

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Kasdi Merbah-Ouargla
Faculté des Mathématiques et des Sciences de la Matière
Département de Chimie



Mémoire présenté en vue
de l'obtention du diplôme de

Master

Spécialité : Chimie

Option : Chimie appliquée

Thème :

**ANALYSE DES DONNÉES D'UNE ETUDE CINÉTIQUE DE
L'HOMOLYSE D'UNE ALCOXYAMINE (Diethyl (1-(*tert*-
butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-
dimethylpropyl) phosphonate) : EFFET DE SOLVANT**

Présenté par :

Aicha KAID

Soutenu publiquement le 09 Juin 2014

Devant le jury composé de :

Hocine DENDOUGUI	Professeur d'enseignement supérieur	Président	UKMO
Oum Elkeir RAHIM	Maître de conférences (B)	Examinatrice	UKMO
Ali DOUADI	Maître de conférences (A)	Rapporteur	UKMO

LA SYNTHÈSE DE
L'ALCOXYAMINE MODÈLE,
L'ÉTUDE CINÉTIQUE ET LES
SPECTRES RMN ^{31}P ONT ÉTÉ
FAITES À L'UNIVERSITÉ
D'AIX MARSEILLE
(FRANCE)

الإهداء

إلى أعز ما أملك في الوجود، إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله لي
وأطال في عمرهما.
إلى كل أفراد عائلتي وخاصة أخواتي وردة، أسماء، مريم، زينب و نساء.
إلى عمتي وجدتي أطال الله في عمرها.
إلى كل زملائي في الدفعة خاصة فاطمة الزهراء إسمهان، مغنية و نوال.
إلى كل من جمعني بهم الأقدار خلال المراحل الدراسية خاصة أميرة
وخديجة.
إلى كل هؤلاء أهدي ثمرة جهدي المتواضع هذا.

مقدمة

شكر و تقدير

الحمد و الشكر لله و الصلاة و السلام على أفضل خلق الله الذي بسنته
اهتدينا و بالقرآن الكريم المنزل عليه تعلمنا و بسورة العلق أنارت درينا و
فتحت طريق العلم أمام أعين الأنام.

وعليه لا يسعني إلا أن أتقدم بجزيل الشكر و العرفان للأستاذ المشرف :
طواحي علي الذي أنار دربي بنصائحه و توجيهاته القيمة و إلى كل من
قدم لي يد المساعدة في إنجاز هذا العمل المتواضع.

كما أتقدم بأسمى معاني الشكر و العرفان إلى كل أعضاء لجنة المناقشة
الموقرة على قبولها مناقشة موضوع المذكرة، و بالتالي إثرائها من كل
جوانبها.

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

A : Facteur de fréquence

BDE : Énergie de dissociation de la liaison

C₆D₆ : Benzène deutré

C : Concentration à un instant "t"

C₀ : Concentration initiale

DCE : 1,2-dichloroéthane

DMF : N,N-diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMSO-*d*₆ : Diméthylsulfoxyde deutré

E_a : Énergie d'activation

F : Formamide

HPLC : High-performance liquid chromatography (Chromatographie liquide à haute performance)

K_d : Constante de dissociation

Major : Majoritaire

minor : Minoritaire

n-Bu₂O : Dibutyléther

NMF : N-méthylformamide

R : Constante des gaz parfaits

R.P.E : Résonance paramagnétique électronique

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RMN ³¹P : Résonance magnétique nucléaire de phosphore

SG1 : *N-tert-butyl-N-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl)-N-oxyl*

t.a : Température ambiante

t_{1/2} : Temps de demi-réaction (de demi-vie)

***t*-BuOH** : *tertiobutanol*

***t*-Buph** : *tertiobutylbenzène*

TEG : Triéthylène glycol

TFE : 2,2,2-trifluoroéthanol

TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthyl pipéridine-N-oxyl

LISTE DES FIGURES

Titre	Page
Figure 1 : Evolution de la concentration des réactifs et des produits en fonction du temps	7
Figure 2 : Profil énergétique d'un acte élémentaire exothermique	10
Figure 3 : Les trois familles d'alcoxyamines suivant l'énergie de dissociation de la liaison	14
Figure 4 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : <i>n</i> -Octane)	25
Figure 5 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Dibutyléther)	26
Figure 6 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Triéthylène glycol)	27
Figure 7 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : <i>t</i> -butylbenzène)	28
Figure 8 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : <i>t</i> -butanol)	29
Figure 9 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : N-méthylformamide)	30
Figure 10 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Diméthylformamide)	31
Figure 11 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Éthanol)	32
Figure 12 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Dichloroéthane)	33
Figure 13 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Diméthylsulfoxyde)	34
Figure 14 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Formamide)	35
Figure 15 : Variation de $\ln (C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Trifluoroéthanol)	36

LISTE DES SCHÉMAS

Titre	Page
Schéma 1 : Alcoxyamines comme source de radicaux	14
Schéma 2 : Voies de synthèse des alcoxyamines	15
Schéma 3 : Synthèse des alcoxyamines en utilisant le catalyseur de Jacobsen	16
Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de la synthèse des alcoxyamines en utilisant le catalyseur de Jacobsen	17
Schéma 5 : Equation de décomposition des alcoxyamines	17
Schéma 6 : Exemples des pièges à radicaux	18
Schéma 7 : Équation de synthèse de notre alcoxyamine	21
Schéma 8 : Dissociation de l'alcoxyamine	23

LISTE DES TABLEAUX

Titre	Page
Tableau 1 : Paramètres cinétiques pour chaque ordre de réaction	9
Tableau 2 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le <i>n</i> -Octane à 80 °C	25
Tableau 3 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le dibutyléther à 80°C	26
Tableau 4 : Variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le triéthylène glycol à 80 °C	27
Tableau 5 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le <i>t</i> -butylbenzène à 80 °C	28
Tableau 6 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le <i>t</i> -butanol à 80 °C	29
Tableau 7 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le N-méthylformamide à 80 °C	30
Tableau 8 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le diméthylformamide à 80 °C	31
Tableau 9 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant l'éthanol à 80 °C	32
Tableau 10 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le dichloroéthane à 80 °C	33
Tableau 11 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le diméthylsulfoxyde à 80 °C	34
Tableau 12 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le formamide à 80 °C	35
Tableau 13 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le trifluoroéthanol à 80 °C	36
Tableau 14 : Constantes de dissociation k_d , temps de demi-réaction et énergies d'activation E_a obtenues pour chaque solvan	37

SOMMAIRE

Titre	Page
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LA CINÉTIQUE CHIMIQUE	4
I.1. INTRODUCTION	5
I.2. Rôle de la cinétique chimique	6
I.3. Réactions chimiques	6
I.4. Vitesse de la réaction	7
I.5. Définition de temps	7
I.6. Ordre de la réaction	8
I.7. Énergie d'activation	9
CHAPITRE II : HOMOLYSE DE LA LIAISON C-ON DES ALCOXYAMINES	12
II.1. INTRODUCTION	13
II.2. Synthèse des alcoxyamines	15
II.2.1. Les différentes voies de synthèse des alcoxyamines	15
II.2.2. Synthèse des alcoxyamines en utilisant le catalyseur de Jacobsen	16
II.3. Propriétés des alcoxyamines	17
II.3.1. Mesure de la constante de vitesse d'homolyse (constante de dissociation) k_d	17
II.4. Influence du solvant	19
CHAPITRE III : PARTIE EXPÉRIMENTALE	20
III.1. Synthèse de notre alcoxyamine	21
III.2. Étude cinétique	22
III.3. Travaux expérimentaux	23
III.4. Résultats obtenus	25
III.5. Discussion des résultats	37
CONCLUSION	38
ANNEXE	39



**INTRODUCTION
GÉNÉRALE**

Depuis des années, le développement de nouveaux médicaments contre le cancer a suscité un grand intérêt, et plus récemment des approches pour le diagnostic et le suivi du traitement à l'aide de ces médicaments qui émergent dans un domaine de recherche dite théranostique. En nano médecine par exemple, des efforts considérables ont été effectués au cours des dernières années pour concevoir des systèmes offrant cette double possibilité de diagnostic et de thérapie.

Le principal avantage offert par cette technologie est la possibilité de cibler spécifiquement des tissus ou des organes malades, réduisant ainsi les doses injectées tout en améliorant l'efficacité globale du diagnostic ou de la thérapie.

Nombreuses études ont évoqué la préparation des molécules très labiles (alcoxyamines) qui par hydrolyse en présence d'une protéase spécifique de la tumeur, vont s'homolyser spontanément à la température physiologique pour donner d'une part le radical alkyle très réactif et responsable de l'activité de la molécule et un nitroxyde stable.

Les alcoxyamines se décomposent thermiquement pour donner les radicaux nitroxyde persistant et alkyl transitoire, dans ce cadre notre travail concerne à étudier l'effet de la polarité du solvant sur la décomposition homolytique de liaison C-ON de l'alcoxyamine : **Diethyl (1-(*tert*-butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-diméthylpropyl) phosphonate**, par l'utilisation de 12 solvants à polarité croissante et de déterminer la constante de dissociation, le temps de demi-vie (demi-réaction) et l'énergie d'activation.

Notre étude comprend les thèmes suivants:

Un rappel de quelques notions de cinétique chimique et son rôle pour l'étude de la vitesse des réactions chimiques, ainsi que les paramètres qui influencent sur la vitesse de réaction et nous présenterons l'ordre, le temps de demi-vie (demi-réaction) et l'énergie minimale requise pour une réaction chimique (énergie d'activation) .

Une introduction sur les alcoxyamines comme source des radicaux libres et les différentes voies de synthèse des alcoxyamines.

La synthèse des alcoxyamines par utilisation du catalyseur de Jacobsen et les propriétés des alcoxyamines.

La rupture homolytique de la liaison C-ON des alcoxyamines et l'influence de la polarité du solvant sur cette décomposition.

Une partie expérimentale qui comprend une étude cinétique de cette homolyse, suivi par le calcul des constantes de dissociation K_d , les temps de demi-réactions et les énergies d'activation E_a pour 12 solvants à polarité différente.

En fin, la conclusion générale présentera un bilan du travail accompli.

L'annexe comporte tous résultats des analyses spectroscopiques (RMN ^{31}P) des solvants utilisés pour cette étude cinétique.

**CHAPITRE I :
GÉNÉRALITÉS
SUR LA CINÉTIQUE
CHIMIQUE**

I.1. Introduction :

Le mot cinétique vient du grec *kinêtikos* (dérivé de *kinêtos*, mobile), correspond à "qui a le mouvement pour principe", comme dans "énergie cinétique" ou "art cinétique". En chimie, on n'observe pas, disons à l'œil nu, de mouvement proprement dit, mais la transformation d'espèces en d'autres espèces, lors d'une réaction. La cinétique chimique est l'étude de cette transformation, ou réaction chimique. Son but est de décrire l'évolution d'un système en prenant en compte la réactivité des espèces chimiques présentes.

On associe en général l'enseignement de la thermodynamique et de la cinétique, qui sont deux aspects différents mais complémentaires de la réaction chimique. Ce sont deux types de descriptions macroscopiques : on s'intéresse à l'évolution d'un grand nombre de molécules (l'unité de référence est la mole), à leur comportement collectif.

Les récentes techniques d'observation ultra-rapide et de suivi de molécule unique, ainsi que les progrès en calcul de dynamique moléculaire, étendent le domaine de la cinétique au niveau microscopique. Bien que certaines méthodes développées puissent s'y appliquer également, nous nous limiterons au niveau macroscopique.

La notion de cinétique chimique fut introduite pour la première fois par les travaux de WENZEL au XVIII^e siècle, après avoir étudié la corrosion des métaux par les acides. Par la suite WILHELMY (1850) met en évidence la proportionnalité entre les vitesses de réaction et les concentrations des réactifs dans l'inversion du saccharose par les acides.¹

La cinétique chimique a pour objet d'étudier la vitesse de formation, de proposer des mécanismes, donc de définir des chemins réactionnels. La cinétique commence par la cinétique empirique, c'est à dire la détermination des relations algébriques entre la concentration et le temps.² Certaines réactions chimiques (neutralisation d'un acide par une base) semblent être rapides (instantanées), la plupart d'entre elles atteignent l'équilibre dans un intervalle de temps variant de la fraction de seconde (explosions) à plusieurs journées (réactions d'estérification) ou même des mois (photodécomposition de la cellulose). L'étude de la vitesse d'une réaction chimique se fait par la cinétique chimique.

¹ Azzouz, A. *Cinétique Chimique*, Ed.; Berti : Tipaza, **1991**, 7-13.

² Moreau, C.; Payen, J. P. *Cinétique Chimique*, Ed.; Belin : Paris, **1998**, 7-24.

I.2. Rôle de la cinétique chimique :

La thermodynamique ne s'intéresse qu'à des états d'équilibre (initiaux et finaux) et à la possibilité et au sens probable d'une réaction chimique. Le temps n'est pas un facteur thermodynamique. Par contre, la cinétique se base sur l'évolution chronologique d'une réaction chimique (variation dans le temps de composition du mélange réactionnel et du degré d'avancement) et au chemin suivi par son mécanisme. Si la thermodynamique fait appel à des notions de température et de fonctions d'état (énergie interne, entropie, enthalpie, etc.), la cinétique est liée à la notion du facteur temps, tout en étant partiellement dépendante de certains aspects énergétiques (constante de vitesse et énergie d'activation).

La cinétique chimique est le domaine de la chimie qui étudie la vitesse des réactions chimiques et les paramètres l'influençant ; une étude cinétique conduit à la détermination de la vitesse d'une réaction et des facteurs qui la modifient.

La cinétique **homogène** concerne les réactions où le mélange réactionnel n'est constitué que d'une seule phase homogène (les parois du récipient ou du réacteur n'interviennent pas dans la réaction) : les réactifs et les produits sont soit tous gazeux, soit dissout dans un solvant.

La cinétique **hétérogène** concerne les réactions où les différents composés n'ont pas la même phase, comme celles entre un solide et un gaz ou un solide et un liquide.

Certains **paramètres** peuvent accélérer ou ralentir les réactions :

1. La concentration des réactifs ; la vitesse augmente généralement en fonction de la concentration des réactifs.
2. La température ; la vitesse d'une réaction augmente habituellement avec l'élévation de la température.
3. La surface de contact ; la vitesse d'une réaction augmente avec l'étendue de la surface de contact (particules fines).
4. La catalyse ; l'utilisation de catalyseurs est courante pour augmenter la vitesse d'une réaction (enzymes, support métallique, etc.).

I.3. Réactions chimiques :

Une réaction chimique peut-être le résultat d'une réaction élémentaire qui se fait en une seule étape. Cependant, le plus souvent c'est le résultat d'une suite de réactions élémentaires. Il est en fait plus fréquent de démontrer qu'une réaction se réalise à travers

une série d'étapes élémentaires dont la somme devient une réaction globale (ou complexe).³

I.4. Vitesse de la réaction :

Expérimentalement on peut suivre l'évolution des concentrations des réactifs ou des produits en fonction du temps.

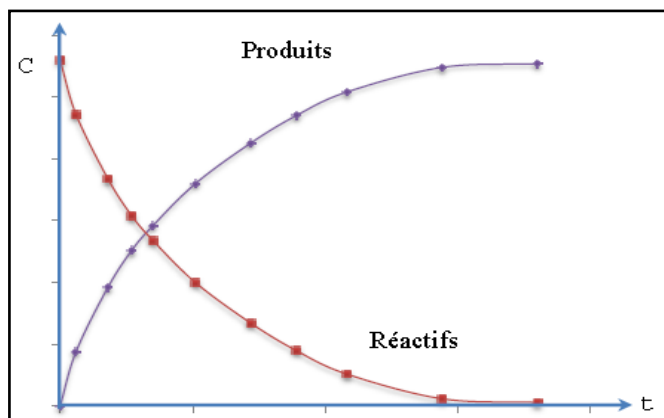


Figure 1 : Evolution de la concentration des réactifs et des produits en fonction du temps.

Il est évident qu'une réaction prend un certain temps pour se réaliser. Les vitesses extrêmes peuvent se résumer provisoirement aux explosions (vitesses très rapides) et aux phénomènes liés à l'évolution des espèces (vitesses infiniment lentes). Avant de décrire quelques définitions de vitesse, on aura besoin de préciser certaines notions de temps.

I.5. Définition de temps :

1- temps initial ou temps zéro, t_0 : C'est le moment du départ, du démarrage d'une réaction chimique.

2- temps de demi réaction, $t_{1/2}$: Disons pour le moment qu'il s'agit du temps nécessaire pour que la moitié d'une réaction soit complétée.

3- temps infini, t_∞ Le temps infini par définition est une notion abstraite puisque, en particulier en cinétique chimique, personne ne peut prétendre être capable d'observer une réaction après

³ Weston, R. E. Jr.; Schwarz, H. A. *Chemical Kinetics*, Ed.; Prentice-Hall, inc. : New Jersey, **1972**.

une telle durée. En pratique, on considère que la réaction a atteint un temps infini lorsque 99,9% des réactifs auront été transformés.

La **vitesse** d'une réaction chimique v est le rapport entre la variation de concentration et le temps :

$$v = \frac{\Delta c}{\Delta t}$$

Dans une réaction :

- La variation de concentration du réactif, Δ [réactif], est négative (le réactif disparaît)
- La variation de concentration du produit, Δ [produit], est positive (le produit apparaît)

Donc :

$$v = \frac{-\Delta[\text{réactif}]}{\Delta t} = \frac{\Delta[\text{produit}]}{\Delta t}$$

La vitesse de disparition des réactifs est comptée négativement et celle d'apparition des Produits es comptée positivement.

Selon cette convention, la vitesse de réaction est toujours positive, qu'elle soit déterminée à partir des réactifs ou à partir des produits. Les unités les plus souvent utilisées sont les moles/(L.s). On peut aussi utiliser des millimoles (mmol), des micromoles (μmol), ... des minutes (min), des heures (h), ...²

I.6. Ordre de la réaction :

Généralement cette vitesse est proportionnelle aux concentrations des espèces réagissantes.

$$K = [A]^\alpha [B]^\beta$$

K : est la constante de proportionnalité ou constante de vitesse.

α : est l'ordre partiel par rapport à l'espèce A

β : est l'ordre partiel par rapport à l'espèce B

$\alpha + \beta$: est l'ordre global de la réaction

L'ordre de la réaction est toujours déterminé expérimentalement.

Ordre	Temps $t_{1/2}$	K	Unité de K	Variation de la concentration en fonction du temps
0	$[A]_0/(2k)$	$= \frac{([A]_0 - [A])}{t}$	$[M] [\text{temps}]^{-1}$	
1	$\ln 2/k$	$= \frac{1}{t} \ln \frac{[A]_0}{[A]}$	$[\text{temps}]^{-1}$	
2	$1/(k \cdot [A]_0)$	$= \frac{1}{t} \left(\frac{1}{[A]} - \frac{1}{[A]_0} \right)$	$[M]^{-1} [\text{temps}]^{-1}$	

Tableau 1 : Paramètres cinétiques pour chaque ordre de réaction

I.7. Énergie d'activation :

Un chimiste suédois, Svante Arrhenius, étend le modèle des collisions pour inclure la possibilité que les collisions n'entraînent pas toutes la formation de produits. Les molécules doivent posséder, au moment de la collision, une énergie suffisante pour provoquer un réarrangement des liaisons chimiques.

Energie d'activation (E_a) est l'énergie minimale requise pour qu'une réaction ait lieu à la suite d'une collision. Si l'énergie lors de la collision est inférieure à l'énergie d'activation, les molécules ne font que rebondir.⁴

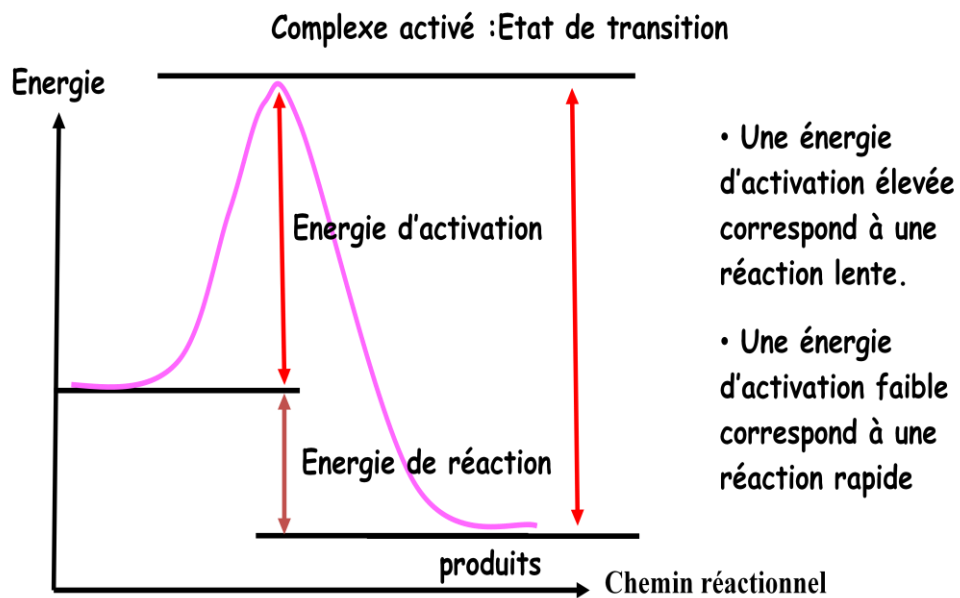


Figure 2 : Profil énergétique d'un acte élémentaire exothermique.

- Energie des produits inférieure à celle des réactifs ; réaction exothermique.
- Les réactifs ont à passer une barrière énergétique pour que la réaction se produise.
- E_a est la différence entre l'énergie des réactifs et le sommet de la barrière énergétique.
- L'arrangement des molécules au sommet de la barrière est nommé **complexe activé** ; c'est un état de transition, instable et de durée de vie très courte.

Relation d'Arrhenius relie la constante de vitesse à l'énergie d'activation et à la façon exponentielle avec la température

$$K = A e^{-E_a/RT}$$

K : Constante de vitesse

A : Facteur de fréquence

⁴ MARIA, G. *Cinétique Chimique*, Ed.; Marketing : Paris, **2001**, 9-15.

R : Constante des gaz parfaits ($8.3143 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$)

T : Température exprimée en kelvin

E_a : Énergie d'activation ($\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$), notée parfois E. L'énergie d'activation représente l'énergie qu'il faut fournir aux réactifs (chaleur, radiation UV ...) afin qu'ils puissent réagir pour former les produits.⁵

⁵ Rodriguez Velasco, J.; Sanchez Burgos, F.; Dominguez Perez, M. *Lecciones de cinética química*, Université de Séville, Sevilla (Espagne), 1975.

CHAPITRE II :
HOMOLYSE DE LA
LIAISON C-ON DES
ALCOXYAMINES

II.1. Introduction :

Les alcoxyamines (R_1R_2NOR) sont connues depuis des décennies, et leur chimie, soit comme réactifs/produits, ou comme intermédiaire, a été passée en revue plusieurs fois⁶. L'intérêt actuel de cette famille de molécules est principalement dû à la réactivité radicalaire. En effet, les alcoxyamines sont des molécules très labiles capables de subir une rupture homolytique à température physiologique pour donner un nitroxyde stable et un radical alkyle très réactif. C'est en 1974, que Kovtun et al.⁷ ont rapporté pour la première fois la stabilité des alcoxyamines liée aux conditions expérimentales. Ils ont observé que la décomposition des alcoxyamines en nitroxydes et en radicaux alkyles dépendait nettement de la quantité et de la présence des pièges tels que l'oxygène ou l'iode moléculaire.

L'utilisation des alcoxyamines en thérapeutique peut être particulièrement avantageuse, car sous l'effet des déclencheurs chimiques ou biologiques à température physiologique, elles se dissocient et libèrent le radical alkyl responsable de l'effet thérapeutique, et le nitroxyde nécessaire à la mise en œuvre du diagnostic.

Ces exigences ont amené à proposer un concept d'alcoxyamines "intelligentes" (flèche en pointillé rouge) subdivisées en trois familles (Figure 3) : l'une avec l'énergie de dissociation de Liaison (BDE) supérieure à 140 kJ/mol, qui ne convient pas pour la chimie radicalaire, une autre avec la BDE comprise entre 100 kJ/mol à 140 kJ/mol, qui est approprié pour la chimie radicalaire et la polymérisation radicalaire, et une dernière avec la BDE inférieure à 100 kJ/mol, qui est inutilisable en raison de la très faible BDE impliquant des molécules trop instables à température ambiante.

⁶ (a) Askani, R.; Taber, D. F. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I. (book Eds.); Winterfeld, E. (series Ed.), Pergamon, Press, **1991**, 6: 104. (b) Marson, C. M.; Hobson, A. D. in *Comprehensive Organic Functional Groups*, Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W. (book eds.); Ley, S. V. (series Ed.), Pergamon Press, **1995**, 2, 298. (c) Roberts, J. S. in "Comprehensive Organic Chemistry", Barton, D. H. R.; Ollis, W. D. (book Eds.), Sutherland, I. O. (series Ed.), Pergamon Press, Oxford, **1979**, 2, 185.

⁷ Kovtun, G. A. *Bull. Akad. Sci. USSR: Div. Chem. Ser.* **1974**, 2115-2122.

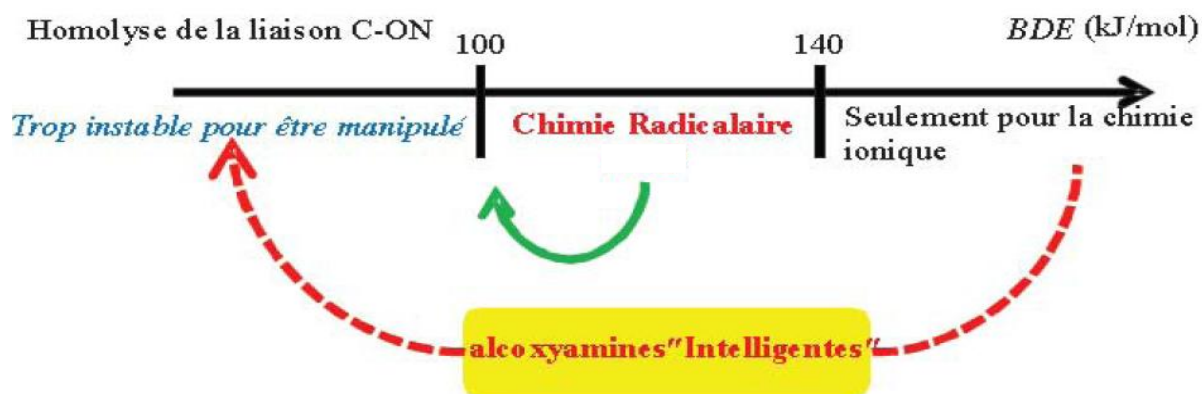


Figure 3 : Les trois familles d'alcoxyamines suivant l'énergie de dissociation de la liaison

Ainsi, une alcoxyamine pourrait être utilisée comme agent thérapeutique et de diagnostic. En effet, par simple chauffage, une alcoxyamine peut se décomposer de manière homolytique au niveau de la liaison NO-C et fournir le radical alkyle R_3^\bullet , capable d'amorcer la dégradation cellulaire (effet thérapeutique) et donc responsable de l'activité de la molécule et le radical nitroxyde $R_1R_2NO^\bullet$ susceptible d'en assurer la visualisation (effet diagnostic) (Schéma 1).

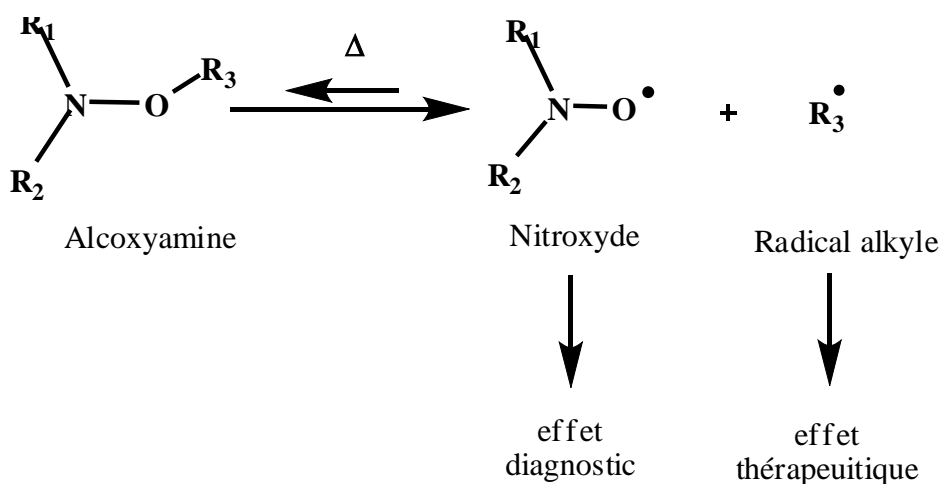


Schéma 1 : Alcoxyamines comme source de radicaux

II.2. Synthèse des alcoxyamines :

II.2.1. Les différentes voies de synthèse des alcoxyamines :

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse permettant de préparer les alcoxyamines. Ces composés sont principalement préparés selon quatre méthodes (schéma 2).

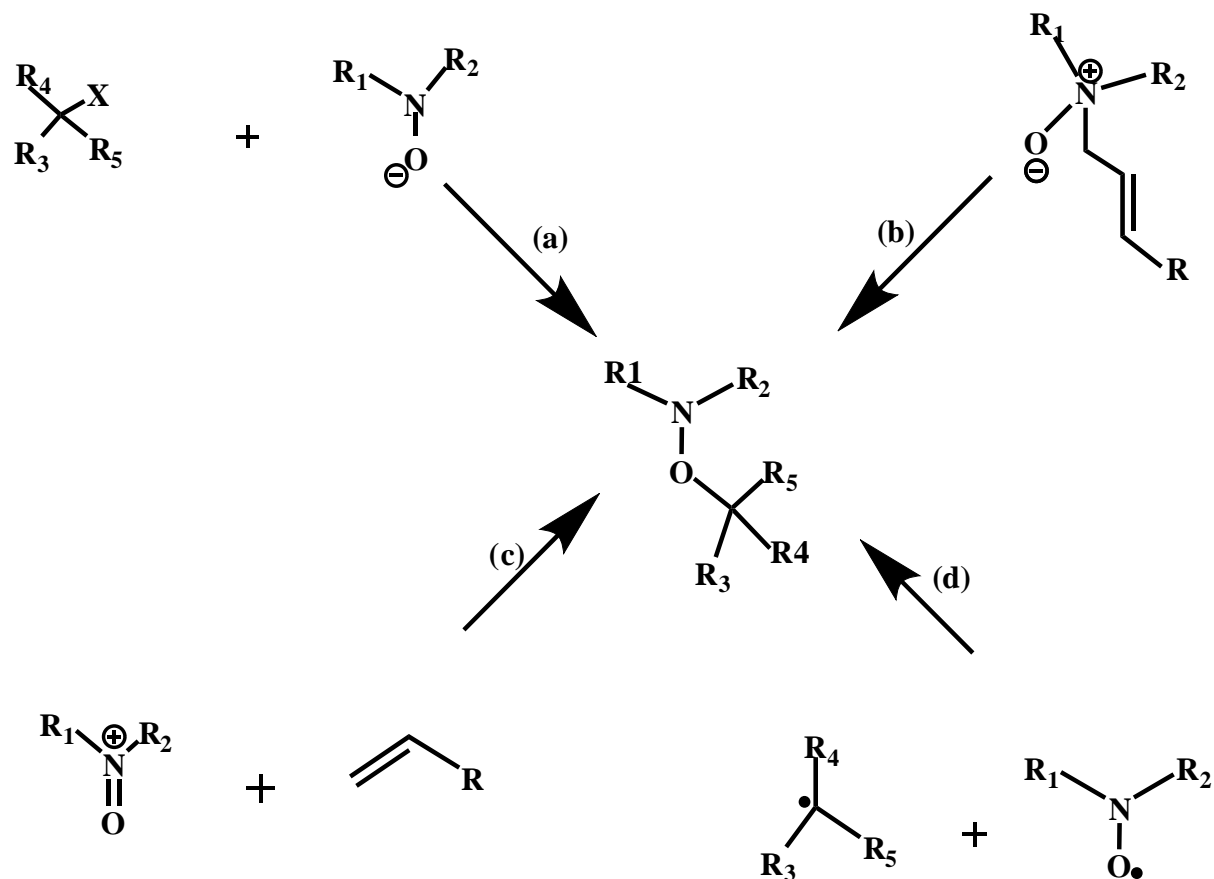


Schéma 2 : Voies de synthèse des alcoxyamines

- **La méthode (a) :** consiste à préparer des alcoxyamines par substitution nucléophile. Cette méthode nécessite la préparation de l'anion hydroxylamine que l'on fait réagir sur un dérivé halogéné. Seules quelques alcoxyamines dérivés du TEMPO ont été préparés grâce à cette méthode et qui reste limitée par le problème de stabilité des hydroxylamines intermédiaires.⁸

⁸ Anderson, J. E.; Casarini, D.; Corrie, J. E. T.; Lunazzi, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 1299.

- **La méthode (b)** : de préparation des alcoxyamines est basée sur le réarrangement de Meisenheimer. Cette voie de synthèse permet l'obtention d'alcoxyamines dérivés d'un groupement allylique ou benzylique.⁹
- **La méthode (c)** : de préparation des alcoxyamines a été décrite par Kobatake et al.¹⁰ Le principe est l'addition d'une molécule de styrène sur un ion nitrosonium. L'intérêt de cette méthode est la synthèse d'alcoxyamine comportant un halogène en position β de l'atome d'oxygène.
- **La réaction de couplage (d)** : entre un nitroxyde et un radical carboné produit dans le milieu l'alcoxyamine correspondant. Elle est la réaction la plus fréquemment utilisée.

II.2.2. Synthèse des alcoxyamines en utilisant le catalyseur de Jacobsen :

Hawker et al.¹¹ ont rapporté la synthèse d'une variété d'alcoxyamines fonctionnalisées (schéma 3) en utilisant les complexes au manganèse MnCl (salen), (catalyseurs de Jacobsen) et du NaBH₄ en présence du TEMPO. Les alcoxyamines désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements (60-80%).

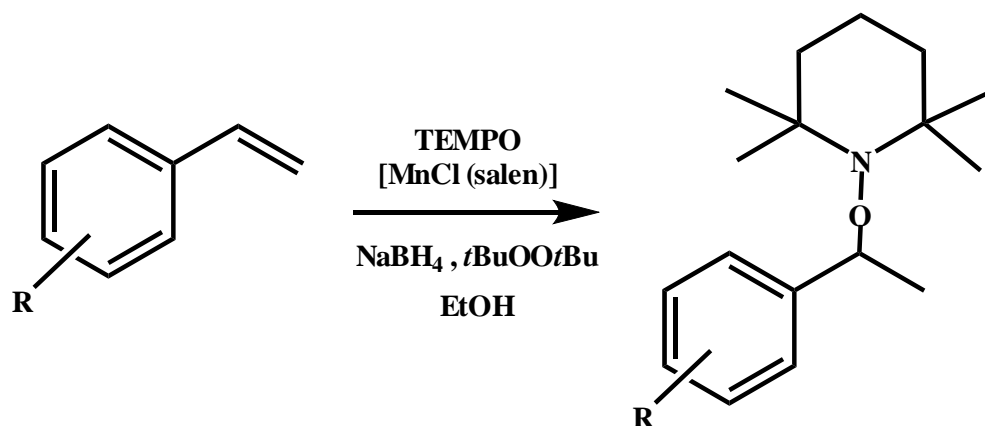


Schéma 3 : Synthèse des alcoxyamines en utilisant le catalyseur de Jacobsen

⁹ (a) Ferrer, M.; Rubel, E.; Hammouch, S. O. *Macromolecules* **1995**, *28*: 8441. (b) Bergbreiter, D. E.; Walchuk, B. *Macromolecules* **1998**, *31*: 6380.

¹⁰ (a) Kobatake, S.; Harwood, J. S.; Quirk, P.; Priddy, D. B. *J. Pol. Sci., Part A Pol. Chem.* **1998**, *36*: 2555. (b) Kobate, S.; Harwood, H. J.; Quirk, P.; Priddy, D. B. *Macromolecules* **1998**, *31*: 3735.

¹¹ Dao, J.; Benoit, D.; Hawker, C. J. *J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem.* **1998**, *36*, 2161–7.

Dans cette approche, le complexe au manganèse est d'abord oxydé en espèce manganèse qui réagit avec l'oléfine pour former l'intermédiaire radical *a*. Ce dernier est piégé par la présence d'un nitroxyde pour donner le composé *b*. La réduction par NaBH₄ de l'intermédiaire *b* permet d'obtenir l'alcoxyamine désiré (schéma 4).

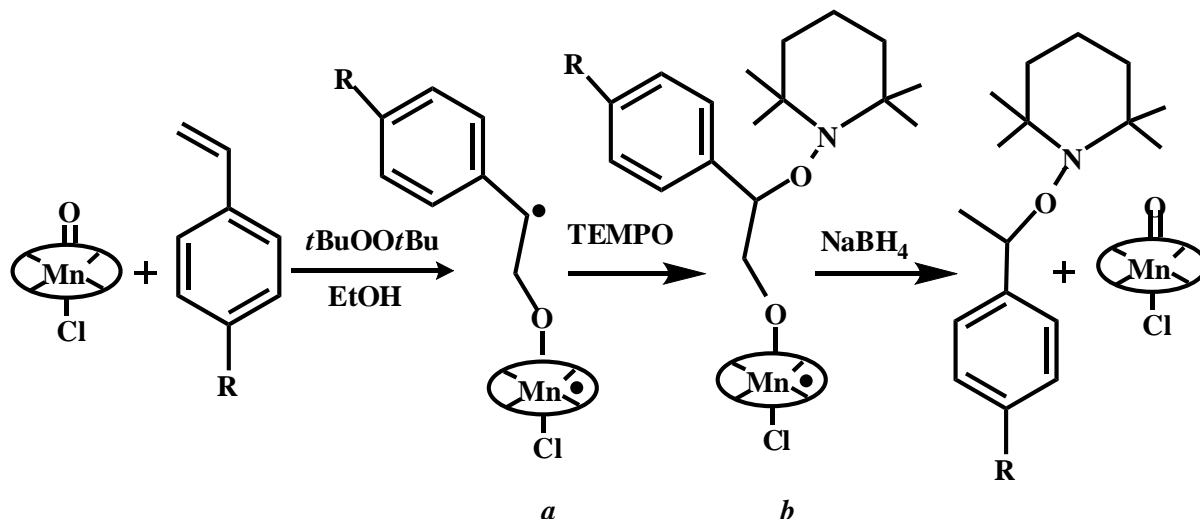


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de synthèse des alcoxyamines en présence du catalyseur de Jacobsen

II.3. Propriétés des alcoxyamines

II.3.1. Mesure de la constante de vitesse d'homolyse (constante de dissociation) k_d

Les alcoxyamines se décomposent thermiquement pour donner les radicaux nitroxyde persistant et alkyle transitoire (schéma 5). Contrairement à la constante de recombinaison k_c qui peut varier de 10^6 à 10^9 L.mol⁻¹.s⁻¹, la constante k_d peut prendre une gamme de valeurs plus large (2 s⁻¹ à 10^{-10} s⁻¹ à 120°C).

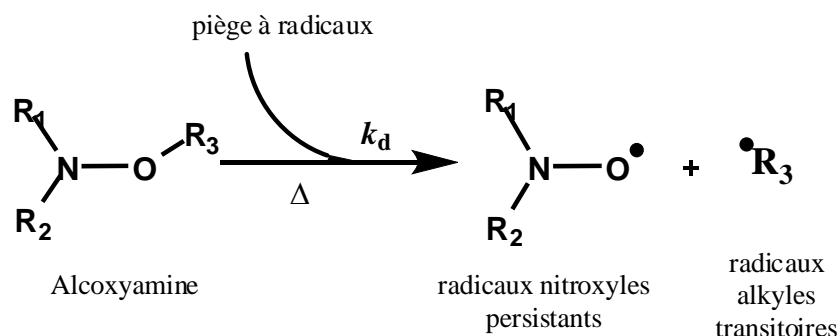


Schéma 5 : Equation de décomposition des alcoxyamines

La constante k_d peut être déterminée par R.P.E suivant la méthode développée par Kothe et al.¹² qui consiste à étudier la dissociation d'une alcoxyamine à une température donnée. L'étude de la cinétique d'apparition du nitroxyde libéré suite à la dissociation de l'alcoxyamine permet la mesure de k_d . Cependant en raison de la réaction de recombinaison des radicaux alkyle et nitroxyde libérés lors de l'homolyse de l'alcoxyamine, la constante k_d ne peut être mesurée directement à partir de cette décomposition. L'ajout d'un excès de piège à radicaux permet de transformer rapidement le radical alkyl transitoire en une espèce non réactive. Les constantes k_d sont alors obtenues en suivant la variation de la concentration de l'alcoxyamine en fonction du temps selon l'équation 1. Les valeurs de k_d peuvent être également mesurées par HPLC¹³ et par spectroscopie RMN¹⁴ (¹H, ³¹P et ¹⁵N). Différents pièges à radicaux sont utilisés comme le TEMPO (2,2,6,6-tétraméthyl pipéridine-N-oxyl), le galvinoxyle,²³ le dioxygène,¹⁵ le diiode,¹⁶ ou la phénylhydrazine ou le thiophénol en excès..

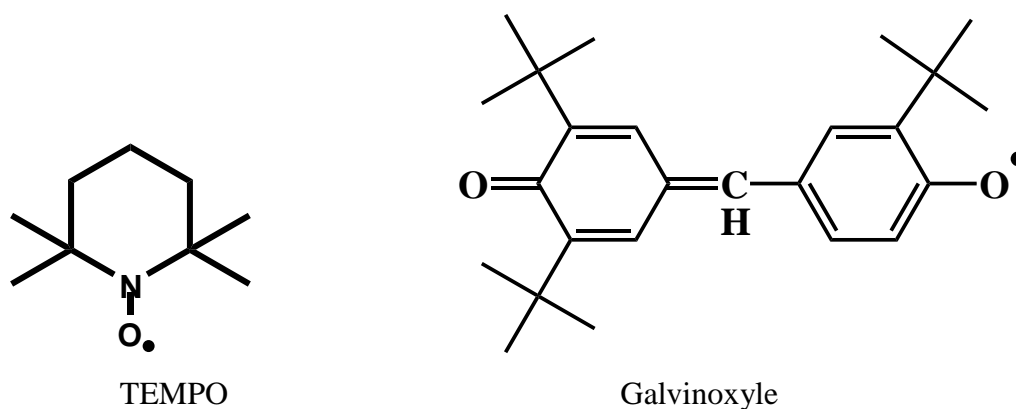


Schéma 6 : Exemple des pièges à radicaux

Les constantes de vitesse k_d sont alors mesurées en utilisant par exemple la méthode de la pente initiale (équation), à partir de la courbe donnant la variation de la concentration de l'alcoxyamine ou du nitroxyde en fonction du temps.

$$\ln(C/C_0) = -k_d \cdot t \quad (1)$$

$$k_d = A \cdot e^{-E_a/RT} \quad (2)$$

¹² Kothe, T.; Marque, S.; Martschke, R.; Popov, M.; Fischer, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 1552.

¹³ Moad, G.; Rizzardo, E. *Macromolecules* **1995**; *28*: 8722–8.

¹⁴ Edeleva, M. V.; Kirilyuk, I. A.; Zubenko, D. P.; Zhurko, I. F.; Marque, S.; R. A.; Gimes, D.; Guillaueuf, Y.; Bagryanskaya, E. G. *J. Pol. Sci. Part A: Pol. Chem.* **2009**, *47*: 6579–95.

¹⁵ (a) Marque, S.; Le Mercier, C.; Tordo, P.; Fischer, H. *Macromolecules*. **2000**, *33*, 4403–10. (b) Bacon, C. A.; Cameron, N. R.; Reid, A. J. *Macro. Chem. and Phys.* **2003**; *204*: 1923–32.

¹⁶ Kovtun, G. A.; Aleksandrov, A. L.; Golubev, V. A. *Izvest Akadem Nauk SSR Ser Khim* **1974**, 2115–21.

L'énergie d'activation est calculée à partir de cette constante de dissociation k_d et le facteur de fréquence A qui est considéré égal à $2,4 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$, valeur correspondant à une moyenne obtenue à partir d'une étude réalisée sur différentes alcoxyamines. Des études ont montré que le facteur de fréquence ne varie pas en fonction de la structure l'alcoxyamine^{17 18}

II.4. Influence du solvant :

Les solvants sont des produits chimiques capables de dissoudre et de diluer d'autres substances sans les modifier ni se modifier eux-mêmes, de manière à constituer une phase homogène de la solution.¹⁹ Le solvant est donc défini non par sa structure chimique, mais par son état physique – l'état liquide – et par l'usage qui en est fait ; il existe ainsi une variété infinie de solvants. Cependant, le solvant peut stabiliser, ou déstabiliser, un état de la réaction. On l'appelle l'effet de solvant. La vitesse de réaction s'en trouve alors modifiée, parfois de manière très importante. La réaction peut alors n'être possible que dans certains solvants.²⁰

Les facteurs qui influencent l'homolyse des alcoxyamines ont fait l'objet de nombreuses études²¹, mais très peu d'études²² évoquent de l'effet du solvant. Deux anciennes études ont évoqué l'effet de 6 solvants²³ sur l'homolyse d'alcoxyamines sans couvrir toutes les propriétés de solvant. Plus récemment, Zaremski et *al.*²⁴ ont rapporté les effets de solvant de plusieurs macro-alcoxyamines.

Moad et Rizzardo²⁵ et plus récemment, Marque²⁶ ont montré que la vitesse d'homolyse d'une alcoxyamine augmente avec la polarité du solvant : par exemple, elle peut être multipliée par 2 en passant d'un solvant apolaire au *t*-BuOH.

¹⁷ Bertin, D.; Gignes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 2189-2198.

¹⁸ Bertin, D.; Gignes, D.; Marque, S. R. A.; Tordo, P. *Macromolecules* 2005, 38 (7), 2638-2650.

¹⁹ Moor, J. W.; Stanitski, C. L.; Wood, J. L. *The chemical world : Concepts and applications*, 2nd ed.; Harcourt Barce & Company : USA, 1998.

²⁰ Gautier, Y.; Souchay, P. *Solvation*, 2004, 4.

²¹ (a) Knauer, B.; Napier, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 4395-4400. (b) Janzen, E. G.; Coulter, G. A.; Oehler, U. M.; Bergsma, J. P. *Can. J. Chem.* 1982, 60, 2725-2733. (c) Mukhtarov, A. S.; Il'Yasov, A. V. Ya, A.; Levin, J. P.; Gozman, M. S. *Theor. Exp. Chem.* 1976, 12, 656-660. (d) Mukhtarov, A. S.; Il'Yasov, A. V. Ya, A.; Levin, J. P.; Gozman, M. S. *Theor. Exp. Chem.* 1976, 12, 656-660. (e) Mukhtarov, A. S.; Il'Yasov, A. V.; Ya, A.; Levin, J. P.; Gozman, M. S. *Teor. Eksp. Khim.* 1976, 12, 831-836.

²² (a) Grattan, D. W.; Carlsson, D. J.; Howard, A. J. *Can. J. Chem.* 1979, 57, 2834. (b) Marque, S.; Fisher, H.; Baier, E.; Studer, A. *J. Org. Chem.* 2001, 66: 1146-1156.

²³ Guerret, O.; Couturier, J. -L.; Chauvin, F.; El-Bouazzy, H.; Bertin, D.; Gignes, D.; Marque, S.; Fisher, H.; Tordo, P. *ACS Symp. Ser.* 2003, 854, 412-423.

²⁴ Zaremski, M.; Borisova, C.; Xin, V. B.; Billon, L. *J. Pol. Sci. Chem.*, 2012, 50, 3437-3443.

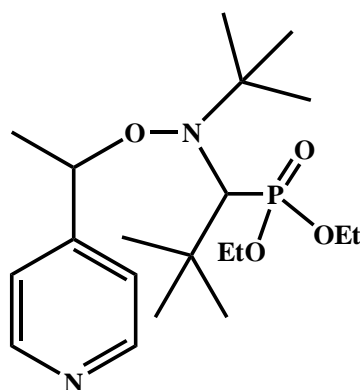
²⁵ Moad, G.; Rizzardo, E. *Macromolecules* 1995, 28, 8722.

²⁶ Marque, S.; Fischer, H.; Baier, E.; Studer, A. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1146.

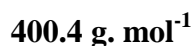


CHAPITRE III :
PARTIE
EXPÉRIMENTALE

III.1. Synthèse de notre alcoxyamine :



Diethyl (1-(*tert*-butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl) phosphonate



Notre alcoxyamine, est obtenue à partir de la vinylpyridine et du **SG1**. La réaction utilise le complexe de Jacobsen (Mn (salen)) comme catalyseur, obtenu en faisant réagir le complexe au manganèse $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ avec le ligand Salen (*N,N'*-Bis(2-hydroxybenzylidène)éthylènediamine). La réaction a lieu en présence du NaBH_4 dans du propan-2-ol. L'alcoxyamine est obtenu sous la forme de deux diastéréoisomères avec 75% de rendement. Sur la base des données des rayons X rapportées²⁷, la configuration *RR/SS* est attribuée au diastéréoisomère minoritaire.

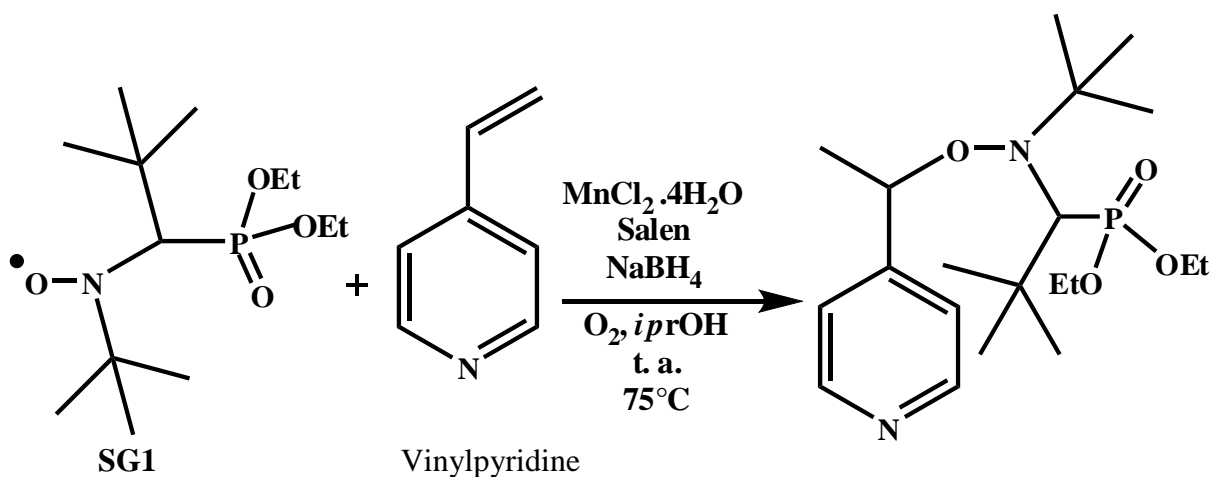


Schéma 7 : Équation de synthèse de notre alcoxyamine

²⁷ Brémond, P. Marque, S. *Chem. Com.* **2011**, 47, 4294-4293.

Dans un erlen de 500 ml, la molécule de salen (2.54 mml, 6.85mg) est dissoute avec 50 ml d'isopropanol. La solution est laissée sous agitation à t.a. pendant 5 min, puis on ajoute $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (2.54 mmol, 504 mg) et on laisse sous agitation pendant 30 min (la solution vire vers une couleur noire). Puis dans un autre erlen de 500 ml on prépare une solution où le **SG1** (18.75g) est dissout dans 50 ml d'isopropanol. On y ajoute la vinylpyridine (76.43 mmol, 8.5ml). Cette solution est ensuite transférée dans le 1^{er} erlen et on ajoute le NaBH_4 (76.43 mmol, 2.9 g). La Réaction évolue pendant 3h sous O_2 à t.a. On ajoute du HCl 3M (50 ml, $\text{pH} = 1$), puis la solution est basifiée avec du NaHCO_3 ($\text{pH} \approx 7$). Cette solution est extraite avec l'acétate d'éthyle, lavée avec du brine, séchée et évaporée. Le produit obtenu est filtré puis purifié.

La purification par chromatographie sur gel de silice conduit à (10 g, 75%) du produit pur, sous la forme de deux diastéréoisomères (2 :1).

L'alcoxyamine synthétisée a été caractérisée par la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse à haute résolution :

RMN ^1H (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 8.52$ (br s, 2H, Maj et min), 7.37-7.31 (m, 2H, Maj), 7.23-7.18 (m, 2H, Maj), 5.18 (q, 1H, Maj), 4.95 (q, 1H, min), 4.40-4.27 (m, 2H, min), 4.15-3.81 (m, 4H, Maj), 3.53-3.34 (m, 2H, min), 3.51 (d, 1H, Maj), 3.33 (d, 1H, min), 1.56 (d, 3H, min), 1.51 (d, 3H, Maj), 1.36-1.23 (m, 3H, Maj et 6H, min), 1.19 (s, 9H, Maj), 1.17 (s, 9H, Maj), 0.95 (t, 3H, Maj), 0.86 (s, 9H, min).

RMN ^{13}C (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 153.8, 152.0, 149.5, 122.2, 121.8, 84.2, 77.0, 69.5$ (d), 69.4 (d), 61.4 (d), 61.3, 61.2, 61.2 (d), 58.8 (br d), 35.7 (d), 35.1 (d), 30.5 (d), 29.9 (d), 28.4, 28.0, 23.8, 21.0, 16.6 (d), 16.2 (d), 16.1 (d), 16.0 (d).

RMN ^{31}P (162 MHz, CDCl_3) : $\delta = 24.9$ (min), 23.9 (Maj).

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 401,2564, trouvée 401.2565.

III.2. Etude cinétique :

La décomposition homolytique de l'alcoxyamine préparée, a été faite en présence des solvants organiques et le piège à radicaux (TEMPO, 2 équivalents) à une température $T = 80$ °C, suivant l'équation suivante :

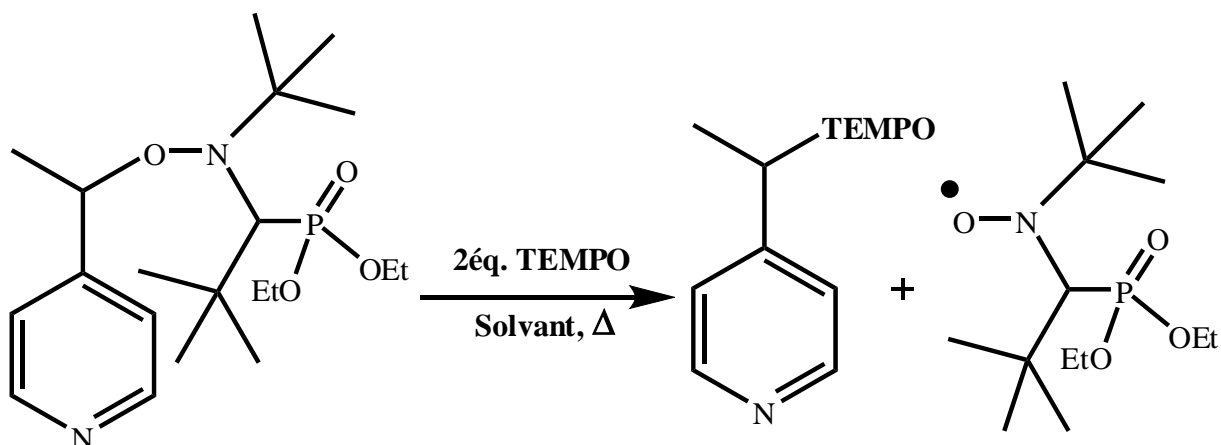


Schéma 8 : Dissociation de l'alcoxyamine

III.3. Les travaux expérimentaux :

Ce travail a été réalisé à l'aide d'un agitateur magnétique muni d'une plaque chauffante et un thermomètre digital, un chronomètre et un appareil RMN 400 MHz selon le protocole expérimental suivant :

Solution A : 10 ml d'une solution à 4×10^{-2} M en alcoxyamine + 8×10^{-2} M en TEMPO.

Solution B : 5 ml d'une solution à 15×10^{-3} M en triéthylphosphate + solvant deutré.



Solvants étudiés :

n-octane, dibutyléther, *tert*iobutylbenzène, 1,2-dichloroéthane, triéthylène glycol, *tert*iobutanol, N-méthylformamide, N,N-diméthylformamide, éthanol, diméthylsulfoxyde, formamide, 2,2,2-trifluoroéthanol.

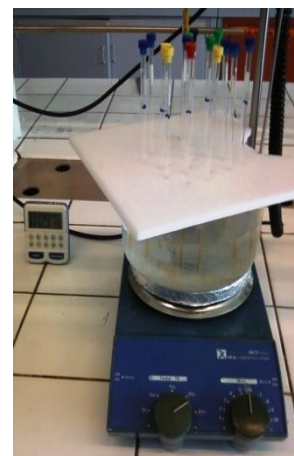
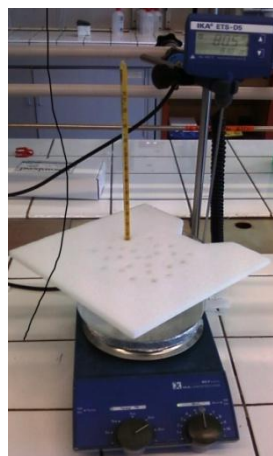
Solvants deutrés (pour RMN) :

C_6D_6 pour les solvants apolaires

DMSO- d_6 pour les solvants polaires.

Pour suivre la cinétique de cette décomposition radicalaire on a suité le mode opératoire suivant :

1. Répartir la solution A dans des tubes RMN (500 μL /tube).
2. Immerger les tubes RMN (sauf un) dans un bain d'huile chauffé à 80 °C.
3. Retirer les tubes à intervalles réguliers (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 45, 55, 65, 80, 95, 110, 140, 170 min).
4. A la sortie du bain, essuyer rapidement le tube et le plonger immédiatement dans un bain d'eau glacée et le numéroté.
5. Ajouter 100 μL de la solution B dans chaque tube RMN.
6. Effectuer un spectre RMN ^{31}P (découplé) pour chaque tube.
7. Intégrer les pics de chaque spectre en mettant la référence (triéthylphosphate, $\delta = 0$ ppm) à 1.
8. Avec le logiciel Origin, tracer la courbe $\ln(C/C_0) = f(t)$, faire la régression linéaire et Déterminer k_d (pente = $-k_d$).



III.4. Résultats obtenus :

L'intégration des spectres RMN ^{31}P (découplé) pour chaque tube ; En mettant la référence (Triéthylphosphate, $\delta = 0$ ppm) à 1.0 avec différents solvants, a permis de suivre la variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps :

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	8.20	7.06	7.00	6.50	6.48	6.17	5.78	5.54
C (mM) (Major)	25.09	22.18	21.79	21.07	20.33	19.61	18.75	18.36

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM)(minor)	5.31	5.20	4.32	3.71	3.15	2.46	1.91	1.55
C (mM) (Major)	17.17	16.59	13.90	12.52	10.38	8.31	6.64	6.03

Tableau 2 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le *n*-octane à 80 °C.

Les résultats obtenus (**Tableau 2**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 4**).

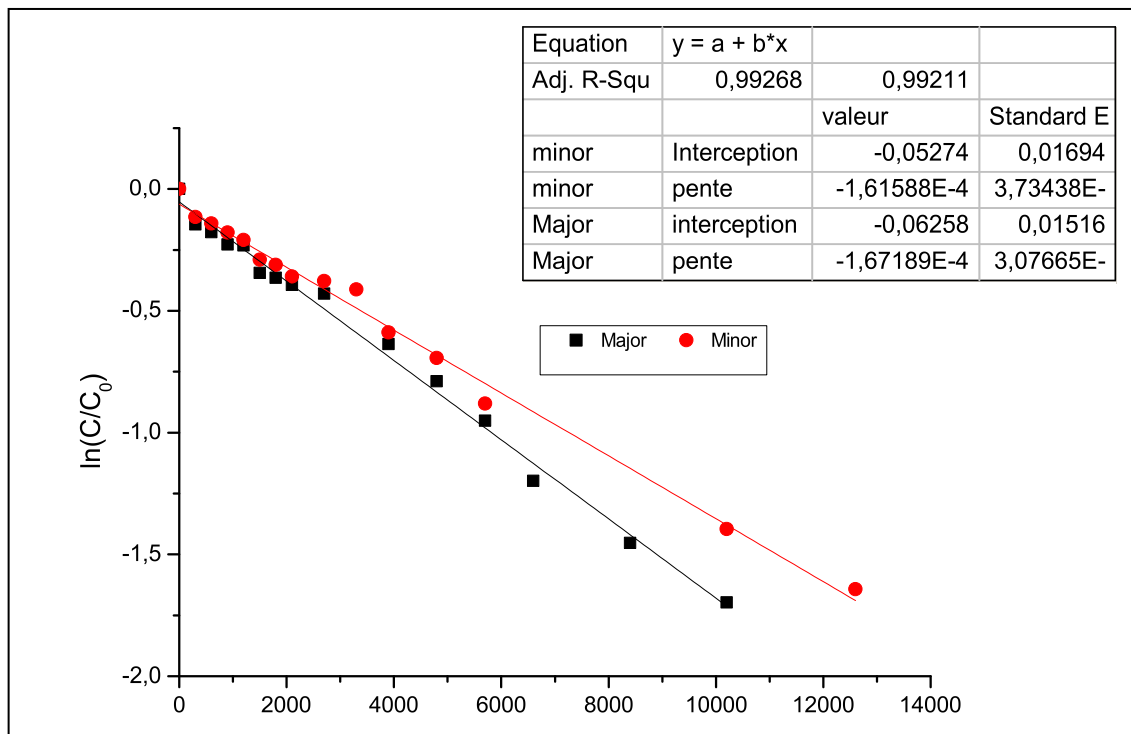


Figure 4 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : *n*-Octane)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.98	7.75	7.17	6.84	6,57	6.16	5.29	5.12
C (mM) (Major)	25.57	24.93	24.46	21.93	21.46	20.42	18.43	17.72

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	5.02	4.44	3.90	3.26	2.79	2.25	1.68	1.48
C (mM) (Major)	16.71	14.18	13.44	11.35	9.63	8.49	6.03	4.48

Tableau 3 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le dibutyléther à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 3**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 5**).

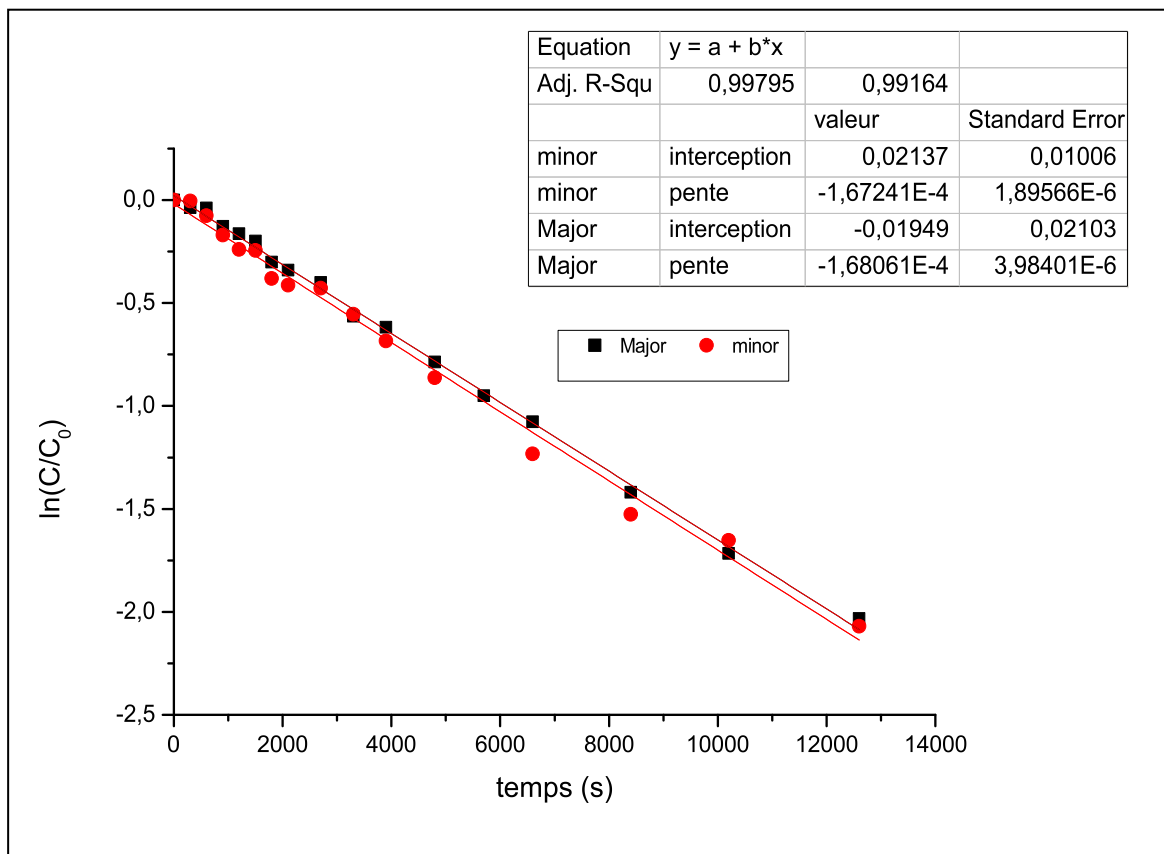


Figure 5 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Dibutyléther)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.77	7.10	6.97	6.83	6.70	6.52	5.99	5.37
C (mM) (Major)	25.53	24.77	23.75	23.31	21.84	19.98	19.40	18.78

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	4.35	4.21	4.17	1.99	1.82	1.37	1.28	0.84
C (mM) (Major)	15.49	13.49	13.36	7.99	7.59	5.28	3.77	3.15

Tableau 4 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le triéthylène glycol à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 4**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 6**) :

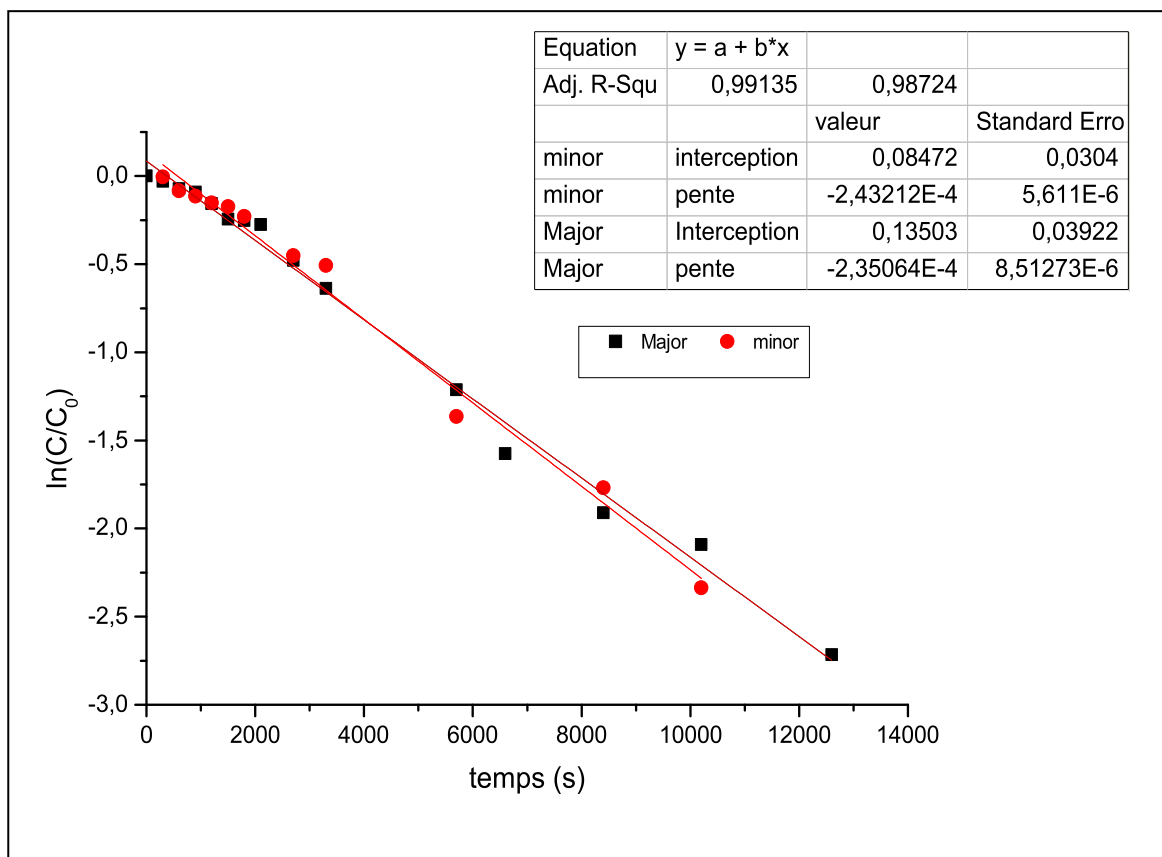


Figure 6 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Triéthylène glycol)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	8.03	7.87	6.54	6.51	6.28	6.21	5.10	4.96
C (mM) (Major)	25.17	25.13	21.39	21.02	19.45	19.38	16.86	16.74

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	4.36	3.60	2.93	2.63	2.26	1.27	0.80	0.36
C (mM) (Major)	14.94	11.82	9.44	8.50	7.53	5.49	3.11	1.61

Tableau 5 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le *t*-butylbenzène à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 5**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du Temps (**Figure 7**) :

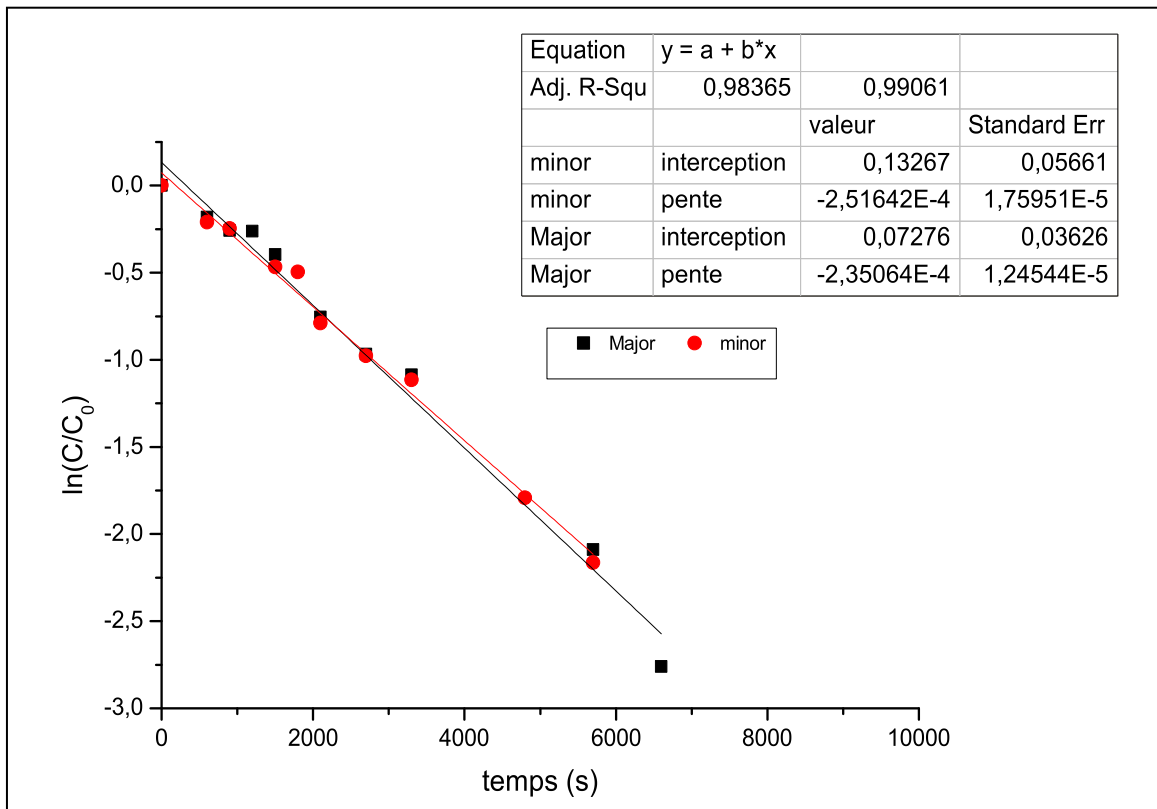


Figure 7 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : *t*-butylbenzène)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.84	7.65	6.04	5.87	5.26	5.39	5.03	4.23
C (mM) (Major)	25.49	23.60	20.87	19.06	17.95	16.52	16.08	14.05

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	4.10	3.42	1.87	1.38	1.29	0.61	0.58	0.00
C (mM) (Major)	13.38	11.86	6.25	5.04	4.50	4.41	2.34	0.00

Tableau 6 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le *t*-butanol à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 6**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 8**) :

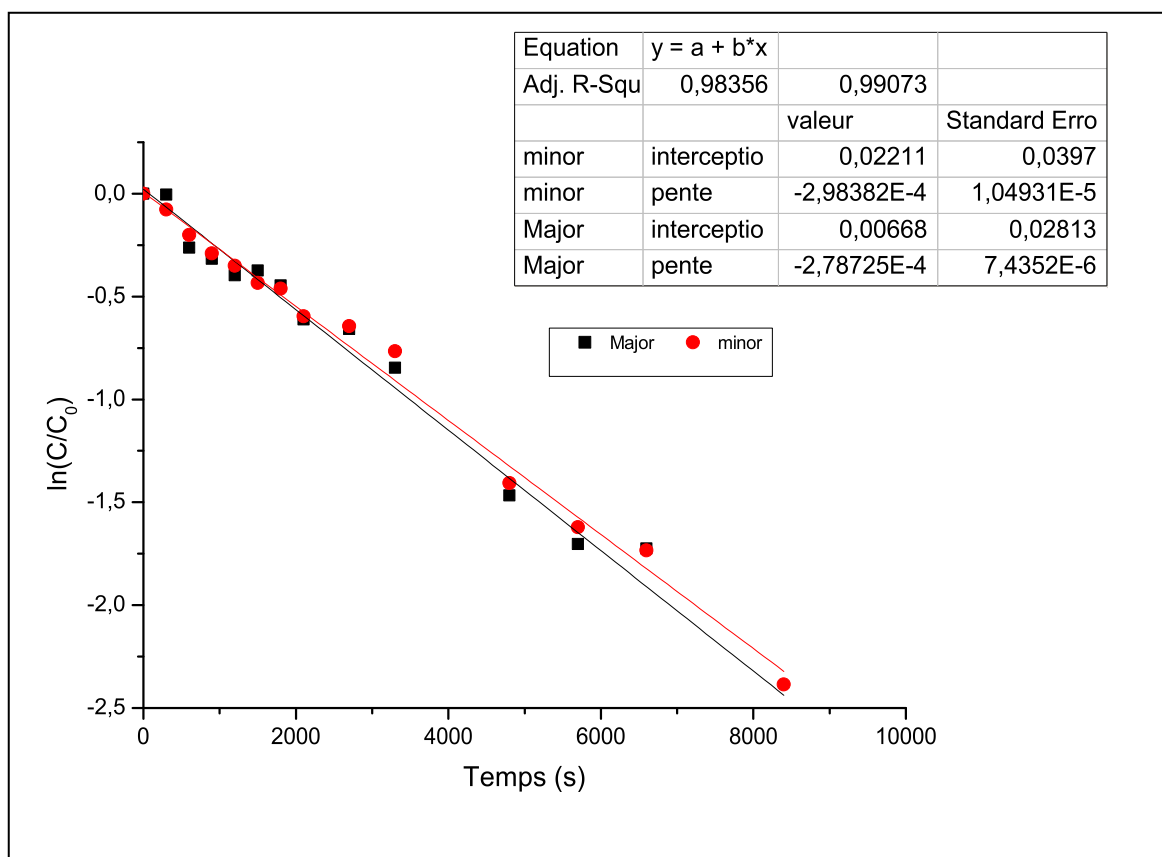


Figure 8 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : *t*-butanol)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	8.20	7.74	6.95	6.27	5.32	5.17	4.30	3.96
C (mM) (Major)	25.08	24.34	20.41	19.76	16.66	16.48	14.06	13.15

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	3.13	2.34	1.81	1.20	1.09	0.64	0.49	0.00
C (mM) (Major)	10.31	7.67	6.42	4.76	3.81	2.45	1.73	0.00

Tableau 7 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le N-méthylformamide à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 7**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 9**) :

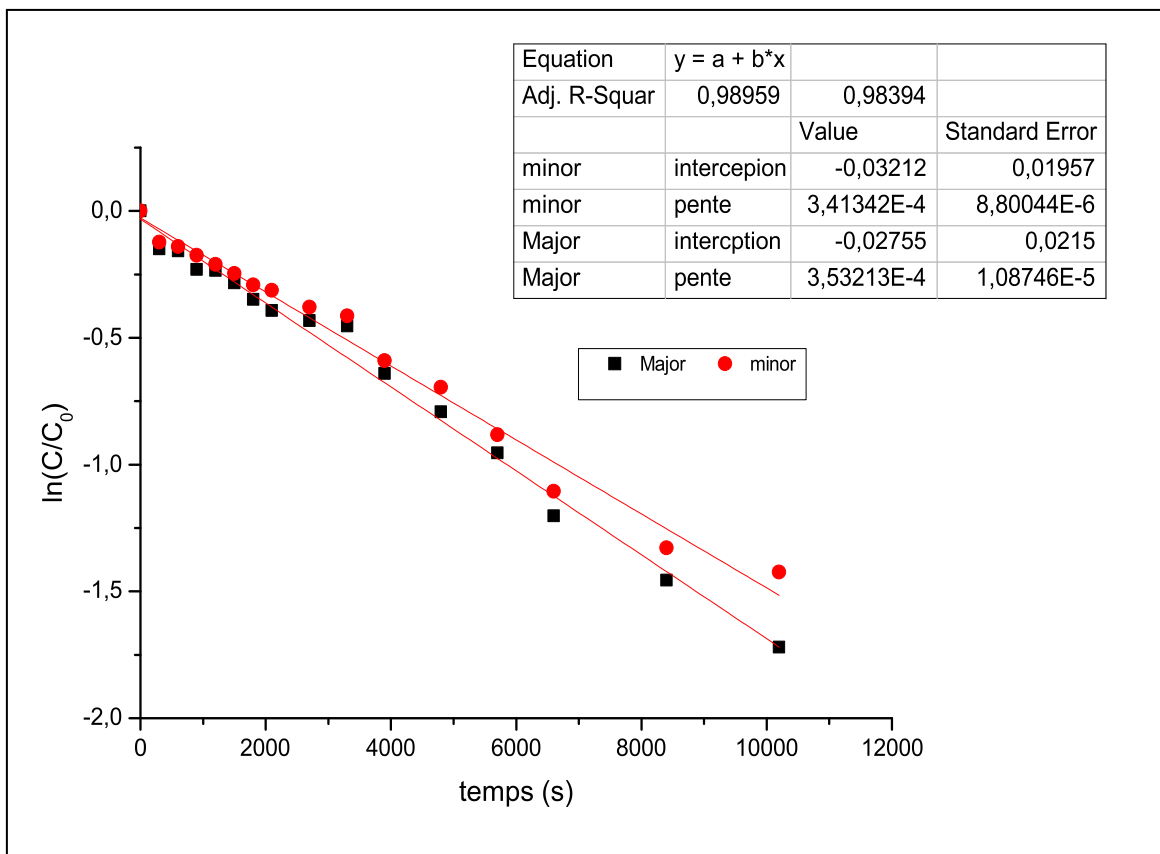


Figure 9 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : N-méthylformamide)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.73	7.54	7.18	6.17	5.62	5.46	5.23	4.87
C (mM) (Major)	25.51	23.27	22.06	18.62	16.9	16.83	15.82	13.74

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	3.93	3.57	2.43	2.14	1.85	1.13	1.00	0.61
C (mM) (Major)	11.24	9.10	6.24	5.20	3.96	2.43	1.78	0.94

Tableau 8 : La variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le Diméthylformamide à 80 °C

Les résultats obtenus (Tableau 8) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (Figure 10) :

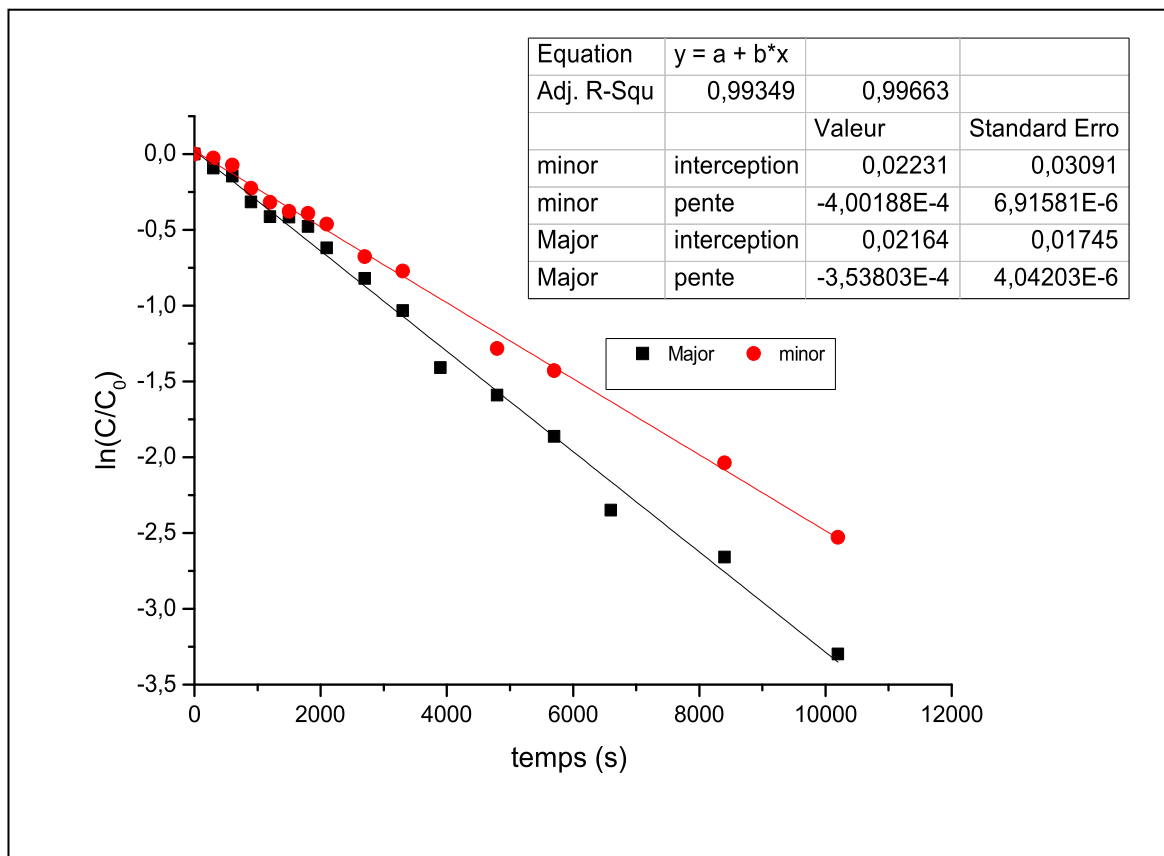


Figure 10 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Diméthylformamide)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.97	7.47	6.80	6.23	5.56	4.81	4.55	4.16
C (mM) (Major)	25.34	23.24	20.66	19.93	17.59	15.12	14.51	12.76

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	3.08	2.68	1.92	1.25	0.73	0.64	0.32	0.00
C (mM) (Major)	9.64	8.40	6.18	4.25	2.80	1.75	1.01	0.47

Tableau 9 : Variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant l'éthanol 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 9**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 11**) :

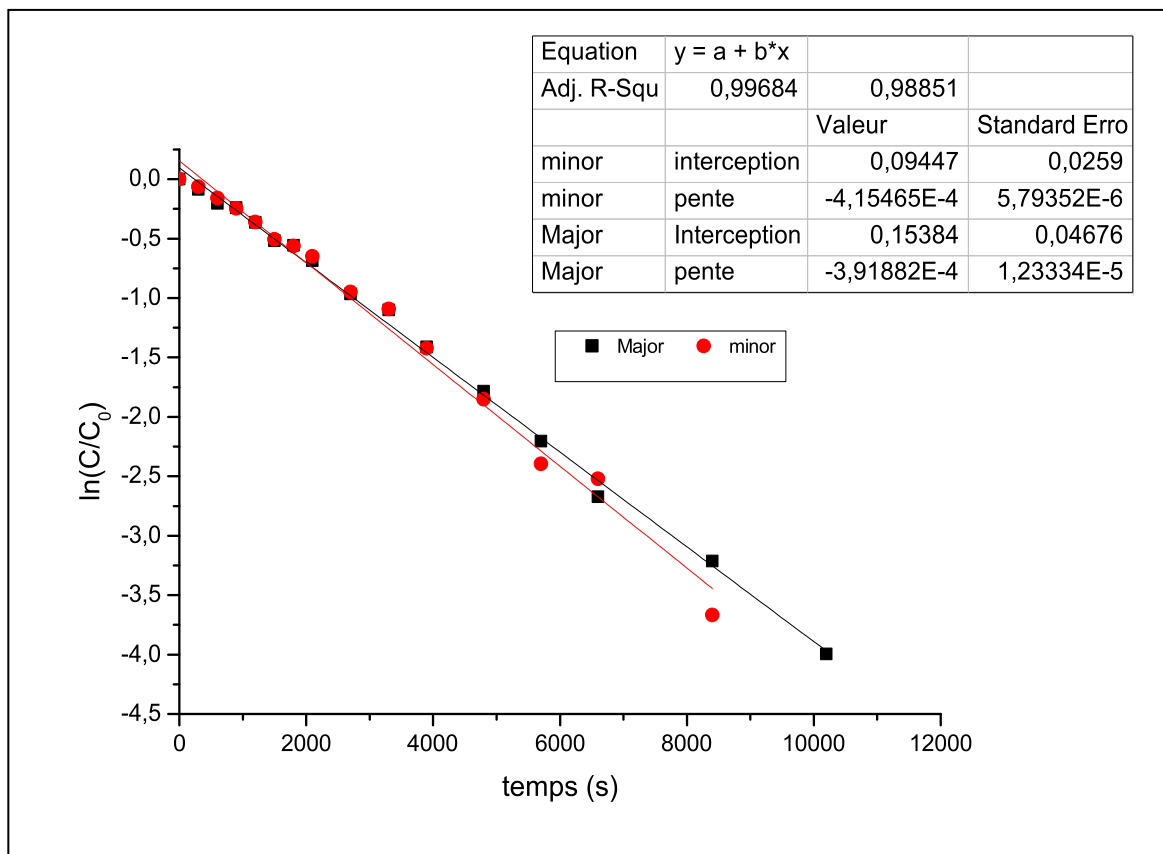


Figure 11 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Éthanol)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.77	7.28	7.04	7.00	5.23	5.17	5.03	3.89
C (mM) (Major)	25.55	24.08	23.56	23.50	17.96	16.83	15.60	12.06

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	2.96	1.99	1.84	1.01	0.73	0.64	0.37	0.00
C(mM) (Major)	9.92	6.79	6.21	4.53	2.84	2.50	1.37	0.00

Tableau 10 : Variation de la concentration de l'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le dichloroéthane à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 10**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 12**) :

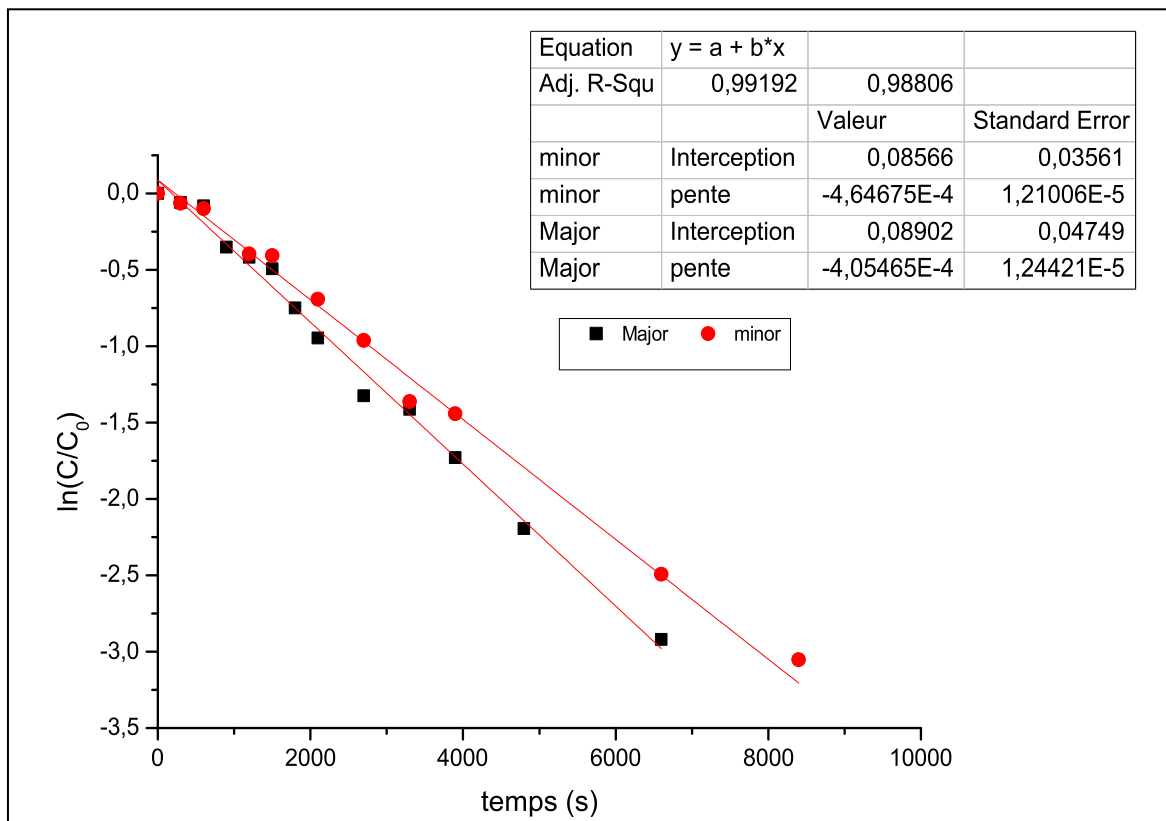


Figure 12 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Dichloroéthane)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.93	7.87	6.80	6.15	6.09	5.50	5.29	4.42
C (mM) (Major)	25.30	23.74	21.79	18.51	18.48	17.31	15.14	13.02

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	2.92	3.15	2.40	2.24	2.08	0.84	0.58	0.42
C (mM) (Major)	8.41	8.35	6.43	6.39	4.93	1.95	1.59	0.77

Tableau 11 : Variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le diméthylsulfoxyde à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 11**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 13**) :

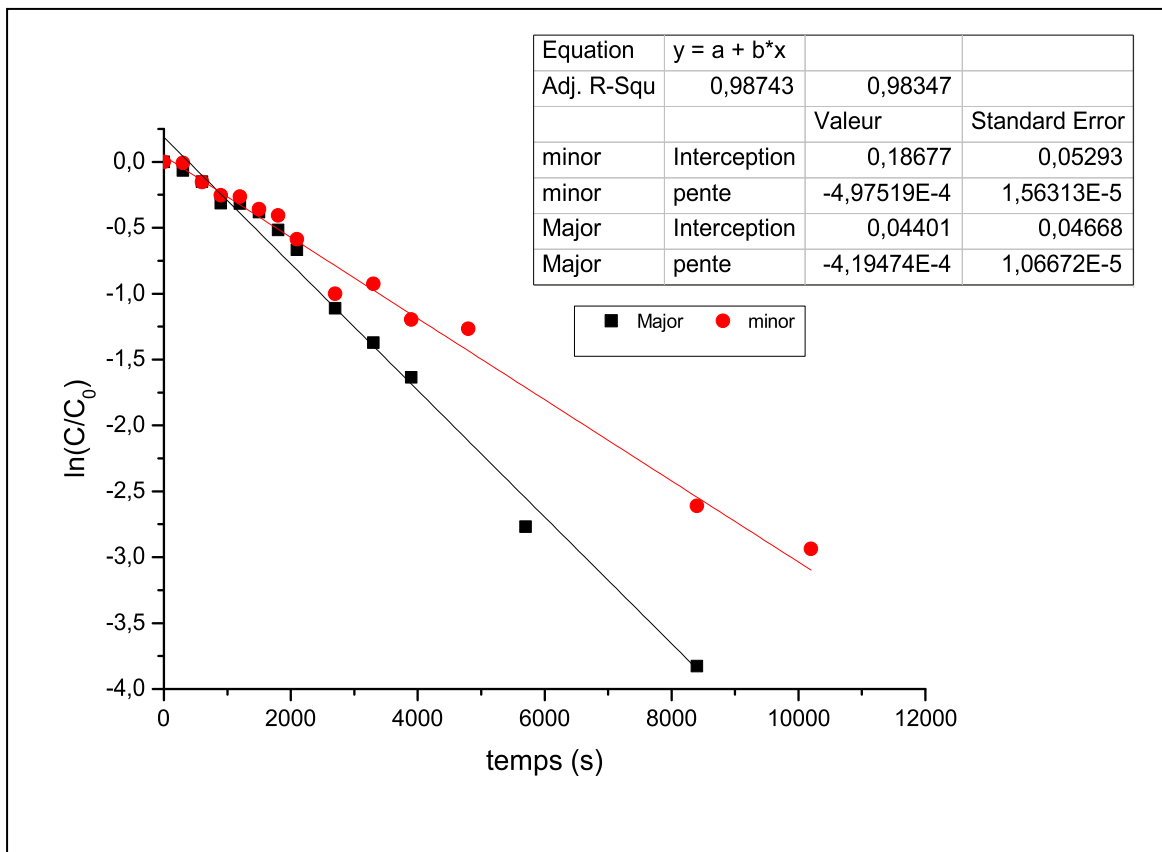


Figure 13 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Diméthylsulfoxyde)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	7.93	6.84	6.01	4.67	4.59	4.09	3.59	3.17
C (mM) (Major)	25.38	23.71	22.87	17.53	16.78	16.53	14.77	13.86

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	2.33	1.33	1.08	0.91	0.00	0.00	0.00	0.00
C (mM) (Major)	8.93	8.09	6.51	5.76	3.17	2.67	1.83	1.00

Tableau 12 : Variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, en utilisant le formamide à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 12**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 14**) :

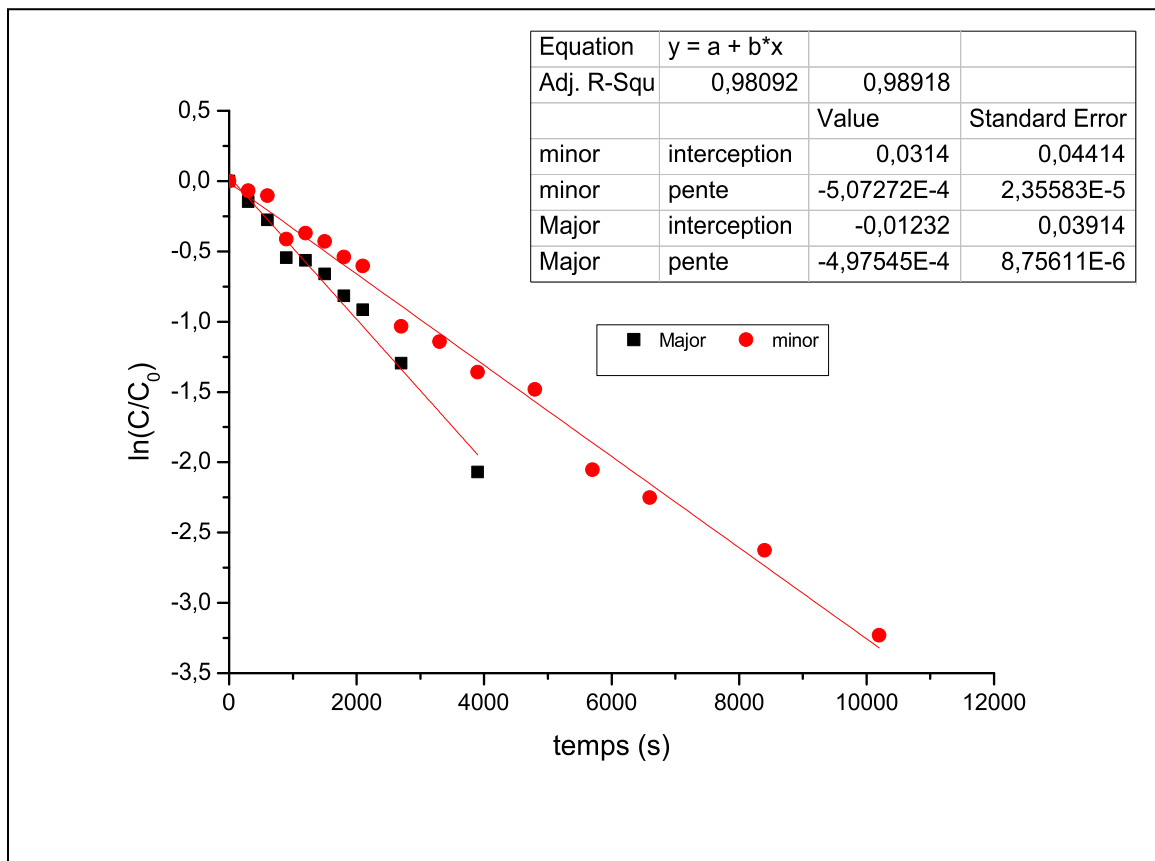


Figure 14 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Formamide)

t (min)	0	5	10	15	20	25	30	35
C (mM) (minor)	8.03	7.37	6.28	4.35	3.82	3.01	2.38	2.14
C (mM) (Major)	25.83	24.57	21.16	16.60	14.14	11.82	10.14	8.56

t (min)	45	55	65	80	95	110	140	170
C (mM) (minor)	1.01	0.84	0.66	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00
C (Mm) (Major)	5.89	3.75	3.40	1.71	1.05	0.77	0.59	0.42

Tableau 13 : La variation de la concentration d'alcoxyamine au cours du temps, En utilisant Le trifluoroéthanol à 80 °C

Les résultats obtenus (**Tableau 13**) ont permis de tracer la courbe $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (**Figure 15**) :

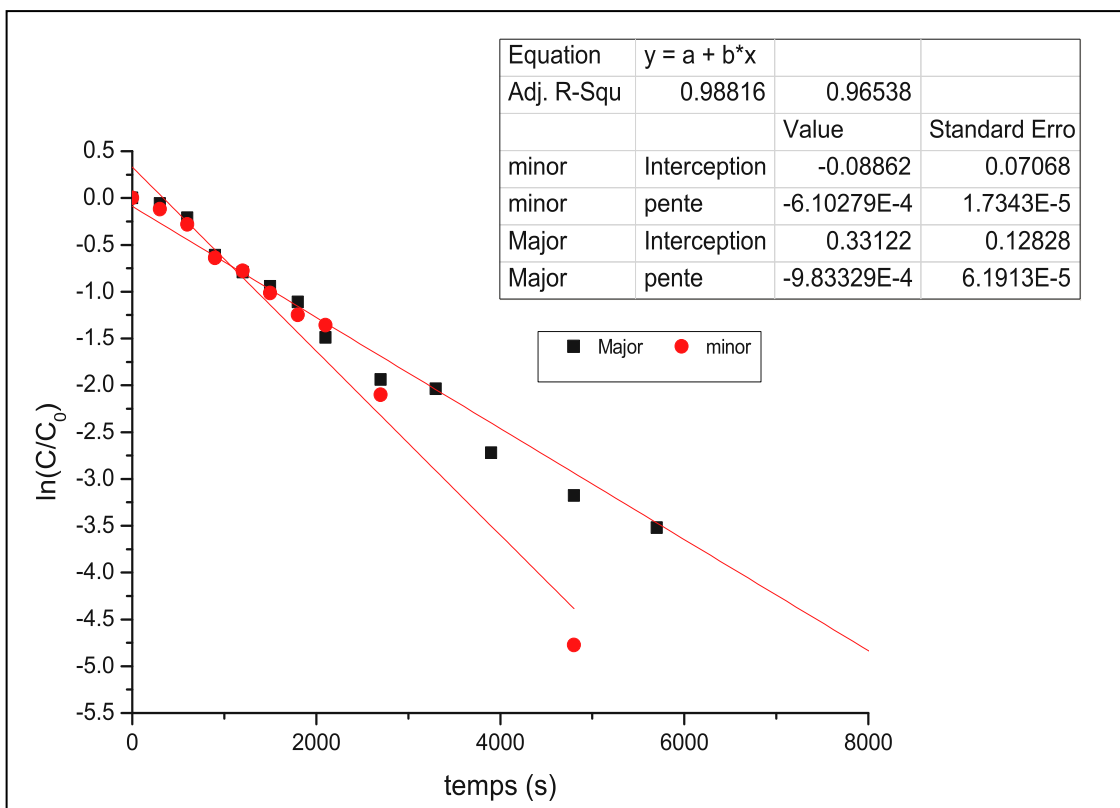


Figure 15 : Variation de $\ln(C/C_0)$ en fonction du temps (solvant : Trifluoroéthanol)

III.4. Discussion des résultats :

Les courbes $\ln(C/C_0) = f(t)$ pour chaque solvant, donne une droite, ce qui montre que la cinétique de la décomposition homolytique de l'alcoxyamine étudiée est d'ordre un. Les constantes de dissociation k_d peuvent être calculées à partir de l'équation (1), et on peut les déduire directement de la courbe $\ln(C/C_0) = f(t)$ dont $k_d = -\text{pente}$.

Les énergies d'activation (E_a) sont calculées suivant la relation d'Arrhenius (2), sachant que $A = 2,4 \times 10^{14} \text{ s}^{-1}$.

A travers cette évolution (variation de la concentration en fonction du temps), nous avons calculé les valeurs de la constante de dissociation et l'énergie d'activation et les temps de demi-réaction pour 12 solvants. Ces résultats montrent que la polarité du solvant a un effet sur la vitesse de l'homolyse de l'alcoxyamine étudiée : avec la croissance de la polarité de solvant, la constante de dissociation (k_d) croit aussi, ce qui implique une décroissance de l'énergie d'activation (E_a). Les valeurs de k_d , $t_{1/2}$ et E_a sont regroupées dans le tableau suivant :

Solvants à polarité croissante	T (°C)	$K_d (\text{s}^{-1})$		$t_{1/2} (\text{min})$		$E_a (\text{KJ/mol})$	
		minor	Major	minor	Major	minor	Major
<i>n</i> -Octane	80	1.61×10^{-4}	1.67×10^{-4}	71.75	69	122.8	122.7
<i>n</i> -Bu ₂ O	80	1.67×10^{-4}	1.68×10^{-4}	69	68.76	122.6	122.5
TEG	80	2.43×10^{-4}	2.35×10^{-4}	47.54	49.15	121.6	121.7
<i>t</i> -buph	85	2.51×10^{-4}	2.35×10^{-4}	46	49.15	121.5	121.7
<i>t</i> -BuOH	80	2.98×10^{-4}	2.78×10^{-4}	38.76	41.55	121.0	121.2
NMF	80	3.37×10^{-4}	3.43×10^{-4}	34.28	33.68	120.6	120.5
DMF	79	4.00×10^{-4}	3.53×10^{-4}	28.88	32.72	120.2	120.5
EtOH	79	4.15×10^{-4}	3.91×10^{-4}	27.83	29.54	120.1	120.2
DCE	80	4.64×10^{-4}	4.05×10^{-4}	24.89	28.52	119.7	120.1
DMSO	80	4.97×10^{-4}	4.19×10^{-4}	23.24	27.57	119.5	120.0
F	80	5.32×10^{-4}	4.97×10^{-4}	21.71	23.24	119.3	120.0
TFE	80	6.10×10^{-4}	9.83×10^{-4}	18.93	11.75	118.9	117.5

Tableau 14 : Constantes de dissociation k_d , temps de demi-réaction et énergies d'activation E_a obtenues pour chaque solvan

Conclusion :

Ce travail consiste à étudier cinétiquement la dissociation homolytique de la liaison C-ON d'une alcoxyamine (**Diéthyl (1-(*tert*-butyl(1-(pyridin-4-yl)éthoxy)amino)-2,2-diméthylpropyl) phosphonate**) à une température donnée, notamment l'effet de solvant qui met en exergue l'importance de l'effet polaire.

La synthèse l'alcoxyamine a été réalisée par le couplage de la vinylpyridine et le nitroxyde SG1 (*N-tert-butyl-N*-(1-diéthylphosphono-2,2-diméthylpropyl)-*N*-oxyl) avec l'aide des catalyseurs de Jacobsen. Cette synthèse a permis d'obtenir un composé labile qui libère un radical alkyle pour des applications thérapeutiques et un nitroxyde SG1 stable, pour des applications du diagnostic.

La décomposition homolytique de l'alcoxyamine a été faite en présence de 2 équivalents du piège à radicaux (TEMPO) et des solvants à polarité croissante, à la température 80°C.

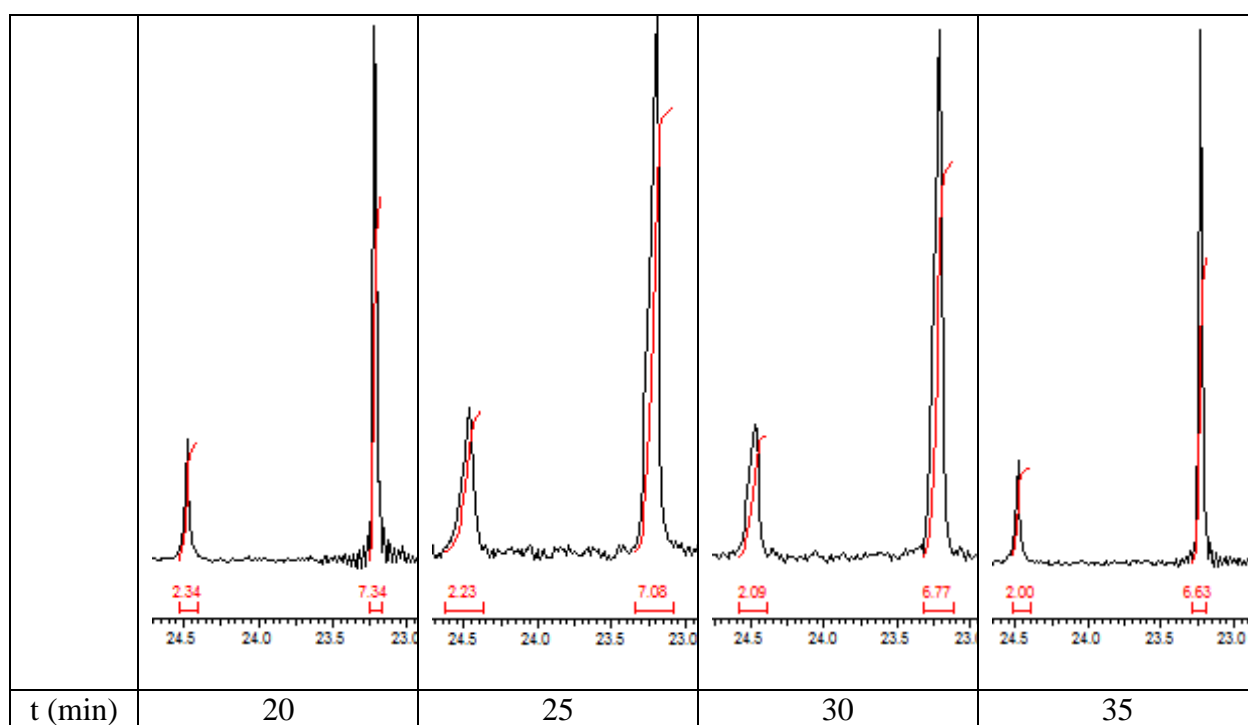
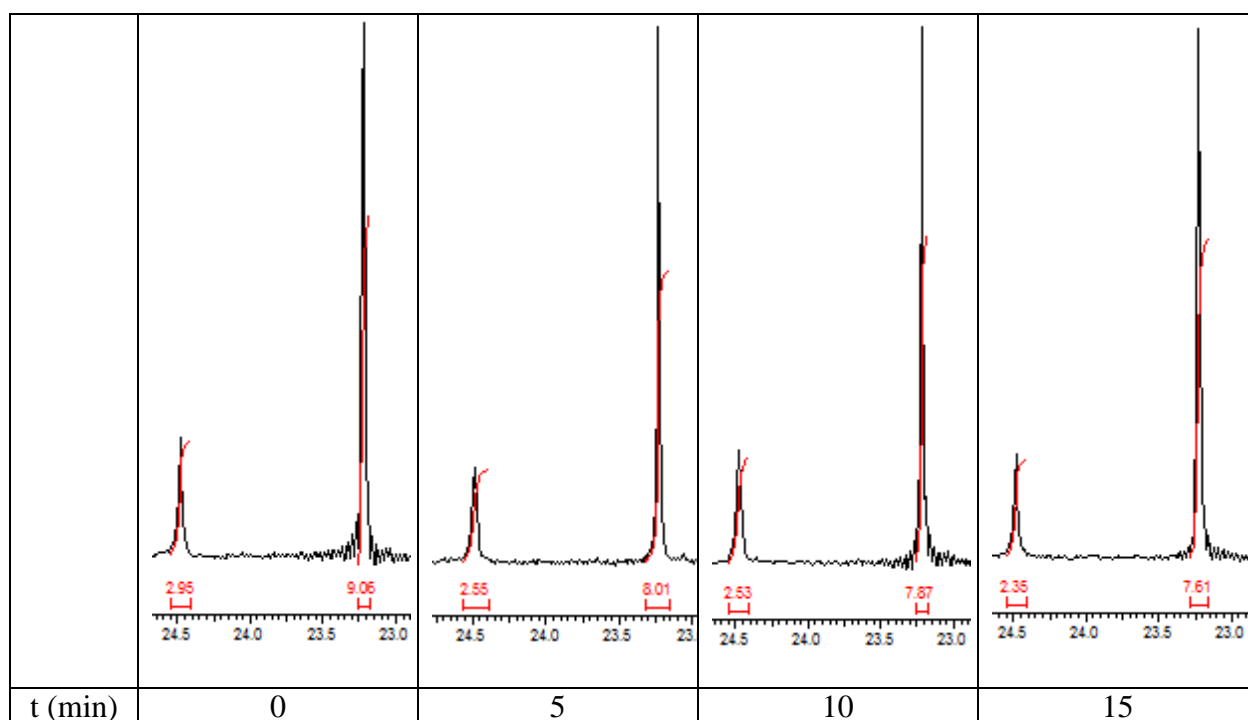
Sur la base des résultats obtenus dans cette étude, un certain nombre de conclusions ont pu être tirées :

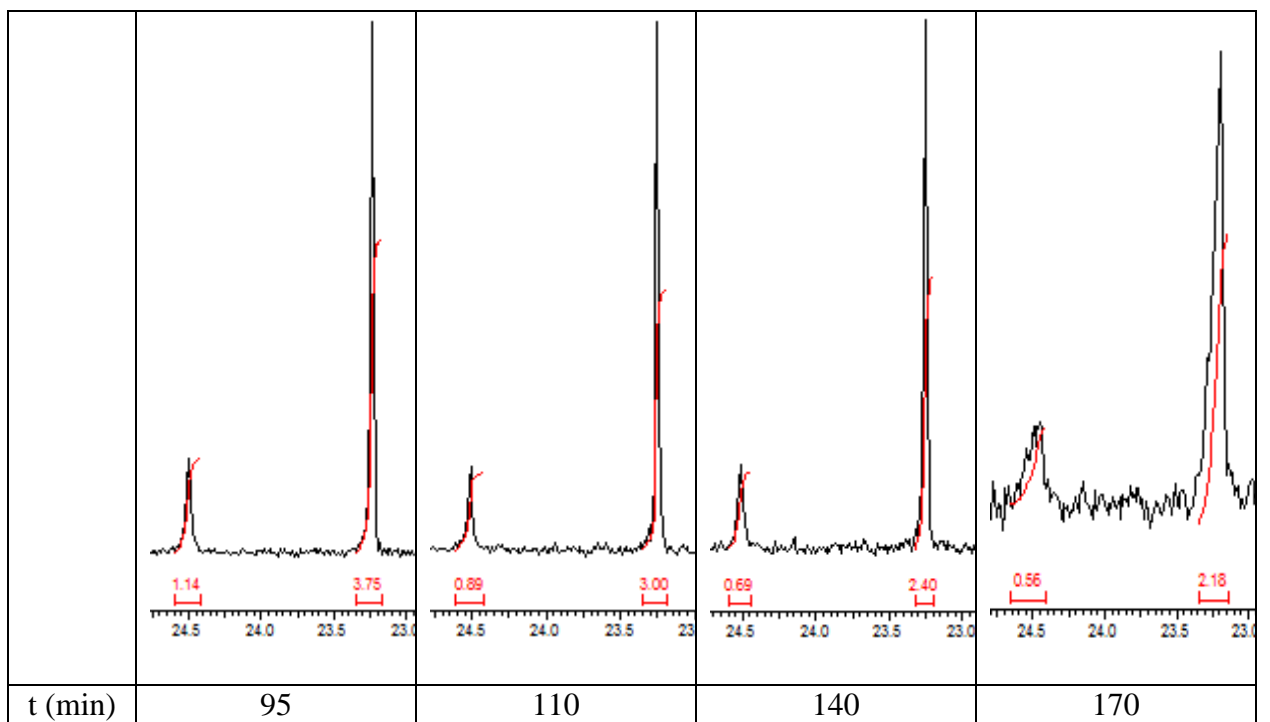
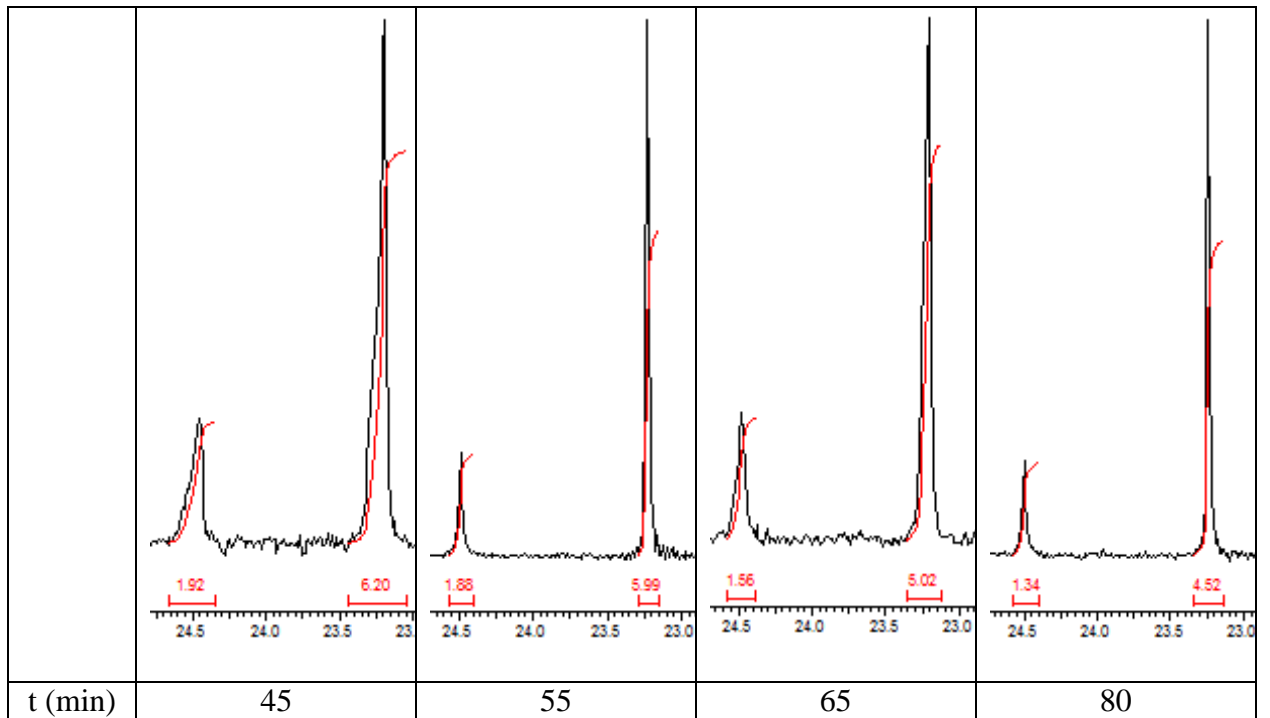
- ✓ Les courbes $\ln(C/C_0) = f(t)$ pour chaque solvant donne une droite, ce qui montre que la cinétique de la décomposition homolytique de l'alcoxyamine étudiée est une cinétique d'ordre 1.
- ✓ L'effet de solvant est important comme facteur pour l'accélération de cette décomposition ; avec l'augmentation de la polarité de solvant, une croissance de la constante de vitesse et une décroissance de l'énergie d'activation a été confirmée.
- ✓ La vitesse d'homolyse de l'alcoxyamine étudiée augmente avec la polarité du solvant et elle est multipliée par 4 pour le diastérisomère minoritaire et multipliée par 6 pour le diastérisomère majoritaire, en passant d'un solvant apolaire à un solvant polaire (2,2,2-trifluoroéthanol).
- ✓ Le passage d'un solvant apolaire à un solvant polaire, a permis un gain d'énergie de 4 kJ/mol pour le diastérisomère minoritaire et de 5 KJ/mol pour le diastérisomère majoritaire et une diminution du temps de demi vie de 72 min à 19 min pour le diastérisomère minoritaire et de 69 min à 12 min pour le diastérisomère majoritaire.

ANNEXE :
SPECTRES RMN ³¹P

RMN ^{31}P

400 MHz

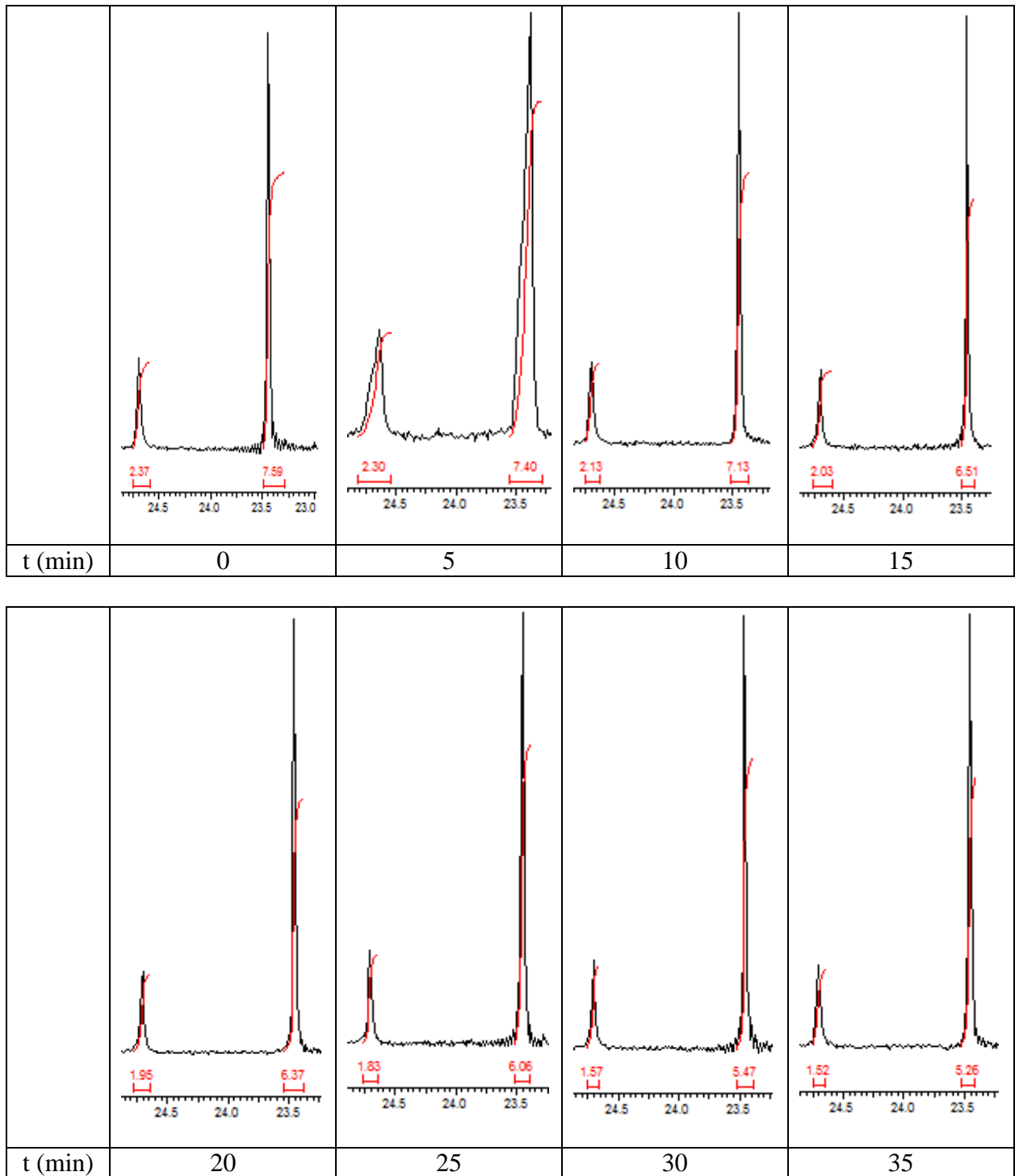
solvant: *n*-Octane

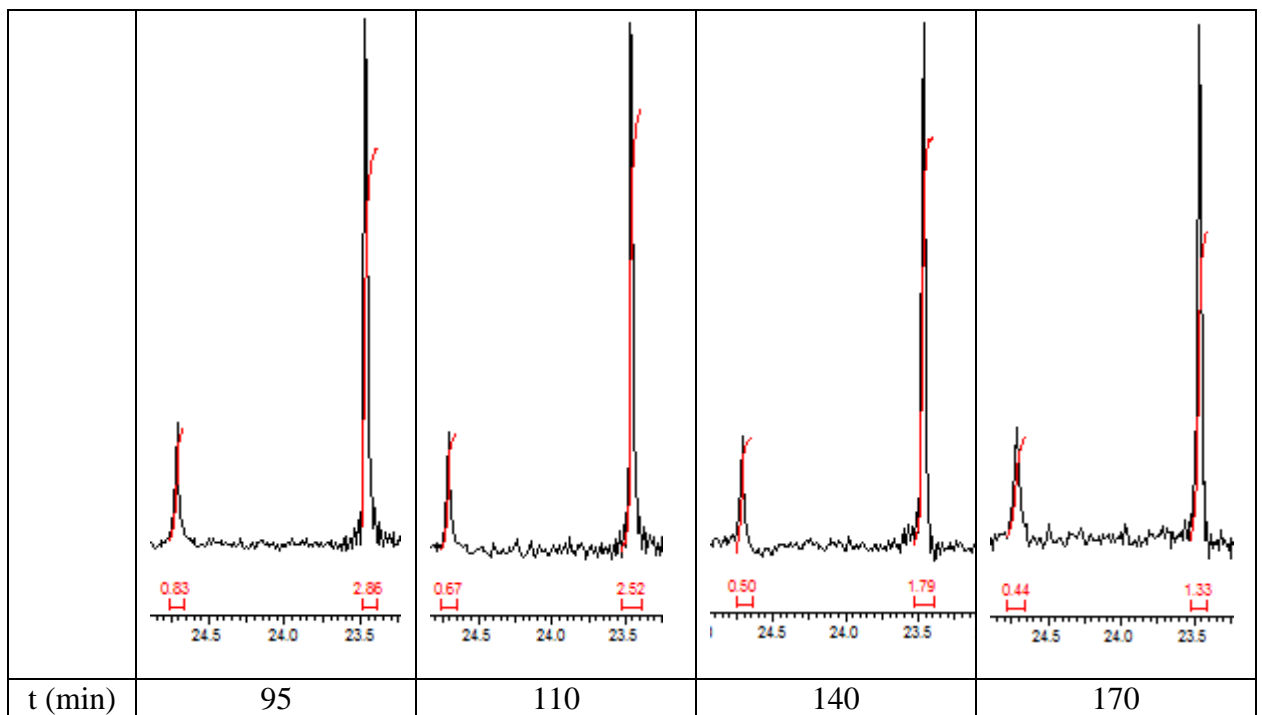
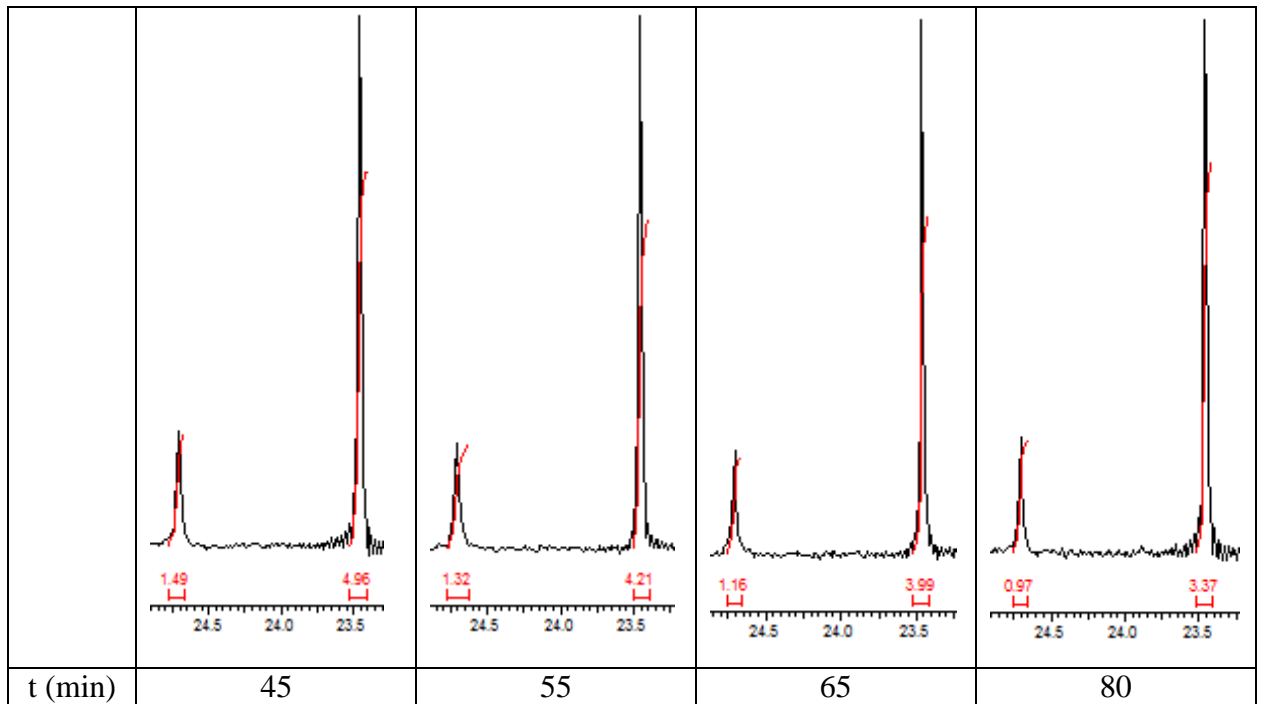


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: dibutyléther

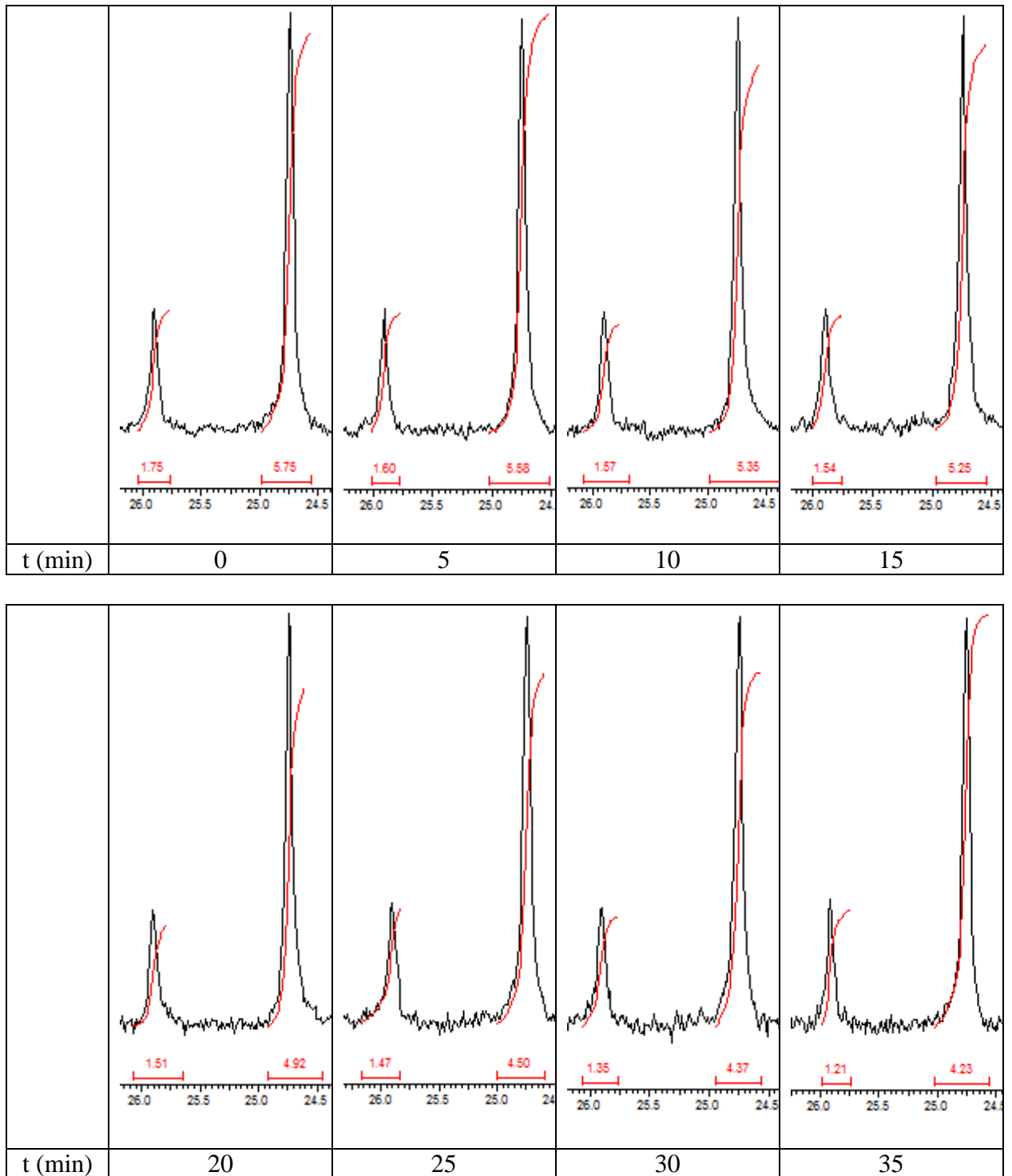


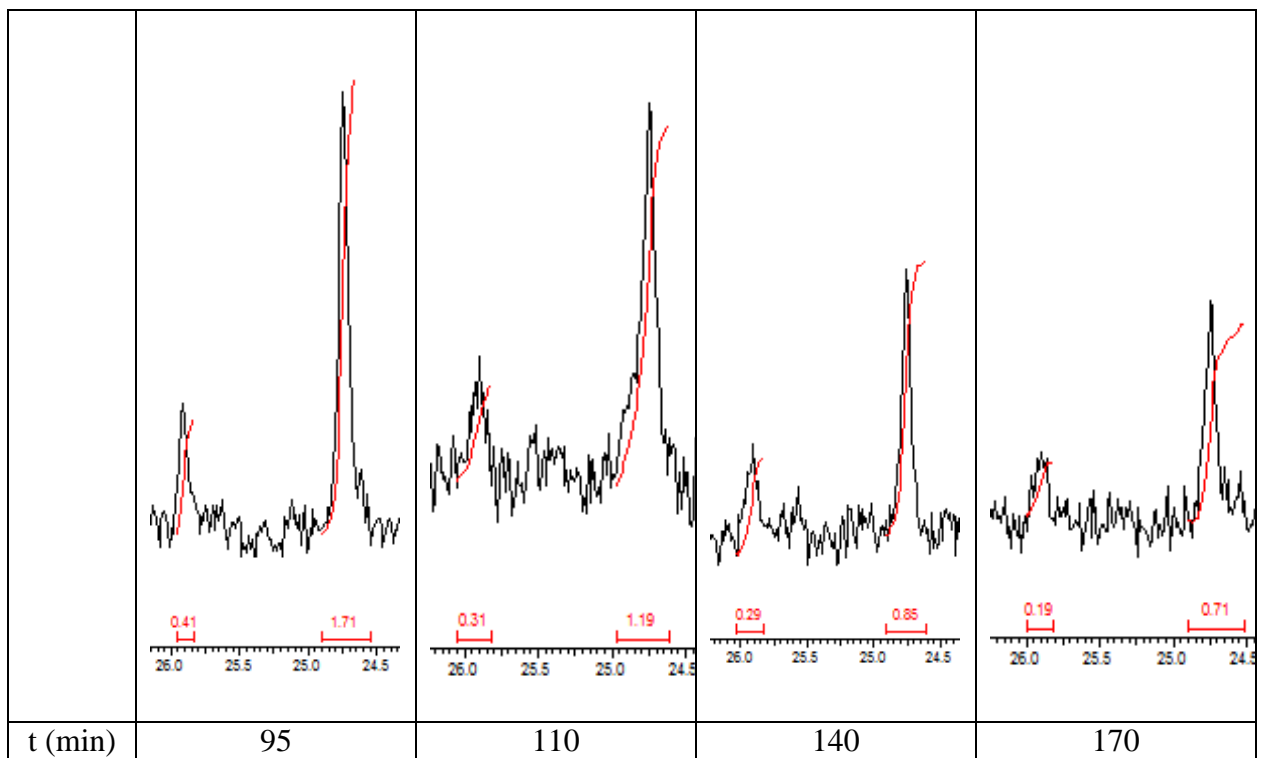
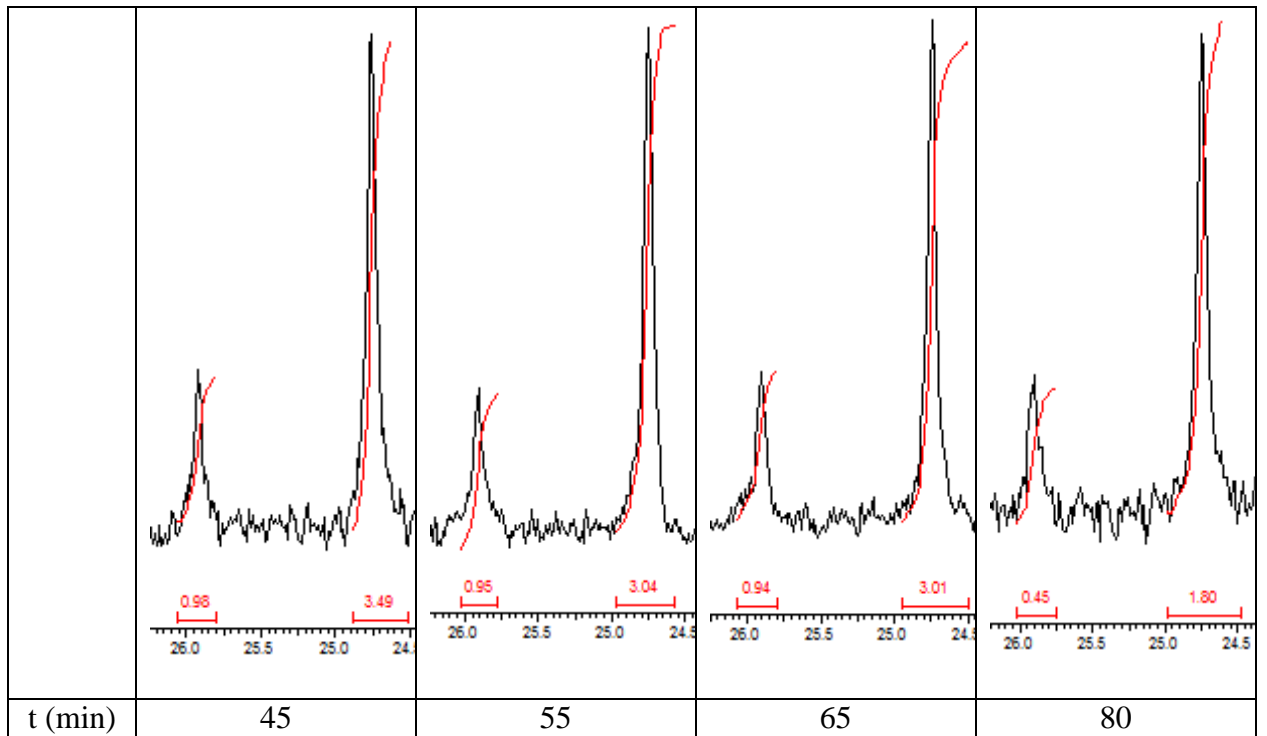


RMN ^{31}P

400 MHz

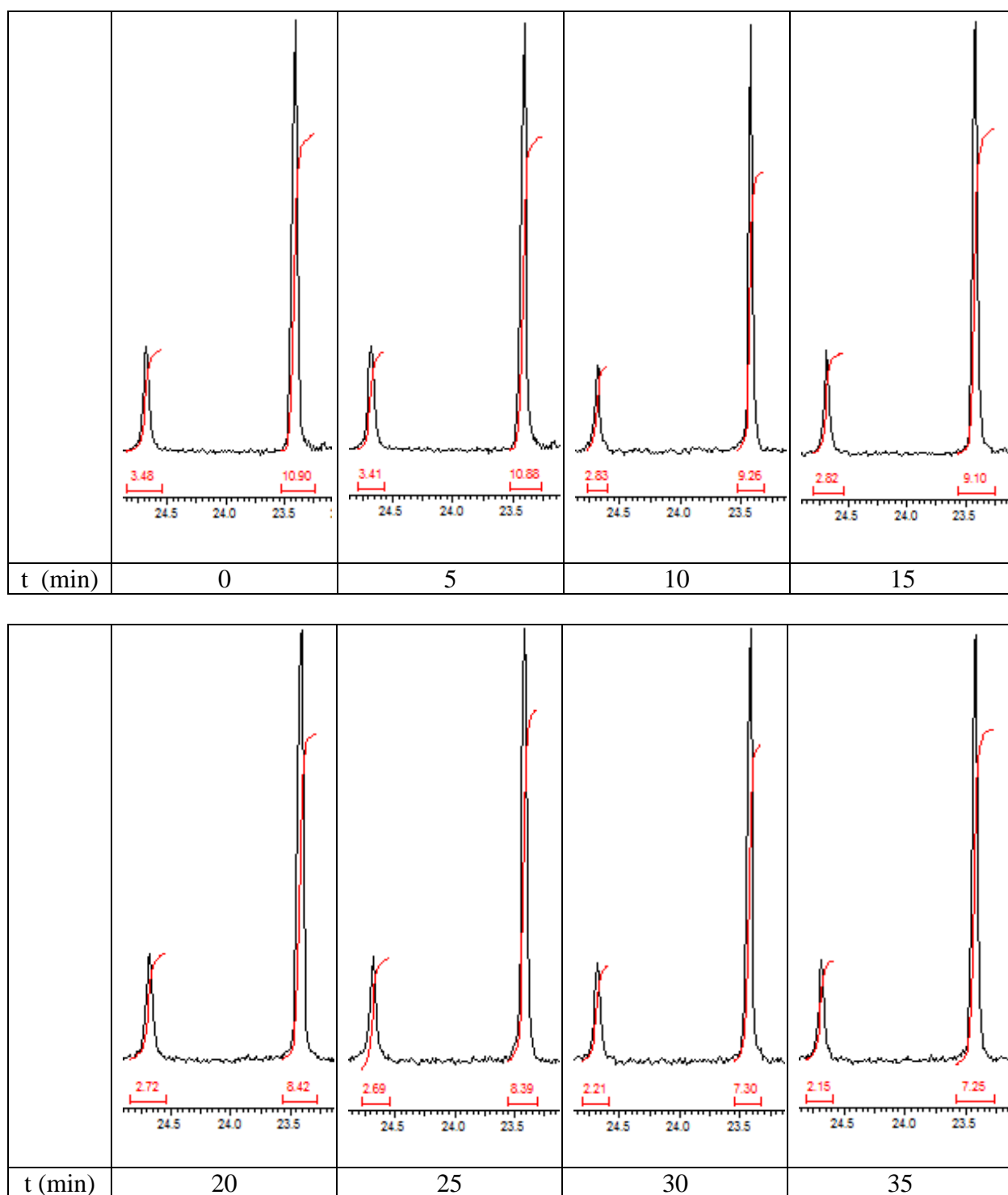
solvant: triéthylène glycol

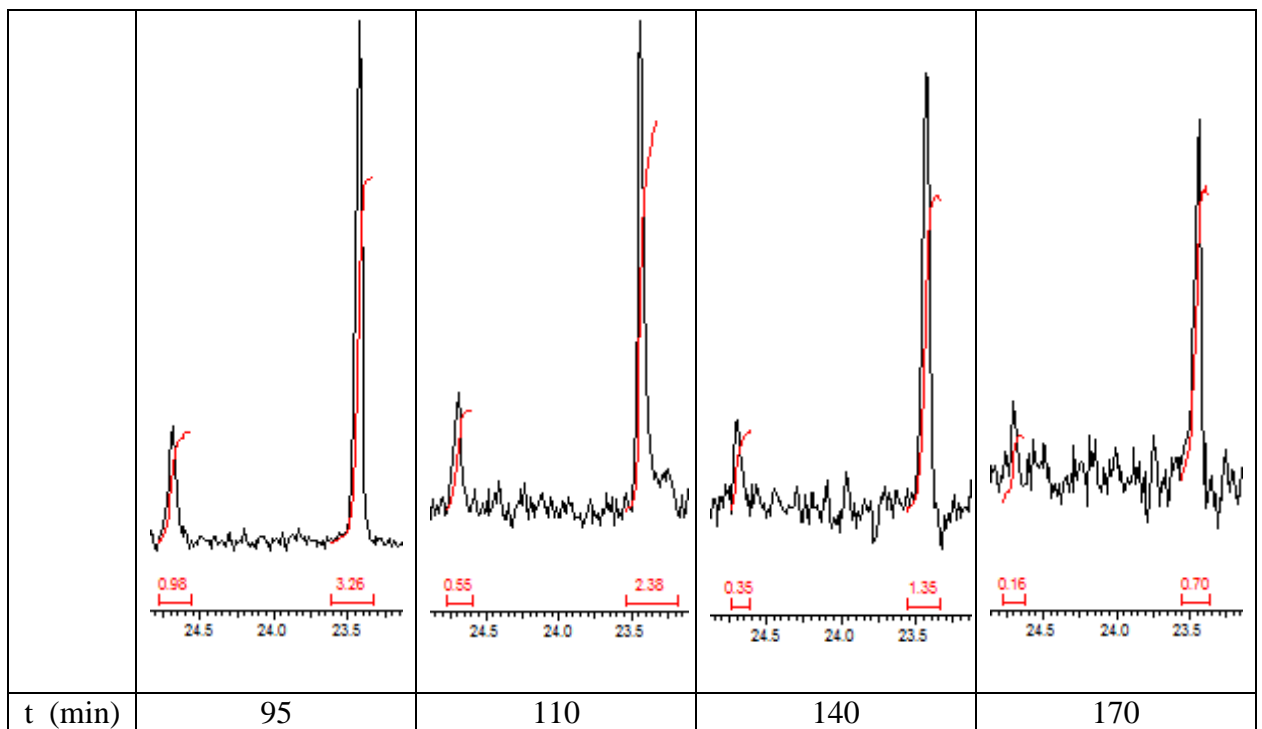
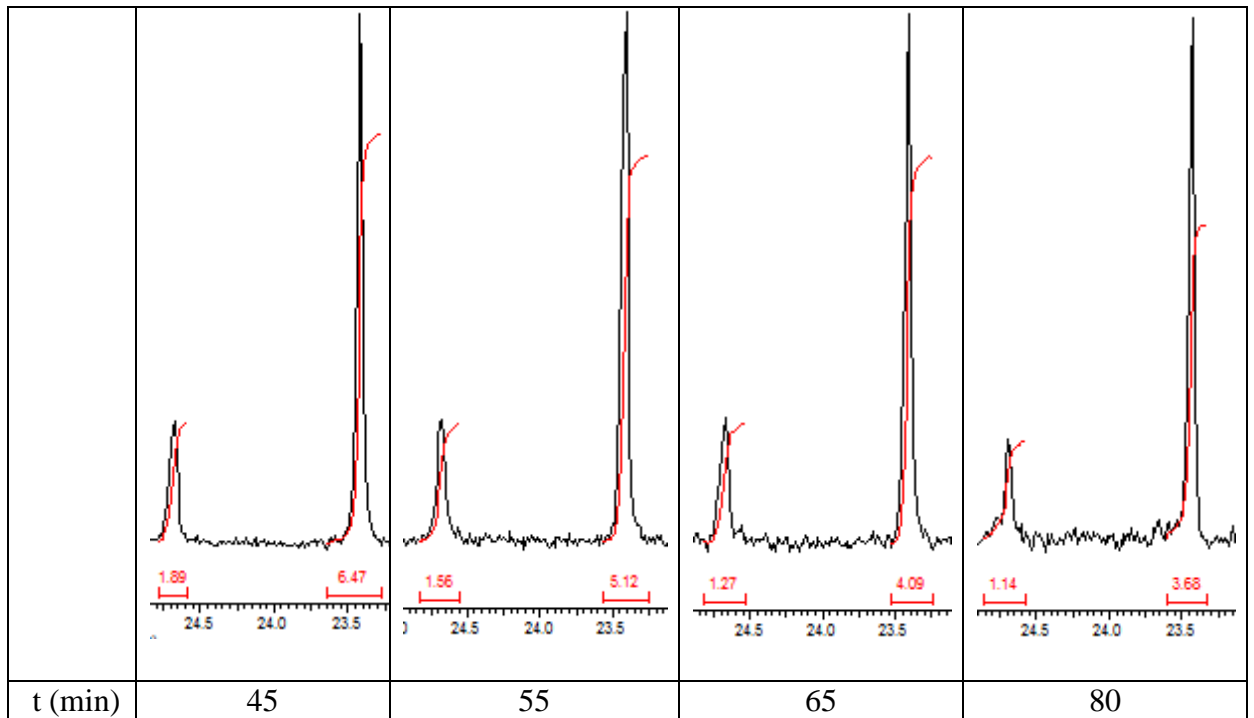




RMN ^{31}P

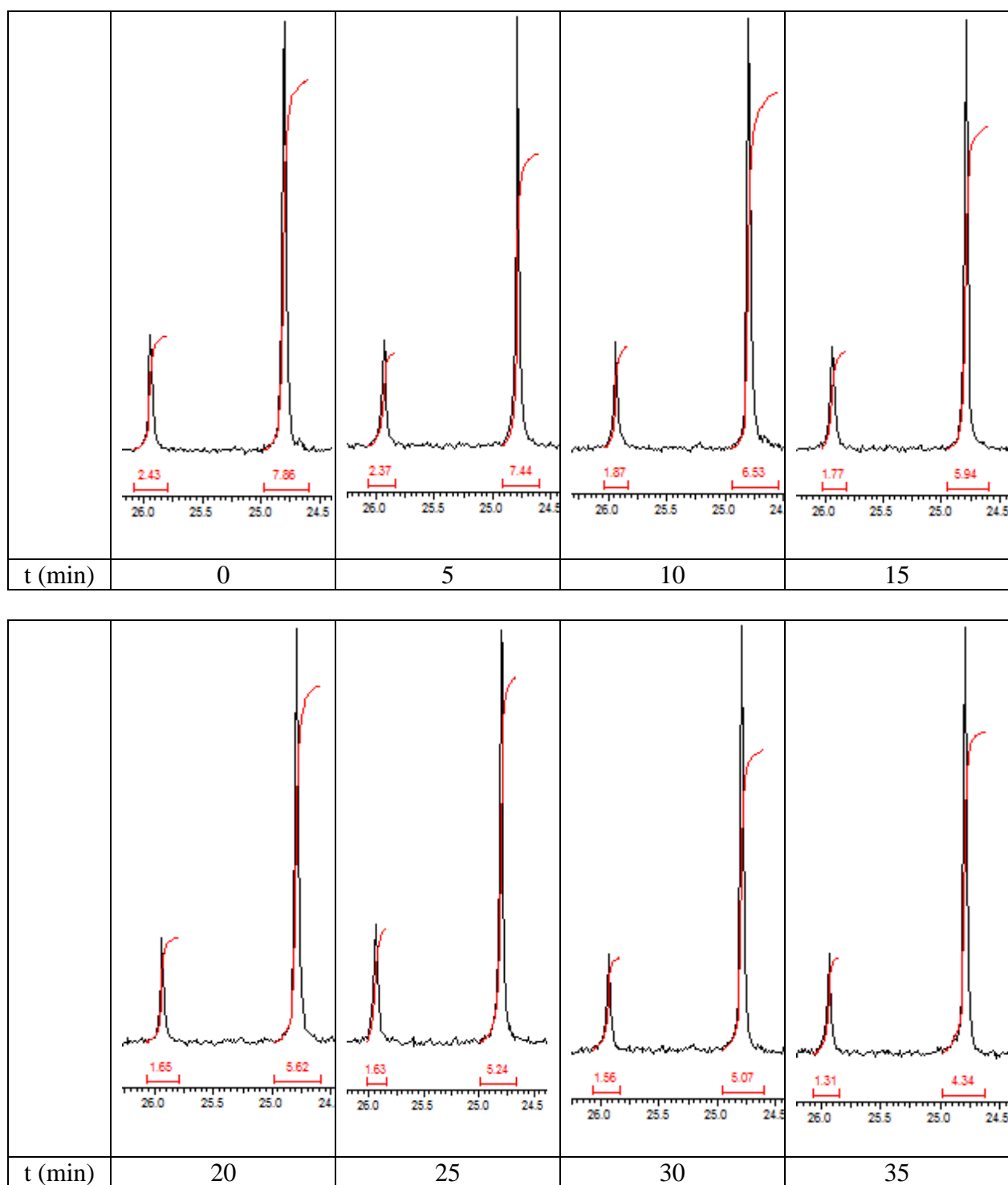
400 MHz

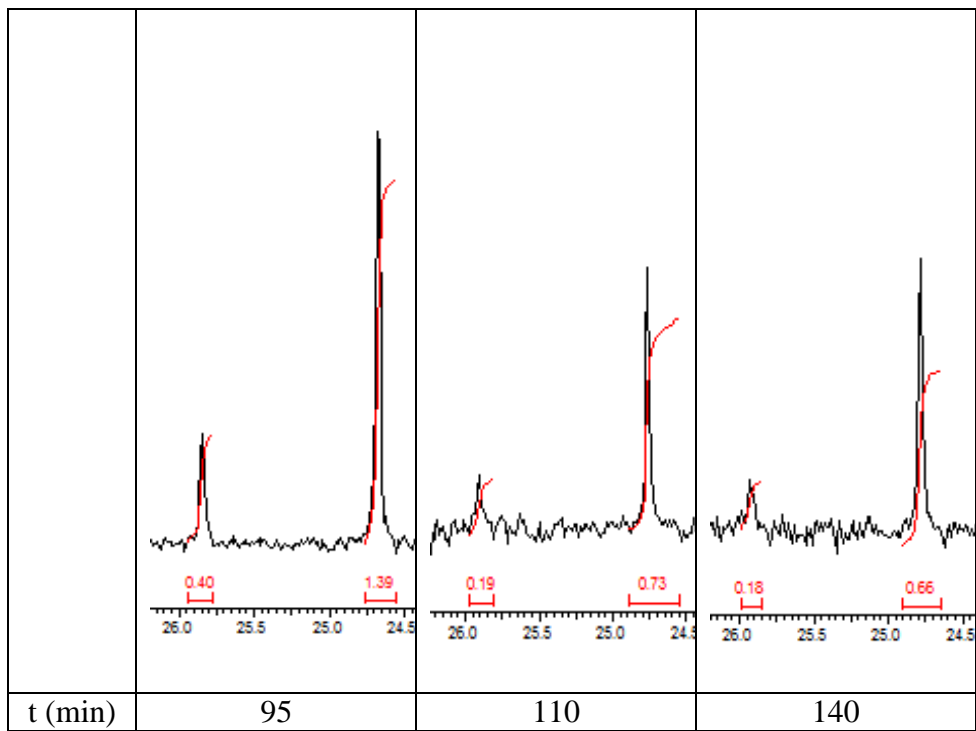
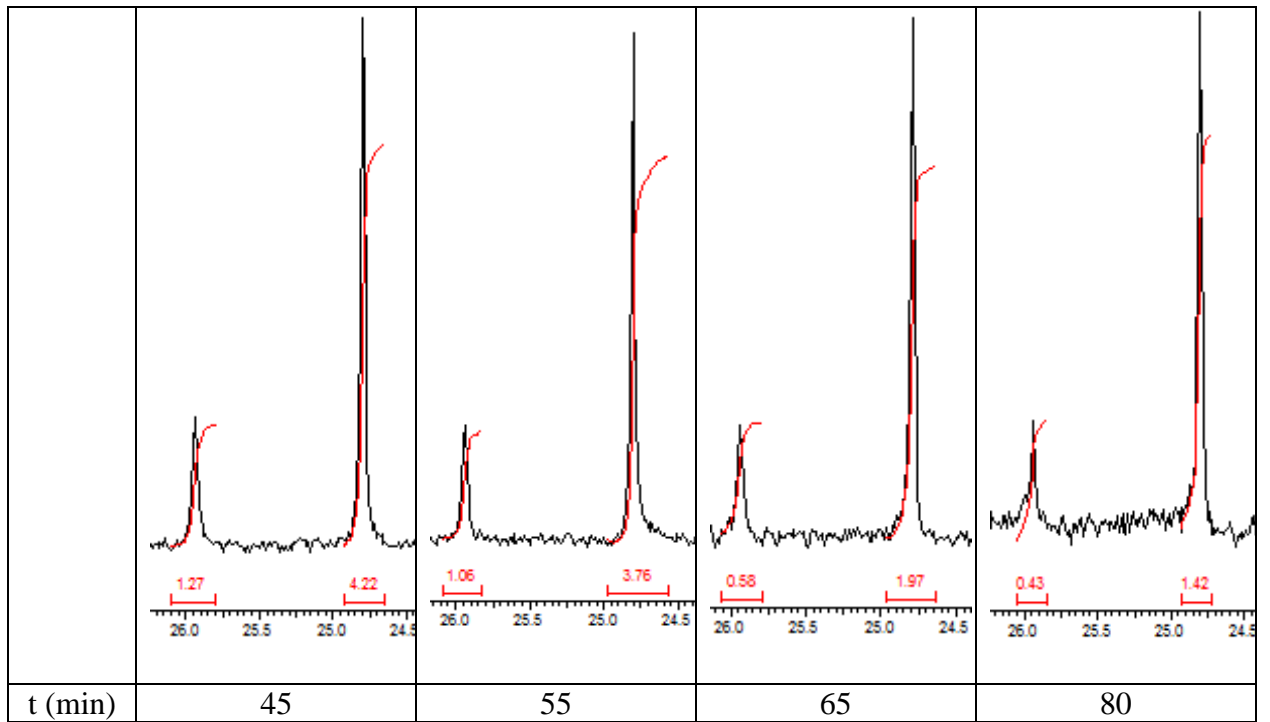
solvant: *t*-butylbenzène



RMN ^{31}P

400 MHz

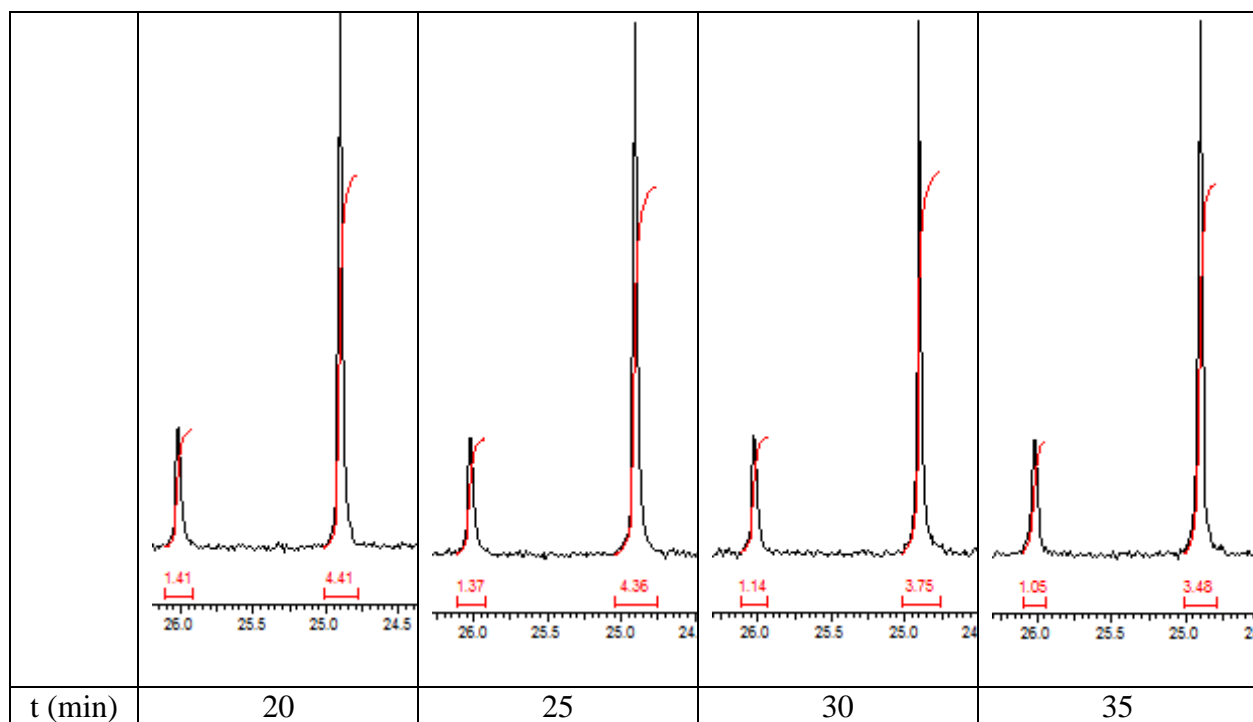
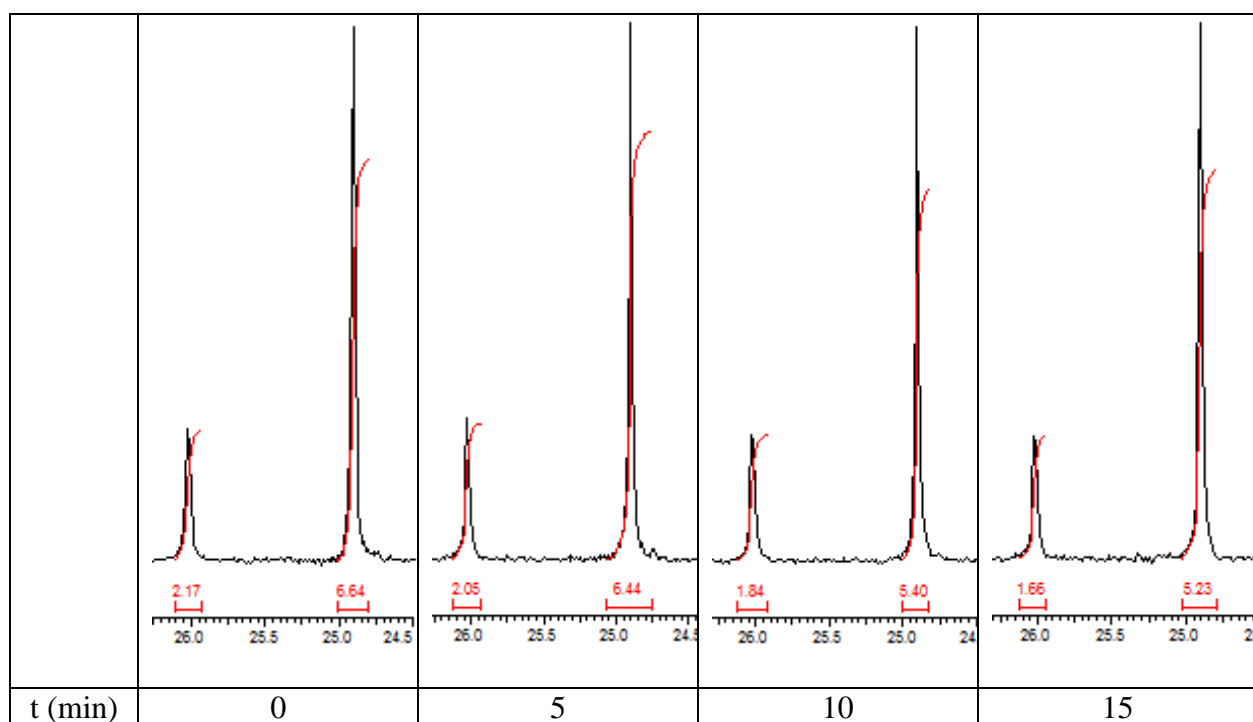
solvant: *t*-butanol

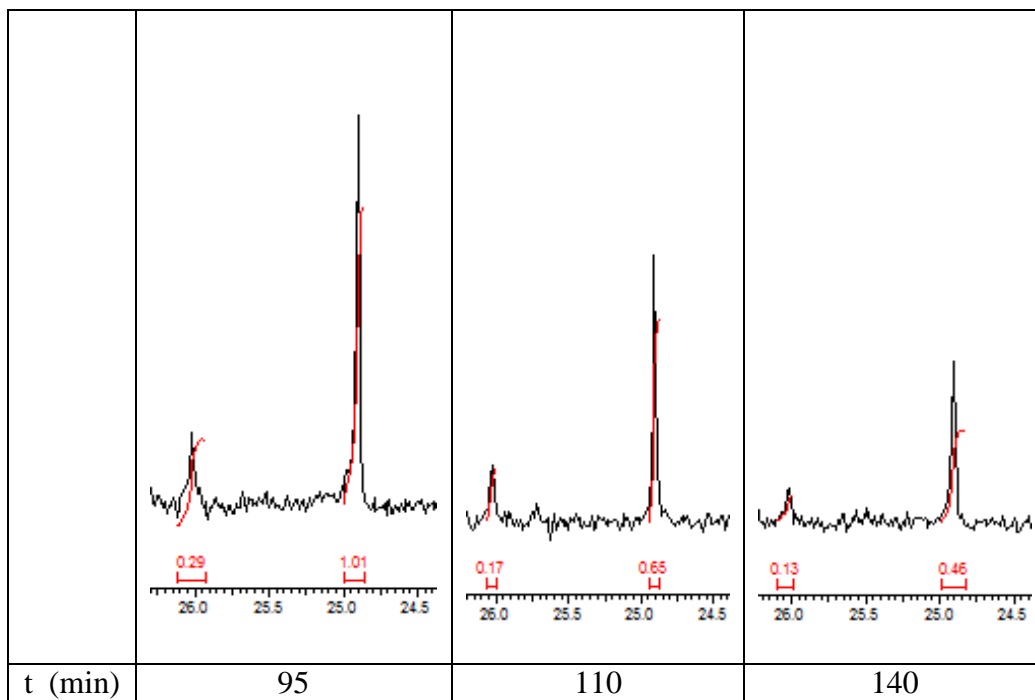
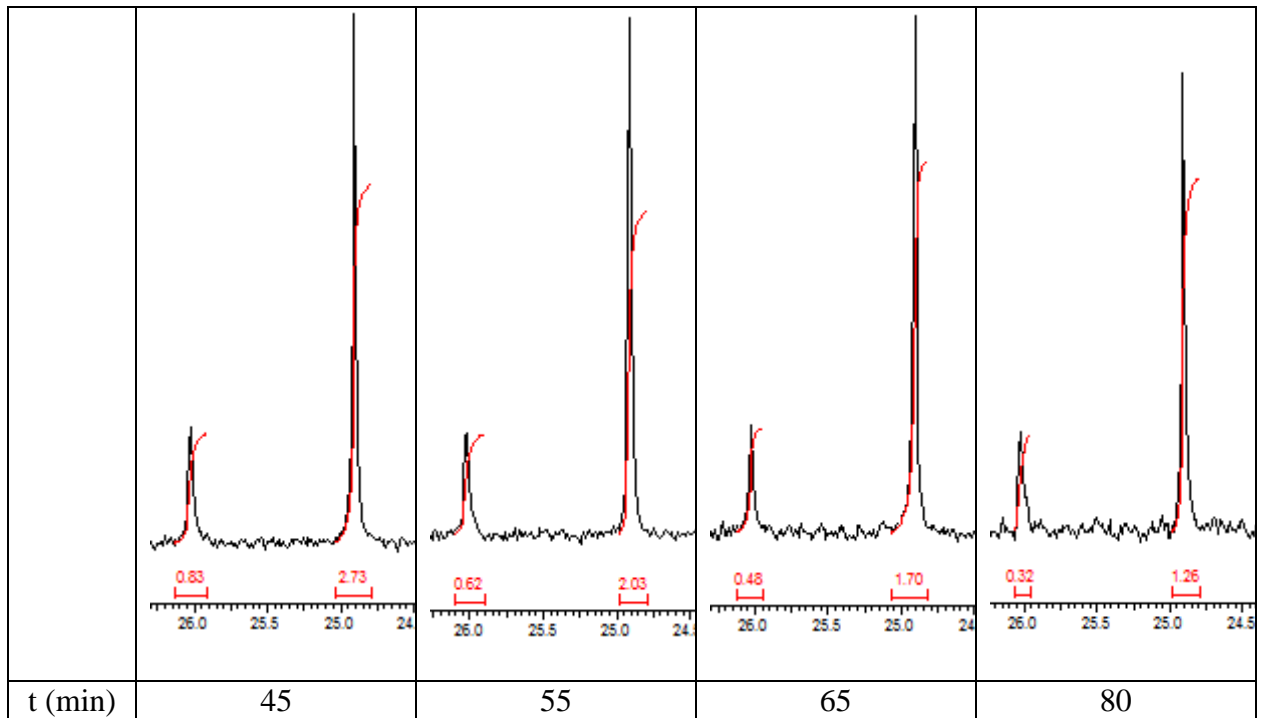


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant : N-méthylformamide

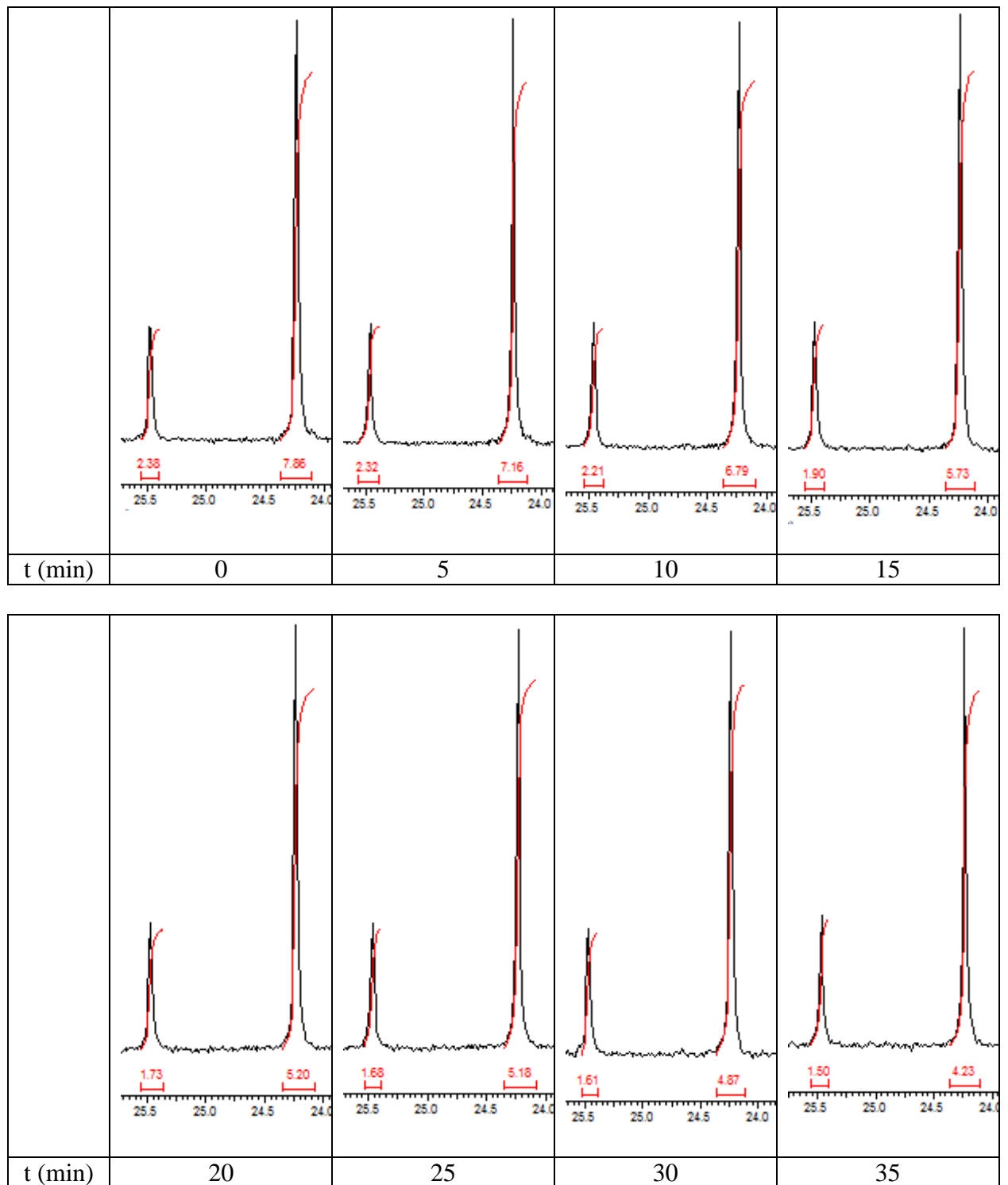


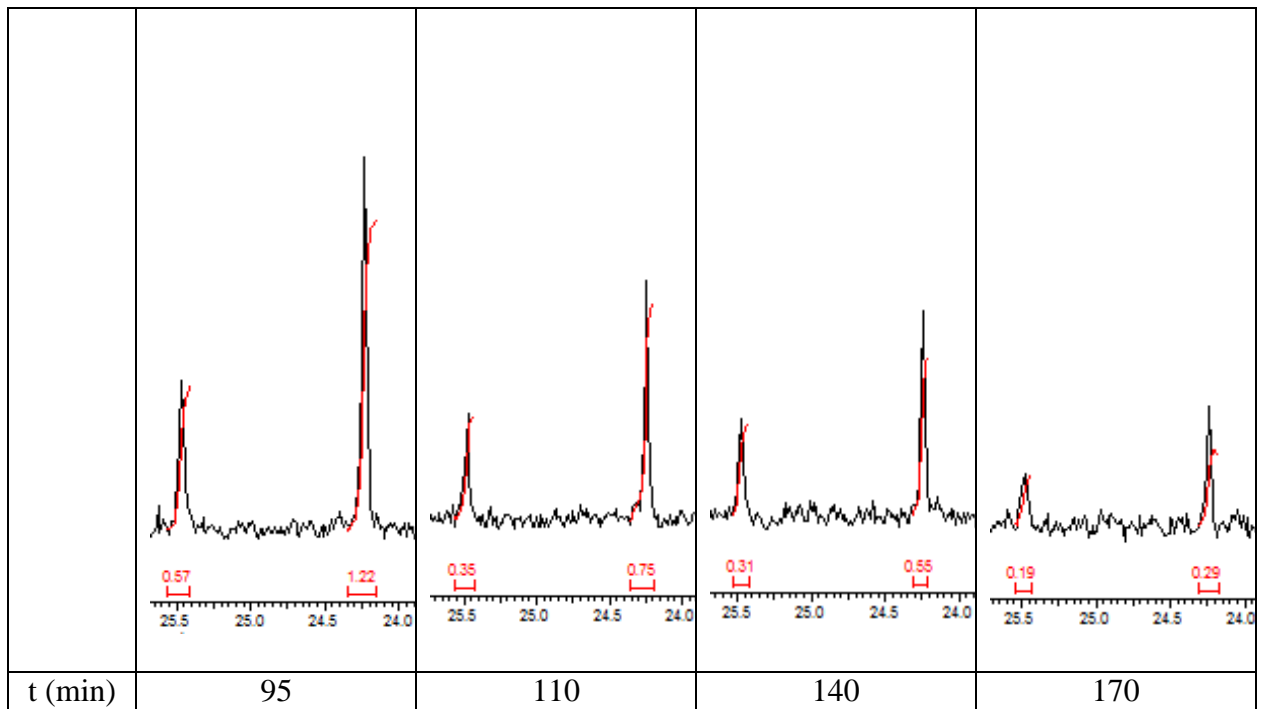
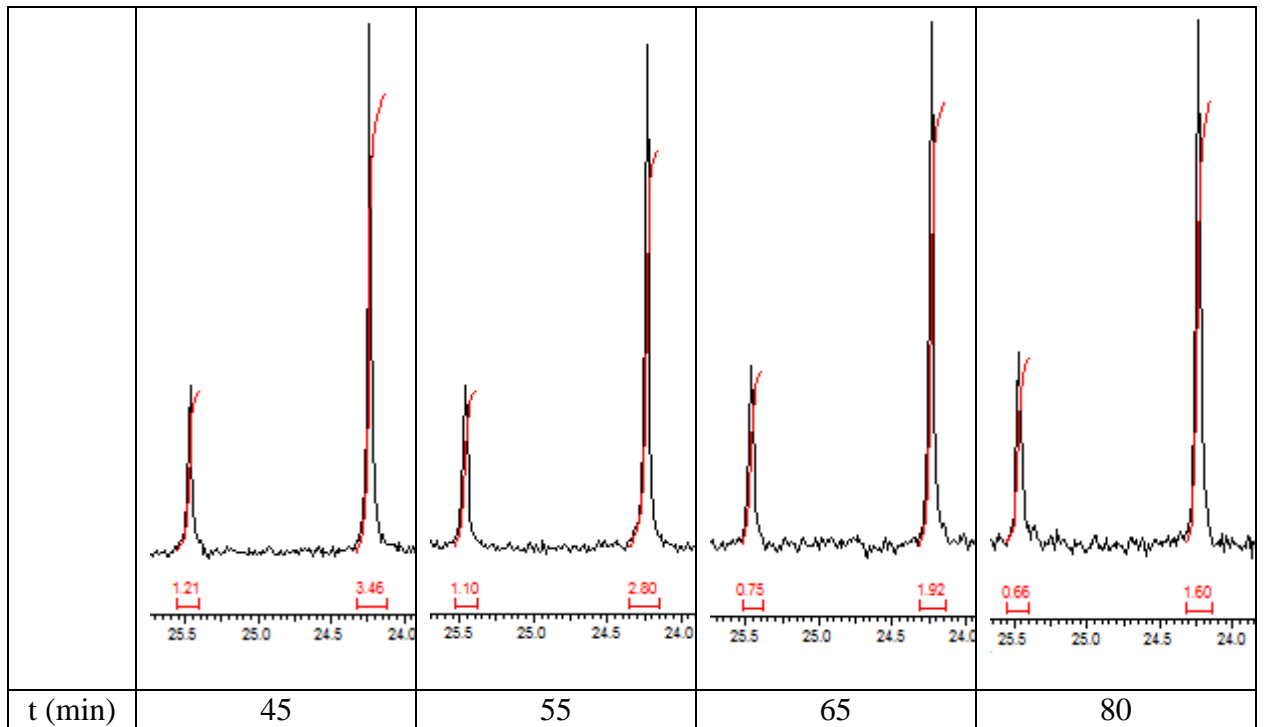


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: N,N-diméthylformamide

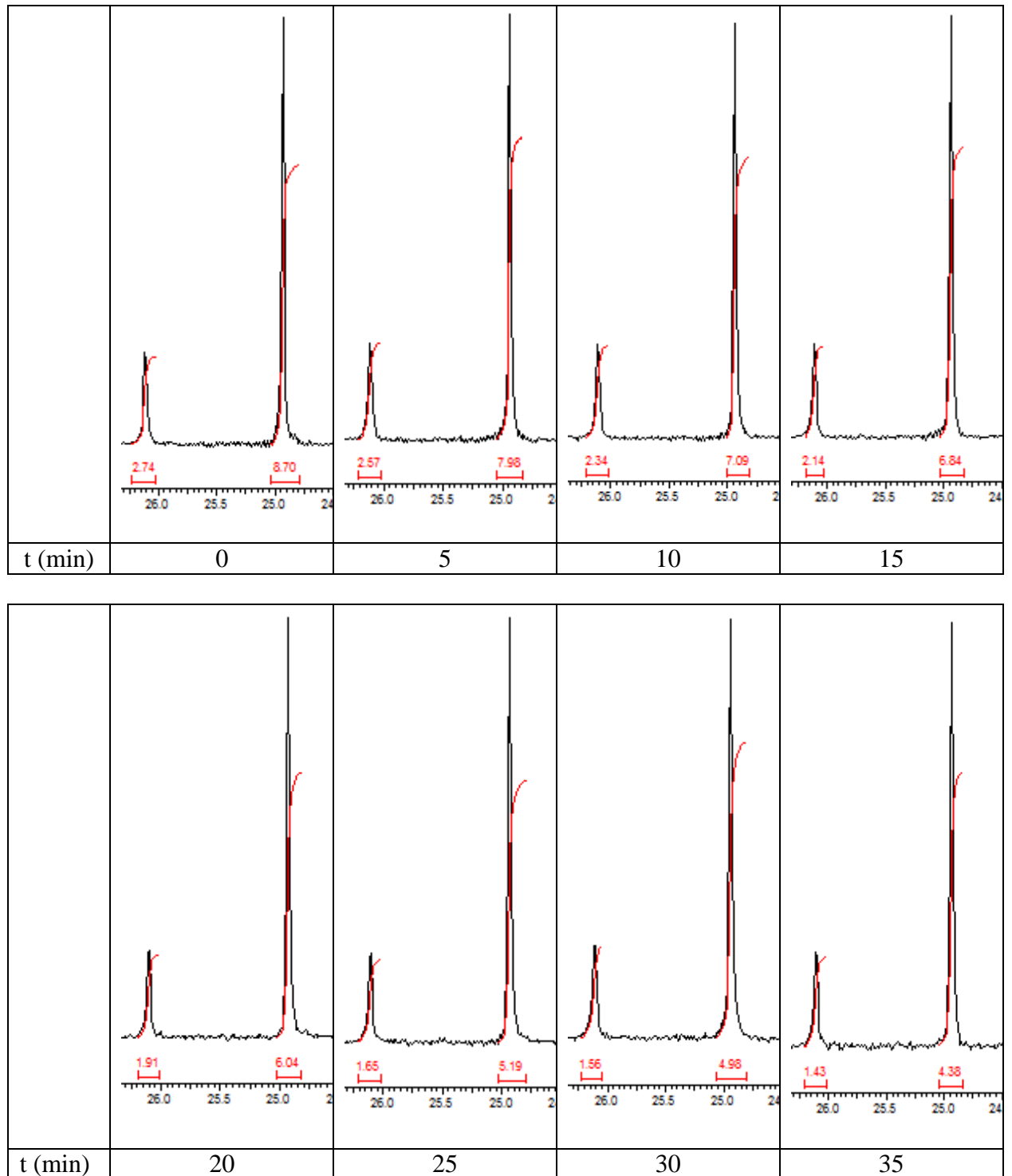


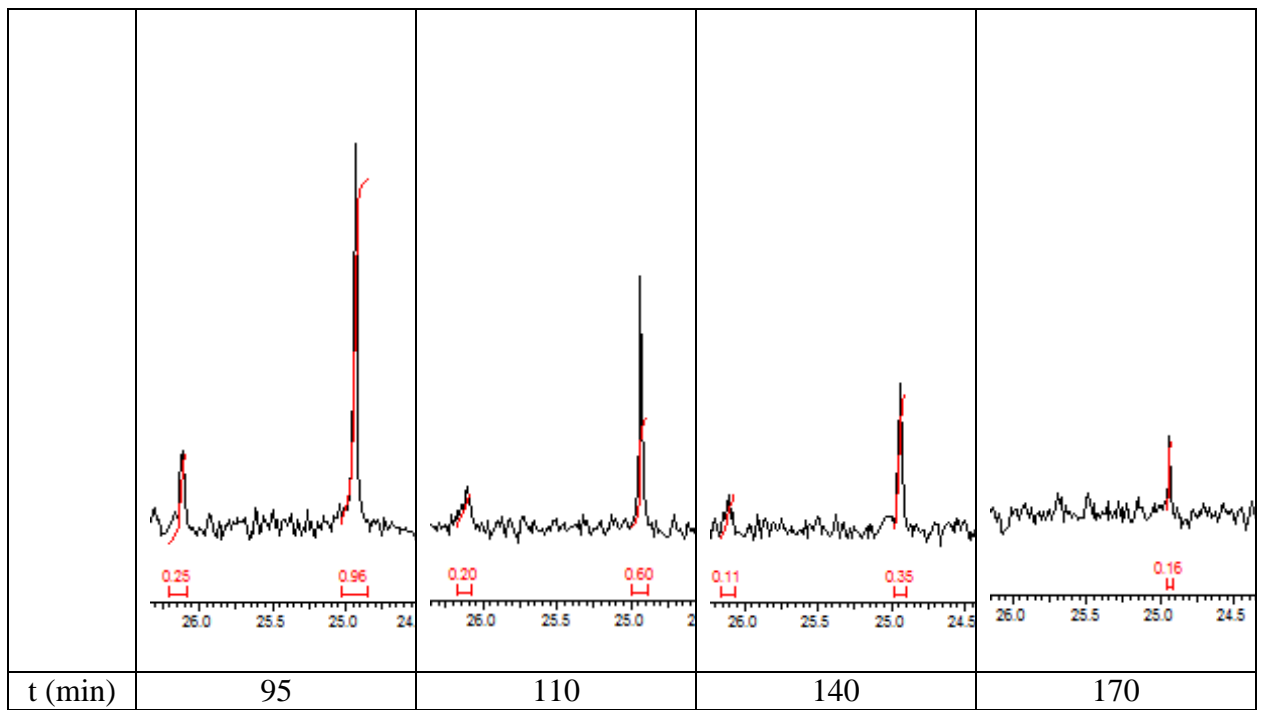
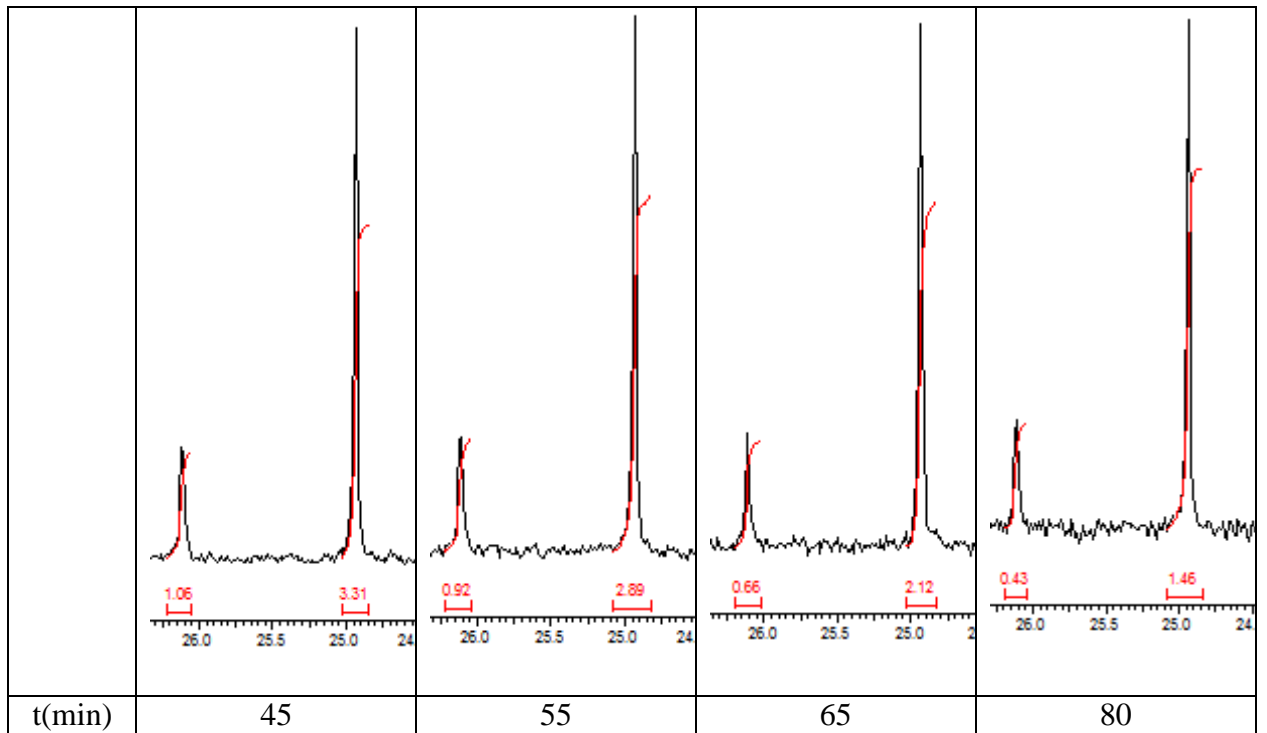


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: Éthanol

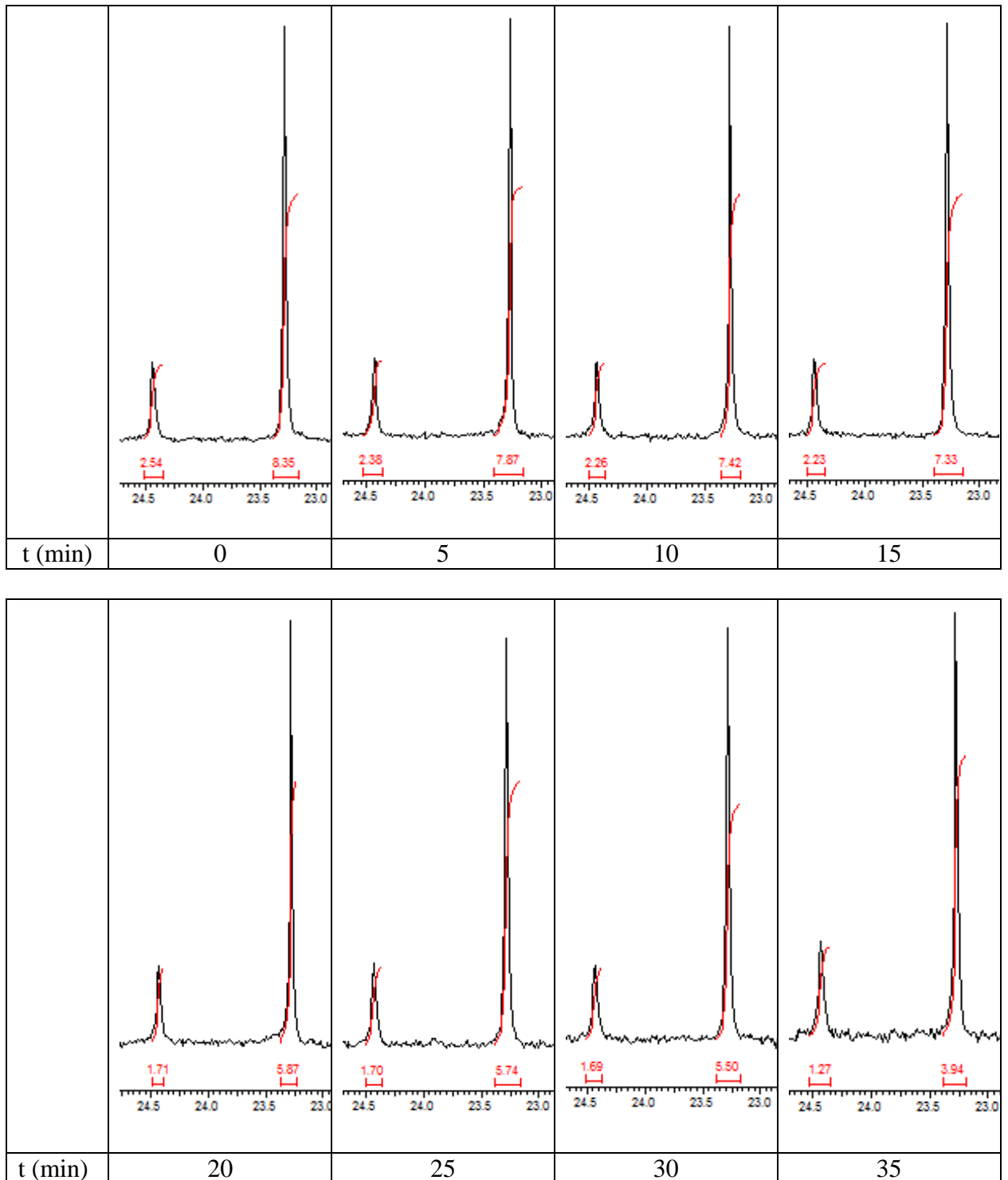


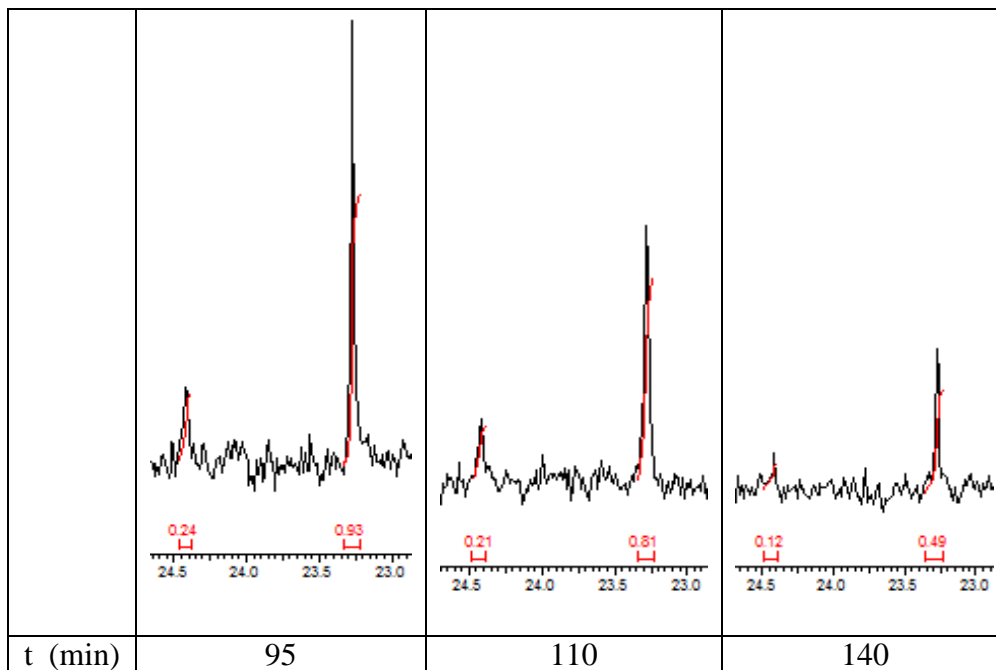
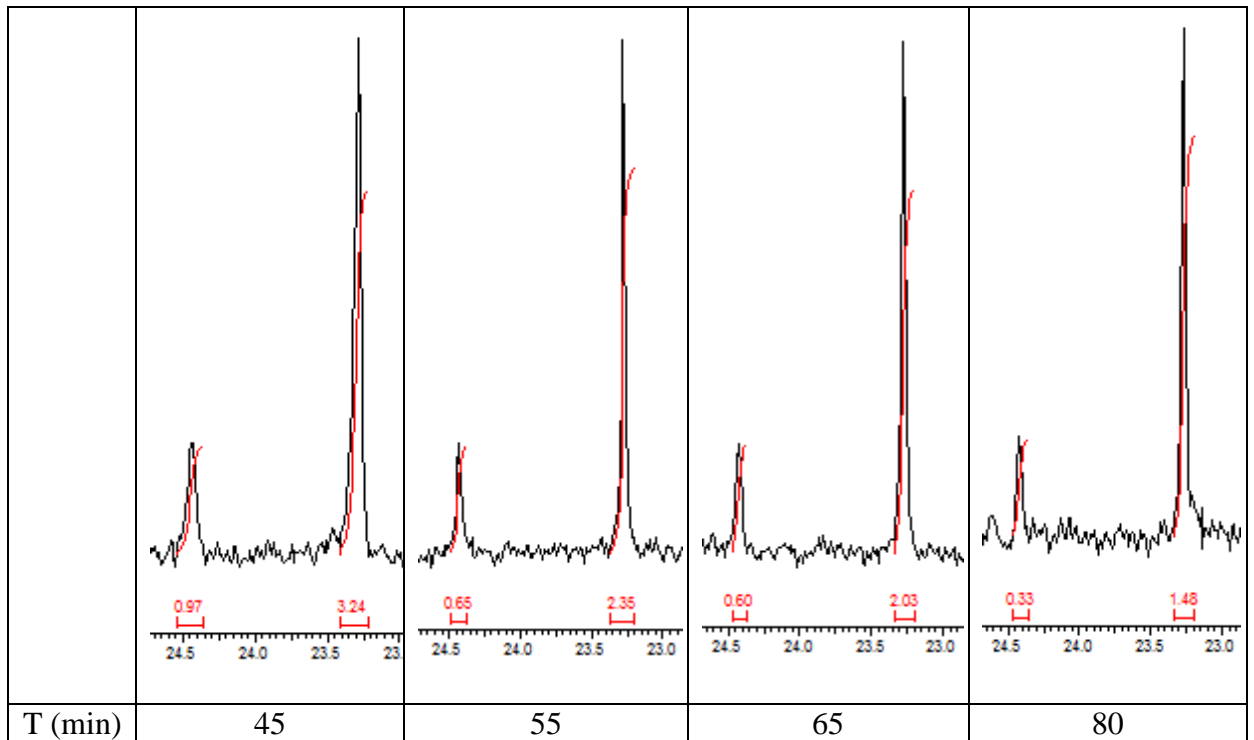


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: 1,2-dichloroéthane

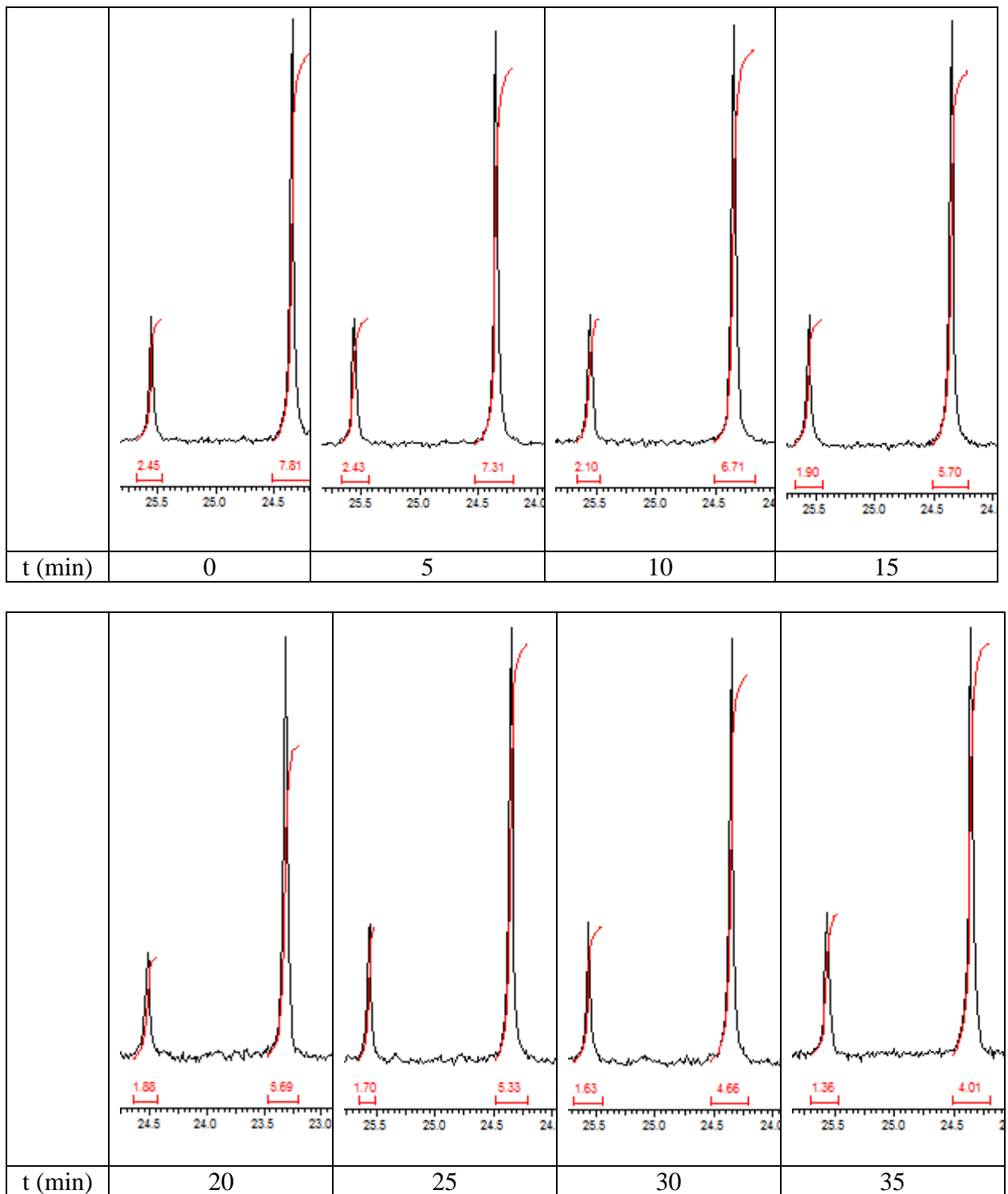


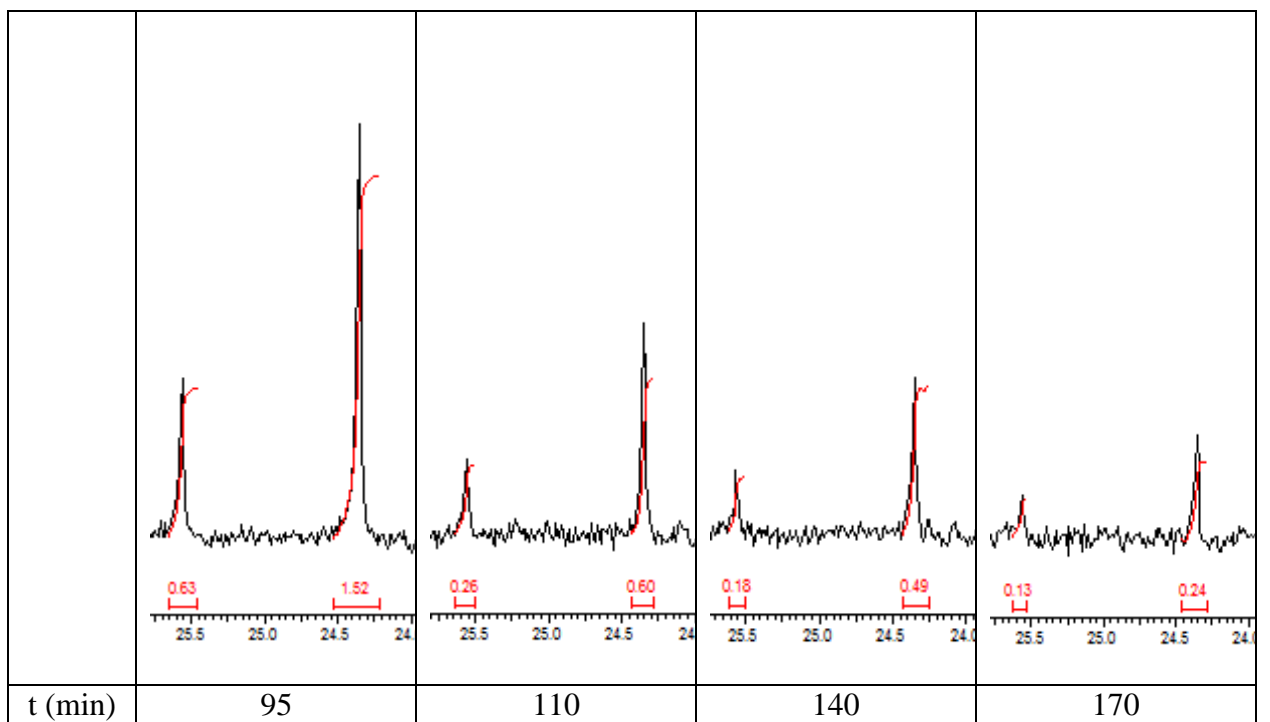
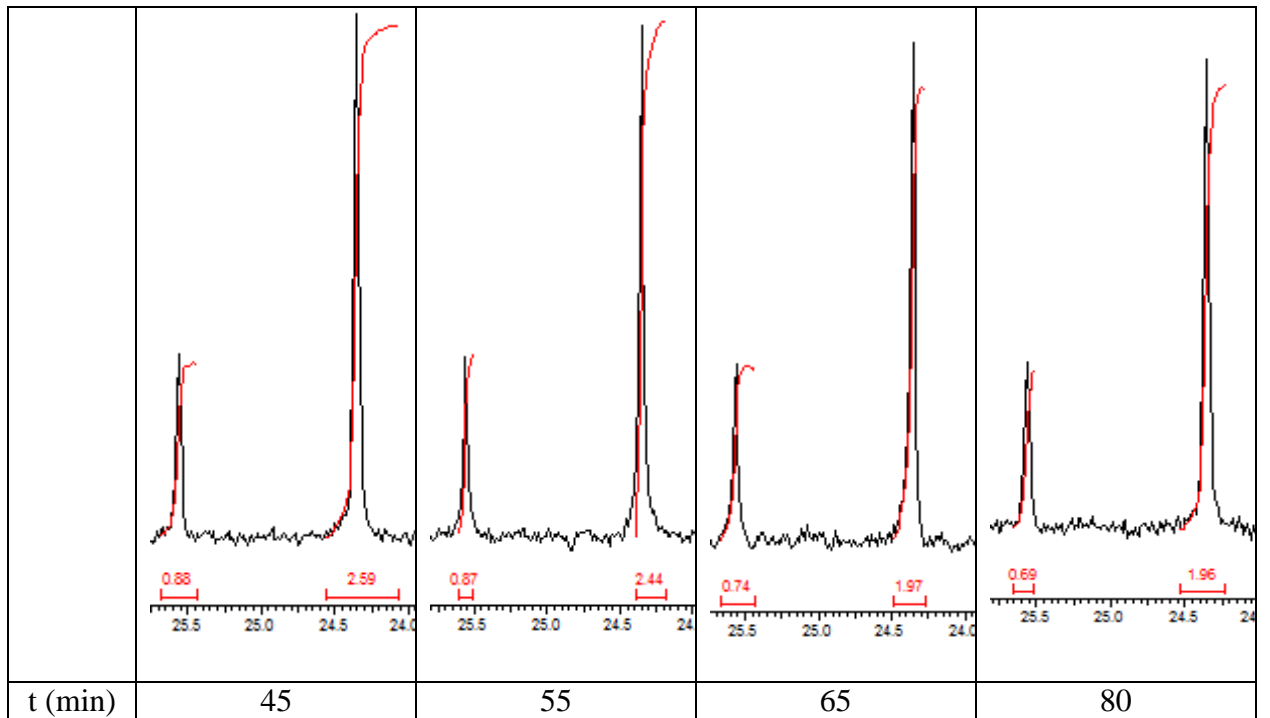


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: diméthylsulfoxyde

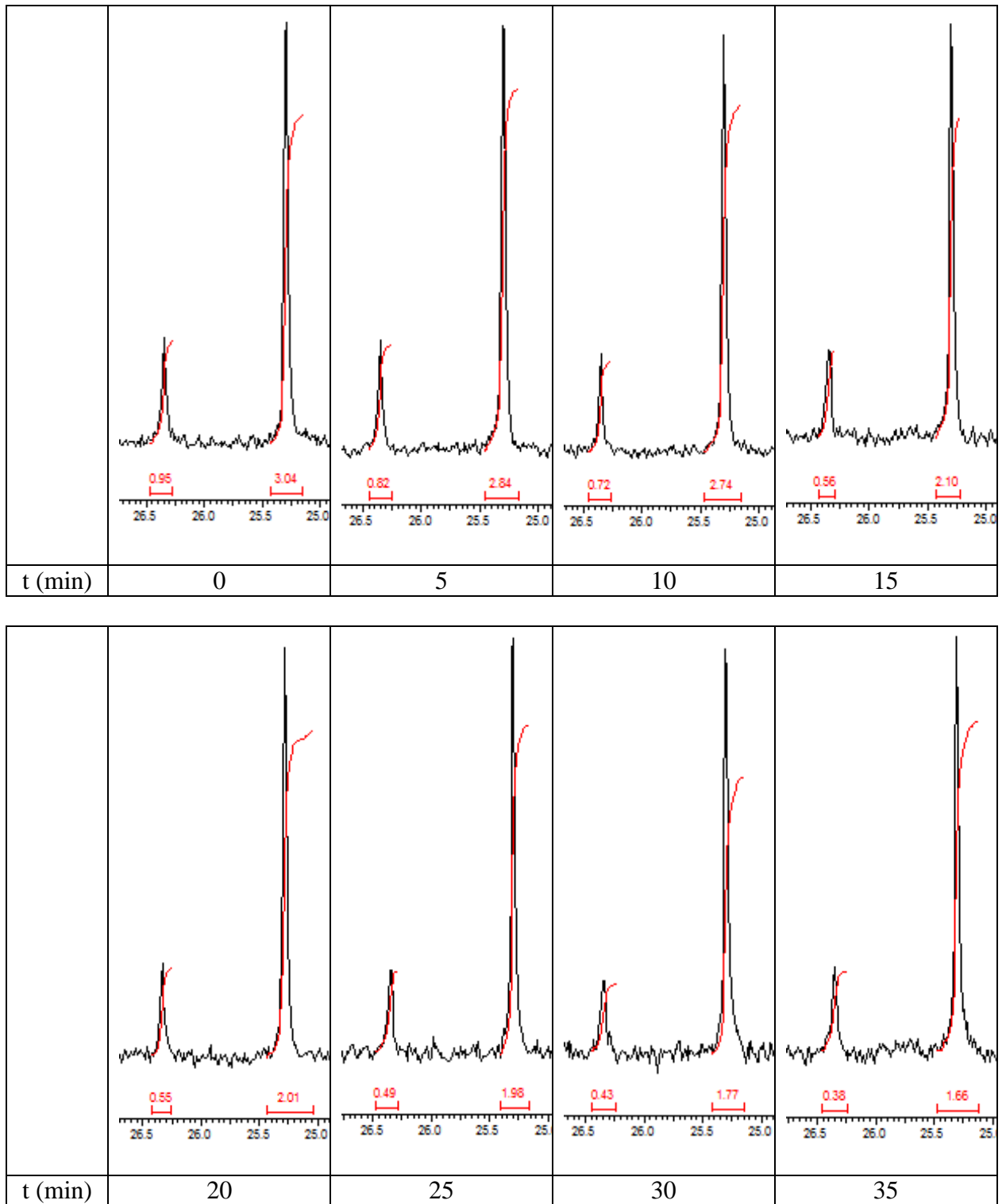


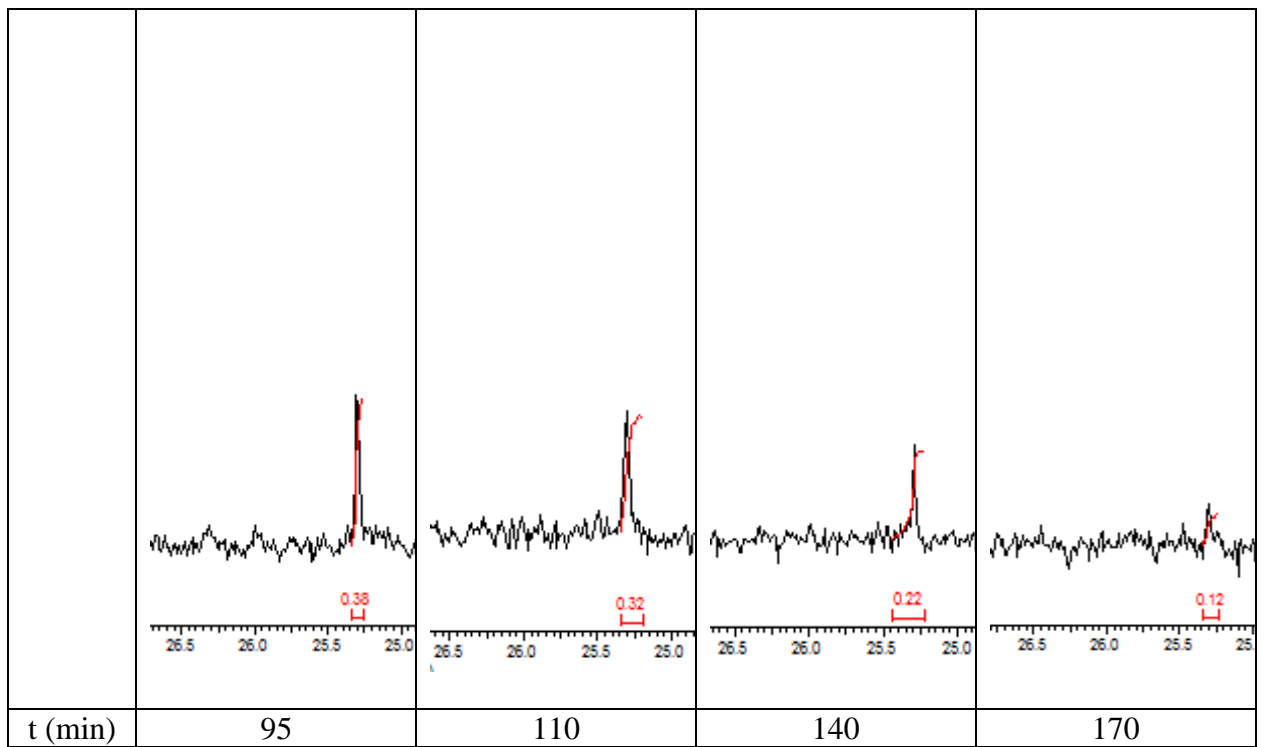
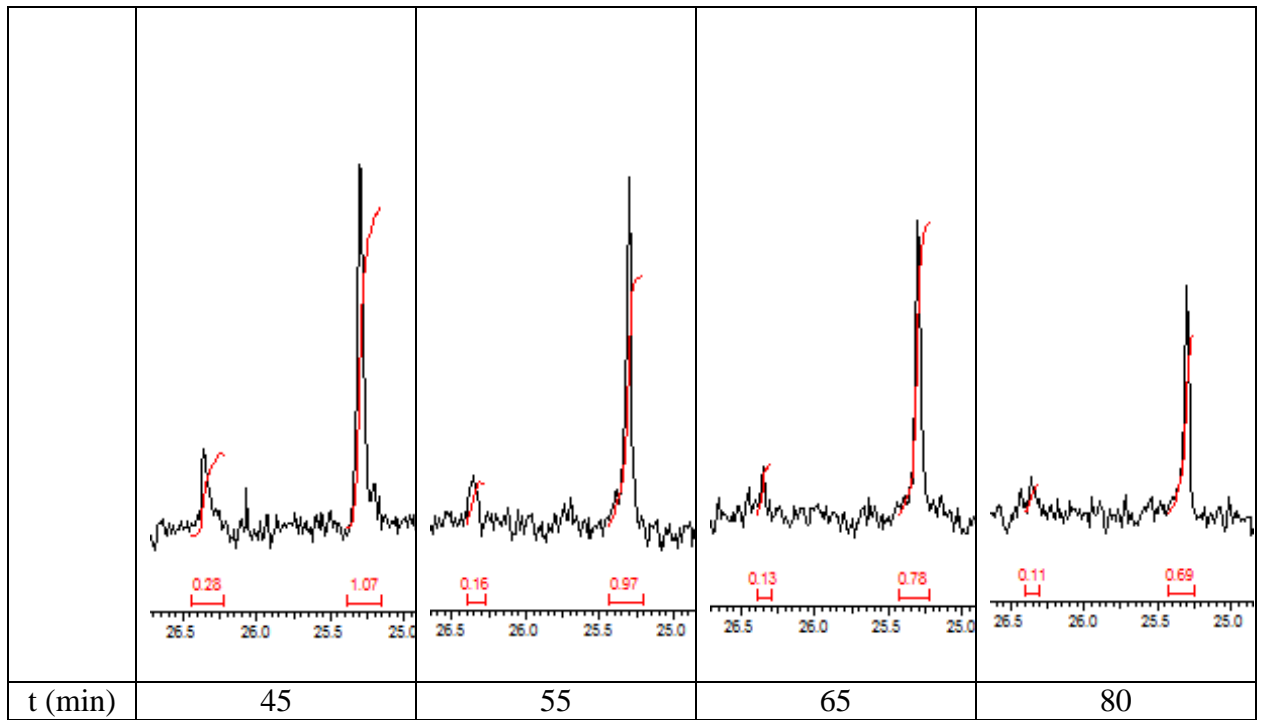


RMN ^{31}P

300 MHz

solvant: formamide

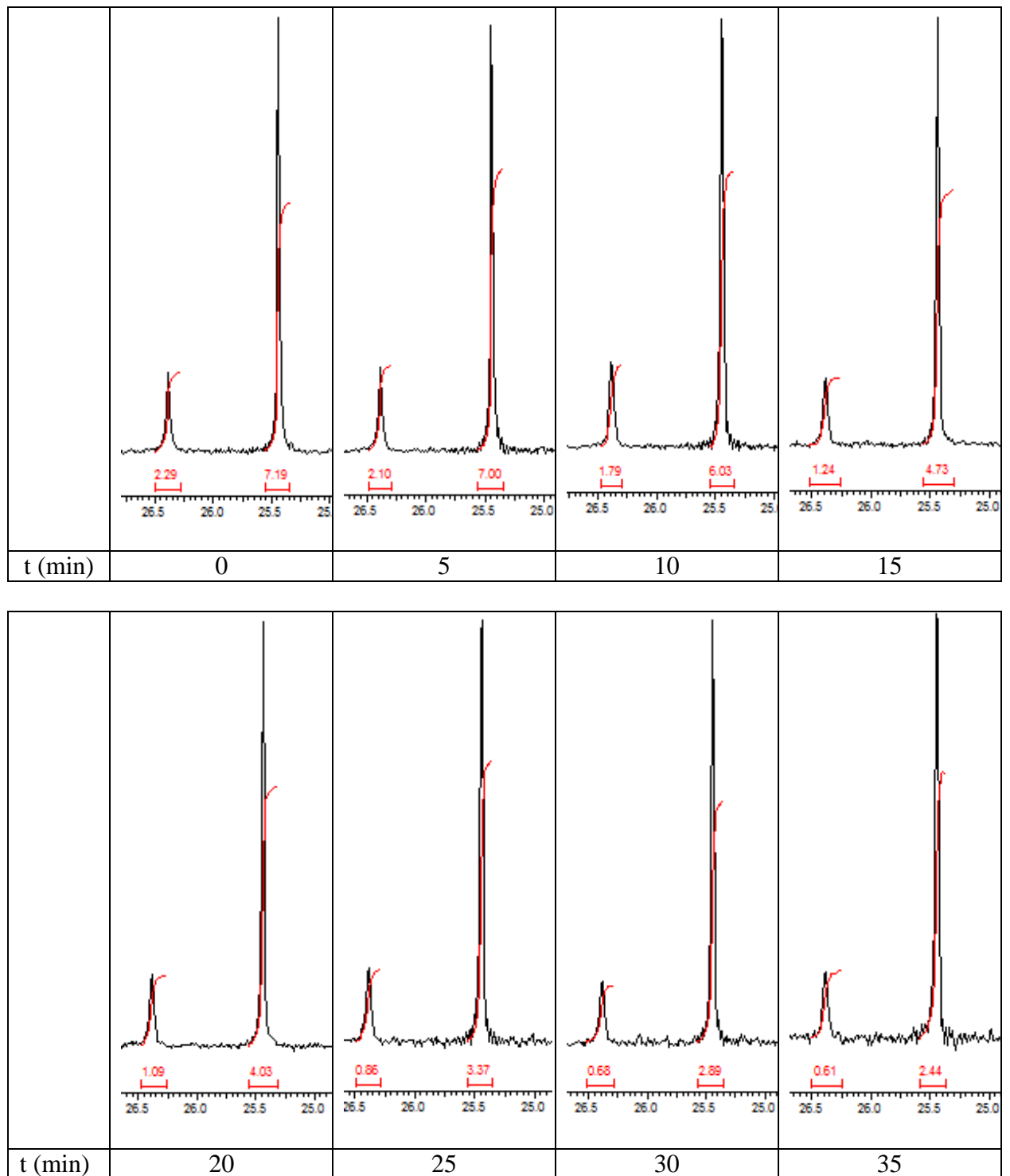


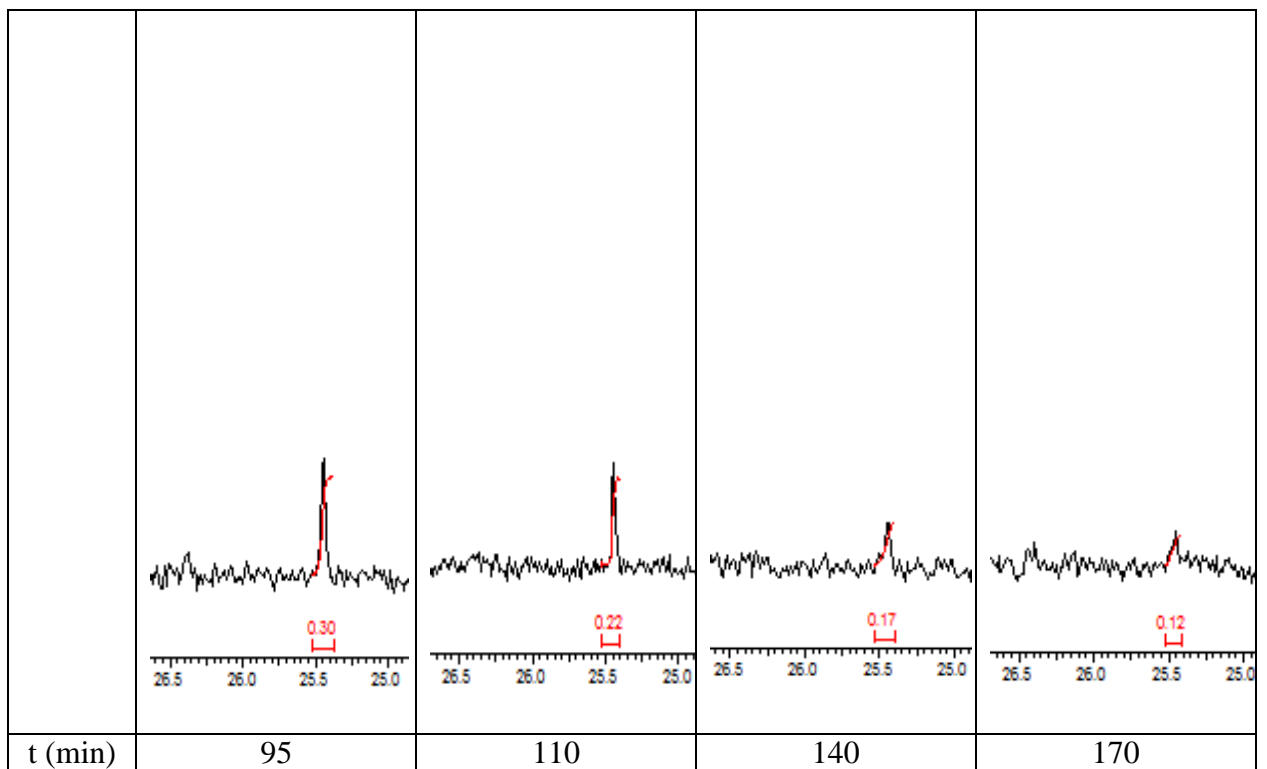
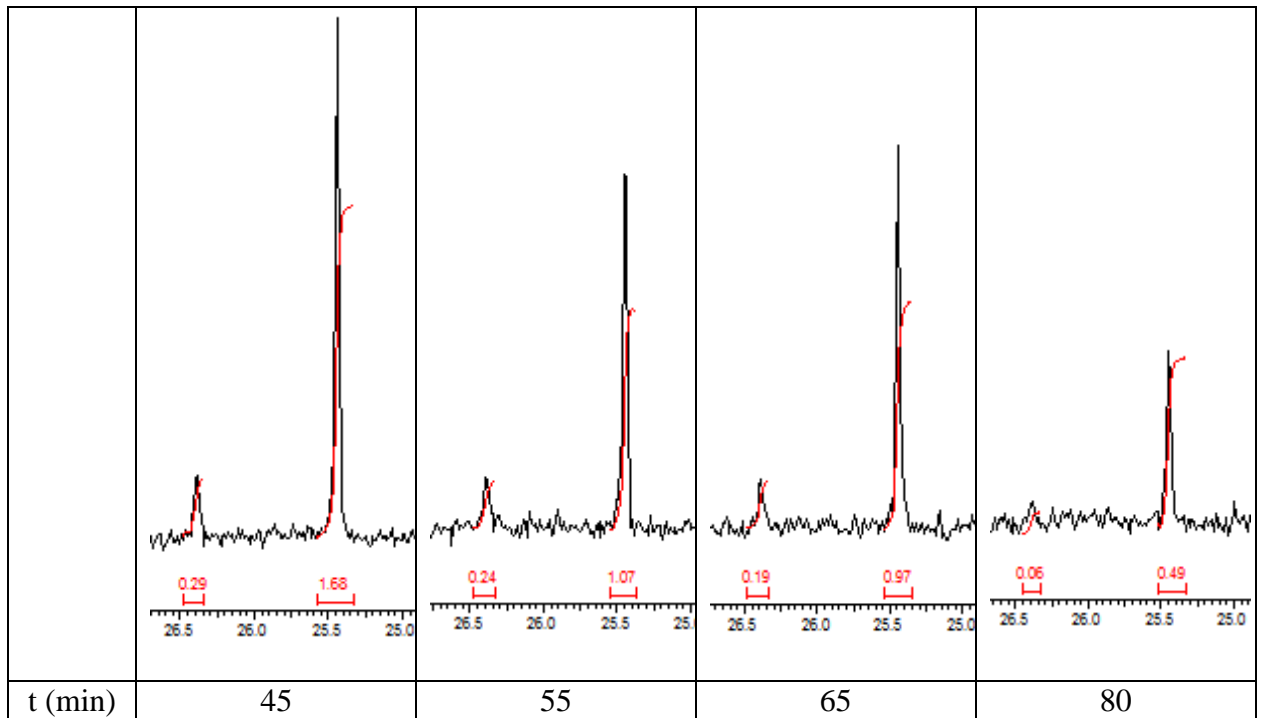


RMN ^{31}P

400 MHz

solvant: 2,2,2-trifluoroéthanol





ملخص:

الهدف من هذا العمل هو الدراسة الحركية لمعرفة مدى تأثير قطبية المذيب على سرعة التفكك الجذري للرابطة C–ON للألكوكسي أمين-2,2-Diethyl(1-(tert-butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl) phosphonate. الدراسة شملت 12 مذيب متزايد القطبية، حيث قمنا برسم منحنيات $\ln(C/C_0) = f(t)$ ، واستنتجنا أن التفاعل من الرتبة الأولى و أنه كلما زادت قطبية المذيب زادت سرعة التفاعل وبالتالي زيادة ثابت التفكك k_f ونقص طاقة التنشيط E_a .

الكلمات المفتاحية: ألكوكسي أمين، تفكك جذري، تأثير المذيب، ثابت التفكك، طاقة التنشيط.

Résumé :

Le but de ce travail est l'étude cinétique pour connaitre l'influence de la polarité du solvant sur la vitesse de la décomposition radicalaire de la liaison C-ON d'une alcoxyamine (**Diethyl(1-(tert-butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl) phosphonate**). L'étude comprenait 12 solvants à polarité croissante, où nous avons tracé les courbes $\ln(C/C_0) = f(t)$, et conclu que la cinétique de cette réaction est de premier ordre, et avec l'augmentation de la polarité du solvant, la vitesse de réaction augmente et l'énergie d'activation E_a diminue.

MOTS-CLÉS : alcoxyamines, homolyse, effet de solvant, constante de dissociation, énergie d'activation.

Summary :

The aim of this work is to the kinetic study to know the influence of solvent polarity for the C-ON homolysis of alcoxyamine (**Diethyl (1-(tert-butyl(1-(pyridin-4-yl)ethoxy)amino)-2,2-dimethylpropyl) phosphonate**). The study included 12 solvents of increasing polarity, where we have plotted the curves $\ln(C/C_0) = f(t)$, and concluded that the kinetics of this reaction is of the first order, and with increasing polarity of the solvent, the reaction rate increases and the activation energy E_a decreases.

KEY WORDS : alcoxyamine, homolysis, solvent effect, dissociation constant, activation energy.