueux [20]. Grâce à cette cavité apolaire, les cyclodextrines sont capables de former des complexes d'inclusion en milieu aqueux avec une grande variété de molécules-invitées hydrophobes. Une ou plusieurs molécules peuvent être encapsulées dans une, deux ou trois cyclodextrines[21].

La formation de complexe suppose une bonne adéquation entre la taille de la molécule invitée et celle de la cyclodextrine (l'hôte). « Il se produit de manière non-covalente à l'intérieur de la cavité grâce, soit à des liaisons hydrogène, soit des interactions électroniques de Van der Waals » [21]. L'intérieur de la cavité apporte un microenvironnement lipophile dans lequel peuvent se placer des molécules non polaires.

La principale force provoquant la formation de ces complexes est la stabilisation énergétique du système par le remplacement dans la cavité des molécules d'eau à haute enthalpie par des molécules hydrophobes qui créent des associations apolaires-apolaires: [21]

Ces molécules invitées sont en équilibre dynamique entre leur état libre et complexé. La résultante de cette complexation est la solubilisation de molécules hydrophobes très insolubles dans la phase aqueuse. Ainsi les cyclodextrines sont capables de complexer en milieu aqueux et ainsi de solubiliser les composés hydrophobes (la polarité de la cavité est comparable à celle d'une solution aqueuse d'éthanol) [22].

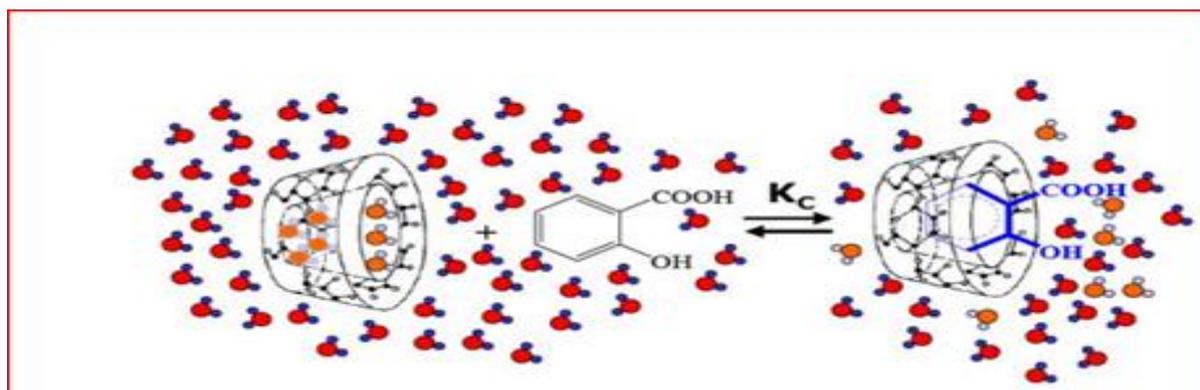


Figure 7 : Modèle conventionnel de la formation du complexe médicament/ cyclodextrine (ici complexe d'inclusion : acide salicylique/ β - CD).

I.3.2.Applications des β -cyclodextrines

Depuis les années 1970, les β CDs trouvent de plus en plus d'applications industrielles, dues principalement à leur capacité de former des complexes d'inclusion. Ceci est exploité en (bio) chimie, dans les industries pharmaceutiques, textile, alimentaire et cosmétique, tout comme dans l'agriculture [23].

A. Domaine de la chimie Analytique

Les cyclodextrines sont de plus en plus utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC (Chromatographie en phase Liquide Haute Performance), comme greffe sur la phase stationnaire (silice en général). L'emploi de CD permet de changer l'affinité des composés à analyser pour la Phase stationnaire, et donc de modifier leur temps de rétention [24].

B. Industrie pharmaceutique :

En raison de la capacité de la dextrine cyclique à former des complexes avec des molécules peu solubles dans l'eau, elles ont été utilisées dans le domaine des médicaments pour augmenter la solubilité ou améliorer certaines conditions instables (à partir de molécules ou de composés), de nombreuses études ont montré leur utilité et leurs méthodes d'utilisation [25].

- Le Beroximam / β -CD est un composé efficace utilisé dans les cas de douleur aiguë, commercialisé dans de nombreux pays sous la forme de brixine, brixodol, cycladol, etc. Ces composés sont fortement dilués dans l'eau et ont un taux d'absorption rapide comparé au peroximam, qu'ils soient pris par voie orale (capsules) ou par un (suppositoire). La solubilité accrue augmente leur concentration dans le plasma et accélère leur atteinte. Cliniquement à effet analgésique plus rapide et plus efficace, et puisque la demi-vie est longue, il est administré en une seule dose par jour. [26]



Figure8: péroxine.

- En raison de la faible solubilité de l'éthraconazole pris par injection dans la solution aqueuse, le composé Sporanox est préparé en ajoutant du β -CD hydroxypropolytique à l'éthraconazole et est utilisé par voie orale [27].



Figure 9: sporanoxe

•Pour exclure l'effet gênant de la nicotine, Nicoret est composé de nicotine sous forme complexe de β -CD, généralement une capsule placée sous la langue ou de la gomme à mâcher, et ce médicament a un effet positif pour cesser de fumer. [28]



Figure 10: Nicorette.

C. textile

Le finissage de textile est un autre secteur dans lequel les cyclodextrines attirent de plus en plus l'attention. Wacker – Chemie a greffé un dérivé de CD substitué par le monochlorotriazinyl sur les textiles.

Les CD greffées sur les textiles ont pour but d'éliminer ou de masquer les odeurs indésirables par exemples la fumée de la cigarette et la sueur.

Les CD sont également utilisés pour renforcer la prise des colorants par le tissu et par suite de réduire la quantité de colorants perdue lors de lavage [29].

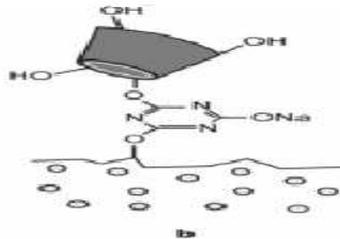


Figure 11: Présentation schématique de la fixation des dérivés de la cyclodextrine

D. Domaine cosmétique

Les CD sont utilisés dans cette zone pour protéger les ingrédients cosmétiques, augmenter leur solubilité dans l'eau ou éliminer les odeurs [30].

➤ Protection légère et anti-oxydation

- L'huile de théier a des propriétés antimicrobiennes, mais les terpènes présents dans cette huile réagissent en présence de lumière et de l'oxygène provoquent des irritations de la peau. En ajoutant un CD à cette huile, elle devient stable contre la lumière et l'oxygène, empêchant ainsi la formation de composés indésirables. Parmi les produits commerciaux contenant ce complexe, on trouve: Epicutin-TT® (Dr. Kurt Richter), Pickalex® (Rogina Nye Cosmetics) [31]



Figure 12 pickellex.

- L'hydrocortone est utilisée pour le blanchiment de la peau, mais sa stabilité est limitée en cosmétique aquatique. Les complexes de CD sont utilisés pour augmenter sa stabilité.



Figure 13: les produits qui contiennent l'hydrocortone.

- L'acide pyroxytique est un complexe d' α -CD ou de β -CD, à la structure solide et stable, aux propriétés antiseptiques, qui est utilisé en cosmétique comme agent éclaircissant de la peau [32].

➤ **Protection contre les pertes par évaporation**

L'utilisation de CD pour stabiliser les composés volatils tels que les parfums ou leurs composants, qui utilisent ces complexions sous forme de poudres, ou de préparations liquides ou solides, ont un effet à long terme et fort. Le parfum Vivac® (Shiido et ses partenaires) fait partie de ces produits. [33]



Figure 14: vivac parfum.

E. Domaine alimentaire

Le CD est utilisé dans ce domaine à diverses fins, telles que la conservation des aliments par exemple la viande et la stabilisation des arômes. L'utilisation du composé CD / composé aromatique peut également permettre l'utilisation d'arômes en plus petites quantités, en éliminant les mauvaises odeurs dans certains aliments, en éliminant le cholestérol d'origine animale dans les Œufs, lait et produits laitiers (mayonnaise, crème, etc.), fixant des composés volatils afin de réduire la décomposition ou les pertes pendant les étapes de fabrication et de stockage (protection contre l'oxydation, la lumière et la chaleur) pendant une longue période et selon différentes méthodes[34]

F. Environnement

Les β cyclodextrines peuvent jouer un rôle important dans la science environnementale en termes de solubilisation des contaminants organiques, de l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère. Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant.

Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la β CD. Un rôle important des CDs dans la protection de l'environnement est son utilisation dans la formulation d'insecticide [35].

II- Matériels et produits utilisés:

II.1. Appareils:

Les spectres Infra Rouge des nitrones et des complexes ont été réalisés à l'aide d'un appareil de marque PERKIN 550, en pastille de KBr.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice sur aluminium, les CCM sont observées en lumière ultraviolette.

II.2.Produits:

Les produits utilisés dans notre travail et leurs degrés de pureté sont rassemblés dans le tableau 1. Tous les produits sont d'origine Fluka.

Les nitrones et les isoxazolidines classiques utilisées sont synthétisées et caractérisées au laboratoire de Recherche sur les Produits Bioactifs.

Tableau 2: produits utilisés ainsi que leurs origines et leur degré de pureté.

<i>Produits</i>	<i>Pureté (%)</i>
Ethanol	95
β -Cyclodextrine	//
Ethanol	95
Diéthyl éther	99.5
Dichlorométhane	99.9
Ether de pétrole	99.5
Acétonitrile	99.9
Toluène	99.5

II.3. Préparation des complexes 1,1 nitroène - β CD:

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on fait introduire un mélange équimolaire de $1,5 \cdot 10^{-3}$ mol de la nitroène et de la β -CD dans l'eau distillée. Les complexes sont obtenus par l'agitation pendant 3 - 5 heures. Après un certain temps on remarque que la nitroène reste en suspension puis au fur et à mesure que la réaction marche, cette suspension disparaît, à la fin on obtient un précipité. On filtre le mélange, puis on lave le filtra avec de l'eau distillé pour dégager le reste de la β -CD non complexée, puis on lave encore avec de diéthyle éther pour dégager la nitroène non complexée. Les complexes récupérés sont séché à 65°C pendant 6h [36]. Ces étapes sont représentées en photos dans la figure n°1.

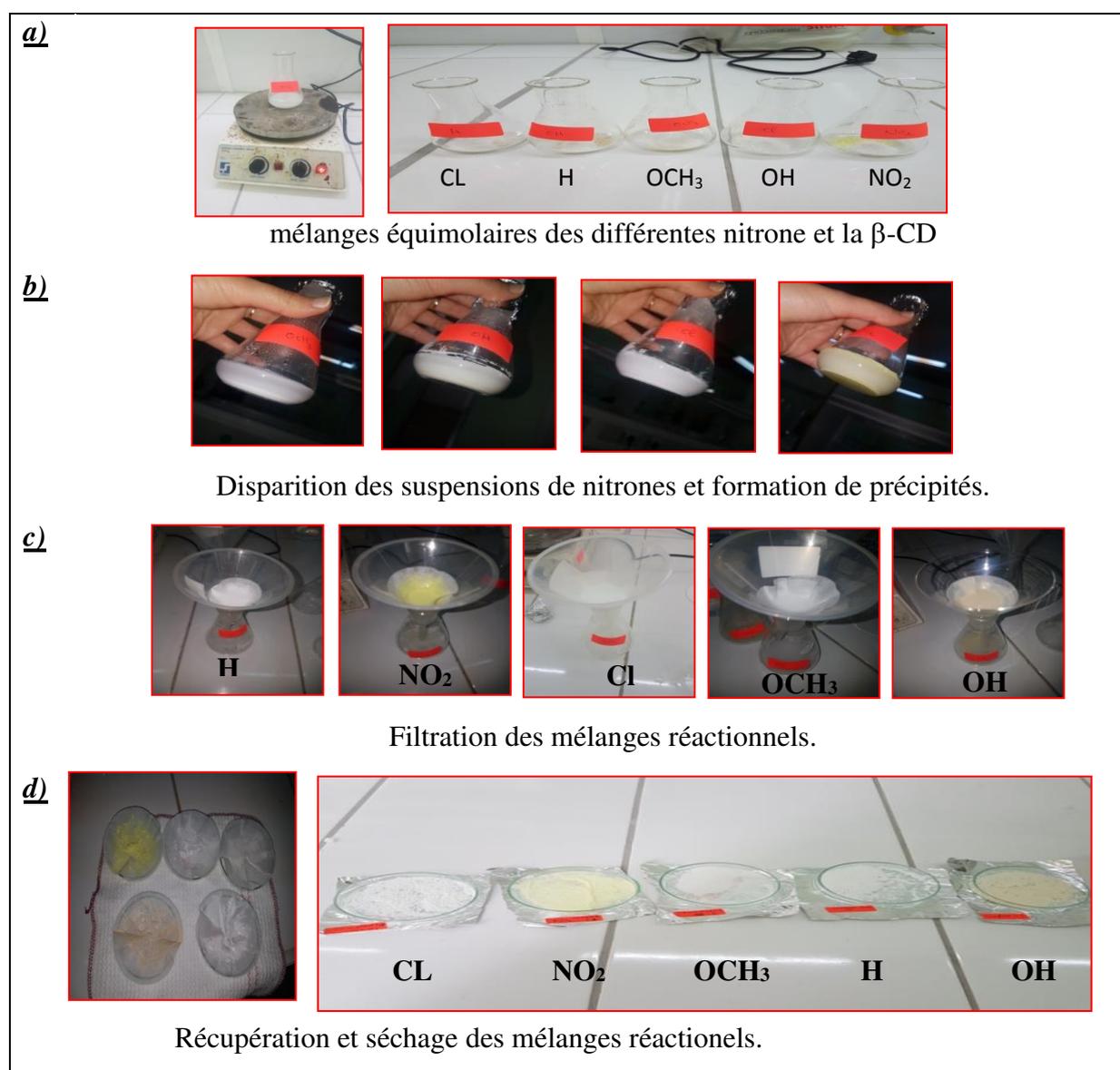


Figure 15: les étapes de préparation des complexes.

Les masses molaires des nitrones, ainsi que les masses théoriques et expérimentales des complexes sont donnés dans le tableau n°2.

Tableau 3: Masses molaires des nitrones, ainsi que les masses théoriques et expérimentales des complexes.

Nitronne	NO ₂	H	Cl	OH	OCH ₃
Masse molaire (g/mol)	242	197	231.5	213	227
Quantité utilisés (mg)	0.30	0.285	0.25	0.26	0.28
Masse théorique (mg)	1.69	1.69	1.66	1.68	1.51
Masse expérimentale (mg)	1.6	0.88	1.60	0.88	1.24

II.4. Préparation d'isoxazolidines:

II.4.1. Réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire sans solvant:

La réaction de cycloaddition 1,3 dipolaire sans solvant est réalisée par simple mélange des deux réactifs (nitrones, complexes 1/1 ou complexes 1/2 avec l'acrylonitrile) à température ambiante. Ce mélange est mis sous agitation pendant 3 -5 h et suivie par CCM. A la fin de la réaction, on évapore l'excès d'acrylonitrile et on réalise une analyse par HPLC.

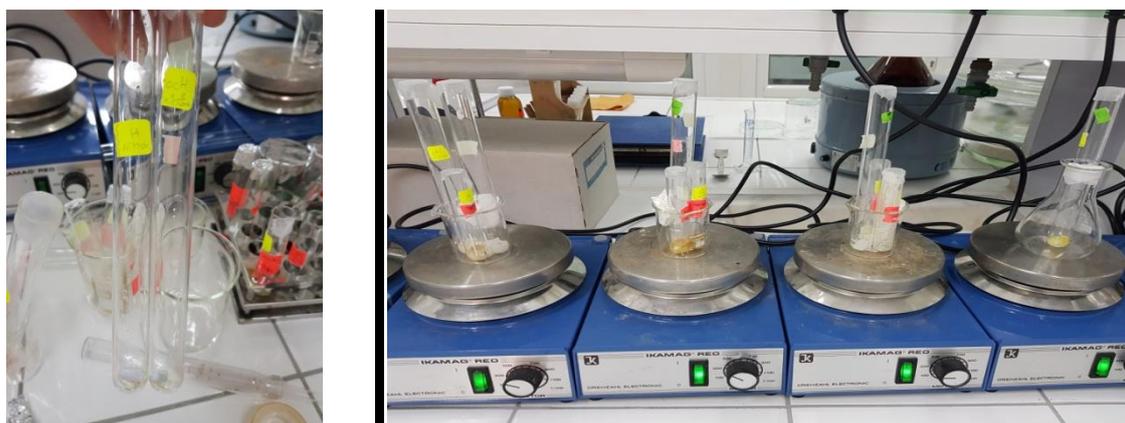


Figure 16: Préparations des isoxazolidines en milieu sans solvant.

Tableau 4: les Masses utilisés, théoriques et expérimentales au cours de la préparation des isoxasolidines.

	<i>X</i>	<i>Masse utilisés (g)</i>	<i>Masse molaire (g/mol)</i>	<i>Masse théorique (g)</i>	<i>Masse expérimentale (g)</i>
<i>nitrones</i>	<i>No₂</i>	<i>0.060</i>	<i>0.060</i>	<i>0.0081</i>	<i>0.0072</i>
	<i>Cl</i>	<i>0.057</i>	<i>0.057</i>	<i>0.0068</i>	<i>0.005</i>
	<i>H</i>	<i>0.049</i>	<i>0.049</i>	<i>0.0067</i>	<i>0.006</i>
	<i>OCH₃</i>	<i>0.056</i>	<i>0.056</i>	<i>0.0072</i>	<i>0.0061</i>
	<i>OH</i>	<i>0.053</i>	<i>0.053</i>	<i>0.0061</i>	<i>0.0041</i>
<i>Complexes 1,1</i>	<i>No₂</i>	<i>0.344</i>	<i>1377</i>	<i>0.0091</i>	<i>0.0072</i>
	<i>Cl</i>	<i>0.341</i>	<i>1366.45</i>	<i>0.0082</i>	<i>0.006</i>
	<i>H</i>	<i>0.333</i>	<i>1332</i>	<i>0.0073</i>	<i>0.0062</i>
	<i>OCH₃</i>	<i>0.340</i>	<i>1362</i>	<i>0.0015</i>	<i>0.0008</i>
	<i>OH</i>	<i>0.337</i>	<i>1348</i>	<i>0.0032</i>	<i>0.0022</i>
<i>Complexes 1,2</i>	<i>No₂</i>	<i>0.628</i>	<i>2512</i>	<i>0.001</i>	<i>0.0007</i>
	<i>Cl</i>	<i>0.625</i>	<i>2501.45</i>	<i>0.007</i>	<i>0.006</i>
	<i>H</i>	<i>0.616</i>	<i>2467</i>	<i>0.003</i>	<i>0.0025</i>
	<i>OCH₃</i>	<i>0.624</i>	<i>2494</i>	<i>0.005</i>	<i>0.003</i>
	<i>OH</i>	<i>0.621</i>	<i>2483</i>	<i>0.006</i>	<i>0.0038</i>

Il existe une grande famille de complexes moléculaires. Parmi ces dernières, les complexes d'inclusion de type "hôte-invité" à base de molécules de cyclodextrine. Ces complexes peuvent conduire à l'élaboration d'architectures supramoléculaires tout à fait originales.

Dans notre travail, une partie sera consacrée à la synthèse et la caractérisation des complexes d'insertion nitrones/ β -cycloaddition et leur application dans l'amélioration de la régé et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire. Nous avons choisi une série de C-aryle-N-phénylnitrones (Figure 17). Ces dernières se présentent sous la seule forme Z et elles sont stables [37].

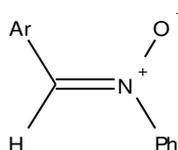


Figure III 17: structure des nitrons utilisées

Ar : *p*-NO₂ph; *p*-Clph; ph; *p*-OCH₃ph; *p*-OHph.

III.1.Synthèse du complexe nitrone/ β -CD:

La complexation a été effectuée en utilisant la méthode standard [38]. Le complexe a été obtenu par agitation pendant 3-5 heures à 20°C d'une quantité équimolaire de nitrone et de β -CD dans l'eau distillée. Lors de la formation du complexe, nous avons remarqué que la nitrone qui flottait au commencement de la réaction, sur la surface de l'eau disparaît dans la solution la rendant trouble. Seulement après un certain temps, il y a formation d'un précipité et la solution devient claire. Ce dernier a été séparé par filtration [1]. Un tableau récapitulatif des rendements obtenus du chaque complexe NIT/B CD est donné ci-dessous (tableau 1). Ces rendements sont représentés sous forme d'histogramme dans la figure 1.

Tableau 5: Rendement des complexes d'insertion Nitrones/ β -CD

Complexe	(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
x	NO ₂	Cl	H	OH	OCH ₃
Rdt (%)	94.67%	96.38%	52.07%	52.38%	82.11%

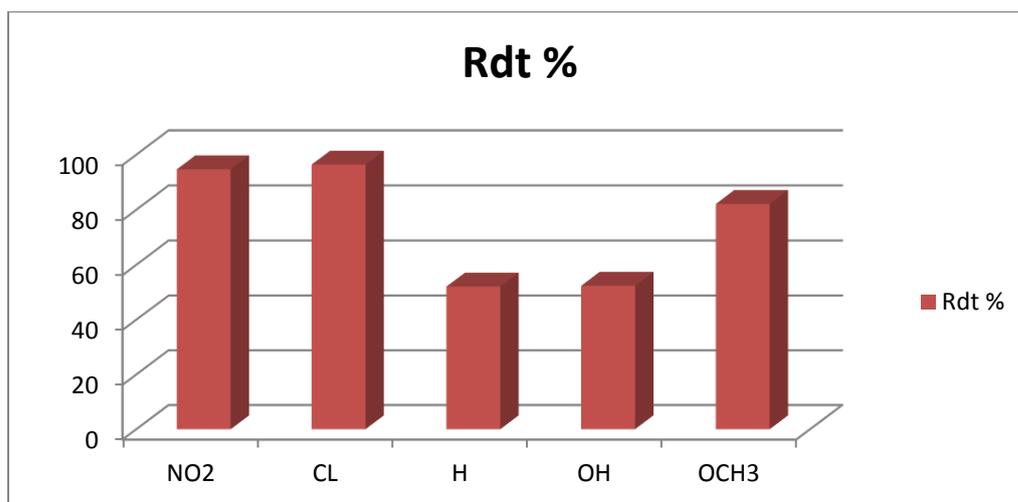


Figure III 18 : histogramme des rendements de chaque complexe NIT/B-CD

On remarque, que nous avons obtenu des bons rendements lors du processus de complexations entre la β -cyclodextrine et la série des nitrones. Ces rendements sont globalement satisfaisants et dépendent de la stabilité des complexes.

III.2. Caractérisation des complexes β -CD /nitrone:

La formation d'un complexe d'inclusion entre une β -CD et une molécule invitée peut être vérifiée à l'aide de différentes techniques d'analyse. Ces techniques permettent d'une part, de mettre en évidence leur formation, et d'autre part, de déterminer leur stœchiométrie et leur stabilité. Elles reposent sur les modifications des propriétés physicochimiques ou optiques de la molécule complexée liées à la modification de sa solubilité ou de son microenvironnement, les techniques couramment utilisées sont :

- La spectroscopie d'absorbance (UV et visible),
- la spectroscopie de masse (SM),
- la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN),
- spectroscopie Infrarouge (IR),
- diffraction de rayons X, etc.....

Ces techniques ont des approches qualitatives (il s'agit juste de mettre en évidence qu'il y a eu inclusion) et/ou quantitatives si elles permettent de déterminer la constante

d'association. L'objectif de cette partie est de mettre en évidence la formation de complexes d'inclusion par spectroscopies vibrationnelles FT-IR, et la diffraction des rayons X " DRX ".

III.2.1.spectroscopies vibrationnelles FT-IR.

La technique d'analyse par spectroscopie infrarouge est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Elle peut être employée pour l'identification des composés ou pour déterminer la composition d'un échantillon. Nous donnerons dans ce qui suit les résultats de l'étude des spectres IR des nitrones, de la β-cyclodextrine et des complexes.

Analyse de la β-cyclodextrine :

La lecture du spectre infrarouge de la β-cyclodextrine (figure19) nous a permis d'établir le tableau ci-dessous :

Tableau 6 : Correspondance des bandes d'absorptions et les nombres d'ondes relevées sur spectre FTIR de la β-cyclodextrine

bandes d'absorptions	nombres d'ondes (cm ⁻¹)
liaisons hydrogènes des groupes hydroxyles (liées).	3410 large
groupes CH et CH ₂ .	2927
vibrations de déformation des liaisons C-H et de pulsation dans le cycle glucopyrannose.	940-700
Groupe H-O-H.	1634
les vibrations d'élongation des liaisons C-H.	2452 -1258
la liaison éther C-O.	1159 ⁻¹
liaisons C-O des carbones hydroxylés.	1110 - 1074
groupes d'atomes C-O-C éther.	1031

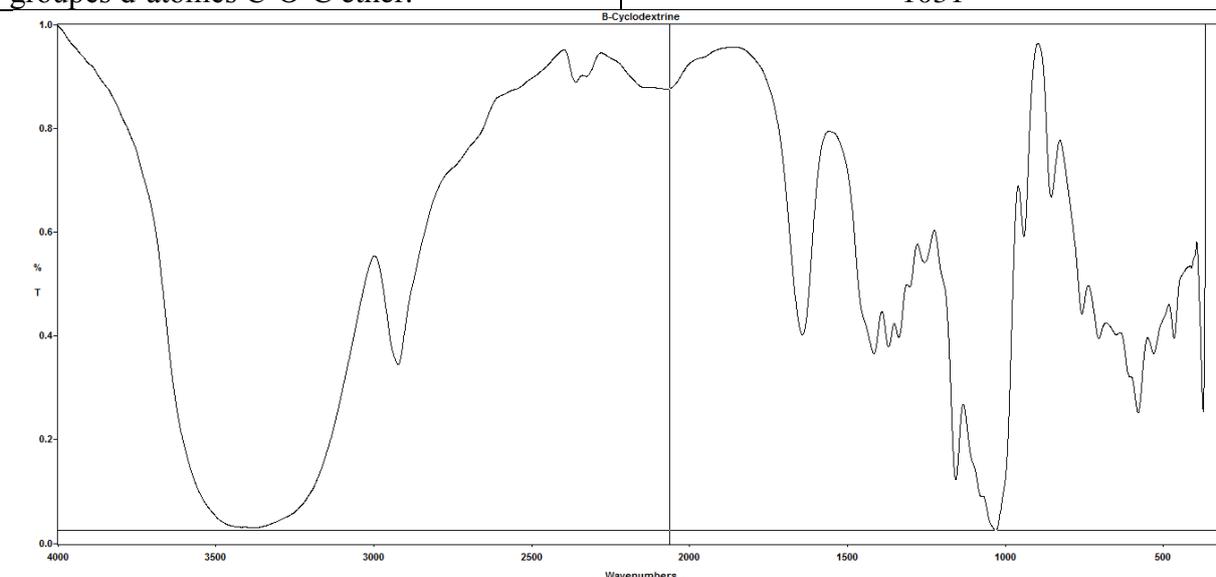


Figure III 19 : spectre infrarouge de la β-cyclodextrine

Analyse des complexes 1 :1

D'après, les figures [20 - 30] de l'annexe, représentant la comparaison respective des spectres infrarouges de la β -cyclodextrine, de la nitrone étudiée et du complexe d'inclusion 1 :1 de ces deux dernières, on constate ce que suit :

a- Cas du complexe 1:1 C,N-diphénylnitronne / β -cyclodextrine :

- Le spectre infrarouge du complexe C,N-diphénylnitronne / β -cyclodextrine indique de façon très concrète la présence de la bande d'absorption caractéristique de la liaison C=N de la nitronne à 1547 cm^{-1} . Comme l'indique la figure 19 des agrandissements ci-dessous :

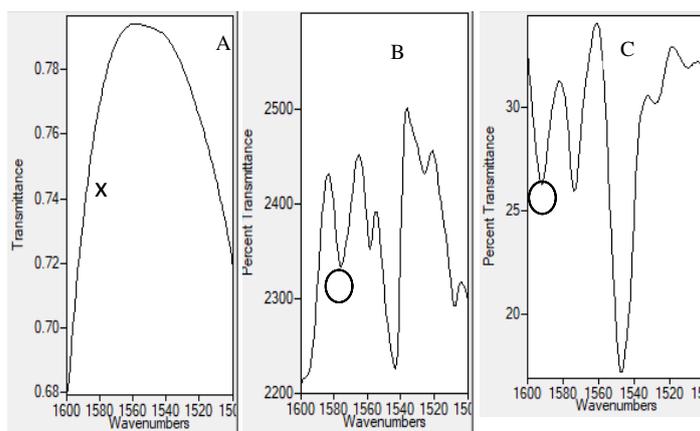


Figure III 20 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm^{-1} de: a : β - CD ; b: complexe 1:1 C,N-diphénylnitronne / β -CD ; c: C,N-diphénylnitronne.

- La liaison N-O est indécélable à 1194 cm^{-1} à cause de l'absorption des liaisons éther C-O de la β -cyclodextrine.

b- Cas du complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitronne / β -cyclodextrine :

- comme pour le complexe précédant la vibration de la liaison C=N s'affiche clairement à 1547 cm^{-1}

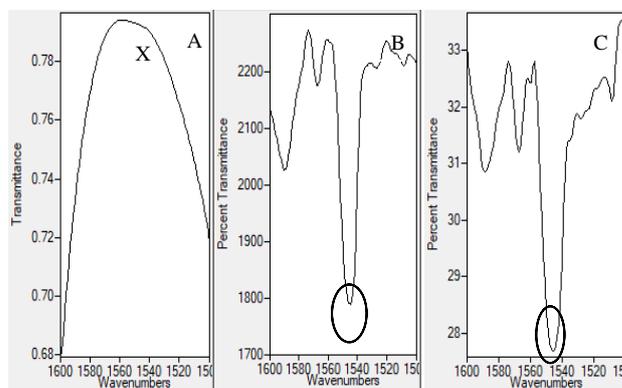


Figure III 21 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm^{-1} de: a : β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitronne / β -CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitronne.

Toutefois, la bande d'absorption, caractéristique de la liaison N-O, à 1199 cm^{-1} est décelable de façon plus nette que dans le cas du complexe précédent. (Figure 22)

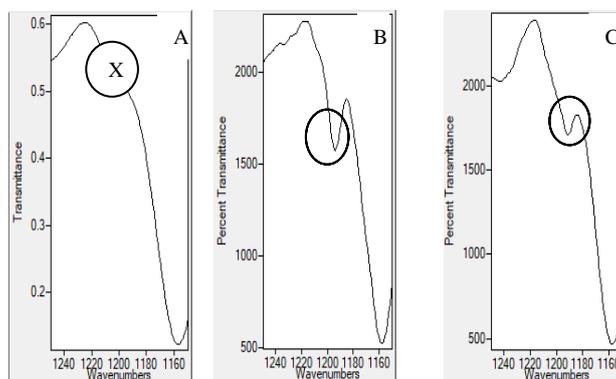


Figure III 22 : Agrandissements explicatifs à 1199 cm^{-1} de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone.

Le spectre infrarouge, du complexe, présente aussi les bandes de vibrations d'élongation des liaisons C-H aromatiques à 1081 cm^{-1} . (Figure 23)

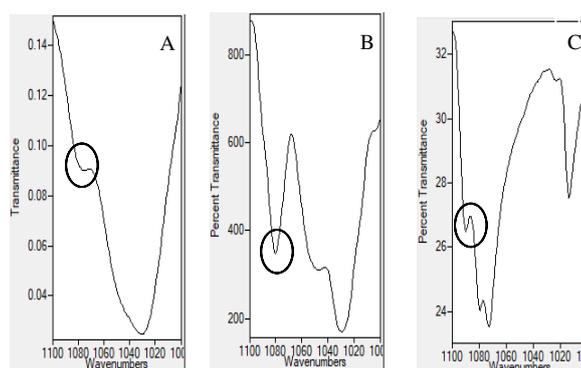


Figure III 23 : Agrandissements explicatifs à 1081 cm^{-1} de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone.

- D'après la figure 23 et contrairement au complexe 1 :2, obtenu par les membres de notre équipe [40], la bande de vibration d'élongation de la liaison C-Cl, à 842 cm^{-1} est plus intense.

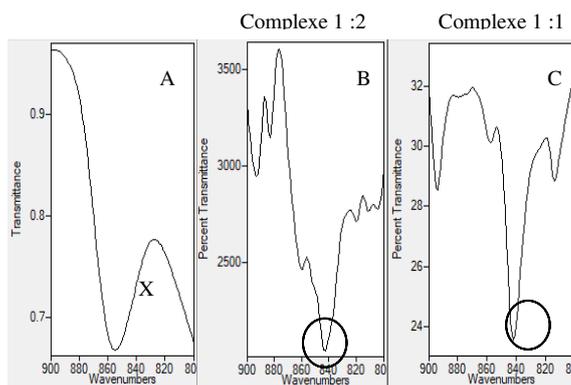


Figure III 24 : Agrandissements explicatifs à 842 cm^{-1} de a: la β - CD/ b: complexe 1:2 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: complexe 1:2 C-p-chlorophényl-N-phényl nitrone / β -CD.

c- Cas du complexe 1:1 C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine :

- L'examen du spectre infrarouge du complexe C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine indique, selon la figure 25, de façon très claire l'absorption de la liaison C=N à 1547 cm^{-1} .

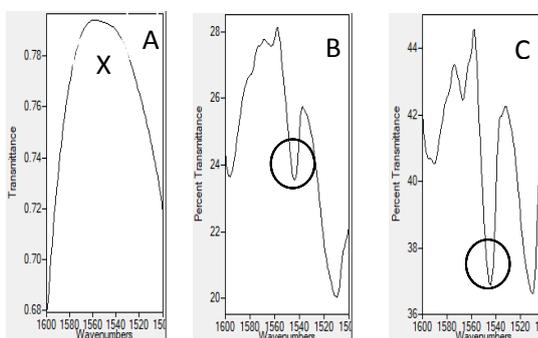


Figure III 25 : Agrandissements explicatifs à 1547 cm^{-1} de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: C-p-nitrophényl-N-phényl nitrone.

d- Cas du complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine :

-la présence entre 2875 et 2474 cm^{-1} des bandes d'absorption caractéristiques des liaisons C-H benzéniques. Figure 25.

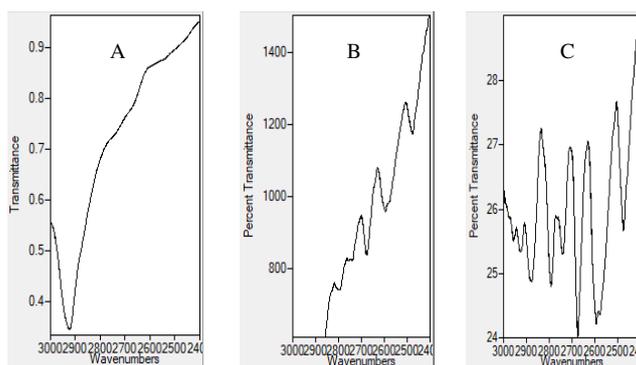


Figure III 26: Agrandissements explicatifs entre 2875 et 2474 cm^{-1} de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron / β - CD/ c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron.

- La présence d'une bande forte et fine à 1606 cm^{-1} correspondant à la liaison C=N de la nitron comme le montre la figure 27

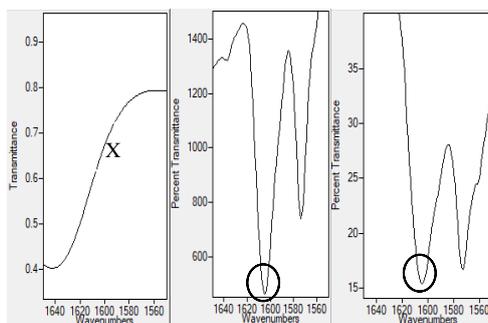


Figure III 27: Agrandissements explicatifs à 1606 cm^{-1} de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron / β -CD/ c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron.

- De 1514 à 1253 cm^{-1} , comme l'indique la figure 28, on remarque la présence simultanée des bandes d'absorption des liaisons C=C Benzénique et de la liaison OH phénolique.

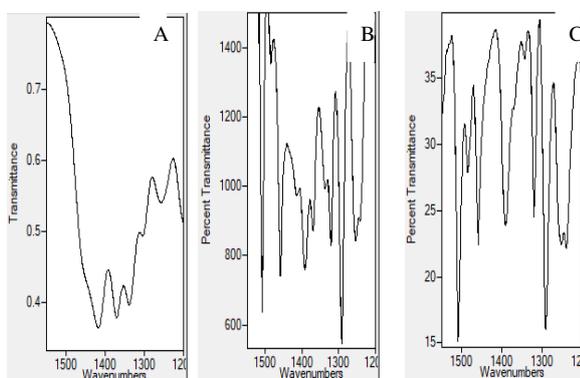


Figure III 28: Agrandissements explicatifs entre 1514 et 1253 cm^{-1} de : a: β - CD ; b: complexe 1:1 C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron / β -CD ; c: C-p-hydroxyphényl-N-phényl nitron.

- la lecture des spectres d'agrandissement de la figure 29 vérifie l'absorption de la liaison N-O dans le complexe 1 :1 à 1060 cm^{-1} .

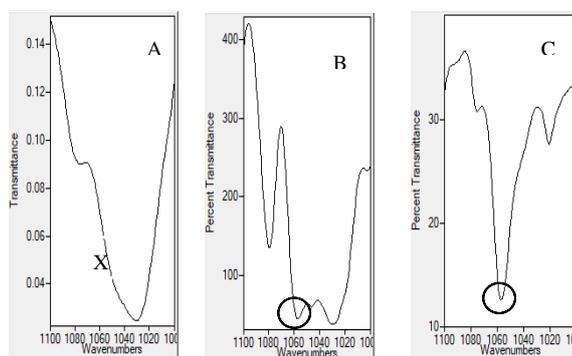


Figure III 29: Agrandissements explicatifs à 1060 cm^{-1} de : a: la β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone.

e- Cas du complexe 1:1 C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone / β -cyclodextrine :

- la lecture des spectres de la figure 30 met en évidence l'absorption à 1606 cm^{-1} de la liaison C=N de la C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone.

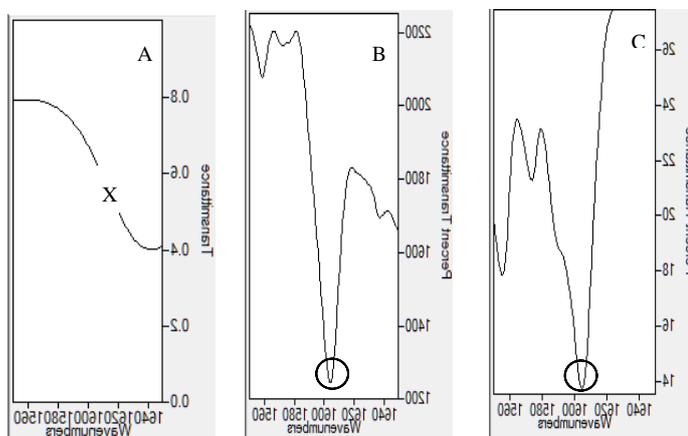


Figure III 30: Agrandissements explicatifs à 1606 cm^{-1} de : a: β - CD/ b: complexe 1:1 C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone / β -CD/ c: C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitrone.

- Enfin, la bande d'absorption de la liaison N-O, à 1177 cm^{-1} , est totalement masquée par celle des liaisons éther c-o de la β -cyclodextrine.

L'étude du complexe 1.1 nitrone/ β -cyclodextrine indique que l'encapsulation de la molécule invitée ce fait d'un seul côté. Ce résultat est corroboré par les travaux de V. RAMAMOORTHY et col [39]. Aussi, les résultats de l'analyse infrarouge nous permettent de révéler que, c'est la partie C-p-substituantphényle de chaque nitrone qui reste à l'extérieur du tore, en plus de la partie C=NO qui reste libre.

Alors que, dans le cas des complexes 1.2 il a été trouvé que l'encapsulation ce fait des deux cotés de la liaison C=N. La lecture des spectres infrarouges des complexes 1 :2, obtenus par notre équipe [40], est résumée dans le tableau 7.

Liaison	Groupe d'atomes caractéristique	Fonction ou famille	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité
O – H (libre)	Hydroxyle C-OH	Alcool	3 580 – 3 670	Forte
O – H (liée par liaison H)	Hydroxyle C-OH	Alcool	3 200 – 3 400	Forte
	Carboxyle -COOH	Acide carboxylique	3 200 – 3 400	Forte
N – H	C – NH –	Amine, amide	3 100 – 3 500	Moyenne
C – H	Cycle benzénique - C ₆ H ₅	Composés aromatiques	3 030 – 3 080	Moyenne
		Alcane	2 810 – 3 000	Forte
		Alcène	3 000 – 3 100	Moyenne
C = O	Carbonyle	Aldéhyde, cétone	1 650 – 1 730	Forte
	Carboxyle	Acide	1 680 – 1 710	Forte
	CO-O-C	Ester	1 700 – 1 740	Forte
	CO-N	Amide	1 650 – 1 700	Forte
C = C		Alcène	1 625 – 1 680	Moyenne
C – O		Alcool, acide, ester	1 050 – 1 450	Forte
C – C		Alcane	1 000 – 1 250	Forte
C – Cl		Chloroalcane	700 – 800	Forte
C – Br		Bromoalcane	600 – 750	Forte
C – I		Iodoalcane	500 – 600	Forte

Figure III 31: Table de correspondance en infra rouge.

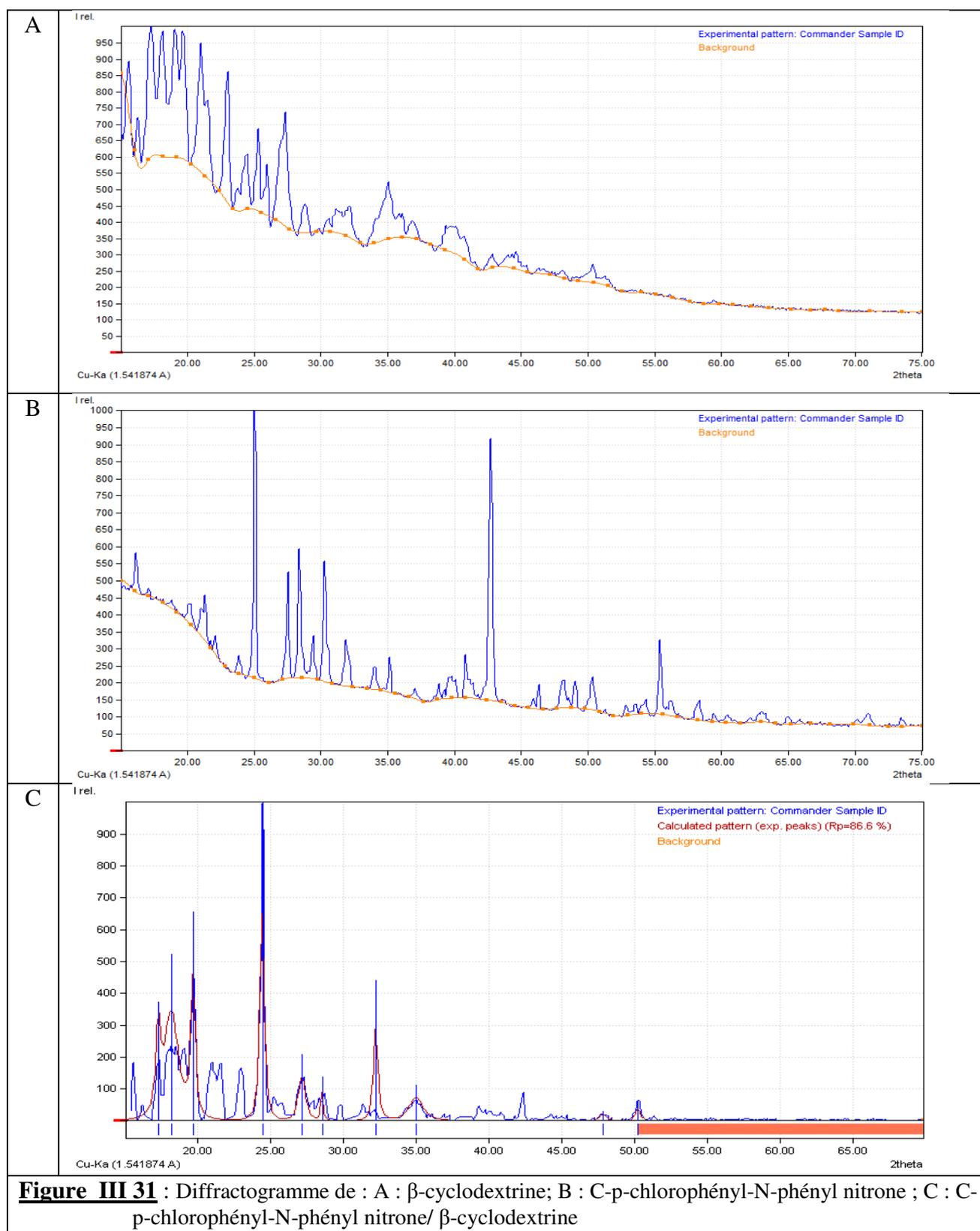
Tableau 7 : nombres d'ondes correspondants aux modes de vibrations d'élongations des liaisons C=N et N-O dans les différents complexes 1 :2

complexes 1.2	C=N	N-O
C-N- déphynilnitronne/ β -CD	1549 cm ⁻¹	1202 cm ⁻¹
C-p –Chloro phenyl-N-Phenylenitronne / β -CD	1548 cm ⁻¹	1199 cm ⁻¹
C-p –Nitrophenyle-N-Phenyle nitronne / β -CD	1590 cm ⁻¹	1196 cm ⁻¹
C-p- hydroxyphényl-N-phenyle nitronne / β -CD	1604 cm ⁻¹	1165 cm ⁻¹
C- p- méthoxy phényl-N-phényle nitronne / β -CD	1603 cm ⁻¹	1177 cm ⁻¹

III.2.2. diffraction des rayons X:

L'analyse par DRX permet de détecter les changements dans le réseau cristallin lors de la complexation.

Pour l'analyse des différents complexes synthétisés, nous avons réalisé une analyse par DRX sur les nitroène libres, la β -cyclodextrine et les complexes synthétisés. Les différents diffractogrammes, obtenus sont reportés sur les figures [31 - 35].



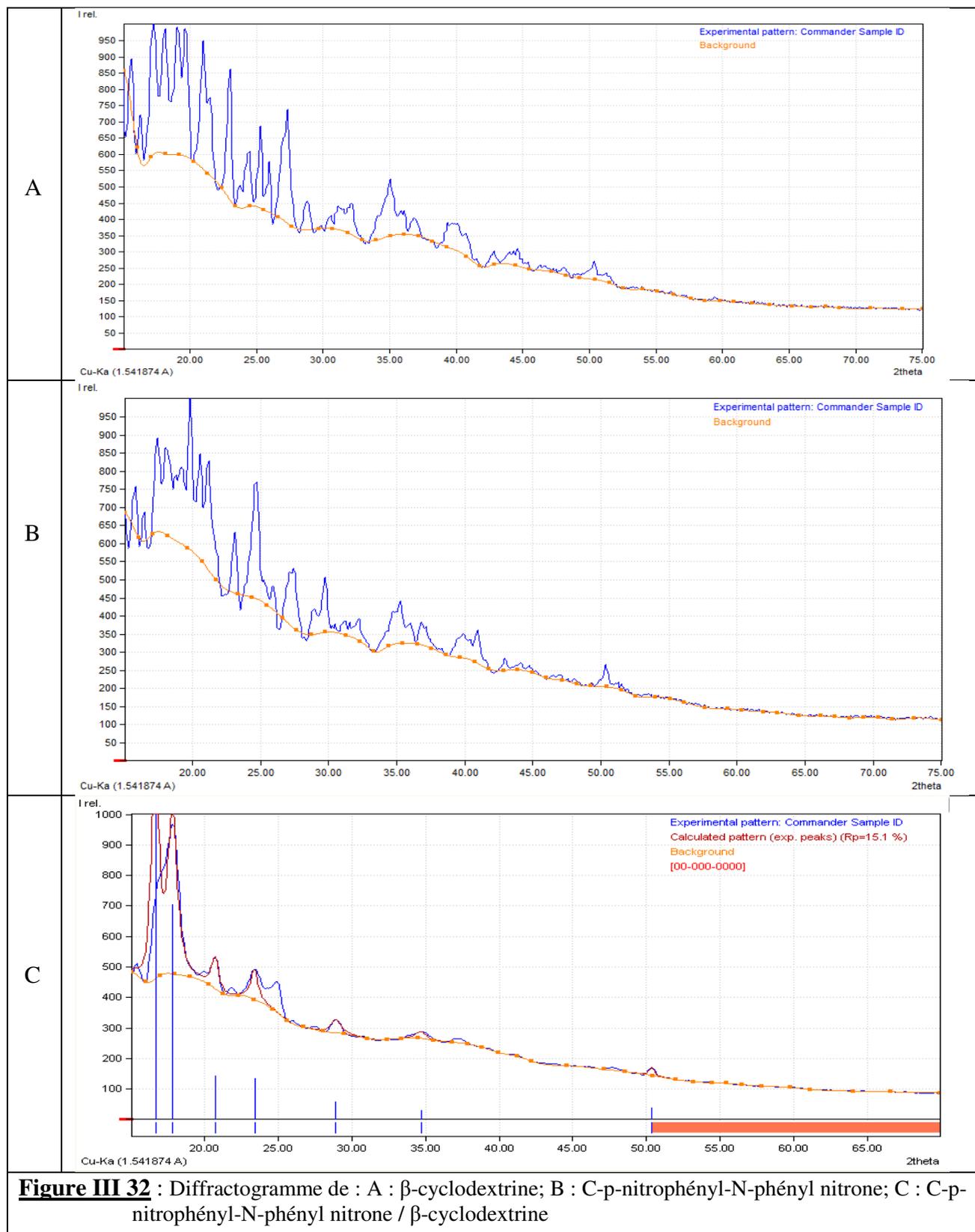
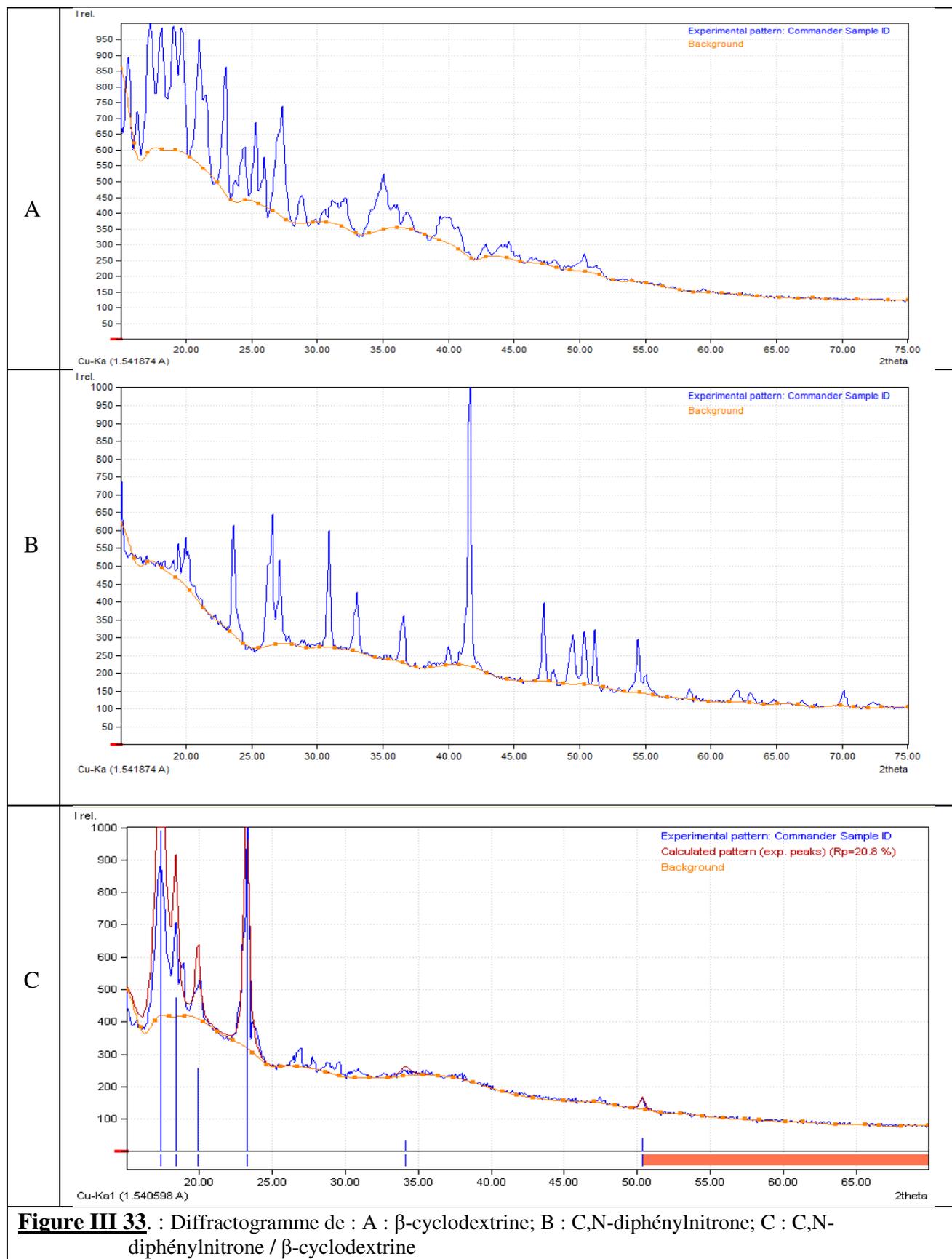


Figure III 32 : Diffractogramme de : A : β-cyclodextrine; B : C-p-nitrophenyl-N-phényl nitrone; C : C-p-nitrophenyl-N-phényl nitrone / β-cyclodextrine



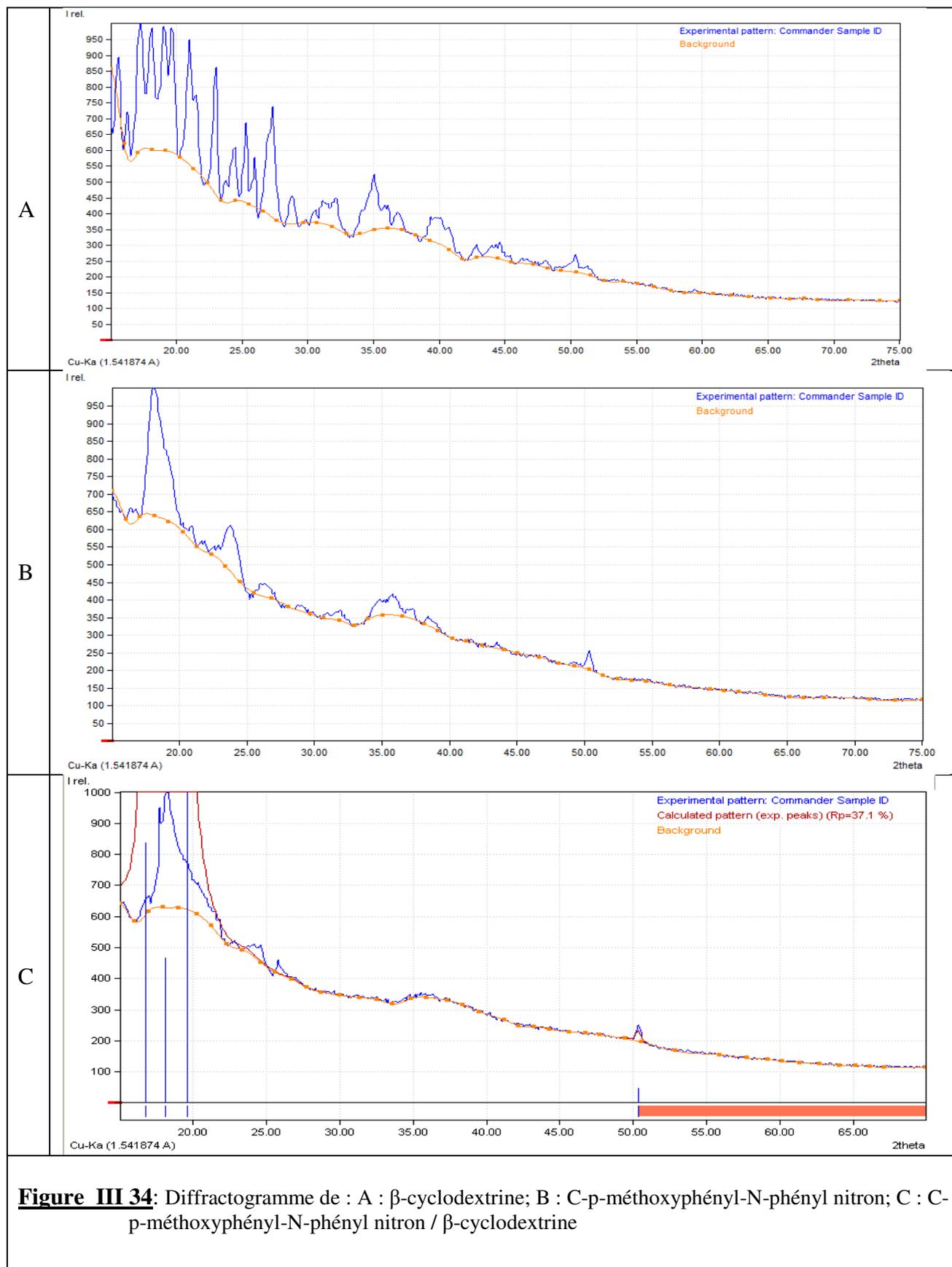
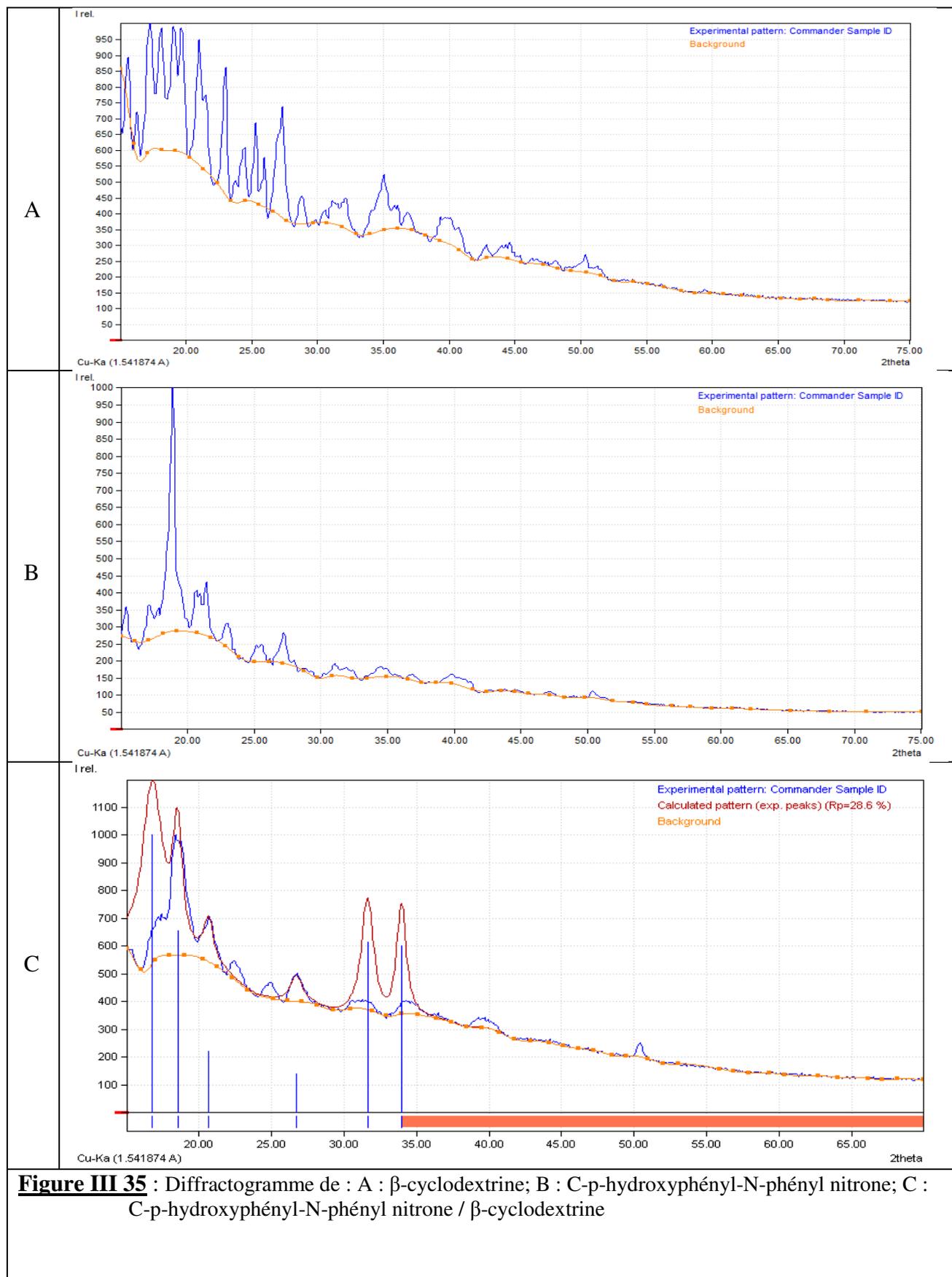


Figure III 34: Diffractogramme de : A : β -cyclodextrine; B : C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitron; C : C-p-méthoxyphényl-N-phényl nitron / β -cyclodextrine



D'après la lecture de ces diffractogrammes on remarque que certains pics ont disparus et, parallèlement à cela, de nouveaux pics sont apparus. Toutes ces différences entre les diffractogrammes peuvent être attribuées à l'insertion des parties aromatiques des nitrones à encapsulées dans la cavité de la β -cyclodextrine. Les intensités de certains pics sont également améliorées, confirmant ainsi la formation des complexes.

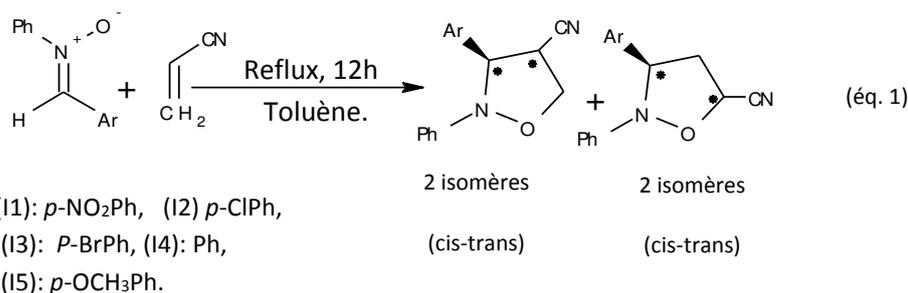
Le tableau 8 regroupe quelques propriétés cristallographiques des espèces chimiques analysées, comme la taille des cristaux mesurés, le taux de cristallinité ainsi que les valeurs des largeurs à mi-hauteur "LMH".

Tableau 8 : Valeurs de LMH, Taux de cristallinité, taille des cristaux de la β -CD, des nitrones et des différents complexes.

		LMH	Taille	Cristallinité
NO ₂	CD	0.521	171.4	92.3
	Nitronne	0.244	370.6	90.9
	Complexe	0.559	159.7	87.4
Cl	CD	0.521	171.4	92.3
	Nitronne	0.274	344.9	81.9
	Complexe	0.262	344.7	81.1
H	CD	0.521	171.4	92.3
	Nitronne	0.536	168.4	92
	Complexe	0.281	320.7	91.6
OCH ₃	CD	0.521	171.4	92.3
	Nitronne	0.245	370.0	95.1
	Complexe	0.843	106	86.7
OH	CD	0.521	171.4	92.3
	Nitronne	-	-	-
	Complexe	1.001	89.3	90.8

L'exploitation des données du tableau 8 indique une décroissance de la cristallinité lors de formation des cristaux du complexe. On peut dire que ces composés sont plus ou moins amorphes, c'est-à-dire d'une amorphisation semi cristalline.

Ce chapitre est consacré à la synthèse des isoxazolidines. Ces dernières sont obtenues par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones avec des alcènes. Dans notre travail, nous avons utilisé les C-aryl-N-phényl nitrones avec l'acrylonitrile.



Le mécanisme concerté de cette réaction est donné dans la figure 36.

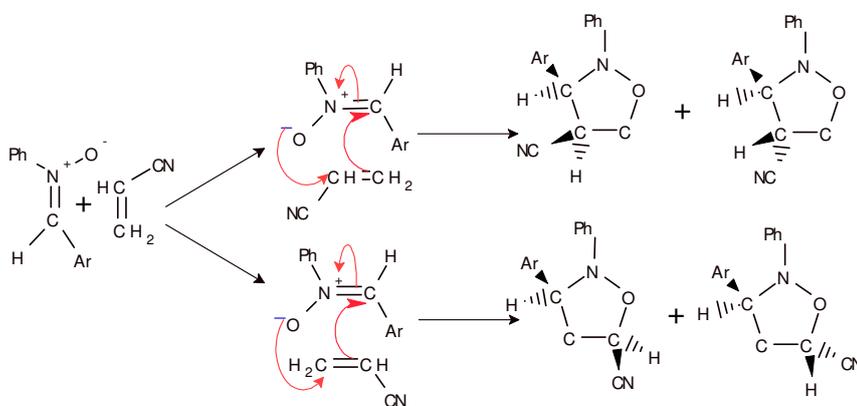


Figure 36 : Mécanisme de la réaction de cycloaddition des nitrones sur l'ACN.

Vu l'intérêt des isoxazolidines, plusieurs méthodes de leur synthèse ont été développées. Ces méthodes visent soit à améliorer leurs rendements et /ou la régéo et la stéréosélectivité, et/ou à rendre leur synthèse plus respectueuse de l'environnement [41]. Ces réactions ont été alors développées dans l'eau à température ambiante en présence et en absence de surfactant [42], dans les liquides ioniques [43], dans les phases solides [44] et par activation sous micro-ondes [45].

Dans ce contexte, nous avons pensé à réaliser la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des C-aryle, N-phényle nitrones (N1-N5) avec l'Acrylonitrile sous agitation à température ambiante et **sans solvant**. Cette méthode répond au cinquième principe de la chimie verte qui encourage à minimiser l'utilisation de solvants dans les procédés de synthèse. Les résultats de cette réaction seront comparés à ceux du milieu classique où on utilise le reflux du toluène. Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 9.

Tableau 9: Rendement des isoxazolidine dans les différents milieux (sans solvant – classique).

Milieux	NO ₂	CL	OCH ₃	H
Classique	69.10	73,71	83,29	66.18
Sans solvants	88.88%	73.52%	84.72%	89.55%

La réaction sans solvants nous ont permis d'obtenir des rendements semblables ou parfois similaire à ceux obtenus dans le milieu classiques (Toluène) et de réduire le nombre d'étapes lors de la purification. De plus, l'acrylonitrile récupéré par simple évaporation, peut être réutilisé directement. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenu par T. B.Nguyen et col. Lors de la réalisation de la réaction cycloaddition 1, 3-dipolaire entre les nitrones et le N-vinyl (amide/carbamate/imide) en absence de solvant. Ces conditions ont permis de réduire la durée de réaction a moins d'une minute et d'éliminer tout produit de dégradation [46].

D'autre part, dans le but d'améliorer la régéo et la stéréosélectivité de la réaction, nous avons réalisé la réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire entre les nitrones incluses dans les cyclodextrines et l'acrylonitrile. Les rendements obtenus sont données dans le tableau 10.

Tableau 10: Rendement de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones libres, des complexes (β -cyclodextrine/nitronne) 1/1 et 1/2 avec l'acrylonitrile sans aucun solvant.

Milieux	NO ₂	CL	OCH ₃	H
Nitrones	88.88%	73.52%	84.72%	89.55%
Complexes 1:1	79.12	73.52	53.33	84.93
Complexes 1:2	70	85.71	60	83.33

Les rendements de la réaction avec les complexes 1/1 et 1/2 reste bon comparé à ceux obtenus avec les nitrones.

L'étude de la régéo et la stéréosélectivité fera l'objet d'un travail ultérieur.

Conclusion Générale

Le travail présenté dans ce mémoire est consacré à la préparation d'un complexe d'inclusion nitronne/ β -cyclodextrine et leurs réactions de cycloaddition 1, 3-dipolaire.

Nous avons préparé des complexes d'inclusions à partir de la β -cyclodextrine et une série de nitrones C-aryl-N-phénylnitronne. Les rendements obtenus sont bons.

La caractérisation de ces complexes a été réalisée par la spectrophotométrie de vibrations FT-IR et par diffraction de rayon X.

L'analyse par FT-IR, nous a permis l'identification des pics des fonctions caractéristiques des nitrones et β -CD dans le spectre du complexe, donc confirmation de la formation du complexe. L'encapsulation de la molécule invitée ce fait d'un seul côté. Ces résultats, nous permettent de stipuler que, c'est la partie C-p-substituantphényle de chaque nitronne qui reste à l'extérieur du tore.

L'analyse par diffraction des rayons X *DRX* qu'on a réalisé sur la β -cyclodextrine, les nitronne et les complexes nitrones/ β -cyclodextrine montre que la β -cyclodextrine est cristalline alors que les complexes d'inclusion représentent une diminution de la cristallinité par rapport à la β -cyclodextrine, donc il y a un changement au niveau de la cristallinité. Cela représente une preuve de l'encapsulation.

La réaction de cycloaddition 1, 3-dipolaire a température ambiante et sans aucun solvant a donné des rendements semblable ou meilleurs que ceux obtenu dans le milieu classique (reflux de toluène). De même pour les complexes 1/1 et 1/2 synthétisés.

En perspective, on se propose d'évaluer la régio et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition 1, 3- dipolaire des nitrones complexés avec l'acrylonitrile.

Références

- [1] Bhaskar Chakraborty, Govinda Prasad Luitel, et Manjit Singh Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications », *INDIAN J. CHEM.*, 2016, 8. Page 13
- [2] Avijit Banerji et Piyali Sengupta, « Recent Studies on 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones », *ChemInform* 35, n° 13 (30 mars 2004), <https://doi.org/10.1002/chin.200413242>.
- [3] Chakraborty, Luitel, et Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications », *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 36, 267-277, 2000. page 2.
- [4] Akbar Mobini khaledi, Naser FerooghiFar, et Zahra Kalate, « Synthesis of Some New Isoxazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Olefins », *Journal of Molecular Structure*, 644, 49-53.
- [5] Loredana Maiuolo et Antonio De Nino, « Synthesis of Isoxazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition: Recent Advances », *Targets in Heterocyclic Systems*, page 19 (2016): 299, <https://doi.org/10.17374/targets.2016.19.299>.
- [6] Chakraborty, Luitel, et Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications », *L. Fielding, Tetrahedron*, 56, 6151-2000. p 35.
- [7] « Huisgen's Cycloaddition Reactions: A Full Perspective », *Current Organic Chemistry* 20, n° 15 (26 avril 2016), <https://doi.org/10.2174/1385272820666151217183010>.
- [8] Chakraborty, Luitel, ET Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications ». Academic press, New York, 1996. [targets.2016.19.299](https://doi.org/10.17374/targets.2016.19.299). p 26-24.

- [9] Huisgen, R.; Mack, W. "1,3-Dipolar cycloadditions Reactions of nitrile oxides with thiocarbonyl compounds", Chem. Ber. 1972, 105, 2815-2824.
- [10] Bhaskar Chakraborty, Manjit Singh Chhetri, et Amalesh Samanta, « A Green Approach in Aqueous Phase Synthesis of Isoxazolidine Derivatives from N-Phenyl- α -Amino Nitro and Their Antibacterial Activities », INDIAN J. CHEM., 2010, 7, page 22.
- [11] Mouhamed Rdad, « Synthesis of fluoro-isoxazolidine and fluoro-pyrrolidine via [3+ 2] cycloaddition reaction of diethyl (E)-fluoromaleate », Unpublished, 2011, <https://doi.org/10.13140/rg.2.2.12361.80483>.
- [12] Tufariello, J. J. In 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**; Vol. 2, p83.
- [13] Chakraborty, Luitel, et Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications ». pharm, tzchnol, int, 2, 20-22-1991. p 33.
- [14] Mobinikhaledi, Foroughifar, et Kalate, « Synthesis of Some New Isoxazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrones and Olefins ». Lino, W, loh, Journal of inclusion complexe, 96, 13, 21.
- [15] Torssel, K. B. G, Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis; VCH: Weinheim, Germany, **1988**. journal of complexes d'insertion, 33, 21, p11
- [16] Manjit Singh Chhetri et Amalesh Samanta, « A Green Approach in Aqueous Phase Synthesis of Isoxazolidine Derivatives from N-Phenyl- α -Amino Nitro and Their Antibacterial Activities », INDIAN J. CHEM., 2010, 7, p21
- [17] M. Heravi et al., « Huisgen's Cycloaddition Reactions ». Gottlieb, L.; Hassner, A. j. Org. Chem. **1995**, 60, 3759. p15.
- [18] Amrita Chatterjee, Dilip Kumar Maiti, et Pranab Kumar Bhattacharya, « Water Exclusion Reaction in Aqueous Media: Nitro Formation and Cycloaddition in a

- Single Pot », *Organic Letters* 5, n° 21 (octobre 2003): 3967-69, <https://doi.org/10.1021/ol035535m>.
- [19] Tufariello, J.J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley; Interscience: New York. **1994**; p 83-188
- [20] Chakraborty, Luitel, et Chhetri, « Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Class of Bisoxazoline Derivatives and Their Further Applications ». *Journal Practice, Academec press New York*, 36, 1996. p 8.
- [21] Vincent Ultré, « Chapitre I: Généralités sur les cyclodextrines et les méthodes », la 2006, 36.133. p 7.
- [22] F. wmana, A.; Lombardo, M.; Trombini, C.J. *Org. Chem* **1997**, 62, 5623. p 112.
- [23] Abdelmalek khofief, thèse de Magister, Synthèse des isoxazolidines par réaction CD dipolaire-1.3 entre nitrones et oléfines. Université Baji Mokhtar ANNABA-2007.62, p22
- [24] Chiacchio, U.; Corsano, A. Iannazzo, D.; Rescifina, A.; Piperno, A. Romeo, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1777-1780. p 222.
- [25] NING X, WOLFERT MARGREET A, and Huisgen. *Cycloadditions, Angewandte Chimie International Edition* 2008, 47, p.2253-22255.
- [26] Enderlin, G.; Taillefumier, C.; Didierjean, C.; Chapleur, Y. "Cycloaddition reactions on activated exo-glycols", *Tetrahedron: Asymm.* 2005, 16. p 122.
- [27] Feuer, H.; Torssell, K. "Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis"; Wiley-Interscience, 2008.2009. p 220
- [28] Bakkour, Y. (2005). Étude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées (Thèse de doctorat, Univ. de Lille 1) 1996.20 p 33

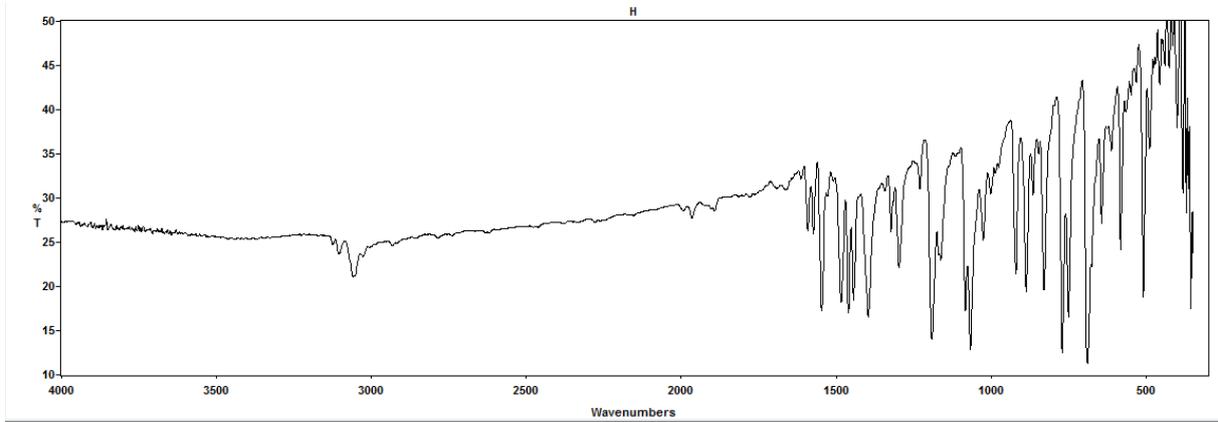
- [29] Salvador, A. (1998). Cyclodextrines méthylées: analyse, caractérisation et utilisation comme sélecteurs chiraux en électrophorèse capillaire et chromatographique en phase supercritique(journal of molecular structure,644,49,53,2003.p 123
- [30] Blach, P. (2005, January). Nouveaux absorbants pour le traitement des émissions de composés organiques volatils. *pharm,Technol,Int*,2,20.p 241
- [31] Pailler, J. Y. (2004). Synthèse et étude des anhydro-cyclodextrines: application à la décontamination en milieu biologique (Thèse de doctorat, Grenoble 1).p 123
- [32] E.M. Martin Del Valle, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry* 2004, 39, 1033-1046.p63
- [33] Hans-Jürgen Buchmann and Eckhard Schollmeyer, Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review, *J. Cosmet. Sci.* 2002, 53, 185-191.p 12
- [34] T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra-Paternault, *Microencapsulation*, Ed. TEC&DOC, Lavoisier, 2007, p. 280.
- [35] Manuel, N. Azaroual, D. Landy, N. Six, F. Hapiot, E. Monflier "Unusual Inversion Phenomenon of β -Cyclodextrin Dimers in Water" *Chemistry - A European Journal*, 2011, 3949-3955. [doi : 10.1002/chem.201003221](https://doi.org/10.1002/chem.201003221).
- [36] sevolod V. Rostovtsev, Luke G. Green, Valery V. Fokin, K. Barry Sharpless, « A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes », *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 41, n° 14, 2002, p. 2596–22599.
[DOI 10.1002/15213773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/15213773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- [37] Camiletti, C.; Dhavale, D, D.; Gentilucci, L; Trombini, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 3157.p 122

- [38] Torssel, K. B. G, *Nitriles Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, **1988.p 124**
- [39] Bortolini, O.; Mulani, I.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Russo, B.; Avnet S. *Tetrahedron*, 2011, 67, 5635-5641.
- [40] TAFAT ET AIMMEUR Préparation des complexes d'insertion Nitrones / β -Cyclodextrine Et leur réaction cycloaddition 1.3 Dipolaire avec l'acrylonitrile par les anti oxydants.
- [41] V. Ramamoorthy, A. Ramasubbu, S. Muthusubramanian, and S. Sivasubramanian, "Inclusion of α -phenyl-N-p-methylphenyl nitrone in β -cyclodextrin: Formation of 1G : 1H and 1G : 2H complexes and the remarkably fast 1,3-dipolar cycloaddition of the 1G : 2H complex with olefins in the solid state," *J. Incl. Phenom.*, vol. 33, no. 1, pp. 69–80, (1999).
- [42] M.S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis*, *Tetrahedron*. 72 (2016) 1603–1644. [doi:10.1016/j.tet.2016.02.031](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.02.031).
- [44] S. Moulay, A. Touati, *Cycloaddition reactions in aqueous systems: A two-decade trend endeavor*, *Comptes Rendus Chim.* 13 (2010) 1474–1511. [doi:https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.05.025](https://doi.org/10.1016/j.crci.2010.05.025).
- [45] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, P. Sreedhar, C.V.S.R. Murthy, G. Mahesh, G. Kondaji, K. Nagaiah, *Three-component coupling reactions in ionic liquids: One-pot synthesis of isoxazolidines*, *J. Mol. Catal. A Chem.* 270 (2007) 160–163. [doi:https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.12.038](https://doi.org/10.1016/j.molcata.2006.12.038).
- [46] V. Yedidia, C.C. Leznoff, *Regioselectivity in cycloaddition reactions on solid phases*, *Can. J. Chem.* 58 (1980) 1144–1150.

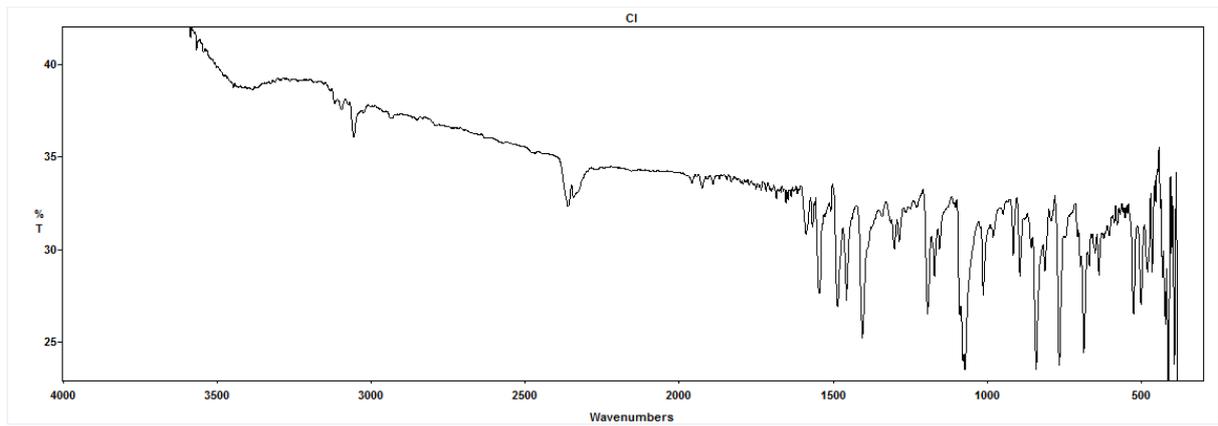
Annexe

Spectres infrarouge des nitrones étudiées

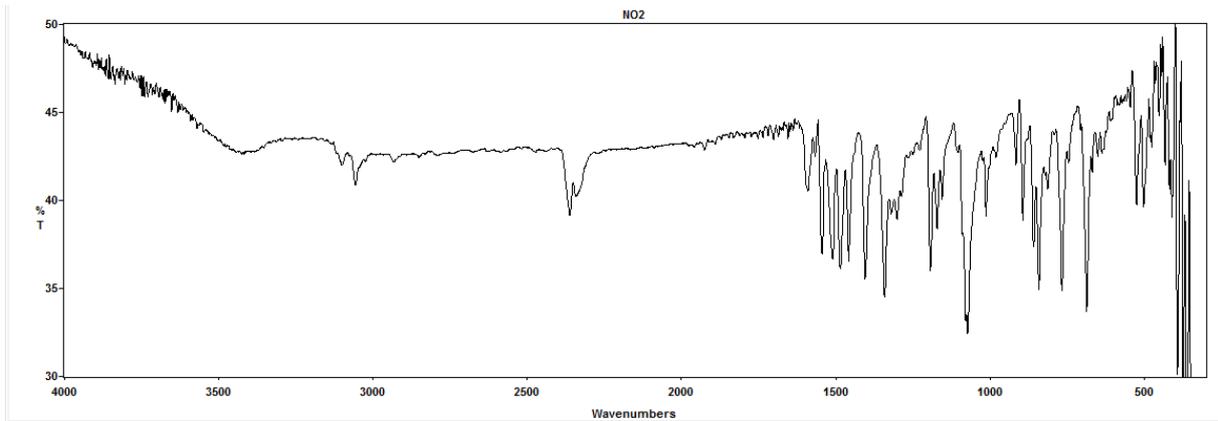
C-H



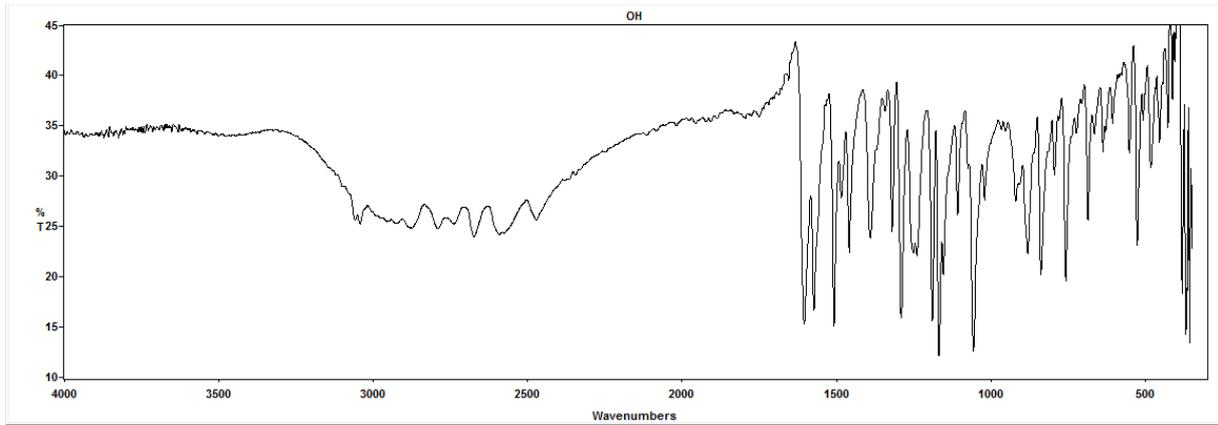
C-Cl



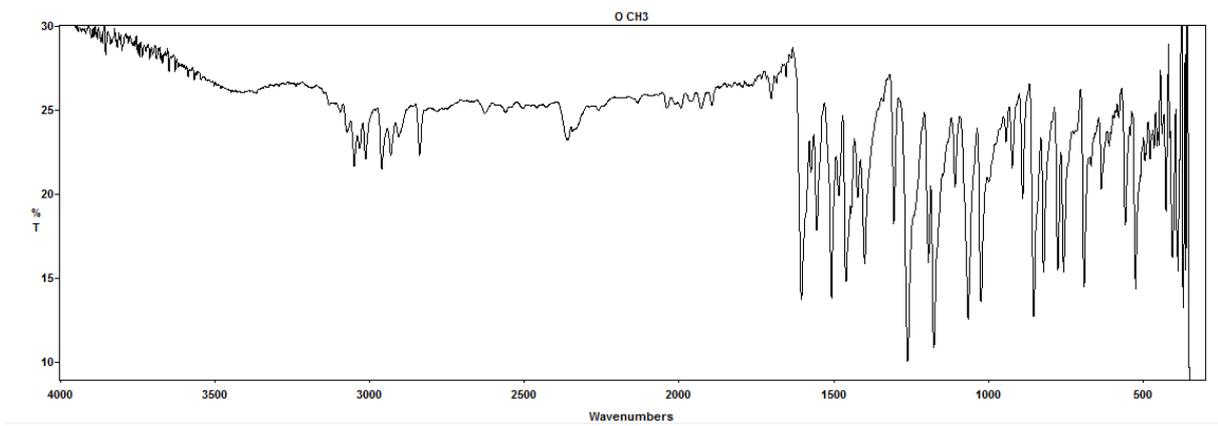
C-NO₂



C-OH

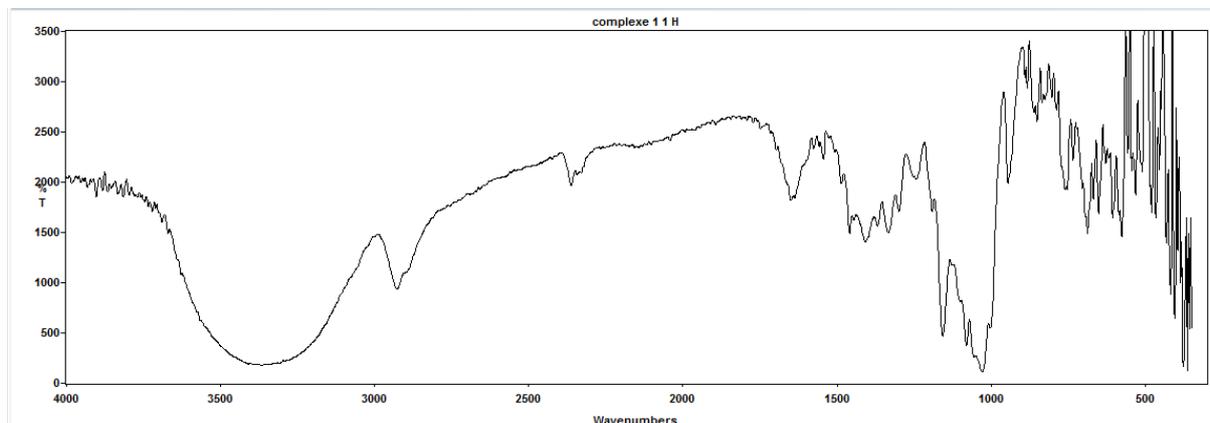


C-OCH₃

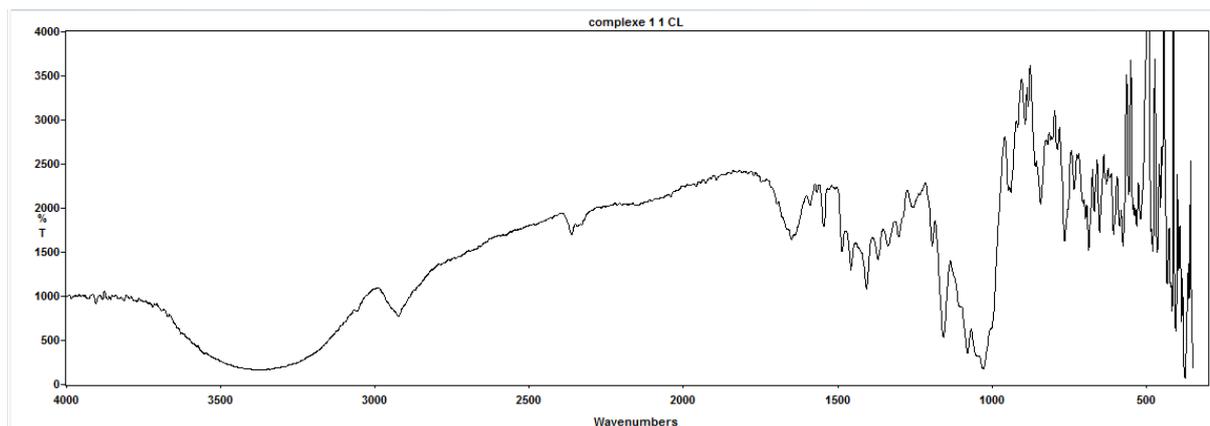


Spectres infrarouge des complexes 1:1 nitrone/ β -cyclodextrine

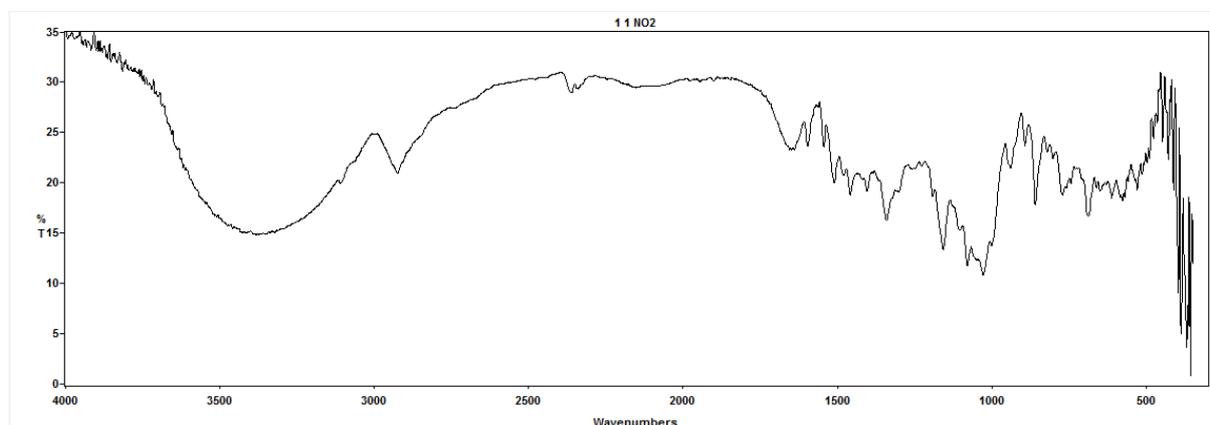
C-H/ β -cyclodextrine



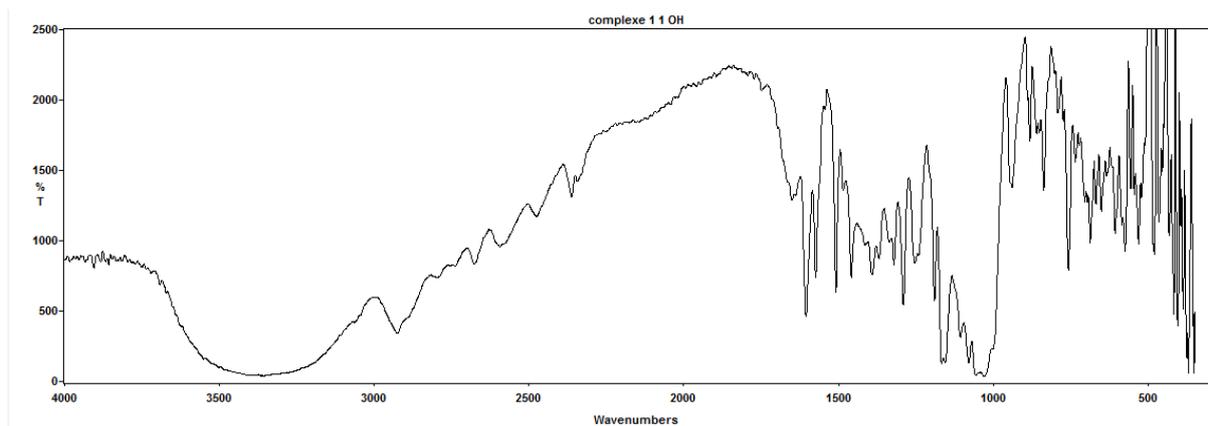
C-Cl/ β -cyclodextrine



C-NO₂/ β -cyclodextrine



C-OH/ β -cyclodextrine



C-OCH₃/ β -cyclodextrine

