



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة

Université – 20 Août 1955 – Skikda

كلية التكنولوجيا

Faculté de Technologie

قسم : هندسة الطرائق

Département : Génie des Procédés

Réf : D012124020D

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat en sciences

Spécialité : Génie des procédés

THEME

Etude théorique des réactions d'additions nucléophiles des alcènes sur des dipôles-1,3

Par :

Mme MESSIKH Samia

Soutenue publiquement le : 03/07/2024

Devant le jury composé de :

Mr. BELHOCINE Youghorta	Président	Professeur	Université de Skikda
Mme. SOBHI Chafia	Rapporteur	Professeur	Université de Skikda
Mme. YAHYA Wassila	Co-Encadrant	MCA	Université de Skikda
Mme. GUEZANE LAAKOUD Samia	Examinatrice	Professeur	Université d'Annaba
Mme. BOUASLA Souad	Examinatrice	MCA	ENSET-Skikda

Année universitaire : 2023 / 2024



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة
Université – 20 Août 1955 – Skikda
كلية التكنولوجيا
Faculté de Technologie
قسم : هندسة الطرائق

Département : Génie des Procédés

Réf : D012124020D

THESE

Présentée en vue de l'obtention du

Diplôme de Doctorat en sciences

Spécialité : Génie des procédés

THEME

Etude théorique des réactions d'additions nucléophiles des alcènes sur des dipôles-1,3

Par :

Mme MESSIKH Samia

Soutenue publiquement le : 03/07/2024

Devant le jury composé de :

Mr. BELHOCINE Youghorta	Président	Professeur	Université de Skikda
Mme. SOBHI Chafia	Rapporteur	Professeur	Université de Skikda
Mme. YAHYA Wassila	Co-Encadrant	MCA	Université de Skikda
Mme. GUEZANE LAAKOUD Samia	Examinatrice	Professeur	Université d'Annaba
Mme. BOUASLA Souad	Examinatrice	MCA	ENSET-Skikda

Année universitaire : 2023 / 2024

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu de m'avoir donné le courage et le pouvoir pour réaliser ce modeste travail.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude à ma directrice de thèse Madame **Chafia SOBHI**, Professeur à l'université de Skikda, pour m'avoir encadré pendant toutes ces années avec beaucoup d'enthousiasme. Merci pour sa très grande disponibilité, sa pédagogie, sa patience, sa rigueur et ses encouragements qui m'ont permis de progresser dans les meilleures conditions durant la préparation de cette thèse.

Tous mes remerciements vont aussi à Madame **Wassila YAHYA**, Maitre de conférences à l'université de Skikda, qui a codirigée cette thèse. Merci pour son aide, sa disponibilité et ses conseils avisés.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements à Monsieur **Youghorta BELHOCINE**, Professeur à l'université de Skikda, qui m'a fait l'honneur de présider le Jury de ma thèse. Je lui exprime mes profonds respects et gratitude.

J'adresse aussi mes sincères remerciements à Madame **Samia GUEZANE LAAKOUD**, Professeur à l'université d'Annaba, d'avoir accepté d'honorer par sa présence mon Jury de thèse.

Mes vifs remerciements vont également à Madame **Souad BOUASLA**, Maitre de Conférences à l'ENSET Skikda d'avoir accepté de faire partie du jury.

Enfin, j'adresse mes remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

*À mes adorables et agréables parents, mon père et ma mère que dieu les
protège*

À mon mari : Rabie

À mes enfants : Sadjida et Jad

À mes chers frères et sœurs

À ma belle mère et mes belles sœurs

*À mes chères amies Ilhem, Hanifa, Wahiba, Radia, Warda pour leurs
soutiens et leurs encouragements*

À toute ma famille

À mes collègues et mes amies

Je dédie ce travail

ملخص

يهدف العمل المقدم في هذه الأطروحة إلى الدراسة النظرية للانتقائية الموضعية والانتقائية الفراغية لتفاعل الإضافة الحلقية [2 + 3] بين N-مثيل-فينيل نيترون و1-سلفونيل-1-ثلاثي فليوروميثيل ألين. أجريت هذه الدراسة في إطار نظرية الكثافة الإلكترونية الجزيئية (MEDT) باستخدام الطرق النظرية للكثافة الوظيفية (DFT) في وظيفة B3LYP مع القاعدة القياسية G31-6(d). تم تحديد وتمييز أربعة مسارات تنافسية حيث يتكون *méta-exo* باعتباره الأيزومر الرئيسي يتم عبر آلية خطوة بخطوة بمشاركة وسيط زوينيريوني على عكس المسارات الأخرى التي تتبع آلية الخطوة الواحدة. تحليل مؤشرات التفاعل يشرح بشكل صحيح الطابع القطبي لهذا التفاعل وتحليل وظائف Parr المحلية يسمح لنا بشرح الانتقائية الموضعية التي لوحظت تجريبياً. وجود ثلاثي فليوروميثيل والسلفونيل كمجموعات سحب للإلكترون يزيد بشكل كبير من تفاعل الألين فتنتج الانتقائية الموضعية *méta*. يؤدي إدراج تأثير المذيب إلى زيادة طفيفة في طاقات التنشيط وأيضاً الانتقائية الفراغية للقناة *méta-exo*. تحليل QTAIM كشف عن وجود عدد كبير من التأثيرات التقليدية وغير التقليدية لكلا TSs والتي تعتبر المسؤولة عن الانتقائية الموضعية التي تمت ملاحظتها تجريبياً.

الكلمات المفتاحية: ألين، نيترون، تفاعلات الإضافة الحلقية [2 + 3]، حسابات DFT، طريقة MEDT

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif d'étudier théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2] entre le N-méthylphénylnitron et 1-sulfonyl-1-trifluorométhylallène. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) en utilisant les méthodes théoriques de la DFT dans la fonctionnelle B3LYP avec la base standard 6-31G(d). Quatre voies compétitives ont été localisées et caractérisées, cependant que la formation du *méta-exo* comme isomère principal, se déroule via un mécanisme par étapes avec la participation d'un intermédiaire zwitterionique, contrairement aux autres voies qui suivent un mécanisme en une seule étape. L'analyse des indices de réactivité explique correctement le caractère polaire de cette réaction et l'analyse des fonctions de Parr locales nous permet d'expliquer la régiosélectivité observée expérimentalement. La présence du trifluorométhyle et du sulfonyle en tant que groupements électroattracteur augmente considérablement la réactivité de l'allène et produit la sélectivité *méta*. L'inclusion de l'effet du solvant augmente légèrement les énergies d'activation ainsi que la stéréosélectivité de la voie *méta-exo*. L'analyse QTAIM révèle que la présence d'un nombre significatif d'interactions conventionnelles et non conventionnelles aux deux TSs de l'approche *méta* la plus favorable est responsable de la régiosélectivité observée expérimentalement.

Mots-clés : Allène; nitron, Réactions de cycloaddition [3+2], Calculs DFT, Méthode MEDT

Abstract

The objective of this work is to study theoretically the regioselectivity and stereoselectivity of the 32CA reaction between N-methyl-phenylnitron and 1-sulfonyl-1-trifluoromethylene. This study was carried out within the framework of Molecular Electronic Density Theory (MEDT) using the theoretical methods of DFT in the B3LYP functional together with the standard 6-31G(d) basis set. Four competitive pathways have been localized and characterized, although the formation of the cycloadduct *meta-exo* as the main isomer, takes place via a stepwise mechanism with the participation of a zwitterion intermediate, unlike the other pathways that follow a one-step mechanism. The analysis of reactivity indices correctly explains the polar character of this reaction and the analysis of local Parr functions allows us to explain the experimentally observed regioselectivity. The presence of both trifluoromethyl and sulphonyl as electron-withdrawing groups increase significantly the reactivity of the allene and produces the *meta* selectivity. The inclusion of the solvent effect slightly increases the activation energies as well as the stereoselectivity of the *meta-exo* pathway. QTAIM analysis reveal that the presence of significant numbers of conventional and non-conventional interactions at both TSs of the most favourable *meta* channel is responsible for the complete regioselectivity observed experimentally.

Keywords: Allene, Nitron, [3+2] Cycloaddition reactions, DFT calculations, MEDT method

Liste des abréviations

ASD	Densité de spin atomique
BCP	Point critique de la liaison
BV (LUMO)	Basse Vacante
CA	Cycloaddition
32CA	Cycloaddition [3 + 2]
CCP	Point critique de la cage
CI	Interaction de configuration
CLOA	Combinaison linéaire d'orbitales atomiques
DEI	Demande électronique inverse
DEN	Demande électronique normale
DFT	Théorie fonctionnelle de la densité
DZ	Double Zéta
ELF	Fonction de localisation des électrons
ESP	Potentiel électrostatique de surface
GEDT	Transfert global de densité électronique
GGA	Approximation du gradient généralisé
GTO	Orbitales de type gaussien
HB	Liaison hydrogène
HF	Hartree-Fock
HO (HOMO)	Haute Occupé
IRC	Coordonnées de réaction intrinsèques
LDA	Approximation de la densité locale
LSDA	Approximation de la densité de spin locale
MEDT	Théorie de la densité électronique moléculaire
MP	Méthodes de Perturbation
NCP	Point critique nucléaire
NPA	Analyse de la population naturelle
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
OMF	Orbitale moléculaire frontière
PCM	Modèle continu polarisé
QTAIM	Théorie quantique des atomes dans les molécules

RCP	Point critique de l'anneau
SCRf	Champ de réaction auto-cohérent
STO	Orbitales de type Slater
TAC	Trois composants atomiques
TST	Théorie de l'état de transition
TS	État de transition
TZ	Triple zêta

Liste des figures

2.1	Comparaison entre les bases de type STO et GTO	35
2.2	Les zones à traiter dans la conception d'une base	35
2.3	Représentation explicite du solvant	38
2.4	Représentation implicite du solvant	38
2.5	Types de liaison hydrogène habituelles	39
2.6	Liaison halogène	40
2.7	Interaction de type cation- π entre le benzène et l'ion sodium	42
3.1	Surface d'énergie potentielle	48
3.2	Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières	49
3.3	Représentation de la fonction ELF pour le méthanol	58
3.4	Exemple d'une carte tridimensionnelle du potentiel électrostatique pour le benzopyrène diol époxyde	58
3.5	Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice	59
3.6	Points critiques de l'analyse QTAIM	61
4.1	Représentation des isosurfaces de la densité du spin atomique du cation radical nitrone 5 ⁺ et les anions radicaux de l'allène 6 ⁻ , allène 9 ⁻ et allène 10 ⁻ , ainsi que les indices de nucléophilie P_k^- et d'électrophilie P_k^+	72
4.2	Les attracteurs ELF, avec les bassins de valences les plus représentatives en e. Structures de Lewis proposées pour la nitrone 5 et l'allène 6 avec les charges atomiques naturelles des atomes les plus pertinents en e.	73
4.3	Profils énergétiques pour les voies réactives associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone 5 et l'allène 6	76
4.4	Profils des énergies libres pour les voies réactives associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone 5 et l'allène 6	79
4.5	Structures optimisées des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone 5 et l'allène 6	80
4.6	L'ESP des états de transition du TS-mx-a et TS-mn	82
4.6	La représentation des graphes moléculaires de TS-mx-a et TS-mn des points critiques (3, -1) obtenus par analyse QTAIM.	85

Liste des schémas

1	Différents types de réactions de cycloaddition	1
2	Réaction de cycloaddition 32CA entre nitrone 5 et allène 6	3
1.1	Cycloaddition [3+2]	7
1.2	Réaction de cycloaddition [3+2] entre un dipôle et un dipolarophile	8
1.3	Les différents types de dipôles-1.3	9
1.4	Stabilisation des nitrones par résonance	10
1.5	Structure de l'allène	11
1.6	Mécanisme concerté	12
1.7	Mécanisme concerté synchrone et asynchrone	13
1.8	Mécanisme radicalaire	13
1.9	Exemple de mécanisme zwitterionique en deux étapes	14
1.10	Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de cycloaddition [3+2]	14
1.11	Interaction des orbitales moléculaires frontières	15
1.12	Régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitrone et un allène	16
1.13	Interactions des orbitales secondaires dans les réactions de cycloaddition [3+2]	17
1.14	Structure d'un isoxazolidine simple	17
1.15	Exemple de composés isoxazolidiniques biologiquement actifs	18
1.16	Réaction de cycloaddition 32CA entre C-phényl-N-méthylnitrone et des allènes monosubstitués	19
1.17	Réaction de cycloaddition 32CA entre C-phényl-N-méthylnitrone et des allènes substitués	20
3.1	Interaction possibles entre les centres atomiques	50
4.1	Réaction de cycloaddition [3+2] entre la nitrone 5 et l'allène 6	68
4.2	Les chemins régio- et stéréoisomérique de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone 5 et l'allène 6	75

Liste des tableaux

1.1	Représentation et classification des dipôles-1,3	9
3.1	Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique	57
3.2	Points critiques dans la théorie QTAIM	60
4.1	Les énergies des FMO et les indices de réactivité globaux (en eV) de la nitroène 5 , l'allène 6 , l'allène 9 et l'allène 10	70
4.2	Les énergies totales (en u.a.) et les énergies relatives en phase gazeuse et dans le benzène (en kcal.mol ⁻¹) des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène 5 et l'allène 6	75
4.3	Les enthalpies totales (en u.a.) et relatives (en kcal.mol ⁻¹), les entropies totales et relatives (en cal.mol ⁻¹ .K ⁻¹), et les énergies de Gibbs totales (en u.a.) et relatives (kcal.mol ⁻¹)	78
4.4	Paramètres QTAIM des points critiques (3, -1) en a.u. de TS-mx-a	84
4.5	Paramètres QTAIM des points critiques (3, -1) en a.u. de TS-mn	84

Table des matières

Résumé.....	I
Liste des abréviations.....	IV
Liste des figures	VI
Liste des schémas	VII
Liste des tableaux	VIII
Introduction générale	1
Références	4

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : Les réactions de cycloaddition [3+2]

I.1. Introduction.....	7
I.2. Un peu d'histoire des réactions de cycloaddition	7
I.3. Les dipôles-1.3.....	8
I.3.1. Les nitrones	10
I.4. Les dipolarophiles.....	11
I.4.1. Les allènes.....	11
I.5. Mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2].....	11
I.5.1. Mécanisme concerté.....	12
I.5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone.....	12
I.5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	13
I.5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique.....	13
I.5.5. Mécanisme basé sur la MEDT.....	14
I.6. La théorie des OMF dans la réaction de cycloaddition [3+2].....	15
I.7. Sélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2].....	15
I.7.1. La régiosélectivité.....	15
I.7.2. La stéréosélectivité	16
I.8. Les isoxazolidines.....	17
I.8.1. Aspect chimique des isoxazolidines.....	17
I.8.2. Activité biologique des isoxazolidines.....	17
I.9. Réactions de cycloaddition entre les nitrones et les allènes.....	18
I.10. Conclusion.....	20
Références.....	21

Chapitre II: Méthodes de la chimie quantique

II.1. Introduction.....	26
II.2. Les méthodes ab-initio.....	26
II.2.1. L'approximation de Born-Oppenheimer.....	27
II.2.2. Approximation du champ moyen de Hartree.....	27
II.2.3. Méthode de Hartree-Fock.....	28
II.2.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	28
II.2.5. Méthodes Post-HF	29
II.2.5.1. Méthode d'interaction de configuration	29
II.2.5.2. Méthode de perturbation de Möller-Plesset	30
II.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	30
II.3.1. L'approximation de la densité locale (LDA).....	32
II.3.2. L'approximation de la densité de spin locale (LSDA).....	32
II.3.3. L'approximation du Gradient Généralisé (GGA).....	33
II.3.4. La fonctionnelle hybride B3LYP.....	33
II.3.5. Les fonctions de Base.....	34
II.4. Inclusion de l'effet de solvant.....	37
II.5. Les interactions non-covalentes.....	39
II.5.1. Liaison hydrogène.....	39
II.5.2. Liaison halogène.....	39
II.5.3. Interactions électrostatiques.....	40
II.5.3.1. Interaction de type van der Waals.....	40
II.5.3.2. Interaction cation- π	41
II.6. Conclusion	42
Références	43

Chapitre III : Théories de la réactivité chimique

III.1. Introduction.....	47
III.2. Théorie de l'état de transition	47
III.3. Théorie des orbitales moléculaires frontières.....	49
III.3.1. Les coefficients des orbitales atomiques.....	50
III.4. Les indices de réactivité dérivant de la DFT.....	50
III.4.1. Les indices globaux.....	51
III.4.1.1. Electronegativité	51
III.4.1.2. Le potentiel chimique électronique.....	52
III.4.1.3. La dureté globale et mollesse globale.....	52

III.4.1.4. Indice d'électrophilie globale.....	53
III.4.1.5. Indice de La nucléophilie globale.....	53
III.4.2. Les indices locaux.....	54
III.4.2.1. Indices de Fukui.....	54
III.4.2.2. Mollesses locales.....	54
III.4.2.3. Électrophilie locale.....	55
III.4.2.4. Nucléophilie locale.....	55
III.4.2.5. Les fonctions de Parr.....	55
III.5. La fonction de localisation électronique (ELF).....	56
III.5.1. La Fonction ELF.....	56
III.5.2. Bassins de la fonction ELF.....	57
III.6. Analyse du potentiel électrostatique.....	58
III.7. Analyse topologique QTAIM.....	59
III.7.1. Notion de chemin de liaison.....	61
III.7.2. Nature de l'interaction interatomique.....	61
III.7.3. Ellipticité de la densité électronique.....	63
III.8. Conclusion.....	63
Références	64

Partie II : Résultats et discussion

IV.1. Introduction.....	68
IV.2. Méthodes de calcul.....	68
IV.3. Analyse des indices de réactivité de la nitroène et l'allène.....	70
IV.3.1. Analyse des indices globaux.....	70
IV.3.2. Analyse des indices locaux.....	71
IV.4. Analyse topologique ELF de la nitroène 5 et l'allène 6 à l'état fondamental.....	73
IV.5. Etude du mécanisme de cycloaddition 32CA entre la nitroène 5 et l'allène 6.....	74
IV.5.1. Analyse des profils énergétiques.....	74
IV.5.2. Effet du solvant.....	77
IV.5.3. Calculs thermochimiques.....	78
IV.5.4. Géométrie des états de transition.....	80
IV.5.5. Transfert de charge.....	81
IV.6. Origine de la régiosélectivité.....	82
IV.6.1. Analyse du potentiel de surface électrostatique (ESP).....	82
IV.6.2. Analyse QTAIM.....	83
IV.7. Conclusion.....	86

Références.....	87
Conclusion générale	91
ANNEXE	93

Introduction générale

Introduction générale

Les réactions de cycloaddition, également appelées cycloaddition $[n+m]$, sont des réactions organiques qui impliquent la formation d'un composé cyclique à partir de deux ou plusieurs réactifs, généralement avec la formation d'une ou plusieurs nouvelles liaisons sigma [1]. Ces réactions ont été largement étudiées depuis le début du XXe siècle et ont joué un rôle important dans le développement de la chimie organique moderne. De nombreux autres types de réactions de cycloaddition ont été découverts, notamment les cycloadditions $[2+2]$, $[3+2]$, $[2+1]$, $[4+2]$ et $[5+2]$ (**Schéma 1**). Ces réactions ont trouvé de nombreuses applications dans la synthèse organique et ont été utilisés pour synthétiser une large gamme de produits naturels complexes et pharmaceutiques [2].

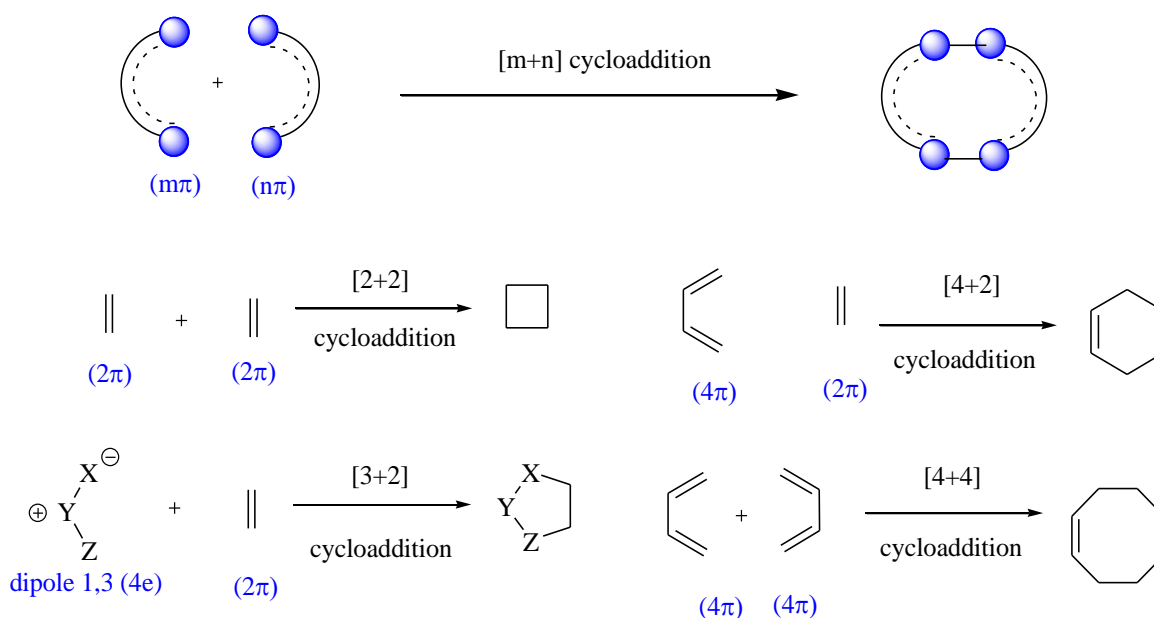


Schéma 1. Différents types de réactions de cycloaddition.

Les réactions de cycloaddition $[3 + 2]$ (32CA) ont été étudiées par Huisgen [3], sont des procédures utiles pour la construction d'une variété de composés hétérocycliques à cinq membres, généralement avec un niveau élevé de régio- et de stéréosélectivité [4, 5]. Parmi les réactions de cycloaddition 32CA, les réactions des nitrones avec les allènes substitués offrent l'une des nouvelles méthodes pour la synthèse de dérivés d'isoxazolidines [6], qui sont présents dans de nombreuses molécules biologiques [7, 8] et produits naturels [9]. Diverses propriétés pharmaceutiques et biologiques ont été rapportées pour les isoxazolidines, à savoir les activités anticancéreuses, antivirales, antibactériennes et anti-inflammatoires [10, 11].

Les allènes ont attiré une grande attention dans la synthèse organique [12], en particulier dans le processus de cycloaddition en raison de l'existence de deux doubles liaisons C=C cumulées [13], qui sont des sites appropriés pour l'attaque dipolaire qui conduit à la synthèse de divers composés chiraux [14]. Dans la littérature, il y a extrêmement peu de recherches théoriques et expérimentales consacrées à l'étude des mécanismes et des sélectivités des réactions de cycloaddition des dérivés d'allènes [15]. Ces études ont confirmé que dans certains cas, les types du mécanisme de réactions varient entre une seule étape et par étapes pour le mécanisme diradical [6, 15-17], en outre, un niveau élevé de régiosélectivité peut être obtenu en utilisant des allènes substitués [16, 18].

Au cours des dernières décennies, on a pensé que les réactions 32CA ne pouvaient avoir lieu que par un mécanisme en une seule étape [19]. De nombreux cas de réactions de cycloaddition organique sont procédées par des intermédiaires d'un caractère zwitterionique ou diradical, suivant un mécanisme par étapes [20, 21]. Un mécanisme progressif peut être suggéré par un certain nombre de facteurs tels que : les changements de polarité de l'environnement et la nature du substituant [19, 22], mais sans s'y limiter, la présence d'un groupe électroattracteur tel que le groupe trifluoro qui tend à stabiliser les structures zwitterioniques et par conséquent le mécanisme par étapes [23].

En outre, les entropies d'activation de ces processus peuvent être beaucoup plus faibles que dans le cas d'une réaction en une seule étape [19]. Simultanément, le développement de méthodes de calcul et l'apparition d'ordinateurs de grande puissance, conduit à la possibilité d'une explication plus précise des profils de réaction [24].

Dans ce travail de thèse, l'objectif visé est d'étudier computationnellement en utilisant la méthode de densité électronique moléculaire (MEDT) [25], l'origine de la sélectivité dans la réaction de cycloaddition 32CA entre le N-méthyl-phénylnitronne (nitronne **5**) et le 1-sulfonyl-1-trifluorométhylallène (allène **6**) (**Schéma 2**), réalisée expérimentalement par Jun-Li Li et al [26].

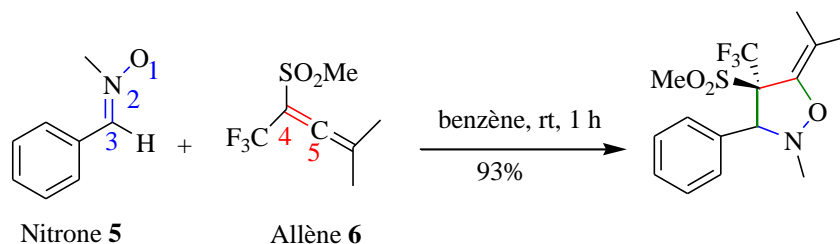


Schéma 2. Réaction de cycloaddition 32CA entre nitrone **5** et allène **6**

Ce manuscrit comporte deux parties à savoir:

La première partie est dédiée à une étude bibliographique qui comporte trois chapitres:

Le premier chapitre, est consacré à la présentation des notions fondamentales sur les réactions de cycloaddition 32CA, les types du mécanisme, la régiosélectivité et la stéréosélectivité.

Dans le second chapitre, nous présentons les méthodes de chimie quantique, à savoir, la méthode de Hartree-Fock, méthodes post HF, méthodes post SCF et méthodes DFT. Ainsi, nous discuterons le traitement théorique de la solvation et les interactions non-covalentes.

Dans le troisième chapitre, nous décrivons les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, soit, la théorie de l'état de transition, théorie des orbitales moléculaires frontières, les indices de réactivité dérivant de la DFT. Ainsi que, les différentes analyses : ELF, ESP et QTAIM.

La deuxième partie est consacrée à la présentation et la discussion des résultats de notre étude computationnelle de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone **5** et l'allène **6**. Cette étude nous a permis de comprendre la nature du mécanisme et l'origine de la sélectivité observée expérimentalement dans cette réaction de cycloaddition.

Nous terminerons ce manuscrit par une conclusion générale qui englobe les différents résultats.

Références

- [1] Nishiwaki, Nagatoshi, ed. *Methods and applications of cycloaddition reactions in organic syntheses*. John Wiley & Sons, 2013.
- [2] Kobayashi, Shu, and Karl Anker Jørgensen, eds. *Cycloaddition reactions in organic synthesis*. John Wiley & Sons, 2002.
- [3] Huisgen, Rolf. "1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future." *Angewandte Chemie International Edition in English* 2.10 (1963): 565-598.
- [4] Padwa, Albert, and William H. Pearson, eds. *Synthetic Applications of 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, Volume 59*. Vol. 59. John Wiley & Sons, 2003.
- [5] Padwa, A. I., and W. H. Pearson. *Synthesis Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Wiley, New York, 1984.
- [6] Murakami, Masahiro, and Takanori Matsuda. "Cycloadditions of allenes." *Modern Allene Chemistry* (2004): 727-815.
- [7] Minter, Aaron R., Brian B. Brennan, and Anna K. Mapp. "A small molecule transcriptional activation domain." *Journal of the American Chemical Society* 126.34 (2004): 10504-10505.
- [8] Piotrowska, Dorota G., Jan Balzarini, and Iwona E. Głowacka. "Design, synthesis, antiviral and cytostatic evaluation of novel isoxazolidine nucleotide analogues with a 1, 2, 3-triazole linker." *European journal of medicinal chemistry* 47 (2012): 501-509.
- [9] Berthet, Mathéo, et al. "Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry." *Chemical Reviews* 116.24 (2016): 15235-15283.
- [10] Chiacchio, M. A., et al. "Isoxazolidines as biologically active compounds." *Current Organic Synthesis* 13.5 (2016): 726-749.
- [11] Kumar, K.R.R., Mallesha, H. and Basappa Rangappa, K.S. "Synthesis of novel isoxazolidine derivatives and studies for their antifungal properties." *European Journal of Medicinal Chemistry* 38 (2003): 613-619.
- [12] Krause, Norbert, and A. Stephen Hashmi. *Modern allene chemistry*. Wiley-VCH, 2004.
- [13] Landor, Stephen R. "The chemistry of the allenes." 1982.
- [14] Harada, Nobuyuki, Koji Nakanishi, and Nina Berova. "Electronic CD exciton chirality method: principles and applications." *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*:

Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules 2 (2012): 115-166.

- [15] a) Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Patricia Pérez. "A molecular electron density theory study of the [3+2] cycloaddition reaction of nitrones with strained allenes." *RSC advances* 7.43 (2017): 26879-26887. b) Efremova, Mariia M., et al. "Regio- and diastereoselectivity of the cycloaddition of nitrones with N-propadienylnitro and pyrroles." *Tetrahedron* 74.1 (2018): 174-183.
- [16] Kavitha, Kaliaperumal, and Ponnambalam Venuvanalingam. "1, 3-dipolar additions involving allenes: A density functional study of concerted and stepwise mechanisms." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* 12 (2002): 2130-2139.
- [17] Barber, Joyann S., et al. "Nitronone cycloadditions of 1, 2-cyclohexadiene." *Journal of the American Chemical Society* 138.8 (2016): 2512-2515.
- [18] Patric G., Steel. "One or More C=C Bond(s) Formed by Substitution or Addition." *ChemInform*. 27 (2010).
- [19] Jasiński, Radomir, and Ewa Dresler. "On the question of zwitterionic intermediates in the [3+ 2] cycloaddition reactions: A critical review." *Organics* 1.1 (2020): 49-69.
- [20] Lan, Yu, and K. N. Houk. "Mechanism and stereoselectivity of the stepwise 1, 3-dipolar cycloadditions between a thiocarbonyl ylide and electron-deficient dipolarophiles: a computational investigation." *Journal of the American Chemical Society* 132.50 (2010): 17921-17927.
- [21] Wojtowicz-Rajchel, Hanna, and Henryk Koroniak. "Synthesis of 5-fluorovinyl derivatives of pyrimidines via Suzuki–Miyaura coupling and their 1, 3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones." *Journal of Fluorine Chemistry* 135 (2012): 225-230.
- [22] Ríos-Gutiérrez, Mar, and Luis R. Domingo. "Unravelling the mysteries of the [3+ 2] cycloaddition reactions." *European Journal of Organic Chemistry* 2019.2-3 (2019): 267-282.
- [23] Jasiński, Radomir. "β-Trifluoromethylated nitroethenes in Diels-Alder reaction with cyclopentadiene: A DFT computational study." *Journal of Fluorine Chemistry* 206 (2018): 1-7.
- [24] Jasiński, Radomir. "On the question of stepwise [4+ 2] cycloaddition reactions and their stereochemical aspects." *Symmetry* 13.10 (2021): 1911.
- [25] Domingo, Luis R. "Molecular electron density theory: a modern view of reactivity in organic chemistry." *Molecules* 21.10 (2016): 1319.

- [26] Li, Jun-Li, et al. "The preparation and cycloaddition reaction of 1-sulfonyl-1-trifluoromethyl allenes." *Tetrahedron Letters* 58.34 (2017): 3377-3379.

Partie I
Etude bibliographique

Chapitre I

Les réactions de cycloaddition

[3+2]

I.1.Introduction

Les hétérocycles sont des composés importants pour la synthèse organique d'une grande variété des composés naturellement bioactifs et les matériaux avancés [1-3]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les réactions de cycloaddition [3+2] constituent l'une des méthodes de choix pour accéder aux composés hétérocycliques à cinq chaînons [4,5]. Un cycle à cinq chaînons est formé par la cycloaddition de 1,3-dipôle qui est définie comme un composé d'une structure triatomique (a-b-c), représenté par une structure zwitterionique avec un composé insaturé nommé dipolarophile (d-e) [6].

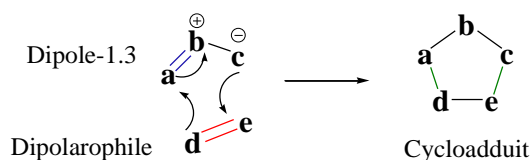


Schéma 1.1. Cycloaddition [3+2]

La réaction de cycloaddition [3+2] entre les nitrones et les alcènes pour l'obtention d'isoxazolidines sont bien connus en raison de leur grande importance dans les processus de construction.

I.2.Un peu d'histoire des réactions de cycloaddition

C'est en 1960 que Huisgen introduit le concept de cycloaddition [3+2] comme principe général pour la synthèse d'hétérocycles pentagonaux [7]. Huisgen a défini la cycloaddition [3+2] comme étant une réaction entre deux composés organiques, un 1,3-dipôle (nitron, oxyde de nitrile, azoture, etc.) et un dipolarophile (alcène, allène, alcyne, etc.) pour former un hétérocycle à cinq chaînons contenant de multiples centres stéréogènes [8].

La plupart de ces réactions procèdent par un mécanisme en une seule étape, impliquant la formation de deux nouvelles liaisons σ . Cette réaction est souvent nommée réaction de cycloaddition [3+2], car il y a trois atomes du dipôle et deux atomes de dipolarophile par exemple (alcènes, alcynes, carbonyles et nitriles) qui sont engagés dans le mécanisme de cette réaction [9]. Les réactions de cycloaddition [3+2] sont influencées par plusieurs facteurs comme les substituants [10], la polarité du solvant [11], la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis [12] ou les catalyseurs enzymatiques [13].

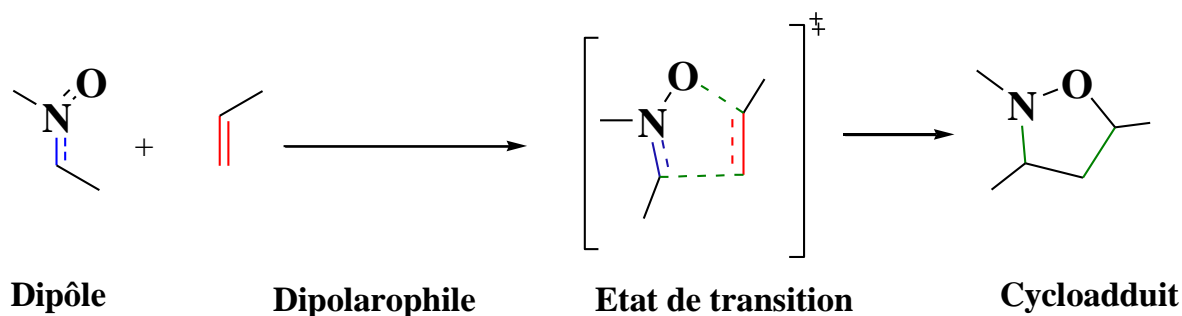


Schéma 1.2. Réaction de cycloaddition [3+2] entre un dipôle et un dipolarophile

I.3. Les dipôles-1,3

L'histoire des dipôles-1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique [14]. Cinq ans plus tard, son étudiant Buchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α - β insaturés et il décrivit pour la première fois la réaction de cycloaddition [3+2] [15]. En 1893, il suggéra le produit de la réaction de l'acrylate de méthyle avec diazoacétate de méthyle qui est le 1-pyrazoline [16]. Après cette découverte, les nitrones et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann, Werner et Buss [17].

Les dipôles sont des composés a-b-c possèdent quatre électrons π répartis sur 3 atomes voisins. Les dipôles-1,3 sont représentés par des structures zwitterioniques, pouvant participer à des réactions de cycloaddition avec des systèmes à liaisons multiples (les dipolarophiles)[18,19].

Selon leurs caractéristiques structurales, les dipôles-1,3 sont classés en deux types, les dipôles de type anion allyle et les dipôles de type anion propargyle-allényle.

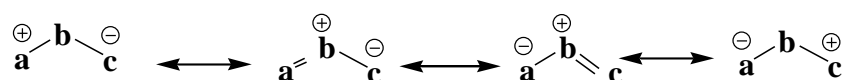
➤ Type d'anion allyle

Ce type d'anion est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales Pz parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle possède une structure coudé et l'atome central **b** peut être un atome d'un élément du groupe VI (O, S). Les extrémités **a** et **c** sont généralement des atomes de carbone, azote ou oxygène (**Schéma 1.3.A**).

➤ Type d'anion propargyle-allényle

Ce type d'anion possède une orbitale π supplémentaire située dans le plan orthogonal à l'orbitale moléculaire (OM), donc cette dernière orbitale n'est pas impliquée directement dans la structure de résonance et ainsi dans les réactions du dipôle. Ce type d'anion possède une structure linéaire dont l'atome central **b** est un élément du groupe V porteur d'une charge positive dans son état tétravalent. Les extrémités **a** et **c** sont généralement des atomes de carbone, azote ou oxygène en se limitant à la deuxième période (**Schéma 1.3.B**).

(A) Type anion allyle



(B) Type propargyle-allényle

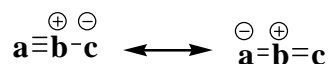
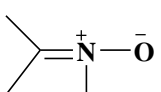
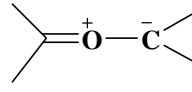
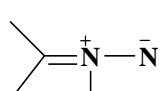
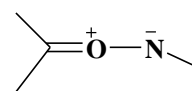
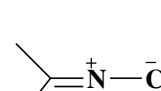
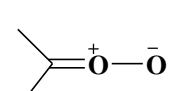
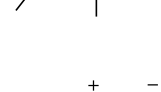
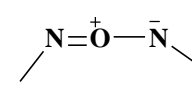
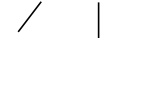
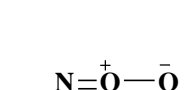
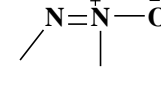



Schéma 1.3. Les différents types de dipôles-1,3

L'utilisation des dipôles-1,3 en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen [7] mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman [20] qui leur a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis d'expliquer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité dans les réactions de cycloaddition [3+2] [21,22].

Tableau I.1: Représentation et classification des dipôles-1,3

<i>Type d'anion allyle (hybridés sp²)</i>			
<i>Azote en milieu</i>		<i>Oxygène en milieu</i>	
	Nitronium		Carbonyl ylides
	Azomethine imines		Carbonyl imines
	Azomethine ylides		Carbonyl oxides
	Azimes		Nitrosimines
	Composés azoxy		Nitrosoxydes
	Composés nitro		Ozones

<i>Type d'anion propargyle-allényle(hybridés sp)</i>			
<i>Betaines nitriliums</i>		<i>Betaines diazoniums</i>	
$\text{—C}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{O}}$	Nitrile oxydes	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{O}}$	Nitrous oxydes
$\text{—C}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{N}}$	Nitrile imines	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{N}}$	Azides
$\text{—C}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{C}}$	Nitrile ylides	$\text{N}\equiv\overset{+}{\text{N}}\text{—}\overset{-}{\text{C}}$	Diazoalkanes

I.3.1. Les nitrones

Les nitrones ont joué un rôle très important dans la synthèse organique notamment dans les réactions de cycloaddition [3+2]. Elles sont découvertes en 1890 par Beckmann [23] et nommées par Pfeiffer en 1916 [24], le terme nitrone provient de la contraction entre nitrogène et cétone, elles sont des composés présentant une double liaison carbone-azote et une liaison de coordinance azote-oxygène. Elles possèdent un fort caractère dipolaire-1,3 et elles sont stabilisées par résonance [25]. Leur double liaison C=N est très polarisée et leur confère un caractère d'iminium (**Schéma 1.4**).

La réaction de cycloaddition [3+2] des nitrones sur des dipolarophiles (alcènes, allènes ou des alcynes) déficients en électrons constitue une méthode puissante pour la construction des isoxazolidines.

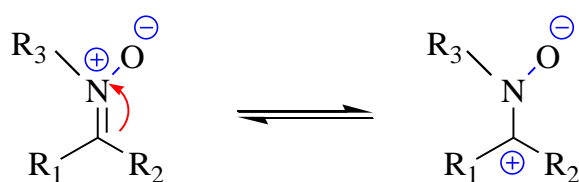


Schéma 1.4. Stabilisation des nitrones par résonance

Le cycloadduit isoxazolidinique contient jusqu'à trois nouveaux centres chiraux, la réduction de la liaison N-O qui permet de produire à la fois un groupement amino et une fonction hydroxyle permet la synthèse de nombreux produits d'intérêt potentiel [3], et comme avec les autres dipôles, l'état de transition permet souvent de prédire la préférence régio- et stéréochimique d'une nitrone donnée. Cette prévision est réalisée par une considération des

facteurs stériques et électroniques grâce à la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) proposée par Fukui [26].

I.4. Les dipolarophiles

Les dipolarophiles sont des molécules insaturées (contenant des liaisons π) et possèdent un dipôle-1,2. Ainsi, la réactivité et le caractère électronique de la réaction dépendent de la structure du dipôle utilisé [7].

Généralement, les dipolarophiles utilisés dans une cycloaddition [3+2] sont des fragments renfermant des liaisons différemment substituées, (alcène, alcyne, carbonyle, thiocarbonyle, nitrile, etc.) [5].

I.4.1. Les allènes

Pendant longtemps, les allènes ont été considérés comme des composés instables, ce qui a retardé le développement de la chimie des allènes. Cependant, ils ont reçu une attention considérable au cours de la dernière décennie, en raison de leur rôle privilégié dans la synthèse des composés hétérocycliques via les réactions de cycloaddition [3+2] [27].

L'allène (propadiène) est une molécule organique dotée d'un système de double liaison cumulénique (**Schéma 1.5**), a été préparé par Burton et Pechmannen 1887 [28]. Les allènes sont des 1,2-diènes dans lesquels l'atome de carbone central possède une double liaison avec chacun de ses deux carbones adjacents. Ils sont des composés qui ont deux orbitales π disposées perpendiculairement l'un à l'autre. Le carbone central de l'allène est hybride en sp (deux liaisons σ et deux liaisons π), par contre les deux carbones terminaux sont hybridés en sp^2 . L'angle de la liaison formé par les trois atomes de carbone est de 180° , fournissant une géométrie linéaire [29].

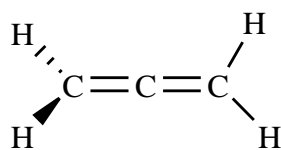


Schéma 1.5. Structure de l'allène

I.5. Mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2]

Le mécanisme des réactions de cycloaddition [3+2] fait l'objet d'un grand débat tant sur le plan expérimental que théorique. Pendant de nombreuses années, l'un des problèmes les plus discutés dans le domaine de la chimie organique est le caractère concerté ou en plusieurs étapes du mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2]. L'importance de ce problème est due au fait que dans une réaction de cycloaddition [3+2], lorsque la nature du mécanisme

change à partir du caractère concerté en caractère en deux étapes, la stéréospécificité est perdue et par conséquent, les stéréoisomères indésirables peuvent ainsi apparaître [26, 27]. En effet, la présence de groupements attracteurs ou donneurs d'électrons dans le dipôle ou le dipolarophile peut accélérer énormément le processus de cycloaddition, ce qui change la nature du mécanisme [30].

1.5.1. Mécanisme concerté

Huisgen en 1960 [7], a proposé le premier concept concernant le mécanisme des réactions de cycloaddition [3+2], où la formation des deux nouvelles liaisons se produit selon un processus concerté (**Schéma 1.6**), c'est-à-dire un mécanisme par une seule étape.

La théorie de Huisgen sur le mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2] a été soutenue par la théorie de Woodward-Hofmann sur les réactions péri-cycliques [31], ainsi que, par la théorie de Fukui qui a défini les orbitales moléculaires frontières [32]. Cette réaction peut se dérouler d'une manière concertée, avec formation partielle de deux nouvelles liaisons dans un seul état de transition.

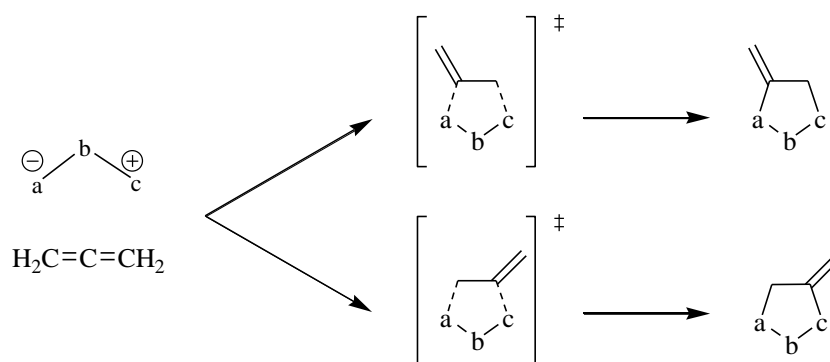


Schéma 1.6. Mécanisme concerté

1.5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

Au cours des dernières décennies, la croyance générale était que la plupart des réactions de cycloaddition [3+2] se déroulent selon un mécanisme concerté avec un degré différent de synchronicité. Si l'état d'avancement de la formation des deux nouvelles liaisons aux états de transition a la même valeur ou des valeurs proches, ceci est appelé un mécanisme concerté synchrone ; autrement, il est asynchrone (**Schéma 1.7**). Cette propriété peut être déterminée par les longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg [33]. Les structures de transition synchrones sont généralement liées aux réactifs symétriques et aux régioisomères non-favorables.



Mécanisme synchrone

Mécanisme asynchrone

Schéma 1.7. Mécanisme concerté synchrone et asynchrone

1.5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

En 1968, Firestone [34] a proposé un autre type de mécanisme pour la réaction de cycloaddition [3+2] qui est contrasté avec la théorie de Huisgen. Il suggère que la réaction passe par la formation d'un intermédiaire di-radicalaire entre les réactifs et les produits, cela indique que la réaction se déroule selon un processus en deux étapes [35], impliquant en premier lieu la création de l'intermédiaire résultant de la formation d'une seule simple liaison entre le dipôle et le dipolarophile. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Schéma 1.8).

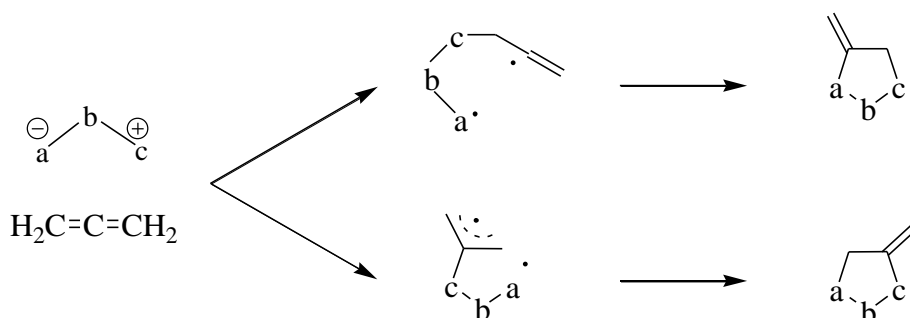


Schéma 1.8. Mécanisme radicalaire

1.5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

Il convient de souligner que, dans la littérature récente, quelques exemples de mécanismes zwitterioniques par étapes de la réaction de cycloaddition [3+2] impliquant des nitrones ont été décrits. Récemment, Jasiński a proposer que le mécanisme de la réaction de cycloaddition [3+2] entre Z-C-(3,4,5-triméthoxyphényl)-N-méthylnitronne et Z-2-EWG-1-bromo-1-nitroéthylènes (Schéma 1.9) passe par la formation d'un intermédiaire zwitterioniques, suivi d'un mécanisme zwitterionique par étapes [36].

Cette réaction se procède par l'attaque nucléophile du dipôle sur le dérivé éthylénique pour donner un intermédiaire zwitterionique. Cet intermédiaire se ferme en cycle à cinq chaînons.

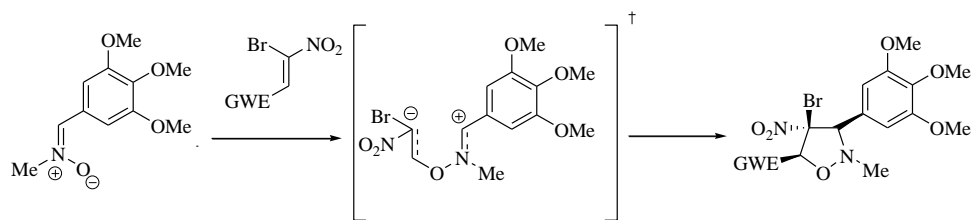


Schéma 1.9. Exemple d'un mécanisme zwitterionique en deux étapes

I.5.5. Mécanisme basé sur la MEDT

Des études MEDT ont été réalisées par Domingo et al [37], consacrés aux réactions de cycloaddition [3+2] ont permis d'établir une très bonne corrélation entre les structures électroniques des TAC et leurs réactivités dans les réactions 32CA. En effet, selon la structure électronique des TACs, on peut les classer en pseudodiradical comme l'ylure d'azométhine, pseudoradical comme l'imine d'azométhine et carbénoïde comme les ylures de nitrile, ou zwitterionique comme les nitrones.

La réaction de cycloaddition [3+2] entre ces TACs avec alcène simple a été classée en type pseudodiradical (*type pdr*), type pseudoradical (*type pmr*), type carbénoïde (*type cb*) et type zwitterionique (*type zw*) (Schéma 1.10) [38].

Ylures d'azométhine	Imine d'azométhine	Nitrone	Ylures de nitrile
Structure			
<i>pseudodiradical</i>	<i>pseudoradical</i>	<i>zwitterionique</i>	<i>carbénoïde</i>
Réactivité			
<i>type pdr</i>	<i>type pmr</i>	<i>type zw</i>	<i>type cb</i>

Schéma 1.10. Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de cycloaddition [3+2]

L'ordre de réactivité des TACs est le suivant: pseudodiradical > pseudoradical > carbénoïde > zwitterionique, de telle sorte que les réactions de cycloaddition [3+2] de type pdr se déroulent facilement à travers des états de transition précoces, même avec un caractère polaire très faible [38]. Les réactions de cycloaddition [3+2] de type zw nécessitent des réactifs appropriés comme des bons nucléophiles et électrophiles.

I.6. La théorie des OMF dans les réactions de cycloaddition

Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont les orbitales bordant la frontière imaginaire qui sépare les orbitales de plus haute énergie occupées par un doublet d'électrons (HO) et les orbitales vacantes vides d'électrons de plus basse énergie (BV).

L'état de transition de la réaction est contrôlée par les orbitales moléculaires frontières des substrats. La BV du dipôle peut interagir avec la HO du dipolarophile et le HO du dipôle peut interagir avec le BV du dipolarophile [18].

Selon les énergies relatives des orbitales moléculaires frontières, Sustman [39] a envisagé trois possibilités de réactions de cycloaddition (**Schéma 1.11**):

- Pour le type I: le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir la HO du dipôle et la BV du dipolarophile, la réaction est appelé « demande électronique normale ».
- Pour le type II: une similarité entre l'écart d'énergie relative au HO_{dipôle}/BV_{dipolarophile} et HO_{dipolarophile}/BV_{dipôle}, ce qui implique que les interactions HO/BV sont importantes.
- Pour le type III: il est déterminé par l'interaction entre la BV du dipôle et la HO du dipolarophile, la réaction est nommée « demande électronique inverse ».

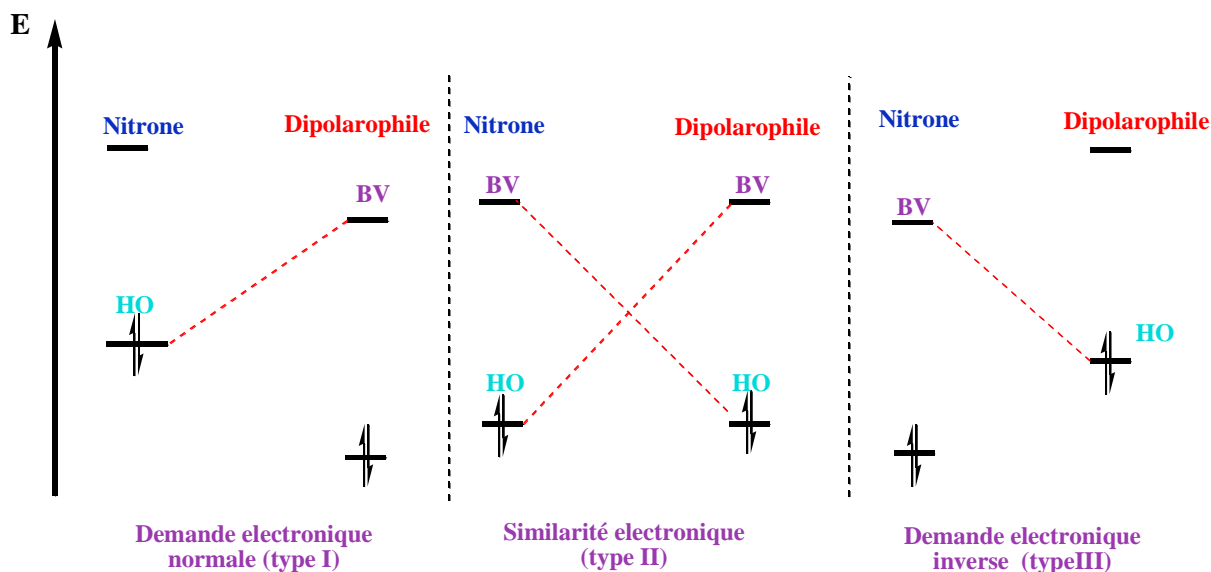


Schéma 1.11. Interaction des orbitales moléculaires frontières

I.7. Sélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2]

I.7.1. La régiosélectivité

Dans le cas où le dipolarophile présente une asymétrie, deux voies réactives distinctes du dipôle et du dipolarophile peuvent se produire, ce qui peut entraîner la formation d'un mélange d'isomères (*ortho* et *méta*) (**Schéma 1.12**). Les facteurs des effets stériques et électroniques influencent la régiosélectivité d'addition.

En générale l'interprétation satisfaisante de la régiosélectivité de la cycloaddition est basée sur le concept des orbitales frontières. L'orientation la plus favorisée est celle qui donne l'interaction de plus basse énergie entre les orbitales moléculaires frontières du dipôle et du dipôlarophile [40].

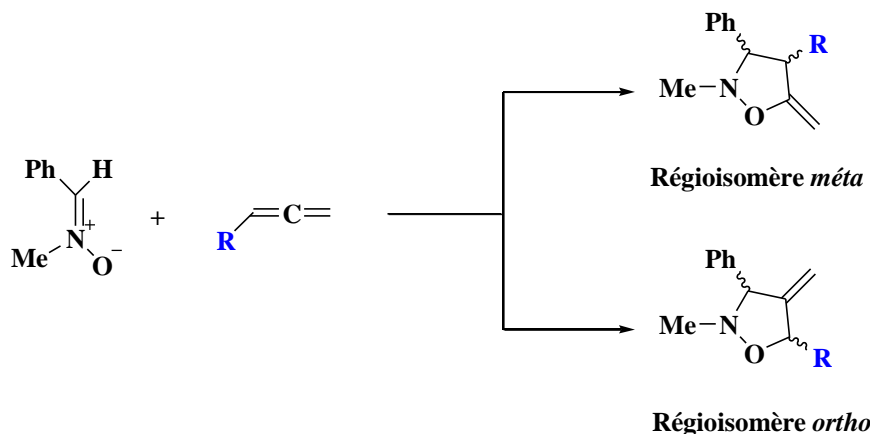


Schéma 1.12. Régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitroène et un allène

I.7.2. La stéréosélectivité

Le contrôle de la stéréochimie des réactions de cycloaddition [3+2] dépend du type de rapprochement du dipôle vers le dipolarophile dans l'espace. Ainsi, vu la structure planaire du dipôle et du dipolarophile, il y a deux mode de rapprochement stérique à savoir, l'approche endo et l'approche exo, conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, trans et cis. Dans plusieurs cas, l'approche endo est stabilisée par des interactions entre les orbitales secondaires p des atomes qui ne sont pas implantés en réaction, contribuant à la favorisation de la stéréosélectivité endo. Cependant, d'autres facteurs peuvent avoir aussi une influence majeure sur la stéréosélectivité endo/exo tels que les facteurs stériques qui peuvent souvent outrepasser, cet effet stabilisant aboutissant à la formation du produit issu de l'approche exo (**Schéma 1.13**). De plus, quelques études ont montré qu'il y a également des approches qui sont favorisées par la présence d'autres interactions favorables telles que la liaison hydrogène [41].

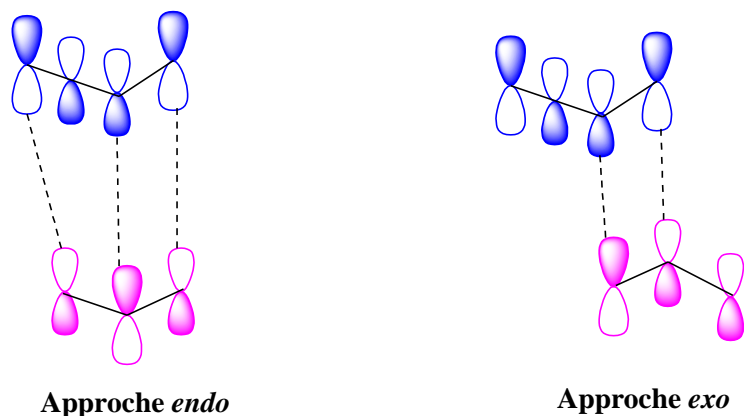


Schéma 1.13. Interactions des orbitales secondaires dans les réactions de cycloaddition [3+2]

I.8. Les isoxazolidines

I.8.1. Aspect chimique des isoxazolidines

Les isoxazolidines sont des hétérocycles à cinq membres contenant un atome d'azote et un atome d'oxygène adjacents (**Schéma 1.14**) [42,43]. L'intérêt principal du cycle isoxazolidine réside dans la diversité de composés accessibles à partir de ce motif. A cause de la réduction facile de la liaison N-O dans des conditions de réductions douces, les isoxazolidines ont été largement utilisés comme équivalents des 1,3-amino-alcools [44].

Ils sont également utilisés comme des précurseurs d'une grande variété de produits naturels et dérivés d'alcaloïdes [45], d'aminoacides et d'amino-sucres [43, 46].

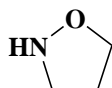


Schéma 1.14. Structure d'un isoxazolidine simple

Les isoxazolidines ont diverses applications dans la synthèse organique et la chimie médicinale. Ils ont été étudiés pour leurs activités biologiques.

I.8.2. Activité biologique des isoxazolidines

En raison de leurs diverses activités biologiques, les isoxazolidines ont des différentes applications dans la synthèse organique et la chimie médicinale, Certains dérivés des isoxazolidines ont montré des propriétés antioxydantes [47], antibactériennes [48], antifongiques [49] et antirétrovirales [50].

Ces diverses activités biologiques font des isoxazolidines des points de départ attrayants pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans l'industrie pharmaceutique. La synthèse des isoxazolidines par les réactions nitronne et allène offre une voie prometteuse pour la conception et la préparation de ces composés avec des applications médicales potentielles [51].

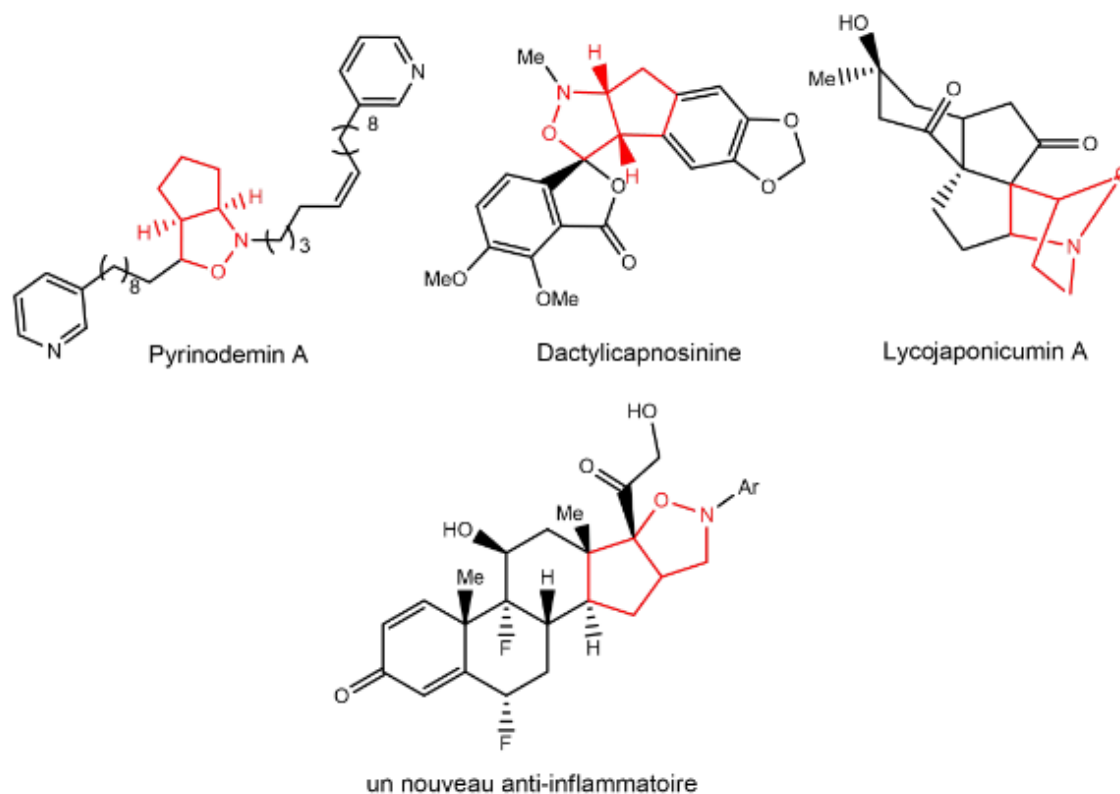


Schéma 1.15. Exemples de composés isoxazolidiniques biologiquement actifs

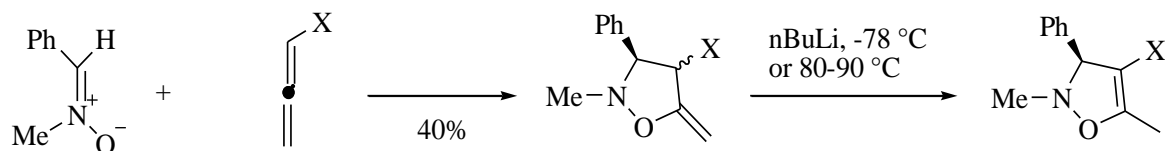
I.9. Réactions de cycloaddition entre les nitrones et les allènes

Comme les réactions de cycloaddition 32CA des nitrones avec des oléfines, la cycloaddition 32CA des nitrones avec des allènes a également lieu de manière régiosélective pour fournir des dérivés d'isoxazolidines substitués par méthylène.

La réaction de cycloaddition 32CA du C-phényl-N-méthylnitronne avec le méthyle buta-2,3-diénoate et cyanoallène conduit à des cycloadduits cis [52, 53], alors qu'avec l'allénysulfone, le cycloadduit obtenu est trans. Sous l'effet d'une base ou de la chaleur, les méthylèneisoxazolidines se réarrangent facilement en isoxazolines (**Schéma 1.16.a**) [54].

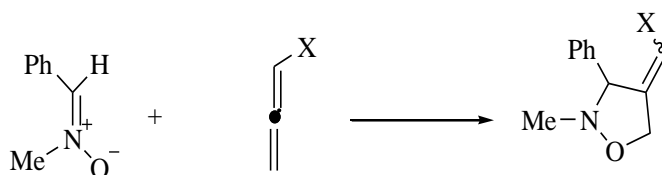
D'autre part, la cycloaddition du méthoxyallène et du monofluoroallène avec C-phényl-N-méthylnitronne conduit aux 4-méthylèneisoxazolidines sous forme d'un mélange d'isomères E et Z (**Schéma 1.16.b**) [55].

a)



X: CO ₂ Me	80% (cis)
X: CN	99% (cis)
X: SO ₂ Ph	98% (trans)

b)



X: OMe	90 °C	58% (E:Z = 48:52)
X: F	r.t.	95% (E:Z = 82:18)

Schéma 1.16. Réaction de cycloaddition 32CA entre C-phényl-N-méthylnitronium et des allènes monosubstitués

Dans les cas suivants, des cycloaddition 32CA du C-phényl-N-méthylnitronium avec des allènes substitués donnent initialement des isoxazolidines qui se réorganisent rapidement en pyrrolidinones [52, 53].

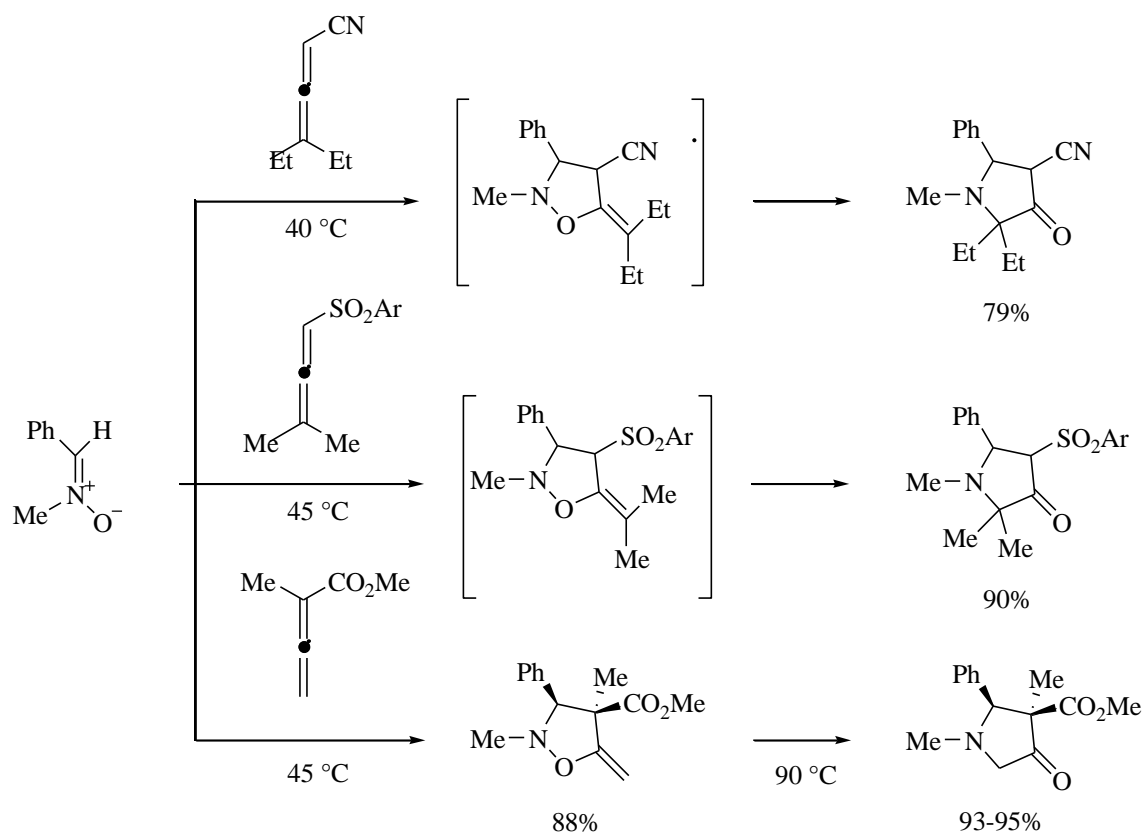


Figure 1.17. Réactions de cycloaddition 32CA entre C-phényl-N-méthylnitronium et des allènes substitués

I.10. Conclusion

Les réactions de cycloaddition [3+2] entre une nitronium et un allène est une voie synthétique polyvalente et puissante pour la formation d'isoxazolidines. Les isoxazolidines en tant qu'hétérocycles, suscitent un intérêt considérable dans le domaine de la chimie organique en raison de leurs applications diverses. Leur structure fusionnée, combinant un atome d'oxygène et un atome d'azote dans un cycle, confère des propriétés chimiques distinctives qui les rendent précieux dans la conception de composés biologiquement actifs et de produits pharmaceutiques. Leur flexibilité structurale offre une plateforme idéale pour une gamme étendue de transformations chimiques, permettant ainsi aux chercheurs de développer des stratégies innovantes de synthèse.

Références

- [1] Welsch, Matthew E., Scott A. Snyder, and Brent R. Stockwell. "Privileged scaffolds for library design and drug discovery." *Current opinion in chemical biology* 14.3 (2010): 347-361.
- [2] Couch, Gavin D., et al. "Synthesis of 2-aryl-6-methyl-5-nitroquinoline derivatives as potential prodrug systems for reductive activation." *Tetrahedron* 64.12 (2008): 2816-2823.
- [3] Fryatt, Tara, et al. "Novel quinolinequinone antitumor agents: structure-metabolism studies with NAD (P) H: quinone oxidoreductase (NQO1)." *Bioorganic & medicinal chemistry* 12.7 (2004): 1667-1687.
- [4] Lwowski, Walter. *Acyl azides and nitrenes*. Academic Press: Orlando, FL, 1984.
- [5] Torssell, Kurt. "Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis." (1988).
- [6] Wade, P. A., and B. M. Trost. "Comprehensive organic synthesis." *Pergamon, Oxford* 4 (1991): 1111.
- [7] Huisgen, Rolf. "Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions." *Angewandte Chemie International Edition in English* 2.11 (1963): 633-645.
- [8] Lashgari, Negar, and Ghodsi Mohammadi Ziarani. "Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1, 3-dipolar cycloaddition reactions." *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry* (2012).
- [9] Carey, Francis A., and Richard J. Sundberg. *Advanced organic chemistry: part b: reactions and synthesis*. Vol. 3. Boston, MA: Springer US, 2007.
- [10] Domingo, Luis R. "Theoretical Study of 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Inverse Electron Demand— A DFT Study of the Lewis Acid Catalyst and Solvent Effects in the Reaction of Nitrones with Vinyl Ethers." *European Journal of Organic Chemistry* 2000.12 (2000): 2265-2272.
- [11] Wijnen, Jan Willem. "Cycloadditions in aqueous media." (1997).
- [12] Kanemasa, Shuji, Naohisa Ueno, and Moto Shirahase. "Nitronone cycloaddition reactions to α , β -unsaturated carbonyl acceptors catalyzed by a pinhole Lewis acid catalyst. Dramatic rate acceleration and improvement of regioselectivity and diastereoselectivity." *Tetrahedron letters* 43.4 (2002): 657-660.

- [13] Laschat, Sabine. "Pericyclic reactions in biological systems—Does nature know about the diels—alder reaction?." *Angewandte Chemie International Edition in English* 35.3 (1996): 289-291.
- [14] Curtius, Theodor. "Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther." *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 16.2 (1883): 2230-2231.
- [15] Buchner, Eduard. "Einwirkung von Diazoessigäther auf die Aether ungesättigter Säuren." *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 21.2 (1888): 2637-2647.
- [16] Buchner, Ed, et al. "Ueber das Pyrazol. I. Allgemeines über Synthesen von Pyrazolderivaten mittelst Diazoessigester." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 273.2-3 (1893): 214-231.
- [17] Von Bechmann, August. *Ueber die richterliche Thätigkeit der Pontifices im altrömischen Zivilprozess*. Vol. 2. No. 2. Franz in Komm., 1890.
- [18] Padwa, Albert. "1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry." (1984).
- [19] Trost, Barry M., and Ian Fleming, eds. *Comprehensive organic synthesis: selectivity, strategy, and efficiency in modern organic chemistry*. Vol. 8. Elsevier, 1991.
- [20] Woodward, Robert Burns, and Roald Hoffmann. "The conservation of orbital symmetry." *Angewandte Chemie International Edition in English* 8.11 (1969): 781-853.
- [21] Houk, K. N. "Joyner. Sims, CR Watts, LJ Luskus." *J. Am. Chem. Soc* 95 (1973): 7301-7315.
- [22] Houk, K. N., et al. "Frontier molecular orbitals of 1, 3 dipoles and dipolarophiles." *Journal of the American Chemical Society* 95.22 (1973): 7287-7301.
- [23] Beckmann, Ernst. "Zur Isomerie der Aldoxime. V." *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* 23.1 (1890): 1680-1692.
- [24] Pfeiffer, Paul. "Lichtchemische synthese von indolderivaten." *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 411.1 (1916): 72-158.
- [25] Breuer, Eli. "Nitrones and nitronic acid derivatives: their structure and their roles in synthesis." *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*(1989): 139-244.
- [26] Fukui, Kenichi, et al. "Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules." *The Journal of Chemical Physics* 22.8 (1954): 1433-1442.
- [27] Ma, Shengming. "Some typical advances in the synthetic applications of allenes." *Chemical reviews* 105.7 (2005): 2829-2872.

- [28] Burton, B. S., and H. Pechmann. "Action of phosphoric chloride on ethyl acetonedicarboxylate." *Ber.* 1887, 20, 145 149 (1887): 3208-3212.
- [29] Brown, M. G. "Electronegativity Effects of Hybridized Carbon Atoms." *The Journal of Chemical Physics* 33.6 (1960): 1881-1882.
- [30] Sobhi, Chafia, et al. "The role of the trifluoromethyl group in reactivity and selectivity in polar cycloaddition reactions. A DFT study." *Tetrahedron* 68.40 (2012): 8457-8462.
- [31] Woodward, Robert Burns, and Roald Hoffmann. "The conservation of orbital symmetry." *Angewandte Chemie International Edition in English* 8.11 (1969): 781-853.
- [32] Harris, Frank E. "Expansion approach to scattering." *Physical Review Letters* 19.4 (1967): 173.
- [33] Wiberg, Kenneth B. "Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbinyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane." *Tetrahedron* 24.3 (1968): 1083-1096.
- [34] Firestone, Raymond A. "Applications of the Linnett electronic theory to organic chemistry. Part III. Linnett structures for 1, 3-dipoles and for the diradical intermediates in 1, 3-dipolar cycloadditions." *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical* (1970): 1570-1575.
- [35] a) Firestone, Raymond A. "Application of the Linnett electronic theory to organic chemistry. V. Orientation in 1, 3-dipolar cycloadditions according to the diradical mechanism. Partial formal charges in the Linnett structures of the diradical intermediate." *The Journal of Organic Chemistry* 37.13 (1972): 2181-2191. b) Firestone, Raymond A. "The diradical mechanism for 1, 3-dipolar cycloadditions and related thermal pericyclic reactions." *Tetrahedron* 33.23 (1977): 3009-3039.
- [36] Jasiński, Radomir. "Competition between one-step and two-step mechanism in polar [3+ 2] cycloadditions of (Z)-C-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl)-N-methyl-nitrone with (Z)-2-EWG-1-bromo-1-nitroethenes." *Computational and Theoretical Chemistry* 1125 (2018): 77-85.
- [37] Domingo, Luis R. "Molecular electron density theory: a modern view of reactivity in organic chemistry." *Molecules* 21.10 (2016): 1319.
- [38] a) Domingo, Luis R., and Saeed R. Emamian. "Understanding the mechanisms of [3+ 2] cycloaddition reactions. The pseudoradical versus the zwitterionic mechanism." *Tetrahedron* 70.6 (2014): 1267-1273; b) Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Saeedreza Emamian. "Understanding the domino reaction between 1-diazopropan-2-

- one and 1, 1-dinitroethylene. A molecular electron density theory study of the [3+ 2] cycloaddition reactions of diazoalkanes with electron-deficient ethylenes." *RSC advances* 7.25 (2017): 15586-15595.
- [39] Sustmann, R. E. I. N. E. R. "Orbital energy control of cycloaddition reactivity." *Physical Organic Chemistry*–2. Butterworth-Heinemann (1974): 569-593.
- [40] Rauk, Arvi. *Orbital interaction theory of organic chemistry*. John Wiley & Sons, 2004.
- [41] Sobhi, Chafia, et al. "A DFT study of the mechanism and selectivities of the [3+2] cycloaddition reaction between 3-(benzylideneamino) oxindole and trans- β -nitrostyrene." *Journal of Physical Organic Chemistry* 30.6 (2017): e3637.
- [42] Scriven, Eric, ed. *Azides and nitrenes: reactivity and utility*. Elsevier, 2012.
- [43] Confalone, Pat N., and Edward M. Huie. "The [3+2] nitrene–olefin cycloaddition reaction." *Organic reactions* 36 (2004): 1-173.
- [44] Parsons, Philip James. "Synthetic Applications of 1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products Edited by Albert Padwa and William H. Pearson. Wiley: New York, Chichester. 2002. Hardcover: 425.952pp.ISBN0-471-38726-6.Paperback: 99.95. 952 pp. ISBN 0-471-28061-5." (2004): 293-293.
- [45] Tufariello, Joseph J. "Alkaloids from nitrenes." *Accounts of Chemical Research* 12.11 (1979): 396-403.
- [46] Frederickson, Martyn. "Optically active isoxazolidines via asymmetric cycloaddition reactions of nitrenes with alkenes: applications in organic synthesis." *Tetrahedron* 53.2 (1997): 403-425.
- [47] Brahmi, Jihed, et al. "Unprecedented stereoselective synthesis of 3-methylisoxazolidine-5-aryl-1, 2, 4-oxadiazoles via 1, 3-dipolar cycloaddition and study of their in vitro antioxidant activity." *Synthetic Communications* 46.24 (2016): 2037-2044.
- [48] Ghannay, Siwar, et al. "Stereoselective synthesis of enantiopure N-substituted pyrrolidin-2, 5-dione derivatives by 1, 3-dipolar cycloaddition and assessment of their in vitro antioxidant and antibacterial activities." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 27.11 (2017): 2302-2307.
- [49] Kumar, Kodagahally R. Ravi, Honnaiah Mallesha, and Kanchugarakoppal S. Rangappa. "Synthesis of novel isoxazolidine derivatives and their antifungal and

- antibacterial properties." *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* 336.3 (2003): 159-164.
- [50] Loh, Belinda, et al. "Inhibition of HIV-1 Replication by Isoxazolidine and Isoxazole Sulfonamides." *Chemical Biology & Drug Design* 75.5 (2010): 461-474.
- [51] Xie, Jin, et al. "A visible-light-promoted aerobic C–H/C–N cleavage cascade to isoxazolidine skeletons." *Chemical Science* 4.3 (2013): 1281-1286.
- [52] Padwa, Albert, Yukihiro Tomioka, and M. K. Venkatramanan. "A study of the 5-exo methylene-isoxazolidine to 3-pyrrolidinone rearrangement." *Tetrahedron letters* 28.7 (1987): 755-758.
- [53] Padwa, Albert, et al. "Cycloaddition of nitrones with allenes. An example of steric control of regiochemistry." *The Journal of Organic Chemistry* 52.17 (1987): 3909-3917.
- [54] Padwa, Albert, et al. "Dipolar cycloaddition reaction of (phenylsulfonyl) propadiene with nitrones and alkylation studies of the cycloadducts." *Tetrahedron letters* 27.24 (1986): 2683-2686.
- [55] Padwa, Albert, et al. "Heterocyclic synthesis via the reaction of nitrones and hydroxylamines with substituted allenes." *The Journal of Organic Chemistry* 54.12 (1989): 2862-2869.

Chapitre II
Méthodes de la chimie
quantique

II.1. Introduction

Au fil des dernières décennies, la chimie computationnelle a connu une évolution significative et elle est devenue extrêmement appréciée en raison des améliorations majeures apportées au matériel et aux logiciels informatiques. Grâce à une puissance de calcul élevée et à l'utilisation d'installations de calcul en parallèle ou en grille, ainsi qu'à des algorithmes numériques plus performants et plus efficaces, la chimie computationnelle peut être utilisée de manière très efficace pour résoudre des problèmes chimiques et biologiques complexes.

Les différentes méthodes de chimie computationnelle comprennent les méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques, la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), la mécanique moléculaire et les méthodes de structure électronique. Ces méthodes sont utilisées en chimie computationnelle pour modéliser les propriétés atomiques et moléculaires, prédire les trajectoires de réaction et simuler les systèmes chimiques [1].

Dans ce chapitre, nous présentons les différentes méthodes de résolution de l'équation de Schrödinger, celles basées sur la théorie de Hartree-Fock (HF) ainsi que les techniques de corrélations (post-HF) qui permettent d'atteindre des solutions précises de l'équation et aussi celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui est parmi les principaux outils de la chimie computationnelle actuelle.

II.2. Les méthodes *ab-initio*

La mécanique quantique stipule qu'un système peut être complètement décrit par sa fonction d'onde multiparticulaire, solution de l'équation de Schrödinger [2]. L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant l'état d'un système moléculaire composé de N atomes et n électrons peut s'écrire comme suit :

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1)$$

Avec \hat{H} opérateur Hamiltonien, ψ fonction d'onde et E énergie du système.

Cette équation est un outil crucial pour la chimie quantique qui contrôle le comportement des électrons et des noyaux dans une molécule, elle relie la fonction d'onde ψ à l'énergie E pour un état stationnaire du système.

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{Na} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{Na-1} \sum_{b>a}^{Na} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{Na} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2)$$

Les deux premiers termes correspondent aux opérateurs des énergies cinétiques associées aux noyaux et aux électrons respectivement, le terme qui suit est associé à l'interaction entre noyaux, les deux derniers termes représentent les interactions électrons-noyaux et entre électrons.

II.2.1. L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer [3] est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, qui est dû à la masse plus faible des électrons que celle des noyaux (environ 1836 fois moindre de celle du proton).

Dans cette approximation, l'énergie cinétique des noyaux est nulle et l'énergie potentielle résultant de la répulsion entre les noyaux est une constante. Ainsi, l'Hamiltonien électronique peut se réduire à la forme suivante:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{Na-1} \sum_{b>a}^{Na} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{Na} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3)$$

La valeur propre E de l'équation (3) correspond à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique (T) des électrons, l'énergie d'interaction électrostatique (U_{Ne}) entre noyaux et électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire (U_{ee}) et (U_{NN}).

Malgré que cette approximation facilite un peu la résolution de l'équation de Schrödinger, cette dernière devienne impossible à résoudre pour les systèmes polyélectroniques. Donc des approximations supplémentaires sont devenues nécessaires (HF, post-HF,..) ou les méthodes basées sur la densité électronique (DFT) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

II.2.2. Approximation du champ moyen de Hartree

En 1927, Hartree a proposée la première approximation du champ moyen [4], qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons, ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique, qui exprime la répulsion entre l'électron i et les autres électrons $j \neq i$ par un potentiel mono électronique moyen de l'électron i de la forme $U(i)$. Par conséquent, en se basant sur le théorème des électrons indépendants, la fonction d'onde totale peut s'écrire comme un simple produit des fonctions d'onde mono-électroniques:

$$\psi = \psi_1(1)\psi_2(2)\cdots\psi_n(n) \quad (4)$$

II.2.3. Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde de Hartree (équation 4) ne vérifie ni le principe d'exclusion de Pauli, ni le principe d'indiscernabilité des électrons [5]. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [6] a proposé de réécrire le produit de Hartree sous la forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater [7].

$$\psi(1,2, \dots n) = \frac{1}{(n!)^{\frac{1}{2}}} \left| \phi_1(1)\overline{\phi}_1(2) \cdots \phi_{n/2} \left(\frac{n}{2} - 1\right) \overline{\phi}_{n/2} \left(\frac{n}{2}\right) \right| \quad (5)$$

Avec :

$$\phi_1(1) = \psi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\overline{\phi}_1(2) = \psi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

Où : ϕ est une orbitale moléculaire monoélectronique et α et β sont les fonctions de spin.

II.2.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les équations de Hartree-Fock sont trop complexes pour permettre une résolution directe par des techniques d'analyse numérique, il est nécessaire d'effectuer une transformation supplémentaire plus adaptée à un traitement numérique.

En 1951, Roothaan [8] a proposé une méthode de résolution des équations de Hartree-Fock, qui consiste à exprimer les orbitales moléculaires (OM) par des combinaisons linéaires des orbitales atomiques (CLOA). Ces fonctions de base sont en générale centrées sur le noyau des différents atomes de la molécule. Ainsi les orbitales peuvent s'écrire sous la forme:

$$\phi_i = \sum_{r=1}^N C_{ir} \varphi_{ir} \quad (8)$$

L'indice r réfère la fonction d'onde d'une orbitale atomique, et l'indice i réfère une orbitale moléculaire.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant:

$$\sum_{r=1}^N C_{ir} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots N \quad (9)$$

Avec:

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=i}^m \sum_{q=j}^m p_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \quad (10)$$

$$s_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \quad (11)$$

$$h_{rs}^c = \int \varphi_r^*(i) h^c \varphi_s(i) d\tau_i \quad (12)$$

Où : r, s, p et q symbolisent les OA. p_{pq} est l'élément de la matrice de densité. Les termes $\langle rs|pq\rangle$ et $\langle rq|ps\rangle$ représentent les intégrales biélectroniques coulombienne et d'échange respectivement. s_{rs} est une intégrale monoélectronique de recouvrement.

Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de h, J et K comme suit :

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (13)$$

II.2.5. Méthodes Post-HF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés du système moléculaire comme les propriétés thermodynamiques (enthalpie d'activation, énergie de Gibbs de réactions, ...etc.). Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-HF en tenant-compte de la corrélation électronique. La différence entre l'énergie HF et l'énergie exacte non relativiste du système est appelée énergie de corrélation.

Deux familles importantes de méthodes ont été développées, à savoir celles des interactions de configurations (IC) et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn).

II.2.5.1. Méthode d'interaction de configuration

Les méthodes d'interaction de configuration (IC) [9] utilisent une combinaison linéaire de la fonction d'onde HF de l'état fondamental avec un grand nombre des configurations excitées. Les méthodes d'interaction de configuration pratiques ne prennent en compte que les transitions des électrons des orbitales moléculaires occupées (HO) vers les orbitales moléculaires vides (BV).

$$\psi = \sum_k^A C_k \phi_k \quad (14)$$

Où les déterminants ϕ_k , $k = 1, 2, 3, \dots$, décrivent respectivement l'état fondamental et les états mono, bis et tri-excités, ..., etc. A présente le nombre de configurations prises en considération.

II.2.5.2. Méthode de perturbation de Møller-Plesset

La méthode de Møller-Plesset (MP) [10] est une méthode post Hartree-Fock. Elle prend en considération les effets de corrélation électronique au moyen de la théorie de la perturbation. Dans la théorie de perturbation de Møller-Plesset, l'hamiltonien total est séparé en deux: une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée V . L'opérateur hamiltonien du système est défini par:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V} \quad (15)$$

Avec : \hat{H}_0 l'hamiltonien d'ordre zéro monoélectronique et \hat{V} l'opérateur de perturbation.

Dans la théorie des perturbations de Møller-Plesset à l'ordre n (MPn), l'énergie du système est donnée par:

$$E^{MPn} = E^0 + E^1 + \dots + E^n \quad (16)$$

La perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation au deuxième ordre. Elle est connue sous le nom MP2 [11].

II.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) [12] a montré au cours des dernières années un potentiel considérable pour l'étude des systèmes moléculaires et des problèmes chimiques. L.H. Thomas (1927), E. Fermi (1927, 1928) et P.A. Dirac (1930) ont été les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité sur le modèle du gaz d'électrons non interagissant. Elle repose sur le postulat proposé par Thomas et Fermi, qui affirme que les propriétés électroniques peuvent être décrites en utilisant la densité électronique fonctionnelle en appliquant les relations appropriées localement à un système électronique homogène.

Le but de la DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent d'établir une relation entre la densité électronique et l'énergie. Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn [13], qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

- **1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn**

En 1964, Hohenberg et Kohn [13] ont montré que le potentiel externe, dont lequel se meuvent des particules en interaction, est déterminé par la densité électronique. De ce fait, l'énergie est une fonctionnelle de la densité.

$$E_{elec} = E[\rho(r)] \quad (17)$$

La Fonctionnelle est une entité mathématique de première importance dans la théorie de la DFT. Mathématiquement, on désigne par "fonctionnelle" une entité qui fait correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie. En d'autres termes, c'est une fonction de fonction. La notation d'une fonctionnelle est $F[f(r)]$, où r est une variable de la fonction f .

La fonctionnelle d'énergie de Hohenberg et Kohn s'écrit selon l'expression:

$$F_{HK} = T[\rho] + J[\rho] + E_{nuc}[\rho] \quad (18)$$

T est l'énergie cinétique des électrons, J est le terme coulombien et E_{nuc} est un terme de contribution comprenant la correction, l'échange et la corrélation électronique.

- **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn**

Selon le deuxième théorème Hohenberg et Kohn [13]. La fonctionnelle $E[\rho]$ qui donne l'énergie de l'état fondamentale d'un système n'atteint son minimum, sauf si la densité électronique correspondant à cet état fondamental. Ainsi, cette densité peut être déterminée à l'aide du principe variationnel:

$$E[\rho] \geq E_0[\rho_0] \quad (19)$$

- **Méthode de Kohn et Sham**

En 1965, Kohn et Sham ont élaboré une méthode pratique pour trouver l'énergie de l'état fondamentale E_0 à partir de la densité électronique de l'état fondamentale ρ_0 [14], car les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer cette énergie. Kohn et Sham considèrent un système fictif d'électrons non interagissant, dans lequel le potentiel effectif est choisi pour que ce système ait la même densité que le système réel. L'énergie du système s'écrit comme la somme de quatre termes, dont trois sont calculables de manière exacte : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie potentielle d'attraction électrons-noyaux et une partie de l'énergie de répulsion électron-électron. Le dernier terme rassemble les corrections au modèle ainsi que l'ensemble des termes qu'on ne peut pas calculer sans approximation ; il est appelé 'énergie d'échange-corrélation' et on le note E_{xc} . Le problème

centrale de la DFT vient du fait qu'aucune expression analytique exacte n'est connue pour Exc. Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approchées. Différentes approches ont été proposées pour tenir compte de l'énergie d'échange-corrélation [15].

II.3.1. L'approximation de la densité locale (LDA)

Pratiquement toutes les approches actuellement utilisées sont basées sur l'approximation de la densité locale (LDA) [16, 17]. Dans cette approximation, la densité est considérée comme étant localement homogène (gaz uniforme d'électrons en interaction où ρ est constante) ; par suite l'énergie d'échange et de corrélation dépend uniquement de la densité électronique qui varie extrêmement lentement avec la position, on peut exprimer l'énergie d'échange-corrélation de la façon suivante:

$$E_{XC}^{LDA}(\rho(r)) = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho(r)) dr \quad (20)$$

La fonction $\varepsilon_{XC}(\rho(r))$ représente l'énergie d'échange-corrélation.

La partie échange a été définie par la relation de Bloch et Dirac:

$$\varepsilon_x(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(r)}{\pi}} \quad (21)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho(r))$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair [18]. Il existe plusieurs expressions qui ont été proposées dans la littérature [19].

II.3.2. L'approximation de la densité de spin locale (LSDA)

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA [20] donne des résultats meilleurs que l'approximation LDA. Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés.

L'expression de la densité électronique est comme suit:

$$\rho(r) = \rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r) \quad (22)$$

Par conséquent :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r)) dr \quad (23)$$

Où : ρ_α , ρ_β représentent les densités électroniques des électrons de spin(α) et spin(β) respectivement.

II.3.3. L'approximation du gradient généralisé (GGA)

La densité électronique d'un système est non seulement non uniforme, mais peut varier très rapidement dans l'espace (lors du passage d'une couche électronique à une autre dans un atome, ou d'un atome à un autre dans une couche atomique). Par conséquent, la première amélioration de la méthode LDA consiste à exprimer la fonctionnelle d'échange-corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient, afin de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique.

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dr \quad (24)$$

On peut améliorer les fonctionnelles GGA ont *meta-GGA* (mGGA) [21] prennent en compte la densité d'énergie cinétique τ_σ des orbitales Kohn-Sham le Laplacien de la densité électronique.

$$\tau_\sigma(r) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla\psi_i(r)|^2 \quad (25)$$

Le terme d'échange peut s'écrire :

$$E_x^{mGGA}[\rho] = \frac{-3}{4} \left(\frac{3}{4}\right)^{\frac{1}{3}} \int f(\rho, \nabla\rho, \tau) 4\rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad (26)$$

Les fonctionnelles de corrélation sont de forme plus compliquée. De nombreuses fonctionnelles ont été mises au point, parmi lesquelles celle de Lee, Yang et Parr (LYP) [22], de Perdew et Wang [23] (PW91) et celle de Perdew, Burke et Ernzenhorf (PBE) [24].

Les fonctionnelles d'échange-corrélation GGA représente une amélioration très importante des LDA, la principale raison étant la modification de la partie échange.

II.3.4. La fonctionnelle hybride B3LYP

Les fonctionnelles hybrides les plus utilisée sont celle dites B3LYP (Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr). La B3LYP est une fonctionnelle a trois paramètre combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Beck et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale et du gradient de Lee, Yang et Parr. Elle peut s'écrire de la manière suivante:

$$E_{XC}^{B3LYP} = a_0 E_X^{LDA} + (1 - a_0) E_X^{HF} + a_1 \Delta E_X^{Becke} + (1 - a_2) E_c^{LDA} + a_2 E_c^{LYP} \quad (27)$$

Avec : $a_0 = 0,80$, $a_1 = 0,72$, $a_2 = 0,81$ [25]

Les paramètres a_0 , a_1 et a_2 sont des quantités semi-empiriques déterminées par un lissage des chaleurs de formation d'un ensemble standard de molécules.

II.3.5. Les fonctions de base

La méthode Hartree-Fock fait appel à l'utilisation d'orbitales moléculaires (OM), développées sur une base d'orbitales atomiques selon l'approximation de LCAO. L'ensemble des fonctions de base (basis set) est le nombre et la configuration des fonctions d'orbitales atomiques.

Le choix de la base de fonctions joue un rôle important dans les calculs théoriques de chimie quantique, car il peut influencer sur le temps de calculs et la précision des résultats obtenus. Il existe deux types de fonctions de base principalement utilisées dans le calcul de structures électroniques sont : les orbitales de type Slater (STO [26]) et celles de type Gaussiennes (GTO) [27].

Les orbitales de type Slater sont représentées par la forme générale:

$$\psi_{nlm} = Nr^{n-1} \exp(-\xi r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (28)$$

Où N est le facteur de normalisation, n , l et m sont les nombres quantiques, ζ est l'exposant orbitalaire, r est la distance de l'électron au noyau atomique et $Y_{lm}(\theta, \phi)$ est une fonction harmonique sphérique.

Dans les systèmes polyatomiques, le calcul des intégrales de type STO est très difficile. Elles sont cependant d'une grande précision pour les systèmes atomiques et diatomiques car elles permettent de reproduire correctement les vraies orbitales.

Les orbitales de type Gaussiennes sont proposées par Boys [27], leur expression est:

$$g_{(\alpha,r]} = CX^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (29)$$

α est une constante déterminant la taille de la GTO.

Les premières fonctions de base qui furent utilisées sont les STO, puis, elles sont remplacées par les GTO pour faciliter le traitement numérique. Ces dernières présentent en effet un intérêt majeur par rapport à la fonction de Slater puisque le produit de deux fonctions gaussiennes centrées en deux points distincts A et B est encore une gaussienne centrée sur un point C situé entre A et B. Ceci permet de simplifier le calcul des intégrales bi électroniques multi-centrées.

La dépendance en r^2 du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points. Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau, la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise (**Figure 2.1**).

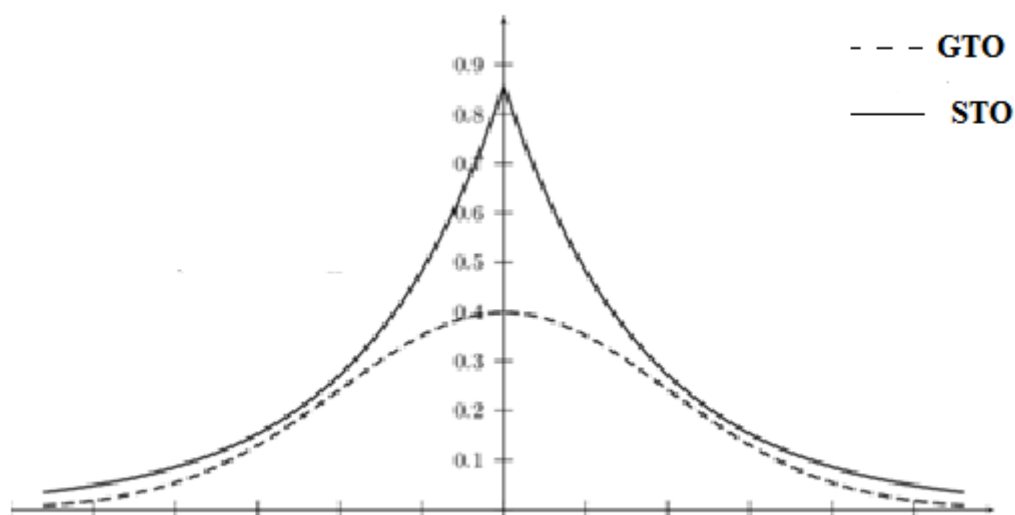


Figure 2.1. Comparaison entre les bases de type STO et GTO

Donc, elle est remplacée par une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes. Pour comprendre la stratégie d'amélioration des bases, on découpe l'espace en trois zones (**Figure 2.2**) [28].

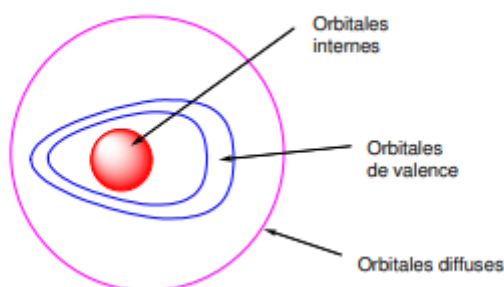


Figure 2.2. Les zones à traiter dans la conception d'une base

a. Les orbitales internes

Les électrons sont proches au noyau ; le potentiel nucléaire est de symétrie sphérique, et les orbitales atomiques sont bien adaptées, mais l'énergie étant très sensible à la position de

l'électron au voisinage du noyau, il sera préférable de prendre un nombre élevé de gaussiennes[28].

b. La zone de valence

C'est la région sensible de la molécule, où la densité électronique est délocalisée entre plusieurs atomes, loin de la symétrie sphérique. On utilisera pour la décrire au mieux:

- La décomposition de la couche de valence, ou multiple zeta de valence (split valence)
Par exemple, pour le carbone une base DZ utilisera deux orbitales s de valence 2s (intérieur) et 2s'(extérieur) et six orbitales p ; 2px, 2py, 2pz (intérieurs) et 2p'x, 2p'y, 2p'z (extérieurs). Ainsi, chaque orbitale atomique peut être représentée par deux fonctions de base (valence double zêta DZ) ou plus (valence triple zêta TZ, ...).
- Les bases polarisées (correlation consistant polarized basis) sont largement utilisées. Elles étaient optimisées par Dunning et ses collaborateurs [29, 30]. Ces bases sont désignées par ccpVDZ (corrélation consistant polarized Valence Double Zéta), cc-pVTZ, etc. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs telles que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires, . . . etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p, d pour l'hydrogène, d, f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, etc.

c. Les orbitales de diffuse

Au-delà de la couche de valence, loin des noyaux, on peut ajouter des orbitales diffuses. Ces OA ne sont pas indispensables dans les systèmes usuels, mais le deviennent quand on s'intéresse à des interactions à longue distance, de type de Van der Waals et sera mentionné par signe «+». L'ajout de ces orbitales diffuses est par exemple indispensable pour décrire correctement des anions [28].

d. Nomenclature de bases usuelles

La base minimale STO-3G est parmi les bases les plus utilisé, elle est symbolisé par: n-n'n" . . . (++)(**).

- n désigne le nombre de gaussienne de la couche interne.
- n'n" . . . indiquent le nombre de gaussiennes utilisées dans chaque couche de valence.
- ++ désigne l'ensembles de diffuses.

- ** désigne des fonctions d sur les atomes de la 2^{ème} période, et des fonctions p sur l'hydrogène.

- Une notation équivalente est (d,p).

Par exemple, la base très utilisée 6-31G** désigne une base DZ ; comporte pour le carbone six gaussiennes et pour l'orbitale 1s, un double ensemble de valence 2s2p décrit par 3 gaussiennes, et 2s'2p' décrit par une gaussienne, avec des orbitales de polarisation d sur le carbone et p sur les hydrogènes.

II.4. L'effet de solvant

La description du solvant est essentielle pour reproduire correctement de nombreuses propriétés physiques ou chimiques à l'aide des méthodes de chimie quantique. Dans les méthodes précédentes, l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires sont déterminées en phase gazeuse. Par contre, en réalité les molécules sont rarement isolées mais elles sont en interaction avec des molécules de solvant ou autres avec lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie.

L'effet de solvant est significatif, en particulier dans la formation de liaisons hydrogènes et les interactions hydrophiles ou hydrophobes, ce qui peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu.

La solvataion peut modifier de façon considérable la topologie de la surface d'énergie potentielle. Il est donc nécessaire d'inclure ces effets de manière précise dans les calculs quantiques. Il existe deux méthodes pour représenter les interactions soluté/solvant [31] en modélisation:

➤ **Méthode explicite**

Le modèle explicite ou aussi nommé « super moléculaire » [32] est la première approche à laquelle on pourrait penser afin de quantifier les effets de solvant, elle consiste à introduire autour du système chimique à étudier un nombre défini de molécules explicites individuelles de solvant pour imiter la solvataion (représentation atomistique) et offre une image plus proche de la réalité chimique (**Figure 2.3**). Cependant au niveau DFT la description explicite d'un solvant est extrêmement coûteuse du fait du grand nombre de molécules de solvant nécessaires, et du nombre de configurations possibles.

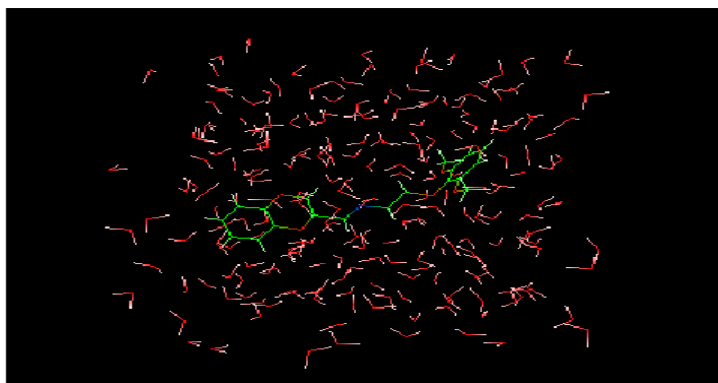


Figure 2.3. Représentation explicite du solvant

➤ **Méthode implicite**

Le modèle implicite [33] ignore la nature moléculaire du solvant et représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique (**Figure 2.4**). L'idée est de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille et de géométrie définies selon le modèle, le solvant est traité comme un continuum diélectrique.

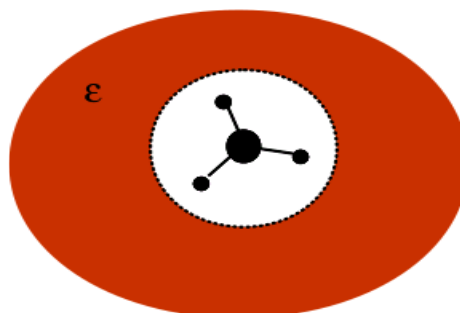


Figure 2.4. Représentation implicite du solvant

Notre étude se focalisera sur le modèle PCM [34]. Cette méthode propose de modéliser les interactions électrostatiques du solvant. Le champ électrique produit par le soluté, interagit avec les interactions électrostatiques du milieu, produisant une polarisation qui se reflète sur la densité électronique du système à étudier.

Au cours des dernières années, la méthode PCM a été largement utilisée, particulièrement lorsqu'il s'agit de décrire les caractéristiques de la solvation. Elle offre une grande précision, adaptabilité, fiabilité et une faible charge de calcul pour décrire les effets du solvant. Son inconvénient majeur est qu'il ne peut pas fournir des structures de solvation détaillées et par conséquent, il ne peut pas décrire correctement les interactions spécifiques soluté-solvant.

II.5. Les interactions non-covalentes

Les interactions non covalentes se manifestent dans divers systèmes moléculaires, qu'ils soient réactifs, complexes moléculaires, états de transition, produits ou intermédiaires. Les molécules dans les liquides et les matériaux solides peuvent également être confrontées à ce type d'interactions. Ces interactions non covalentes sont responsables de la stabilité conformationnelle et donc joue un rôle important dans la géométrie des molécules.

De nombreux types d'interactions non covalentes ont été mis en évidence entre les molécules à savoir, les liaisons hydrogène, halogène, cation- π et électrostatique [35].

II.5.1. La liaison hydrogène

La liaison hydrogène ou pont hydrogène est une force intermoléculaire entre un atome d'hydrogène et un atome électronégatif (il s'agit généralement d'atomes d'oxygène, de fluor et d'azote). Une liaison hydrogène présente une intensité intermédiaire entre celle d'une liaison covalente et celle des forces de van der Waals.

Dans cette interaction, l'électron de l'atome d'hydrogène est partagé entre les molécules liées, donc cette liaison hydrogène est quasi-covalente [36, 37]. Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur et d'un accepteur d'électron. L'accepteur possédant une case vide est généralement c'est un composé a un hydrogène labile (acide), c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome comme dans les amines, les alcools, etc. Le donneur est constitué d'un hétéroatome (azote, oxygène ou fluor) porteur d'un doublet non liant. Les liaisons hydrogènes sont montrées dans la **Figure 2.5** [38, 39].

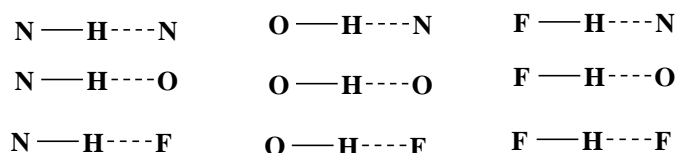


Figure 2.5. Types de liaisons hydrogène habituelles

II.5.2. La liaison halogène

La liaison halogène (X...B) est une interaction faible, non covalente et attractive entre un atome d'halogène présentant une région électrophile et une base de Lewis (polarisée δ^-) (**Figure 2.6**). La molécule halogénée est définie comme donneur de liaison halogène, c'est-à-dire un acide de Lewis (polarisé δ^+). Par ailleurs, les halogènes sont aussi connus pour former des liaisons covalentes avec les autres atomes comme le carbone, l'azote, l'oxygène, etc. [40].

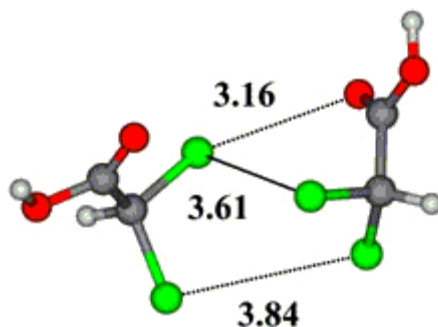


Figure 2.6. Liaison halogène

II.5.3. Interactions électrostatiques

II.5.3.1. Interaction de type van der Waals

Il existe plusieurs types d'interactions électrostatiques impliquant des ions et des dipôles. Parmi elles, l'interaction de type van der Waals est une interaction électrostatique de faible intensité entre atomes, molécules, ou entre une molécule et un cristal. Cette interaction en considérant les forces électriques qui sont présente entre tous les couples de charges électriques qui forment ces atomes et ces molécules. On englobe sous le nom de forces de van der Waals trois types d'interactions moléculaires :

- forces entre deux dipôles permanents: forces de Keesom ;
- forces entre un dipôle permanent et un dipôle induit: forces de Debye ;
- forces entre deux dipôles induits: forces de dispersion de London [41, 42].

a. Interaction de Keesom (Interactions dipôle permanent – permanent)

La première contribution aux forces de van der Waals est due aux interactions électrostatiques entre les charges, les dipôles permanents. Il est appelé interactions de Keesom (nommé d'après Willem Hendrik Keesom). Ces forces proviennent de l'attraction entre dipôles permanents (molécules dipolaires) et fortement dépendante de l'orientation des deux dipôles. Ils sont constitués des interactions attractives entre les dipôles qui sont ensemble moyennés sur différentes orientations de rotation des dipôles. Il est supposé que les molécules sont constamment en rotation et ne jamais obtenir verrouillé en place [41, 42].

b. Force de Debye (Interactions dipôles permanent – induit)

La deuxième contribution est également connue sous le nom de polarisation ou la force de Debye, découlant des interactions entre les dipôles permanents en rotation et de la polarisabilité des atomes et des molécules (dipôles induits). Ces dipôles induits se produisent lorsqu'une molécule avec un dipôle permanent repousse les électrons d'une autre molécule.

Une molécule à dipôle permanent peut induire un dipôle dans une molécule voisine similaire et provoquer l'attraction mutuelle [41, 42].

c. Les forces de dispersion de London (interaction dipôles induite – induite)

La troisième et la contribution dominante est la dispersion ou la force de London (fluctuant dipôle induit-induit), qui se pose en raison que les moments dipolaires instantanées de tous les atomes et les molécules sont non nuls. Cette polarisation peut être induite soit par une molécule polaire, soit par la répulsion de nuages d'électrons chargés négativement dans des molécules non polaires. Ainsi, les interactions de London sont causées par des fluctuations aléatoires de la densité électronique dans un nuage d'électrons. Un atome avec un grand nombre d'électrons a une plus grande force londonienne associée qu'un atome avec moins d'électrons [41, 42].

II.5.3.2. Interaction cation- π

L'interaction cation- π est une interaction moléculaire non-covalente entre la face d'un système π riche en électrons (par exemple le benzène et l'éthylène) et un cation adjacent (par exemple Li^+ ou Na^+) (**Figure 2.7**). Cette interaction est un exemple de liaison non-covalente entre un monopôle (cation) et un quadripôle (système π). Les énergies de liaison sont significatives, les valeurs de la phase de solution sont du même ordre de grandeur que les liaisons hydrogène.

De manière similaire aux autres liaisons non covalentes, les interactions cation- π jouent un rôle important dans la nature, en particulier dans la structure des protéines, la reconnaissance moléculaire et la catalyse enzymatique. Cet effet a également été observé dans des systèmes synthétiques [43, 44]. Les interactions cation- π les plus étudiées impliquent une liaison entre un système π aromatique et un cation alcalin. La géométrie d'interaction optimale place le cation en contact de type van der Waals avec le noyau aromatique, centré sur le sommet de la face π le long de l'axe d'ordre 6 [45]. Des études ont montré que l'interaction électrostatique domine les interactions dans les systèmes simples, et les énergies de liaison relative sont bien corrélées avec l'énergie potentielle électrostatique [46].

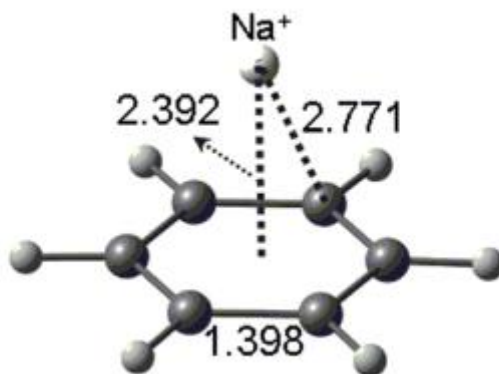


Figure 2.7. Interaction de type cation- π entre le benzène et l'ion sodium

II.6. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons présenté les différentes méthodes de calculs et les approximations théoriques sur lesquelles se basent ces méthodes. Les méthodes quantiques, qui ont été exposées fournissent aux chimistes théoriciens des concepts, des outils de calcul et de prédiction quantitative essentiels pour comprendre et inventer de nouvelles molécules et réactions chimiques. Ces méthodes permettent à la fois d'interpréter les résultats expérimentaux et de prévoir les propriétés pour lesquelles aucune expérience n'a encore pu fournir d'informations. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est imposée comme une méthode de choix en chimie quantique grâce à sa capacité à traiter des systèmes de tailles très variées de quelques atomes à plusieurs centaines avec une bonne précision, à un coût raisonnable en temps de calcul.

Références

- [1] Ramachandran, K. I., Gopakumar Deepa, and Krishnan Namboori. *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [2] Schrödinger, Erwin. "An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules." *Annalen der Physik* 79.4 (1926): 361-376.
- [3] Born, Max, and Oppenheimer, J. Robert. "An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules." *Annalen der Physik* 84.4 (1927): 457-484.
- [4] Hartree, Douglas R. "The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods." *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*. Vol. 24. No. 1. Cambridge university press, 1928.
- [5] Pauli, Wolfgang. "The connection between spin and statistics." *Physical Review* 58.8 (1940): 716.
- [6] Fock, V. "Approximation method for the solution of the quantum mechanical multibody problems." *Z Angew Phys* 61 (1930): 126-148.
- [7] Slater, John Clarke. "Quantum theory of atomic structure." (1960).
- [8] Roothaan, Clemens Carel Johannes. "New developments in molecular orbital theory." *Reviews of modern physics* 23.2 (1951): 69.
- [9] Shavitt, Isaiah. "The method of configuration interaction." *Methods of electronic structure theory*. Boston, MA: Springer US, (1977):189-275.
- [10] Møller, Chr, and Milton S. Plesset. "Note on an approximation treatment for many-electron systems." *Physical review* 46.7 (1934): 618.
- [11] Rivail, J. L. *Eléments de chimie quantique*. InterEditions, Paris, 1994.
- [12] Parr, Robert G., and Weitao Yang. "Density-functional theory of the electronic structure of molecules." *Annual review of physical chemistry* 46.1 (1995): 701-728.
- [13] Hohenberg, P., & Kohn, W. "Inhomogeneous Electron Gas." *Physical review*. 136.3B (1964): B846.
- [14] Kohn, Walter, and Lu Jeu Sham. "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." *Physical review* 140.4A (1965): A1133.
- [15] Burke, K. J. P. P., et al. "Electronic density functional theory: recent progress and new directions." (1998): 81-111.
- [16] Thijssen, Jos. *Computational physics*. Cambridge university press, 2007.

- [17] Mahan, Gerald D., and Kumble R. Subbaswamy. *Local density theory of polarizability*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [18] Vosko, S. H., L. Wilk, and M. Nusair. "Structural and electronic properties of BixO₃ (X= Mn, Fe, Cr)." *J Phys* 58 (1980): 1200-1211.
- [19] a) Perdew, John P., and Alex Zunger. "Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems." *Physical review B* 23.10 (1981): 5048. b) Perdew, John P., and Yue Wang. "Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy." *Physical review B* 45.23 (1992): 13244.
- [20] Oliver, G. L., and J. P. Perdew. "Spin-density gradient expansion for the kinetic energy." *Physical Review A* 20.2 (1979): 397.
- [21] Koch, W., & Holthausen, M. C. *A. Chemist's Guide to Density Functional Theory*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2001.
- [22] Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B* 37.2 (1988): 785.
- [23] Perdew, John P., and Yue Wang. "Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy." *Physical review B* 45.23 (1992): 13244.
- [24] Perdew, John P., Kieron Burke, and Matthias Ernzerhof. "Generalized gradient approximation made simple." *Physical review letters* 77.18 (1996): 3865.
- [25] a) Becke, Axel D. "Density-functional thermochemistry. I. The effect of the exchange-only gradient correction." *The Journal of chemical physics* 96.3 (1992): 2155-2160. b) Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., & Frisch, M. J. "Aniline-1,4-benzoquinone as a model system for the characterization of products from aniline oligomerization in low acidic media." *J. Phys. Chem* 98 (1994): 11623–11627
- [26] Slater, J. C. "Quantum Theory of Molecules and Solids." *J. Chem. Phys* 36 (1930): 57
- [27] Boys, S. F. "Electronic Wave Functions. I. A General Method of Description of Wave Functions." *Proc. Roy. Soc*, vol. 200(A), 1950
- [28] Chaquin, P. *Manuel de chimie théorique : Application à la structure et à la réactivité en chimie moléculaire*. Ellipses, 2000.
- [29] Dunning Jr, Thom H. "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen." *The Journal of chemical physics* 90.2 (1989): 1007-1023.

- [30] Woon, David E., and Thom H. Dunning Jr. "Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon." *The Journal of chemical physics* 98.2 (1993): 1358-1371.
- [31] Lewars, Errol G. "Computational chemistry." *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics* 318 (2011).
- [32] Li, Yan, and Bernd Hartke. "Assessing solvation effects on chemical reactions with globally optimized solvent clusters." *ChemPhysChem* 14.12 (2013): 2678-2686.
- [33] Cramer, Christopher J., and Donald G. Truhlar. "Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra, and dynamics." *Chemical Reviews* 99 (1999): 2161-2200.
- [34] Tomasi, Jacopo, Benedetta Mennucci, and Roberto Cammi. "Quantum mechanical continuum solvation models." *Chemical reviews* 105.8 (2005): 2999-3094.
- [35] Granger, Pierre. *Panorama des liaisons chimiques*. Masson, 1997.
- [36] Arunan, Elangannan, et al. "Defining the hydrogen bond: An account (IUPAC Technical Report)." *Pure and Applied Chemistry* 83.8 (2011): 1619-1636.
- [37] Arunan, Elangannan, et al. "Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011)." *Pure and applied chemistry* 83.8 (2011): 1637-1641.
- [38] Buckingham, A. D., and P. W. Fowler. "A model for the geometries of van der Waals complexes." *Canadian Journal of Chemistry* 63.7 (1985): 2018-2025.
- [39] Buckingham, A. D., P. W. Fowler, and A. J. Stone. "Electrostatic predictions of shapes and properties of van der Waals molecules." *International Reviews in Physical Chemistry* 5.2-3 (1986): 107-114.
- [40] Metrangolo, Pierangelo, and Giuseppe Resnati. "Halogen bonding: a paradigm in supramolecular chemistry." *Chemistry—a European journal* 7.12 (2001): 2511-2519.
- [41] Israelachvili, Jacob N. *Intermolecular and surface forces*. Academic press, 2011.
- [42] Gerschel, Alain. *Liaisons intermoléculaires: les forces en jeu dans la matière condensée*. EDP SCIENCES, 1995.
- [43] Anslyn, Eric V., and Dennis A. Dougherty. *Modern physical organic chemistry*. University science books, 2006.
- [44] Jennifer, C., and Dennis A. Dougherty. "The Cation- π Interaction." *Chem. Rev* 97 (1997): 1303-1324.
- [45] Tsuzuki, Seiji, et al. "The origin of the cation/ π interaction: the significant importance of the induction in Li⁺ and Na⁺ complexes." *The Journal of Physical Chemistry A* 105.4 (2001): 769-773.

- [46] Mecozzi, Sandro, Anthony P. West, and Dennis A. Dougherty. "Cation- π interactions in simple aromatics: electrostatics provide a predictive tool." *Journal of the American Chemical Society* 118.9 (1996): 2307-2308.

Chapitre III
Théories de la réactivité
chimique

III.1. Introduction

Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par des paramètres que les chimistes utilisent pour prédire la réactivité chimique. Il s'agit de trouver une corrélation entre distribution électronique et réactivité. C'est le développement de la théorie de Hückel [1-4] qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité.

Différentes théories ont été découvertes pour étudier les phénomènes chimiques, en particulier, la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [5]. Au cœur de ces modèles se trouve l'énergie d'interaction entre deux partenaires chimiques qui s'approchent l'un de l'autre et se perturbent mutuellement. Ces modèles ont conduit à la définition de divers indices de réactivité, qui vont être présentés dans ce chapitre, et qui peuvent être évalués à partir des méthodes de chimie quantique.

III.2. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition (TST) a été développée par Eyring en 1935 [6, 7], afin d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle affirme que les réactifs (état initial) doivent passer par un état de transition en forme de complexe actif avant de former les produits (état final), et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe actif. L'avantage de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.

La constante de vitesse k est donnée par l'équation suivante:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (1)$$

Avec :

k_B : la constante de Boltzmann,

h : la constante de Planck,

T : la température absolue,

R : la constante des gaz parfaits,

ΔS^\ddagger : l'entropie d'activation,

ΔH^\ddagger : l'enthalpie d'activation,

ΔG^\ddagger : l'enthalpie libre d'activation.

La barrière d'activation est calculée par la relation suivante:

$$E_a = E_{ET} - E_{R\acute{e}actifs} \quad (2)$$

La surface d'énergie potentielle est souvent représentée par l'illustration, donnée dans la **Figure 3.1**. Ces surfaces précisent les chemins dans lesquels l'énergie du système moléculaire varie avec un changement dans leur structure. Dans ces chemins la surface d'énergie potentielle est une relation mathématique entre la structure moléculaire et l'énergie résultante.

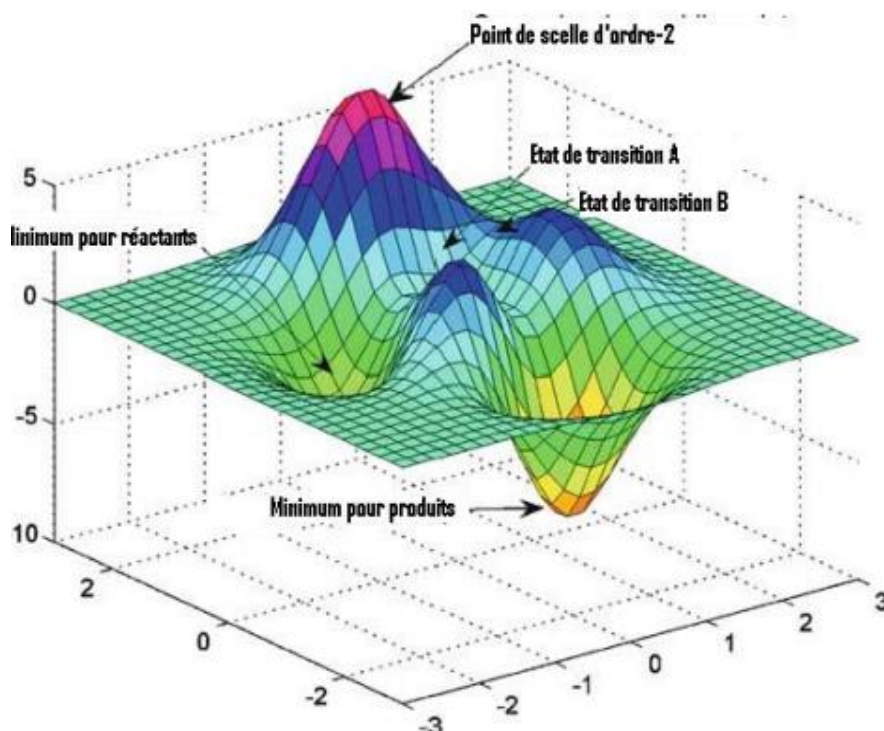


Figure 3.1. Surface d'énergie potentielle.

Un état de transition est un point de selle d'ordre 1 dans la surface d'énergie potentielle, c'est un état de transition d'une réaction chimique, au contraire d'un minimum, un de ses dérivées secondes est négative (possède une seule fréquence imaginaire de vibration). Un point de selle d'ordre n ($n \geq 2$) possède 2 ou plusieurs fréquences imaginaires n'est pas un état de transition. Pour les réactions à contrôle cinétique (telles que les réactions de cycloaddition [3+2]), le calcul des énergies d'activation permet de favoriser la formation d'un produit vis-à-vis d'un autre et donc conclure le mécanisme le plus favorisé cinétiquement.

En ce qui concerne les systèmes en équilibre, la probabilité de trouver une molécule dans un état dépend de son énergie à travers la distribution de Boltzmann. Le système peut choisir plusieurs chemins réactionnels, la proportion de produits formés en fonction de chacun

des processus montre que le système préfère choisir le chemin le plus facile, c'est-à-dire correspondant à l'énergie d'activation la plus basse. Le domaine d'application de cette théorie reste restreint étant donné que la localisation des états de transition dans certains cas n'est pas toujours facile. En effet, la présence de substituants trop volumineux, la présence de catalyseurs organiques ou organo-metalliques, la présence de solvants peuvent rendre la localisation des états de transition très difficile, voire impossible. Plusieurs problèmes numériques peuvent apparaître lors de la localisation des états de transition:

- Problème de temps de calcul élevé ;
- Problème de limitation de la capacité de stockage et de la mémoire vive ;
- Problème de divergence de calculs, etc.

III.3. Théorie des orbitales moléculaires frontières

La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) a été développée dans les années 1950 par Fukui, [8, 9] pour étudier comment les molécules réagissent l'un avec l'autre. Selon Fukui, dans le cas d'une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires sont impliquées à savoir: la plus haute occupée HO (HOMO) et la plus basse vacante BV (LUMO). Ces deux orbitales, jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique.

- La HOMO qui renferme les électrons de plus haute énergie, donc les plus faciles à céder, est en rapport avec le caractère donneur d'électrons de la molécule ;
- La LUMO au contraire renseigne sur le caractère accepteur d'électrons de la molécule.

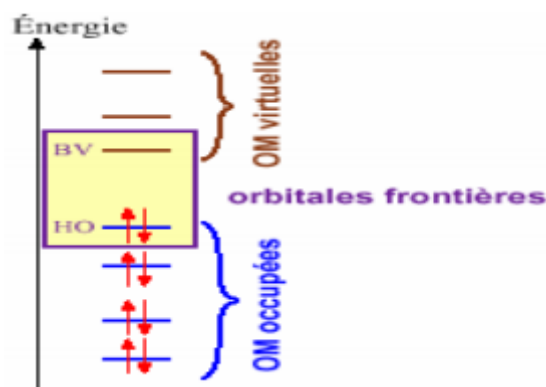


Figure 3.2. Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières

Comme une réaction chimique n'est rien d'autre qu'un échange d'électrons entre les réactifs, on conçoit l'importance de l'hypothèse de Fukui, qui permet d'avoir un aperçu de la réactivité moléculaire.

III.3.1. Les coefficients des orbitales atomiques

Si la réaction est sous contrôle électrostatique, l'approche la plus favorable est celle qui rapproche des charges élevées de signes opposés, et éloigne des charges élevées de même signe. On retrouve la règle bien connue selon laquelle au cours d'une réaction sous contrôle électrostatique, parmi toutes les interactions possibles entre l'électrophile et le nucléophile, la plus favorable est celle qui met en jeu le site le plus positivement chargé de l'électrophile et le site le plus négativement chargé du nucléophile.

Si la réaction est sous contrôle transfert de charge, selon la règle de Houk [10] ce sont les coefficients des orbitales atomiques dans les orbitales frontières qui vont être déterminants. On retrouve bien la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable pour une réaction sous contrôle de transfert de charge est celle qui met en jeu l'atome du nucléophile avec le plus grand coefficient dans la HO et l'atome de l'électrophile avec le plus grand coefficient dans la BV (Schéma 3.1) [11].

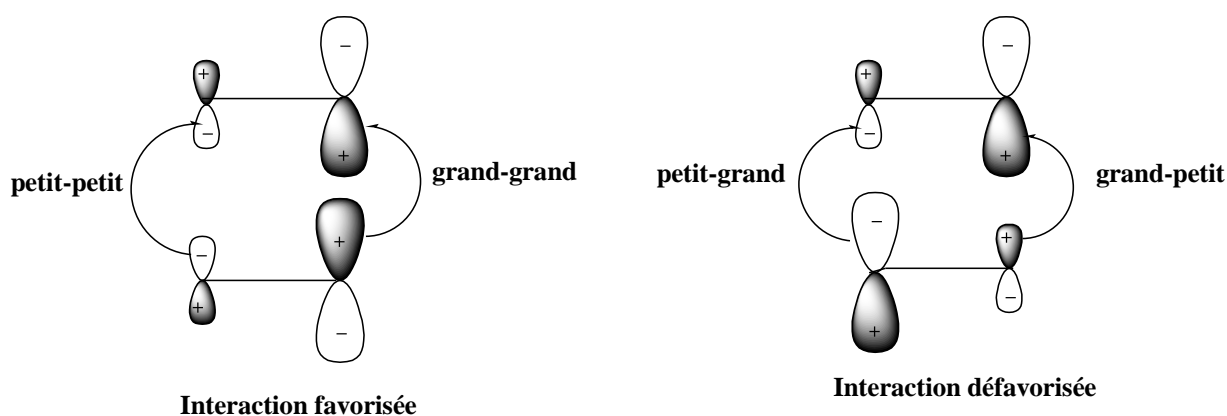


Schéma 3.1. Interaction possibles entre les centres atomiques

III.4. Les indices de réactivité dérivant de la DFT

Le concept fondamental de la DFT est que l'énergie d'un système électronique peut être exprimée en fonction de sa densité. Le postulat de Thomas et Fermi [12, 13], selon lequel les propriétés électroniques peuvent être décrites, en utilisant la densité électronique [14].

L'énergie d'un système à N électrons est une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$:

$$E = \int \rho(r)v(r)dr \quad (2)$$

Où : E est une fonctionnelle de $\rho(r)$ qui dépend du nombre d'électrons N et du potentiel électronique extérieur $v(r)$.

$$E = E[\rho(r)] \quad (3)$$

$$E = E[N, v(r)] \quad (4)$$

La DFT comme outil de calcul des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT fondamentale ou computationnelle. Cette méthode de calcul [15] est imposée comme une méthode crédible aux calculs quantiques ab initio. A la fin des années 1970, Parr [16] a développé ce qu'on appelle la DFT conceptuelle. La tâche principale de la DFT conceptuelle est de fournir un cadre théorique précis pour les concepts mal définis caractérisant la réactivité chimique. La DFT conceptuelle est une source fiable et utile des concepts chimiques, comme: l'électronégativité, le potentiel chimique électronique, la dureté chimique...etc.

III.4.1. Les indices globaux

III.4.1.1. Electronégativité

En 1961, Iczkowski et Margrave [17] ont défini l'électronégativité χ comme la dérivée de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe fixe $v(r)$, c'est-à-dire le potentiel créé par les noyaux, c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace.

$$\chi = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

L'électronégativité χ peut être exprimée selon l'approximation de différences finies par :

$$\chi = \frac{1}{2} (E_I + E_A) \quad (6)$$

Où E_I et E_A sont respectivement le potentiel d'ionisation et l'affinité électronique d'un atome ou d'une molécule.

- **Potentiel d'ionisation E_I :** C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation ($N-1$ électrons).



$$E_I = E(N - 1) - E(N)$$

- **Affinité électronique E_A :** C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre (N électrons) à un anion ($N+1$ électrons).



$$E_A = E(N) - E(N + 1)$$

Selon le théorème de Koopmans [18] et le formalisme de Kohn-Sham [19] au sein de la DFT, ces énergies peuvent être approchées par les énergies des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} . Donc, l'électronégativité χ peut être exprimée comme suit:

$$\chi = -\frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) \quad (7)$$

III.4.1.2. Le potentiel chimique électronique

Le potentiel chimique permet de décrire la capacité d'une molécule à gagner ou perdre des électrons. Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, D'après Parr, le potentiel chimique électronique μ [20] est la variation de l'énergie du système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe fixe $v(r)$.

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (8)$$

Ou bien:

$$\mu = \frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}) \quad (9)$$

III.4.1.3. La dureté globale et mollesse globale

La dureté chimique, η , représente la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électrons avec l'environnement, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc d'une mesure de stabilité du système (le système qui a une dureté maximale est le plus stable) [21].

En 1983, Parr et Pearson ont identifié une expression quantitative de la dureté chimique [22], qui peut être exprimée par le changement du potentiel chimique du système par rapport au nombre d'électron N à un potentiel externe fixe $v(r)$ selon la relation suivante:

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} \quad (10)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (11)$$

La mollesse chimique S [23] est définie comme l'inverse de la dureté, et traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule, cette propriété est donnée par la relation suivante:

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (12)$$

III.4.1.4. Indice d'électrophilie globale

En 1999, Parr [24] a définie l'indice d'électrophilie ω . Il est défini comme la stabilisation énergétique d'une molécule quand elle acquiert une charge électronique supplémentaire. L'expression de l'indice d'électrophilie ω est donnée par la relation suivante:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (13)$$

Une étude réalisée sur l'électrophilie d'une série de réactifs impliqués dans les réactions de Diels-Alder et les réactions de cycloaddition [3+2] ont permis d'établir une échelle d'électrophilie ω [25, 26], qui a permis de classer les molécules organiques en électrophiles forts avec $\omega > 1,5$ eV, électrophiles modérés avec $0,8 < \omega < 1,5$ eV et électrophiles marginaux avec $\omega < 0,8$ eV [25].

III.4.1.5. Indice de nucléophilie globale

En 2002, Domingo et ses collaborateurs [25] ont proposé que les molécules qui sont des électrophiles faibles sont des bons nucléophiles. Par contre, pour les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, elles peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [27, 28].

En 2008, Domingo et al. [28] ont proposé un indice de nucléophilie basé sur les énergies d'une classe de molécules organiques. Le plus simple modèle de la nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (E_I) en phase gazeuse, à savoir, $N = -E_I$. Ils ont utilisé dans leur étude les énergies des orbitales HOMO obtenus par la méthode de Kohn Sham. L'indice de nucléophilie N est défini comme suit:

$$N = \varepsilon_{HOMO}(Nucleophile) - \varepsilon_{HOMO}(TCE) \quad (14)$$

Où: $\varepsilon_{HOMO}(Nucleophile)$, $\varepsilon_{HOMO}(TCE)$ sont les énergies HOMO de la molécule nucléophile et la molécule de tétracyanoéthylène (TCE) comme référence, successivement.

Le TCE est pris comme une référence à l'échelle de la nucléophilie, en raison de sa plus faible énergie HOMO.

III.4.2. Les indices locaux

Si l'étude de la réactivité des molécules se base sur les indices globaux, déduits des propriétés électronique, l'étude de la sélectivité doit s'appuyer sur des indices locaux. Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature comme : les indices d'électrophilie ω et de nucléophilie N , ainsi que les indices d'électrophilie ω_k et de nucléophilie N_k qui sont les indices les plus pertinents pour étudier la réactivité des molécules organiques.

III.4.2.1. Indices de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [29].

$$f_k = \left[\frac{\delta \rho(r)}{\delta N} \right]_{v(r)} \quad (15)$$

Yang et Mortier [30] ont donné un simple procédé pour calculer f_k (la forme condensée de Fukui), basée sur des approximations des différences finies. Pour une attaque nucléophile (Equation 16) et électrophile (Equation 17).

$$f_k^+ = q_k(N + 1) - q_k(N) \quad (16)$$

$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N - 1) \quad (17)$$

Où :

$q_k(N)$: population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N + 1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N - 1)$: population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

f_k^+ et f_k^- représentent l'habilité de l'atome k à réagir avec un nucléophile et un électrophile, respectivement. Une valeur élevée f_k^+ indique que l'atome k présente un caractère électrophile indiquant de ce fait une haute probabilité pour une attaque nucléophile sur ce site, d'autre part, une valeur élevée de f_k^- signifie que le site k est plus nucléophile et disponible pour des attaques électrophiles.

III.4.2.2. Mollesses locales

L'atome avec la plus grande fonction de Fukui est fortement réactif par rapport aux autres atomes dans la molécule. Pour cette raison, les fonctions de Fukui f_k [29] et la mollesse globale S [31] sont des quantités locales de grand intérêt dans les réactions chimiques.

Les molleses locales condensées S_k^+ peuvent être calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_k^+ et de la mollesse globale S.

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N - 1)] = S f_k^- \quad (18)$$

$$S_k^+ = S[q_k(N + 1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (19)$$

III.4.2.3. Électrophilie locale

La méthode de calcul d'indice d'électrophilie locale ω_k a été proposé par Chattaraj et ses collaborateurs [32], pour déterminer le site le plus électrophile. Cet indice est défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (20)$$

III.4.2.4. Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale N_k [33], cet indice est défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \quad (21)$$

III.4.2.5. Les fonctions de Parr

Récemment, Domingo [34] a proposé de nouveaux indices de réactivité, nommé fonctions de Parr. L'analyse par des fonctions de Parr dérivant à partir de l'excès du spin électronique via le processus du transfert de charge à partir du nucléophile vers l'électrophile.

Les fonctions de Parr sont données par les relations suivantes:

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \quad \text{pour les attaques électrophiles} \quad (22)$$

et

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \quad \text{pour les attaques nucléophiles} \quad (23)$$

Où: $\rho_s^{rc}(r)$ et $\rho_s^{ra}(r)$ sont respectivement, les densités de spin (ASD) du radical cation et du radical anion de l'atome r.

Cependant, les densités de spin (ASD) qui sont condensées aux différents atomes des radicaux anioniques et cationiques nous donnent les différents indices locaux de réactivité, tels que la fonction de Parr de la nucléophilie P^- et de l'électrophilie P^+ .

III.5. La fonction de localisation électronique (ELF)

III.5.1. La fonction ELF

En 1990, Becke et Edgecombe [35] proposent la fonction de localisation électronique ELF notée η . La fonction ELF mesure la possibilité de trouver un électron de spin σ en un point r_2 dans le voisinage d'un électron de référence de même spin en r_1 . La probabilité conditionnelle $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$ est donnée par l'expression suivante:

$$P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \frac{P^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)}{\rho^\sigma(r_1)} \quad (24)$$

Selon le principe de Pauli, $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = 0$ quand $r_1 = r_2$. Son Laplacien mesure la courbure de la probabilité $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$, qui représente une détermination de la probabilité de trouver un électron de même spin lorsque $r_1 \rightarrow r_2$, il est intéressant d'exprimer cette probabilité en fonction de la position de référence r du premier électron et de sa distance s avec le deuxième électron situé en r_2 ($s = r - r_2$). En utilisant un développement de Taylor autour de $s = 0$ et ($r_2 \rightarrow r$), cette probabilité, notée ici $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r, s)$, s'exprime pour une fonction d'onde Hartree-Fock (déterminant de Slater de spin orbitales notées $\varphi(x_i)$) comme suit:

$$P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r, s) = \frac{1}{3}s^2 \left[\sum_i^{N^\sigma} |\nabla\varphi(x_i)|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla\rho(r)^\sigma|^2}{\rho(r)^\sigma} \right] + \dots = \frac{1}{3}s^2 [T_s^\sigma - T_w^\sigma] + \dots \quad (25)$$

Avec: $T_s^\sigma = \sum_i^{N^\sigma} |\nabla\varphi(x_i)|^2$ est la densité d'énergie cinétique positive locale des électrons.

La quantité $D_s^\sigma = T_s^\sigma - T_w^\sigma$ est nulle dans le cas de l'atome d'hydrogène ($T_s^\sigma = T_w^\sigma$) et elle est négligeable pour les régions proches des noyaux. De manière générale, D_s^σ est faible quand les électrons de même spin sont proches spatialement mais peut atteindre de grande valeurs dans les autres régions.

L'expression standard de la fonction ELF bornée entre 0 et 1 s'exprime comme suit:

$$\eta(r) = \left[1 + \left(\frac{D_s(r)}{D_0(r)} \right)^2 \right]^{-1} \quad (26)$$

Avec :

- D_s est un excès d'énergie cinétique local dû à la répulsion de Pauli.
- D_0 est une valeur de référence du gaz uniforme d'électrons.

La fonction ELF correspond à des valeurs maximales de probabilité d'appariement de spins opposés maximales (au niveau des paires libres, des liaisons, des centres atomiques et généralement des zones de haute densité électronique) [36].

III.5.2. Bassins de la fonction ELF

Le développement de l'analyse topologique de la fonction ELF a été initié par Silvi et Savin [37], qui ont proposée une base rigoureuse à la liaison chimique et permettant de partitionner l'espace en plusieurs domaines que l'on appelle bassin. Les bassins de ELF correspondent aux domaines de répulsion de Pauli minimale autour d'un maximum local (attracteur). Ces attracteurs, correspondant à la probabilité maximale d'obtenir une paire d'électrons à une position donnée, elles peuvent donner des informations importantes sur les liaisons et les couches de noyaux externes [38].

La position spatiale des attracteurs permet de différencier les bassins de cœur et les bassins de valence [39]. Les bassins de cœur notés $C(A)$ (A représente le symbole de l'atome considéré) sont rattachés aux électrons de cœur et les bassins de valence pour les électrons de valence. Un bassin de cœur apparaîtra généralement comme une sphère centrée sur le noyau atomique.

Un bassin de valence est rattaché au moins à un noyau atomique. Le nombre de bassins de cœur rattachés à un bassin de valence définit son ordre synaptique. Les bassins monosynaptiques notés $V(A)$ représentent les paires libres ou les doublets non-liants et les bassins polysynaptiques (le plus souvent disynaptiques) notés $V(A,B,...)$ sont reliés aux liaisons atomiques. Enfin, les bassins protonés sont des bassins disynaptiques qui relient un atome d'hydrogène à tout autre atome et sont notés $V(A,H)$. Les bassins ELF concordent avec la localisation des domaines de la théorie VSEPR de Gillespie [40, 41] et donc avec le modèle de représentation de Lewis.

Les différents types de bassins et leurs nomenclatures suivant l'ordre synaptique sont résumés dans le **Tableau 3.1**.

Table 3.1. Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique

Ordre synaptique	Nomenclature	Symbole	Signification chimique
1	Monosynaptique	$V(X)$	Paire libre
2	Disynaptique	$V(X,Y)$	Liaison covalente
≥ 3	Polysynaptique	$V(X,Y,...)$	Liaison multicentrique

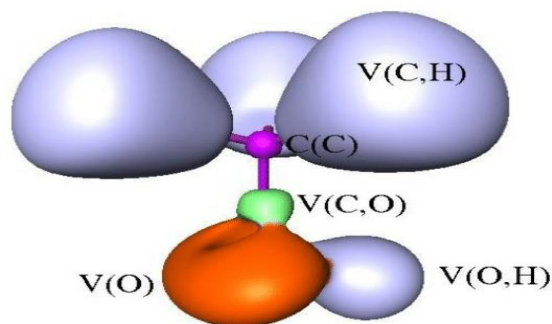


Figure 3.3. Représentation de la fonction ELF pour le méthanol

III.6. Analyse du potentiel électrostatique

Pour définir la charge atomique, on peut utiliser le potentiel électrostatique moléculaire appelé ESP [42]. Le potentiel électrostatique total est la somme des contributions nucléaires et électroniques [43]:

$$\text{ESP}(\vec{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{\|\vec{R}_A - \vec{r}\|} - \int \frac{\rho(\vec{r}')}{\|\vec{r}' - \vec{r}\|} d^3r' \quad (27)$$

Avec: \vec{R}_A est la position de la charge nucléaire Z_A .

Le potentiel électrostatique a une grande importance pour l'étude des interactions entre les molécules. En effet, les régions du potentiel électrostatique négatif (en bleu) sont liées à la réactivité électrophile, tandis que les régions du potentiel électrostatiques positifs (en rouge) sont liées à la réactivité nucléophile et le blanc représente la région du potentiel zéro. Il est possible aussi d'estimer la présence de liaisons hydrogènes.

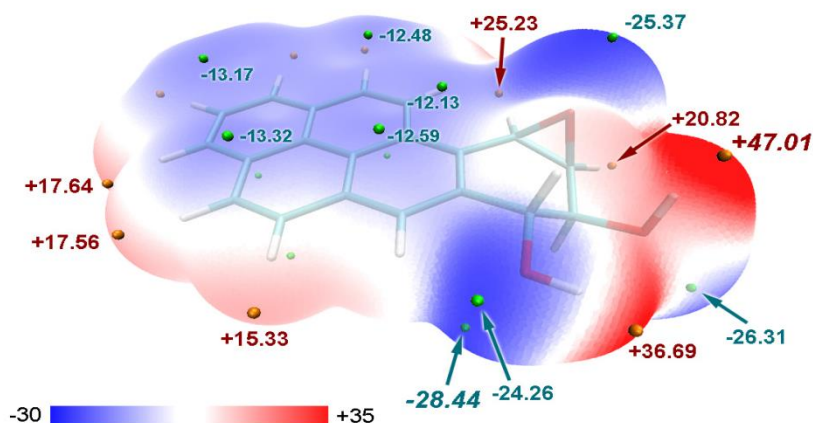


Figure 3.4. Exemple d'une carte tridimensionnelle du potentiel électrostatique pour le benzopyrène diol époxyde

III.7. Analyse topologique QTAIM

La théorie quantique des atomes dans les molécules (QTAIM) a été développée par Bader [38], c'est une analyse topologique décrivant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité de charge.

Dans la méthode QTAIM, un atome est défini comme un système ouvert propre, c'est-à-dire qui est capable de transporter de l'énergie et de la densité électronique dans l'espace tridimensionnel.

Bader définit un atome comme étant l'union d'un attracteur nucléaire et du bassin électronique l'entourant. Dans une molécule, ces bassins sont délimités par les séparatrices entre deux atomes formant une surface interatomique (**Figure 3.5**), dite surface de flux nul respectant l'équation suivante:

$$\nabla\rho(r)n(r) = 0 \quad (28)$$

Où r appartenant à la surface interatomique.

Le découpage de l'espace moléculaire en régions disjointes repère plusieurs points stationnaires importants (maximum, minimum, point selle) dénommé Point Critique (CP). Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul $\nabla\rho(r_{critique}) = 0$.

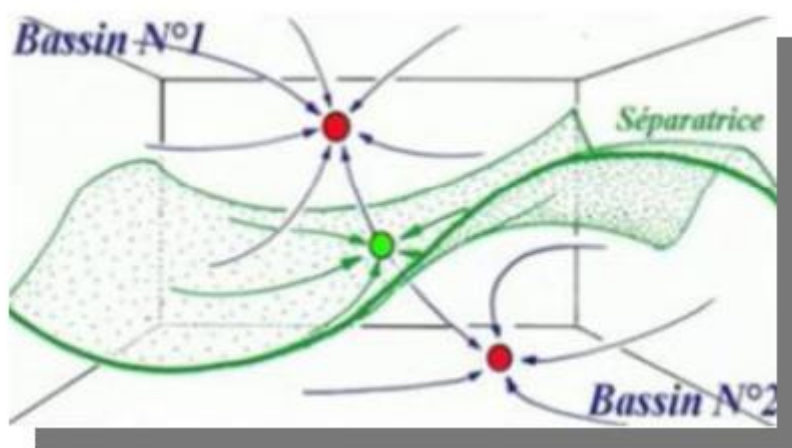


Figure 3.5. Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice

Pour classer les différents types de points critiques, il faut trouver un critère de différenciation. Ce critère est obtenu via le Laplacien de la densité électronique. La densité électronique possède neuf dérivées secondes qui peuvent être arrangées dans la matrice

Hessienne. Lorsque cette matrice est évaluée sur un point critique situé à r_c , elle peut s'écrire de manière suivante: $H(r_{critique})$.

$$H(r_{critique}) = \left(\begin{array}{ccc} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{array} \right)_{r=r_{critique}} \quad (29)$$

Dans la théorie QTAIM, la matrice Hessienne est diagonalisée parce qu'elle est réelle et symétrique. Nous obtenons la matrice suivante:

$$H_{diag}(r_{critique}) = \left(\begin{array}{ccc} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{array} \right) \quad (30)$$

Où λ_1 , λ_2 et λ_3 représentent les courbures de la densité par rapport aux trois axes cartésien.

La détermination des valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 permet une classification des points critiques. On définit deux paramètres : le rang r , qui représente le nombre de valeurs propres non nulles, et la signature s , qui représente la différence entre le nombre de valeurs propres positives (strictement) et le nombre de valeurs propres négatives (strictement). Chaque point critique va ainsi être caractérisé par un couple (r,s) . Il existe quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres non nulles (**Tableau 3.2**).

Tableau 3.2. Points critiques dans la théorie QTAIM

(r,s)	Nombres de valeur propres positive ou négative	Caractéristique du point stationnaire	Nom du point critique
(3, +3)	3 valeurs propres > 0	Minimum local	Cage Critical Point (CCP)
(3, +1)	2 valeurs propres > 0	Point selle	Ring Critical Point (RCP)
(3, -1)	2 valeurs propres < 0	Point selle	Bond Critical Point (BCP)
(3, -3)	3 valeurs propres < 0	Maximum local	Noyaux (NCP)

Pour une distribution électronique, le nombre de points critiques présent dans un système moléculaire doit vérifier la relation suivante [38]:

$$n(3, -3) - n(3, -1) + n(3, +1) - n(3, +3) = 1 \quad (31)$$

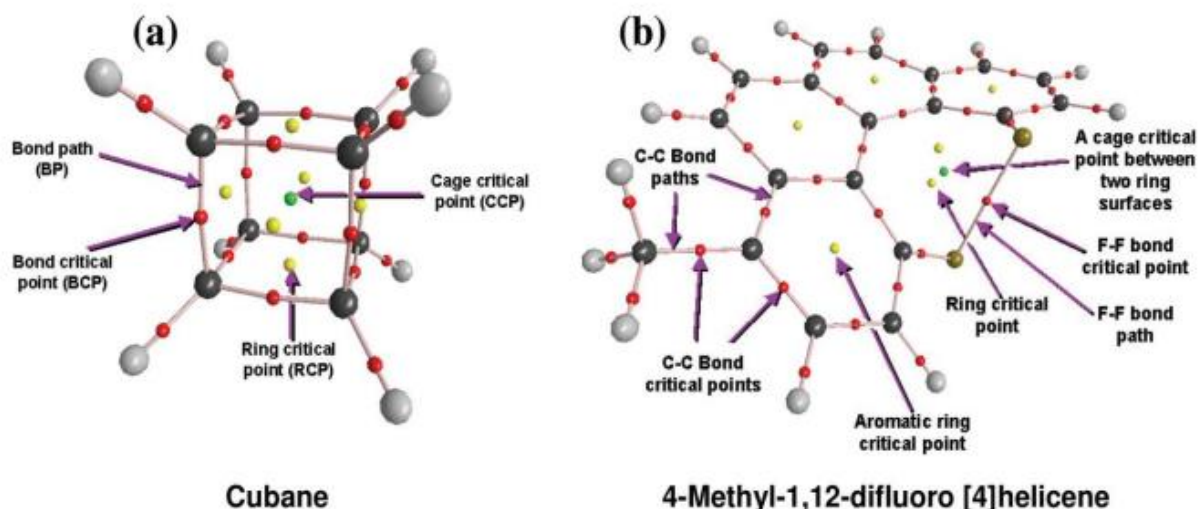


Figure 3.6. Points critiques de l'analyse QTAIM

III.7.1. Notion de chemin de liaison

Bader définit les chemins de liaison, correspondant aux trajectoires reliant deux attracteurs caractérisés par (3,-3) et passant par un point critique appelé point critique de liaison BCP. Ce point correspond à un minimum local de la densité électronique suivant le chemin de liaison et à un maximum suivant le plan perpendiculaire. La présence d'un bond path (ou un BCP) entre deux atomes est la condition nécessaire et suffisante pour l'existence de liaison covalente ou non-covalente entre deux atomes en question [44].

III.7.2. Nature de l'interaction interatomique

L'étude du Laplacien de la densité électronique aux points critiques $\text{BCP} \nabla^2 \rho(r_{\text{critique}})$ apporte une analyse supplémentaire de la liaison chimique.

Comme nous l'avons déjà mentionné, le Hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive et deux valeurs propres négatives, la première (λ_3 par convention) est associée à une direction le long du chemin de liaison, les deux autres, λ_1 et λ_2 , négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 et λ_3 , le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2 \rho(r_{\text{critique}})$ représente la somme des trois valeurs propres de la matrice Hessienne [45, 46].

$$\nabla^2 \rho(r_c) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (32)$$

La valeur du Laplacien en un point critique indique si la densité est localement concentrée ($\nabla^2 \rho(r_{\text{critique}}) < 0$), ou même diluée ($\nabla^2 \rho(r_{\text{critique}}) > 0$), toujours par rapport au voisinage de ce point.

En général, les liaisons chimiques sont classées en deux catégories:

- **Interaction avec partage d'électrons:** le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho(r_{critique})$ est négatif au point critique BCP. Ce type d'interaction traduit souvent une liaison covalente. Lorsque: $\nabla^2\rho(r_{critique}) < 0$, on observe une concentration locale de la densité électronique au BCP.
- **Interaction sans partage d'électrons:** le Laplacien de la densité $\nabla^2\rho(r_{critique})$ est positif au point critique BCP. Ce type d'interaction correspond aux interactions "ioniques" ou "van der Waals". Lorsque: $\nabla^2\rho(r_{critique}) > 0$, on observe une diminution locale de la densité électronique au BCP. Dans le cas d'une liaison fortement polarisée, (C-X, où X = O, N ou F), le Laplacien peut être positif car l'accumulation de la densité de charge se déplace vers les atomes les plus électro-négatifs et non pas au point critique de liaison.

De nombreuses études disponibles dans la littérature ont cherché à caractériser la liaison chimique, ont contribué dans le développement d'autres relations importantes entre le Laplacien de la densité électronique aux PC et les paramètres topologiques énergétiques. L'une des relations principales est la forme locale du théorème du Viriel [47]:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (33)$$

Où, $G(r)$ est la densité d'énergie cinétique locale, définie comme positive et $V(r)$ la densité d'énergie potentielle. Le balancement entre la densité d'énergie cinétique $G(r_c)$ et la densité d'énergie potentielle $V(r_c)$ révèle la nature de l'interaction interatomique établie entre les deux atomes impliqués.

Le théorème du Viriel, appliqué à un point critique de liaison BCP, implique que les interactions ayant un Laplacien ($\nabla^2\rho(r_{cr}) < 0$), sont dominées par une réduction locale de l'énergie potentielle. Inversement, celles possédant une valeur positive du Laplacien ($\nabla^2\rho(r_{cr}) > 0$), sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique [48].

Un autre critère a été également utilisé pour caractériser l'interaction interatomique. Il s'agit du rapport "énergie cinétique/énergie potentielle" ($G(r_c)/V(r_c)$) [49]. Lorsque ce rapport est supérieur à 1, la nature de l'interaction est purement non covalente. Cet équilibre entre $G(r_c)$ et $V(r_c)$ fournira des informations sur la concentration de la densité électronique, et donc sur le type de liaison.

La densité d'énergie aux points critiques, défini d'après Cramer et Kraka comme:

$H_{\text{bcp}} = G_{\text{bcp}} + V_{\text{bcp}}$, avec $H_{\text{bcp}} < 0$, montrant la prédominance de la densité d'énergie potentielle caractérisant l'aspect covalent d'une interaction et inversement $H_{\text{bcp}} > 0$ montrant la prédominance de la densité d'énergie cinétique caractérisant l'aspect ionique ou van der Waals de l'interaction [50, 51].

Rozas et al [52] ont proposés une autre alternative pour évaluer la rigidité d'une interaction au point critique de liaison BCP. Elle consiste à combiner le Laplacien de la densité électronique $\nabla^2\rho(r)$ avec l'énergie électronique totale $H(r)$. Les interactions type HBs pourraient être classées en trois types, à savoir:

- Les liaisons HBs fortes sont caractérisées par: $\nabla^2\rho(r) < 0$ et $H(r) < 0$;
- Les liaisons HBs de force moyenne sont caractérisées par: $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$;
- Les liaisons HBs faibles sont définies par: $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$.

III.7.3. Ellipticité de la densité électronique

L'ellipticité de liaison, représentée par ε , est un paramètre obtenu par l'analyse QTAIM, qui fournit une mesure quantitative sur la localisation du BCP par rapport au chemin de liaison, L'équation de l'ellipticité s'écrit comme suit :

$$\varepsilon = (\lambda_1 |\lambda_2) - 1 \quad (34)$$

- Si $\lambda_1 = \lambda_2$, donc $\varepsilon = 0 \Rightarrow$ la liaison présente une symétrie cylindrique dans le cas des liaisons simples (C–C) et triples (C \equiv C).
- Si $\lambda_1 > \lambda_2$, donc ε est élevée \Rightarrow la liaison présente une symétrie elliptique dans le cas des liaisons doubles (C=C).

III.8. Conclusion

Les théories quantiques de réactivité permettent d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques afin de justifier et prédire la chimiosélectivité, la stéréosélectivité et la régiosélectivité d'une réaction chimique. Plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique, tel que: La théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) et les indices et descripteurs statiques et dynamiques de réactivité. Des différentes méthodes telles que le ESP et QTAIM permettant de rationaliser les structures et les interactions, en renseignant sur la force des interactions, leur localisation et la topologie du système.

Références

- [1] Hückel, Erich. "Quantum-theoretical contributions to the benzene problem. I. The electron configuration of benzene and related compounds." *Z. physik* 70.3-4 (1931): 204-286.
- [2] Hückel, Erich. "Quantum-theoretical contributions to the benzene problem. II." *Z. Phys* 72 (1931): 310-337.
- [3] Hückel, Erich. "Quantum theoretical contributions to the problem of aromatic and non-saturated compounds." *Z. Physics* 76 (1932): 628-648.
- [4] Pauling, Linus, and George W. Wheland. "The nature of the chemical bond. V. The quantum-mechanical calculation of the resonance energy of benzene and naphthalene and the hydrocarbon free radicals." *The Journal of Chemical Physics* 1.6 (1933): 362-374.
- [5] Bachrach, Steven M. "Computational organic chemistry." *Annual Reports Section "B"(Organic Chemistry)* 104 (2008): 394-426.
- [6] Eyring, Henry, and Michael Polanyi. "About simple gas reactions." *Z. Phys. Chem. B* 12 (1931): 279-311.
- [7] Eyring, Henry. "The activated complex in chemical reactions." *The Journal of Chemical Physics* 3.2 (1935): 107-115.
- [8] Fukui, Kenichi, Teijiro Yonezawa, and Haruo Shingu. "A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons." *The Journal of Chemical Physics* 20.4 (1952): 722-725.
- [9] Fukui, Kenichi, et al. "Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules." *The Journal of Chemical Physics* 22.8 (1954): 1433-1442.
- [10] Houk, Kendall N. "Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions." *Accounts of Chemical Research* 8.11 (1975): 361-369.
- [11] Epiotis, Nicolaos D. "Regioselectivity of concerted cycloadditions." *Journal of the American Chemical Society* 95.17 (1973): 5624-5632.
- [12] Thomas, Llewellyn H. "The calculation of atomic fields." *Mathematical proceedings of the Cambridge philosophical society. Cambridge University Press* 23.5 (1927).
- [13] Fermi, Enrico. "A statistical method for determining some properties of the atom and its application to the theory of the periodic table of elements." *Z. phys* 48.1-2 (1928): 73-79.

- [14] Hohenberg, P., and W. J. P. R. Kohn. "Density functional theory (DFT)." *Phys. Rev* 136.1964 (1964): B864.
- [15] Koch, W., and M. C. A. Holthausen, "A Chemist's Guide to Density Functional Theory." *Wiley-VCH* (2001).
- [16] Parr, Robert G., and Weitao Yang. "Density-functional theory of the electronic structure of molecules." *Annual review of physical chemistry* 46.1 (1995): 701-728.
- [17] Iczkowski, Raymond P., and John L. Margrave. "Electronegativity." *Journal of the American Chemical Society* 83.17 (1961): 3547-3551.
- [18] Koopmans, T. "About the assignment of wave functions and eigenvalues to the individual electrons of an atom." *Physica* 1.1-6 (1933): 104-113.
- [19] Kohn, Walter, and Lu Jeu Sham. "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." *Physical review* 140.4A (1965): A1133.
- [20] Robert G. Parr and Yang Weitao. "Density-Functional Theory of Atoms and Molecules." *Oxford University Press*. (1989).
- [21] Houk, K. N., K. Yamaguchi, and A. Padwa. "1, 3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 2." *New York* (1984): 407.
- [22] Parr, Robert G., and Ralph G. Pearson. "Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity." *Journal of the American chemical society* 105.26 (1983): 7512-7516.
- [23] Politzer, Peter. "A relationship between the charge capacity and the hardness of neutral atoms and groups." *The Journal of chemical physics* 86.2 (1987): 1072-1073.
- [24] Parr, Robert G., László V. Szentpály, and Shubin Liu. "Electrophilicity Index." *Journal of the American Chemical Society* 121.9 (1999): 1922-1924.
- [25] Domingo, Luis R., et al. "Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions." *Tetrahedron* 58.22 (2002): 4417-4423.
- [26] Pérez, Patricia, et al. "Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions." *Tetrahedron* 59.17 (2003): 3117-3125.
- [27] Domingo, Luis R., Eduardo Chamorro, and Patricia Pérez. "Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study." *The Journal of organic chemistry* 73.12 (2008): 4615-4624.

- [28] Jaramillo, Paula, et al. "A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 865.1-3 (2008): 68-72.
- [29] Parr, Robert G., and Weitao Yang. "Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity." *Journal of the American Chemical Society* 106.14 (1984): 4049-4050.
- [30] Yang, Weitao, and Wilfried J. Mortier. "The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines." *Journal of the American Chemical Society* 108.19 (1986): 5708-5711.
- [31] Yang, Weitao, and Wilfried J. Mortier. "The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines." *Journal of the American Chemical Society* 108.19 (1986): 5708-5711.
- [32] Chattaraj, Pratim Kumar, Buddhadev Maiti, and Utpal Sarkar. "Philicity: a unified treatment of chemical reactivity and selectivity." *The Journal of Physical Chemistry A* 107.25 (2003): 4973-4975.
- [33] Domingo, Luis R., and José A. Sáez. "Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions." *Organic & biomolecular chemistry* 7.17 (2009): 3576-3583.
- [34] Domingo, Luis R., Patricia Pérez, and José A. Sáez. "Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions." *RSC advances* 3.5 (2013): 1486-1494.
- [35] Becke, Axel D., and Kenneth E. Edgecombe. "A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems." *The Journal of chemical physics* 92.9 (1990): 5397-5403.
- [36] Savin, Andreas, et al. "A new look at electron localization." *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 30 (1991) 409–412.
- [37] Silvi, Bernard, and Andreas Savin. "Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions." *Nature* 371.6499 (1994): 683-686.
- [38] Richard FW Bader. "Atoms in Molecules: A Quantum Theory." *Oxford University Press* (1990).
- [39] Savin, A., B. Silvi, and F. Colonna. "Topological analysis of the electron localization function applied to delocalized bonds." *Canadian journal of chemistry* 74.6 (1996): 1088-1096.

- [40] Bader, Richard FW, et al. "The electron pair." *The Journal of Physical Chemistry* 100.38 (1996): 15398-15415.
- [41] Gillespie, Ronald J. "The VSEPR model revisited." *Chemical Society Reviews* 21.1 (1992): 59-69.
- [42] Singh, U. Chandra, and Peter A. Kollman. "An approach to computing electrostatic charges for molecules." *Journal of computational chemistry* 5.2 (1984): 129-145.
- [43] Politzer, Peter, and Jane S. Murray. "Molecular electrostatic potentials and chemical reactivity." *Reviews in computational chemistry* (1991): 273-312.
- [44] Bader, Richard FW. "Bond paths are not chemical bonds." *The Journal of Physical Chemistry A* 113.38 (2009): 10391-10396.
- [45] Bader, Richard FW, and Hanno Essén. "The characterization of atomic interactions." *The Journal of chemical physics* 80.5 (1984): 1943-1960.
- [46] Bader, Richard FW, Ronald J. Gillespie, and Preston J. MacDougall. "A physical basis for the VSEPR model of molecular geometry." *Journal of the American Chemical Society* 110.22 (1988): 7329-7336.
- [47] Bader, R. F. W., T. T. Nguyen-Dang, and Y. Tal. "A topological theory of molecular structure." *Reports on Progress in Physics* 44.8 (1981): 893.
- [48] Kumar, P. Shyam Vinod, V. Raghavendra, and V. Subramanian. "Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding." *Journal of Chemical Sciences* 128 (2016): 1527-1536.
- [49] Ziólkowski, Marcin, Sławomir J. Grabowski, and Jerzy Leszczynski. "Cooperativity in hydrogen-bonded interactions: ab initio and "atoms in molecules" analyses." *The Journal of Physical Chemistry A* 110.20 (2006): 6514-6521.
- [50] Cremer, Dieter, and Elfi Kraka. "Chemical bonds without bonding electron density—does the difference electron-density analysis suffice for a description of the chemical bond?." *Angewandte Chemie International Edition in English* 23.8 (1984): 627-628.
- [51] Kraka, Elfi, and Dieter Cremer. "Description of chemical reactions in terms of the properties of the electron density." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 255 (1992): 189-206.
- [52] Rozas, Isabel, Ibon Alkorta, and José Elguero. "Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors." *Journal of the American Chemical Society* 122.45 (2000): 11154-11161.

Partie II

Résultats et discussion

IV.1. Introduction

La réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitroène et un allène présente une stratégie intéressante pour la construction de composés hétérocycliques importants, néanmoins, la nature du substituant sur l'allène joue un rôle déterminant sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition. Dans ce contexte, Jun-Li Li et al. [1] ont rapporté la synthèse des dérivés d'isoxazolidines trifluorométhylés, en utilisant la réaction de cycloaddition [3+2] entre N-Méthyl-phénylnitroène (nitroène **5**) et 1-sulfonyl-1-trifluorométhylallène (allène **6**) (Schéma 4.1) [1].

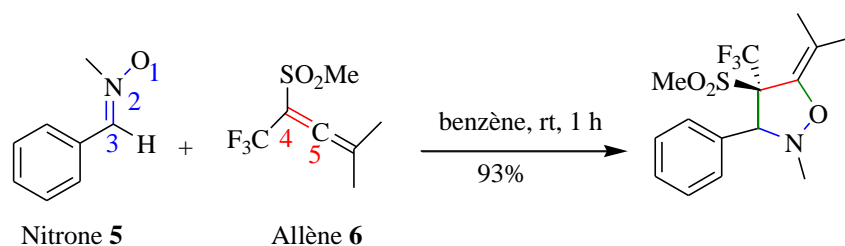


Schéma 4.1. Réaction de cycloaddition [3+2] entre la nitroène **5** et l'allène **6**

Ce travail repose sur l'étude du mécanisme moléculaire de cette réaction de cycloaddition [3+2], pour comprendre l'origine de la régiosélectivité observée expérimentalement par le groupe de Jun-Li Li [1]. Pour mener à bien cette étude, nous avons utilisé la méthode de densité électronique moléculaire (MEDT) [2], récemment développée par Domingo et al en 2016. Cette dernière est basée sur le fait que la réactivité des molécules organiques est attribuée aux changements de la densité électronique et non à l'interaction entre les orbitales moléculaires frontières des réactifs qui est considérée par la théorie FMO [3].

IV.2. Méthodes de calcul

Tous les calculs DFT associés à la réaction 32CA de la nitroène **5** avec l'allène **6** ont été effectués en utilisant la fonctionnelle B3LYP [4], en utilisant la base 6-31G(d) [5], à l'aide du programme Gaussian 09 [6]. De plus, le choix de ce niveau théorique a été basé sur des rapports récemment publiés montrant la fiabilité des calculs pour l'étude des mécanismes de nombreux types de réactions de cycloaddition [7-9].

Tous les points stationnaires optimisés (réactifs, états de transition et cycloadduits) sont caractérisés par des calculs de fréquences, dans lesquels seules les structures d'état de transition (TS) ont une fréquence imaginaire unique correspondant à la formation des

nouvelles liaisons. Les trajectoires de coordonnées de réaction intrinsèque (IRC) [10] ont été tracées afin de vérifier les profils énergétiques reliant chaque TS aux deux minima associés du mécanisme proposé.

L'effet du benzène comme solvant a également été évalué, en utilisant le modèle de continuum polarisable (PCM) de Tomasi [11] dans le champ de réaction auto-cohérent (SCRF) [12]. Les charges atomiques naturelles ont été obtenues par la méthode de l'orbitale de liaison naturelle (NBO) [13].

Les valeurs des enthalpies, des entropies et des énergies libres de Gibbs dans le benzène ont été calculées avec la thermodynamique statistique standard à 298 K et 1atm.

L'indice d'électrophilie global ω [14] est donné par l'expression suivante :

$$\omega = (\mu^2 | 2\eta) \quad (1)$$

Le potentiel chimique électronique μ [15] et la dureté chimique η [15] peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontière HOMO et LUMO respectivement, selon les équations suivantes:

$$\mu \approx \frac{(\varepsilon_H + \varepsilon_L)}{2} \quad (2)$$

et

$$\eta \approx (\varepsilon_L - \varepsilon_H) \quad (3)$$

Les symboles ε_H et ε_L sont attribués aux énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, respectivement

D'autre part, l'indice global de nucléophilie N [16] se réfère au tétracyanoéthylène (TCE), en raison de sa plus faible énergie HOMO et sa très grande électrophilie, son expression est:

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}}(\text{nucléophile}) - \varepsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad (4)$$

Les fonctions de Parr électrophiles P_k^+ et nucléophiles P_k^- [17] ont été obtenues par l'analyse des densités de spin atomique (ASD) de Mulliken de l'anion radical correspondant à l'allène **6** et du cation radical de la nitrone **5**, respectivement.

Une analyse de transfert global de densité électronique (GEDT) [18] a été effectuée pour déterminer le caractère polaire de la réaction, qui a été calculée par la somme des charges atomiques naturelles (q), obtenue par une analyse de population naturelle (NPA) [13] aux états de transition TSs. Les valeurs GEDT pour les processus polaires sont supérieures à 0,2e, tandis que les valeurs GEDT pour les processus non polaires s'approchent à la charge nulle [18].

L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF) [19] et l'analyse QTAIM [20] ont été réalisées avec le programme Multiwfn [21], en utilisant les fonctions d'onde monodéterminant correspondantes au niveau B3LYP/6-31G(d).

IV.3. Analyse des indices de réactivité de la nitrone et l'allène

IV.3.1. Analyse des indices globaux

Des études antérieures consacrées aux réactions de cycloaddition ont montré que les indices de réactivité dérivant de la DFT [9] présentent l'un des outils les plus efficaces pour prédire et comprendre la réactivité des réactifs organiques à leur état fondamental dans les réactions de cycloaddition 32CA [22, 7]. Les valeurs des indices globaux CDFT, à savoir le potentiel chimique électronique, μ , la dureté chimique, η , l'électrophilie, ω , et la nucléophilie, N , des réactifs ont été calculés en utilisant les équations données dans le chapitre 2 et sont assemblées dans le **Tableau 4.1**.

Tableau 4.1. Les énergies des FMO et les indices de réactivité globaux (en eV) de la nitrone **5**, l'allène **6**, l'allène **9** et l'allène **10**

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
Nitron 5	-5,49	-1,33	-3,41	4,16	1,40	3,63
Allene 6	-7,32	-1,01	-4,17	6,31	1,38	1,80
Allene 9	-6,40	0,85	-3,20	7,25	0,71	2,72
Allene 10	-7,05	-0,05	-3,55	7,00	0,90	2,07

Le potentiel chimique électronique μ de la nitrone **5** est -3,41 eV, il est supérieur à celui de l'allène **6** (-4,17 eV), ce qui indique que le long de cette réaction, le flux de la densité électronique globale (GEDT) se déplacera de la nitrone **5** vers l'allène **6**, ce qui est en accord avec l'analyse GEDT effectuée aux états de transition (TSs), notant que la réaction de cycloaddition 32CA correspondante étant classée comme flux de densité d'électrons (FEDF)[23].

La nitrone **5** présente un indice d'électrophilie ω de 1,40 eV et un indice de nucléophilie N de 3,63 eV, ce qui permet de les classer comme étant un électrophile modéré et un nucléophile fort par rapport à l'échelle d'électrophilicité [24] et de nucléophilicité[25].

En premier lieu, l'allène **9** le plus simple (propadiène) présente un indice d'électrophilie ω de 0,71 eV et un indice de nucléophilie N de 2,72 eV, étant classé comme un électrophile marginal et comme un nucléophile modéré. La substitution d'un atome

d'hydrogène de l'allène **9** par un groupe trifluorométhyle (CF₃) au carbone C4 (voir **Schéma 4.1** pour la numérotation des atomes) augmente légèrement son indice d'électrophilie à 0,90 eV et diminue considérablement son indice de nucléophilie à 2,07 eV. Par conséquent, l'allène **10** (1-trifluorométhyle allène) est classé comme un électrophile modéré et un nucléophile modéré (**Figure 4.1**).

Par conséquent, l'inclusion d'un groupe sulfonyle (SO₂) sur l'atome de carbone C4 de l'allène **10** augmente légèrement l'indice d'électrophilie ω jusqu'à 1,38 eV et diminue son indice de nucléophilie globale N de 1,80 eV. En effet, l'allène **6** reste un électrophile modéré et un nucléophile marginal.

IV.3.2. Analyse des indices locaux

Lorsque des réactifs asymétriques participent dans les réactions de cycloaddition polaire, on observe généralement une interaction du centre le plus nucléophile du nucléophile avec le centre le plus électrophile de l'électrophile. Récemment, Domingo a proposé les fonctions de Parr locales électrophiliques (P_k^+) et nucléophiliques (P_k^-), dérivée des changements de la densité électronique obtenus par le procédé GEDT du nucléophile à l'électrophile, comme une méthode plus précise pour prédire la réactivité locale des processus polaires et ioniques [18].

Par conséquent, les fonctions de Parr nucléophiliques P_k^- de la nitrone **5** et les fonctions de Parr électrophiliques P_k^+ des allènes **6**, **9** et **10**, ont été analysées afin de caractériser les centres les plus nucléophiles et électrophiles de ces molécules.

La représentation tridimensionnelle de la densité du spin atomique (ASD) du cation radical de la nitrone **5** et les anions radicaux des allènes **6**, **9** et **10**, ainsi que les valeurs des indices de Parr nucléophiliques de la nitrone **5** et les indices de Parr électrophiliques des allènes **6**, **9** et **10** sont illustrées dans la **Figure 4.1**.

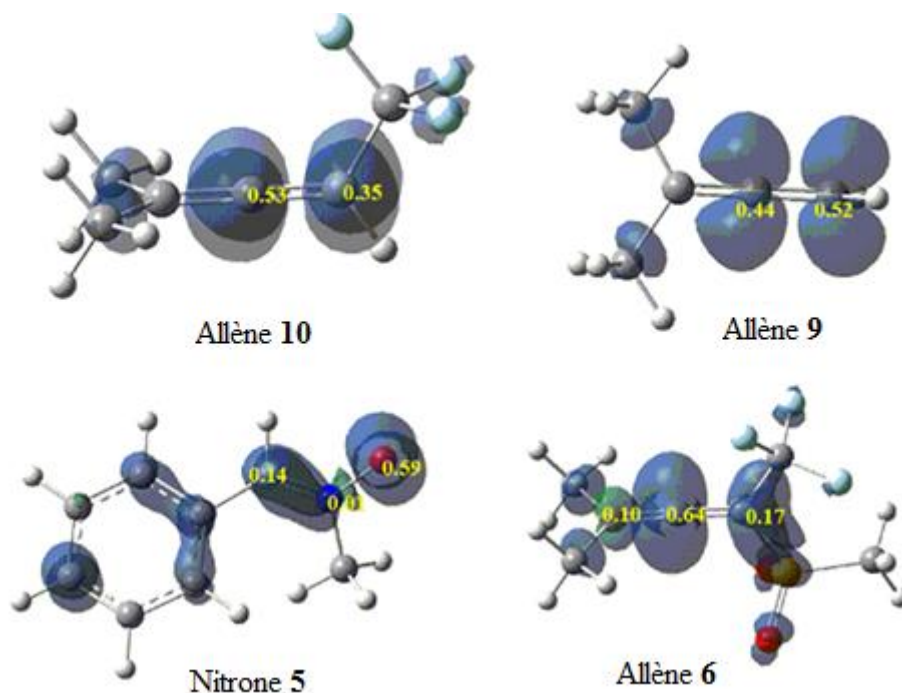


Figure 4.1. Représentation des isosurfaces de la densité du spin atomique du cation radical nitron 5^+ et les anions radicaux de l'allène 6^- , allène 9^- et allène 10^- , ainsi que les indices de nucléophilie P_k^- et d'électrophilie P_k^+

L'analyse des fonctions de Parr nucléophiliques aux sites réactifs de la nitron **5** indique que l'atome d'oxygène O1 est le centre le plus nucléophile, présentant la valeur maximale $P_k^- = 0,59$.

D'autre part, la fonction de Parr électrophiliques de l'allène **9** indique que l'atome de carbone C4 est le centre le plus électrophile avec une valeur $P_k^+ = 0,52$, par conséquent l'inclusion de deux groupes (méthyl-sulfonyl et trifluorométhyl) dans l'allène **6** produit un changement radical dans les deux centres réactifs par rapport à l'allène **9**, dans lequel l'atome de carbone C5 reste le site électrophile le plus actif avec une valeur $P_k^+ = 0,64$, elle est environ quatre fois supérieur à celle de l'atome de carbone C4, $P_k^+ = 0,17$.

Ainsi, on peut conclure que l'atome d'oxygène O1 interagira avec l'atome de carbone C5, pour procéder à la réaction de cycloaddition 32CA, par l'attaque regioselective qui conduit à la formation de la liaison O1-C5, menant à la formation du méta régioisomère (**Figure 4.2**). Cette conclusion est bien corrélée avec l'analyse des profils énergétiques et par conséquent avec la régiosélectivité observée expérimentalement.

Notez que la plus grande différence entre la valeur des fonctions de Parr des deux sites réactifs O1 et C3 dans la nitron **5** asymétrique, suggère que cette réaction de cycloaddition

32CA est également effectuée avec une régiosélectivité élevée, en outre, présentant une asynchronité élevée dans les processus de formation des liaisons simples [26, 9].

IV.4. Analyse topologique ELF de la nitrone **5** et l'allène **6** à l'état fondamental

L'analyse topologique quantique de ELF établie par Becke et Edgecombe présente l'une des meilleures façons de prouver la relation directe entre la distribution de la densité électronique et la structure chimique [19]. Pour établir cette corrélation, une analyse topologique ELF de la nitrone **5** et de l'allène **6** a été effectuée, les positions des attracteurs de valence ELF avec les populations de bassins de valence les plus représentatives, en parallèle avec les populations correspondantes et les structures de Lewis basé sur les ELF ainsi que les charges atomiques naturelles, sont données sur la **Figure 4.2**.

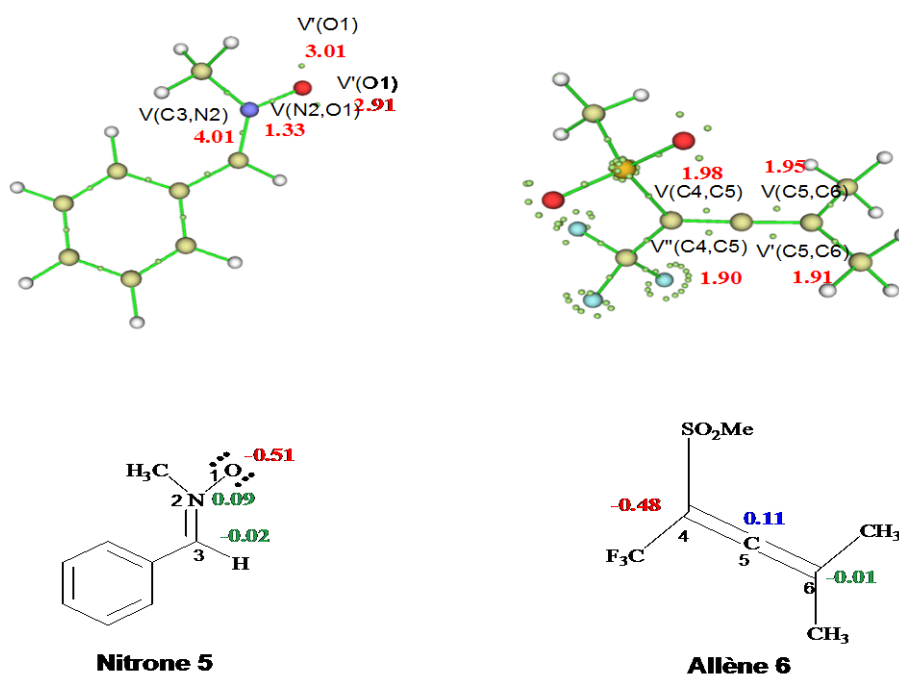


Figure 4.2. Les attracteurs ELF, avec les bassins de valences les plus représentatives en e. Structures de Lewis proposées pour la nitrone **5** et l'allène **6** avec les charges atomiques naturelles des atomes les plus pertinents en e.

L'analyse ELF de la nitrone **5** indique la présence de deux bassins monosynaptiques V(O1) et V'(O1) situés au niveau de l'atome d'oxygène O1, l'intégration d'une population totale d'électrons de 5,92e révèle la présence de trois paires d'électrons non liés sur cet atome « paires libre ». La liaison O1–N2 est caractérisée par un bassin disynaptique V(O1,N2) avec une population de 1,33e, présente un caractère d'une liaison simple. De plus, l'apparition d'un bassin disynaptique V(N2,C3) possédant une population d'électrons de 4,01e, indique que la liaison N2–C3 possède un fort caractère de double liaison. Par conséquent, l'absence de

centres pseudoradicaux et la présence d'une nitrone **5** à double liaison se comporteront comme un TAC zwitterionique participant via type *zw* dans les réactions de cycloaddition 32CA [26, 27].

L'analyse topologique ELF de l'allène **6** montre la présence de quatre bassins disynaptiques : $V(C4,C5)$, $V'(C4,C5)$ et $V(C5,C6)$, $V'(C5,C6)$ caractérisant le cœur de l'allène ($C4=C5=C6$), impliquant une population similaire de 3,88e et 3,86e pour chaque double liaison respectivement, cela indique que la liaison C4–C5 possède un fort caractère de double liaison.

L'analyse de la distribution des charges des réactifs a été effectuée, en utilisant la méthode d'analyse de la population naturelle (NPA) [13]. Elle montre que la nitrone **5** a une distribution de charge zwitterionique, notez que l'oxygène O1 a une charge négative élevée, -0,51e, tandis que l'azote N2 et le carbone C3 présentent une charge négligeable de 0,09e et -0,02e. D'autre part, les charges naturelles de l'allène **6** indiquent que le carbone C4 est chargé négativement de -0,48e, alors que le carbone C5 a une charge positive faible de 0,11e et le carbone C6 présente une charge négative négligeable de -0,01e.

IV.5. Etude du mécanisme de cycloaddition [3+2] entre la nitrone **5** et l'allène **6**

IV.5.1. Analyse des profils énergétiques

Du fait de l'asymétrie des deux réactifs, la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone **5** et l'allène **6** peut se produire quatre voies isomériques, qui sont liées aux quatre attaques de la nitrone **5** sur la double liaison C4=C5 de l'allène **6**, cette proposition est d'après les calculs fournis par les indices CDFT. La haute régiosélectivité prédite par l'analyse des fonctions de Parr nucléophiliques (P_k^-) et électrophiliques (P_k^+), seuls les deux canaux régio-isomériques associés à l'attaque nucléophile initiale de l'atome d'oxygène O1 de la nitrone **5** sur les deux carbones C4 et C5 de l'allène **6** ont été étudiés, par conséquent, deux chemins régioisomères et deux modes d'approche stéréoisomères.

Les chemins ortho et méta possibles correspondent aux deux modes d'approche regioisomériques de nitrone **5** vers la double liaison C4=C5 de l'allène **6**, tandis que les modes d'approche endo et exo stéréoisomérique du groupe sulfonyl de l'allène **6** et relatif à la nitrone **5**. En conséquence, ces approches ont conduit à la création de quatre isoxazolidines **7n**, **7x**, **8n** et **8x**.

Afin d'élucider le mécanisme de l'allène **6**, les quatre voies de réaction ont été explorées et analysées. L'analyse des IRC associés à cette réaction, indique qu'elle se déroule à travers deux types de mécanismes différents : un mécanisme en deux étapes (stepwise) avec

deux TSs pour le chemin méta-exo, **TS-mx-a** et **TS-mx-b**, et un intermédiaire, **Int-mx** ont été localisés et caractérisés. Au contraire de **TS-mx**, les trois autres modes d'approche (méta-endo, ortho-exo et ortho-endo) présentent un mécanisme en une seule étape, dans lequel trois TS sont trouvés et localisés, **TS-mn**, **TS-ox** et **TS-on**.

Les points stationnaires associés à la réaction de cycloaddition 32CA de la nitroène **5** avec l'allène **6** sont représentés dans le **Schéma 4.2**.

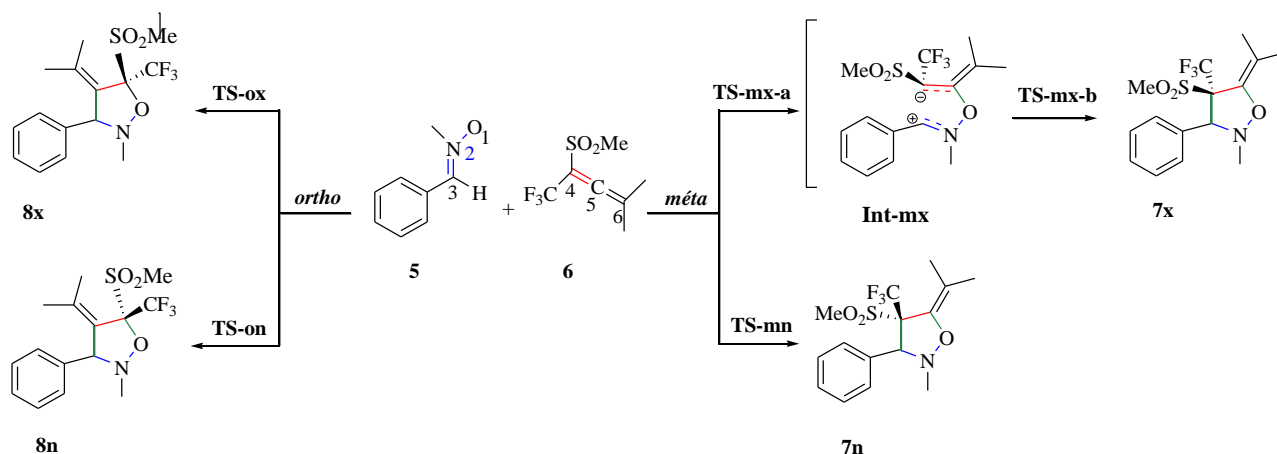


Schéma 4.2. Les chemins régio- et stéréoisomérique de la réaction de cycloaddition 32 CA entre la nitroène **5** et l'allène **6**

Les énergies et les énergies relatives des TS et des produits en phase gazeuse et dans le benzène sont calculées à l'aide de la fonction B3LYP et sont résumées dans le **Tableau 4.2**. Les profils des énergies relatives pour les quatre voies possibles sont illustrés dans la **Figure 4.3**.

Tableau 4.2. Les énergies totales (en u.a.) et les énergies relatives en phase gazeuse et dans le benzène (en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène **5** et l'allène **6**

	phase gazeuse		Benzène	
	E	$\Delta E^{[a]}$	E	$\Delta E^{[a]}$
Nitroène 5	-440,173296		-440,173100	
Allène 6	-1120,214142		-1120,22011	
	-1560,387437		-1560,39321	
TS-mn	-1560,377443	6,27	-1560,38418	5,67
TS-mx-a	-1560,378653	5,51	-1560,385936	4,56
Int-mx	-1560,381054	4,01	-1560,389631	2,25
TS-mx-b	-1560,378882	5,37	-1560,387466	3,60
TS-on	-1560,362040	15,94	-1560,368125	15,74
TS-ox	-1560,354488	20,68	-1560,362335	19,37
7n	-1560,425488	-23,88	-1560,430418	-23,35

7x	-1560,424116	-23,02	-1560,429473	-22,76
8n	-1560,432730	-28,42	-1560,437851	-28,01
8x	-1560,432730	-28,42	-1560,430816	-23,60

^[a] Relative par rapport à la somme des énergies des réactifs séparés nitrone **5** et allène **6**.

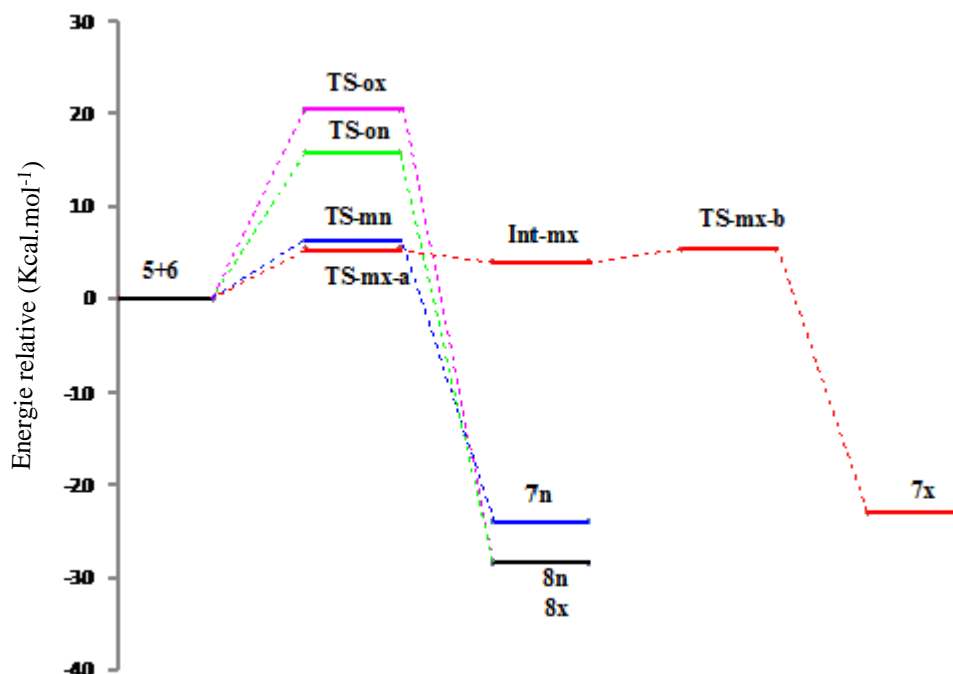


Figure 4.3. Profils énergétiques pour les voies réactives associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone **5** et l'allène **6**

Les valeurs des énergies d'activation en phase gazeuse associées aux quatre voies réactives de cette réaction sont: 6,27 (**TS-mn**), 5,51 (**TS-mx-a**), 15,94 (**TS-on**) et 20,68 kcal·mol⁻¹ (**TS-ox**). Nous considérons que **TS-mx-a** uniquement comme la première étape du mécanisme stepwise, puisqu'il s'agit de l'étape déterminante de la vitesse de la réaction.

D'après le **Tableau 4.2**, on remarque que le mode d'approche méta est favorisé cinétiquement par rapport au mode d'approche ortho par environ 9 et 15 kcal·mol⁻¹ respectivement, on constate que cette réaction est complètement régiosélective, ce qui est en bon accord avec la régiosélectivité totale trouvée expérimentalement. On remarque aussi, que cette réaction est faiblement stéréosélective en approche endo.

La formation de deux cycloadduits **7x** et **7n** est légèrement stéréosélective de 0,86 kcal·mol⁻¹, préférant la formation du mode d'approche exo. La petite différence trouvée entre les énergies d'activation de l'approche méta prédit que cette réaction conduirait à un mélange stéréoisomérique.

Par conséquent, cette réaction de cycloaddition 32CA présente quatre voies possibles, dans lesquelles la formation du cycloadduit majoritaire **7x** se déroule via un mécanisme stepwise.

En ce qui concerne les cycloadduits, ils possèdent tous des énergies relative négatives, allant de -23,02 à -28,42 kcal·mol⁻¹, confèrent ainsi à cette réaction de cycloaddition 32CA un caractère exothermique et par conséquent elle est irréversible.

Il est important de noter que, lors de l'étude de cette réaction de cycloaddition 32CA, nous avons constaté des différences intéressantes entre les processus de formation des quatre cycloadduits, cependant la formation des cycloadduits majeurs **7x** est en avance selon un mécanisme progressif, à **TS-mx-b**, il y a qu'une seule nouvelle liaison formée, qui est une liaison simple O1-C5. De plus, ce processus est confirmé par une analyse du chemin IRC. Il convient de noter que l'**Int-mx** a une nature zwitterionique, qui peut être confirmé par la présence d'une valeur GEDT importante de 0,41e calculée à **TS-mx-b** (**Figure 4.5**). Dans ce cas, le mécanisme stepwise est influencé par la présence du groupe CF₃, qui a tendance à stabiliser la structure du zwitterion [28, 8].

IV.5.2. Effet du solvant

Plusieurs facteurs peuvent affecter la régiochimie des réactions de cycloaddition 32CA, tels que : la nature du solvant, la température de la réaction, le catalyseur métallique et l'acide de Lewis. Dans cette étude, nous sommes obligés de prendre en compte l'influence du solvant sur la réaction de cycloaddition entre la nitroène **5** et l'allène **6**, effectué dans le benzène.

Lors de la comparaison des valeurs énergétiques en phase gazeuse avec celles dans le benzène (Tableau 4.2), on observe que les énergies d'activation présentent une légère diminution pour toutes les approches, avec : 0,6 (**TS-mn**), 0,95 (**TS-mx-a**), 0,2 (**TS-on**) et 1,31 kcal·mol⁻¹ (**TS-ox**).

L'inclusion de l'effet de solvant conduit à une légère altération de l'énergie. On peut conclure que le solvant stabilise les états de transition et les cycloadduits par rapport en phase gazeuse. La régiosélectivité obtenue en phase gazeuse n'a pas changé, bien que la réaction devienne plus stéréosélective par rapport aux données en phase gazeuse, dans lesquelles **TS-mx** est plus favorisé que **TS-mn** par 1,11 kcal·mol⁻¹.

IV.5.3. Calculs thermochimiques

Afin de prendre en compte toutes les conditions expérimentales dans l'étude théorique, d'autres calculs ont été effectués, y compris l'effet de la température (298 K), de la pression (1atm) et de la nature du solvant (benzène). Ainsi, les enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives et les énergies libres de Gibbs totales et relatives des points stationnaires de la réaction de cycloaddition 32CA de la nitrone **5** avec l'allène **6** sont calculées à l'aide de la fonction B3LYP/6-31G(d) et sont résumées dans le **Tableau 4.3**. Les profils des énergies libres pour les quatre voies possibles sont illustrés dans la **Figure 4.4**.

Tableau 4.3. Les enthalpies totales (en u.a.) et relatives (en kcal·mol⁻¹), les entropies totales et relatives (en cal·mol⁻¹·K⁻¹), et les énergies de Gibbs totales (en u.a.) et relatives (kcal·mol⁻¹)

	H	$\Delta H^{[a]}$	S	$\Delta S^{[a]}$	G	$\Delta G^{[a]}$
Nitronne 5	-440007579		91,716		-440,051134	
Allène 6	-1120,047738		123,086		-1120,106191	
TS-mn	-1560,045018	6,46	166,280	-48,52	-1560,123983	20,92
TS-mx-a	-1560,047366	4,99	167,363	-47,44	-1560,126846	19,13
Int-mx	-1560,049412	3,71	163,569	-51,23	-1560,127090	18,97
TS-mx-b	-1560,048340	4,38	163,901	-50,90	-1560,126175	19,55
TS-on	-1560,029402	16,26	163,35	-51,45	-1560,106976	31,59
TS-ox	-1560,024955	19,05	158,784	-56,02	-1560,100361	35,74
7n	-1560,089266	-21,30	156,897	-57,91	-1560,163775	-4,05
7x	-1560,089237	-21,28	153,084	-61,72	-1560,161936	-2,89
8n	-1560,097159	-26,26	159,471	-55,33	-1560,172890	-9,77
8x	-1560,090191	-21,88	160,307	-54,50	-1560,166319	-5,64

^[a] Relative par rapport à la somme des énergies des réactifs séparés nitronne **5** et allène **6**.

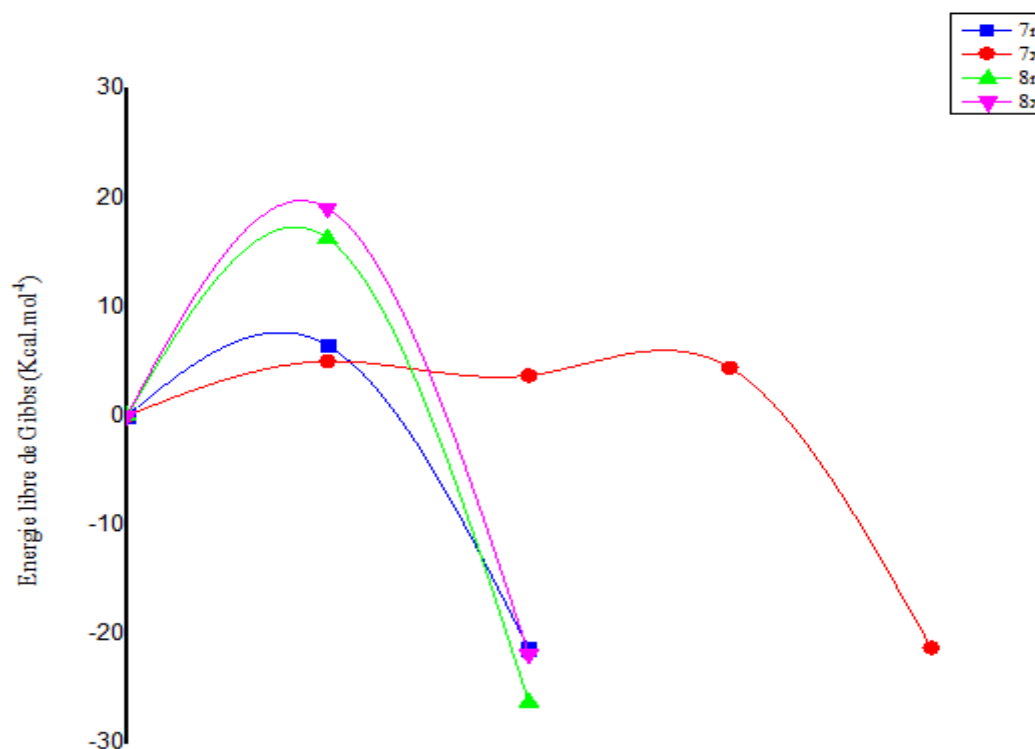


Figure 4.4. Profils des énergies libres pour les voies réactives associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitrone **5** et l'allène **6**

D'après le **Tableau 4.3**, les enthalpies d'activation associées aux quatre voies de réaction varient entre : 6,46 (**TS-mn**), 4,99 (**TS-mx-a**), 16,26 (**TS-on**), et 19,05 kcal·mol⁻¹ (**TS-ox**).

Après avoir inclus la température ambiante et entropies à l'enthalpie, les énergies libres de Gibbs relatives impliquent que la formation des cycloadduits est extrêmement exergonique avec: - 4,05 (**7n**), - 2,89 (**7x**), - 9,77 (**8n**) et - 5,64 (**8x**) kcal·mol⁻¹. De plus, les valeurs d'enthalpie indiquent que l'approche méta-exo (**TS-mx-a**) est le plus favorable et que le cycloadduit correspondant (**7x**) est stable par 21,28 kcal·mol⁻¹.

L'ajout de la contribution entropique et de la température à l'enthalpie ($\Delta G = \Delta H + T\Delta S$), augmente les énergies d'activation de Gibbs de ces voies de réaction par : 14,46 (**TS-mn**), 14,14 (**TS-mx-a**), 15,33 (**TS-on**) et 16,69 kcal·mol⁻¹ (**TS-ox**), mais ne modifie pas la régio et la stéréosélectivité. Cet effet est une conséquence de l'entropie d'activation défavorable associée à ces processus biomoléculaires.

IV.5.4. Géométrie des états de transition

La géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène **5** et l'allène **6** utilisant la fonction B3LYP/6-31G(d) sont données dans la **Figure 4.5**, où les longueurs des liaisons sont exprimées en Å et les valeurs du transfert de la densité électronique globale (GEDT) en rouge, ainsi que les valeurs de l'ordre de liaisons (BO) en bleu.

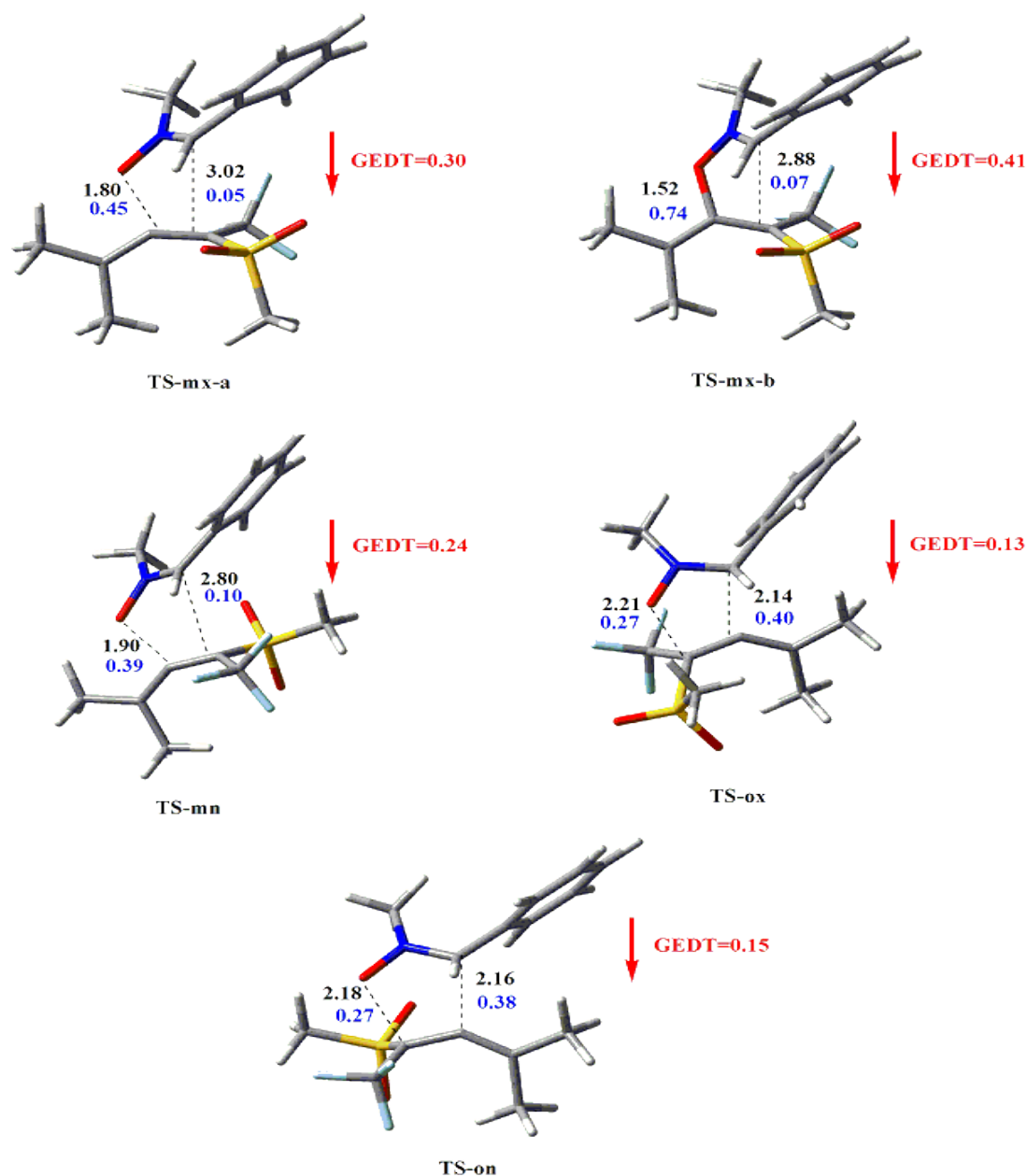


Figure 4.5. Structures optimisées des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitroène **5** et l'allène **6**

Pour l'approche méta, Les longueurs des nouvelles liaisons O1–C4 et C3–C5 sont de 1,90 et 2,80 Å, respectivement pour l'état de transition **TS-mn**, et 1,80 et 3,02 Å, respectivement pour le **TS-mx-a**. Tandis que les longueurs des liaisons O1–C5 et C3–C4 pour l'approche ortho sont de 2,21 et 2,14 Å pour le **TS-ox** et 2,18 et 2,16 Å, respectivement pour le **TS-on**. Enfin, au **TS-mx-b** associée à la fermeture cyclique, la longueur de la liaison C3–C5 formée est de 2,88 Å.

Certaines conclusions intéressantes peuvent être tirées de ces valeurs géométriques:

- Les distances entre les atomes en interaction dans l'approche méta par rapport à l'approche ortho indiquent que l'approche méta correspond à des processus de formation des liaisons simples C–C et C–O très asynchrones.
- Au niveau des TSs des deux stéréoisomères associés à la voie régioisomérique la plus favorable méta, le **TS-mx-a** le plus favorable est nettement plus avancé et plus asynchrone que **TS-mn**.
- Au **TS-mx-a** le plus favorable, la formation de la nouvelle liaison impliquant l'atome O1 de la nitrone **5** et l'atome C5 de l'allène **6** est plus avancée que les autres nouvelles liaisons C–O en formation dans tous les TSs.
- Le processus de formation des TSs associés au chemin régioisomérique ortho est peu asynchrone.

❖ L'analyse d'ordre des liaisons

Les valeurs de l'ordre de liaisons (BO) ont été utilisées pour confirmer la nature de ce mécanisme, ainsi les indices de Wiberg [29] sont calculés à l'aide de la méthode NBO au niveau de la B3LYP/6-31G(d). Les valeurs BO pour les liaisons formées O–C et C–C aux TSs sont de 0,39 et 0,10 à **TS-mn**, 0,45 et 0,05 à **TS-mx-a**, 0,74 et 0,07 à **TS-mx-b**, 0,27 et 0,40 à **TS-ox** et 0,27 et 0,38 à **TS-on** (**Figure 4.5**). Ces valeurs suggèrent que le processus de formation des liaisons au niveau des TS-méta est plus asynchrone que celui des TS-ortho, où la formation de la liaison O1–C5 au centre le plus électrophile de l'allène **6** est la plus avancée.

IV.5.5 Transfert de charge

La nature polaire de la réaction de cycloaddition 32CA peut être établie par le calcul du transfert global de la densité électronique (GEDT) aux états de transition de tous les chemins. Généralement, des valeurs de GEDT proches de 0,0e correspondent à une réaction non polaire, alors que des valeurs de GEDT supérieures à 0,2e correspondent à une réaction

polaire et les valeurs de GEDT supérieures à 0,4e correspondent à une réaction ionique [18,30].

Les valeurs du GEDT aux TSs sont: 0,24e (**TS-mn**), 0,30e (**TS-mx-a**), 0,13e (**TS-ox**) et 0,15e (**TS-on**) (**Figure 4.5**). Les valeurs élevées des états de transition de l'approche méta suggèrent que cette réaction possède un caractère polaire.

Le signe positif du GEDT obtenu pour la nitroène **5** indique que la direction du flux de la densité électronique provient de la nitroène **5** vers l'allène **6**. La valeur GEDT élevée 0,30e associé au **TS-mx-a** le plus favorable, permet de classer cette réaction 32CA comme FEDF [31], en accord avec l'analyse des indices de réactivité CDFT. Par conséquent, on peut conclure que cette réaction de cycloaddition 32CA de type zwitterionique a un fort caractère polaire, justifiant clairement les énergies d'activation faibles obtenues et le rendement élevé obtenu expérimentalement.

IV.6. Origine de la régiosélectivité

IV.6.1. Analyse ESP

L'analyse du potentiel de surface électrostatique (ESP) est largement utilisée pour la prédiction de sites nucléophiles et électrophiles. Il est également utile dans l'étude des liaisons hydrogène, des liaisons halogènes et dans les interactions intermoléculaires des aromatiques.

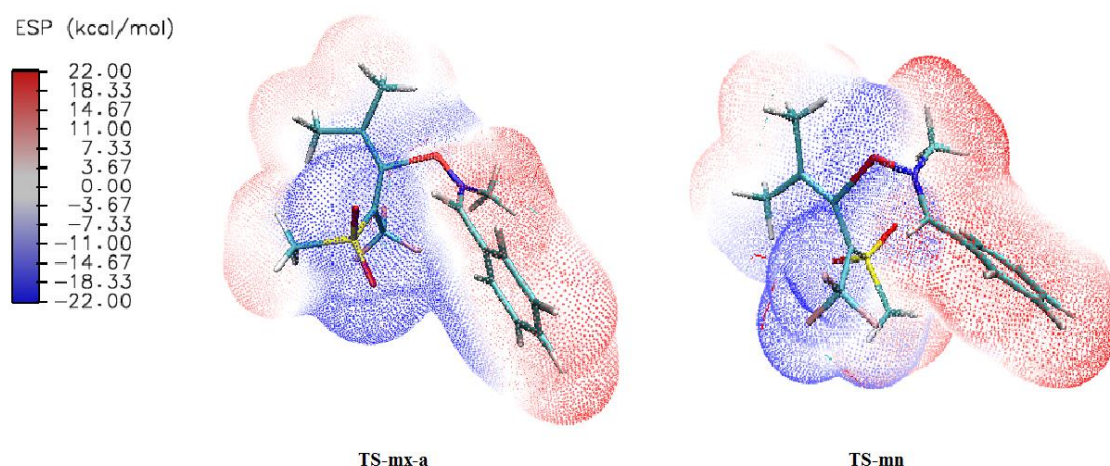


Figure 4.6. L'ESP des états de transition du **TS-mx-a** et **TS-mn**

La **Figure 4.6** présente l'analyse ESP au niveau du **TS-mx-a** et **TS-mn** les plus favorisés. On remarque que la région qui possède une couleur bleue intense est concentrée sur la structure de l'allène **6** (charge négative), indiquant qu'il a reçu une certaine densité électronique de la nitroène **5** qui présente la région en rouge assemblant aux charges positives.

Par conséquent, cette disposition favorise la formation d'interactions électrostatiques entre les structures nucléophiles et électrophiles en ce qui concerne les deux TSs, expliquant la régiosélectivité méta de cette réaction 32CA entre la nitroène **5** et l'allène **6**.

IV.6.2. Analyse QTAIM

Le QTAIM apparaît comme l'un des outils théoriques les plus importants pour décrire la nature des interactions moléculaires [32]. Le concept fondamental de cette théorie est basé sur l'analyse de la densité d'électrons ρ qui fournit par une série de points critiques (cps) tels que: (3,+3), (3,-3), (3,+1), et (3,-1) entre différents atomes du système moléculaire, les (3,-1) sont les points les plus significatifs qui sont associés à l'existence d'une interaction de stabilisation, à savoir, une liaison hydrogène (HB) [33]. Cette théorie offre une approche élégante pour démêler les interactions intermoléculaires basées sur les valeurs obtenues par le ρ_{bcp} et le $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$ [34]. Rosas et ses collaborateurs [33] ont classé les interactions HBs en trois types différents, les HBs forts sont caractérisés par un Laplacien, $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$, et une densité d'énergie totale des électrons, $H_{\text{bcp}} < 0$, Le deuxième type est les HBs moyens, qui sont caractérisés par un $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$ et $H_{\text{bcp}} > 0$. Le dernier type est les HBs faibles qui sont identifiés par, $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} > 0$ et $H_{\text{bcp}} > 0$.

Afin de confirmer la présence des interactions non covalentes, une analyse topologique QTAIM [35] de la densité électronique a été réalisée aux points critiques des deux régioisomères favorables, le **TS-mx-a** et le **TS-mn**. Les paramètres QTAIM des points critiques (3,-1) de **TS-mx-a** et **TS-mn** sont collectés dans le **Tableau 4.4** et le **Tableau 4.5** respectivement. Tandis les graphiques moléculaires correspondants avec la numérotation des bcp sur les deux TS sont représentés dans la **Figure 4.7**.

Tableau 4.4. Paramètres QTAIM des points critiques (3, -1) en u.a. de TS-mx-a

Interaction	Type	BCP	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}$	H_{bcp}
H...F	Intermoléculaire	69	0,105	0,460	0,140
H...F	Intermoléculaire	54	0,792	0,349	0,131
H...O	Intermoléculaire	77	0,145	0,477	0,467
O1...HC	Intermoléculaire	95	0,172	0,717	0,223
N...C	Intermoléculaire	74	0,138	0,409	0,137
H...F	Intramoléculaire	44	0,764	0,360	0,167
H...H	Intramoléculaire	58	0,392	0,141	0,941
H...C	Intramoléculaire	79	0,995	0,378	0,211
O1...C5	Nouvelle liaison	88	0,103	0,122	-0,312

Tableau 4.5. Paramètres QTAIM des points critiques (3, -1) en u.a. de TS-mn

Interaction	Type	BCP	ρ_{bcp}	$\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}$	H_{bcp}
O...HC	Intermoléculaire	77	0,105	0,357	0,727
O...HC	Intermoléculaire	87	0,133	0,470	0,748
C...H	Intermoléculaire	57	0,399	0,127	0,763
O1...HC	Intermoléculaire	94	0,170	0,680	0,178
O...HC	Intramoléculaire	51	0,608	0,231	0,100
H...C	Intramoléculaire	92	0,991	0,385	0,219
O1...C5	Nouvelle liaison	82	0,843	0,131	-0,176
C3...C4	Nouvelle liaison	65	0,169	0,457	0,109

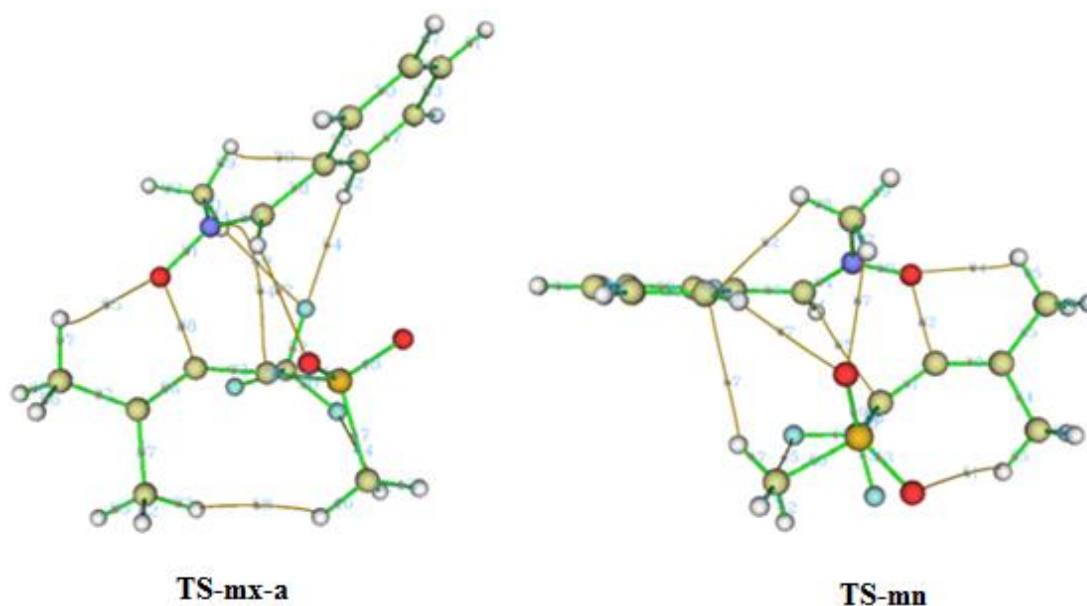


Figure 4.7. La représentation des graphes moléculaires de **TS-mx-a** et **TS-mn** des points critiques (3, -1) obtenus par analyse QTAIM

A partir de la **Figure 4.7**, on remarque que les structures de **TS-mx-a** et **TS-mn** présentent différents types d'interaction non-covalente : neuf points bcp critiques correspondant au **TS-mx-a** et huit points bcp critiques correspondant au **TS-mn**.

Par conséquent, pour les deux TS, nous avons trouvé deux fortes interactions caractérisées par des valeurs H_{bcp} négatives, $H_{bcp} = -0,312$ u.a. correspond au **TS-mx-a** et $H_{bcp} = -0,176$ u.a. correspond au **TS-mn**, associées à la formation de la nouvelle liaison O1-C5, notant que le **TS-mx-a** possède une valeur importante pour les fortes interactions en comparaison avec **TS-mn**.

En outre, le signe positif de Laplacien ($\nabla^2\rho_{cpcb} > 0$) et la densité d'énergie électronique ($H_{bcp} > 0$) de tous les autres (3,-1) bcp, permettent de les classer comme des HBs conventionnels et non conventionnels faiblement stabilisés. D'autre part, il y a plusieurs interactions intramoléculaires dans les deux TSs illustrées dans les graphes de QTAIM ($H\cdots F$, $H\cdots H$ et $H\cdots C$ correspondantes au **TS-mx-a** et $O\cdots HC$ et $H\cdots C$ correspondantes au **TS-mn**), où l'interaction entre $H\cdots F$ et $O\cdots HC$ peut être classée comme un faible HB conventionnel stabilisé, ainsi qu'une faible interaction $H\cdots H$ et $H\cdots C$ non conventionnelle, toutes ces dernières interactions sont caractérisées par la valeur positive de $\nabla^2\rho_{cpcb}$ et H_{bcp} .

En plus, nous remarquons l'existence d'une interaction conventionnelle et non conventionnelle intermoléculaire stabilisée dans les deux TSs (il se produit entre l'atome d'oxygène du groupe sulfonyl de l'allène **6** et l'atome d'hydrogène de la nitrone **5**, et entre

l'atome d'oxygène de nitronne **5** et l'hydrogène et l'atome de carbone de l'allène **6**) caractérisés par $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}>0$ et $H_{\text{bcp}}>0$, qui peuvent être classés comme de faibles interactions.

Par conséquent, ces nombres importants de HBs présents aux deux TSs peuvent participer à la stabilité de la régiosélectivité méta, qui est conforme aux résultats.

IV.7. Conclusion

Dans ce travail, nous avons effectué une étude computationnelle de la sélectivité et du mécanisme moléculaire de la réaction de cycloaddition 32CA entre la nitronne **5** et l'allène **6**, en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d). Les principaux résultats qui peuvent être tirés sont les suivants:

- L'analyse des indices de réactivité CDFT globaux à l'état fondamental des réactifs, nous a permis de classer la nitronne **5** comme un bon nucléophile et l'allène **6** comme un bon électrophile, suggérant ainsi un caractère polaire de cette réaction de cycloaddition 32CA qui a été confirmé par l'analyse du GEDT.
- L'analyse des indices de réactivité locaux basés sur la méthode des fonctions de Parr prédit correctement la régiosélectivité observées expérimentalement.
- Cette réaction de cycloaddition suggère une compétition sur les voies de réaction en une seule étape et stepwise.
- L'inclusion des conditions expérimentales ne crée pas un changement remarquable sur la régiosélectivité obtenue dans la phase gazeuse.
- Enfin, les analyses ESP et QTAIM des états de transition de la voie régioisomérique la plus favorable, montre que la présence des interactions non covalentes, tel que les HBs participant à la stabilité de la régiosélectivité méta.

Références

- [1] Li, Jun-Li, et al. "The preparation and cycloaddition reaction of 1-sulfonyl-1-trifluoromethyl allenes." *Tetrahedron Letters* 58.34 (2017): 3377-3379.
- [2] Domingo, Luis R. "Molecular electron density theory: a modern view of reactivity in organic chemistry." *Molecules* 21.10 (2016): 1319.
- [3] Fukui, K. "Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology." by P.-O. Löwdin and B. Pullman, *Academic Press, New York* (1964): 513.
- [4] a) Lee, Chengteh, Weitao Yang, and Robert G. Parr. "Development of the Colle Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B* 37.2 (1988): 785; b) Becke, Axel D. "A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories." *The Journal of chemical physics* 98.2 (1993): 1372-1377.
- [5] Hehre, Warren J., Leo Radom, and P. von R. Schleyer. "Pople JA Ab Initio Molecular Orbital Theory." *New York, John Willey & Sons* (1986).
- [6] Frish, M. J., et al. "Gaussian 09 Revision A. 2, Gaussian Inc." Wallingford CT, (2009).
- [7] Khorief Nacereddine, Abdelmalek, and Fouad Chafaa. "Unveiling the Origin of the Selectivity and the Molecular Mechanism in the [3+ 2] Cycloaddition Reaction of N-aryl-C-carbamoylnitronone with N-arylitaconimide." *Organics* 3.3 (2022): 281-292.
- [8] Jasiński, Radomir. "A reexamination of the molecular mechanism of the Diels–Alder reaction between tetrafluoroethene and cyclopentadiene." *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* 119 (2016): 49-57.
- [9] Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Patricia Pérez. "Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity." *Molecules* 21.6 (2016): 748.
- [10] Fukui, Kenichi. "Formulation of the reaction coordinate." *The Journal of Physical Chemistry* 74.23 (1970): 4161-4163.
- [11] a) Cossi, Maurizio, et al. "Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model." *Chemical Physics Letters* 255.4-6 (1996): 327-335 ; b) Barone, Vincenzo, Maurizio Cossi, and Jacopo Tomasi. "Geometry optimization of molecular structures in solution by the polarizable continuum model." *Journal of Computational Chemistry* 19.4 (1998): 404-417.

- [12] Cancès, E., Benedetta Mennucci, and Jacopo Tomasi. "A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics." *The Journal of chemical physics* 107.8 (1997): 3032-3041.
- [13] a) Reed, Alan E., Robert B. Weinstock, and Frank Weinhold. "Natural population analysis." *The Journal of chemical physics* 83.2 (1985): 735-746; b) Reed, Alan E. "L. a. Curtiss and F. Weinhold." *Chem. Rev* 88 (1988): 899-926.
- [14] Parr, Robert G., László V. Szentpály, and Shubin Liu. "Electrophilicity index." *Journal of the American Chemical Society* 121.9 (1999): 1922-1924.
- [15] a) Parr, Robert G., and Ralph G. Pearson. "Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity." *Journal of the American chemical society* 105.26 (1983): 7512-7516; b) Robert G. Parr and Yang Weitao. "Density-Functional Theory of Atoms and Molecules." *Oxford University Press*. (1989).
- [16] a) Domingo, Luis R., Eduardo Chamorro, and Patricia Pérez. "Understanding the reactivity of captodative ethylenes in polar cycloaddition reactions. A theoretical study." *The Journal of organic chemistry* 73.12 (2008): 4615-4624; b) Domingo, Luis R., and Patricia Pérez. "The nucleophilicity N index in organic chemistry." *Organic & biomolecular chemistry* 9.20 (2011): 7168-7175.
- [17] Domingo, Luis R., Patricia Pérez, and José A. Sáez. "Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions." *RSC advances* 3.5 (2013): 1486-1494.
- [18] Domingo, L. R. "A new CC bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density. *RSC Adv* 4: 32415–32428." (2014).
- [19] Becke, Axel D., and Kenneth E. Edgecombe. "A simple measure of electron localization in atomic and molecular systems." *The Journal of chemical physics* 92.9 (1990): 5397-5403.
- [20] Richard FW Bader. "Atoms in Molecules: A Quantum Theory." *Oxford University Press* (1990).
- [21] Lu, Tian, and Feiwu Chen. "Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer." *Journal of computational chemistry* 33.5 (2012): 580-592.
- [22] Sobhi, Chafia, et al. "A DFT study of the mechanism and the regioselectivity of [3+ 2] cycloaddition reactions of nitrile oxides with α , β -acetylenic aldehyde." *Molecular Physics* 114.21 (2016): 3193-3200.

- [23] Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Patricia Pérez. "A molecular electron density theory study of the participation of tetrazines in aza-Diels–Alder reactions." *RSC advances* 10.26 (2020): 15394-15405.
- [24] Domingo, Luis R., et al. "Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions." *Tetrahedron* 58.22 (2002): 4417-4423.
- [25] Jaramillo, Paula, et al. "A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials." *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 865.1-3 (2008): 68-72.
- [26] Ríos-Gutiérrez, Mar, and Luis R. Domingo. "Unravelling the mysteries of the [3+ 2] cycloaddition reactions." *European Journal of Organic Chemistry* 2019.2-3 (2019): 267-282.
- [27] Domingo, Luis R., and Mar Ríos-Gutiérrez. "A molecular electron density theory study of the reactivity of azomethine imine in [3+2] cycloaddition reactions." *Molecules* 22.5 (2017): 750.
- [28] Jasiński, Radomir. "On the question of stepwise [4+2] cycloaddition reactions and their stereochemical aspects." *Symmetry* 13.10 (2021): 1911.
- [29] Wiberg, Kenneth B. "Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbinyl and cyclobutyl cation and to bicyclobutane." *Tetrahedron* 24.3 (1968): 1083-1096.
- [30] a) Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Patricia Pérez. "A molecular electron density theory study of the [3+2] cycloaddition reaction of nitrones with strained allenes." *RSC advances* 7.43 (2017): 26879-26887; b) Efremova, Mariia M., et al. "Regio-and diastereoselectivity of the cycloaddition of nitrones with N-propadienyldindole and pyrroles." *Tetrahedron* 74.1 (2018): 174-183.
- [31] Domingo, Luis R., Mar Ríos-Gutiérrez, and Patricia Pérez. "A molecular electron density theory study of the participation of tetrazines in aza-Diels–Alder reactions." *RSC advances* 10.26 (2020): 15394-15405.
- [32] Chouit, Hanifa, et al. "Effect of hydrogen bonds and CF₃ group on the regioselectivity and mechanism of [3+2] cycloaddition reactions between nitrile oxide and 2, 4-disubstituted cyclopentenes. A MEDT study." *Journal of Molecular Modeling* 28.4 (2022): 104.

- [33] Rozas, Isabel, Ibon Alkorta, and José Elguero. "Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors." *Journal of the American Chemical Society* 122.45 (2000): 11154-11161.
- [34] Kumar, P. Shyam Vinod, V. Raghavendra, and V. Subramanian. "Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding." *Journal of Chemical Sciences* 128 (2016): 1527-1536.
- [35] Richard FW Bader. "Atoms in Molecules: A Quantum Theory." *Oxford University Press* (1990).

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude computationnelle MEDT de la réaction de cycloaddition [3+2] entre le N-méthyl-phénylnitronne et 1-sulfonyl-1-trifluorométhyllallène étudié expérimentalement par Jun-Li Li et ces collaborateurs, en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d).

Cette étude nous a permis de tirer les aboutissements suivants:

- L'analyse topologique ELF de la nitronne **5** indique qu'on peut la classer comme un TAC zwitterionique et ne peut participer que par le biais de type *zw* dans les réactions de cycloaddition 32CA.
- L'analyse des indices de réactivité CDFT globaux permet de classer la nitronne **5** comme un bon nucléophile et l'allène **6** comme un bon électrophile. Par conséquent, la présence de deux groupements électroattracteurs (CF₃, SO₂) dans la structure de l'allène augmente nettement son électrophilie et explique le caractère polaire de cette réaction, ce qui justifie les valeurs élevées du GEDT calculée au niveau des TSs.
- Le calcul des fonctions de Parr nucléophiles et électrophiles montre que l'atome d'oxygène O1 est le centre le plus nucléophile de la nitronne **5** et l'atome de carbone C5 est le centre le plus électrophile de l'allène **6**, explique la régiosélectivité méta obtenue expérimentalement.
- La réaction de cycloaddition 32CA de la nitronne **5** avec l'allène **6** est complètement méta régiosélective par la formation d'une nouvelle liaison O1-C5 et a une exo stéréosélectivité modérée.
- Cette réaction de cycloaddition suggère une compétition sur les voies de réaction en une seule étape et stepwise, l'approche méta-exo la plus favorable présente un mécanisme stepwise. Par contre, les trois autres approches (*meta-endo*, *ortho-endo* et *ortho-exo*) sont procédées par un mécanisme en une seule étape.
- L'inclusion des conditions expérimentales ne crée pas un changement remarquable de la régiosélectivité obtenue dans la phase gazeuse, Notez que la présence de benzène augmente légèrement la stéréosélectivité exo par rapport au résultat de la phase gazeuse.
- Les analyses ESP et QTAIM des TSs méta les plus favorables indiquent que la présence de nombreuses interactions non covalentes, tels que les HBs non

conventionnels et conventionnels, peuvent contribuer à la stabilité du régiosélectivité méta observée expérimentalement.