

Université 20 Aout 1955 Skikda

جامعة 20 أوت 1955 سكيكدة

Faculté des Sciences

كلية العلوم

Département des Chimie

قسم الكيمياء

Réf :.....

المرجع : .....



## Thèse de Doctorat en sciences

Spécialité : Chimie

Option : **Chimie Organique**

Réalisée par

**Mme Chouit Hanifa**

---

# Etude théorique de la sélectivité des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3

---

Soutenue le 18/05/2023

Composition de jury

Mme. ZOUAOUI Emna	Présidente	Professeur	Université de Skikda
Mme. SOBHI Chafia	Rapporteur	Professeur	Université de Skikda
M. CHAFAA Fouad	Examineur	MCA	Université de Batna2
M. BENDJEFFAL Hacene	Examineur	MCA	ENSET-Skikda
M. BOUKACHABIA Mourad	Examineur	MCA	Université d'Annaba
Mme. AMMOUCHI Nesrine	Examinatrice	MCA	Université de Skikda

**Année universitaire : 2022 / 2023**

## **Remerciements**

Je remercie en premier lieu Dieu de m'avoir donné le courage et la volonté pour réaliser ce travail.

Je tiens plus particulièrement à remercier Madame **Chafia SOBHI**, Professeur à l'université de Skikda, pour m'avoir encadré pendant cinq 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 pendant cette thèse.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Madame **Emna ZOUAOUL**, professeur à l'Université de Skikda pour m'avoir accepté d'être la présidente de mon jury de thèse

Mes remerciements vont également à monsieur **Hacene BEN DJEFFAL** Maitre de Conférences de l'ENSET SKIKDA d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie vivement monsieur **Fouad CHAFAA**, Maitre de Conférences de l'université de Batna 2 pour le temps qu'il a consacré à la lecture de ce manuscrit et je suis très honoré de le compter parmi les membres du jury.

Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur **Mourad BOUKACHABIA** Maitre de Conférences de de l'université d'Annaba.

Mes remerciements vont également à Madame **Nesrine AMMOUCHI** Maitre de Conférences à l'université Skikda d'avoir acceptée de faire partie du jury.

## **Dédicaces**

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

*À mon mari Abbas et mes enfants Aroua , Mouad et Zaied*

*À mes sœurs et mes frères*

*À mes chers amis Samia MESSIKH et Sana LADAYCIA pour leurs soutiens et leurs encouragements*

*À toute ma famille*

*À mes collègues et mes amies.*

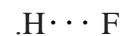
***Je dédie ce travail***

## ملخص

تم فحص الآلية والانتقائية الموضعية لتفاعلات الاضافة الحلقية [2 + 3] غير القطبية بين أكسيد النتريل واثنين من بنتن حلقي نظرياً في إطار نظرية كثافة الإلكترون الجزيئية (MEDT) باستخدام طريقة الكثافة الوظيفية (DFT) في المستوى النظري B3LYP، MPWB1K و  $\omega$ DX97B باستخدام قاعدة 6-G31(d) طاقات التنشيط لتفاعلات الاضافة الحلقية [2+3] مرتفعة نسبياً، نظراً لكون الكن حلقي CP و CP-f نيكلوفيين ضعيفين من ناحية و أكسيد النتريل الكتروليل معتدل من ناحية أخرى، تعمل الوظيفتان B3LYP و MPWB1K على إنتاج قيم طاقة نسبية عالية، بينما تعطي الوظيفة  $\omega$ DX97B قيمة أفضل في الطاقات الحركية والديناميكية الحرارية.

تم الحصول على الانتقائية الموضعية الكاملة على طول المسار التفاعلي regioisomeric-4 الذي تمت ملاحظته تجريبياً من خلال تحليل الطاقات النسبية، حيث يكون تكوين المركب الناتج عن المسار التفاعلي regioisomeric cycload-4 دائماً هو الأكثر تفضيلاً من الناحية الحركية والثرموديناميكية.

أظهر التحليل الطوبولوجي لوظيفة تتبع الإلكترون (ELF)، أن تفاعلات الاضافة الحلقية CA32 المدروسة تسير وفق آلية غير منسقة في مرحلة واحدة وعلى خطوتين. تمت دراسة تأثيرات الروابط الهيدروجينية لتحديد الانتقائية الموضعية من خلال تحليلات التأثيرات غير التكافؤية (NCI) والنظرية الكمية للذرات في الجزيئات (QTAIM) والتي تؤكد وجود رابطة هيدروجينية قوية  $N-H \cdots O$  وروابط هيدروجينية ضعيفة اضافية تساعد على الاستقرار منها الروابط



**الكلمات المفتاحية:** تفاعلات الاضافة الحلقية [2+3]، أكسيد النتريل، السيكلوبنتين، الرابطة الهيدروجينية، حسابات DFT.

## Résumé

Le mécanisme et la régiosélectivité des réactions de cycloaddition non polaires [3+2] entre l'oxyde de nitrile et deux cyclopentènes ont été théoriquement étudiés dans le cadre de la théorie de la densité électronique moléculaire (TDEM) en utilisant les méthodes théoriques de la DFT dans la fonctionnelle B3LYP, la fonctionnelle méta-hybrides MPWB1K et celle de la fonctionnelle  $\omega$ B97XD avec la base standard 6-31G(d).

Les énergies d'activation de ces réactions de cycloaddition 32CA sont relativement élevées, en raison du faible pouvoir nucléophile des deux cycloalcènes CP et CP-f d'un côté et de la nature électrophile relativement modérée de l'oxyde de nitrile d'autre côté. Les fonctionnelles B3LYP et MPWB1K reproduisent des valeurs d'énergies relatives élevées, tandis que celle de  $\omega$ B97XD donne de meilleures valeurs dans les énergies cinétiques et thermodynamiques.

La régiosélectivité complète obtenue le long du chemin 4-régioisomère observée expérimentalement a été expliquée par l'analyse des énergies relatives, dans laquelle la formation de cycloadduits 4-régioisomères est toujours la plus favorisée cinétiquement.

L'analyse topologique de la fonction de localisation des électrons (ELF) a montré que les réactions de cycloaddition 32CA étudiées procèdent selon un mécanisme non concerté en une seule étape et en deux paliers. Les effets des liaisons hydrogènes sur la détermination de la régiosélectivité ont été étudiés à la fois par les analyses d'interactions non covalentes (NCI) et la théorie quantique des atomes dans la molécule (QTAIM), qui confirment par la présence d'une liaison hydrogène forte N-H $\cdots$ O et une liaison hydrogène supplémentaire faible stabilisante

H $\cdots$ F.

**Mots-clés** : Réactions de cycloaddition 32CA; Oxyde de nitrile; Cyclopentène; Liaison hydrogène; Calculs DFT

## Abstract

The mechanism and the regioselectivity of the non-polar [3+2] cycloaddition reactions between nitrile oxide and two cyclopentenes were theoretically investigated within the molecular electron density theory (MEDT) using DFT methods, namely, the B3LYP, MPWB1K and  $\omega$ B97XD functionals together with the standard 6-31G(d) basis set.

The activation energies of these 32CA reactions are relatively high, due to the low nucleophilic power of both cycloalkenes and the relatively moderate electrophilic nature of the nitrile oxide. The B3LYP and MPWB1K functionals reproduced high relative energies values, while the  $\omega$ B97XD one yield better values in the kinetic and thermodynamic energies. The completely 4-regioselectivity that observed experimentally has been explained by the analysis of the relative energies, in which the formation of 4-regioisomeric cycloadducts is always the more kinetically favored one.

The electron localization function (ELF) topological analysis showed that the studied 32CA reactions proceed through two-stage one-step non concerted mechanism. The effects of the hydrogen bonds on the regioselectivity determination have been investigated by mean both non covalent interactions (NCI) and quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) analyses, which confirm the presence of high strength N–H $\cdots$ O hydrogen bond and a supplementary weak stabilized H $\cdots$ F hydrogen bonds.

**Keywords:** 32CA reactions; Nitrile oxide; Cyclopentene; hydrogen bond; DFT calculations.

## Abréviations

<b>ASD</b>	Atomic Spin Density
<b>BCP</b>	Bond critical point
<b>BV</b>	Basse vacante
<b>Bcps</b>	Bond Critical Points
<b>CA</b>	Cycloaddition
<b>CA32</b>	CycloAddition [3 + 2]
<b>CCP</b>	Cage critical point
<b>CI</b>	Configuration Interaction
<b>CLOA</b>	Combinaison linéaire d'orbitales atomiques
<b>CP</b>	Cyclopentene
<b>CP-f</b>	Trifluor-o-Acétamido-Cyclopentene
<b>DA</b>	Diels-Alder
<b>DC</b>	Dipolar Cycloaddition
<b>DEI</b>	Demande Electronique Inverse
<b>DEN</b>	Demande Electronique Normale
<b>DFT</b>	Théorie de la fonctionnelle de la densité
<b>DZ</b>	Double Zéta
<b>ELF</b>	Electron Localisation Function
<b>GEDT</b>	Global Electron Density Transfer
<b>GGA</b>	Generalized Gradient Approximation
<b>GTO</b>	Gaussian Type Orbitals
<b>HB</b>	Hydrogen Bond
<b>HOMO</b>	Highest occupied molecular orbital
<b>HF</b>	Hartree-Fock
<b>HO</b>	Haute occupée
<b>IRC</b>	Intrinsic Reaction Coordinates
<b>LUMO</b>	Lowest unoccupied molecular orbital
<b>LDA</b>	Local Density Approximation
<b>LSDA</b>	Local Spin Density Approximation
<b>MCP</b>	Méthyl Cyclopentene
<b>MEDT</b>	Molecular Electron Density Theory
<b>MPn</b>	Méthodes Perturbation d'ordre n

<b>NCI</b>	Non-Covalentes Interactions
<b>NCP</b>	Nuclear Critical Point
<b>NO</b>	Nitril Oxide
<b>NPA</b>	Natural Population Analysis
<b>OMF</b>	Orbitales Moléculaires Frontières
<b>OA</b>	Orbitales Atomiques
<b>OM</b>	Orbitales Moléculaires
<b>PCM</b>	Polarized Continuum Model
<b>QTAIM</b>	Quantum Theory of Atoms in Molecules
<b>RCP</b>	Ring Critical Point
<b>SCP</b>	Simpl Cyclopentene
<b>SCRF</b>	Self-Consistent Reaction Field
<b>STO</b>	Slater Type Orbitals
<b>TAC</b>	Three Atom Components
<b>TC</b>	Transfert de Charge
<b>TCE</b>	TetraCyanoEthylène
<b>TST</b>	Transition State Theory
<b>TS</b>	Transition State
<b>TZ</b>	Triple zêta

## Table des Schémas

<b>1</b>	Combinaison suprafaciale des orbitales Pz à l'état de transition	<b>2</b>
<b>2</b>	Réaction de cycloaddition 32CA de NO avec cyclopentènes substitués	<b>2</b>
<b>1.1</b>	Réaction de cycloaddition 32CA	<b>6</b>
<b>1.2</b>	Réaction de cycloaddition 32CA	<b>6</b>
<b>1.3</b>	Structure de résonance de dipôle type anion allyle	<b>7</b>
<b>1.4</b>	Type d'anion-allyle	<b>7</b>
<b>1.5</b>	Structure de résonance de dipôle type anion propargyle-allényle	<b>8</b>
<b>1.6</b>	Type anion propargyle-allényle	<b>8</b>
<b>1.7</b>	Structure de résonance de l'oxyde de nitrile	<b>9</b>
<b>1.8</b>	Réaction de cycloaddition 32CA avec des alcènes monosubstitués	<b>12</b>
<b>1.9</b>	Interactions orbitales secondaires dans les réactions de 1.3-DC	<b>13</b>
<b>1.10</b>	l'encombrement stérique dans l'approche <i>endo</i>	<b>13</b>
<b>1.11</b>	Liaison hydrogéné stabilisante	<b>14</b>
<b>1.12</b>	La réaction 32 CA d'un nitrile oxyde avec un alcène	<b>14</b>
<b>1.13</b>	Combinaison suprafaciale des orbitales Pz à l'état de transition	<b>15</b>
<b>1.14</b>	Mécanisme concerté	<b>15</b>
<b>1.15</b>	Mécanisme synchrone et asynchrone	<b>16</b>
<b>1.16</b>	Mécanisme non-concerté	<b>16</b>
<b>1.17</b>	Mécanisme radicalaire	<b>17</b>
<b>1.18</b>	Mécanisme en deux étapes zwitterionique	<b>17</b>
<b>1.19</b>	Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de 32CA	<b>18</b>
<b>1.20</b>	Exemples sur des isoxazolines	<b>19</b>
<b>1.21</b>	Application pharmaceutique des 2-isoxazolines	<b>20</b>
<b>1.22</b>	Réaction de cycloaddition 32CA	<b>21</b>
<b>1.23</b>	Mécanisme de réaction 32 CA d'un nitrile oxyde avec un alcène	<b>21</b>
<b>1.24</b>	Les structures chimiques des Inhibiteurs commerciaux des neuraminidases NA de virus de la grippe A et B	<b>23</b>
<b>1.25</b>	Réaction de cycloaddition 32CA de NO avec cyclopentènes substitués	<b>23</b>
<b>3.1</b>	Interaction possibles entre les centres atomiques	<b>53</b>
<b>4.1</b>	Réaction de cycloaddition 32CA de NO avec cyclopentènes substitués	<b>73</b>
<b>4.2</b>	Chemins des régioisomères possible pour la réaction 32CA entre NO et le	<b>78</b>

cyclopentène **CP**

- 4.3** Chemins des régioisomérique possible pour la réaction 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP-f** **83**

## Liste des tableaux

<b>3.1</b>	Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique	<b>61</b>
<b>3.2</b>	Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique pour la glycine	<b>61</b>
<b>3.3</b>	Points critiques dans la théorie QTAIM	<b>65</b>
<b>4.1</b>	Valeurs des indices de réactivité globaux dérivés de la CDFT calculées, en eV, des réactifs NO, CP, CP-f, MCP et SCP.	<b>75</b>
<b>4.2</b>	Les énergies relatives en phase gazeuse et en cyclohexane des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'oxyde de nitrile NO et le cyclopentène CP utilisant les méthodes B3LYP/6-31G(d), MPWB1K/6-31G(d) et $\omega$ B97XD/6-31G(d)	<b>79</b>
<b>4.3</b>	Les enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives et les énergies de Gibbs totales et relatives dans le cyclohexane des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'oxyde de nitrile NO et le cyclopentène CP utilisant la méthode $\omega$ B97XD/6-31G(d)	<b>81</b>
<b>4.4</b>	Les énergies relatives en phase gazeuse et en cyclohexane des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'oxyde de nitrile NO et le cyclopentène CP-f utilisant les méthodes B3LYP/6-31G(d), MPWB1K/6-31G(d) et $\omega$ B97XD/6-31G(d)	<b>84</b>
<b>4.5</b>	Les enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives et les énergies de Gibbs totales et relatives dans le cyclohexane des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'oxyde de nitrile NO et le cyclopentène CP-f utilisant la méthode $\omega$ B97XD/6-31G(d)	<b>85</b>
<b>4.6</b>	Populations électroniques ELF des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction 32CA du NO avec le cyclopentène CP	<b>89</b>
<b>4.7</b>	Populations électroniques ELF des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction 32CA du NO avec le cyclopentène CP-f	<b>92</b>
<b>4.8</b>	Paramètres des points critiques (3, -1) de TS4 et TS5	<b>97</b>
<b>4.9</b>	Paramètres des points critiques (3, -1) de TS4-f et TS5-f	<b>99</b>

## Liste des figures

1.1	Interaction des orbitales moléculaires frontières	10
1.2	Diagramme OMF des demandes électroniques normale et inverse de réaction CA32	11
2.1	Comparaison entre les bases de type STO et GTO	38
2.2	Les zones à traiter dans la conception d'une base	39
2.3	Les deux types de solvatation	42
2.4	Interactions de type liaison hydrogène	43
2.5	Liaison halogène	43
2.6	Interaction de type cation- $\pi$	45
3.1	Surface d'énergie potentielle	51
3.2	Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières	53
3.3	Domaine de localisation de la fonction ELF pour la glycine	61
3.4	Caractérisation des interactions non-covalentes	63
3.5	Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice	64
3.6	Points critiques de l'analyse QTAIM	66
4.1	Représentation 3D de l'ASD d'anion radical $\text{NO}^-$ avec les cations radicaux $\text{SCP}^{*+}$ , $\text{MCE}^{*+}$ , $\text{CP}^{*+}$ et $\text{CP-f}^{*+}$ , ainsi que les indices de nucléophilie $P_k^-$ et d'électrophilie $P_k^+$	77
4.2	Géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre $\text{NO}$ et le cyclopentène $\text{CP}$ avec les longueurs des nouvelles liaisons	82
4.3	Géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre $\text{NO}$ et le cyclopentène $\text{CP-f}$ avec les longueurs des nouvelles liaisons	86
4.4	Les attracteurs ELF avec la population de quelques bassins de valence (en e) de $\text{NO}$ , $\text{CP}$ et $\text{CP-f}$	88
4.5	Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du $\text{NO}$ avec le cyclopentène $\text{CP}$ avec les attracteurs ELF correspondant	91
4.6	Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du $\text{NO}$ avec le cyclopentène $\text{CP-f}$ avec les attracteurs ELF correspondant	94

- 4.7** NCI isosurfaces de gradient, représenté à une isovaleur de 0.4 a.u, de chemin régioisomérique 4 des TS Impliqués dans les reactions de cycloaddition 32CA de **NO** avec **CP** et **CP-f**, bleu pour les interactions attractives fortes et vert pour les interactions faible par la méthode  $\omega$ B97XD/6-31G(d) **96**
- 4.8** La représentation des graphes moléculaires de **TS4** et **TS5** des points critiques (3, -1) obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique  $\omega$ B97XD/6-31G(d) **98**
- 4.9** La représentation des graphes moléculaires de **TS4-f** et **TS5-f** des points critiques (3,-1) obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique  $\omega$ B97XD/6-31G(d) **99**

## Tables des matières

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
Bibliographies	4
<b>Partie I : Etude bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Les réactions de cycloaddition [3+2]</b>	
I.1 Introduction	5
I.2 Généralités	5
I.2.1 Principe	5
I.2.2 Les dipôles-1.3	6
I.2.3 Oxyde de nitrile	8
I.2.4 La théorie OMF dans la réaction de cycloaddition 32CA	9
I.2.5 La régiosélectivité	10
I.2.6 La stéréosélectivité <i>endo/exo</i>	12
I.2.7 La stéréosélectivité faciale syn/anti	14
I.2.8 Mécanisme	14
I.2.8.1 Mécanisme concerté	15
I.2.8.2 Mécanisme non-concerté	16
I.2.8.3 Mécanisme radicalaire	16
I.2.8.4 Mécanisme en deux étapes zwitterionique	17
I.2.8.5 Mécanisme basé sur la densité électronique	17
I.2.9 Isoxazolines	18
I.2.9.1 Intérêt des isoxazolines	18
I.2.9.2 Préparation des isoxazolines	20
I.2.9.3 Réaction de cycloaddition d'oxyde de nitrile et alcène	21
I.3 Antiviraux	22
I.3 Conclusion	23
Bibliographies	24
<b>Chapitre II: Méthodes de modélisation</b>	
II.1 Introduction	28
II.2 Méthodes ab-initio	28
II.2.1 L'approximation Born-Oppenheimer	29
II.2.2 Approximation du champ moyen de Hartree	29

II.2.3 Méthode de Hartree-Fock	29
II.2.4 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	30
II.2.5 Méthodes Post-SCF	31
II.2.5.1 Méthode d'interaction de configuration (IC)	31
II.2.5.2 Méthode de perturbation de Möller-Plesset d'ordre n	31
II.2.5.3 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	33
II.2.5.3.1 Approximation de la densité locale LDA	35
II.2.5.3.2 Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	35
II.2.5.3.3 Les fonctionnels hybrides	36
a. Fonctionnelle B3LYP	36
b. Fonctionnelle MPWB1K	37
c. Fonctionnelle WB97XD	37
II.2.5.4 Bases d'orbitales atomiques	37
a. Orbitales internes	39
b. Zone de valence	39
c. Zone de diffuse	40
d. Nomenclature de bases usuelles	40
II.2.5.5 Traitement de la solvataion	40
a. Modèle explicite	41
b. Modèle implicite	41
II.3 Les interactions non-covalentes	42
II.3.1 Liaison hydrogène	42
II.3.2 Liaison halogène	43
II.3.3 Interactions électrostatiques	43
II.3.3.1 Interaction de type van der Waals	43
a. Interaction de Keesom	44
b. Force de Debye	44
c. Les forces de dispersion de London	44
II.3.3.2 La Liaison ionique	44
II.3.4 Interaction cation- $\pi$	45
II.4 Conclusion	45
Bibliographies	47

## **Chapitre III : Méthodes quantiques et théories de la réactivité chimiques**

III.1 Introduction	50
III.2 Théorie de l'état de transition TET	50
III.2.1 Surface d'énergie potentielle	51
III.2.2 Caractérisation des points stationnaires	51
III.2.3 Recherche de l'état de transition	51
III.3 Théorie des orbitales moléculaires frontières	52
III.3.1 Les coefficients des orbitales atomiques	53
III.4 Les indices de réactivité dérivant de la DFT	54
III.4.1 Les indices globaux	54
III.4.1.1 Electronegativité $\chi$	54
III.4.1.2 Le potentiel chimique $\mu$	55
III.4.1.3 La dureté $\eta$	55
III.4.1.4 La mollesse $S$	56
III.4.1.5 L'électrophilicité $\omega$	56
III.4.1.6 La nucléophilie $N$	56
III.4.2 Les indices locaux	57
III.4.2.1 Indices de Fukui	57
III.4.2.2 Mollesses locales	58
III.4.2.3 Électrophile locale	58
III.4.2.4 Nucléophilie locale	58
III.4.2.5 Les fonctions de Parr	58
III.4.3 Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF	59
III.4.3.1 Fonction ELF	59
III.4.3.2 Analyse topologique de la fonction ELF	60
III.4.4 NCI	62
III.4.5 Méthode QTAIM	63
III.4.5.1 Notion de chemin de liaison (Bond Path)	66
III.4.5.2 Nature de l'interaction interatomique	66
III.4.5.3 Ellipticité de la densité électronique	68
III.5 Conclusion	68
Bibliographies	70

## Partie II : Résultats et discussion

IV.1 Introduction	73
IV.2 Méthodes de calcul	73
IV.3 Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	75
IV.3.1 Analyse des indices globaux	75
IV.3.2 Analyse des indices locaux	76
IV.4 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et le cyclopentène CP	78
IV.4.1 Analyse des profils énergétiques	78
IV.4.1.1 En phase gazeuse	78
IV.4.1.2 Effet du solvant	80
IV.4.1.3 Calculs thermochimiques	81
IV.4.1.4 Structure des états de transition	82
IV.4.1.5 La nature électronique de la réaction	82
IV.5 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et le cyclopentène CP-f	83
IV.5.1 Analyse des profils énergétiques	83
IV.5.1.1 En phase gazeuse	83
IV.5.1.2 Effet du solvant	85
IV.5.1.3 Calculs thermochimiques	85
IV.5.1.4 Structure des états de transition	86
IV.5.1.5 La nature électronique de la réaction	87
IV.6 Analyse topologique ELF	87
IV.6.1 Analyse topologique ELF de la structure électronique des réactifs	87
IV.6.2 Analyse ELF du mécanisme moléculaire	88
IV.6.2.1 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et cyclopentène CP	88
IV.6.2.2 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et cyclopentène CP-f	92
IV.7 Origine de la régiosélectivité	95
IV.7.1 Analyse NCI	95
IV.7.2 Analyse QTAIM	96
IV.7.2.1 Analyse QTAIM de TS4 et TS5	97
IV.7.2.2 Analyse QTAIM de TS4-f et TS5-f	98
IV.8 Conclusion	100
Bibliographies	101



# *Introduction générale*

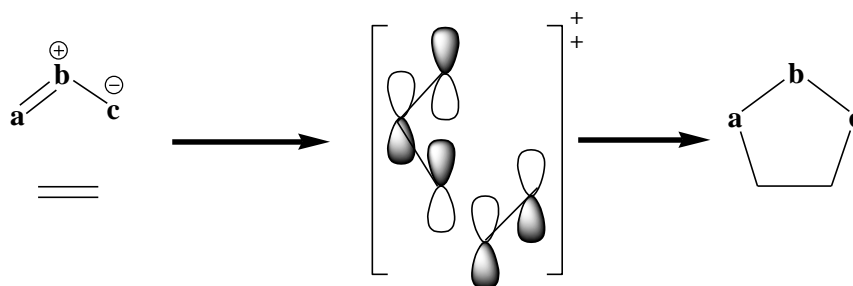
## Introduction générale

Le contexte de la recherche en chimie théorique s'est beaucoup transformé au cours de cette dernière décennie. Grâce à l'évolution des moyens informatiques au cours des dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier.

Le progrès des outils informatiques a permis le développement de la chimie assistée par ordinateur, également appelée chimie numérique ou «chimie computationnelle». Actuellement les applications de la chimie computationnelle couvrent en plus des branches de la chimie d'autres disciplines de sciences et de l'environnement. Son but n'est pas seulement l'obtention, par le calcul, de résultats appropriés aux problèmes rencontrés en chimie telles les propriétés thermodynamiques, les grandeurs géométriques, etc, [1] mais elle s'intéresse à établir des relations mathématiques entre les propriétés physicochimiques des composés et leurs activités biologiques, pharmacologiques et environnementales.[2-4] Ses applications permettent de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et jouent donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. [5]

La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens. Puisqu'elle est à la base de nombreux produits actifs utilisés en pharmacie, biologie et l'industrie. L'origine de ces composés peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique. [6] Les hétérocycles sont des composés dont l'hétéroatome est un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre.

Les réactions de cycloaddition constituent l'un des processus les plus importants en chimie organique qui ont été largement utilisées pour la synthèse des cycles et des hétérocycles à partir de petits fragments, d'une manière sélective et en seule étape. L'une des plus grandes familles des réactions de cycloaddition est celle de type [3+2], aussi appelée réaction 1,3-dipolaire. Elles incluent un dipôle-1,3 où les quatre électrons  $\pi$  se répartissent entre trois atomes adjacents, l'autre réactif dipolarophile est généralement soit un alcène ou un alcyne. [7] Autrement dit, les trois orbitales pz du dipôle 1,3 et les deux orbitales pz de l'alcène se combinent d'une façon supra faciale (**Schéma 1**). [8]

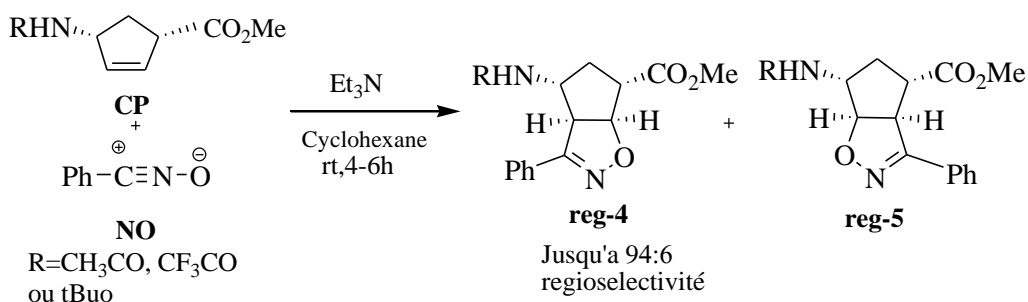


**Schéma 1.** Combinaison suprafaciale des orbitales Pz à l'état de transition

Les réactions de cycloaddition 3+2 sont une catégorie des réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen qui a fait une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre ces réactions. [9]

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des oxydes de benzonitrile sur les cyclopentènes  $\beta$ -substitués constituent une voie de synthèse élégante et efficace pour la préparation des agents peramivir. [10] Ces composés ont trouvé une large utilisation dans le domaine médical comme médicament antigrippal.

Récemment, Chien-Liang et al [10] ont effectué expérimentalement des réactions de cycloaddition 3+2 entre un oxyde de benzonitrile et une série de cyclopentènes  $\beta$ -substitués qui généralement produisent des composés à cinq chaînons appelés isoxazoles. Ils ont constaté que ces réactions de cycloaddition 3+2 procèdent via une 4-régiosélectivité complète [10] avec des bons rendements de 76 à 87% (**Schéma 2**).



**Schéma 2.** Réaction de cycloaddition 3+2 de NO avec cyclopentènes substitués

Dans ce travail de thèse, L'objectif visé est d'étudier théoriquement le mécanisme moléculaire de ces réactions de de cycloaddition 3+2 pour comprendre l'origine de la

sélectivité observée. Ces réactions qui ont été récemment réalisées expérimentalement par les groupes de Chien-Liang Chen [10] Ainsi, pour réaliser cette étude, nous avons utilisé la récente méthode de densité électronique moléculaire (MEDT). [11]

Ce manuscrit comporte donc deux parties :

La première partie est dédiée à une étude bibliographique qui est divisée en trois chapitres.

Le premier chapitre, est consacré à la présentation des notions fondamentales sur les hétérocycles, la cycloaddition et nous nous intéressons à élucider le développement de la réaction de de cycloaddition 32CA, dans lequel nous détaillons certains concepts pertinents dans ce domaine, en particulier, les réactions 32 CA entre l'oxyde de nitrile et les alcènes.

Dans le deuxième chapitre, nous exposons d'abord les méthodes de chimie quantique y compris la méthode SCF de Hartree-Fock-Roothann, méthodes post SCF de type CI et MP2 et méthodes DFT. Ensuite, nous discuterons sur la description des bases d'orbitales atomiques , le traitement théorique de la solvation et les interactions non-covalentes.

Le troisième chapitre fera le point sur les méthodes de la chimie théorique utilisées en modélisation moléculaire, ainsi les différentes théories quantiques qui sont utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition, la théorie de la DFT conceptuelle et la méthode MEDT. Une description de l'analyse topologique ELF, l'analyse NCI et l'analyse QTAIM sont également présentées dans ce chapitre.

La deuxième partie est consacrée à la présentation des résultats et discussion du mécanisme des réactions cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile NO et les cyclopentènes. Cette étude nous a permis de comprendre l'origine de la sélectivité observée expérimentalement dans ces réactions de cycloaddition 32CA.

Nous finalisons ce travail par une conclusion générale qui englobe les différents résultats et des perspectives.

### Bibliographies

- [1] D. A. Mc .Quarrie ; J. D. Simon, Chim.Phy.App.Moléculaire. 2000, Paris.
- [2] J. Smith; M. Karplus, Journal of the American Chemical Society. 1992,114, 801.
- [3] T. Takigawa ; T. Ashida ; Y. Sasada; M. Kakudo, Bull. Chem. Soc. 1966, 39, 2369.
- [4] H. Buyukuslu ; M. Akdogan ; G. Yildirim ; C. Parlak, Spectrochimica.Acta. Part A , Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2010, 75, 1362.
- [5] J. J. Rivail, Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, Inter. Editions. CNRS. 1994, 169-193, Paris.
- [6] B.H. Guo ; G.Y .Kai; H.B .Jin; K.X T.ang , African Journal of Biotechnology. 2006, 5, 15020.
- [7] R.Hoffmann; R. A. Firestone, J. Org. Chem.1968, 33, 2285–2290.
- [8] R.B.Woodward; R.Hoffmann, Verlag. Cheme.1970.
- [9] A.Huisgen,Chem. Inter. Edit. In English.1963, 2, 565.
- [10] C. Chien.Liang; C. Tzu.Wei; C.Yung.Wen; F. Jim.Min, Tetrahedron. 2019, 75, 4458–4470.
- [11] L.R.Domingo, Molecules . 2016, 21,1319.

*Partie I*  
*Etude bibliographique*

*Chapitre I*

*Les réactions de cycloaddition*

*[3+2]*

## I.1 Introduction

La recherche sur la synthèse des hétérocycles est très répandue dans le domaine de la chimie organique, en jouant un rôle important pour une grande variété de composés d'intérêts chimique, biologique, pharmacologique et industriel. [1,2]

Les réactions de cycloaddition constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles à partir de petits fragments. [3,4] La réaction de cycloaddition 32CA est une réaction classique en chimie organique qui a lieu entre des composés dipolaire-1,3 et des dipôlarophiles. Cette réaction représente une des diverses voies d'accès aux hétérocycles à cinq chaînons. Les oxydes de nitrile ont été largement utilisés comme dipôle dans les réactions de cycloaddition 32CA en raison de l'utilisation de conditions de réaction plus douces et l'asymétrie des oxydes de nitrile, leurs réactions avec les alcènes asymétriques peuvent donner deux cycloadduits 4 et 5 régioisomères. [5]

Plusieurs études expérimentales et théoriques ont été effectuées pour comprendre le mécanisme de la réaction et l'origine de la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de cycloaddition 32CA. [6] D'après ces études la théorie de fonctionnelle de la densité est apparue comme une approche très commode pour obtenir des résultats fiables pour un coût computationnel bas.

## I.2 Généralités

### I.2.1 Principe

Le concept de cycloaddition 1,3 dipolaires a été initialement suggéré par Smith [7] en 1938 mais ce n'est qu'après la généralisation de la réaction par Huisgen dans les années 1960 que la réaction est devenue largement applicable. [8]

Huisgen a défini la cycloaddition 1,3 dipolaire comme étant une réaction entre 1,3 dipôle et le dipôlarophile pour former un cycle à cinq chaînons contenant de multiples centres stéréogènes. [9]

La plupart de ces réactions procèdent par un mécanisme en une seule étape, impliquant la formation de deux nouvelles liaisons  $\sigma$ . Cette réaction est souvent nommée réaction de cycloaddition [3+2] car il y a trois atomes du dipôle et deux atomes de dipôlarophile par exemple (alcènes, alcynes, carbonyles et nitriles) qui sont engagés dans le mécanisme de cette réaction. [10] Les réactions de cycloaddition [3+2] sont influencées par plusieurs facteurs comme les effets stéroélectroniques, [11] la polarité du solvant, [11,12] la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis [10, 12a, 13] ou les catalyseurs enzymatiques. [14]

---

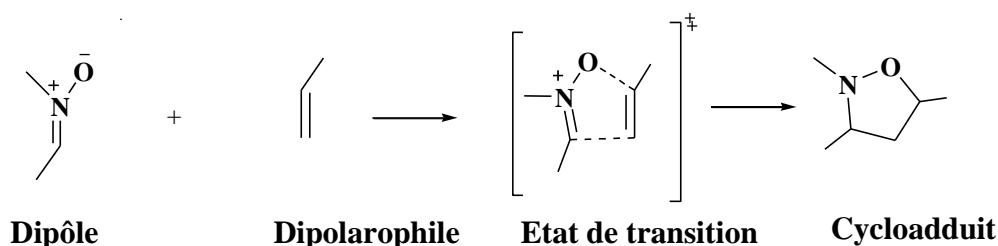


Schéma 1.1. Réaction de cycloaddition 32CA

Parmi ce genre des réactions, les réactions de cycloaddition [3+2] (32CA) des oxydes de nitrile avec les alcènes sont les plus importantes, elles conduisent à des cycles isoxazoles qui renferment une anti-influenza, et antistress, ils sont aussi anticancers. [15,7]

### I.2.2 Les dipôles-1,3

L'histoire des dipôles-1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique. [16] Cinq ans plus tard, son étudiant Buchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters  $\alpha$ - $\beta$  insaturés et il décrit pour la première fois la réaction de cycloaddition 32CA. [17] En 1893, il suggéra le produit de la réaction de méthyle diazoacétate avec l'acrylate de méthyle qui est le 1-pyrazoline. [18] Cinq ans après, les nitrones et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann, Werner et Buss. [19]

Les dipôles-1,3 sont des composés a-b-c possèdent quatre électrons  $\pi$  répartis sur 3 atomes adjacents. 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» (Schéma 1.2). [20, 21]

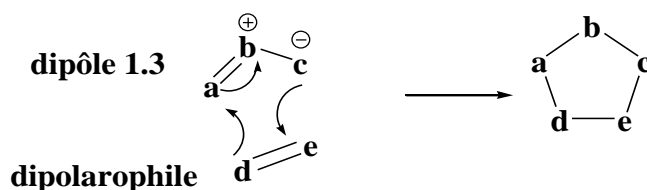


Schéma 1.2. Réaction de cycloaddition 32CA

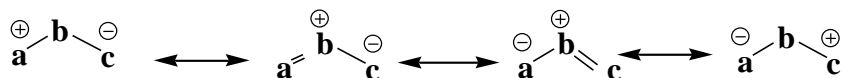
Selon leurs caractéristiques structurales, les dipôles-1,3 peuvent être classés en deux types:

- Le type anion allyle
- Le type anion propargyle-allényle
- **Le type anion allyle**

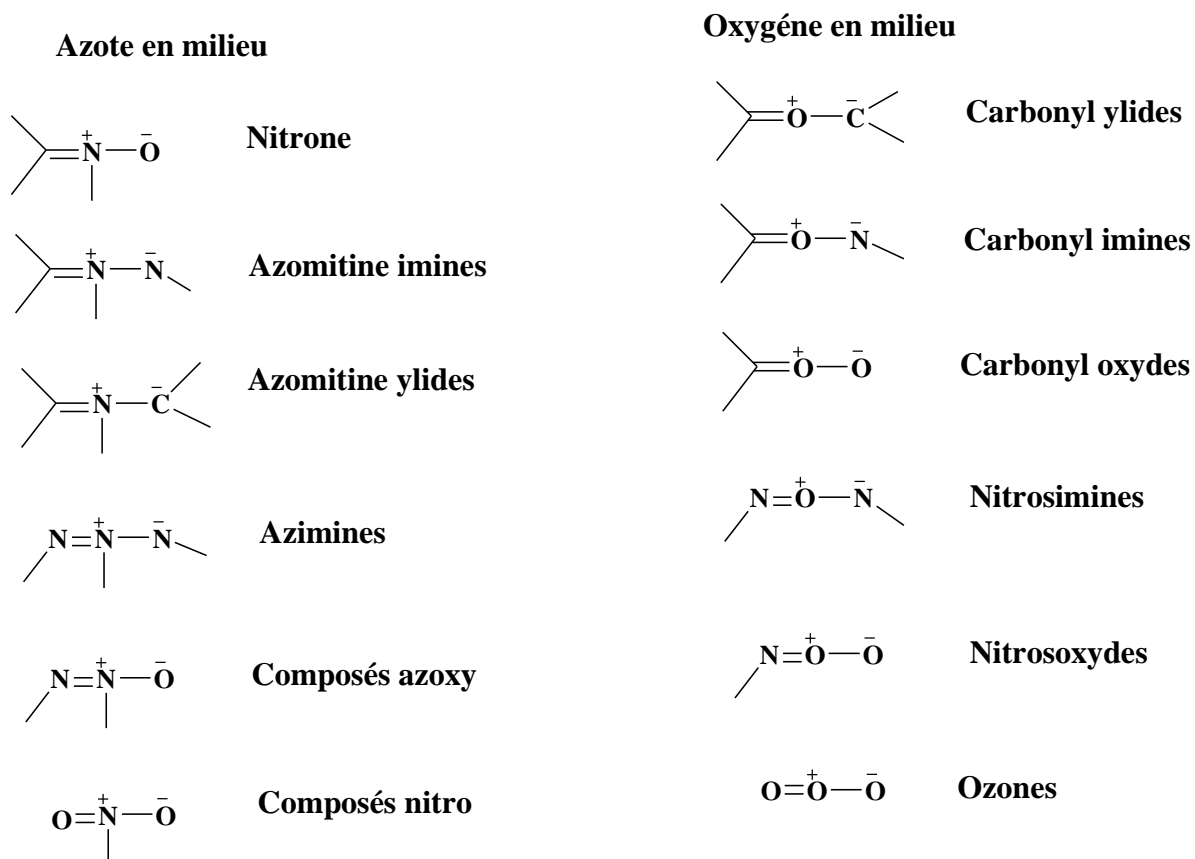
Ce type est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales Pz parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle-1,3 est coudé et l'atome central **b** peut

être un élément du groupe V (N, P, etc...) ou 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**).

Type anion allyle



**Schéma 1.3.** Structure de résonance de dipôle type anion allyle



**Schéma 1.4.** Type d'anion-allyle

### ➤ Le type anion propargyle-allényle

Ce type d'anion possède une orbitale  $\pi$  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 est linéaire dont l'atome central **b** est limité à l'azote (**Schéma 1.5**).

## Type propargyle-allényle

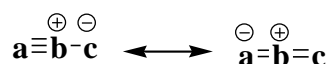


Schéma 1.5. Structure de résonance de dipôle type propargyle-allényle

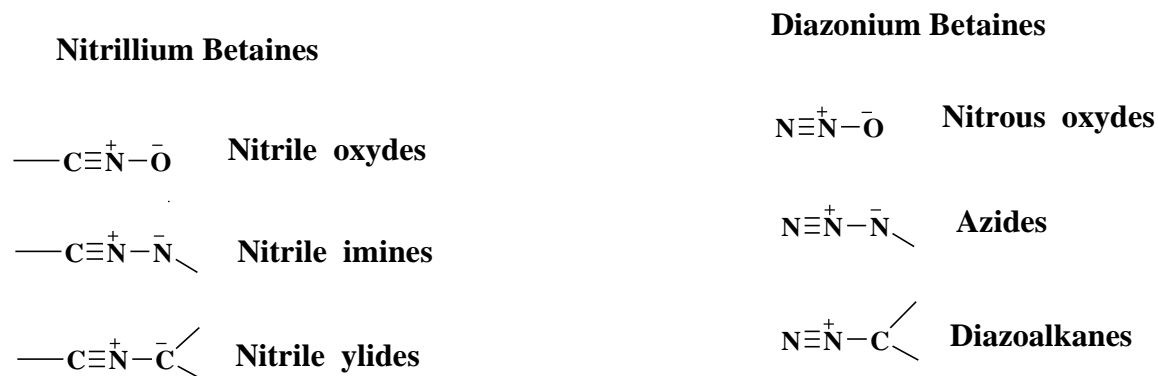
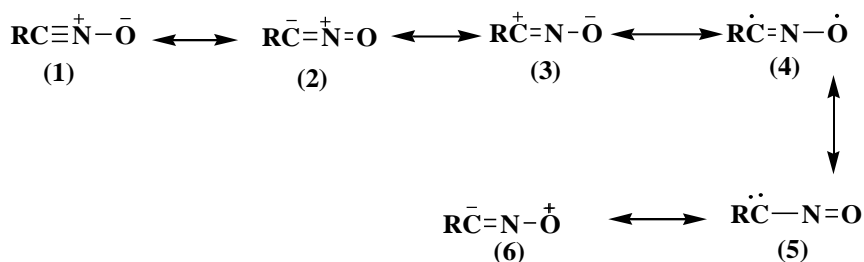


Schéma 1.6. Type anion propargyle-allényle

L'utilisation des dipôles-1,3 (Schéma 1.4) en synthèse s'est généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960, [8] mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitale proposé par Woodward et Hoffman, [22] 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 32CA. [23,24]

### I.2.3 Oxyde de nitrile

Les oxydes de nitrile sont des membres de la famille de la Nitrilium Bétaïne [25] et dipôle 1,3. La représentation la plus courante d'un oxyde de nitrile est celui d'une structure d'octet zwitterionique de type linéaire propargyl-allényle (1) qui contient une liaison  $\pi$  orthogonale. Ils peuvent être représentés comme des structures de résonance hybride (1)-(6) montrées dans la Schéma 1.7, les principales structures à l'état fondamentales sont les structures (1) et (2).



**Schéma 1.7.** Structure de résonance de l'oxyde de nitrile

Les oxydes de nitriles étaient initialement préparés en 1800. L'Oxyde de benzonitrile est l'un des plus couramment utilisés, qui a été généré en 1886. Ils sont généralement préparés par déshydrogénation d'aldoximes ou par déshydratation de fonctions nitro et la déshydrohalogénéation d'halogénures d'hydroxyiminoyle, [26] qui ne nécessite généralement pas de catalyseur métallique, elle est en général plus rapide que celle impliquant les azotures. [27] De plus, la génération est généralement réalisée in situ à faible concentration, en raison de la réactivité et l'instabilité des oxydes de nitrile, ainsi que leur tendance à se dimériser. Le plus souvent à partir d'aldoxime (en présence de chloramine-T ou d'autres agents oxydants) ou du dérivé halogéné.

Les oxydes de nitrile sont des dipôles intéressants pour leur réactivité avec les alcènes et les alcynes en cycloaddition 32CA, ils peuvent conduire à la formation de nombreux hétérocycles (isoxazole, isoxazolines, oxadiazoles...) selon la nature du dipôlarophile utilisé. Les nitriles oxydes constituent une bonne classe de partenaire pour réaliser ces réactions.

#### I.2.4 La théorie OMF dans la réaction de cycloaddition 32CA

L'état de transition de la réaction de cycloaddition 32CA est contrôlé par l'interaction des orbitales moléculaires frontières (OMF) des réactifs. La plus basse vacante BV (LUMO en anglais) du dipôle interagit avec la plus haute occupée HO (HOMO en anglais) de l'alcène, ou HO du dipôle interagit avec BV de l'alcène. [22,28] Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", 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.

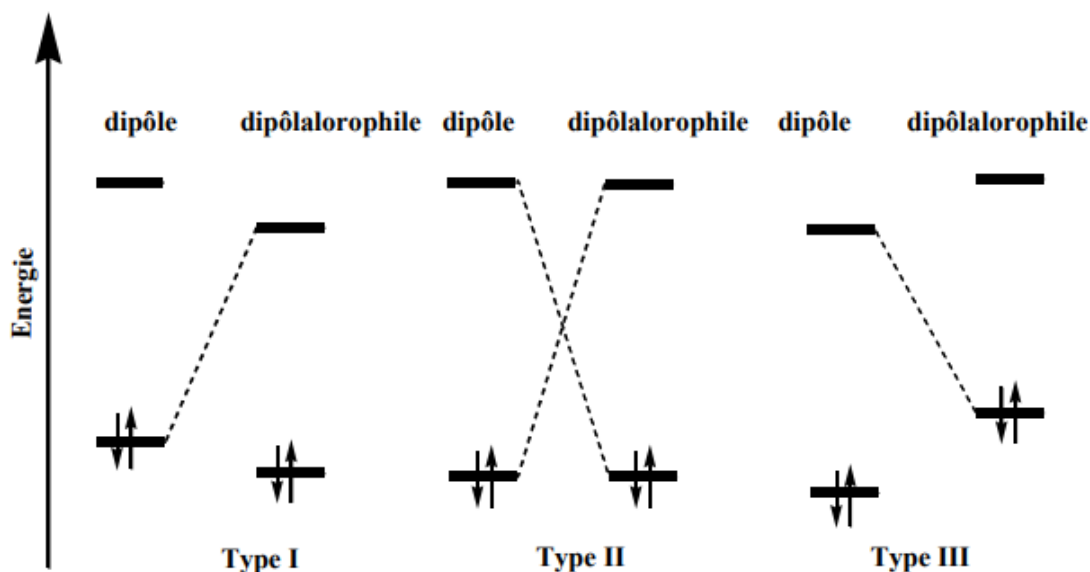
La vitesse d'une réaction de cycloaddition 32CA dépend de l'énergie de stabilisation  $\Delta E$  obtenue lors de l'interaction des orbitales moléculaires frontières (OMF) des réactifs. Plus

l'écart énergétique entre OMF est grand, plus l'interaction des orbitales moléculaires frontières (OMF) est petite et donc  $\Delta E$  et la vitesse de réaction seront plus faibles.

Sustman, [20] a classé les réactions de cycloaddition 32CA en trois types, il s'est appuyé dans ses études sur les énergies relatives des OMF entre le dipôle et le dipôlarophile (**Figure 1.1**).

- Dans le type I l'interaction dominante est celle HO dipôle avec BV dipôlarophile.
- Pour le type II la proximité des énergies des OMF du dipôle et du dipôlarophile implique que les deux interactions HO-BV sont importantes.
- Les réactions de cycloaddition du type III sont dominées par l'interaction entre la BV du dipôle et le HO du dipôlarophile.

Les réactions de de cycloaddition 32CA des oxydes de nitriles sont classées comme type II. [20] On devrait prendre en considération que la classification d'une réaction dépend également des réactifs. L'introduction des substituants électrodonneur ou électroattracteur sur le dipôle ou le dipôlarophile changent les énergies relatives des OMF. [29,30]



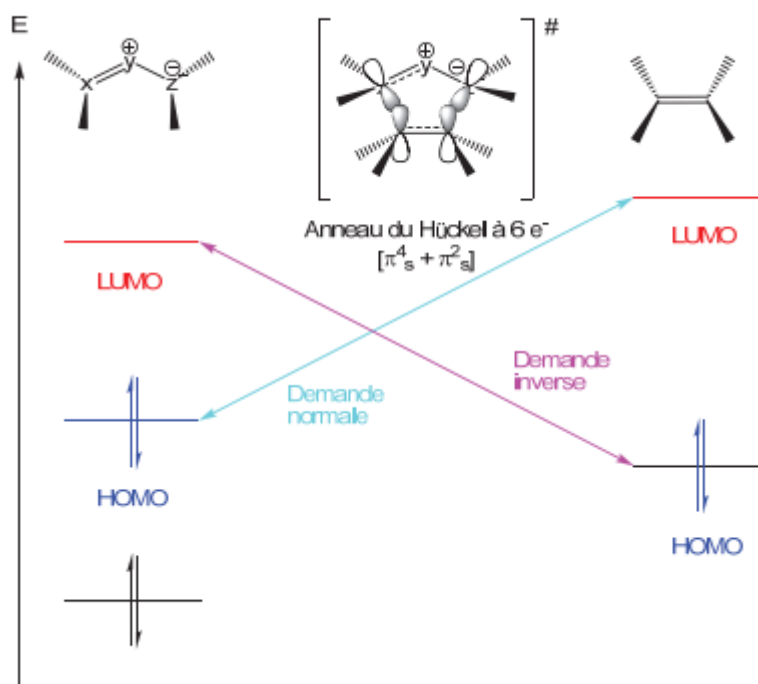
**Figure 1.1.** Interaction des orbitales moléculaires frontières

### I.2.5 La régiosélectivité

Dans le cas où le dipôlarophile et le dipôle sont asymétriques, il y a deux orientations possibles pour l'addition. L'orientation de la cycloaddition 32CA est conditionnée par les coefficients des orbitales atomiques (OA) qui interviennent dans les orbitales moléculaires (O.M) concernées. En d'autres termes, les deux nouvelles liaisons  $\sigma$  se forment d'une part,

entre les atomes qui ont les plus grands coefficients, et d'autre part, entre ceux qui ont les coefficients les plus petits. En générale l'interprétation satisfaisante de la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition 32CA est basée sur le concept des orbitales frontières (**Figure 1.2**). [28]

Dans le cas des cycloadditions 32CA concertées, deux cas sont possibles. Si le recouvrement orbitalaire majoritaire fait intervenir l'orbitale moléculaire la plus haute occupée du dipôle HOMO et l'orbitale moléculaire la plus basse vacante LUMO du dipôlarophile la réaction est dite à « demande électronique normale » (DEN). S'il implique la LUMO du dipôle et la HOMO du dipôlarophile, la réaction est qualifiée de « demande électronique inverse » (DEI). Un troisième cas fait intervenir les deux types de recouvrements à cause de la similitude des énergies relatives HOMO dipôle-LUMO dipôlarophile et HOMO dipôlarophile-LUMO dipôle. L'orientation la plus favorisée est celle qui donne l'interaction de plus basse énergie entre les orbitales moléculaires frontières (**Figure 1.2**).



**Figure 1.2.** Diagramme OMF des demandes électroniques normale et inverse de réaction 32CA

Les effets électroniques des substituants sur les réactifs ont une influence sur le contrôle diastéréofacial ainsi que sur la régiochimie. [8] En effet les substituants électrodonneurs tendent à augmenter le niveau d'énergie des orbitales frontières, alors que les substituants électroattracteurs font diminuer le niveau d'énergie de ces orbitales. Ainsi la

demande normale est favorisée dans le cas d'un dipôle enrichi et d'un dipôlarophile appauvri, la demande inverse est favorisée dans le cas opposé.

L'approche OMF a donné une bonne base pour prédire la régiosélectivité des réactions de cycloaddition 32CA, mais il y a plusieurs autres facteurs qui peuvent influencer à la réactivité comme la tension (cas des cycles) et l'encombrement stérique, et dans plusieurs cas, ces facteurs contrôlent la régiosélectivité qui n'est pas considérés par la théorie des FMO.

[31]

Dans la suite de notre travail nous nous sommes intéressés à la réaction de cycloaddition 32CA entre les alcènes (dipôlarophile) et les oxydes de nitrile (1,3 dipôle). Le contrôle de la régio et stérioréselectivité de la réaction a fait l'objet de plusieurs travaux qui ont été rapportés dans la littérature. [6]

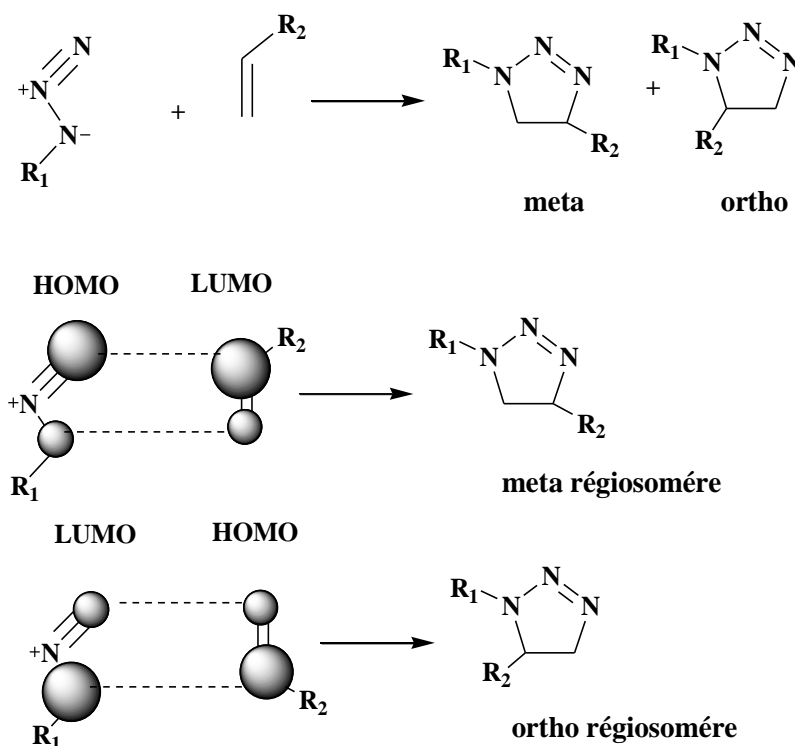
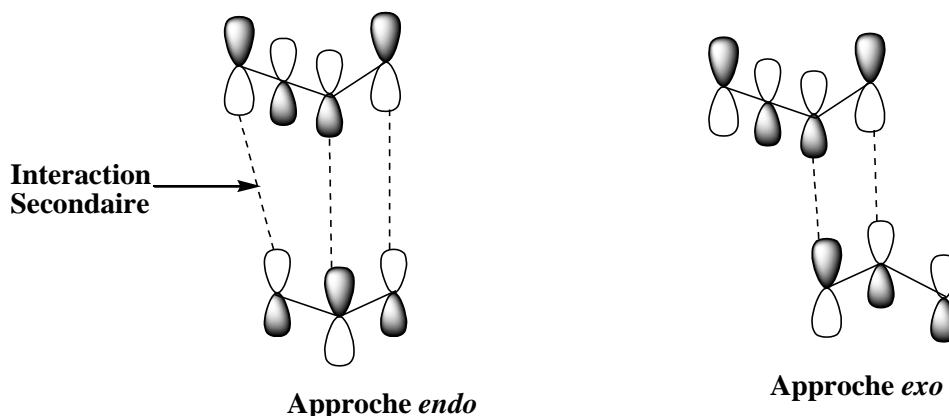


Schéma 1.8. Réaction de cycloaddition 32CA avec des alcènes monosubstitués

### I.2.6 La stéréosélectivité *endo/exo*

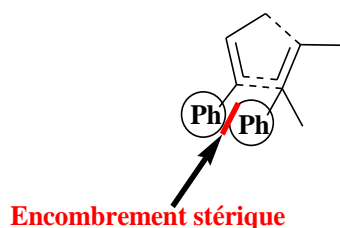
La notion de stéréosélectivité intervient lorsqu'un substrat organique réagit en donnant deux produits stéréoisomères. Une réaction est dite stéréosélective si elle conduit

majoritairement à l'un des stéréoisomères. [32,33] La stéréochimie des réactions de cycloaddition 3<sup>2</sup>CA dépend du type de rapprochement du dipôle vers le dipôlarophile dans l'espace (**Schéma 1.9**). Ainsi, vu la structure planaire du dipôle et du dipôlarophile, ces entités peuvent se rapprocher selon deux modes stériques possibles ; à savoir, l'approche *endo* ou *exo*. Conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis*. Généralement, l'approche *endo* est favorisée par les interactions orbitales secondaires P des atomes qui ne sont pas implantés en réaction (**Schéma 1.9**). [34, 25]



**Schéma 1.9.** Interactions orbitales secondaires dans les réactions de 3<sup>2</sup>CA

Cependant, d'autres facteurs peuvent avoir aussi une influence majeure sur la stéréosélectivité *endo/exo* tels que les facteurs stériques qui peuvent favoriser la formation du produit issu de l'approche *exo* (**Schéma 1.10**). 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 (**Schéma 1.11**). [35]



**Schéma 1.10.** L'encombrement stérique dans l'approche *endo*

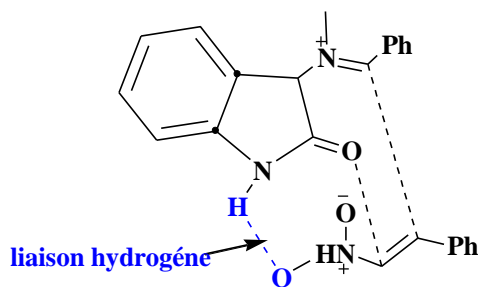


Schéma 1.11. Liaison hydrogéné stabilisante

La géométrie de la double liaison du dipôlarophile définit la stéréochimie relative du cycloadduit. Ainsi les alcènes (E) conduisent à un produit de stéréochimie *trans* et les alcènes (Z) à un produit de stéréochimie **Cis** (Schéma 1.12).

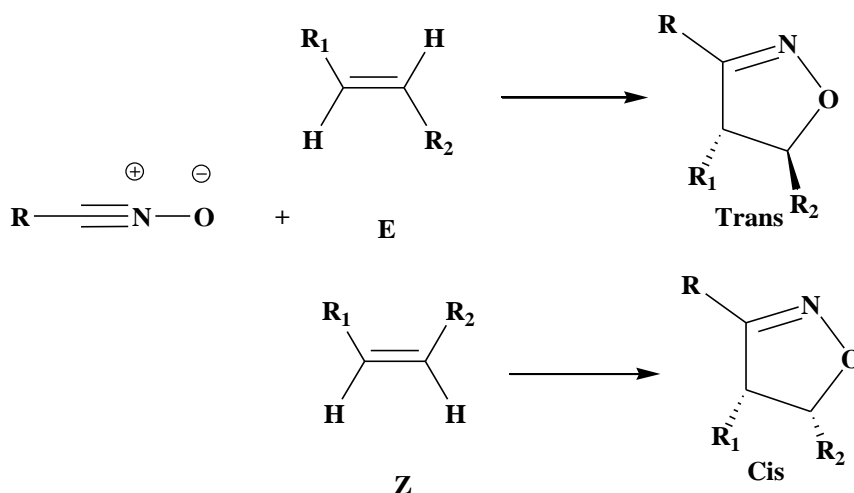


Schéma 1.12. La réaction 32CA d'un nitrile oxyde avec un alcène

### I.2.7 La stéréosélectivité faciale syn/anti

Le contrôle de l'approche du dipôlarophile en dessus (approche anti) ou en dessous (approche syn) du plan du dipôle-1,3 est appelé la stéréosélectivité faciale. Dans le domaine de la synthèse asymétrique, deux stratégies peuvent être envisagées :

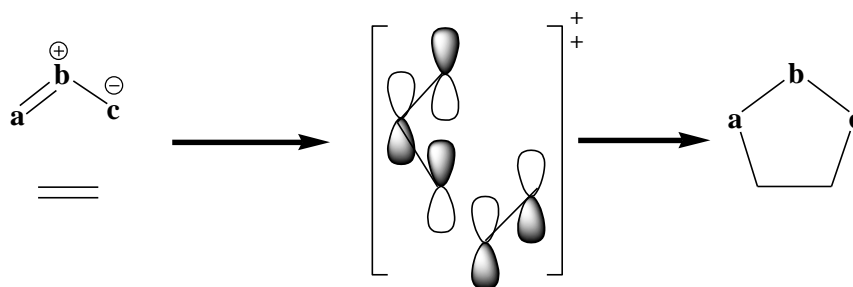
- l'utilisation d'un réactif portant un groupement chiral qui encombre une face créant les conditions d'une stéréosélectivité faciale.
- l'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis chiral qui peut se complexer le dipôle pour masquer sélectivement l'une de deux faces.

### I.2.8 Mécanisme

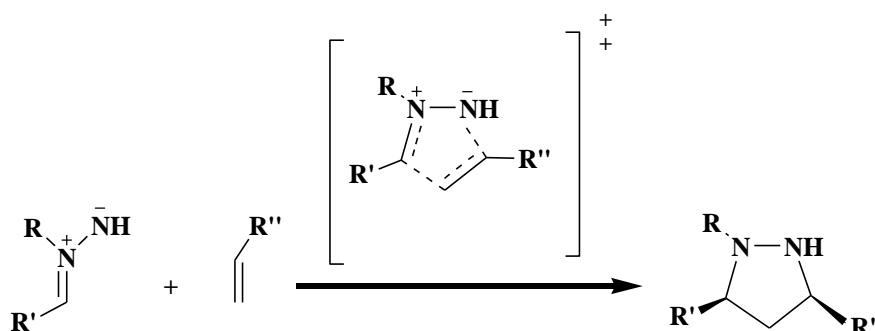
Durant plusieurs années, la nature du mécanisme des réactions de cycloaddition 32CA est toujours un sujet de débat en chimie organique.

## I.2.8.1 Mécanisme concerté

Selon Huisgen les réactions de cycloaddition 32CA se font par des mécanismes périocycliques concertés développant 6 électrons supra-supra, ce signifie que les trois orbitales Pz du dipôle se combinent de façon supra faciale avec les deux orbitales Pz de l'alcène (**Schéma 1.13**) En concordance avec les règles de **Woodward-Hoffmann**. [36] Le dipôle et le dipôlarophile s'additionnent selon un mécanisme concerté, ou les deux liaisons  $\sigma$  sont formées simultanément mais pas nécessairement à la même vitesse (**Schéma 1.14**). [37]



**Schéma 1.13.** Combinaison suprafaciale des orbitales Pz à l'état de transition



**Schéma 1.14.** Mécanisme concerté

Au cours des dernières décennies, la croyance générale était que la plupart des réactions de cycloaddition 32CA 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** ; sinon, il est **asynchrone**. Cette propriété peut être déterminée par les longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg (ordre de liaison) (**Schéma 1.15**). [38] Les structures de transition synchrones sont généralement liées aux réactifs symétriques et aux régioisomères non-favorables. [39]

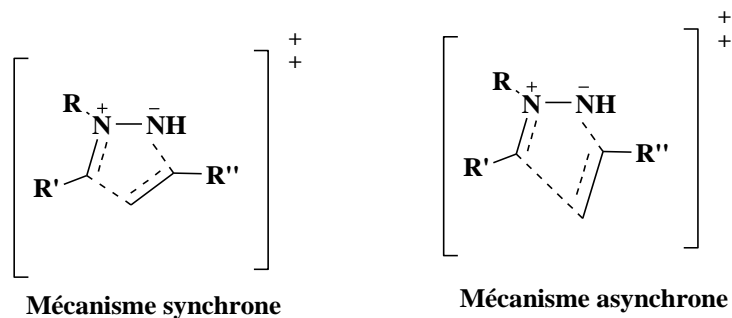


Schéma 1.15. Mécanisme synchrone et asynchrone

### I.2.8.2 Mécanisme non-concerté

Le dipôle peut être stabilisé à travers la résonance de l'hétéroatome central X (azote, oxygène ou soufre), et un mécanisme non-concerté peut avoir lieu. Par conséquent, la stéréochimie originale de l'alcène n'est pas toujours conservée (Schéma 1.16).

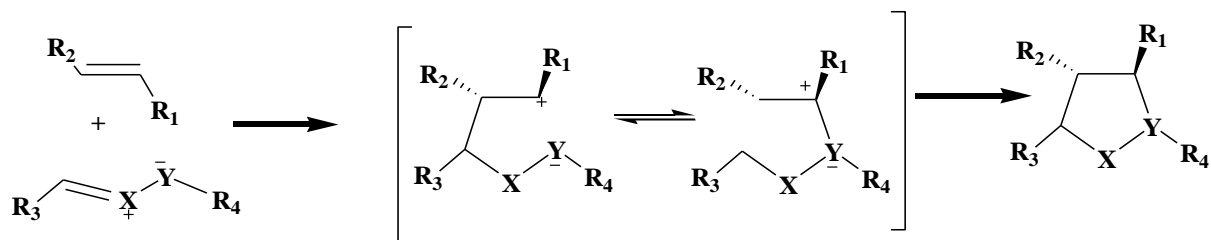


Schéma 1.16. Mécanisme non-concerté

### I.2.8.3 Mécanisme radicalaire

En 1968, **Firestone** a proposé un autre type de mécanisme pour la réaction de cycloaddition 32CA qui est contrasté avec la théorie de **Huisgen**. [40] Il a défendu son mécanisme en se basant sur les mêmes arguments que se donnent par Huisgen pour le mécanisme concerté.

Le mécanisme de Firestone passe par deux étapes, [41] dans la première, il y a une seule liaison  $\sigma$  qui est formée conduisant au biradical, comme intermédiaire. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison  $\sigma$  et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Schéma 1.17).

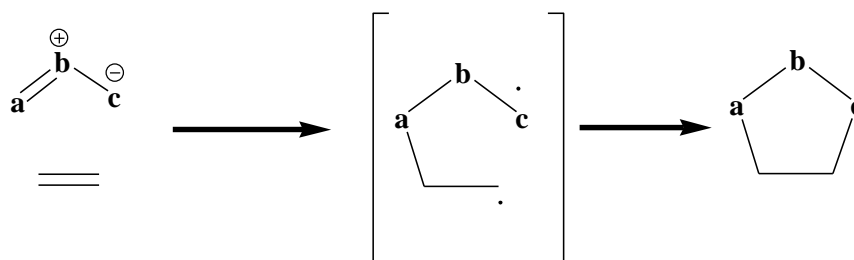


Schéma 1.17. Mécanisme radicalaire

#### I.2.8.4 Mécanisme en deux étapes zwitterionique

En 1986, **Huisgen** et **Mlostoń** ont découvert que dans le cas de la réaction cycloaddition 32CA d'un ylure de thiocarbonyle riche en électrons avec un tétracyano-alcène très pauvre en électrons, la réaction passe par un intermédiaire zwitterionique qui rend la réaction se procède en deux étapes. [42] 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 1.18).

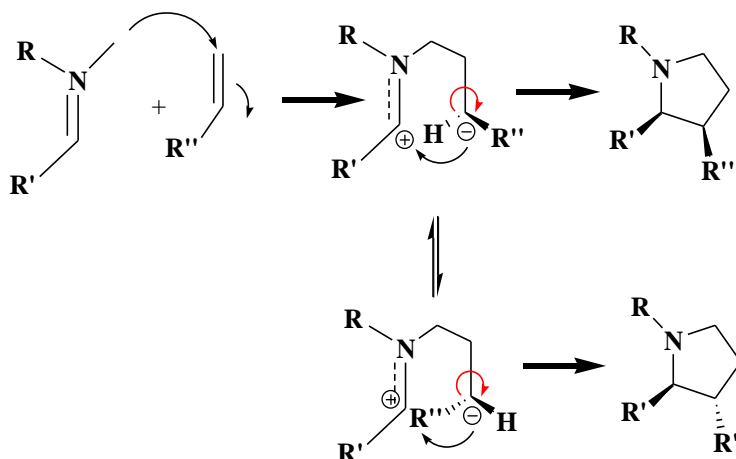


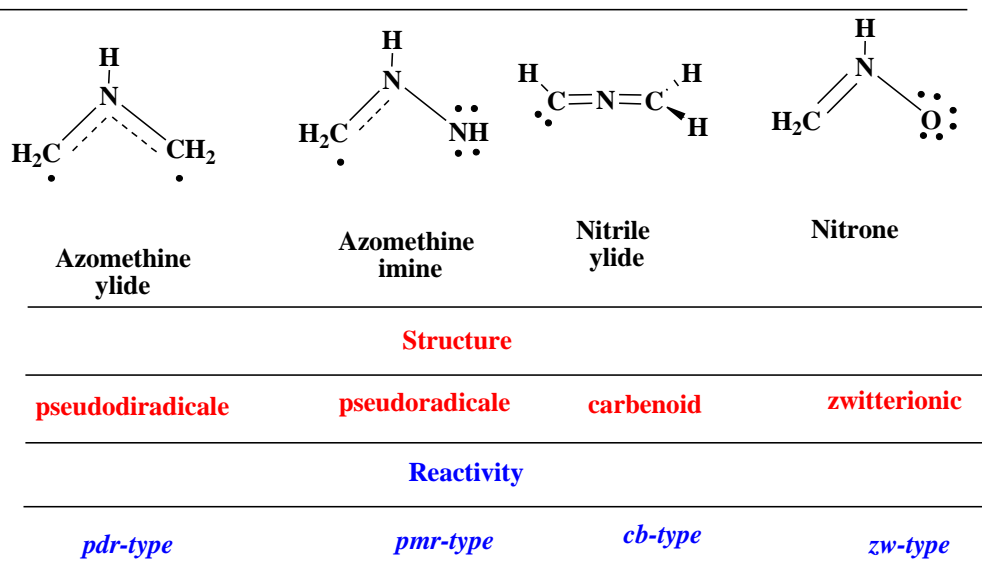
Schéma 1.18. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

#### I.2.8.5 Mécanisme basé sur la densité électronique

Luis R. Domingo [43] vient de proposer une nouvelle théorie basée sur la distribution électronique, elle est consacrée à l'étude de la réactivité des TAC dans les réactions de cycloaddition 32CA et a permis d'établir une très bonne corrélation entre leurs structures électroniques et leurs réactivités. En effet, selon la structure électronique des TACs, on peut les classer en pseudodiradical (comme le 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 32CA entre ces TACs avec alcène simple a été classées en type pseudodiradical (type pdr), [44] type pseudoradical (type pmr), [44b] type carbénoïde (type cb) [45] et type zwitterionique (type zw) (Schéma 1.19). [44a]

L'ordre de réactivité des TACs est le suivant : pseudodiradical > pseudoradical > carbenoid > zwitterionique, de telle sorte que les réactions de cycloaddition 32CA de type pdr se déroulent facilement à travers des états de transition précoces, même avec un caractère polaire très faible [44]. Les réactions de cycloaddition 32CA de type zw nécessitent des réactifs appropriés comme des bons nucléophiles et électrophiles.

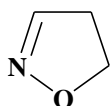


**Schéma1.19.** Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de 32CA

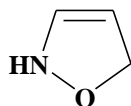
## I.2.9 Isoxazolines

### I.2.9.1 Intérêt des isoxazolines

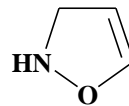
Isoxazole est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents. À partir de cette structure se dérivent l'isoxazoline et l'isoxazolidine deux hétérocycles partiellement ou totalement saturés respectivement. [46-48] Ces noyaux possèdent une insaturation caractéristique qui génère trois isomères de position, les 2-, les 3-, et les 4-, isoxazoline. Parmi ces isomères, les 2-isoxazolines sont les composés les plus communs, les plus versatile, et les plus faciles à préparer.



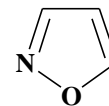
2-isoxazoline



3-isoxazoline



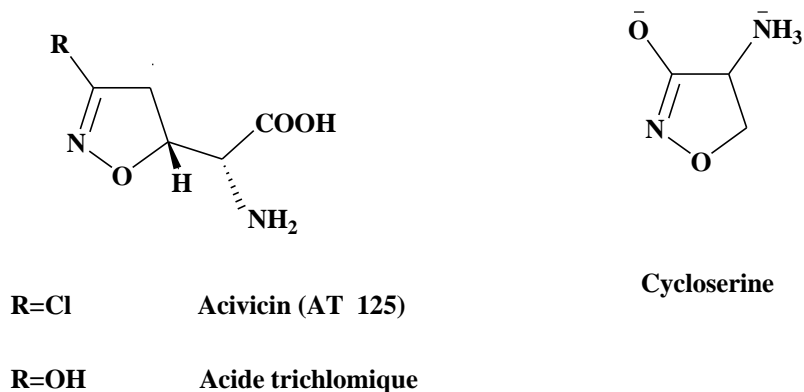
4-isoxazoline



isoxazole

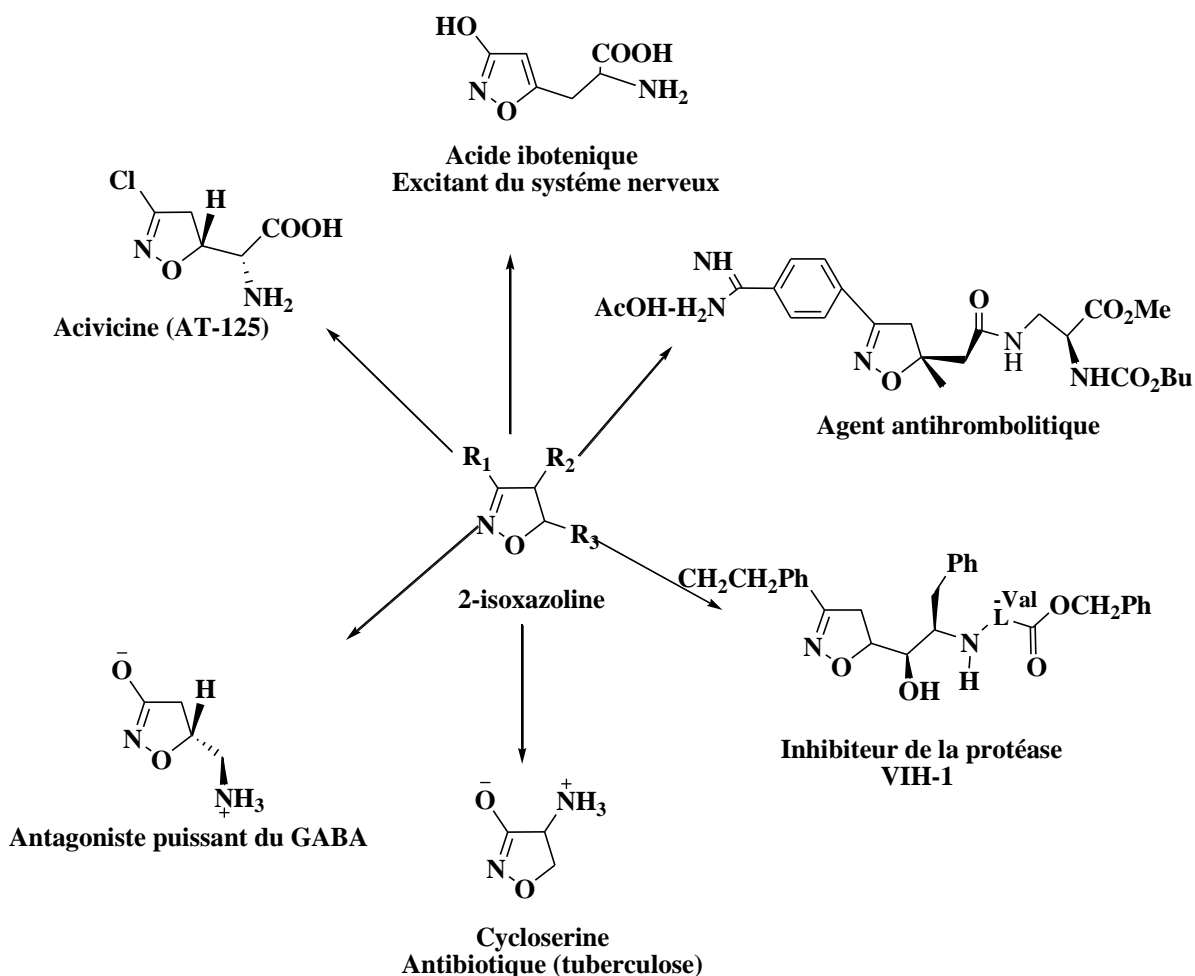
L'importance pharmacologique, médicinale et industrielle des dérivés de l'isoxazole a suscité l'intérêt des chimistes et orienté leurs recherches vers la synthèse de nouveaux composés dans le but d'améliorer leur efficacité biologique. [49] Certaines isoxazolines

biologiquement actives présentent dans des substances naturelles .L'acivicine (AT-125) été trouvée dans le streptomyces sviveus , elle a une activité antitumorale .L'acide iboténique et la cyclosérine sont extraits respectivement d'un champignon le tricholome muscari, et de l'amonita . La cyclosérine est utilisée comme antibiotique (antituberculeux) (**Schéma 1.20**).



**Schéma 1.20.** Exemples sur des isoxazolines

Les isoxazolines ont été largement développé dans diverses applications en chimie organique de par leurs activités biologiques diversifiées notamment, ils ont de très nombreuses traitements sur le plan pharmaceutique, [50] que sur le plan agronomique. [51] Dans le domaine pharmaceutique, on leur attribue des propriétés antibiotiques, antithrombolitique, antitumorales , excitant du système nerveux et même anti-HIV (**Schéma 1.21**).



**Schéma 1.21.** Application pharmaceutique des 2-isoxazolines

Dans le domaine agronomique, les isoxazolines sont utilisées comme herbicides et dans l'industrie des arômes. [52]

### I.2.9.2 Préparation des isoxazolines

Dans la littérature, la méthode la plus courante pour la synthèse des isoxazolines c'est la réaction de cycloaddition 32CA entre les alcènes (dipôlarophiles) et les oxydes de nitrile (1,3 dipôle) (**Schéma 1.21**) car elle est plus douce, sélective et efficace. De plus, elle est relativement rapide et utilise des réactifs peu coûteux et facilement accessibles. L'oxyde de nitrile est généré in situ à partir d'aldoxime (en présence de chloramine-T ou d'autres agents oxydants) ou du dérivé halogéné.

La cycloaddition des alcènes monosubstitués (asymétriques) avec l'oxyde de nitrile montre une régiosélectivité bien déterminée. Les produits obtenus ont été séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant une combinaison appropriée de l'hexane et de l'acétate d'éthyle comme éluant.

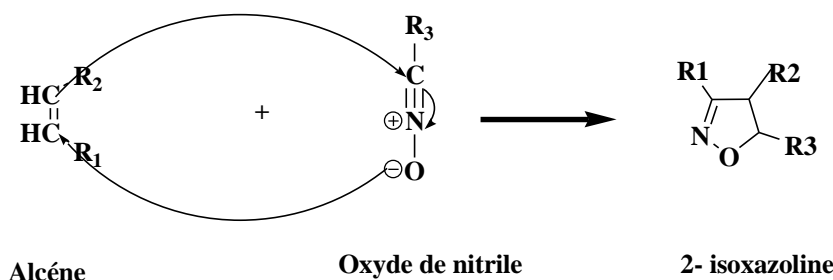


Schéma 1.22. Réaction de cycloaddition 32CA

### I.2.9.3 Réaction de cycloaddition d'oxyde de nitrile et alcène

La réaction de l'oxyde de nitrile a joué un rôle très important dans l'histoire des réactions de cycloaddition, l'application de ces composés dans les réactions cycloaddition 32CA a été étudié par **Huisgen** dans les années 1950. Ces dernières années la chimie de l'oxyde de nitrile a été utilisée par Curran, [53] Jager, [54] Kozikowski, [55] Torssell [25] et d'autres comme un outil puissant et polyvalent dans la synthèse de produits naturels.

Les réactions de cycloaddition 32CA des nitriles oxydes les plus largement utilisées sont celles avec les alcènes donnant des isoxazolines, plusieurs caractéristiques structurales affectent la réactivité des dipôlarophiles, expérimentalement, il a été trouvé que la réaction des nitriles oxydes avec les alcènes [56] portant des groupements fortement attracteurs donne le régioisomère meta. Dans le cas où l'alcène porte un groupement faiblement attracteur ou un groupement donneur, on obtient le régioisomère ortho (Schéma 1.23). Néanmoins, il y a des cas où la prédiction de la régiosélectivité échappe à la règle, spécialement quand la structure de l'alcène 1,2-disubstitués est compliquée.

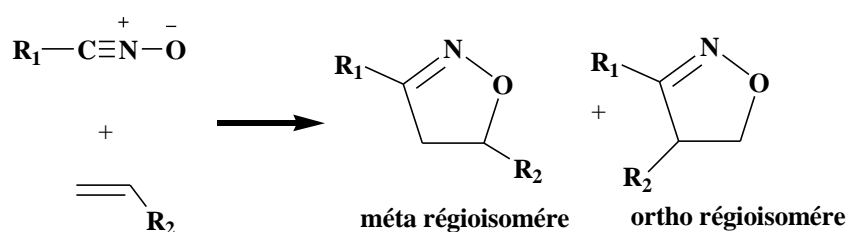


Schéma 1.23. Mécanisme de réaction de cycloaddition 32CA d'un nitrile oxyde avec un alcène

Le mécanisme des réactions de cycloaddition 32CA a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs et théoriciens. Néanmoins il y avait beaucoup de controverses concernant le mécanisme des réactions de cycloaddition 32CA des nitriles oxydes. Le nitrile oxyde et l'alcène s'additionnent selon un mécanisme concerté, ou les deux liaisons  $\sigma$  sont

formées simultanément mais pas nécessairement synchrones, c'est le mécanisme le plus largement se présenter proposés par Huigen. [8, 57,58]

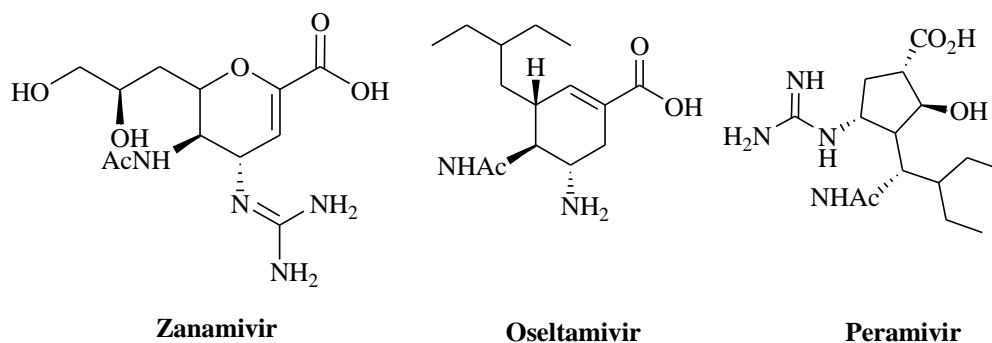
### I.3 Antiviraux

La grippe est une maladie respiratoire infectieuse causée par le virus influenza appartenant à la famille des Orthomyxoviridae. Les virus influenza provoquent chaque année la grippe saisonnière qui peut toucher 5 à 15 % de la population. [59] Ils sont des virus à ARN simple brin de polarité négative, Il existe trois types sérologiques de virus influenza (A, B et C) classés selon la spécificité antigénique des protéines virales internes, le virus influenza est porteuse de trois protéines transmembranaires, l'hémagglutinine (HA) en trimère, la neuraminidase (NA) en tétramère, et le canal à proton (M2) en tétramère. L'hémagglutinine est la protéine majeure de surface (~80 %), la deuxième est la neuraminidase (~17 %), la protéine M2 est présente en faible quantité (~16 – 20 molécules pour chaque virion). [60,61]

La diversité génétique des virus de la grippe est due à des taux de mutation élevés et réassortiments fréquents qui conduisant à des HA et NA très variables, Parmi ces trois types, seuls les virus de type A sont subdivisés en fonction des deux glycoprotéines de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), en 16 sous-types de HA (H1 à H16) et de 9 sous-types de NA (N1 à N9). [62]

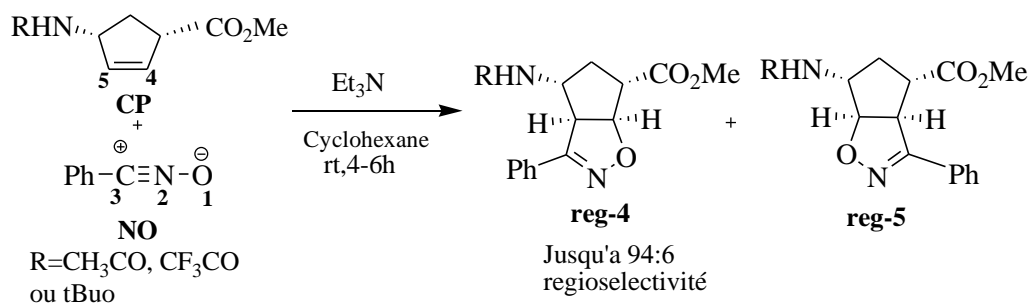
Les médicaments antiviraux sont un moyen important complémentaire à la vaccination pour le traitement et la prévention de la grippe. Actuellement, deux classes d'antiviraux ont été approuvées, l'une pour inhiber l'étape de décapsidation (l'inhibiteur du canal ionique M2), et l'autre pour empêcher la libération de néo-virions (l'inhibiteur de la neuraminidase). [63] Par conséquent, un inhibiteur de NA efficace peut agir comme un médicament antigrippal universel pour tous les sous-types. [64] Actuellement, les inhibiteurs de la neuraminidase sont recommandés pour être utilisés dans le traitement curatif et préventif du virus de la grippe. En raison de l'émergence rapide de mutations de résistance et de l'incidence des effets secondaires au cours de traitement , [64] Trois inhibiteurs de la neuraminidase, le zanamivir (Relenza®, GlaxoSmithKline) , l'oseltamivir (Tamiflu®, Roche Pharmaceuticals) et péramivir (Repiacta®, Biocryst Pharmaceuticals), ont été approuvés par l'organisation de FDA comme traitement curatif contre des virus grippaux. Ces médicaments sont efficaces contre les deux types de virus influenza, le type A et le type B. [65]

Le peramivir est un antiviral potentiel développé par la société BioCryst Pharmaceuticals. La structure du peramivir est caractérisée par un cyclopentane avec un groupement hydrophobe en position 6 et un groupement guanidinium en position 4 (**Schéma 1.24**). [65]



**Schéma 1.24.** Les structures chimiques des Inhibiteurs commerciaux des neuraminidases NA de virus de la grippe A et B

Babu et ses collègues ont été synthétisés l'agent peramivir par des réactions de cycloaddition (3+2) de l'oxyde de nitrile et une série de cyclopentènes  $\beta$ -substitués. [66] Parmi celles-ci, la réaction de notre étude fait partie de ces réactions (**Schéma 1.25**).



**Schéma 1.25.** Réaction de cycloaddition 32CA de NO avec cyclopentènes substitués

#### I.4 Conclusion

Les hétérocycliques occupent une place de plus en plus importante dans la chimie organique. Un très grand nombre de substances naturelles et par conséquent de médicaments sont à base d'hétérocycles. Les hétéro-atomes les plus courants sont l'oxygène, l'azote et le soufre, et les cycles les plus stables sont, comme dans le cas des hydrocarbures, ceux qui comportent cinq ou six chaînons.

Nous nous sommes intéressés aux composés hétérocycliques insaturés à cinq chaînons dont l'atome d'azote et l'atome d'oxygène sont adjacents, en l'occurrence les isoxazolines. En effet ces produits ont un large éventail d'activités biologiques tel que les antibiotiques, antithrombotique, anti tumorales, etc. Ces propriétés biologiques sont dues à sa structure chimique.

**Bibliographies**

- [1] (a) R.R. Kumar ; S. Perumal ; H.B. Kagan ; R. Guillot, *Tetrahedron*.2006,12380, 62; (b) P.K. Kalita; B. Baruah; P.J. Bhuyan, *Tetrahedron .Lett.* 2006, 7779, 47; (c) M.P. Sibi; L.M. Stanley; T. Soeta, *Adv. Synth. Catal.* 2006, 2371, 348; (d) W.J. Choi ; Zh. D. Shi ; K.M. Worthy ; L. Bindu ; R.G. Karki ; M.C. Nicklaus ; R.J. Fisher ; Jr .T.R. Burke ; *Med.Bioorg , Chem.Lett.* 2006, 5262, 16.
- [2] L. Wolff, *Ann.* 1912, 23, 59, 68- 394.
- [3] W. Lwowski; A. Padwa, 1, 3- Dipolar Cycloaddition Chemistry.Wile. Interscience. 1984, vol. 1, Chapter 5, New York.
- [4] M.M. Majireck; S.M. Weinreb, *J.Org. Chem.* 2006, 71, 8680.
- [5] A. Quilico ; G. S. Dalcontres ; P. Grunanger, *Nature*.1950, 166, 226–227.
- [6] C.Chien.Liang; C.Tzu.Wei;C.Yung.Wen ; F.Jim-Min,*Tetrahedron.* 2019, 75, 4458-4470
- [7] L. I. Smith,*Chem. Rev.* 1938, 23, 193
- [8] R. Huisgen.*Angew,Chem.Int. Ed. Engl.*1963, 2, 565.
- [9] N. Lashgari; G.M. Ziarani, *Rev .Account* .2012, 277-320.
- [10] F. A. Carey; R. J. Sundberg, Springer. 2007, University of Virginia Charlottesville, Virginia.
- [11] (a) Y. Hu; K. N. Houk, *Tetrahedron*.2000, 56, 8239 ;(b) L. R. Domingo, *J. Org. Chem.* 2000, 2265.
- [12] (a) J. W. Wijnen, Thesis. 1997, University of Groningen; (b) Y. I. K. Araki; S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*1991, 64, 3079; (c) R. Huisgen; L. Fisera; H. Giera ; R. Sustmann, *J. Am. Chem. Soc.*1995, 117, 9671; (d) R. Huisgen,*Pure Appl. Chem.*1980, 52, 2283; (e) P.K. Kadaba ,*Synthesis*.1973, 71.
- [13] (a) D.P. Curran ; B.H. Kim; H.P Piyasena ; R. J. Loncharich ; K.N Houk , *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2137; (b) M. Kawamura ; S. Kobayashi,*Tetrahedron .Lett.* 1999, 40, 3213; (c) G. Desimoni ; G. Faita ;A. Mortoni ; P. Righetti, *Tetrahedron.Lett.*1999, 40, 2001; (d) K. V. Gothelf ; R. G. Hazell ; K. A. Jorgensen, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5483;(e) L. R. Domingo, *J. Org. Chem.* 2000, 2265; (f) J. Marcus; J. Brussee; A. vander. Gen ,*J. Org. Chem.*1998, 2513; (g) S. Kanemasa ; N. Ueno;M. Shirahase, *Tetrahedron .Lett.* 2002,43,657.

- [14] (a) S. Laschat, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.*1996, 35,289; (b) H. Oikawa ; K. Katayama; Y. Suzuki; A. Ichihara,*J.Chem.Soc.Chem.Comm.*1995,1321;(c) K. R. Rao ;T. N. Srinivasan ; N. Bhanumathi ,*Tetrahedron.Lett.* 1990,31,5959.
- [15] M.Ríos-Gutiérrez; L.R.Domingo; M. Esseffar; A. Oubella ; Y.Ait.Itto, *Molecules.* 2020,25,1085.
- [16] T. Curtius; *Ber.Dtsch , Chem. Ges.*1883,16,2230.
- [17] E. Buchner; *Ber. Dtsch , Chem. Ges.* 1888, 21, 2637.
- [18] E. Buchner; M. Fritsch; A. Papoendieck ; H. Witter, *Liebigs .Ann. Chem.* 1893,14 ,273.
- [19] E. Bechmann; *Ber. Dtsch, Chem. Ges.* 1890, 23, 3331.
- [20] A. Padwa , 1, 3-Dipolar cycloaddition chemistry, Wiley.Interscience.1984,volume 1.
- [21] B.M.Trost ;I.Fleming ,Elsevier. 1991, volume 8.
- [22] R. B.Woodward; R.Hoffmann, *The conservation of orbital symmetry.*Verlag. Chemie.1970.
- [23] K. N. Houk; J. Sims; C. R. Watts; L. J. Luskus , *J. Am.Chem. Soc.* 1973, 95, 7301-7315.
- [24] K. N.Houk; J.Sims; R. E. Jr.Duke; R.W.Strozier; J. K.George ,*J. Am.Chem. Soc.* 1973, 95, 7287-7301.
- [25] K. B. G. Torssell, *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis.* 1988, VCH, New York.
- [26] M. Hoffp ; N. Cheymol, *La microchimie , Techniques et expériences.* 209-211.
- [27] B. C. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 949
- [28] A. Padwa; B. M. Trost; I. Flemming, *In Comprehensive Organic Synthesis.* Eds. Pergamon.Press. 1991, volume 4, Oxford.
- [29] R. Sustmann, *Pure, Appl. Chem.* 1974, 40,569.
- [30] R. Sustmann, *Tetrahedron.Lett.*1974, 2717- 1971.
- [31] M.L. Kuznetsov, *Russian.Chemical.Reviews.*2006, 75, 935-960.
- [32] F. A. Carey; R. J. Sundberg, Springer. 2007.
- [33] R. Bruckner, Elsevier. 2002
- [34] K.N.Houk, Springer.*Organic.Chemistry.*1979, p 140.
- [35] (a) C. Sobhi; A. K.Nacereddine; A. Djerourou ;M. Ríos-Gutiérrez; L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* 2017, 30;(b) L. Nasri, M. Rios-Gutierrez ; A. K. Nacereddine ; A. Djerourou ; L. R. Domingo,*Theor.Chem.Acc.* 2017, 136, 104.

- [36] R. B. Woodward; R. Hoffmann, *Angew.Chem. Int.* 1969, 8,781.
- [37] (a)J.Bastide; O.H.Rousseau, *Bull.Soc.Chim.*1973, 2294 ;( b) P.C.Hiberty; G.Ohanessian; H.B.Schlegel, *J.Am.Chem.Soc.*1983, 105,719-729.
- [38] K. B. Wiberg , *Tetrahedron.*1968, 24, 1083–1096.
- [39] B. R. Beno; K. N. Houk ; D. A. Singleton, *J. Am.Chem. Soc.*1996, 118, 9984-9985.
- [40] R.A. Firestone, *J. Chem.Soc.*1970, 92, 1570.
- [41] (a) R.A.Firestone, *J. Org. Chem.*1972, 37, 2181; (b) R. A. Firestone, *Tetrahedron.*1977, 33, 3009.
- [42] R. Huisgen ; G. Mlostońand; E. Langhals, *J. Org.Chem.*1986, 51, 4085
- [43] L.R.Domingo, *Troisièmes Journées Internationales de chimie Organique d' Annaba, JICOA '15.* 2015.
- [44] (a) L. R. Domingo ;S. R. Emamian, *Tetrahedron.* 2014, 70, 1267; (b) L. R. Domingo; M. Ríos-Gutiérrez. *RSC. Adv.*2017.
- [45] L.R. Domingo; M. Ríos-Gutiérrez; P. Pérez, *Tetrahedron.* 2016, 72, 1524.
- [46] S. Baup; *Justus. Liebigs, Ann.* 1852, 81, 96.
- [47] L. Claison; O. Lowman, *Ber. Dtsch, Chem. Ges.* 1888. 21, 1149.
- [48] A. Hantsch; *Justus. Liebigs, Ann. Chem.* 1888, 249, 1.
- [49] S. Chimichi, *Tetrahedron.* 2006, 62, 90-96.
- [50] (a) T.P.Culberston ; G.W.Moersh ; W.A.Neuklis , *J.Heterocycl .Chem.*1964,1,280 ;(b)U.Stache;W.Fritsh;H.Rusching.*Liebigs,Ann.Che m.*1965,685,30,228-36 ;( c) A.P.Kozikowski;A.K.Ghosh,*J.Org.Chem.*1984,49,2762-72
- [51] (a) G.Drefahl; H.H.Horhold, *Chem.Ber.*1964, 97,159-64 ;(b) S.M.Kupchan ; C .W.Sigel; M.J.Matz ; C.J. Gilmore; R.F.Bryan, *J.Am.Chem.Soc.*1976,98,2295.
- [52] X.Fernandez ; S.Kerverdo ; E.Dunach ; L.Lizzani-Cuvellier,*Act.chim.*2002,12-14
- [53] D.P. Curran, *Adv. Cycloaddition. Chem.*1988, 1, 129.
- [54] V. Jager ; I. Muller ; R. Schöne ; M. Frey; R. Ehrler ; B. Häfele ; D. Schröter, *Lect. Heterocycli. Chem.*1985, 8, 79.
- [55] A.P. Kozikowski, *Acc.Chem.Res.*1984, 17, 410.
- [56] C. Grundmann; P. Gr. Unanger, *The Nitrile Oxides*, Springer.Verlag. Berlin.1971, p28.
- [57] J.J.W. McDougall; M.A. Robb ; U. Niazi ; F. Bernardi ; H. B. Schlegel, *J.Am.Chem.Soc.*1987, 109, 4642.

- [58] R. Huisgen, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 403.
- [59] X. Sun; G. Whittaker, Entry of influenza virus, *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013, 790, 72-82
- [60] K. Das; J.M. Aramini; L.C. Ma; R.M. Krug ; E. Arnold, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2010, 17, 530e-538e
- [61] A.C. Lowen; P. Palese, *Infect. Disord. Drug Targets.* 2007, 7, 318e-328e.
- [62] A. Moscona ; *N. Engl. J. Med.* 2005, 353, 1363e-1373e.
- [63] E.D. Clercq, *Nature Reviews. Drug. Discovery* .2006, 5, 1015-1025.
- [64] R.G. Webster; P.A. Reay; W.G. Laver, *Virology* .1988, 164, 230e-237e
- [65] Y. S. Babu ; P. Chand; S. Bantia ; P. Kotian; A. Dehghani; Y. El-Kattan ; T. H. Lin; T. L. Hutchison; A. J. Elliott; C. D. Parker, *Journal of Medicinal Chemistry* .2000, 43, 3482-3486.
- [66] C. Chien.Liang; C. Tzu.Wei; C.Yung.Wen; F. Jim.Min, *Tetrahedron.* 2019, 75, 4458–4470.

***Chapitre II***  
***Méthodes de modélisation***

## II.1 Introduction

La recherche et la synthèse de nouveaux composés chimiques et biochimiques sont aujourd'hui souvent associées à une étude par modélisation moléculaire.

Grâce au développement des moyens informatiques de ces dernières années et à l'essor du calcul parallèle intensif en particulier, la modélisation moléculaire est devenue un véritable enjeu. La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de calculer et d'exploiter les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision, les réactions chimiques sont simulées sur l'ordinateur. Il est alors possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou bien encore des états de transition, ainsi que d'extraire quelques propriétés physiques et chimiques telles que les énergies électroniques, le moment dipolaire, le transfert de charge, et aussi de calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et cinétiques. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique. [1] Ce chapitre a donc pour but de présenter les quelques méthodes quantiques qui permettent d'extraire les propriétés électroniques du système.

## II.2 Méthodes *ab-initio*

En 1925, grâce aux efforts de W. Heisenberg, E. Schrödinger, P. Dirac, J. Von Neumann, N. Bohr, M. Born et d'autres, une nouvelle Mécanique a été créée : la Mécanique quantique a permis d'expliquer de nombreuses propriétés physiques, telles que les propriétés chimiques des éléments et la formation des liaisons chimiques. [2] L'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit en mécanique quantique par une fonction d'onde satisfaisant l'équation de Schrödinger

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

L'hamiltonien total H d'une molécule comportant N noyaux et n électrons, est défini par la somme de cinq termes (termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels des répulsions interélectroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons noyaux).

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_j^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_k} \sum_k^N \Delta_k + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k>l}^N \frac{z_k z_l e^2}{r_{kl}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{z_k e^2}{R_{ki}} \quad (2.2)$$

$h$  est la constante de Planck  $h$  divisée par  $2\pi$ ,  $m_e$  est la masse de l'électron,  $e$  est la charge de l'électron,  $M_k$  est la masse du noyau  $K$ ,  $r_{KL}$  est la distance entre les noyaux de l'atome  $K$  et de l'atome  $L$  dont les charges nucléaires sont respectivement  $Z_k$  et  $Z_L$ .

### II.2.1 L'approximation Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (2.1) en séparant la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la masse beaucoup plus faible des électrons (environ 1836 fois moindre de celle du proton). Par conséquent, les électrons réagissent quasi instantanément à une modification de la position des noyaux. [3] Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien  $H$  peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_k e^2}{R_{ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

La résolution exacte de l'équation (2.1) n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation (méthode des variations et méthode des perturbations) pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée.

### II.2.2 Approximation du champ moyen de Hartree

La première approximation du champ moyen, proposée par Hartree en 1927, qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ  $\sum_i \frac{e^2}{r_{ij}}$  moyen créé par la totalité des autres électrons, [4] 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, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques :

$$\Psi = \Psi_1(1) \Psi_2(2) \cdots \Psi_n(n) \quad (2.4)$$

### II.2.3 Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (équation 2.4) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. [5] Pour tenir compte de

ces deux principes, Fock [6] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale  $\psi$  sous forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater, [7] dont la forme abrégée pour un système à couches fermées est :

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{n!^{1/2}} [\phi_1(1)\overline{\phi}_1(2)\dots\phi_n(2m-1)\overline{\phi}_m(2m)] \quad (2.5)$$

Avec

$$\phi_1(1) = \Psi_1(1)\alpha(1) \quad (2.6)$$

$$\overline{\phi}_1(2) = \Psi_1(2)\beta(2) \quad (2.7)$$

$\phi$  est une orbitale moléculaire mono-électronique.  $\alpha$  et  $\beta$  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 de ces équations qui consiste à exprimer les orbitales moléculaires  $\phi_i$  par des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques  $\varphi_k$  (appelée approximation 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 suivante :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^N c_{ir} \varphi_r \quad (2.8)$$

$c_{ir}$  sont les coefficients des orbitales atomiques (OA).  $N$  étant le nombre des OA combinées.

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 dérivées par le système séculaire suivant [8]:

$$\sum_{r=1}^N c_{ir} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s=1,2,\dots,N \quad (2.9)$$

Avec :

$$F_{rs} = h_{rs}^C + \sum_i^m \sum_j^m p_{qr} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \quad (2.10)$$

$$S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \quad (2.11)$$

$$h_{rs}^C = \int \varphi_r^*(i) h^C \varphi_s(i) d\tau_i \quad (2.12)$$

Où  $r$ ,  $s$ ,  $p$  et  $q$  symbolisent les OA.  $pq$  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.  $Srs$  est une intégrale monoélectronique de recouvrement.

### II.2.5 Méthodes Post-SCF

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. L'une de ses limitations majeures est que les solutions de l'équation de Schrödinger sont générées en approximant les interactions électron-électron, remplacées par leur interaction moyenne. Dans le meilleur des cas, l'énergie obtenue par les méthodes HF correspond à environ 99% de l'énergie réelle, mais le 1 % restant peut s'avérer être important lors de descriptions de phénomènes chimiques. La différence entre l'énergie HF et l'énergie expérimentale  $E_o$  du système est appelée énergie de corrélation électronique:  $E_{\text{corr}} = E_o - E_{\text{HF}}$ .

Il existe plusieurs types de méthodes, appelées méthodes post-SCF, capables de déterminer avec plus ou moins de précision l'énergie de corrélation, notamment méthode d'interaction de configurations (IC), [9,10] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre  $n$  (MP $n$ ) et les méthodes DFT.

#### II.2.5.1 Méthode d'interaction de configuration (IC)

Dans les méthodes IC, [9, 10] la corrélation électronique est considérée par l'utilisation d'une combinaison linéaire de la fonction d'onde HF de l'état fondamental avec un grand nombre des configurations 'excitées, résultant elles-mêmes d'une combinaison linéaire de déterminants de Slater, de l'état fondamental et des états excités.

Dans les méthodes IC pratiques, seuls les transitions des électrons de l'orbitale moléculaire haute occupée (HO) vers l'orbitale moléculaire basse vacante (BV) sont considérées.

$$\Psi = \sum_k^A c_k \phi_k \quad (2.13)$$

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

#### II.2.5.2 Méthode de perturbation de Möller-Plesset d'ordre $n$

La méthode de Møller-Plesset (MP) [11] est une méthode post Hartree-Fock. Elle prend en considération les effets de corrélation électronique au moyen de la théorie de la perturbation de Rayleigh-Schrödinger. [12,13] 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'énergie est alors exprimée comme une somme de ces deux contributions :

$$H|\phi_i\rangle = (V + F)|\phi_i\rangle = E|\phi_i\rangle \quad (2.14)$$

$F$  étant l'opérateur de Fock, et  $V$  étant le potentiel de corrélation défini par :

$$V = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i (2J_i - K_i) \quad (2.15)$$

On connaît déjà les solutions de l'équation :

$$F|\phi_i^{(0)}\rangle = E_i^{(0)}|\phi_i^{(0)}\rangle \quad (2.16)$$

La théorie des perturbations stipule que si  $V$  est petit par rapport à  $F$ , on peut alors développer l'opérateur  $H = F + \lambda V$  en série de Taylor selon  $\lambda$ , d'où :

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots \quad (2.17)$$

$$\phi_i = \phi_i^{(0)} + \lambda \phi_i^{(1)} + \lambda^2 \phi_i^{(2)} + \dots \quad (2.18)$$

Et on peut ainsi montrer que :

$$E_i^{(1)} = \langle \phi_i^{(0)} | V | \phi_i^{(0)} \rangle \quad (2.19)$$

$$E_i^{(2)} = \frac{\langle \phi_i^{(0)} | V | \phi_i^{(0)} \rangle^2}{E_i^{(1)} - E_i^{(0)}} \quad (2.20)$$

Où  $E_i^{(1)}$ ,  $E_i^{(2)}$ ,  $E_i^{(3)}$  ... sont respectivement les corrections énergétiques au premier, second et troisième ordre. La correction énergétique d'ordre  $n$  s'obtient en appliquant la méthode des perturbations de Rayleigh-Schrödinger. La perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation au deuxième ordre. Elle est connue sous le nom de « MP2 ». [14]

La méthode de perturbation Møller-Plesset est complémentaire de la méthode Hartree-Fock. Elle donne des résultats rapprochés. Elle est peu coûteuse en temps de calcul. Elle ne se limite pas à l'ordre 2 car on peut faire des calculs d'ordre plus élevé (par exemple MP3, MP4...). Ces derniers sont rarement utilisés, car ce sont des méthodes trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand et trop coûteuses en temps de calcul pour une précision pas forcément très élevée. Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a atteint le statut de théorie à la fin des années 60.

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est actuellement la seule permettant l'étude de systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

### II.2.5.3 Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Elle est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui stipule que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelle de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène. [15]

Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle simple lorsqu'il a été proposé. Le but des méthodes DFT est de déterminer des fonctionnelles qui permettent de relier la densité électronique à l'énergie. [15] Cependant, la DFT a véritablement débuté avec les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn en 1964 [16] qui établissent une relation fonctionnelle entre l'énergie de l'état fondamental et sa densité électronique.

- **1<sup>er</sup> théorème de Hohenberg et Kohn:**

Enoncé : « L'énergie moléculaire, la fonction d'onde et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont déterminées à partir de la densité électronique de l'état fondamental  $\rho_0(x, y, z)$  ». [16]

On peut alors utiliser la densité électronique comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Etant donné que  $\rho(r)$  est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; si  $n$  est le nombre d'électrons du système, on a que :

$$\int \rho(r) dr = n \quad (2.21)$$

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^n \Delta_i - \sum_{i>j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^n v(r_i) \quad (2.22)$$

Avec

$$v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.23)$$

$v(r_i)$  : potentiel externe de l'électron  $i$ . Ce potentiel correspond à l'attraction de l'électron ( $i$ ) avec tous les noyaux qui sont externes par rapport au système d'électrons.

L'énergie totale peut s'écrire comme la somme de trois fonctionnelles: celle de l'énergie potentielle noyau-électron, de l'énergie cinétique et de l'énergie potentielle électron-électron.

$$E[\rho] = V_{ne}[\rho] + T[\rho] + v_{ee}[\rho] \quad (2.24)$$

En posant:

$$V_{ne}[\rho] = \int \rho(r)V(r) dr \quad (2.25)$$

$$F[\rho] = T[\rho] + v_{ee}[\rho] \quad (2.26)$$

La fonctionnelle d'énergie s'écrit alors :

$$E_0[\varphi] = \int \rho_0(r)v(r) dr + F_0[\rho_0] \quad (2.27)$$

Où  $F_0[\rho_0]=T[\rho_0]+V_{ee}[\rho_0]$  est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets interélectroniques. La connaissance de  $F[\rho]$  permet l'étude de tous les systèmes moléculaires, malheureusement la forme exacte de cette fonctionnelle est à l'heure actuelle loin d'être connue, et il faut se référer à des approximations. La fonctionnelle  $F[\rho]$  est inconnue.

- **2<sup>ème</sup> théorème de Hohenberg et Kohn:**

Le deuxième théorème de Hohenberg et Kohn énonce que la fonctionnelle  $E[\rho]$  donne l'énergie la plus basse seulement si la densité  $\rho$  est la même que celle de l'état fondamental. Ainsi, cette densité peut être déterminée à l'aide du principe variationnel:

$$E[\rho] \geq E_0[\rho_0] \quad (2.28)$$

- **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  $\rho_0$ , [17] parce que 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 interagissants, 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. 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 central de la DFT vient du fait qu'aucune expression analytique exacte n'est connue pour

*Exc* .Il est donc nécessaire d'utiliser des expressions approximatives. De différentes approches ont été proposées pour tenir compte de l'énergie d'échange corrélation. [18]

### II.2.5.3.1 Approximation de la densité locale LDA

La plus simple des approximations est l'approximation locale de la densité (LDA), remplacée par l'approximation locale de la densité de spin (LSDA) dans le cas de système moléculaires à couche ouverte. Dans l'approximation de la densité locale LDA (Local Density Approximation), [19-20] en première approximation, la densité est considérée comme étant localement homogène (gaz uniforme d'électrons en interaction où  $\rho$  est constante); par suite l'énergie d'échange et de corrélation dépend uniquement de la densité électronique qui varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation  $E_{xc}(\rho)$  peut s'écrire comme suit :

$$E_{XC}^{LDA}(\rho) = \int P(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad (2.29)$$

La fonction  $\varepsilon_{XC}$  représente l'énergie d'échange-corrélation, peut être séparée en un terme d'échange et un terme de corrélation :

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (2.30)$$

La partie échange a été définie par la relation de Bloch et Dirac [21] :

$$\varepsilon_x(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(r)}{\pi}} \quad (2.31)$$

Le terme de corrélation  $\varepsilon_c(\rho(r))$  est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair. [22]

Pour les molécules à couches ouvertes et les géométries des molécules près de leur état de dissociation, l'approximation LSDA 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. Son équivalents en LSDA est le résultat du travail de Slater [23] :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r)) dr \quad (2.32)$$

Avec  $\rho_\alpha, \rho_\beta$  sont les densités électroniques des électrons de spin( $\alpha$ ) et spin( $\beta$ ) respectivement.

### II.2.5.3.2 Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Comme première amélioration de la méthode LDA, la fonctionnelle d'échange – corrélation est exprimée en fonction de la densité électronique et de son gradient (approximation de gradient) afin de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique.

$$f_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla \rho_\alpha, \nabla \rho_\beta) d\mathbf{r} \quad (2.33)$$

Les fonctionnelles de corrélation sont de forme plus compliquée. De nombreuses fonctionnelles GGA ont été mises au point, parmi lesquelles celle de Lee, Yang et Parr (LYP), [24] où encore celle de Perdew, Burke et Ernzenhorf (PBE). [25]

On peut améliorer les fonctionnelles GGA en faisant également intervenir le Laplacien de la densité électronique et la densité d'énergie cinétique  $t$  (obtenue à partir des orbitales Kohn-Sham) dans l'énergie d'échange-corrélation. On obtient alors des fonctionnelles dites **méta GGA**.

$$t(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N |\nabla x_i(\vec{r})|^2 \quad (2.34)$$

$$E_{XC}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho, \Delta \rho, t) d\vec{r} \quad (2.35)$$

### II.2.5.3.3 Les fonctionnels hybrides

Afin d'améliorer encore les fonctionnelles d'énergie d'échange-corrélation, la façon de les construire a été complètement modifiée pour donner naissance à une nouvelle classe de fonctionnelles. Ces fonctionnelle incluant une partie Hartree-Fock (qu'on appelle échange exact) et une partie DFT issue des fonctionnelles précédemment citées. Parmi les premières formulations efficaces on trouve une écriture de la fonctionnelle d'échange corrélation sous la forme suivante :

$$E_{XC} = aE_X^{HF} + bE_{XC}^{BFT} \quad (2.36)$$

Où  $a$  et  $b$  sont fixés. [26]

#### a. La fonctionnelle B3LYP

Les fonctionnelles hybrides les plus utilisées sont celles dites B3LYP est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Beck et 20 % d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et du gradient de Lee, Yang et Parr (Lyp) et est décrite comme :

$$E_{XC}^{B_3LYP} = aE_X^{LDA} + (1-a)E_X^{HF} + bE_X^{B_{88}} + (1-c)E_c^{VWN} + cE_c^{LYP} \quad (2.37)$$

Avec  $a=0.80$ ,  $b=0.72$ ,  $c=0.81$ . [27]

### b. La fonctionnelle MPWB1K

En se basant sur les fonctionnelles d'échange de Perdew et Wang (MPW) et celle de corrélation de Becke-1995 (B95), Zhao et Truhlar ont développé de nouvelles fonctionnelles méta-hybrides à savoir la MPW1B95 et la MPWB1K. [28] Elle appartient à des fonctionnelles de seconde génération dites méta-hybride-GGA. Ces fonctionnelles donnent de meilleurs résultats pour la thermochimie, la cinétique thermochimique, de liaison hydrogène et d'interactions faibles, notamment pour la cinétique thermochimique et l'interaction non covalente.

### c. La fonctionnelle $\omega$ B97XD

Pour inclure le traitement des interactions non covalentes, diverses fonctionnelles de type hybride méta-GGA ont été développées et récemment implémentées dans les codes de calcul, telles les fonctionnelles de Zhao et Truhlar et celles de Head-Gordon et Coll [29] de type  $\omega$ B97 et ses dérivés.

La fonctionnelle  $\omega$ B97XD, ayant une fraction de 22% d'échange HF et qui prend en compte la correction de dispersion, [30] elle est utilisée pour capter les effets de dispersion négligés dans la fonctionnelle B3LYP.

## II.2.5.4 Bases d'orbitales atomiques

La méthode CLOA exprime les orbitales moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA), appelées fonctions de base.

Le choix de la base de fonctions joue un rôle important dans les calculs théoriques de chimie quantique car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus et les temps de calculs. Il existe deux grandes familles de fonctions de bases ou d'orbitales atomiques :

- Les orbitales de type Slater (STO : Slater Type Orbitals). [31]
- Les orbitales de type gaussienne (GTO : Gaussian Type Orbitals). [32]

Les orbitales de type Slater ont la forme générale :

$$\Psi_{n,l,m} = Nr^{n-1} \exp(-\zeta_r) Y_{L_m}(\theta, \varphi) \quad (2.38)$$

Où  $Nr$  est le facteur de normalisation et  $\zeta$  est l'exponentiel orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale),  $Y_{L_m}(\theta, \varphi)$  sont les harmoniques sphériques. Dans ce type de fonction, l'exponentielle pose de grandes difficultés dans le calcul des intégrales dans les systèmes polyatomiques.

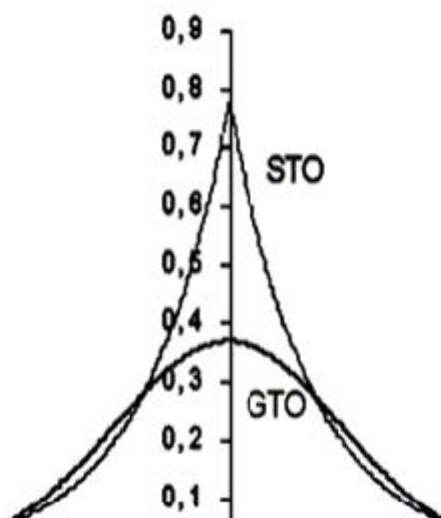
Boys [32] a remplacé cette exponentielle par gaussienne ( $ar^2$ )

$$g_{(\alpha,r)} = CX^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (2.39)$$

$\alpha$  est une constante déterminant la taille de la fonction.

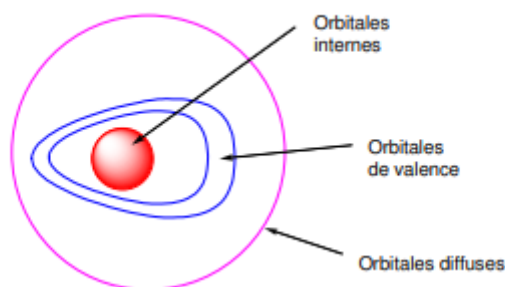
Historiquement et en pratique, les premières fonctions de base qui furent utilisées sont les orbitales de type Slater. Elles furent ensuite remplacées par des orbitales de type gaussiennes pour faciliter le traitement numérique. Ces dernières présentent en effet un intérêt majeur par rapport à la fonction 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 grandement 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 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 (voir **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 a découpé l'espace en trois zones (**Figure.2.2**). [33]



**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. [33]

### 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 ; 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub>, 2p<sub>z</sub> (intérieurs) et 2p'<sub>x</sub>, 2p'<sub>y</sub>, 2p'<sub>z</sub> (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. [34,35] 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<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> période, etc.

### c. La zone 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'ajoute de ces orbitales diffuses est par exemple indispensable pour décrire correctement des anions. [33]

### d. Nomenclature de bases usuelles

Outre la base minimale STO-3G, un jeu de bases très utilisé est symbolisé par  $n-n'n'' \dots (++) (**)$ .

- n désigne le nombre de gaussienne de la couche interne.
- n'n''... indiquent le nombre de gaussiennes utilisées dans chaque couche de valence.
- ++ désigne ensembles de diffuses.
- \*\* désigne des fonctions d sur les atomes de la deuxième 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.

- Pour l'orbitale 1s, un double ensemble de valence 2s2p décrit par 3 gaussiennes, et 2s'2p' décrit par un gaussienne, avec des orbitales de polarisation d sur le carbone et p sur les hydrogènes.

#### II.2.5.5 Traitement de la solvation

La description du solvant est un point crucial pour la bonne reproduction de nombreuses propriétés physiques ou chimiques avec les méthodes de chimie quantique. Dans les méthodes précédentes, l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires sont déterminées en phase gazeuse (dans le vide). Par contre, en réalité, les molécules sont rarement isolées mais elles sont en interaction avec des molécules de solvant ou autres lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie.

L'effet de solvant joue un rôle important notamment avec la formation de liaisons hydrogènes, l'interaction hydrophobe ou hydrophile, peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. En d'autres termes, la solvation 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.

Deux méthodes [36] se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, la méthode explicite, qui représente le solvant de façon microscopique, c'est-à-dire ajouter les molécules de solvant au système étudié, avec les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique. Ces dernières traitent le solvant de manière simple ou elle crée une cavité contenant le soluté, cette cavité est un volume sphérique ou ellipsoïdale ou de forme semblable à celle du système moléculaire, soit le solvant est traité comme un continuum diélectrique. [37,38] Dans ce dernier cas, différents modèles ont été élaborés.

### a. Modèle explicite

Le modèle explicite ou aussi nommé « super moléculaire » (**Figure 2.3.a**) [39] 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 solvation (représentation atomistique) et offre une image plus proche de la réalité chimique, 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.

### b. Modèle implicite

Par différence avec le modèle explicite, le modèle implicite [40,41] ignore la nature moléculaire du solvant et représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique. 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.

Notre étude se focalisera cependant sur le modèle continuum polarisable ou plutôt «Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model», plus connu sous l'acronyme PCM (**Figure 2.3.b**). [41] 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.

La méthode PCM a été largement choisie au cours des dernières années, en particulier dans la description des caractéristiques de la solvation. Elle présente une bonne précision, fiabilité, adaptabilité et un effort de calcul réduit pour décrire les effets de solvant. [41] 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

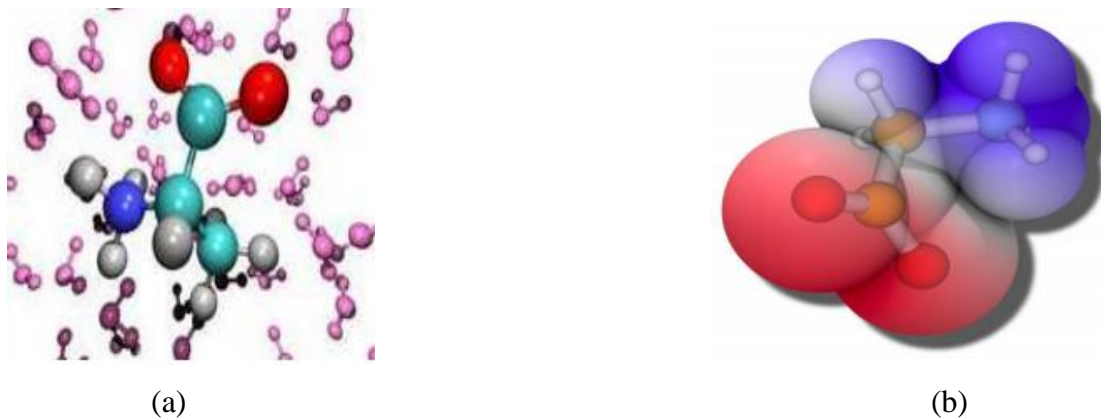


Figure 2.3. Les deux types de solvation

(a) **Modèle explicite** : une molécule du soluté entourée par les molécules de solvant

(b) **Modèle implicite**: une molécule de soluté entourée par un volume sphérique constitué le solvant

### II.3 Les interactions non-covalentes

Une interaction non covalente diffère d'une liaison covalente qui ne comporte pas de partage d'électrons, [42] elles se produisent dans plusieurs systèmes moléculaires tels que réactifs, complexes moléculaires, états de transition, produits et intermédiaires. Ces interactions peuvent également exister entre molécules dans les liquides et les matériaux solides, et aussi entre les parties de grosses molécules telles que les protéines.

De nombreux types d'interactions non-covalentes ont été mis en évidence entre des molécules : liaison hydrogène, halogène, cation- $\pi$  et électrostatique. Chacune possède des caractéristiques précises, voire directionnelles mais dépend en particulier du contexte environnemental direct des atomes impliqués dans l'interaction. [43]

#### II.3.1 La liaison hydrogène

La liaison hydrogène ou pont hydrogène est une force intermoléculaire impliquant un atome d'hydrogène et un atome électronégatif comme l'oxygène, l'azote et le fluor. L'intensité d'une liaison hydrogène se situe entre 0 et 4 kcal/mol, mais peut parfois atteindre 40 kcal/mol. [44]

Dans cette interaction, l'électron de l'atome d'hydrogène est partagé entre les molécules liées, et donc que cette liaison hydrogène est quasi-covalente. [45,46] 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 à 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 (uniquement azote, oxygène ou fluor)

porteur d'un doublet non liant. Les liaisons hydrogènes sont montrées dans la (Figure 2.4). [47,48]

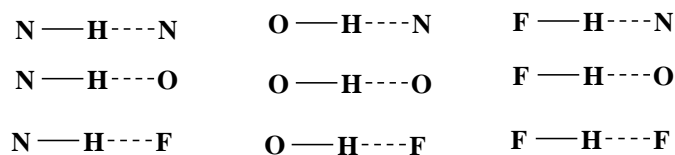


Figure 2.4. Interactions de type liaison hydrogène

### II.3.2 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  $\delta^-$ ) (Figure 2.5). La molécule halogénée est définie comme donneur de liaison halogène, c'est-à-dire un acide de Lewis (polarisé  $\delta^+$ ). Par ailleurs, les halogènes sont aussi connus pour former des liaisons covalentes avec les autres atomes comme le carbone, l'azote, l'oxygène, etc. [49,50]

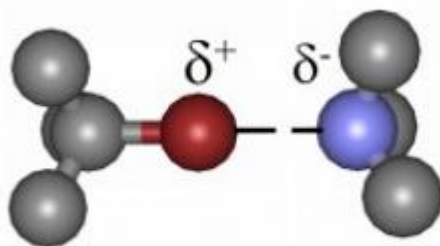


Figure 2.5. Liaison halogène.

### II.3.3 Interactions électrostatiques

#### II.3.3.1 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. [43] [51,52]

**a. Interaction de Keesom (Interactions dipôle permanent – dipôle 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 représentent la moyenne sur les différentes orientations de rotation des dipôles. Il est supposé que les molécules sont constamment en rotation et ne jamais obtenir verrouillé en place. [43] [51,52]

**b. Force de Debye (Interactions dipôle permanent - dipôle 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. [51-53]

**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. [43] [51,52]

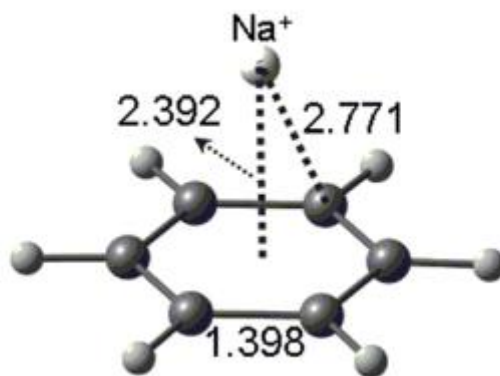
**II.3.3.2 La Liaison ionique**

L'interaction électrostatique la plus connue est celle qui existe entre deux espèces chargées positivement ou négativement. Cette interaction peut être répulsive si les charges sont de même signe ou attractive si elles sont de signes opposés. Charles-Augustin Coulomb a proposé au début du XVIIIe siècle une loi permettant d'estimer le gain (-) ou la perte (+). Elle peut s'énoncer ainsi : « L'intensité de la force électrostatique entre deux charges électriques est proportionnelle au produit des deux charges et est inversement proportionnelle au carré de la distance entre les deux charges. [53]

### II.3.4 Interaction cation- $\pi$

L'interaction cation- $\pi$  est une interaction moléculaire non-covalente entre la face d'un système  $\pi$  riche en électrons (par exemple le benzène et l'éthylène) et un cation adjacent (par exemple  $\text{Li}^+$  ou  $\text{Na}^+$ ) (**Figure 2.6**). Cette interaction est un exemple de liaison non-covalente entre un monopôle (cation) et un quadripôle (système  $\pi$ ). 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 à ces autres liaisons non covalentes, les interactions cation- $\pi$  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. [54,55] Les interactions cation- $\pi$  les plus étudiées impliquent une liaison entre un système  $\pi$  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  $\pi$  le long de l'axe d'ordre 6. [56] 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. [57,58]



**Figure 2.6.** Interaction de type cation- $\pi$

### II.4 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 donnent aux chimistes théoriciens pour calculer l'ensemble des propriétés électroniques des systèmes moléculaires avec une grande précision et leur évolution lors d'un processus chimique. 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. Dans la section suivante, on présentera les

modèles théoriques qui utilisent ses propriétés électroniques afin d'expliquer la réactivité chimique.

**Bibliographies**

- [1] D. Liotta , Advances in Molecular Modeling, Ed. JAI. Press. 1988.
- [2] C. M. Marle, Université Pierre et Marie Curie Paris. 2003 , France .
- [3] M. Born ; R. Oppenheimer. 1927, 389, 20,457484.
- [4] D. R. Hartree. 1928, 24, 98.
- [5] W. Pauli, Z. Physik.1925, 31,765.
- [6] V. Fock , Z.Physik. 1930, 61,126.
- [7] J.C. Slater, Phys.Rev.1929, 34, 1293.
- [8] C.C.J. Roothaan, Rev. Mod. Phys. 1951, 23, 69.
- [9] I. Shavitt ; H. F. Shaefer, (Ed) In Methods of Electronic Structure Theory,Plenum Press. 1977 , New York.
- [10] A. Julg , Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique. 1978.
- [11] C. Moller ; M. S. Plesset, Phys. Rev. 1934, 46, 618.
- [12] J. W. S. Rayleigh, Theory of Sound. 1894, Vol. I ,2nd édition, Macmillan, Londres.
- [13] E. Schrödinger, Annalen der Physik, Vierte FolgeBand. 1926, 80, 437.
- [14] J. L. Rivail, Eléments de chimie quantique. 1994 , InterEditions , Paris.
- [15] (a) R. G. Parr ; W. Yang, «Density Functional Theory» .1989, Oxford University Press; (b) L. J. Bartolotti ; K. Flurchick, Rev. Comput. Chem. 1996, 7,187; (c) St.Amant, Rev. Comput. Chem. 1996, 7, 217; (d) T. Ziegler, Chem. Rev. 1991, 91,651; (e) E. J. Baerends ; O. V. Gritsenko, J. Phys. Chem. 1997, 101, 5383.
- [16] P. Hohenberg ; W. Kohn, Phys. Rev. 1964, 136, B846.
- [17] W. Kohn ; L. J. Sham , Phys. Rev.1965,140A ,1133.
- [18] K. Burke; J.P. Perdew ; Y. Wang; J.F. Dobson; G. Vignale ; M.P. Das (Eds.), Electronic Density Functional Theory, Recent Progress and New Derivations, Plenum Press. 1997, New York.
- [19] J.M .Thijssen, Computational.Physics. 2007, Cambridge.University.Press, 2, 95.
- [20] D. M. Gerald; K.R.Subbaswamy, Local Density Theory of Polarizability, Plenum Press. 1990, 13. New York.
- [21] V.Fock ; f .Zeits, Physik . 1930, 61,126-148.
- [22] S. J. Vosko ; L.Wilk ; M. Nusair, Can, J. Phys . 1980, 58, 1200.
- [23] J.C. Slater, Phys.Rev.1951, 81,385-390.
- [24] C. Lee ; W .Yang ; R. G.Parr, Phys. Rev. B. 1988, 37, 785-789.
- [25] J. P. Perdew; K.Burke ; M .Ernzerhof, Phys. Rev. Lett. 1996, 77, 3865-3868

- [26] A.Becke , J. Chem. Phys. 1993,98, 1372–1377,
- [27] (a) A. D. Becke, J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648–5652; (b) P. J. Stephens ; F. J. Devlin ; C. F. Chabalowski ; M. J. Frisch, J. Phys. Chem. 1994, 98, 11623–11627.
- [28] Y. Zhao ; D. G. Truhlar , J. Phys. Chem. 2004, 108, 6908-6918.
- [29] J.D. Chai ; M. H.Gordon, Phys. Chem. 2008, 10, 6615.
- [30] Y. Minenkov ; A. Singstad ; G. Occhipinti ; V.R. Jensen ; D.Trans. 2012, 41, 5526.
- [31] J. C. Slater, J. Chem. Phys. 1930, 36, 57.
- [32] S. F. Boys, Proc. Roy. Soc. 1950, 200(A).
- [33] P.Chaquin, Manuel de chimie théorique, Ed, Ellipses.2000.
- [34] T. H. Dunning, J. Chem. Phys. 1989, 90, 1007.
- [35] D. E. Woon ; T. H. Dunning, J. Chem. Phys. 1993, 98, 1358.
- [36] G.L. Errol, Computational Chemistry, Springer. 2011, 2, 521.
- [37] B. Roux ; T. Simonson, Biophys. Chem. 1999, 78, 1-20.
- [38] J. Tomasi ; M. Persico, Chem. Rev. 1994, 94, 2027-2094.
- [39] Li.Yan ; B. Hartke, J.Chem. Phys. 2013, 14, 2678.
- [40] C. J. Cramer; D. G. Truhlar, Chemical .Reviews. 1999, 99, 2161.
- [41] J. Tomasi ; B. Mennucci ; R. Cammi, Chem. Rev. 2005,105, 2999.
- [42] H. Lodish; A. Beurk; S. Zipursky;S. Lawrence; P. Matsudaira; D.Baltimore; J. Darnell, Glossaire. 2000.
- [43] P.Granger , Elsevier.Masson.1997, 198, Paris.
- [44] E. Anslyn ,Chimie .Physique. Organique .Moderne . Sausalito. Californie Sciences universitaires. 2004, ISBN 978-1-891389-31-3.
- [45] E. Arunan ; G.R. Desiraju ; R.A. Klein ; J. Sadlej ; S. Scheiner ;I. Alkorta ; D.C. Clary ; R.H. Crabtree ; J.J. Dannenberg ; P. Hobza ; H.G. Kjaergaard ; A.C. Legon ; B. Mennucci ;D.J. Nesbitt, Pure. Appl. Chem .2011, 83, 1637–1641.
- [46] E. Arunan ; G.R. Desiraju ; R.A. Klein ; J. Sadlej ; S. Scheiner ; I. Alkorta ;D.C. Clary ; R.H. Crabtree ; J.J. Dannenberg ; P. Hobza ; H.G. Kjaergaard ; A.C. Legon ; B. Mennucci ; D.J. Nesbitt, Pure .Appl. Chem.2011, 83 ,1619–1636.
- [47] A.D. Buckingham ; P.W. Fowler, Can. J. Chem. 1985,63, 2018–2025.
- [48] A.D. Buckingham ; P.W. Fowler; A.J. Stone, Int. Rev. Phys. Chem.1986, 5 , 107– 114.
- [49] P.A. Kollman ; L.C. Allen, Chem. Rev.1972, vol. 72, p. 283-303.
- [50] P. Metrangolo ; G. Resnati, J .Chem. Eur.2001,vol 7, p. 2511 – 2519.
- [51] J .Israelachvili, Intermolecular & Surfaces Forces , San Diego, Academic Press.1992,

- p450.
- [52] A. Gerschel , Liaisons intermoléculaires, InterEditions/CNRS Editions. 1995, p 274, Paris.
- [53] E.Levy. 1988, Dictionnaire de physique, Presses. universitaires de France, p892, Paris.
- [54] E.V. Anslyn ; D. A. Dougherty, Chimie organique physique moderne. Livres de sciences universitaires. 2004, ISBN 978-1-891389-31-3.
- [55] D.A Dougherty ; J.C Ma, L'interaction Cation- $\pi$ . 1997, 97,5, 1303-1324.
- [56] T.Seiji ; Y. Masaru ; U. Tadafumi ; M.Masuhiro, J. Physical Chemistry . 2001, 105 ,4, 769-773.
- [57] S. Mecozzi ; A.P Ouest; D.A Dougherty, Interactions Cation- $\pi$  en aromatique simples : l'électrostatique fournit un outil prédictif.1996,118 ,9, 2307-2308.
- [58] S. E. Wheeler; K.N Houk, Confiture. Chem. Soc. 2009,131 ,9, 3126.

***Chapitre III***  
***Méthodes quantiques***  
***et théories de la réactivité***  
***chimiques***

### III.1 Introduction

Le comportement d'un atome ou d'une molécule est souvent caractérisé par des paramètres que les chimistes utilisent dans leurs expériences 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] en 1931 qui a marqué le point de départ de la modélisation théorique de la réactivité.

Différentes théories ont été découvertes pour étudier ces 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 présentées dans le chapitre précédent.

### III.2 Théorie de l'état de transition TET

La théorie de l'état de transition (TET) développée en 1935 par Eyring, [6, 7] dans le but 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.

Dans ces conditions, la constante de vitesse  $k$  est donnée par l'équation d'Eyring suivant :

$$K = \frac{K_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) = \frac{K_B T}{h} \quad (3.1)$$

$K_B$  : la constante de Boltzmann,

$h$  : la constante de Planck,

$R$  : la constante des gaz parfaits,

$T$  : la température,

$\Delta S^\ddagger$ : l'entropie d'activation.

$\Delta H^\ddagger$ : l'enthalpie d'activation.

$\Delta G^\ddagger$ : l'enthalpie libre d'activation.

La barrière d'activation calculée par :  $E_a = E_{ET} - E_{réactifs}$

### III.2.1 Surface d'énergie potentielle

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.

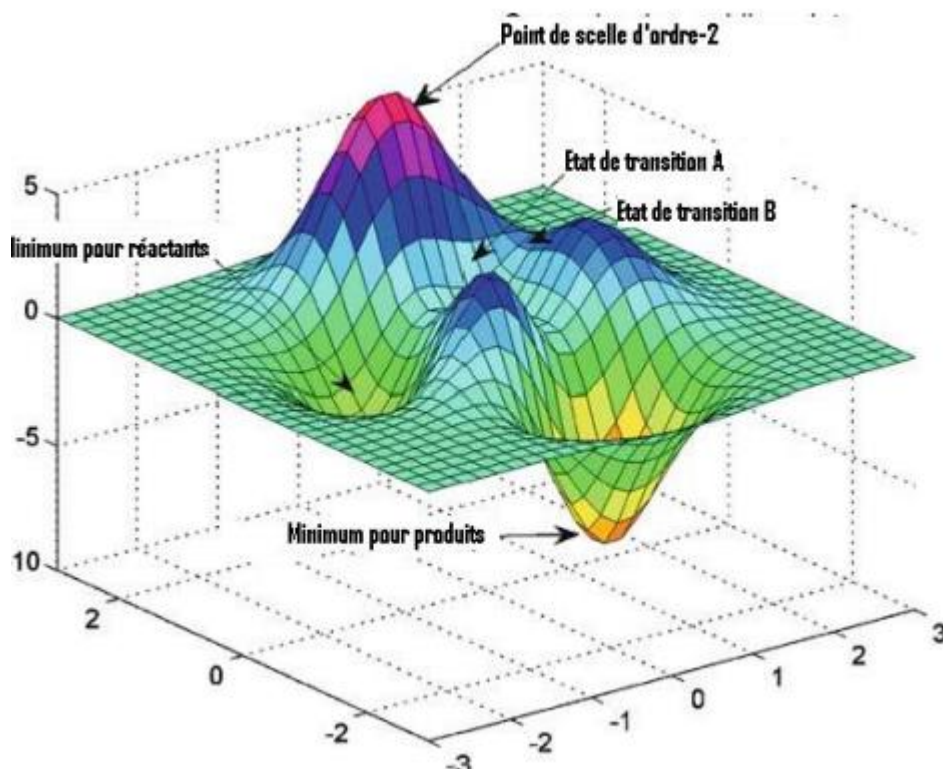


Figure 3.1. Surface d'énergie potentielle.

### III.2.2 Caractérisation des points stationnaires

- Pour un minimum local, toutes les fréquences vibrationnelles sont des nombres réels.
- Pour un point de selle d'ordre  $n$ , il existe  $n$  fréquences imaginaires de vibration.

### III.2.3 Recherche de l'état de transition

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. Ainsi : Pour les réactions à contrôle cinétique (telles que les réactions de cycloaddition 32CA), le calcul des énergies d'activation permet de favoriser la formation d'un

produit vis –à-vis d'un autre et donc de conclure sur 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 Boltzman. 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 surgir 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 . [7,8]

On note que plusieurs solutions ont été proposées pour essayer de surmonter ces contraintes, les chimistes théoriciens ont réfléchi à concevoir autres théories qui conduisent aux mêmes conclusions que la TST mais en étant à la fois plus pratiques et moins coûteuses en temps machine. Parmi ces théories, on peut en citer la théorie FMO et la théorie de la DFT conceptuelle.

### III.3 Théorie des orbitales moléculaires frontières

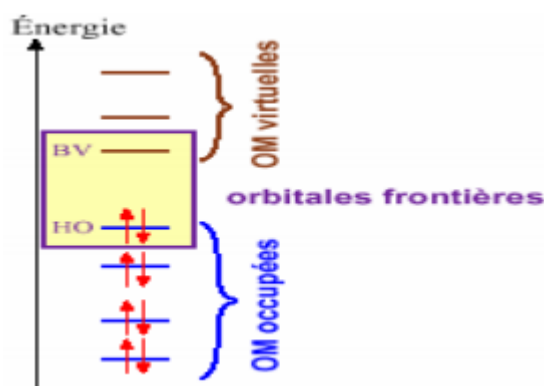
La théorie des orbitales frontières a été développée dans les années 1950 par K. Fukui, [8, 9] pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. D'après Fukui, lorsqu'on étudie une réaction chimique à contrôle frontalier, seules deux orbitales moléculaires présentent un réel intérêt : la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Ces deux orbitales, qualifiées de "frontières", jouent le même rôle que les orbitales de valence chimique ;

Les orbitales frontières sont désignées par :

HOMO: **H**ighest **O**ccupied **M**olecular **O**rbital

LUMO: **L**owest **U**noccupied **M**olecular **O**rbital

- 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.

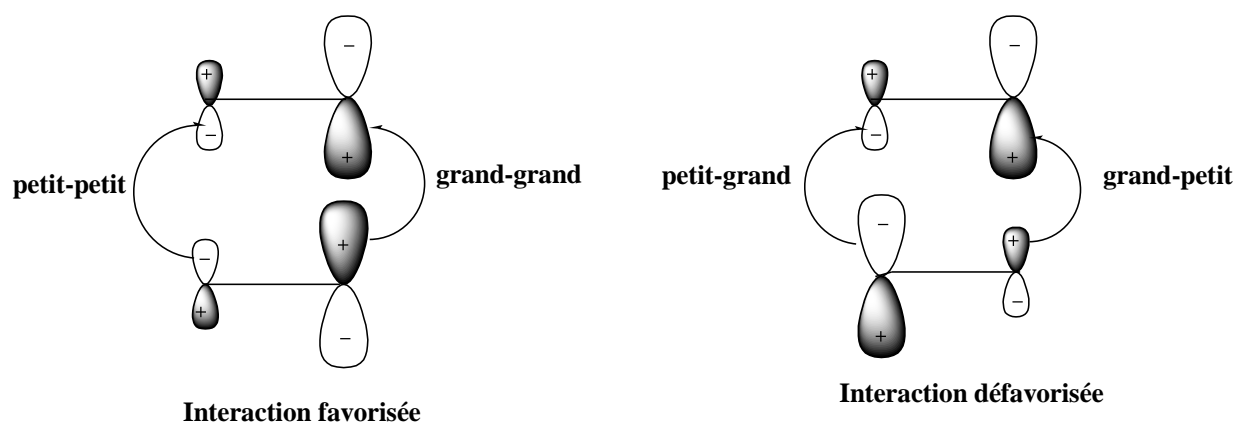


**Figure 3.2.** Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières

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 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 gros coefficient dans la HO et l'atome de l'électrophile avec le plus gros 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. C'est en fait une idée ancienne datant principalement des travaux de Thomas [12] et Fermi. [13] Dans les années 60 du dernier siècle, sur la base des théorèmes de Hohenberget Kohn, une nouvelle théorie quantique a été découverte pour étudier la structure de la matière, connue sous le nom de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), [14] où l'énergie d'un système à N-électron est une fonctionnelle de la densité  $\rho(r)$  :

$$N = \int \rho(r) dr \quad (3.2)$$

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

$$E = E[\rho(r)] \quad (3.3)$$

$$E = E[N, v(r)] \quad (3.4)$$

La DFT comme outil de calcul des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT « fondamentale » ou DFT « computationnelle ». Cette méthode de calcul [15] s'est finalement imposée comme une alternative véritable aux calculs quantiques "ab initio". Parallèlement à la DFT "fondamentale" ou "computationnelle" une seconde branche s'est développée à partir des années 1980, dont le but est de donner un cadre théorique précis à des concepts souvent mal définis caractérisant la réactivité chimique. C'est cet aspect de la DFT, nommé DFT « conceptuelle » par R. G. Parr, [16] qui a pour but de donner un cadre théorique et des définitions précises à des concepts largement utilisés par les chimistes expérimentateurs.

#### III.4.1 Les indices globaux

##### III.4.1.1 Electronégativité $\chi$

En 1961, Iczkowski et Margrave [17] ont défini l'électronégativité  $\chi$  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.

$$\chi = - \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (3.5)$$

L'électronégativité  $\chi$  peut être réexprimée selon l'approximation de différences finies par :

$$\chi = \frac{1}{2}(E_I + E_A) \quad (3.6)$$

Où  $E_I$  et  $E_A$  sont respectivement l'énergie d'ionisation et l'affinité électronique d'un atome ou d'une molécule, respectivement.

• **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 cation (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 de frontière HOMO et LUMO, comme  $E_I$  par  $\epsilon_{HOMO}$  et  $E_A$  par  $\epsilon_{LUMO}$ . Par conséquent, l'électronégativité  $\chi$  peut être exprimé par:

$$\chi = \frac{1}{2}(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad (3.7)$$

### III.4.1.2 Le potentiel chimique $\mu$

Par analogie avec le potentiel chimique  $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_j}$  en thermodynamique, Parr a défini le potentiel chimique électronique  $\mu$  comme étant les variations d'énergie du système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe fixe  $v(r)$ . [20]

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v = -\chi \quad (3.8)$$

Ou bien:

$$\mu = -\frac{1}{2}(\epsilon_{HOMO} + \epsilon_{LUMO}) \quad (3.9)$$

### III.4.1.3 La dureté $\eta$

La dureté chimique définie comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité du système, [21] le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

Parr et Pearson [22] ont identifié, en 1983, une expression quantitative de la dureté chimique  $\eta$ , qui peut être exprimée comme la dérivé seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électron  $N$  selon la relation suivante :

$$\eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_V = \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_V \quad (3.10)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \frac{1}{E_I + E_A} \quad (3.11)$$

#### III.4.1.4 La mollesse $S$

La mollesse [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 :

$$S = \frac{1}{2\eta} = \frac{1}{2(E_I + E_A)} \quad (3.12)$$

#### III.4.1.5 L'électrophilicité $\omega$

L'électrophilicité  $\omega$  [24] est définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique  $\Delta N$ . L'expression approximative de  $\omega$  à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.13)$$

#### III.4.1.6 La nucléophilie $N$

En 2002, Domingo et ses collaborateurs [25] ont proposé que les molécules qui ont un indice d'électrophilie faible (électrophiles) sont de bons nucléophiles. Cette hypothèse n'est pas vraie que pour des molécules simples. Par contre, pour les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, elles peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. [26, 27]

En 2008, le groupe de Domingo [27] a démontré que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de perdre sa densité électronique. Le plus simple modèle de la nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP) en phase gazeuse (intrinsèque), à savoir,  $N = -IP$ . Pour des valeurs élevées de la nucléophilie correspondent aux valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Ils ont utilisé dans leur étude les énergies des orbitales HOMO obtenus par la méthode de Kohn Sham. L'indice de nucléophilie ( $N$ ) empirique (relatif) est défini comme suit :

$$N = (\varepsilon_{HOMO(Nu)} + \varepsilon_{HOMO(TCE)}) \quad (3.14)$$

Où,  $\varepsilon_{HOMO}$  est l'énergie HOMO, la molécule nucléophile en unités eV des réactifs que nous voulons étudier et  $\varepsilon_{HOMO(TCE)}$  est l'énergie HOMO de la molécule de tétracyanoéthylène de

référence en unité eV. Le TCE de référence est pris en raison de la plus faible énergie HOMO, ce qui nous permet d'avoir une échelle de nucléophilie globale positive.

### 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, mais les indices d'électrophilie  $\omega$  et de nucléophilie  $N$ , ainsi que les indices d'électrophilie  $\omega_k$  et de nucléophilie  $N_k$  correspondants, 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. [28]

$$f(r) = \left( \frac{\delta \rho(r)}{\delta N} \right)_{v(r)} \quad (3.15)$$

L'évaluation de ces valeurs de  $f(r)$  est complètement compliquée. Yang et Mortier [29] ont donné un simple procédé pour calculer  $f_k$  (la forme condensée de Fukui), basée sur des approximations des différences finies :

$$\begin{aligned} f_k^+ &= [q_k(N+1) - q_k(N)] \text{ pour une attaque nucléophile} \\ f_k^- &= [q_k(N) - q_k(N-1)] \text{ pour une attaque électrophile} \\ f_k^0 &= \frac{[q_k(N+1) - q_k(N-1)]}{2} \text{ pour une attaque radicalaire} \end{aligned}$$

$q_k(N)$  : 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, 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. Une valeur élevée de  $f_k^0$  sur le site  $k$  indique que ce dernier présente une forte probabilité pour une attaque radicalaire.

### III.4.2.2 Molleses locales

L'atome avec la plus grande fonction de Fukui est fortement réactif comparé aux autres atomes dans la molécule. Pour cette raison, les fonctions de Fukui  $f(r)$  [28] et la mollesse globale  $S(r)$  [30] sont des quantités locales de grand intérêt dans les réactions chimiques.

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

$$S_k^- = S[q_K(N) - q_K(N-1)] = S f_k^- \quad (3.16)$$

$$S_k^+ = S[q_K(N+1) - q_K(N)] = S f_k^+ \quad (3.17)$$

### III.4.2.3 Électrophile locale

En 2003, Chattaraj et ses collaborateurs [31] ont proposé un moyen de calculer l'indice de l'électrophilie locale  $\omega_k$  pour trouver le site le plus électrophile, cet indice est défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale  $\omega$  et l'indice de Fukui électrophilique  $f_k^+$ . [32]

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (3.18)$$

$$\text{Avec } \sum \omega_k = \omega$$

### 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  $f_k^-$ .

$$N_k = N f_k^- \quad (3.19)$$

$$\text{Avec } \sum N_k = N$$

### III.4.2.5 Les fonctions de Parr

Récemment, Domingo et ses collaborateurs [34] ont proposé l'analyse par des fonctions de Parr dérivant à partir de l'excès du spin électronique via le processus du transfert de charge TC à partir du nucléophile vers l'électrophile.

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \text{ pour une attaque électrophile} \quad (3.20)$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \text{ pour une attaque nucléophile} \quad (3.21)$$

Où  $\rho_s^{rc}(r)$  et  $\rho_s^{ra}(r)$  sont les densités du spin atomique de l'atome  $r$  du radical cation et du radical anion respectivement de la molécule étudiée.

### III.4.3 Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF

#### III.4.3.1 La fonction ELF

En 1990, Becke et Edgecombe [35] proposent la fonction plus élaborée que la densité a été proposées. C'est le cas de la fonction Electron Localization Function (ELF) notée  $\eta$ . Cette fonction a été initialement définie pour les systèmes Hartree-Fock mais fut étendue rapidement aux systèmes Kohn-Sham (Density Functional Theory ou DFT). Brièvement, la fonction ELF est une mesure de la répulsion de Pauli basée sur la probabilité conditionnelle  $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$  de trouver un électron de spin  $\sigma$  en  $r_2$  sachant qu'un électron de référence de même spin se trouve en  $r_1$ . En raison de la répulsion de Pauli, cette probabilité tendant vers zéro quand  $r_2 \rightarrow r_1$ .

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \frac{\pi^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)}{\rho^{\sigma}(r_2)} \quad (3.22)$$

Son Laplacien mesure la courbure de  $P_{Cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$  qui représente une estimation de la probabilité de trouver un électron de même spin quand  $r_1 \rightarrow r_2$ , 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:

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r, s) = \frac{1}{3} s^2 \left[ \sum_i^{N^\sigma} |\nabla \varphi(x_i)|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho(r)^\sigma|^2}{\rho(r)^\sigma} \right] + \dots = \frac{1}{3} s^2 [T_s^\sigma - T_w^\sigma] + \quad (3.23)$$

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

$$T_w^\sigma = \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho(r)^\sigma|^2}{\rho(r)^\sigma}$$

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,  $D_s^\sigma$  est faible quand les électrons de même spin sont proches spatialement mais peut atteindre de grande valeurs dans les autres régions.

Finalement, la formulation standard de la fonction ELF (traditionnellement notée  $\eta$ ) bornée entre 0 et 1 s'exprime comme :

$$\eta = \left[ 1 + \left( \frac{D_s(r)}{D_0(r)} \right)^2 \right]^{-1} \quad (3.24)$$

Avec

- $D_s$  peut alors être simplement interprétée comme un excès d'énergie cinétique local dû à la répulsion de Pauli.
- $D_0$  est une valeur de référence du gaz homogène d'électrons (densité constante). [36]

Cette fonction ELF est maximale pour les zones de probabilité d'appariement de spins opposés maximales, c'est-à-dire au niveau des paires libres, des liaisons, des centres atomiques et plus généralement des zones de haute densité électronique.

#### III.4.3.2 Analyse topologique de la fonction ELF

L'analyse topologique de la fonction ELF initiée et développée par Bernard Silvi et Andreas Savin. [37] Cette méthode permet donc de définir un partitionnement de la densité électronique non pas comme des atomes dans des molécules, mais comme des zones d'intérêt chimique telles que les atomes, mais également les liaisons et les doublets libres du système étudié.

A l'heure actuelle, cette méthode topologique constitue une approche efficace pour l'analyse des propriétés de liaison car elle est notamment adaptée à l'étude de systèmes chimiques complexes. [38–42]

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 [43] et les couches de noyaux externes. La position spatiale de ces attracteurs permet de différencier les bassins de cœur et les bassins de valence. [44]

Les bassins dit de cœur notés  $C(A)$  (où  $A$  représente le symbole atomique de l'atome considéré) rattachés aux électrons de cœur (sauf pour l'hydrogène) 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 généralement les paires libres ou les doublets non-liants d'un système. Les bassins polysynaptiques (le plus souvent disynaptiques) sont reliés aux liaisons atomiques et notés  $V(A, B, \dots)$ . 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 différents types de bassins sont résumés dans le **Tableau 3.1**. Les bassins ELF concordent avec la localisation des domaines de la théorie VSEPR de Gillespie. [37, 45,46]

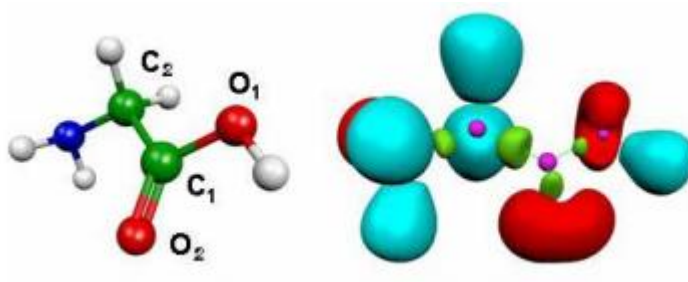
**Table 3.1.** Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique

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

Nous pouvons considérer à titre d'exemple, la molécule de glycine qui possède plusieurs bassins répartis de la manière suivante :

**Table 3.2** Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique pour la glycine

Bassin	Ordre Synaptique	Signification Chimique
C(O)	-	Cœur Oxygène
C(C)	-	Cœur Carbone
C(N)	-	Cœur Azote
V(O)	1	Paire libre Oxygène
V(N)	1	Paire libre Azote
V(C <sub>1</sub> , C <sub>2</sub> )	2	Liaison C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>
V(C <sub>2</sub> , N)	2	Liaison C <sub>2</sub> -N
V(C <sub>1</sub> , O)	2	Liaison C <sub>1</sub> -O
V(H, O), V(H, C), V(H, N)	2	Liaison protoné

**Figure 3.3.** Domaine de localisation de la fonction ELF pour la glycine

La **Figure 3.3** montre la topologie ELF de la molécule de glycine, où le couleur magenta indique les bassins de cœurs C(O) et C(C) et C(N), le rouge : paires non liantes de

l'oxygène et de l'azote, le vert des bassins de liaison C-N et C-C, et finalement le bleu les bassins de liaisons protonées O-H, N-H et C-H.

#### III.4.4 NCI

La méthode NCI est une méthode d'analyse, récemment développée en collaboration avec le groupe du professeur Yang à l'Université de Duke, [47] permet de visualiser les zones d'interactions faibles entre deux molécules et donne accès de manière qualitative à la force de ces interactions. Elle est basée sur l'étude du gradient réduit de la densité ("Reduced Gradient Density", RDG),  $s$ , en fonction de la densité  $\rho$ .

$$s(\rho) = \frac{1}{(2\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (3.25)$$

Les interactions non-covalentes correspondent à des zones de l'espace de faibles densités électroniques. Dans ce cas, deux situations sont possibles :

- La première étant lorsque  $s(\rho)$  tend vers l'infinie pour  $\rho$  prédominant sur le gradient de la densité  $\nabla\rho$  tel que  $\rho=0$ , cela correspond à une région éloignée du système.
- Le deuxième cas possible est lorsque  $\nabla\rho$  tend vers 0 est prédominant et donc  $s(\rho)$  tend vers 0.

En général, l'étude du signe du Laplacien de la densité électronique  $|\nabla^2\rho|$  permet l'identification des interactions à électrons partagés ou non, mais ce n'est pas le cas avec la méthode NCI. Ce dernier est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessian de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale:

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (3.26)$$

Pour obtenir une indication sur la nature de l'interaction considérée il est possible de regarder le signe de la seconde valeur propre ( $\lambda_2$ ) du laplacien de la densité. En effet  $\lambda_2$  caractérise des fluctuations de densité dans un plan orthogonal à l'axe internucléaire.

- Si la variation de densité s'accumule et  $\lambda_2 < 0$ , alors les interactions seront de types liaisons hydrogène.
- Si la variation est diminuée et  $\lambda_2 > 0$ , il y aura répulsion stérique.
- Si elle est négligeable ( $\lambda_2 \approx 0$ ), les interactions seront alors de type van der Waals.

La fonction  $s(\rho)$  permet d'obtenir des isosurfaces dont les faibles interactions sont visualisables. Pour les visualiser, nous avons utilisé le programme **NCIPLOT**. Ces espaces peuvent ensuite être coloriés en fonction de la densité :

- bleu pour les densités “très” négatives (interactions stabilisantes fortes, type liaison hydrogène) ;
- vert pour les densités très proches de 0 (interactions stabilisantes très faibles, type van der Waals)
- rouge pour les densités “très positives” (interaction répulsive, type répulsion stérique)

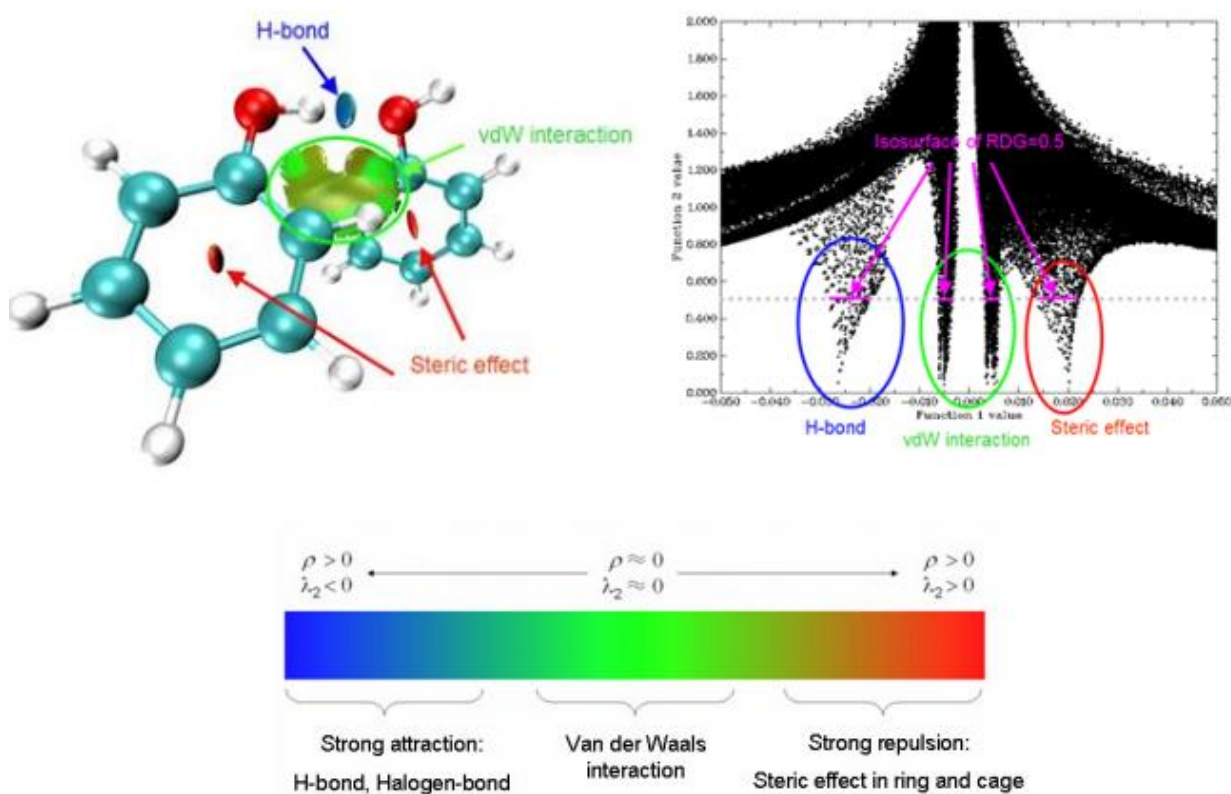


Figure 3.4. Caractérisation des interactions non-covalentes

### III.4.5 La méthode QTAIM

La méthode QTAIM, [43] (Quantum Theory of Atoms In Molecules) a été développée par Richard Bader à partir des années 1980, basée sur l'étude topologique de la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système moléculaire).

L'analyse topologique de la densité électronique moléculaire est un outil permettant de caractériser des points spécifiques de la densité électronique, appelés points critiques qui lui sont caractéristiques : des attracteurs (maxima), des minima, et des points selles.

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 A et B formant une surface interatomique  $S_{AB}$ , dite surface de flux nul respectant l'équation (Figure 3.5) :

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \vec{n} = \vec{0} \quad (3.27)$$

avec  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  la densité électronique à un point  $\mathbf{r}$  de l'espace et  $\vec{n}$  un vecteur perpendiculaire 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 pour critical point). Quel que soit le type de points critiques, ce sont toujours des points pour lesquels le gradient de la densité électronique est nul  $\nabla\rho(\mathbf{r}_{\text{critique}}) = \vec{0}$ .

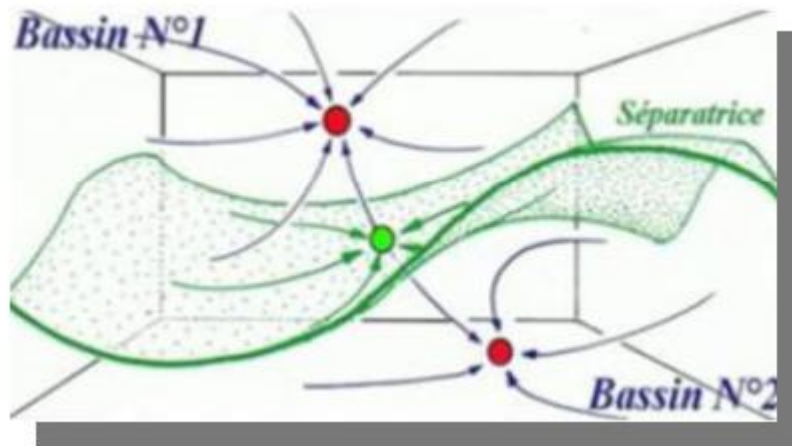


Figure 3.5. Exemple de deux bassins séparés par une séparatrice.

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 (les dérivés seconds). 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  $\mathbf{r}_c$ , elle peut s'écrire de manière suivante :  $H(\mathbf{r}_{\text{critique}})$

$$H(\mathbf{r}_{\text{critique}}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_{\text{critique}}} \quad (3.28)$$

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

$$H_{\text{diag}}(\mathbf{r}_{\text{critique}}) = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (3.29)$$

Où  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  représentent les courbures de la densité par rapport aux trois axes cartésiens

La détermination des valeurs propres  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$  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  $(r,s)$ . Les quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres ( $\lambda_i$ ) non-nulles sont regroupés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3.3** Points critiques dans la théorie QTAIM

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

Pour une distribution électronique, le nombre de points critiques présent dans un système moléculaire doit vérifier la relation de Poincaré-Hopf suivante [43] :

$$n(3, -3) - n(3, -1) + n(3, +1) - n(3, +3) = 1 \quad (3.30)$$

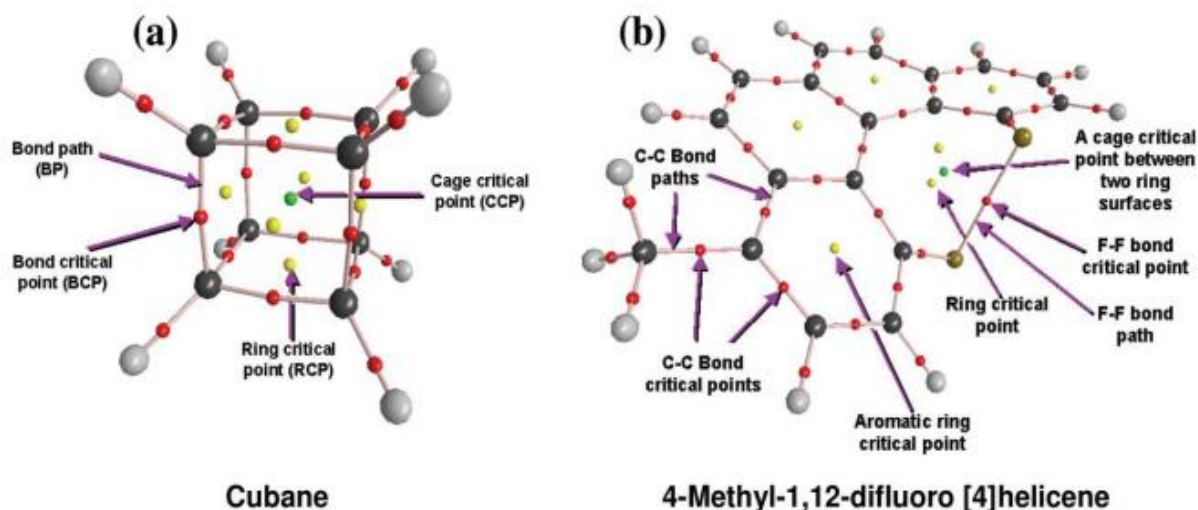


Figure 3.6. Points critiques de l'analyse QTAIM

#### III.4.5.1 Notion de chemin de liaison (Bond Path)

Bader définit des 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. [48]

#### III.4.5.2 Nature de l'interaction interatomique

L'étude du laplacien de la densité électronique aux points critiques BCP  $\nabla^2\rho(r_{critique})$  apporte une analyse supplémentaire de la liaison chimique. [49,50]

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le Hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive et deux valeurs propres négatives, la première ( $\lambda_3$  par convention) est associée à une direction le long du chemin de liaison, les deux autres,  $\lambda_1$  et  $\lambda_2$ , négatives (par convention  $|\lambda_1| > |\lambda_2|$ ) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ , le Laplace de la densité électronique  $\nabla^2\rho(r_{critique})$  représente la somme des trois valeurs propres de la matrice Hessienne. [49,50]

$$\nabla^2\rho(r_c) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (3.31)$$

La valeur du Laplacien en un point critique indique si la densité est localement concentrée ( $\nabla^2\rho(r_{critique}) < 0$ ), ou même diluée ( $\nabla^2\rho(r_{critique}) > 0$ ), 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 électronégatifs 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 de Viriel [51]:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho(r_c) = 2G(r_c) + V(r_c) \quad (3.32)$$

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 de 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. [52]

Un autre critère a été également utilisé pour caractériser l'interaction interatomique. Il s'agit du rapport "énergie cinétique/énergie potentielle" ( $G(r_c)/V(r_c)$ ) . [53] 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 totale 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. [54,55]

Roza et al [56] sont 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  $\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}(rc)$  avec l'énergie électronique totale  $H_{\text{bcp}}(rc)$ . Les interactions type HBs pourraient être classées selon les critères suivants:

- Les liaisons HBs fortes sont caractérisées par  $\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}(rc) < 0$  et  $H_{\text{bcp}}(rc) < 0$
- Les liaisons HBs de force moyenne sont caractérisées par  $\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}(rc) > 0$  et  $H_{\text{bcp}}(rc) < 0$
- Les liaisons HBs faibles sont définies par  $\nabla^2 \rho_{\text{bcp}}(rc) > 0$  et  $H_{\text{bcp}}(rc) > 0$ .

### III.4.5.3 Ellipticité de la densité électronique

L'ellipticité de liaison, représentée par  $\varepsilon$ , est un autre critère obtenu par l'analyse QTAIM, basé sur les valeurs propres de la matrice Hessienne de la densité électronique aux points critiques de liaison,  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  et  $\lambda_3$ . L'ellipticité fournit une mesure quantitative sur la localisation du BCP par rapport au chemin de liaison, L'équation de l'ellipticité s'écrit comme suit :

$$\varepsilon = (\lambda_1 / \lambda_2) - 1 \quad (3.33)$$

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

## III.5 Conclusion

Dans ce chapitre, trois modèles théoriques ont été présentés pour l'étude de la réactivité et la sélectivité à savoir la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT. Le dernier, qui présente l'avantage est basé sur l'observable densité électronique plutôt que sur la fonction d'onde, conduit aux mêmes résultats qualitatifs que les deux modèles en ce qui concerne la rationalisation des problèmes de régio- et stéréosélectivité.

La théorie de la fonctionnelle de la densité DFT a permis de donner un cadre conceptuel à l'étude de la réactivité et de la sélectivité d'une réaction chimique. Au travers des dérivées successives de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N ou par rapport au

potentiel externe, l'ensemble des descripteurs locaux et globaux ont trouvé une définition mathématique précise et souvent une signification physique.

Ce chapitre expose aussi différentes approches permettant de rationaliser les structures et interactions en renseignant sur la force des interactions, leur localisation et la topologie du système. En effet, que ce soit les méthodes QTAIM, ELF et NCI chacune propose une partition de l'espace moléculaire facilement compréhensible par le chimiste (atomes, liaisons, paires libres...). La première se base sur le partitionnement de l'espace moléculaire à travers la topologie de la densité électronique, distinguant des points critiques. La seconde ne se base pas directement sur la densité électronique elle-même, mais sur la probabilité conditionnelle d'appariement électronique de même spin, qui induit un partitionnement de la densité selon des zones de la molécule d'intérêt chimique telles que les liaisons interatomiques, les doublets non liants et le cœur des atomes. Enfin, la dernière méthode NCI (Non-Covalent Interaction) s'intéresse aux interactions faibles ou non covalentes, c'est-à-dire aux zones de faible densité et de les quantifier facilement grâce à un code de couleurs.

**Bibliographies**

- [1] E. Hückel, f. Physik. 1931, 70, 204-286.
- [2] E. Hückel, f. Physik. 1931, 72, 310-337.
- [3] E. Hückel, f. Physik. 1932, 76, 628-648.
- [4] L. Pauling ; G. W. Wheland , J. Chem. Phys. 1933, 1, 362-374.
- [5] S.M. Bachrach , Computational .Organic. Chemistry, John .Wiley. 2007
- [6] H. Eyring. ; M. Polanyi, Phys. Chem. 1931, 12, 279.
- [7] H. Eyring, J. Chem.Phys. 1935, 3, 107.
- [8] K. Fukui; T. Yonezawa; H. Shingu, J. Chem. Phys. 1952, 22, 722.
- [9] K. Fukui; T. Yonezawa; C. Nagata ; H. Shingu , J. Chem. Phys. 1954, 22, 143.
- [10] K. N. Houk, Acc. Chem. Res. 1975, 8, 361.
- [11] N. D. Epiotis , J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 5624.
- [12] L. H. Thomas, Proc. Cambridge .Philos. Soc. 1927, 23, 542.
- [13] E. Fermi, Z. Phys. 1928, 48,73.
- [14] P. Hohenberg ; W. Kohn, Phys. Rev B. 1964, 136, 846.
- [15] W.Koch; M.C. A. Holthausen, Wiley.VCH .Verlag.2001, Second Edition.
- [16] R. G. Parr; W .Yang, Rev. Phys. Chem. 1995, 46, 701.
- [17] R. P. Iczkowski ; J. L. Margave, J. Am. Chem. Soc. 1961,83 :3457.
- [18] T. Koopmans, Physical. 1933, 104 .
- [19] W. Kohn; L. J. Sham, Phys. Rev. 1965, B 140, 1133.
- [20] R. G. Parr, W. Wang. Density Theory for atoms and Molecules, University Press. 1989, Oxford.
- [21] (a) K. N. Houk; K. Yamaguchi, In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. 1984, volume 2; (b) A. Padwa, Ed, Wiley , New York.
- [22] R. G. Parr; R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 1993,105, 1503.
- [23] R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 7512.
- [24] R. G. Parr; L. V .Szentpaly; S. Liu, J. Am.Chem. Soc. 1999, 21, 1922.
- [25] L. R. Domingo, M.J. Aurell; P. Perez; R. Contreras, Tetrahedron. 2002, 58, 4417.
- [26] L.R Domingo; E. Chamorro; P. Pérez ,J. Organic.Chemistry. 2008, 7312, 4615-4624.
- [27] P .Jaramillo; L. R Domingo; E. Chamorro; P. Pérez, Journal of Molecular Structure. 2008, 865, 1, 68-72.
- [28] R. G. Parr; W. Yang , J. Am. Chem. Soc. 1984,106, 4049.
-

- [29] W. Yang ; W. J. Mortier , J. Am. Chem. Soc.1986,108, 5708.
- [30] W. Yang ; R.G. Parr, Proc. Natl. Acad. Sci. 1985, 82, 6723, U.S.A.
- [31] P.K. Chattaraj ; B. Maiti ; S. U. Philicity, J. Phys. Chem. A .2003, 107, 4973– 4975.
- [32] (a) L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, Tetrahedron. 2002, 58, 4417; (b) P. Perez ; L.R. Domingo ; A.J. Aurell ; R. Contreras, Tetrahedron. 2003, 59, 3117 ; (c) P. Pérez, L.R. Domingo ; A. Aizman.; R. Contreras , Toro-Labbé, A. Ed. Elsevier.Science . 2007,19,139, Oxford.
- [33] L. R. Domingo ; J. A. Saez, Org. Biomol. Chem. 2009,7, 3576.
- [34] L.R Domingo ; M.J. Aurell ;P. Pérez ;R. Contreras , Tetrahedron .2002, 58,22,4417-4423.
- [35] A. D. Becke ; K. E. Edgecombe, Journal of chemical physics. 1990, 92, 5397-5403.
- [36] A. Savin ; A. D. Becke; J. Flad; R .Nesper ; H. Preuss; H. G .Von Schnering , Angewandte .Chemie.International .Edition in English .1991, 30, 409-412.
- [37] B. Silviet ; A. Savin, Nature. 1994 ,371, 683-686.
- [38] B. Silvi ; R. Gillespie ; C. Gatti, Comprehensive inorganic chemistry II, Elsevier.2013,187–226, Amsterdam
- [39] J.P. Piquemal, International Journal of Quantum Chemistry.2008, 108,1951–1969.
- [40] M. Causa ; A. Savin ; B. Silvi, Foundations of Chemistry.2014, 16, 3–26.
- [41] P. L. Ayers ,Computational and Theoretical Chemistry. 2015, 1053, 2–16.
- [42] B. Silvi; J. Pilme; F. Fuster; M. E. Alikhani, In Metal-Ligand Interactions, Springer. 2003, 241–284.
- [43] R. F.W. Bader, Atoms in Molecules, A Quantum Theory, Oxford University Press. 1990.
- [44] A. Savin ; B. Silviet ; F. C. Can ,J. Chem. 1996,74, 1088-1096.
- [45] R. F. W. Bader; T. H.T. Johnson; P. L. A. Popelier, Journal of Physical Chemistry .1996, 100, 15398-15415.
- [46] R. Gillespie, J. Chemical .Society .Reviews.1992, 21, 59-69.
- [47] E. R. Johnson; S. Keinan; P.Mori-Sanchez; J. Contreras-Garcia ; A. J. Cohen; W. T. Yang, Journal of the American Chemical Society.2010, 132, 6498-6506.
- [48] R. F.W. Bader, Journal of Physical Chemistry A. 2009, 113, 10391.
- [49] R. F. W. Bader; H. W. Essen, J. Chem. Phys. 1984, 80, 1943.
- [50] R.F.W.Bader; R. J. Gillespie; J. P. Mac Dougall ,J. Am. Chem. Soc. 1988,110, 7329.
- [51] R.F.W.Bader; T. Nguyen-Dang ; Y. Tal ,Reports on Progress in Physics. 1981, 44, 893.
-

- [52] P. S. V. Kumar ; P. S. V. Vendra ; V. R. Subramanian , J. Chem. Sci. 2016, 128, 1527.
- [53] M. Ziolkowski ; S. J. Grabowski ; J. Leszczynski , J. Phys. Chem. 2006, 110, 6514.
- [54] D. Cremer; E. Kraka, Angewandte Chemie International Edition in English.1984, 23, 8, 627-628.
- [55] E. Kraka; D .Cremer, Journal of Molecular Structure. 1992, 255, 189-206.
- [56] I. Rozas; I. Alkorta ; J. Elguero, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 11154.

*Partie II*  
*Résultats et discussion*

## Résultats et discussion

## IV.1 Introduction

Les réactions de cycloaddition 32CA entre NO et alcènes insaturés présentent une stratégie intéressante pour la construction de composés cycliques importants en une seule étape, [1] cependant, la nature du substituant des alcènes peut jouer un rôle déterminant sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition [3+2]. Dans ce contexte, Chien-Liang et al [2] ont rapporté la synthèse de l'agent peramivir (médicament antigrippal) en utilisant la réaction de cycloaddition 32CA entre un oxyde de benzonitrile et une série de cyclopentènes  $\beta$ -substitués. Les auteurs ont constaté que ces réactions de cycloaddition 32CA procèdent via une 4-régiosélectivité complète (Schéma 4.1). [2]

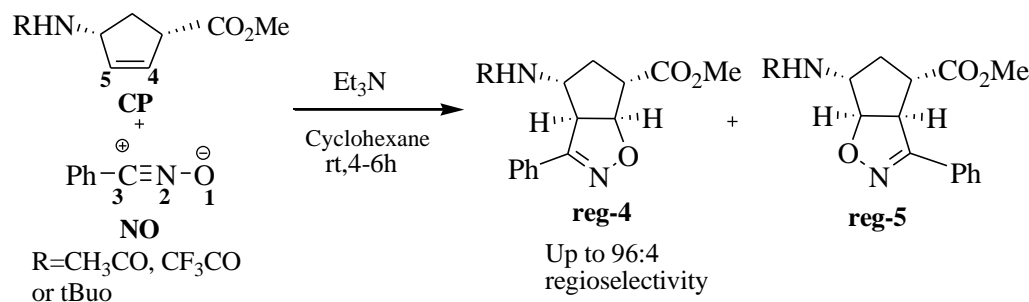


Schéma 4.1. Réaction de cycloaddition 32CA de NO avec cyclopentènes substitués

Ce travail repose sur l'étude du mécanisme moléculaire de cette réaction de cycloaddition 32CA pour comprendre l'origine de la sélectivité observée [3] réalisées expérimentalement par les groupes de Chien-Liang Chen. [2] Ainsi, pour réaliser cette étude, nous avons utilisé la récente méthode de densité électronique moléculaire (MEDT), [4] qui a été proposée par Domingo 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 sont considérés par la théorie FMO. [5]

## IV.2 Méthodes de calcul

Les structures moléculaires ont été optimisées à l'aide du programme Gaussian 09, [6] en utilisant la fonctionnelle B3LYP, [7] le fonctionnel méta-hybride MPWB1K, [8] et celle la fonctionnelle  $\omega$ B97XD, [9] en utilisant la base 6-31G(d). [10]

La nature de tous les points stationnaires optimisé (réactifs, états de transition et cycloadduits) a été confirmée par des calculs de fréquences, dans lesquels chaque état de transition a une seule fréquence imaginaire correspondant à la formation des nouvelles liaisons.

Les calculs de l'IRC (Intrinsic Reaction Coordinates) [11] ont été également effectués afin de déterminer si le mécanisme de réaction est en une étape ou en plusieurs étapes. L'effet du solvant du cyclohexane a également été évalué à l'aide du modèle de continuum polarisable (PCM) de Tomasi [12] dans le champ de réaction auto-cohérent (SCRFF). [13] Les enthalpies, entropies et énergies libres dans le cyclohexane ont été calculées avec la thermodynamique statistique standard à 298,15 K et 1atm. [14] Les valeurs du transfert global de densité électronique (GEDT) [15,16] ont été calculées aux états de transition TS en utilisant l'analyse de la population naturelle (NPA). [17] L'analyse d'interaction non covalente (NCI) a été réalisée en évaluant le gradient réduit de la densité et le gradient faible des isosurfaces [18] en utilisant le programme NCIPLLOT. [19]

L'analyse QTAIM [20] a été réalisée avec le programme Multiwfn, [21] en utilisant les fonctions d'onde mono déterminantes correspondantes au niveau de B3LYP / 6-31G (d). L'indice d'électrophilicité global  $\omega$  [22] est donné par l'expression :  $\omega = (\mu^2 | 2\eta)$  Où  $\mu$  est le potentiel chimique électronique et  $\eta$  la dureté chimique [23] Ces deux quantités sont calculées en utilisant les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, [20] respectivement, sous la forme:

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

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

Les symboles  $\varepsilon_H$  et  $\varepsilon_L$  sont attribués aux énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, respectivement.

L'indice de nucléophilicité global N [24] est également calculé à base des énergies HOMO selon l'équation Kohn-Sham [25] suivante :  $N = \varepsilon_{\text{HOMO (Nu)}} - \varepsilon_{\text{HOMO (TCE)}}$  Où, (Nu) indique le nucléophile et le TCE est le tétracyanoéthylène utilisé comme référence.

Les fonctions de Parr nucléophiles  $P_k^-$  et électrophiles  $P_k^+$  [26] indiquant les centres réactifs locaux de la molécule étudiée ont été extraites à partir de l'analyse de la densité du spin atomique de Mulliken (ASD) des radicaux anioniques des structures électrophiles et des radicaux cationiques des fragments nucléophiles.

L'analyse topologique de la fonction de localisation des électrons (ELF), [24] a été réalisée avec le programme Multiwfn, [21] en utilisant les fonctions d'onde mono déterminantes correspondantes au niveau de  $\omega$ B97XD/6-31G(d).

### IV.3 Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

#### IV.3.1 Analyse des indices globaux

Les indices de réactivité dérivant de la CDFT est un outil efficace pour étudier la réactivité et le caractère polaire des réactions de cycloaddition 32CA et Diels Alder. [27] Les indices globaux CDFT sont le potentiel chimique électronique  $\mu$ , la dureté chimique  $\eta$ , l'électrophilie  $\omega$  et la nucléophilie  $N$ , à l'état fondamental des réactifs, sont calculés selon les équations ci-dessus. Par conséquent, nous avons calculés les indices CDFT pour définir la réactivité de **NO**, **CP**, **CP-f** et des cyclopentènes les plus simples **MCP** et **SCP** (Voir **Tableau 4.1**).

**Table 4. 1.** Valeurs des indices de réactivité globaux dérivés de la CDFT calculées, en eV, des réactifs **NO**, **CP**, **CP-f**, **MCP** et **SCP**.

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
<b>NO</b>	-3,83	5,02	1,46	2,78
<b>CP</b>	-3,32	6,31	0,87	2,65
<b>CP-f</b>	-3,76	6,61	1,07	2,05
<b>MCP</b>	-3,20	6,71	0,76	2,57
<b>SCP</b>	-2,67	7,28	0,49	2,81

Les potentiels chimiques électroniques  $\mu$  des deux dipolarophiles **CP** et **CP-f** sont respectivement  $\mu=-3,32$  et  $\mu=-3,76$ eV. Ces valeurs sont légèrement supérieures à celle de l'oxyde de nitrile **NO** ( $\mu=-3,82$ eV) ; ce qui implique que le flux de la densité électronique globale (GEDT), [15] aura lieu à partir de **CP** ou **CP-f** vers le **NO**, ce résultat est en bon accord avec l'analyse du GEDT calculée aux états de transition. Tout d'abord, nous avons étudié l'influence d'un groupe électrophile tel que les groupes acétate de méthyle ou méthylamide sur les indices d'électrophilie et de nucléophilie d'un cyclopentène. Ainsi, le cyclopentène le plus simple (**SCP**) présente un indice d'électrophilie  $\omega$  de 0,49 eV et un indice de nucléophilie  $N$  de 2,81 eV, ces indices nous ont permis de classer cet **SCP** comme un

électrophile marginal et comme nucléophile modéré sur la base de l'échelle d'électrophilie [28] et celui de nucléophilie. [29]

Par une comparaison entre l'électrophilie  $\omega$  et la nucléophilie  $N$  du **SCP** et du **MCP** (voir **Tableau 4. 1**), nous pouvons conclure que le groupe acétate de méthyle à l'atome de carbone C4 (voir la **Figure 4.1** pour la numérotation des atomes), augmente légèrement l'indice d'électrophilie  $\omega$  du **MCP** de 0,27 eV pour devenir 0,76 eV et diminue également légèrement son indice de nucléophilie  $N$  pour devenir 2,57 eV. D'autre part, le **MCP** reste classer comme un électrophile marginal et un nucléophile modéré sur la base de l'échelle d'électrophilie [28] et celui de nucléophilie. [29] De plus, l'inclusion d'un groupe méthylamide au carbone C5 de **CP** augmente également très légèrement l'indice d'électrophilie  $\omega$  de CP de 0,11 eV pour devenir 0,87 eV, qui reste classé comme électrophile modéré. En revanche, l'indice de nucléophilie  $N$  de **CP** est augmenté de 0,08 eV pour atteindre 2,65 eV. Ce dernier est classé comme nucléophile modéré. Par contre, le remplacement du groupe méthyle du **CP** par le groupe trifluorométhyle dans la fonction amide de l'atome de carbone C4 augmente remarquablement son indice d'électrophilie de 0,20 eV à 1,07 eV et diminue son indice de nucléophilie de 0,60 eV pour devenir 2,05 eV, ce qui permet de la classer comme électrophile modéré et nucléophile marginal sur la base de l'échelle d'électrophilie [28] et celui de nucléophilie. [29]

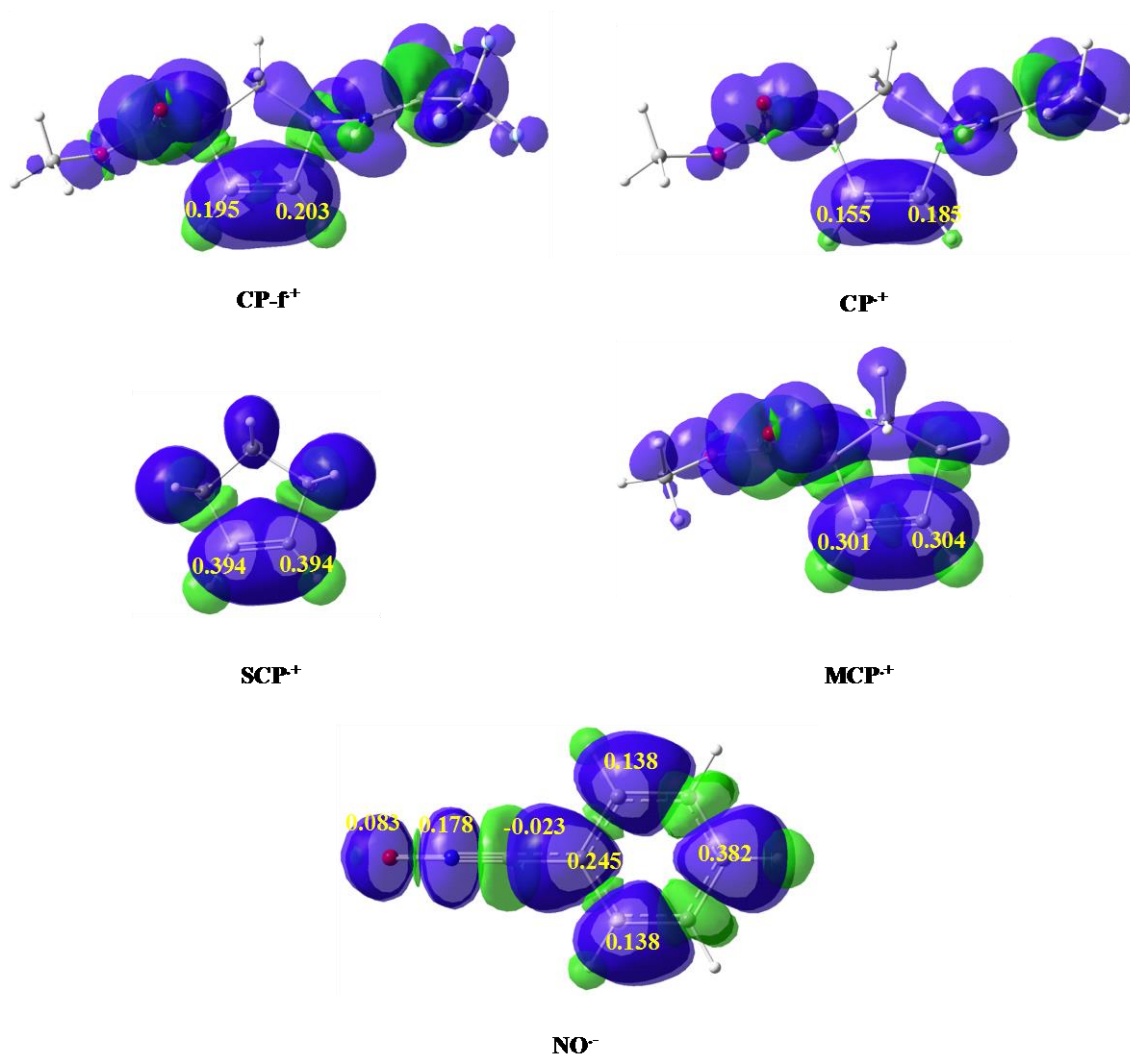
En conclusion les calculs des potentiels chimiques électroniques et des indices d'électrophilie et de nucléophilie montrent clairement le caractère nucléophile modéré de **CP** et **CP-f** et du caractère électrophile modéré de **NO**, les réactions de cycloaddition 32CA étudiées entre ces réactifs possèdent un faible caractère polaire. Ceci est confirmé par le calcul de **GEDT** à l'état de transition.

### IV.3.2 Analyse des indices locaux

Pour la prédiction de la régiosélectivité des réactions de cycloaddition 32CA étudiées, nous avons utilisé les fonctions de Parr locales, qui sont les fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles  $P_k^+$  et  $P_k^-$  [26] respectivement, qui sont calculées à partir de la densité électronique de spin des nucléophiles cations et électrophiles anions. Dans ce contexte, plusieurs études indiquent que pour prédire la régiosélectivité de la réaction, la voie réactive la plus favorable est celle qui implique la plus grande interaction qui se produit entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile. [30-32]

La représentation tridimensionnelle (3D) de la densité du spin atomique (ASD) des cations radicaux des éthylènes **SCP**, **MCP**, **CP** et **CP-f** et l'anion radical de **NO**, ainsi que les

valeurs des indices de Parr nucléophile des éthylènes **SCP**, **MCP**, **CP** et **CP-f** et l'indice de Parr électrophile de **NO** sont illustrées dans la **Figure 4.1**.



**Figure 4.1.** Représentation 3D de l'ASD d'anion radical **NO<sup>•-</sup>** avec les cations radicaux **SCP<sup>•+</sup>**, **MCE<sup>•+</sup>**, **CP<sup>•+</sup>** et **CP-f<sup>•+</sup>**, ainsi que les indices de nucléophilie  $P_k^-$  et d'électrophilie  $P_k^+$

D'après la **Figure 4.1**, nous pouvons remarquer que les fonctions de Parr nucléophiles de **CP** et **CP-f** présentent des valeurs nucléophiles locales faibles par rapport à celles de **SCP**, ce qui peut s'expliquer par l'effet des groupes portés par **CP** et **CP-f**.

L'analyse de la fonction de Parr de nucléophilie local  $P_k^-$  du **CP** indique que l'atome du carbone C5 (voir les **Schéma 4.2** pour la numérotation des atomes) est le centre le plus nucléophile avec,  $P_{C5}^- = 0,185$ . Alors que, pour **CP-f** le centre C5 présente également le site le plus nucléophile avec  $P_{C5}^- = 0,203$ .

En revanche, pour le réactif **NO**, les fonctions de Parr électrophiles de la région réactive C-N-O possèdent des valeurs faibles en comparaison de celles du cycle phényle, dont

l'atome d'oxygène est le centre le plus électrophile, mais nous remarquons que le carbone phényle adjacent à l'atome C de la région réactive est le centre le plus réactif, si l'on considère l'existence d'une conjugaison dans cette structure, l'atome C3 est le site le plus réactif. [33]

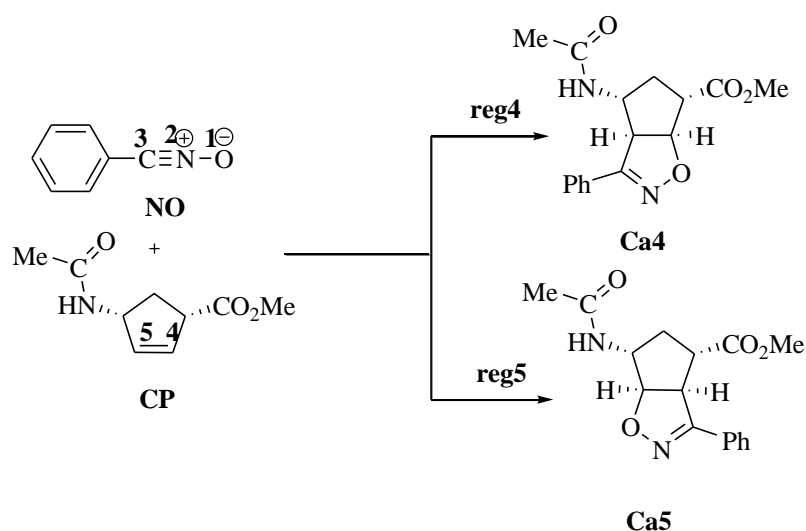
Par conséquent, si nous avons appliqué la règle selon laquelle l'interaction la plus favorable se situe entre les centres des plus grands indices de réactivité, [34] dans la réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP**, l'interaction favorable aura lieu entre l'atome du carbone C3 du **NO** et le C5 de cyclopentène **CP** conduisant à la formation le régioisomère 1,4 (**Schéma 4. 2**). Pour la réaction entre **NO** et le cyclopentène **CP-f**, l'interaction favorable entre les centres les plus réactifs aura lieu aussi entre carbone C3 du **NO** et le C5 de cyclopentène **CP-f** (**Schéma 4.3**), justifiant la régiosélectivité 4 totale pour les deux réactions de de cycloaddition 32CA, qui est en accord avec les résultats observé expérimentalement.

#### IV.4 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et le cyclopentène CP

##### IV.4.1 Analyse des profils énergétiques

##### IV.4.1.1 En phase gazeuse

En raison de l'asymétrie des deux réactifs, **NO** et **CP**, cette réaction de de cycloaddition 32CA peut se dérouler via deux voies régioisomères reg 4 et reg 5. Le premier chemin régioisomérique est nommé reg4 qui est caractérisé par l'interaction entre l'atome d'oxygène O1 de **NO** et le C4 de cyclopentène **CP** (O1...C4), tandis que le second est caractérisé par l'interaction O1...C5. Les états de transition de cette réaction de cycloaddition 32CA sont **TS4** et **TS5**, conduisant aux deux cycloadduits possibles **Ca4** et **Ca5**, qui ont été localisés et caractérisés (**Schéma 4. 2**).



**Schéma 4.2.** Chemins des régioisomères possible pour la réaction 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP**

Les énergies relatives des points stationnaires de la réaction de cycloaddition 32CA de **NO** avec le **CP** en phase gazeuse et dans le cyclohexane sont calculées à l'aide des trois fonctions, **B3LYP**, **MPWB1K** et  $\omega$ **B97XD** aux niveaux de la base 6-31G(d), sont rassemblées dans le **Tableau 4.2** tandis que les énergies totales et relatives, en phase gazeuse dans le cyclohexane des réactifs, des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA de **NO** avec le **CP** par les trois fonctions, **B3LYP**, **MPWB1K** et  $\omega$ **B97XD** sont rassemblés dans l'Annexe 1 (**Tableaux S1, S2 et S3**)

**Table 4.2.** Les énergies relatives en phase gazeuse et en cyclohexane en (kcal.mol<sup>-1</sup>), des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP** utilisant les méthodes **B3LYP/6-31G(d)**, **MPWB1K/6-31G(d)** et  $\omega$ **B97XD/6-31G(d)**

System	Gas phase			Cyclohexane			
	B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD	B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD	
<b>Reaction I</b>	<b>TS4</b>	15,72	16,31	9,03	16,30	17,02	9,71
	<b>TS5</b>	21,21	22,09	14,43	21,25	22,19	14,53
	<b>Ca4</b>	-39,4	-53,4	-56,5	-38,7	-52,5	-55,71
	<b>Ca5</b>	-34,1	-47,9	-51,3	-34,3	-47,5	-51,04

Pour la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP**. Les énergies d'activation en phase gazeuse obtenues au niveau de calcul **B3LYP/6-31G(d)** sont 15,72 (**TS4**) et 21,21 kcal mol<sup>-1</sup>(**TS5**). Ces valeurs montrent que le régioisomère 4 est cinétiquement favorisés par 5,49 kcal mol<sup>-1</sup> que le régioisomère 5, conduisant à la formation des cycloadduits régioisomériques **Ca4** et **Ca5**. Cette différence élevée de l'énergie d'activation indique que la réaction de cycloaddition 32CA est complètement 4-régiosélective, ce qui en bon accord avec l'analyse des indices locaux et les résultats expérimentaux.

Concernant les cycloadduits d'isoxazoline, les énergies relatives de tous les produits sont de signe négatif, indiquant que tous les cycloadduits sont stables entre les deux valeurs 34 et 39 kcal mol<sup>-1</sup>, ce qui implique l'irréversibilité et le caractère exothermique de cette réaction de cycloaddition 32CA. On remarque également à partir de la comparaison entre les énergies d'activation obtenues au niveau de calcul **MPWB1K/6-31G(d)** avec celles au niveau

**B3LYP/6-31G(d)** (voir **Tableau 4.2**) que les énergies d'activation sont proches, dont celle obtenue avec la fonctionnelle **B3LYP** est légèrement inférieure à celle de la **MPWB1K** et le caractère exothermique de la réaction augmente par environ 14 kcal.mol<sup>-1</sup>.

Tenant compte du fait que les fonctionnelles **B3LYP** et **MPWB1K** ont reproduit des valeurs d'énergies relatives élevées, cette réaction de cycloaddition 32CA a également été étudiée en utilisant la fonctionnelle **ωB97XD** (voir **Tableau 4.2**). En effet, L'utilisation de la fonctionnelle **ωB97XD/6-31G(d)** aboutit à des bons résultats concernant les calculs des énergies d'activation en phase gazeuse associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et **CP**. Les énergies d'activation en phase gazeuse sont de 9,03 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **TS4** et 14,43 kcal mol<sup>-1</sup> pour **TS5**. Ces valeurs d'énergie suggèrent une régiosélectivité complète comme observée expérimentalement dans cette réaction de cycloaddition 32CA.

Une comparaison entre les valeurs d'énergie d'activation en phase gazeuse pour les trois méthodes de calcul (voir **Tableau 4.2**) montre une diminution remarquable des énergies d'activation avec une augmentation du caractère exothermique de réaction, les valeurs thermique fournit par la fonctionnelle **ωB97XD** comprises entre 51,0 et 56,5 kcal .mol<sup>-1</sup>. Par conséquent, la fonctionnelle la plus appropriée pour effectuer l'étude de la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP** est la fonctionnelle **ωB97XD** dérivée de la **DFT**, car elle reproduit les meilleures données cinétiques et thermodynamiques.

#### IV.4.1.2 Effet du solvant

La régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition 32CA peut être influencée par plusieurs facteurs tels que : la nature du solvant, la température de réaction, le catalyseur métallique, et l'acide de Lewis. En effet, cette réaction de cycloaddition 32CA est effectuée dans un solvant non polaire (le cyclohexane  $\epsilon=2.38$ ), ce qui peut porter des changements sur les énergies et les géométries, l'effet de solvant sur cette cycloaddition et considéré par les calculs single point de l'énergie des structures optimisées en phase gazeuse utilisant le modèle du groupe Tomasi. [9] Les valeurs obtenues à partir des résultats des trois fonctions de la DFT sont réunies dans le tableau 4.2.

A partir des valeurs des énergies dans le cyclohexane (Tableau 4.2) et ne compte tenu les résultats de la fonctionnelle **ωB97XD**, on remarque qu'avec l'inclusion de l'effet du solvant, la régiosélectivité obtenue en phase gazeuse n'a pas été changé, le seul différence n'est qu'une augmentation légère des valeurs des énergies d'activation. Cette différence est

due à une importante solvation des états de transition et des cycloadduits par rapport aux réactifs séparés. [35]

#### IV.4.1.3 Calculs thermochimiques

Afin de prendre en compte toutes les conditions expérimentales, des calculs supplémentaires ont été effectués, y compris l'effet de la température (298,15 K), de la pression (1 atmosphère), et de la nature du solvant (cyclohexane). 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 **NO** avec le **CP** sont calculées utilisant la fonctionnelle  $\omega$ B97XD/6-31G(d), ensuite sont regroupées dans le **Tableau 4.3**.

**Table 4. 3.** Les enthalpies totales (u.a) et relatives ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), les entropies totales et relatives (en  $\text{cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ), et les énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), calculées à 298,15 K et 1 atm dans le cyclohexane, des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP** utilisant la méthode  $\omega$ B97XD/6-31G(d)

Reactions		H (au)	$\Delta$ H	S	$\Delta$ S	G	$\Delta$ G
Reaction I	<b>NO</b>	-399,384481		83,875		-399,424312	
	<b>CP</b>	-630,795204		115,44		-630,850025	
	<b>TS4</b>	-1030,163552	9,6	150,027	-49.3	-1030,234799	24,8
	<b>TS5</b>	-1030,156125	14,8	150,056	-49.3	-1030,227385	29,5
	<b>Ca4</b>	-1030,263964	-52,9	144,758	-54.6	-1030,332708	-36,6
	<b>Ca5</b>	-1030,256829	-48,4	146,313	-53.0	-1030,326311	-32,6

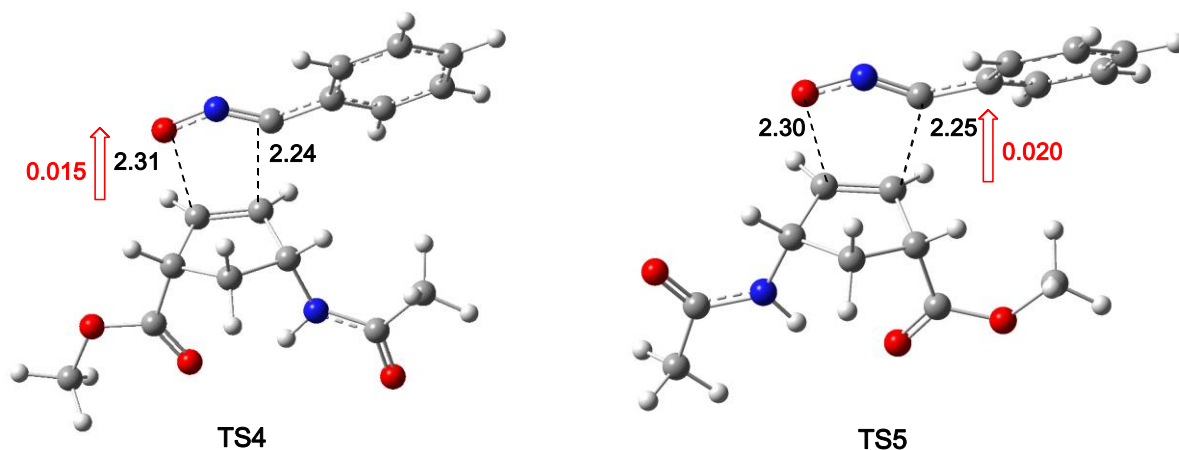
On remarque à partir du **Tableau 4.3** que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques rend les enthalpies relatives de **TS4** et **TS5** 9,6 et 14,8  $\text{kcal.mol}^{-1}$  respectivement, ces valeurs indiquent le **TS4** est plus stable que le **TS5** de 5,2  $\text{kcal.mol}^{-1}$ . Par conséquent, la régiosélectivité de réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de Nitrile **NO** et le cyclopentène **CP** reste inchangée. Ainsi le caractère exothermique de la réaction de cycloaddition 32CA est diminué par environ 4,5  $\text{kcal.mol}^{-1}$ .

Quand la contribution entropique est additionnée à l'enthalpie ( $\Delta H + T\Delta S$ ), l'énergie libre de la réaction est augmentée par des valeurs comprises entre 24,8 et 29,5  $\text{kcal.mol}^{-1}$  pour

**TS4** et **TS5** respectivement. Ces valeurs élevées des énergies de Gibbs sont dues à la nature bi-moléculaire de cette réaction de cycloaddition 32CA. En plus, une analyse de ces valeurs montre que cette réaction de cycloaddition 32CA est caractérisée par un comportement exergonique par des valeurs comprises entre 32,6 et 36,6 kcal mol<sup>-1</sup>.

#### IV.4.1.4 Structure des états de transition

La géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP** utilisant la méthode  $\omega$ B97XD/6-31G(d) sont données dans la **Figure 4.2**, où les longueurs des liaisons sont exprimées en Å et avec les valeurs du transfert de la densité électronique globale (GEDT) en rouge.



**Figure 4.2.** Géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP** avec les longueurs des nouvelles liaisons

Dans les états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP**, la longueur des nouvelles liaisons O1-C4 et C3-C5 sont 2,31 et 2,24 Å, respectivement à l'état de transition **TS4**, tandis que la longueur des nouvelles liaisons de l'état de transition **TS5** correspond aux O1-C5 et C3-C4 sont 2,30 et 2,25 Å, respectivement. Ces résultats indiquent que cette réaction de cycloaddition 32CA se déroule via un processus légèrement synchrone.

#### IV.4.1.5 La nature électronique de la réaction

La nature électronique de la réaction cycloaddition 32C peut être établie par le calcul du transfert de charge GEDT au TS. [15] En général, la réaction avec des valeurs de GEDT

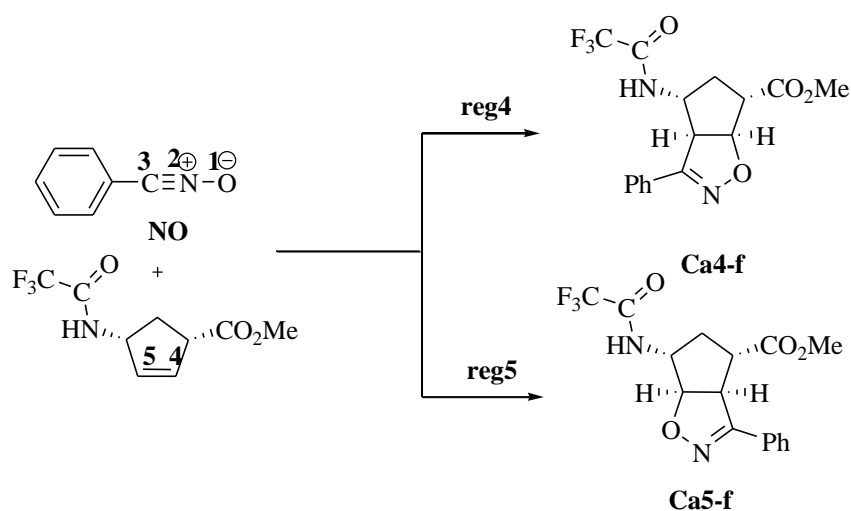
proches de 0,0e correspond à une réaction non polaire, alors que des valeurs de GEDT supérieures à 0,2e correspondent à une réaction polaire et les valeurs de GEDT supérieures à 0,4e correspondent à une réaction ionique. [36] Les valeurs de GEDT de la réaction de cycloaddition 32CA de l'oxyde de nitrile NO avec les cyclopentène CP aux TS sont respectivement de 0,015 et 0,020e, aux **TS4**, **TS5**. Ces faibles valeurs indiquent que ces **TS** ont un caractère non polaire, ce qui est en accord avec le faible caractère électrophile du **NO** et le faible caractère nucléophile de cyclopentène **CP**, ce qui est en accord avec les énergies d'activation obtenues.

## IV.5 Réaction de cycloaddition 32CA entre NO et le cyclopentène CP-f

### IV.5.1 Analyse des profils énergétiques

#### IV.5.1.1 En phase gazeuse

Dans cette partie de notre étude, la deuxième réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** est également étudiée similairement à la réaction précédente, en effet, cette réaction de cycloaddition 32CA peut se dérouler via deux voies régioisomères **reg 4** et **reg 5**. Le premier chemin régioisomérique est nommé **reg4** qui est caractérisé par l'interaction entre l'atome d'oxygène O1 de **NO** et le C4 de cyclopentène **CP-f** (O1...C4), tandis que le second est caractérisé par l'interaction O1...C5. Les états de transition de cette réaction de cycloaddition 32CA sont **TS4-f** et **TS5-f**, conduisant aux deux cycloadduits possibles **Ca4-f** et **Ca5-f**, qui ont été localisés et caractérisés (**Schéma 4.3**). À noter que, l'acronyme **f** est lié à **trifluoro-acétamide** tandis que le **CP-f** est attribué au **méthyl 4 (2, 2,2 trifluoroacetamido) cyclopentène-2 carboxylate**.



**Schéma 4.3.** Chemins des régioisomérique possible pour la réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP-f**

Les énergies relatives des points stationnaires de la réaction de 32CA de **NO** avec le **CP-f** en phase gazeuse et dans le cyclohexane sont calculées pareillement à l'aide des trois fonctionnelle, **B3LYP**, **MPWB1K** et  $\omega$ **B97XD** utilisant la base 631-G(d) et sont rassemblées dans le **Tableau 4.4** .tandis que les énergies totales et relatives, en phase gazeuse dans le cyclohexane des réactifs, des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction 32CA de **NO** avec le **CP-f** par les trois fonctions, **B3LYP**, **MPWB1K** et  $\omega$ **B97XD** sont rassemblés dans l'Annexe 1 (**Tableaux S1, S2** et **S3**)

**Table 4.4.** Les énergies relatives en phase gazeuse et en cyclohexane, des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** utilisant les méthodes **B3LYP/6-31G(d)**, **MPWB1K/6-31G(d)** et  $\omega$ **B97XD/6-31G(d)**

System		Gas phase			Cyclohexane		
		B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD	B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD
Réaction II	<b>TS4-f</b>	14,37	15,18	7,84	15,52	16,53	9,12
	<b>TS5-f</b>	20,72	21,34	13,53	20,56	21,24	13,43
	<b>Ca4-f</b>	-39,4	-53,1	-56,5	-38,5	-51,95	-55,5
	<b>Ca5-f</b>	-34,1	-46,8	-51,0	-34,1	-46,65	-51,0

A partir du **tableau 4.4**, Les énergies d'activation en phase gazeuse obtenues au niveau de calcul **B3LYP/6-31G(d)** sont 14,37 (**TS4-f**) et 20,72 kcal mol<sup>-1</sup>(**TS5-f**).Ces valeurs montrent que le régioisomère 4 est cinétiquement favorisés par 6,35 kcal mol<sup>-1</sup> par rapport au régioisomère 5, conduit à la formation de cycloadduit majoritaire **Ca4-f**. Cette différence élevée de l'énergie d'activation indique que la réaction de de cycloaddition 32CA est complètement 4-régiosélective, ce qui en bon accord avec l'analyse des indices locaux et les résultats expérimentaux. [2]

Concernant les cycloadduits d'isoxazoline, les énergies relatives de tous les produits sont de signe négatif, indiquant que tous les cycloadduits sont stables entre les deux valeurs 34.1 et 39.4 kcal mol<sup>-1</sup>, ce qui montre l'irréversibilité et le caractère exothermique de cette réaction de cycloaddition 32CA. [24]

Tenant compte du fait que les fonctionnelles **B3LYP** et **MPWB1K** ont reproduit des valeurs d'énergies relatives élevées, cette réaction de cycloaddition 32CA a également été étudiée en utilisant la fonctionnelle  $\omega$ **B97XD** (voir **Tableau 4.4**).

L'utilisation du niveau théorique  $\omega$ B97XD/6–31G(d) aboutit à des bons résultats concernant les calculs des énergies d'activation en phase gazeuse associées à la réaction de cycloaddition 32CA entre NO et CP-f. Les énergies d'activation en phase gazeuse sont de 7,84 kcal mol<sup>-1</sup> pour TS4-f et 13,53 kcal mol<sup>-1</sup> pour TS5-f. Ces valeurs d'énergie suggèrent une régiosélectivité complète comme observée expérimentalement dans cette réaction de cycloaddition 32CA. [2]

Une comparaison entre les valeurs d'énergie d'activation en phase gazeuse pour les trois méthodes de calcul (voir **Tableau 4.4**) montre une remarquable diminution des énergies d'activation et une augmentation de caractère exothermique de réaction avec des valeurs comprises entre 51,0 et 56,5 kcal mol<sup>-1</sup>. (Cas de la fonctionnelle  $\omega$ B97XD). Par conséquent, la fonctionnelle  $\omega$ B97XD est la plus adoptée pour l'étude la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile NO et le cyclopentène CP-f car elle fournit les meilleures résultats cinétiques et thermodynamiques.

#### IV.5.1.2 Effet du solvant

Tenant compte du fait que cette réaction de 32CA a été effectuée en solution de cyclohexane, qui peut avoir une certaine influence sur les valeurs des énergies, ainsi, les effets du solvant sur les énergies d'activation et la stabilité des produits ont été également étudiés. L'effet du solvant dans le cyclohexane a été évalué par des calculs single point de l'énergie des structures optimisées en phase gazeuse.

On remarque à partir du **Tableau 4.4** que le cyclohexane augmente les énergies d'activation. Ainsi, une augmentation du caractère exothermique de toutes les voies compétitives a été également observée. Cependant la régiosélectivité obtenue dans l'étude en phase gazeuse n'a pas changé. Cet effet est dû à une meilleure solvation des états de transition et des cycloadduits par rapport aux réactifs séparés. [35]

#### IV.5.1.3 Calculs thermochimiques

Les enthalpies, les entropies et les énergies libres associées à la réaction de cycloaddition 32CA de NO avec CP-f ont été calculés en utilisant le même niveau théorique et les enthalpies totales et relatives, les entropies totales et relatives et les énergies libres de Gibbs totales et relatives des points sont regroupées dans le **Tableau 4.5**.

**Table 4.5.** Les enthalpies totales (u.a) et relatives le ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), les entropies totales et relatives (en  $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ), et les énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), calculées à 298,15 K et 1 atm dans le cyclohexane, des points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** utilisant la méthode  $\omega\text{B97XD}/6\text{-}31\text{G(d)}$

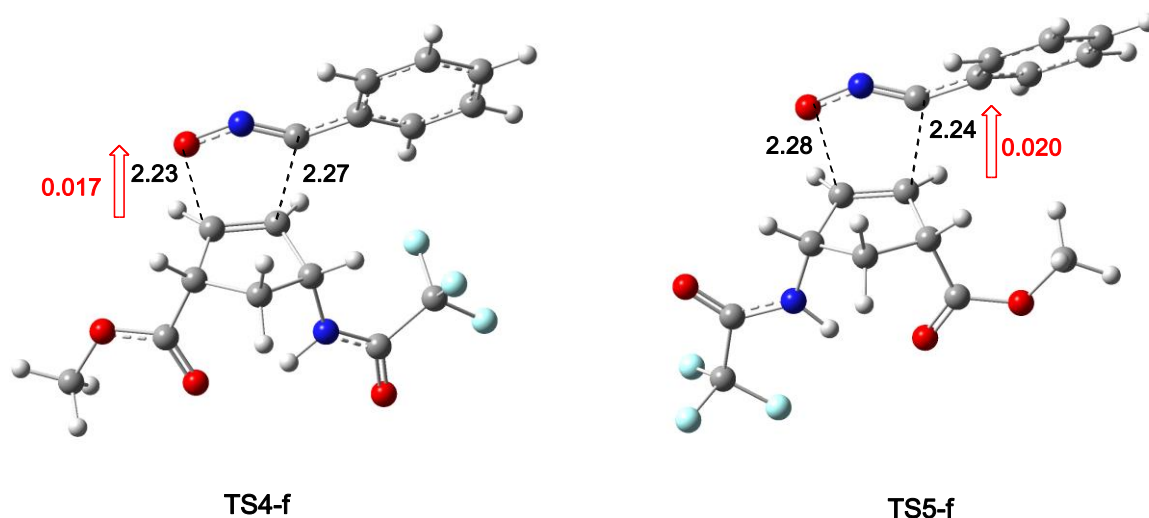
Reactions		H (au)	$\Delta\text{H}$	S	$\Delta\text{S}$	G	$\Delta\text{G}$
<b>Reaction II</b>	<b>NO</b>	-399,384481		83,875		-399,424312	
	<b>CP-f</b>	-928,45367		126,423		-928,513707	
	<b>TS4-f</b>	-1327,822931	9,6	157,588	-41,7	-1327,897769	25,3
	<b>TS5-f</b>	-1327,816151	13,8	159,661	-39,7	-1327,891973	28,9
	<b>Ca4-f</b>	-1327,921792	-52,5	152,947	-46,4	-1327,994426	-35,4
	<b>Ca5-f</b>	-1327,914602	-48,0	154,266	-45,0	-1327,987862	-31,3

On remarque à partir du **Tableau 4.5** que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques rend les enthalpies relatives de **TS4-f** et **TS5-f** sont 9,6 et 13,8  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , ces valeurs indiquent le **TS4-f** est plus stable que le **TS5-f** de 4,2  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Par conséquent, la régiosélectivité de réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de Nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** reste inchangée. Ainsi, le caractère exothermique de la réaction de cycloaddition 32CA est diminué par environ 4,5  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Quand la contribution entropique est additionnée à l'enthalpie, l'énergie libre de la réaction est augmentée par des valeurs comprises entre 25,3 et 28,9  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  pour **TS4-f** et **TS5-f** respectivement. Ces valeurs élevées des énergies de Gibbs sont dues à la nature bi-moléculaire de cette réaction de cycloaddition 32CA. En plus, une analyse de ces valeurs montre que cette réaction de cycloaddition 32CA est caractérisée par un comportement exergonique par des valeurs comprises entre 31,3 et 35,4  $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

#### IV.5.1.4 Structure des états de transition

La géométrie des états de transition de la réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** sont illustrés dans la **Figure 4.3**.



**Figure 4.3.** Géométrie des états de transition de la réaction 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP-f** avec les longueurs des nouvelles liaisons

Une analyse des géométries des états de transition correspondant à la réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et le cyclopentène **CP-f** indique que cette réaction de cycloaddition 32CA se déroule via un processus légèrement synchrone, dans lesquelles les longueurs des nouvelles liaisons O1–C4 et C3–C5 sont 2,23 et 2,27 Å, respectivement à l'état de transition **TS4-f** et les longueurs des nouvelles liaisons O1–C5 et C3–C4 sont 2,28 et 2,24 Å, respectivement à l'état de transition **TS5-f**. A cette effet, une différence légère entre les deux longueurs des liaisons correspond aux TS est de l'ordre de 0,04 Å.

#### IV.5.1.5 La nature électronique de la réaction

La nature électronique de la réaction de cycloaddition 32CA a été également évaluée par le calcul du GEDT. [15] Aux TS associés aux deux voies réactives, les valeurs de GEDT aux TS sont respectivement de 0,017 et 0,02e pour **TS4-f** et **TS5-f**. Ces faibles valeurs indiquent que ces TS ont un caractère non polaire, ce qui est en accord avec le faible caractère électrophile nucléophile des deux réactifs **NO** et **CP-f** respectivement.

#### IV.6 Analyse topologique ELF

De nos jours de nombreuses études ont utilisé l'analyse topologique de la fonction de localisation des électrons (ELF) pour relier la distribution de la densité électronique avec la

structure chimique. [37] Ainsi, afin de déterminer les structures électroniques des réactifs **NO**, **CP** et **CP-f** pour les réactions de cycloaddition 32CA entre **NO** avec les cyclopentènes **CP** et **CP-f**. Nous avons réalisé une analyse topologique ELF de ces deux dipolarophiles **CP** et **CP-f**, et de dipôle **NO**. Les domaines de localisation ELF et les positions de leurs attracteurs, ainsi que les populations de bassins de valence sont données à la **Figure 4.4**. En plus des points stationnaires des réactifs, d'autres points sont sélectionnés à partir de la courbe IRC pour la réalisation en ELF, ces points sont impliqués dans les réactions de cycloaddition 32CA entre **NO** et les cyclopentènes **CP** et **CP-f**.

La population des points stationnaires et des points sélectionnés de l'IRC,  $P_i$ , définissant les différentes phases topologiques pour ces réactions sont données dans les **tableaux 4.6** et **4.7** respectivement. De plus, les positions des attracteurs ELF ainsi que les domaines de localisation ELF du TS et des points impliqués dans ces processus sont illustrés sur la **Figure 4.5** et la **Figure 4.6**, respectivement.

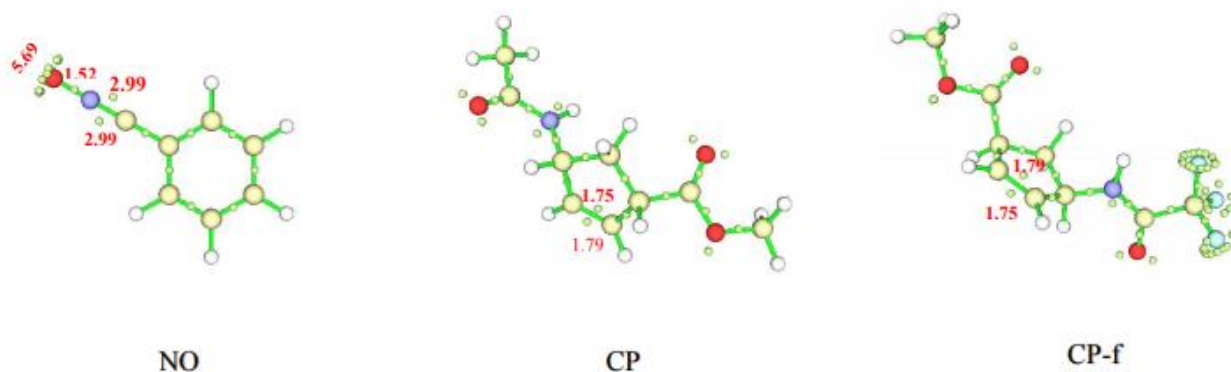
#### IV.6.1 Analyse topologique ELF de la structure électronique des réactifs

D'après la **Figure 4.4**, une analyse de la population ELF de structure **NO** indique clairement la présence de deux bassins disynaptiques  $V(C3, N2)$  et  $V'(C3, N2)$  avec une somme de  $5,98e$ , cette région est caractérisée par une triple liaison  $C3 \equiv N2$ . Ainsi, alors qu'un bassin disynaptique  $V(N2, O1)$  est observé dans les deux régions de liaison  $N2-O1$  attribue une population électronique de  $1,52e$ , ce qui indique que cette région réactive est une simple liaison  $N2-O1$ .

De plus, la population de bassin disynaptique  $V(N2, O1)$  est de  $1,52e$ , ce qui indique que cette région réactive est une simple liaison  $N2-O1$ . Un bassin monosynaptique  $V(O)$ , intégrant une population totale de  $5,69e$  qui représente une paire de trois électrons isolé.

Pour le réactif **CP** (**Figure 4.4**), on remarque également qu'il y a deux bassins disynaptiques  $V(C4, C5)$  et  $V'(C4, C5)$  qui sont caractérisés par  $3,54e$  de population totale, indiquant que la région réactive  $C4=C5$  est une double liaison.

Pour le réactif **CP-f** (**Figure 4.4**), l'analyse topologique ELF de ce **CP-f** montre que ce réactif a le même comportement électronique que celui de **CP**. Ainsi, le groupe **trifluorométhyle** de **CP-f** n'a aucun changement important sur les populations électroniques des bassins de valence du réactif **CP**.



**Figure 4.4.** Les attracteurs ELF avec la population de quelques bassins de valence (en e) de **NO**, **CP** et **CP-f**

#### IV.6.2 Analyse ELF du mécanisme moléculaire

##### IV.6.2.1 Réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et cyclopentène **CP**

La population des points stationnaires et des points sélectionnés de l'IRC,  $P_i$ , définissant les différentes phases topologiques pour cette réaction de cycloaddition 32CA sont données dans le **Tableau 4.6** et les positions des attracteurs ELF ainsi que les domaines de localisation ELF sont illustrés sur la **Figure 4.5**.

**Table 4.6.** Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du **NO** avec le cyclopentène **CP**.

	<b>TS4</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>Ca4</b>
<b>V(C4,C5)</b>	3,30	1,97	2,03	1,96	1,94
<b>V(N2,C3)</b>	-	3,42	3,31	3,22	3,16
<b>V(O1)</b>	2,70+2,79	2,93+2,75	2,67+2,55	2,59+2,48	2,04+2,63
<b>V'(O1)</b>	0,16	-	-	-	-
<b>V(C3)</b>	1,04	1,72	-	-	-
<b>V(N2,O1)</b>	1,34+2,08	1,17	1,08	0,98	0,98
<b>V(C4)</b>	-	0,28	0,86	-	-
<b>V(O1,C4)</b>	-	-	-	1,16	1,24
<b>V(C3,C5)</b>	-	-	1,88	1,97	2,01

Le bassin de valence le plus important à l'état de transition **TS4** est un bassin disynaptique V (C4, C5) intégrant une population totale de 3.30e, qui représente une double liaison entre les atomes C4 et C5. De plus, au niveau des régions non liantes V(O) et V'(O) la

population diminue par rapport aux réactifs séparés pour devenir 2,70 et 2,79e respectivement. On remarque aussi la disparition d'un monosynaptique bassin V(C3) intégrant une population initiale de 1.04e, ce qui explique le début de la formation d'un centre pseudoradical nécessaire à la formation de la nouvelle liaison C3–C5.

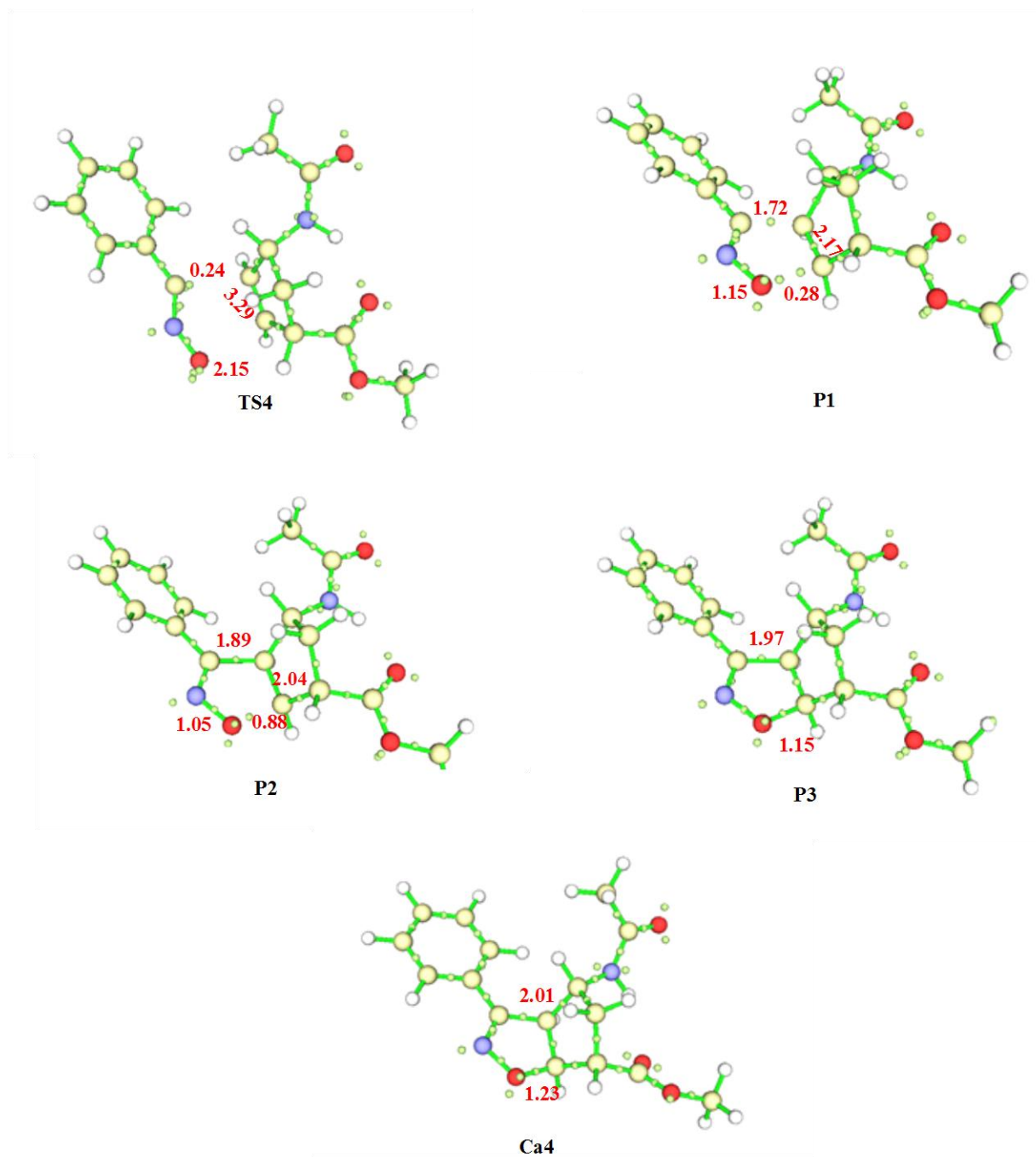
Au point **P1**, qui est le premier point après **TS4**, on peut remarquer l'apparition de deux nouveaux bassins monosynaptiques V(C3) et V(C4), intégrant respectivement 1.72 et 0.28e. Parallèlement, on remarque aussi que la population des deux bassins disynaptiques V (N2, O1) et V (C4, C5) continue à décroître pour devenir respectivement 1.17 et 1.97e.

Au point **P2**, on remarque le début de la cohésion des pseudoradicaux C3 et C5 pour générer un nouveau bassin disynaptique V (C3, C5) caractérisé par une population de 1.89e. Ce changement topologique remarquable indique que la formation de la nouvelle liaison simple C3–C5 commence à ce stade. D'autre part, on observe une diminution de la population électronique des deux bassins disynaptiques V (C4, C5) et V (N2, O1), qui devient 2.03 et 1.08e respectivement, ainsi qu'une augmentation de la population du bassin monosynaptique V (C4) de 0,60 e. Par conséquent, la formation de la deuxième liaison O1–C4 a commencé lorsque la première liaison C3–C5 s'est formée.

Pour le dernier point avant le point du cycloadduit finale qui est **P3**, on peut remarquer l'apparition d'un bassin disynaptique V (O1, C4) avec une intégration de 1.16e indiquant que la deuxième nouvelle liaison O1–C4 se forme dans ce point.

Finalement, pour l'isoxazoline **Ca4**, on peut noter une légère augmentation de la population des deux bassins disynaptiques V (C3, C5) et V (O1, C4) de 0,03e et 0,08e pour devenir respectivement 2,01 et 1,24e. Ces bassins correspondent évidemment aux deux nouvelles liaisons C3–C5 et O1–C4.

Par conséquent, la réaction de cycloaddition 32CA de l'oxyde de nitrile **NO** avec le cyclopentène **CP** se déroule selon un mécanisme en une étape et en deux paliers. Ainsi, la formation de liaisons est caractérisée par un mécanisme non concerté, dans lequel la formation de la deuxième liaison O1–C4 a lieu une fois que la formation de la première liaison C3–C5 a été complétée jusqu'à 98% par la formation d'un intermédiaire pseudodiradical non stable.



**Figure 4. 5.** Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du **NO** avec le cyclopentène **CP** avec les attracteurs ELF correspondant

#### IV.6.2.2 Réaction 32CA entre NO et cyclopentène CP-f

La deuxième réaction de cycloaddition 32CA entre l'oxyde de nitrile **NO** et le cyclopentène **CP-f** est également étudiée comme la réaction précédente, dans laquelle cinq points ont été sélectionnés le long du profil IRC associé à la voie la plus favorable **TS4-f**. Les populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence importants correspondant aux points pertinents de la courbe IRC de cette réaction de cycloaddition 32CA sont données dans le **Tableau 4.7** et la **Figure 4.6** avec les attracteurs ELF correspondant.

**Table 4.7.** Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du **NO** avec le cyclopentène **CP-f**.

	<b>TS4-f</b>	<b>P1-f</b>	<b>P2-f</b>	<b>P3-f</b>	<b>Ca4-f</b>
<b>V(C4,C5)</b>	3,3	2,35	2,15	2,1	1,94
<b>V(N2,C3)</b>	-	-	3,39	3,23	3,17
<b>V(O1)</b>	2,88+2,68	2,76+2,88			
<b>V'(O1)</b>	0,08	0,21	0,30		
<b>V(C5)</b>	-	1,52	1,72	-	-
<b>V(N2,O1)</b>	1,37	1,24	1,17	1,01	0,97
<b>V(O1,C4)</b>	-	-	-	1,11	1,26
<b>V(C3,C5)</b>	-	-	-	1,93	1,99

L'analyse ELF de l'état de transition **TS4-f** indique l'existence d'un bassin disynaptique V (C4, C5) avec une densité électronique totale de 3,29e dans la région du fragment C4–C5 cyclopentène **CP-f**. De plus, un autre changement remarquable dans ce point est la présence d'un nouveau bassin monosynaptique V'(O1) intégrant 0.08e.

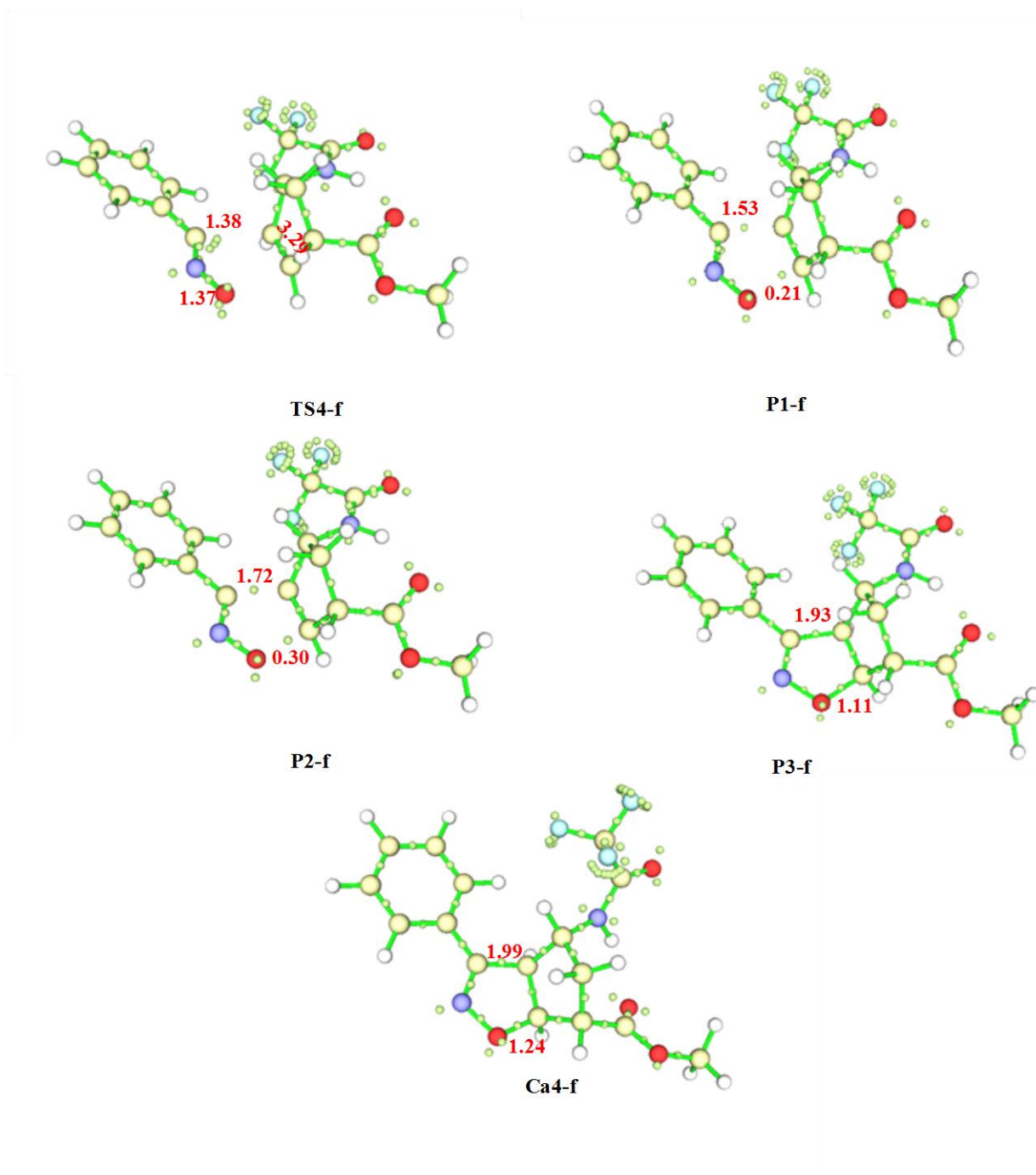
Au point **P1-f**, on observe le premier changement significatif le long du chemin de réaction qui est l'apparition d'un nouveau bassin monosynaptique V(C5) avec une population de 1.53e ainsi que la dépopulation de V (N2, O1) pour devenir 1.24e. Parallèlement, le bassin monosynaptique V'(O1) augmente jusqu'à 0,21e.

Les changements les plus intéressants de la population électronique au point **P2-f** concernent, une légère augmentation de la densité électronique des bassins monosynaptiques V'(O1) et V(C5) vers l'intégration de 0,30 et 1,72e, respectivement, ainsi que la diminution de la densité électronique des bassins disynaptiques V (C4, C5) et V (N2, O1) vers 2.15 et 1.17e, respectivement.

Au point **P3-f**, un autre changement remarquable dans ce point, c'est-à-dire la formation simultanée des deux bassins disynaptiques associés aux deux nouvelles liaisons uniques formées.

Finalement, pour le cycloadduit **Ca4-f**, le seul changement est lié à la légère augmentation de la population de deux bassins disynaptiques V (C3, C5) et V (O1, C4), avec une population électronique de 1.99e et 1.26e, respectivement. Ces bassins correspondent, évidemment, aux deux nouvelles liaisons C3-C5 et O1-C4.

On déduira à partir de l'analyse ELF les conclusions suivantes : dans cette réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et **CP-f**, le mécanisme moléculaire se déroule à travers un processus synchrone non concerté, où, la rupture des liaisons initiales conduit à la formation d'une espèce pseudodiradicale et suivie par la formation des deux nouvelles liaisons qui se déroulent presque en même temps.



**Figure 4. 6.** Populations électroniques ELF (en e) des bassins de valence des points pertinents sur la courbe IRC de la réaction de cycloaddition 32CA du **NO** avec le cyclopentène **CP-f** avec les attracteurs ELF correspondant

## IV.7 Origine de la régiosélectivité

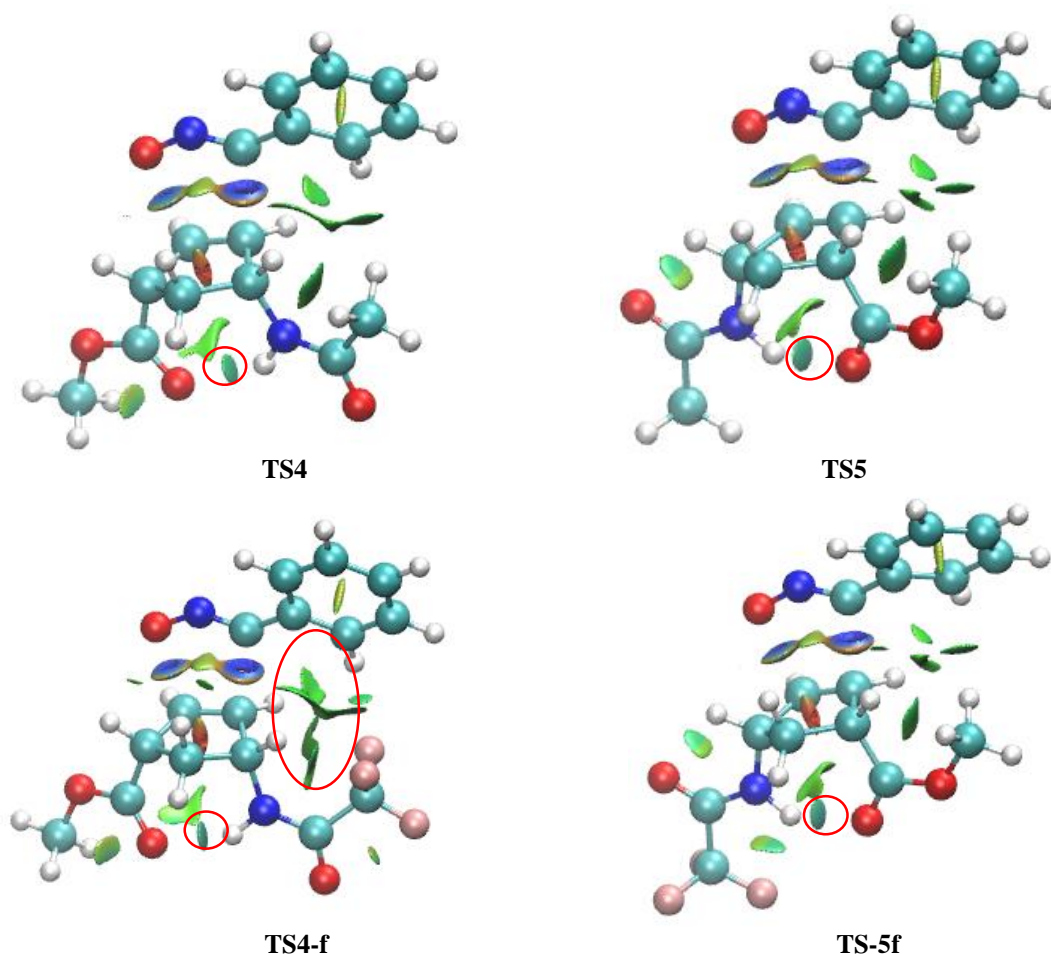
Des études antérieures indiquent que la sélectivité peut être le résultat de plusieurs interactions non covalentes. [38] Ainsi, afin de déterminer l'origine de la sélectivité de la voie régioisomérique la plus favorable reg4, nous avons réalisé une analyse topologique des interactions non covalentes (NCI) et analyse QTAIM des états de transition des deux réactions 32CA.

### IV.7.1 Analyse NCI

Les réactions de cycloaddition 32CA des oxydes de nitrile avec des alcènes disubstitués ne conduit généralement qu'à un seul régioisomère, en particulier, une 4-régiosélectivité complète a été obtenue avec des fragments trifluoro-acétamide-alcène et ester. [2] De nombreuses études ont rapporté que les interactions non covalentes telles que O...H, N...H et X...H sont généralement la raison essentielle de la stabilité du produit principal. Afin d'étudier l'existence de ces interactions, une analyse NCI complémentaire [38] a été réalisée sur les TS optimisés, à savoir, **TS4** et **TS5** correspondent à la réaction de cycloaddition 32CA du NO avec le cyclopentène **CP** et **TS4-f** et **TS5-f** correspondent à la réaction de cycloaddition 32CA de NO avec le cyclopentène **CP-f**. La **Figure 4.7** présente le gradient réduit de la densité pour les structures de **TS4**, **TS5**, **TS4-f** et **TS5-f**.

D'après la **Figure 4.7**, une comparaison entre les isosurfaces NCI des différents TS, on peut remarquer la présence de petites surfaces turquoise dans toutes les structures, indiquant donc la présence de fortes interactions favorables inter et intramoléculaires. Ces interactions intramoléculaires dans le cyclopentène **CP** se situent entre l'atome d'oxygène de C=O du groupe ester et l'hydrogène du groupe acétamide (N-H...O), dans lequel la distance O...H est de 2,144Å et 2,069Å dans **TS4** et **TS5** respectivement. La distance de la même interaction aux structures **TS4-f** et **TS5-f** est de 2,001 Å et 2,027 Å. Ces courtes distances suggèrent que ces interactions non covalentes pourraient être de type hydrogène, à savoir les interactions N...H et O...H.

Par conséquent, ces liaisons hydrogènes intramoléculaires (HB) peuvent être impliquées dans la stabilité de ces structures. En exclusivité, une analyse de NCI a **TS4-f** montré également la présence d'une importante surface de couleur verte entre les trois atomes de fluor et les deux atomes d'hydrogène suggérant des interactions F...H, ce qui indique la présence des liaisons hydrogènes supplémentaire non covalent et par conséquent augmentent la stabilité de **TS4-f** et participent correctement à la régiosélectivité complète obtenue le long du chemin 4-régioisomère. Pour obtenir plus de détails sur ces interactions, nous avons effectué une analyse plus approfondie telle que QTAIM.



**Figure 4.7.** NCI isosurfaces de gradient, représenté à une isovaleur de 0.4 a.u, de chemin régioisomérique 4 des TS Impliqués dans les reactions 32CA de **NO** avec **CP** et **CP-f**, bleu pour les interactions attractives fortes et vert pour les interactions faible par la méthode  $\omega$ B97XD/6-31G(d)

#### IV.7.2 Analyse QTAIM

L'analyse QTAIM des systèmes moléculaires produit certains points critiques (cps), à savoir le (3,-1) bcp qui est considéré comme le plus important. [20] Ce dernier indique la présence d'une interaction favorable, comme la liaison hydrogène [39] Rosas et ses collaborateurs, [40] ont classé les HB en trois types, dans lesquels le premier type est les HB forts qui sont caractérisés par un Laplacien,  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$  et une densité d'énergie électronique totale,  $H_{\text{bcp}} < 0$ . Le deuxième type est les HB moyens, qui sont caractérisés par un  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$  et  $H_{\text{bcp}} > 0$ . Le dernier type est les HB faibles qui sont identifiés par,  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} > 0$  et  $H_{\text{bcp}} > 0$ .

Dans le but de confirmer la présence des interactions non covalentes et de distinguer entre eux, une analyse topologique QTAIM approfondie a été réalisée sur les TS optimisés. [20]

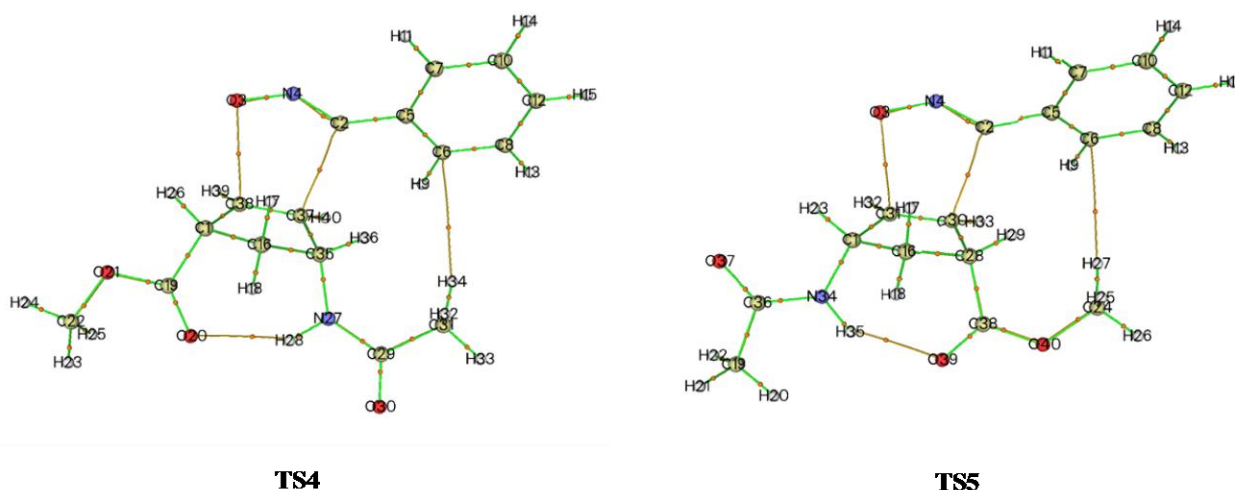
Les paramètres QTAIM des points critiques (3,-1) de **TS4** et **TS5** pour la première réaction de cycloaddition 32CA étudiée et à **TS4-f** et **TS5-f** pour la seconde réaction sont présentés dans le **Tableau 4.8** et **Tableau 4.9** respectivement. La représentation des graphes moléculaires de **TS4** et **TS5** pour la première réaction de cycloaddition 32CA étudiée et à **TS4-f** et **TS5-f** pour la seconde réaction obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique  $\omega$ B97XD/6-31G(d) sont illustrés dans la **Figure 4.8** et la **Figure 4.9** respectivement.

#### IV.7.2.1 Analyse QTAIM de TS4 et TS5

A partir de la **Figure 4.8**, on remarque que les structures de **TS4** et **TS5** présentent deux types d'interactions non covalentes qui sont l'une N27–H28···O20 et H34···C6. Ainsi, selon la classification de Rosas, [39] l'interaction N27–H28···O20 peut être classée comme un HB moyen, qui se caractérise par une valeur très importante de la densité d'énergie électronique totale  $H_{\text{bcp}} < 0$  (-0,98 a.u) similaire à celle des nouvelles liaisons en formation. Ce HB se produit entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène lié à l'atome d'azote, qui peut être classé comme une liaison hydrogène conventionnelle. De plus, il existe une liaison HB supplémentaire non conventionnel de type C...H, présent dans les deux TS et caractérisé par une valeur positive du Laplacien et de la densité d'énergie électronique totale ( $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} > 0$  et  $H_{\text{bcp}} > 0$ ). Par contre, on remarque que le HB N27–H28...O20 en **TS4**, est plus fort ( $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} = 0.59$  et  $H_{\text{bcp}} = -0.98$ ) qu'en **TS5** ( $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} = 0.69$  et  $H_{\text{bcp}} = -0.29$ ) (voir **Tableau 4.8**). Par conséquent, l'approche **TS4** est la plus stable que celle de **TS5**.

**Table 4.8.** Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de **TS4** et **TS5**

Interaction	BCP	$P_{\text{bcp}}$	$\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$	$H_{\text{bcp}}$
<b>TS4</b>				
<b>N27–H28···O20</b>	82	0,18	0,59	-0,98
<b>H34···C6</b>	81	0,37	0,11	0,67
<b>TS5</b>				
<b>N27–H28···O20</b>	83	0,21	0,69	-0,29
<b>H27···C6</b>	80	0,47	0,4	0,78



**Figure 4.8.** La représentation des graphes moléculaires de **TS4** et **TS5** des points critiques (3, -1) obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique  $\omega$ B97XD/6-31G(d)

#### IV.7.2.2 Analyse QTAIM de **TS4-f** et **TS5-f**

Les paramètres QTAIM de **TS4-f** et **TS5-f** montrent des interactions supplémentaires différentes par rapport à celles des réactions de cycloaddition 32CA précédentes. Ainsi, on note qu'à **TS4-f** il y a quatre interactions non covalentes expliquant bien la meilleure stabilisation du **TS4-f**, qui sont trois interactions favorables  $F \cdots H$  et une interaction de type  $N-H \cdots O$ . En revanche, l'approche **TS5-f** n'a que deux interactions favorables, à savoir une interaction  $N-H \cdots O$  et une interaction  $C \cdots H$ . Par conséquent, l'existence de plusieurs interactions non covalentes favorables dans **TS4-f** plus que dans **TS5-f** indique que **TS4-f** est plus favorable que **TS5-f**.

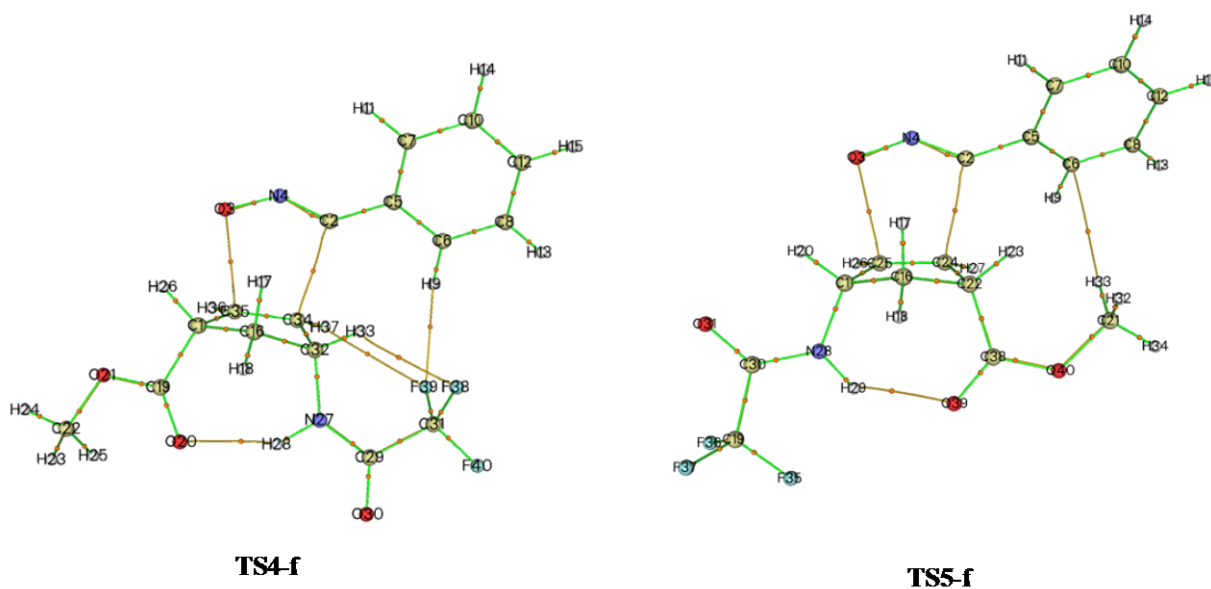
Le **Tableau 4.9** montre que l'interaction  $O \cdots H-N$  dans les deux TS qui sont caractérisés par leur Laplacien positif ( $\nabla^2 \rho_{bcp} > 0$ ) et la densité d'énergie électronique totale négatif ( $H_{bcp} < 0$ ), qui suggèrent la formation d'un HB moyen. A noter que le  $H_{bcp}$  de cette interaction pour l'état de transition **TS4-f** est plus important à une valeur négative élevée (-0.65) que celle à **TS5-f** (-0.31) impliquant que **TS4-f** est plus favorable que **TS5-f**. Par ailleurs, la présence des trois HB supplémentaires de type  $F \cdots H$ , qui sont caractérisés par le Laplacien  $\nabla^2 \rho_{bcp} > 0$  et  $H_{bcp} > 0$ , ces interactions sont considérées comme des interactions non covalentes faibles permettant d'améliorer la stabilité de **TS4-f** par rapport **TS5-f**.

Par conséquent, la force élevée de l'interaction HB  $O \cdots H-N$  et la présence de trois interactions faibles non conventionnelles sont la principale origine à la régiosélectivité

complète obtenue le long du chemin 4-régioisomère observée expérimentalement dans cette réaction de cycloaddition 32CA.

**Table 4.9.** Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de **TS4-f** et **TS5-f**

Interaction	BCP	$\rho_{\text{bcp}}$	$\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$	$H_{\text{bcp}}$
<b>TS4-f</b>				
<b>N27–O20···H28</b>	86	0,23	0,75	-0,65
<b>H33···F38</b>	82	0,13	0,56	0,12
<b>H37···F39</b>	85	0,58	0,29	0,17
<b>H9···F39</b>	83	0,11	0,46	0,98
<b>TS5-f</b>				
<b>N28–O39···H29</b>	83	0,23	0,75	-0,31
<b>H33···C6</b>	80	0,45	0,13	0,77



**Figure 4.9.** La représentation des graphes moléculaires de **TS4-f** et **TS5-f** des points critiques (3,-1) obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique  $\omega\text{B97XD}/6\text{-}31\text{G(d)}$

#### IV.8 Conclusion

Dans cette partie, la régiosélectivité du mécanisme des réactions de cycloaddition 32CA entre **NO** et deux cyclopentènes **CP** et **CP-f** en phase gazeuse et en solution du cyclohexane ont été étudiés utilisant les trois fonctionnelles B3LYP, MPWB1K et  $\omega\text{B97XD}$  dérivants de la DFT, et avec la base 6-31G(d).

- a. La comparaison entre les trois fonctionnelles indique que la fonctionnelle  $\omega$ B97XD dérivée de la **DFT** est la fonctionnelle la plus adaptée pour effectuer cette étude car elle reproduit les meilleures données cinétiques et thermodynamiques par rapport à celles de B3LYP et MPWB1K.
- b. L'analyse des indices de réactivité CDFT globaux indique que les **CP** et **CP-f** sont classés comme nucléophile modéré et le **NO** comme un électrophile modéré, suggérant ainsi un caractère non polaire de ces réactions de cycloaddition 32CA qui a été confirmé par les valeurs faibles du GEDT calculé aux TS correspondants. En plus, le remplacement du groupe méthyle du **CP** par le groupe trifluorométhyle dans la fonction amide augmente remarquablement son indice d'électrophilie et diminue son indice de nucléophilie,
- c. L'analyse des fonctions de Parr montre que l'interaction la plus favorable entre les centres réactifs le long de ces réactions de de cycloaddition 32CA non polaires aura lieu entre le centre le plus nucléophile des **CP** et **CP-f**, qui est le carbone **C5** et le centre le plus électrophile du **NO**, qui est le carbone **C3**, conduisant à la formation des régioisomères 4 totale pour les deux réactions de de cycloaddition 32CA, qui est en accord totale avec les résultats observés expérimentalement.
- d. L'analyse géométrique des états de transition de ces réactions de cycloaddition 32CA se déroulent selon un mécanisme légèrement synchrone.
- e. L'analyse des énergies en phase gazeuse et en solution montre que ces réaction de cycloaddition s 32CA favorisent la formation du cycloadduit obtenu à partir de reg4 étant que le produit favorisé cinétiquement, qui est en accord avec les résultats observés expérimentalement.
- f. Les analyses NCI et QTAIM suggèrent que la stabilité de **TS4** et **TS4-f** par rapport à **TS5** et **TS5-f**, respectivement, est liée à la présence de plusieurs HB favorables, l'interaction forte N-H $\cdots$ O ainsi qu'à la présence de plusieurs HB faibles tels que F $\cdots$ H.

**Bibliographies**

- [1] (a) T. Hashimoto; K. Maruoka, *Chem. Rev.* 2015 , 115, 5366-5412; (b) S. Roscales, J. Plumet, *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16 ,8446-8461.
- [2] C. Chien-Liang; C. Tzu-Wei; C.Yung-Wen ; F. Jim-Min, *Tetrahedron.* 2019, 75, 4458–4470.
- [3] (a) A. K. Nacereddine:L.Merzoud ;C. Morell ;H Chermette, *Journal of Computational Chemistry.* 2021, 42, 18, 1296-1311; (b) F.Chafaa ; A. K. Nacereddine ; A. Djerourou,*Theoretical Chemistry Accounts*, 2019, 138,12, 1-11; (c) F.Chafaa;D.ellel, ; A. K. Nacereddine; A. Djerourou ,*Tetrahedron Letters.* 2016, 57,1, 67-70.
- [4] L.R.Domingo ,*Molecules .* 2016 , 21,1319.
- [5] K.Fukui, *Molecular Orbitals in Chemistry Physics and Biology*; Academic Press.1964, New York, NY, USA.
- [6] M. J. Frisch; G. W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheesema; G. V. Scalmani; B. Barone; B.Mennucci ; G. A. Petersson; H. Nakatsuji ; M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian; A. F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J. L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota;R. Fukuda; J . Hasegawa; M.Ishida ; T. Nakajima ; Y. Honda ;O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J.A. Montgomery; J. E. Peralta; F. Ogliaro Jr; M. Bearpark ; J. J. Heyd ; E. Brothers;K. N. Kudin; V. N. Staroverov; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell ;J. C. Burant; S. S. Iyengar; J.Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J. M. Millam; M. Klene; J. E. Knox; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; R. L. Martin; K. Morokuma; V. G. Zakrzewski; G. A. Voth: P. Salvador; J .J . Dannenberg; S. Dapprich; A. D. Daniels; O. Farkas; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; J.Cioslowski, Fox D , *Gaussian 09, Revision A.02.* Gaussian, Wallingford. 2009.
- [7] (a) C. Lee; W. Yang; R. G. Parr, *Phys. Rev.*1988 37,785; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 1372–1377.
- [8] B. J. Lynch; P. L. Fast; M. Harris ; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A.* 2000, 104, 4811.

- 
- [9] Y. Zhao; D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* .2004, 108, 6908.
- [10] W. J. Hehre; L. Radom; P. V. R. Schleyer, *J. Wiley*. 1986, New York.
- [11] K. Fukui , *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 363.
- [12] (a) E. Cancès; B. Mennucci ; J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*1997, 107, 3032; (b) M. Cossi;V. Barone: R. Cammi ; J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 1996, 255, 327; (c) V. Barone; M. Cossi ;J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 1998, 19, 404.
- [13] J. Tomasi; M. Persico, *Chem. Rev.*1994, 94, 2027–2094; B. Y. Simkin; I. Sheikhet, *Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach* Ellis. Horwood.1995, London.
- [14] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
- [15] L. R. Domingo, *RSC. Adv.*2014, 4, 32415–32428.
- [16] L. R. Domingo; M. Ríos-Gutiérrez; P. Pérez, *Tetrahedron.*2016, 72, 1524–1532.
- [17] A. E. Reed; R. B. Weinstock; F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 1985, 735–746.
- [18] (a) E.R Johnson ER; S. Keinan; P.Mori-Sanchez; J.Contreras-Garcia; J. Cohen; A.W Yang ,*J.Am.Chem.Soc* . 2010,132, 6498; (b) J.R. Lane; J.Contreras-Garcia; J.P Piquemal; B.J .Miller; H.G.J Kjaergaard ,*Chem .Theory .Comput .* 2013, 9,3263.
- [19] J.E.Contreras-Garcia; R. Johnson; S. Keinan: R. Chaudret; J.P. Piquemal; D.N. Beratan; W. Yang, *J .Chem .Theory. Comput .* 2011, 7,625.
- [20] R. F. W. Bader, *Atoms in molecules. A quantum theory.* Claredon press.1990.
- [21] R. F. W. Bader, *Atoms in molecules. A quantum theory.* Claredon press.1990.
- [22] R. G. Parr;L. Von Szentpaly ; S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922–1924.
- [23] (a) R. G. Parr; L. V. Szentpaly ;S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512–7516; (b) R. G. Parr ; W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules.* 1989, Oxford .University. Press, New York.
- [24] (a) L. R. Domingo ;E. Chamorro ; P. Pérez, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4615–4624; (b) L. R. Domingo ; P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 7168–7175.
- [25] W. Kohn ; L. J. Sham, *Phys. Rev.* 1965, 140, 1133–1138.
- [26] L. R. Domingo ; P. Pérez ; J.A Sáez , *RSC. Adv* .2013, 3,1486.
- [27] (a) P. Geerlings ; F. De Proft ; W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793 ;( b) L. R. Domingo ; M. Ríos-Gutiérrez ; P. Pérez, *Molecules* . 2016, 21, 748 ;( c) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129.
- [28] L. R. Domingo ;M. J. Aurell ; P. Pérez ; R. Contreras, *Tetrahedron.* 2002, 58, 4417–
-

4423.

- [29] P. Jaramill ; L. R. Domingo ; E. Chamorro ; P. Pérez, *J. Mol. Struct, THEOCHEM.* 2008, 865, 68–76.
- [30] L. R. Domingo; S.R. Emamian ,*Tetrahedron* . 2014, 70,1267.
- [31] M.R. Gutiérrez; F. Chafaa; A.K. Nacereddine; A. Djerourou; L.R. Domingo , *J .Mol Graphics Modell.*2016, 70:296–304.
- [32] K.B. Wiberg , *Tetrahedron.*1968, 24,1083.
- [33] W.Yahia ;A.N. Khorief; M. Liacha ; A .Djerourou, *International Journal of Quantum Chemistry.* 2018, 118,11, e25540.
- [34] L.R. Domingo; P. Pérez; J.A. Sáez , *Org .Biomol .Chem.* 2012, 10:3841.
- [35] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* 2011, 24, 611–618.
- [36] L.R. Doming; M.J .Aurell ; P.Pérez , *Tetrahedron* .2014,70,4519.
- [37] (a) F. Chafaa; A. K. Nacereddine; A. Djerourou, *Letter in Organic.* 2020, 17, 260–267; (b) A. K. Nacereddine, *J. Mol. Mod* .2020, 26, 328.
- [38] (a) C. Sobhi; A. Khorief Nacereddine; A. Djerourou; M. Ríos-Gutiérrez; L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem* . 2016,30,6; (b) M. Ríos-Gutiérrez;L. Nasri ; A.N. Khorief; A.Djerourou ;L.R.Domingo, *J. Phys. Org .Chem.* 2018 , 31,e3830; (c) L. Nasri ; M. Ríos-Gutiérrez; A.N. Khorief; A.Djerourou ;L.R.Domingo, *Theor. Chem .Accounts.* 2017 , 136,104; (d) A.N. Khorief; C. Sobhi ;A. Djerourou ; M. Ríos-Gutiérrez; L.R.Domingo, *RSC. Advances* .2015, 5,120, 99299-99311.
- [39] S.J.Grabowski; W.A. Sokalski; E. Dyguda ; J. Leszczynski, *J .Phys .Chem B* .2006, 110:6444.
- [40] I .Rozas ; I. Alkorta ; J. Elguero , *J .Am. Chem .Soc* .2000, 122,11154.

# *Conclusion générale*

## Conclusion générale

Dans cette étude, nous avons réalisé une étude théorique de la régiosélectivité du mécanisme des réactions de cycloaddition 32CA entre **NO** et deux éthylènes cycliques **CP** et **CP-f** en utilisant trois fonctionnelles **B3LYP**, **MPWB1K** et  $\omega$ **B97XD** dérivant de la méthode théorique DFT, au niveau de la base **6-31G(d)**.

Grâce à cette étude nous avons tiré les conclusions suivantes :

- a. La comparaison entre les trois fonctionnelles indique que la fonctionnelle  $\omega$ B97XD est la fonctionnelle la plus appropriée pour effectuer cette étude car elle reproduit les meilleures données cinétiques et thermodynamiques par rapport à celles de B3LYP et MPWB1K ;
- b. L'analyse des indices CDFT indique que les deux cyclopentènes **CP** et **CP-f** ont un faible caractère nucléophile, tandis que **NO** est un électrophile modéré, ce qui explique bien les faibles valeurs de GEDT de ces réactions de cycloaddition 32CA et par conséquent le caractère non polaire de ces réactions 32CA et expliquent les énergies d'activation élevées ;
- c. L'analyse ELF indique que la réaction de cycloaddition 32CA de l'oxyde de nitrile **NO** avec le cyclopentène **CP** se déroule selon un mécanisme non concerté en une étape et en deux paliers, dans lequel la formation de la deuxième liaison O1-C4 a lieu une fois que la formation de la première liaison C3-C5 a été complétée jusqu'à 98% par la formation d'un intermédiaire pseudodiradical non stable. La réaction de cycloaddition 32CA entre **NO** et **CP-f**, le mécanisme moléculaire se déroule à travers un processus synchrone non concerté, où, la rupture des liaisons initiales conduit à la formation d'une espèce pseudodiradicale et suivie par la formation des deux nouvelles liaisons qui se déroulent presque en même temps. Ces réactions de cycloaddition 32CA se déroulent via un processus légèrement synchrone, favorisant la formation des régioisomères 4, qui sont en accord avec les résultats observés expérimentalement ;
- d. Les analyses NCI et QTAIM suggèrent que la stabilité de **TS4** et **TS4-f** par rapport à **TS5** et **TS5-f**, respectivement, est liée à la présence de plusieurs HB favorables, l'interaction forte N-H $\cdots$ O ainsi qu'à la présence de plusieurs HB faibles tels que F $\cdots$ H;

- e. Enfin, nous espérons que notre travail pourra être utilisé comme base utile et qui pourra aider les chimistes pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs ;
- f. En perspective de ce travail, nous envisageons d'étudier le mécanisme moléculaire et de la sélectivité d'autres réactions de cycloaddition faisant intervenir différents types de catalyseurs et de solvants pour la synthèse d'autres hétérocycles biologiquement actifs.

# *Annexes*

**Tableau S1.** Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs en (kcal.mol<sup>-1</sup>), des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA l'oxyde de nitrile **NO** avec Cyclopentènes **CP** et **CP-f** utilisant les méthodes **B3LYP/6-31G(d)**

SYSTEM DFT(B3LYB)	GAS PHASE		CYCLOHEXANE		
	E	ΔE	E	ΔE	
REACTION I	NO	-399,639891	-399,642398		
	CP	-630,214356	-631,219278		
	TS4	-1030,829196	15,72	-1030,835697	16,30
	TS5	-1030,820451	21,21	-1030,827813	21,25
	Ca4	-1030,916875	-39,4	-1030,923312	-38,7
	Ca5	-1030,909101	-34,1	-1030,916348	-34,3
REACTION II	NO	-399,639891	-399,642398		
	CP-f.	-928,924305	-928,928742		
	TS4-f	-1328,541302	14,37	-1328,546409	15,52
	TS5-f	-1328,531178	20,72	-1328,538380	20,56
	Ca4-f	-1328,626923	-39,4	-1328,632544	-38,5
	Ca5-f	-1328,618485	-34,1	-1328,625535	-34,1

**Tableau S2.** Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs en (kcal.mol<sup>-1</sup>), des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA l'oxyde de nitrile **NO** avec Cyclopentènes **CP** et **CP-f** utilisant les méthodes **MPWB1K/6-31G(d)**

SYSTEM DFT(MP)	GAS PHASE		CYCLOHEXANE		
	E	ΔE	E	ΔE	
REACTION I	NO	-399,4374025	-399,44049		
	CP	-630,905746	-630,9110719		
	TS4	-1030,317160	16,31	-1030,3244256	17,02
	TS5	-1030,307951	22,09	-1030,3161863	22,19
	Ca4	-1030,428301	-53,4	-1030,435294	-52,5
	Ca5	-1030,419429	-47,9	-1030,4273161	-47,5
REACTION II	NO	-399,4374025	-399,44049		
	CP-f.	-928,5509909	-928,555714		
	TS4-f	-1327,964208	15,18	-1327,9698613	16,53
	TS5-f	-1327,954384	21,34	-1327,962341	21,24
	Ca4-f	-1328,072946	-53,1	-1328,0790013	-51,95
	Ca5-f	-1328,072946	-46,8	-1328,0705294	-46,65

**Tableau S3.** Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs en ( $\text{kcal.mol}^{-1}$ ), des états de transition, et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition 32CA l'oxyde de nitrile **NO** avec Cyclopentènes **CP** et **CP-f** utilisant les méthodes  $\omega\text{B97XD/6-31G(d)}$

SYSTEM DFT(XD)	GAS PHASE		CYCLOHEXANE		
	E	$\Delta E$	E	$\Delta E$	
REACTION I	NO	-399,4942273	-399,497103		
	CP	-631,0223797	-631,0275919		
	TS4	-1030,502212	9,3	-1030,5092145	9,71
	TS5	-1030,493608	14,43	-1030,5015362	14,53
	Ca4	-1030,606622	-56,5	-1030,6134697	-55,71
	Ca5	-1030,598327	-51,3	-1030,6060363	-51,04
REACTION II	NO	-399,4942273	-399,497103		
	CP-f.	-928,6600275		-928,6646554	
	TS4-f	-1328,141764	7,84	-1328,14723	9,12
	TS5-f	-1328,132694	13.53	-1328,1403585	13,43
	Ca4-f	-1328,244256	-56,5	-1328,2502062	-55,5
	Ca5-f	-1328,235599	-51,0	-1328,2430294	-51,0



## Effect of hydrogen bonds and CF<sub>3</sub> group on the regioselectivity and mechanism of [3 + 2] cycloaddition reactions between nitrile oxide and 2,4-disubstituted cyclopentenes. A MEDT study

Hanifa Chouit<sup>1</sup> · Chafia Sobhi<sup>1</sup> · Souad Bouasla<sup>1,2</sup> · Samia Messikh<sup>1</sup> · Azeddine Kheribeche<sup>1</sup> · Abdelmalek Khorief Nacereddine<sup>3</sup>

Received: 12 January 2022 / Accepted: 10 March 2022 / Published online: 26 March 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

### Abstract

The mechanism and the regioselectivity of the non-polar [3 + 2] cycloaddition reactions between nitrile oxide and two cyclopentenes were theoretically investigated within the molecular electron density theory (MEDT) using DFT methods, namely the B3LYP, MPWB1K and  $\omega$ B97XD functionals together with the standard 6-31G(d) basis set. The activation energies of these 32CA reactions are relatively high, due to the low nucleophilic power of both cycloalkenes and the relatively moderate electrophilic nature of the nitrile oxide. The B3LYP and MPWB1K functionals reproduced high relative energies values, while the  $\omega$ B97XD one yields better values in the kinetic and thermodynamic energies. The completely 4-regioselectivity that observed experimentally has been explained by the analysis of the relative energies, in which the formation of 4-regioisomeric cycloadducts is always the more kinetically favored one. The electron localization function (ELF) topological analysis showed that the studied 32CA reactions proceed through two-stage one-step nonconcerted mechanism. The effects of the hydrogen bonds on the regioselectivity determination have been investigated by mean both noncovalent interactions (NCI) and quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) analyses, which confirm the presence of high strength N–H...O hydrogen bond and a supplementary weak stabilized H...F hydrogen bonds.

**Keywords** 32CA reactions · Nitrile oxide · Cyclopentene · Hydrogen bond · DFT calculations

### Introduction

Cycloaddition reactions (CA) are one of the most important and used methods for the synthesis of cyclic and heterocyclic molecules [1]. The importance of these reactions is

attributed to their ability to form several bonds in one step, as well as the generation of stereogenic centers in biological active complex compounds [2]. One of the most important kind of those lasts is the [3 + 2] cycloaddition reaction (32CA) that is a useful synthetic method which was widely used in order to construct five-membered heterocycles [3]. To generate isoxazoles and oxazolines heterocycles, the CA of nitrile oxides (NO) with alkenes or alkynes, respectively, are the rapid and simple tools. [4] These heterocyclic compounds are considered an important intermediates for the synthesis of wide biological compounds with analgesic, anti-inflammatory, antibacterial, antifungal, antitumoral and antiviral properties [5]. A tremendous studies can be found in the literature dedicated to the unraveling of reaction mechanisms and the selectivity of these CA reactions [6]. The mechanism of these CA reactions is until today a subject of debate in physical organic chemistry. The first reaction mechanism of these reactions was proposed by Huisgen that is a single-step concerted process [7]. Then, Firestone indicated that these reactions proceeded in a

✉ Chafia Sobhi  
c.sobhi@univ-skikda.dz

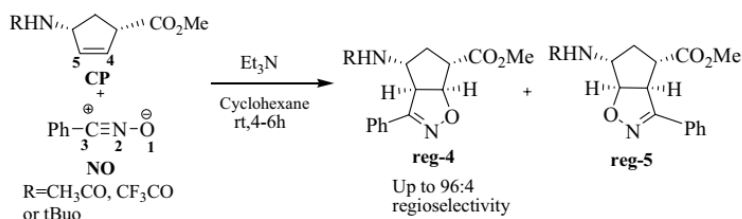
✉ Abdelmalek Khorief Nacereddine  
a.khorief@enset-skikda.dz

<sup>1</sup> Laboratory of Materials and Energetic Engineering, Faculty of Technology, University 20 August 1955 Skikda, BP 26, 21000 Skikda, Algeria

<sup>2</sup> Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School for Technological Education of Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria

<sup>3</sup> Laboratory of Physical Chemistry and Biology of Materials, Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School for Technological Education of Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria

**Scheme 1.** 32 CA reactions between NO and substituted cyclopentenes



stepwise mechanism via a diradical intermediate [8]. After that, Huisgen again reported that in the case of the 32CA between the thiocarbonyl ylide and tetracyanoethylene, the mechanism becomes stepwise two-steps passing through formation of a zwitterionic intermediate. [9]

The 32CA reactions between NO and unsaturated alkenes or alkynes present an attractive strategy for the construction of cyclic important compounds in one step [10]; however, the nature of substituent of the alkenes may play a determining role on the regioselectivity and the stereoselectivity of the 32CA reaction. In this context, Chien-Liang et al. [11] reported the synthesis of peramivir agent (anti-influenza drug) using the 32CA reaction between a benzonitrile oxides and a series of  $\beta$ -substituted cyclopropenes. The authors found that these 32CA reactions proceed via a complete 4-regioselectivity [11] (Scheme 1).

Our group research interests with the investigation of the molecular mechanism and the origin of the selectivity, especially of the CA reaction. [12] Herein, in this paper, we present a computational investigation of the molecular mechanism and the origin of the selectivity of the CA reactions performed experimentally by Chien-Liang Chen's groups. [11] Thus, for performing this study, we have used the recent molecular electron density (MEDT) method [13] which was proposed by Domingo in 2016 which is based on the electron density that is a measurable physical parameter as an alternative for the FMO theory [14] that is obtaining from a resolution of the mathematical Schrodinger equation.

## Computational methods

Different optimizations of stationary points molecular structures were carried out using Gaussian 09 program, [15] using the B3LYP functional [16], the MPWB1K hybrid meta functional [17] and the  $\omega$ B97XD one. [18], together with the standard 6-31G(d) basis set [19]. The obtaining of TS was confirmed by frequency computations in which they have only one imaginary frequency, whereas the reactants and cycloadducts are characterized by zero imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) curves [20] were also computed in order to determine if the reaction mechanism

is one step or stepwise. Solvent effects of cyclohexane were taken into account using the polarizable continuum (PCM) model of Tomasi's group [21] within the self-consistent reaction field (SCRf) [22]. Values of enthalpies, entropies and Gibbs free energies in cyclohexane were calculated with standard statistical thermodynamics at 298.15 K and 1 atm [23]. The global electron density transfer (GEDT) [24, 25] was computed at the TSs structures using the natural population analysis (NPA) [26]. Non-covalent interaction (NCI) analysis was performed by evaluating the reduced density gradient and the low-gradient isosurfaces [27] using NCI plot program. [28] Quantum theory of atoms in molecule (QTAIM) analysis [29] was performed with the Multiwfn program [30] using the corresponding  $\omega$ B97XD/6-31G(d) monodeterminantal wave functions.

The electrophilicity index  $\omega$  [31] was calculated using the following equation:  $\omega = (\mu^2/2\eta)$ , in which  $\mu$  is the electronic chemical potential that is calculated as  $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$  and  $\eta$  the chemical hardness calculated as  $\eta \approx (\epsilon_H - \epsilon_L)$ . [32] The  $\epsilon_H$  and  $\epsilon_L$  symbols are attributed to the one-electron energies of the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, respectively [29]. The nucleophilicity index  $N$  [33] is also calculated from the HOMO energies obtained within the Kohn–Sham scheme [34], as  $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$ , where TCE is tetracyanoethylene taken as a reference. The electrophilic  $P_k^+$  and nucleophilic  $P_k^-$  Parr functions [35] were obtained from the Mulliken atomic spin densities (ASD) of the corresponding radical anion of the electrophile and radical cation of the nucleophile reagent by single-point energy calculations over the optimized neutral geometries. Topological analysis of the electron localization function (ELF) was performed with the Multiwfn package [30] using the corresponding  $\omega$ B97XD/6-31G(d) monodeterminantal wave functions.

## Results and discussion

The present study contains four parts, in which the first one we have used the global conceptual DFT (CDFT) reactivity indices to analysis the electronic character of the reagents, then the local Parr functions to determine the regioselectivity

of the 32CA reactions of **NO** with both cyclopentenes **CP** and **CP-f**. In the second part, the regioselectivity of the 32CA reaction of **NO** with both cyclopentenes **CP** and **CP-f** is investigated within different energy profiles of relative electronic gas phase and solution energies, enthalpy and free energy, as well as the discussion of the GEDT at the TSs. In the third part, we performed an ELF topological analysis corresponding to the formation of the two new forming bonds along the most favorable 4-regioisomeric channel. The last part, we have used the NCI and QTAIM analyses for the analysis of the effects of hydrogen bond on the 1,4-regioselectivity observed experimentally.

### Analysis of the global CDFT indices

The reactivity indices based on CDFT demonstrated to be a powerful tool in studying the reactivity and the polar character of both 32CA and Diels Alder reactions. [36] Therefore, herein, we have applied the CDFT indices to define the reactivity of **NO**, **CP**, **CP-f** and the simplest cyclopentenes **MCP** and **SCP** (see Table 1).

The electronic chemical potential of the two dipolarophiles **CP** and **CP-f** are  $\mu = -3.32$  and  $\mu = -3.76$  eV, respectively. These values are slightly higher than that of nitrile oxide **NO** ( $\mu = -3.82$  eV), indicating that in the corresponding 32CA reactions, the GEDT will take place from **CP** or **CP-f** toward the **NO**, which is in perfect agreement with the calculated GEDT signs performed for the corresponding TSs (see later).

First, we began our analysis by studying the influence of an electron-withdrawing group such as the methyl acetate or methyl amide groups on the electrophilicity and nucleophilicity powers of a cyclopropene molecular system. Thus, the simplest cyclopentene (**SCP**) presents an electrophilicity  $\omega$  index of 0.49 eV and a nucleophilicity  $N$  index of 2.81 eV, being classified as a marginal electrophile and as a moderate nucleophile based on the electrophilicity [37] and nucleophilicity scales [38]. By a comparison between the electrophilicity and nucleophilicity of both **SCP** and **MCP** (see Table 1), we can conclude that the methyl acetate group at C4 carbon atom (see Fig. 1 for atom numbering) increases slightly the electrophilicity index  $\omega$  of **MCP** by 0.27 eV to become 0.76 eV and also slightly decreases its nucleophilicity  $N$  index to become 2.57 eV. As a result, **MCP** remains a

marginal electrophile and a moderate nucleophile. Furthermore, from a comparison with the CDFT of **MCP**, the inclusion of a methyl amide group at C5 carbon of **CP** increases also very slightly the electrophilicity  $\omega$  index of **CP** by 0.11 eV to become 0.87 eV, which remains it classified as a moderate electrophile. On the other hand, the nucleophilicity  $N$  index of **CP** is increased by 0.08 eV to achieve 2.65 eV. Thereby, this last may be classified as a moderate nucleophile. However, the replacement of methyl group of the **CP** by an additional withdrawing group such as trifluoromethyl group in the amide function at C4 carbon atom remarkably increases its electrophilicity index by 0.20 eV to 1.07 eV and decreases its nucleophilicity index by 0.60 eV to become 2.05 eV, which may be classified as moderate electrophile and marginal nucleophile. Consequently, taking into account the moderate nucleophilic character of **CP** and **CP-f** and the moderate electrophilic character of **NO**, the studied 32CA reaction between these reagents will proceed by a low polar character [39].

For the prediction of the regioselectivity of the studied 32CA reactions, we have used the local Parr functions, which are the nucleophilic  $P_k^-$  and the electrophilic  $P_k^+$  [35] that are computed from the spin electron density of the nucleophilic cation and the electrophilic anion. In this context, several studies that applied these indices indicate that in order to predict the regioselectivity of the reaction, the most electrophilic atom of the electrophile will react with the most nucleophilic atom of the nucleophile.

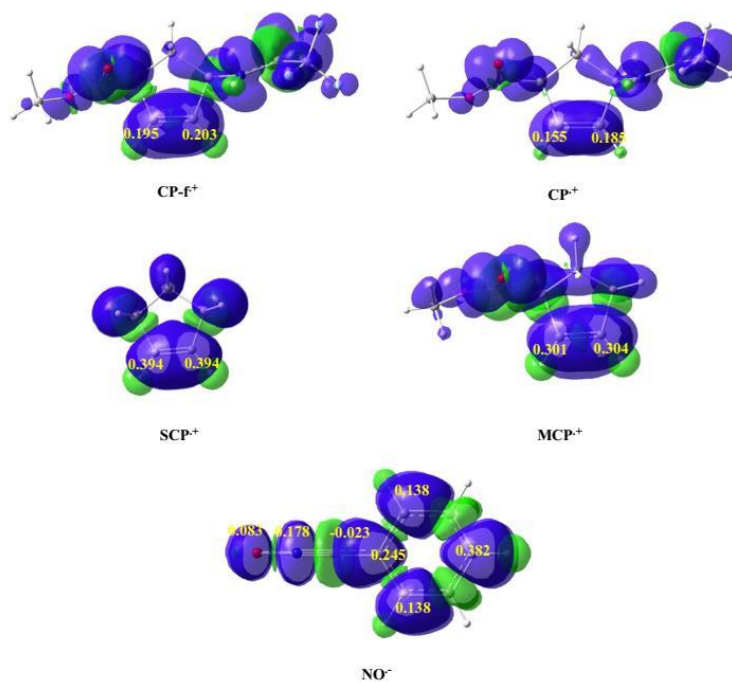
Figure 1 shows the values of the local Parr functions of the radical cations of ethylenes **SCP**, **MCP**, **CP** and **CP-f** and the radical anion of **NO** together with their isosurfaces of the atomic spin density.

From Fig. 1, we can notice that the nucleophilic Parr functions of **CP** and **CP-f** present low local nucleophilic values in comparison with those of **SCP**, which may be explained by the effect of the withdrawing groups carried by **CP** and **CP-f**. In addition, in **CP**, the C5 carbon atom presents the most nucleophilic center for this reagent,  $P_{C4}^- = 0.185$ , whereas in the **CP-f** the center C5 presents also the high local nucleophilic indices value 0.203. On the other hand, for the **NO** reagent, the electrophilic Parr functions of the reactive region C–N–O possess weak values in comparison with these of the phenyl ring, in which the oxygen atom is the more electrophilic center. Otherwise, we notice that phenyl carbon adjacent to the C atom of the reactive region is the most reactive center, but if we consider the existence of conjugation in this structure, the C3 atom is the most reactive site. [40] Therefore, if we applied the rule stating that the most probable interaction is between the centers of greatest reactivity indices [41], the studied 32CA reactions generate the 1,4-regioisomer which is formed from the interaction between C3 carbon atom of the **NO** and the C5 one of both cyclopentenes **CP** and **CP-f**.

**Table 1** B3LYP/6-31G(d) global reactivity indices, in eV, of the reagents **NO**, **CP**, **CP-f**, **MCP** and **SCP**

	$\mu$	$\eta$	$\omega$	$N$
NO	-3.83	5.02	1.46	2.78
CP	-3.32	6.31	0.87	2.65
CP-f	-3.76	6.61	1.07	2.05
MCP	-3.20	6.71	0.76	2.57
SCP	-2.67	7.28	0.49	2.81

**Fig. 1** Representation of atomic spin density isosurfaces (isovalue = 0.004) of the radical anion  $\text{NO}^{\cdot-}$  and the radical cations  $\text{SCP}^{\cdot+}$ ,  $\text{MCE}^{\cdot+}$ ,  $\text{CP}^{\cdot+}$  and  $\text{CP-f}^{\cdot+}$  together with their Parr functions values

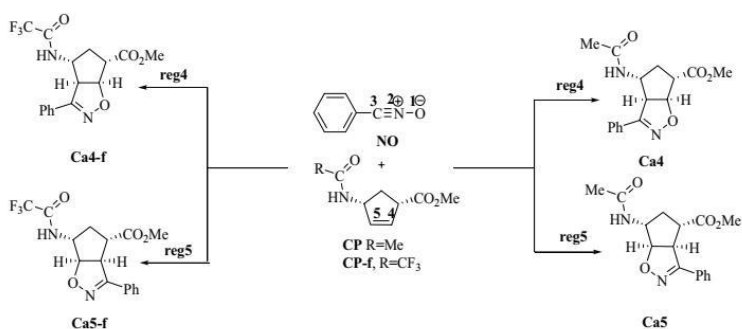


### Energetic analysis

The reagents implanted in the studied 32CA reactions that are  $\text{NO}$ ,  $\text{CP}$  and  $\text{CP-f}$  have an asymmetric structures; thus, the reaction of  $\text{NO}$  with  $\text{CP}$  or  $\text{CP-f}$  may proceed through two competitive regioisomeric channels (Scheme 2). Thereby, in the case of one step mechanism, in each reaction, in addition to the separated reactants, we should characterize two transition states together

with the corresponding cycloadducts associated with the two regioisomeric interaction modes. The first regioisomeric channel is named reg4 that is characterized by the interaction between the O1 oxygen atom of  $\text{NO}$  and the C4 of the cyclopentenes (O1...C4), while the second one is characterized by the O1...C5 interaction. Hence, globally, we have four TSs, **TS4**, **TS5**, **TS4-f** and **TS5-f**, and four cycloadducts, **CA4**, **CA5**, **CA4-f** and **CA5-f**, associated with the reactions I and II, respectively.

**Scheme 2.** Regioisomeric channels for the 32CA between  $\text{NO}$  and cyclopentenes  $\text{CP}$  and  $\text{CP-f}$



Note that the acronym **f** is related to the cycloaddition of trifluorine-*o*-acetamido-cyclopentene.

The relative gas phase and cyclohexane solvent electronic energy values calculated using the three functional, B3LYP, MPWB1K and  $\omega$ B97XD of TSs and CAs are collected in Table 1, while the corresponding total ones are gathered in Tables S1, S2 and S3, respectively, in Supplementary data. The  $\omega$ B97XD optimized geometries of the TSs including the lengths of the new bonds are depicted in Fig. 2.

The gas phase activation energies obtained with using the B3LYP/6-31G(d) level are 15.72 (TS4) and 21.21 kcal mol<sup>-1</sup> (TS5) in the case of the reaction between nitrile oxide **NO** and **CP**. For the case of the 32CA between **NO** and **CP-f**, the B3LYP/6-31G(d) activation energies are 14.37 (TS4-f) and 20.72 (TS5-f) kcal mol<sup>-1</sup>. These values indicate that **TS4** and **TS4-f** are the most favored regioisomeric channel leading to the formation of the major cycloadducts **Ca-4** and **Ca-4f**, respectively, in both 32CA reactions, which are more favored by 5.49 and 6.35 kcal mol<sup>-1</sup>, respectively, than the 5-regioisomeric channel; thereby, the two cycloadditions reactions present a complete 4-regioselectivity in good agreement with the regioselectivity observed experimentally. On the other hand, the formation of the isoxazoline cycloadducts is characterized by an exothermic character that sandwiched

between the two values 34 and 39 kcal mol<sup>-1</sup>, indicating that those 32CA reactions are irreversible.

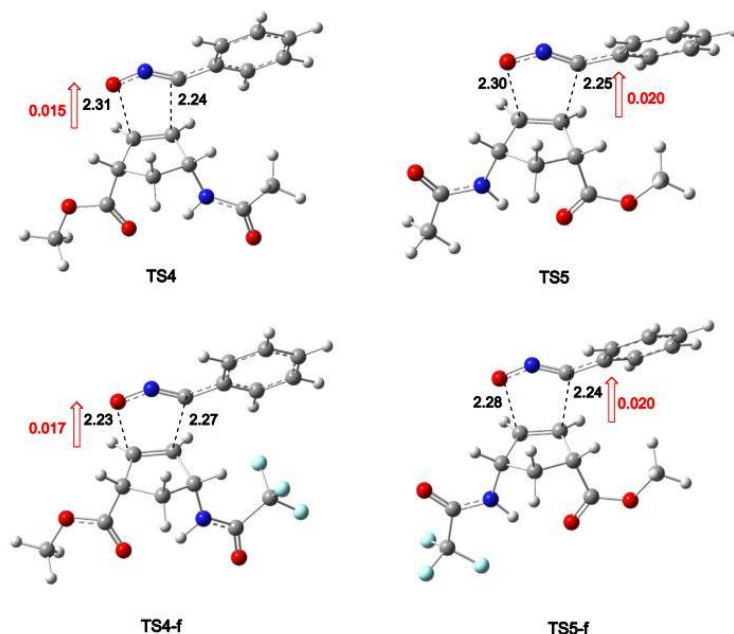
A comparison between the values obtained with the use of the MPWB1K/6-31G(d) level with those of B3LYP/6-31G(d) one (see Table 2) reveals that the activation energies are close, in which that obtained with the B3LYP functional are slightly lower than that of the MPWB1K one. In addition, the MPWB1K/6-31G(d) level reproduces more exothermicity of these 32CA reactions than the B3LYP one, in which the obtained values are between 46.8 and 53.1 kcal mol<sup>-1</sup>.

Note that the relative energies are calculated in which the reference is the sum of **NO** and **CP** for reaction I and **NO** and **CP-f** for reaction II.

Taking account that the B3LYP and MPWB1K functionals have reproduced high relative energies values, these 32CA reactions were studied also using the  $\omega$ B97XD functional that included some dispersion energy in its formalism (see Table 2).

From Table 2, we can notice that with the use of the  $\omega$ B97XD/6-31G(d) level of theory in calculation, the gas phase electronic activation energies associated with the 32CA reaction between **NO** and **CP** are 9.03 kcal mol<sup>-1</sup> for **TS4** and 14.43 kcal mol<sup>-1</sup> for **TS5**. In the case 32CA reaction between **NO** with **CP-f**, the obtained gas phase electronic activation energies are 7.84 for **TS4-f** and

**Fig. 2**  $\omega$ B97XD gas phase-optimized TSs of the 32CA reactions between **NO** and cyclopentenes **CP** and **CP-f** together with the new bond's lengths in Å and in red the values of the GEDT (in e) and their directions



**Table 2** B3LYP/6-31G(d), MPWB1K/6-31G(d) and  $\omega$ B97XD/6-31G(d) relative gas phase and in cyclohexane solvent electronic energy, (in kcal mol<sup>-1</sup>), of the transition states and the corresponding cycloadducts of the 32CA reaction of NO with cyclopentenes CP and CP-f

System		Gas phase			Cyclohexane		
		B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD	B3LYP	MPWB1K	$\omega$ B97XD
Reaction I	TS4	15.72	16.31	9.03	16.30	17.02	9.71
	TS5	21.21	22.09	14.43	21.25	22.19	14.53
	CA4	-39.4	-53.4	-56.5	-38.7	-52.5	-55.71
	CA5	-34.1	-47.9	-51.3	-34.3	-47.5	-51.04
Réaction II	TS4-f	14.37	15.18	7.84	15.52	16.53	9.12
	TS5-f	20.72	21.34	13.53	20.56	21.24	13.43
	CA4-f	-39.4	-53.1	-56.5	-38.5	-51.95	-55.5
	CA5-f	-34.1	-46.8	-51.0	-34.1	-46.65	-51.0

13.53 kcal mol<sup>-1</sup> for **TS5-f**. These energies values suggest for a complete regioselectivity as observed experimentally in these 32CA reactions. In addition, we notice that with the inclusion of dispersion energy in calculation (case of  $\omega$ B97XD functional), the activation energies decrease and the exothermic character of the processes increases to become between 51.0 and 56.5 kcal mol<sup>-1</sup>. Therefore, in the present 32CA reactions, the  $\omega$ B97XD functional is the appropriate DFT functional to perform this study since it reproduces the best kinetic and thermodynamic data.

Since the regiochemistry in [3 + 2] cycloaddition reactions can be influenced by several factors such as solvent nature, reaction temperature, metal catalyst and Lewis acid, these 32CA reactions were carried out in non-polar solvent that is cyclohexane.

With the inclusion of solvent effects, the regioselectivity obtained in the gas phase study not changed; the remarkable change is only the decreasing in the activation energies values and an increasing of the exothermic character with respect to those obtained in the gas phase. This decrease in the activation energies may be explained by the better solvation of the **TSs** and **CAs** that are less polar than the more polar separated reagents [42].

In order to consider all experimental conditions in calculations, further calculations were performed including the effect of temperature (298.15 K), pressure (1 atmosphere) and solvent nature (cyclohexane). Thus, the obtained  $\omega$ B97XD/6-31G(d) computed values of relative enthalpies, entropies and Gibbs free energies of the reaction paths associated with the 32CA reactions of **NO** with both cyclopentenes **CP**, **CP-f** are summarized in Table 3, while the total ones are displayed in Table S4 in Supplementary data.

Relative enthalpy and free energy profiles for all competitive reactive pathways of the 32CA reaction between **NO** and cyclopentenes **CP** and **CP-f** are given in Fig. 3 and Fig. 4, respectively.

The inclusion of the effect of temperature to the electronic energies gave values of relative enthalpies which are higher than the gas phase electronic energies by about 5.2 kcalmol<sup>-1</sup> with (see Table 3). Thus, for the 32CA reaction

**Table 3**  $\omega$ B97XD/6-31G(d) relative<sup>a</sup> enthalpies ( $\Delta H$ , in kcalmol<sup>-1</sup>), relative entropies ( $\Delta S$ , in cal mol<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>) and relative Gibbs free energies ( $\Delta G$ , in kcal mol<sup>-1</sup>), computed at 298.15 K and 1 atm in cyclohexane, for the **TSs** and the cycloadducts involved in the 32CA between **NO** and cyclopentenes **CP** and **CP-f**.

Reactions		$\Delta H$	$\Delta S$	$\Delta G$
Reaction I	TS4	9.6	-49.3	24.8
	TS5	14.8	-49.3	29.5
	CA4	-52.9	-54.6	-36.6
	CA5	-48.4	-53.0	-32.6
Reaction II	TS4-f	9.6	-41.7	25.3
	TS5-f	13.8	-39.7	28.9
	CA4-f	-52.5	-46.4	-35.4
	CA5-f	-48.0	-45.0	-31.3

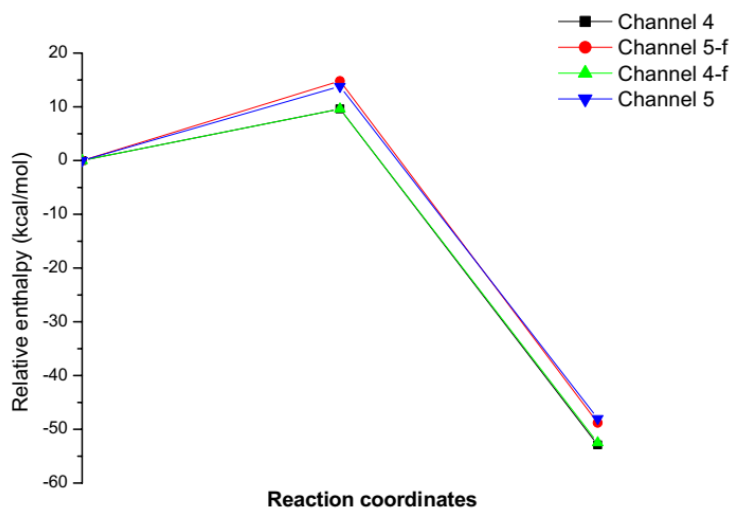
<sup>a</sup>Relative to the sum of **NO** + **CP** for reaction I and of **NO** + **CP-f** for reaction II.

between **NO** and cycloalkenes **CP**, the **TS4** is more stable than **TS5** by 5.2 kcal·mol<sup>-1</sup>, and in the second reaction involving **NO** and **CP-f**, the **TS4-f** is favored than **TS5-f** by 4.2 kcal·mol<sup>-1</sup>. In addition, the exothermic character also decreases by a values between 3 t and 4 kcalmol<sup>-1</sup>.

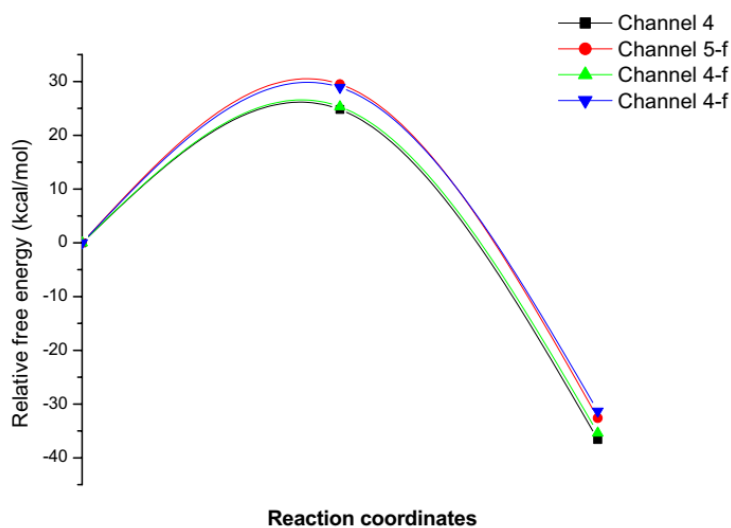
On the other hand, by considering the entropic contribution in calculation, thus, the values of the Gibbs free energies reach in respect to enthalpies ones to achieve 24.8, 29.5, 25.3 and 28.9 kcal mol<sup>-1</sup> for **TS4**, **TS5**, **TS4-f** and **TS5-f**, respectively. In addition, these 32CA reactions are characterized by an exergonic behavior by values between 31.3 and 36.6 kcalmol<sup>-1</sup>. The increasing of the free energies may attribute to the unfavorable activation entropy associated with these bimolecular processes, even though the regioselectivity remains unchanged.

The **TS** structures of the 32CA reactions of **NO** with **CP** and **CP-f** were optimized by the  $\omega$ B97XD/6-31G (d) level as displayed in Fig. 2. For the 1,4-regioisomeric **TSs**, the lengths of the O1–C4 and C3–C5 new bonds are 2.31 and 2.24 Å at **TS4** and are 2.23 and 2.27 Å at **TS4-f**, respectively, while, at the 1,5-regioisomeric **TSs**, the lengths of the O1–C5 and C3–C4 new bonds are 2.30 and 2.25 Å at

**Fig. 3** Relative enthalpy profiles for all competitive reactive pathways of the 32CA reaction between **NO** and cyclopentens **CP** and **CP-f**



**Fig. 4** Relative free energy profiles for the two possible reactive pathways of the 32CA reaction between **NO** and cyclopentens **CP** and **CP-f**



**TS5** and are 2.28 and 2.24 Å at **TS5-f**, respectively. These lengths are an indicator that those 32CA reactions proceed through allow synchronous mechanism.

In order to characterize the polar of the studied 32CA reactions, we have computed the values of the GEDT that occurred in the TSs [24]. In generally, reactions with GEDT values near to 0.0e correspond to non-polar processes, whereas values of GEDT higher than 0.2e

correspond to polar processes and the values higher than 0.4e correspond to an ionic process [43]. The values of GEDT at all TSs of the 32CA reactions of nitrile oxide **NO** with both cycloalkenes **CP**, **CP-f** are 0.015e at **TS4**, 0.020e at **TS5**, 0.017e at **TS4-f**, 0.020e at **TS5-f**. These low values suggest that these 32CA reactions have non-polar character that is due to the low electrophilic character of the **NO** and the low nucleophilic character of the two

**Table 4** ELF electronic populations (in e) of valence basins of the pertinent points at the IRC of the 32CA reaction of **NO** with cyclopentene **CP**

	<b>TS4</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>CA4</b>
V(C4,C5)	3.30	1.97	2.03	1.96	1.94
V(N2,C3)	-	3.42	3.31	3.22	3.16
V(O1)	2.70+2.79	2.93+2.75	2.67+2.55	2.59+2.48	2.04+2.63
V'(O1)	0.16	-	-	-	-
V(C3)	1.04	1.72	-	-	-
V(N2,O1)	1.34+2.08	1.17	1.08	0.98	0.98
V(C4)	-	0.28	0.86	-	-
V(O1,C4)	-	-	-	1.16	1.24
V(C3,C5)	-	-	1.88	1.97	2.01

**Table 5** ELF electronic populations (in e) of valence basins of the pertinent points at the IRC of the 32CA reaction of **NO** with cyclopentene **CP-f**

	<b>TS4-f</b>	<b>P1-f</b>	<b>P2-f</b>	<b>P3-f</b>	<b>CA4-f</b>
V(C4,C5)	3.3	2.35	2.15	2.1	1.94
V(N2,C3)	-	-	3.39	3.23	3.17
V(O1)	2.88+2.68	2.76+2.88	-	-	-
V'(O1)	0.08	0.21	0.30	-	-
V(C5)	-	1.52	1.72	-	-
V(N2,O1)	1.37	1.24	1.17	1.01	0.97
V(O1,C4)	-	-	-	1.11	1.26
V(C3,C5)	-	-	-	1.93	1.99

cyclopentenes **CP** and **CP-f** explaining well the obtained high activation energies.

### ELF analysis

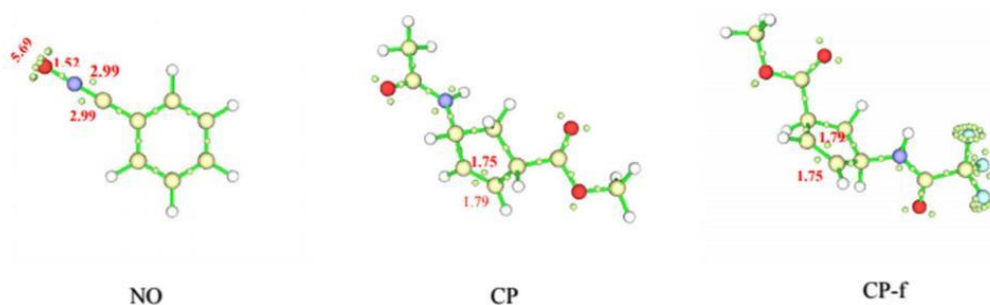
In order to study the mechanism of these 32CA reactions in a deep manner, in the literature we can find that many studies have been used with success the topological analysis of the electron localization function (ELF) to achieve this goal

[44]. Thus, a pertinent points were selected on the IRC path of the 32CA reactions for **NO** with cyclopentenes **CP** and **CP-f** including **TS4**, **TS4-f** for performing this ELF analysis. The populations of the valence ELF basins are given in Table 4 and Table 5, respectively, for the 32CA reaction between **NO** with cyclopentenes **CP** and **CP-f**. The ELF attractors representation of the reagents are given in Fig. 5, while those of the selected points on the IRC curves are illustrated in Fig. 6 and Fig. 7, respectively, for the first reaction and the second one.

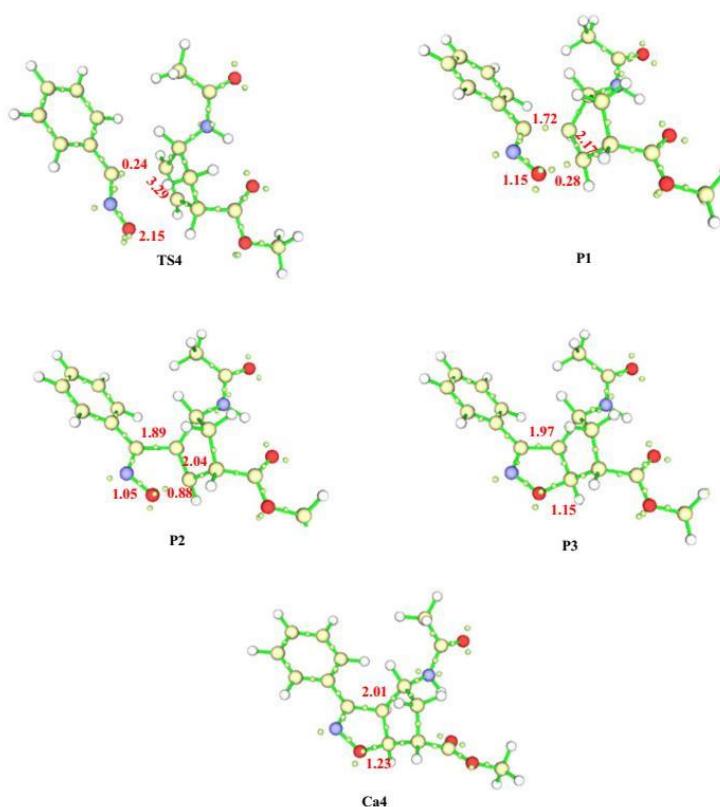
### ELF analysis of the reagents structure

From Fig. 5, an analysis the ELF population of **NO** structure clearly indicates the presence of two disynaptic basins V(C3,N2) and V'(C3,N2) with sum of 5.98e; thereby, this region is characterized by a triple bond C3≡N2. In addition, the population of V(N2,O1) disynaptic basins is 1.52e, indicating that this reactive region is a single N2–O1 bond. Also, the most important basins are the monosynaptic V(O) basin around the oxygen O1 atom characterized by a 5.69e which account for a three electron lone pairs.

In the **CP** reagent (Fig. 5), the C4=C5 reactive region has two disynaptic basins V(C4,C5) and V'(C4,C5) which

**Fig. 5** ELF basin attractors together with the population of the most important valence basins (in e) of **NO**, **CP** and **CP-f**

**Fig. 6** ELF electronic populations (in e) of the important valence basins corresponding to the pertinent points at the IRC curve of this 32CA reaction of NO and cyclopentene CP together with the corresponding ELF attractors



are characterized by 3.54e of total population, indicating that the C4=C5 region is a double bonding. For the **CP-f** reagent, ELF topology analysis of the reactive regions indicates that this reagent has the same electronic behavior of that of **CP**. Thereby, the trifluoro-methyl group produced has no any important change on the electronic populations of the valence basins of the **CP** reagent.

#### ELF analysis of the molecular mechanism

**32CA reaction between NO and cyclopentene CP** The ELF electronic populations (in e) of the important valence basins corresponding to the pertinent points at the IRC curve of this 32CA reaction are given in Table 4 and Fig. 6 together with the corresponding ELF attractors.

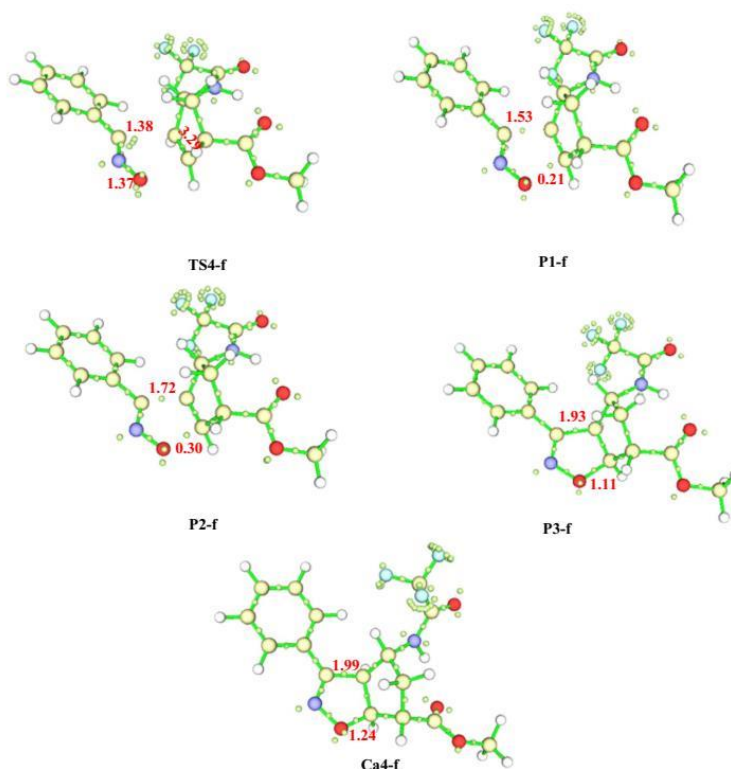
The more significant valence basins at the transition state **TS4** are a disynaptic basins V(C4,C5) integrating a total population of 3.30e, which account for a double bond between C4 and C5 atoms. In addition, at the non-bonding

regions V(O) and V'(O) the population decreases with respect to the separated reagents to become integrating 2.70 and 2.79e, respectively. Also, a new V(C3) monosynaptic basin with a 1.04e is appeared at this point, which account for the formation beginning of a pseudoradical center that it necessary for the formation of the C3–C5 new bond.

At **P1**, which is the first point after **TS4**, we can notice the apparition of two new monosynaptic basins V(C3) and V(C4), integrating 1.72 and 0.28e, respectively. At the same time, we notice also that the population of the two disynaptic basins V(N2,O1) and V(C4,C5) continuous on decreasing to become 1.17 and 1.97e, respectively.

At the point **P2**, we remark the beginning of the cohesion of the C3 and C5 pseudoradicals to generate a new V(C3,C5) disynaptic basin characterized with a population of 1.89e, which declares that the formation of the new C3–C5 single bond is begin at this point. On the other hand, we notice a decreasing in electronic population of the two disynaptic basins V(C4,C5) and V(N2,O1), which becomes 2.03 and

**Fig. 7** ELF electronic populations (in e) of the important valence basins corresponding to the pertinent points at the IRC curve of this 32CA reaction of **NO** and cyclopentene **CP-f** together with the corresponding ELF attractors



1.08e, respectively, as well as, an increasing of the population of the V(C4) monosynaptic basin by 0.60e. Therefore, the formation of the second O1–C4 bond began when the first C3–C5 one has formed.

For the last point before the cycloadduct point which is **P3**, we can notice an apparition of a V(O1,C4) disynaptic basin with an integration of 1.16e indicating that the second newly O1–C4 bond is formed here.

Finally, at the isoxazoline **CA4**, we notice a slight increase in the population of two disynaptic basins V(C3,C5) and V(O1,C4) by 0.03e and 0.08e to become 2.01e and 1.24e, respectively. These basins correspond, obviously, to the two new bonds C3–C5 and O1–C4.

Consequently, the 32CA reaction of nitrile oxide **NO** with cyclopentene **CP** takes place through a two-stage one-step mechanism. Thus, the bonding formation is characterized a non-concerted mechanism, in which the formation of the second O1–C4 bond begins after when the formation of the first C3–C5 single bond is completed by 98% through a formation of a non-stable pseudo-diradical intermediate.

**32CA reaction between NO and CP-f** Similar to the previous reaction, herein, we have also studied the molecular mechanism of the 32CA reaction of **NO** with **CP-f**, in which five points have been selected along the IRC profile associated with the more favorable pathway including **TS4-f**. The ELF electronic populations (in e) of the important valence basins corresponding to the pertinent points at the IRC curve of this 32CA reaction are given in Table 5 and Fig. 7 together with the corresponding ELF attractors.

The ELF analysis of the transition state **TS4-f** indicates the existence of a disynaptic basin at the C4–C5 region of the cycloalkene **CP-f** fragment, V(C4,C5) with a total electron density of 3.29e. In addition, we can notice by a comparison with the initial **CP-f** ELF structure that a monosynaptic basin V(O1) integrating 0.08e has appeared at this point.

At **P1-f**, we observe the first significant change along the reaction path that is the apparition of a new V(C5) monosynaptic basin with a population of 1.53e together with

depopulation of the  $V(N2,O1)$  to become 1.24e. At the same time, the  $V'(O1)$  monosynaptic basin increases until 0.21 e.

At **P2-f**, the main changes are a slight increase in the electron density of  $V'(O1)$  and  $V(C5)$  monosynaptic basins toward integrating 0.30 and 1.72e, respectively, together with the decreasing of  $V(C4,C5)$  and  $V(N2,O1)$  disynaptic basins toward 2.15 and 1.17e, respectively.

At **P3-f**, an important topological change is observed at this point that is the simultaneous formation of the two disynaptic basins associated with the two single new bonds formed.

At **CA4-f**, the only change is related to the slight increase in the population of two disynaptic basins  $V(C3,C5)$  and  $V(O1,C4)$ , to finally settle down the full formation of the cycloadduct to become 1.99e and 1.26e, respectively. Accordingly, we conclude that in the present 32CA reaction between **NO** and **CP-f**, the molecular mechanism takes place through a non-concerted synchronous process, where the broken of the initial bonds leads to the formation of a pseudodiradical species followed by the formation of the two new bonds that proceed almost in the same time.

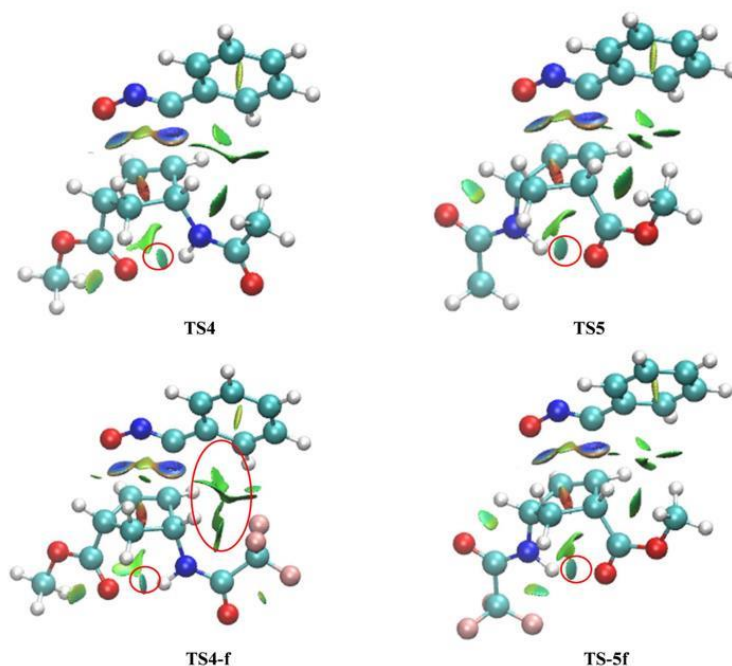
## Origin of the 4-regioselectivity

### NCI analysis

The 32CA of nitrile oxides with disubstituted alkenes generally leads only to one regioisomer, especially a complete 4-regioselectivity, obtained with trifluoro-acetamide-alkene and ester moieties [11]. Many studies have been reported that the noncovalent interactions (NCI) such as  $O\cdots H$ ,  $N\cdots H$  and  $X\cdots H$  are generally the essential reason for the stability of the major product. In order to investigate the existence of these interactions, a supplementary NCI analysis [45] was performed on the optimized TSs; namely, **TS4** and **TS5** correspond to the 32CA of **NO** with cyclopentene **CP** and **TS4-f** and **TS5-f** correspond to the 32CA of **NO** with cyclopentene **CP-f** (see Fig. 8).

As shown in Fig. 8 and by a comparison between the NCI isosurfaces of different TSs, we can notice the presence of small turquoise surfaces in all structures, indicating therefore the presence of strong inter- and intramolecular favorable interactions. These intramolecular interactions in cyclopentene **CP** are between the atom oxygen of  $C=O$  of the ester group and the hydrogen of acetamide group ( $N-H\cdots O$ ), in which the  $O\cdots H$  distance is 2.144 Å and 2.069 Å in **TS4** and

**Fig. 8** Structures of optimized TSs together with gradient isosurfaces obtained from NCI analysis, blue for strong attractive interactions and green for weak interactions



**Table 6** Total electron density, Laplacian and total electron energy density (in a.u.), of the (3,-1) bond critical points at **TS4** and **TS5**

Interaction	PCB	$\rho_{\text{pcb}}$	$\nabla^2\rho_{\text{pcb}}$	$H_{\text{pcb}}$
<b>TS4</b>				
N27–H28...O20	82	0.18	0.59	-0.98
H34...C6	81	0.37	0.11	0.67
<b>TS5</b>				
N27–H28...O20	83	0.21	0.69	-0.29
H27...C6	80	0.47	0.14	0.78

**TS5**, respectively. The distance of the same interaction at **TS4-f** and **TS5-f** structures is 2.001 Å and 2.027 Å. These short distance suggest that these non-covalent interactions may be of hydrogen type, namely the N...H and O...H interactions. Therefore, these intramolecular hydrogen bonds (HB) may be implying in the stability of these structures. Exclusively, an analysis of NCI at **TS4-f** reveals also the presence of an important green color surfaces between the three fluorine atoms and the two hydrogen atoms suggesting for F...H interactions, which indicates the presence of a supplementary favorable non-covalent hydrogen bonds and consequently increases the stability of **TS4-f** and participates correctly in the complete regioselectivity obtained along the 4-regioisomeric channel. For obtaining more details about those interactions, we have performed further analysis such as QTAIM.

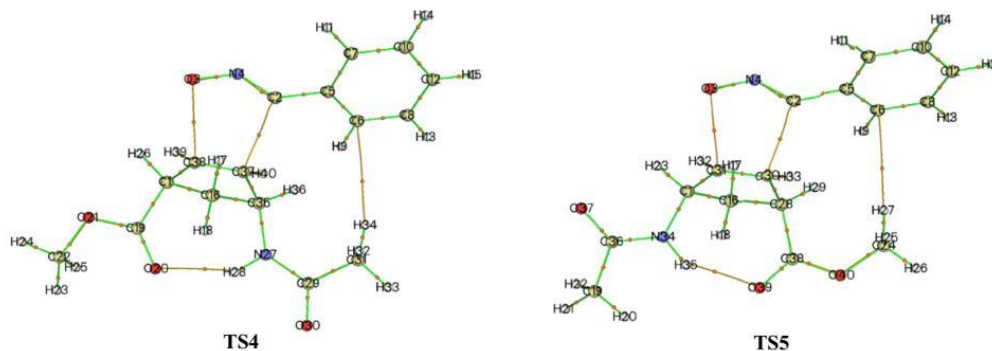
#### QTAIM analysis

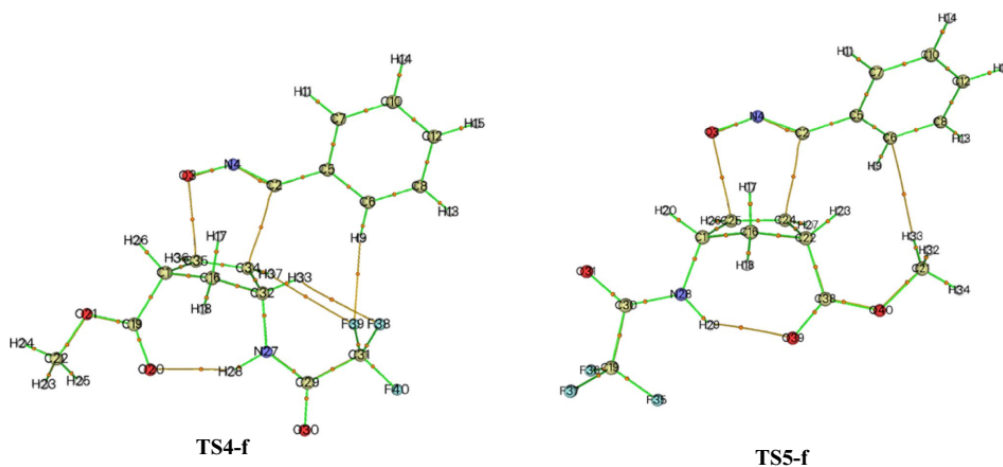
QTAIM analysis of molecular systems produces some critical points (cps), namely the (3,-1) bcp, that is considered the most important one [29]. This last indicates the presence of a favorable interaction, such as hydrogen bond [46]. For this purpose, Rosas and co-workers [47] classified the HBs into

three types, in which the first one is the strong HBs that are characterized by a Laplacian,  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$  and a total electron energy density,  $H_{\text{bcp}} < 0$ . The second type is the medium HB, which is characterized by a  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} < 0$  and  $H_{\text{bcp}} > 0$ . The last type is the weak strength HB that is identified by  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}} > 0$  and  $H_{\text{bcp}} > 0$ .

For the objective to recover the presence of the non-covalent interactions and to shed light on the influence of CF<sub>3</sub> group [48] on the stabilization of the favorable transition states, a QTAIM topological analysis [29] was performed at **TS4** and **TS5** for the first studied 32CA reaction and at **TS4-f** and **TS5-f** of the second one. Thus, Table 5 collects the QTAIM characterizing parameters of the (3,-1) critical points of **TS4** and **TS5**, while these of **TS4-f** and **TS5-f** are assembled in Table 6. The QTAIM molecular graphs representation of the four **TSs** obtained using  $\omega$ B97XD/6-31G(d) electron density are illustrated in Fig. 9 and Fig. 10, respectively.

**QTAIM analysis of TS4 and TS5** From Fig. 9, we notice that the structures of **TS4** and **TS5** present two types of stabilized non-covalent interaction which are one N27–H28...O20 and H34...C6. Thus, according to the Rosas classification [47], the N27–H28...O20 interaction may be classified as a medium HB, which characterized by very important value  $H_{\text{bcp}} < 0$  (-0.98 a.u) similar to that of the new forming bonds. This HB occurs between oxygen atom and hydrogen atom linked to nitrogen atom, which may be classified it as conventional hydrogen bond. Additionally, there is a supplementary non-conventional stabilized HB of type C...H, which is present in both **TSs** that are characterized by a positive value of Laplacian  $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$  and  $H_{\text{bcp}}$ . On the other hand, we notice that the HB N27–H28...O20 in **TS4**, is more strength ( $\nabla^2\rho_{\text{pcb}} = 0.59$  and  $H_{\text{pcb}} = -0.98$ ) than that at **TS5** ( $\nabla^2\rho_{\text{pcb}} = 0.69$  and  $H_{\text{pcb}} = -0.29$ ). Therefore, **TS4** approach is the more stable than **TS5** one.

**Fig. 9**  $\omega$ B97XD/6-31G(d) QTAIM molecular graphs representation of **TS4** and **TS5** with (3,-1) critical points



**Fig. 10**  $\omega$ B97XD/6-31G(d) QAIM molecular graphs representation of **TS4-f** and **TS5-f** with (3, -1) critical points

**QAIM analysis of TS4-f and TS5-f** The QAIM parameters of **TS4-f** and **TS5-f** show different supplementary interactions in comparison with those of the precedent 32CA reactions. Thus, we note that at **TS4-f** there are four stabilized non-covalent interaction, which are three F...H interactions and one N-H...O type. In contrast, **TS5-f** approach has only two favorable interactions that are one N-H...O and one C...H interaction. Therefore, the existence of several favorable non-covalent interactions in **TS4-f** more than that in **TS5-f** indicates that **TS4-f** is favor than **TS5-f**.

In addition from Table 7, we can notice that the HB O...H-N in the two TSs which are characterized by their positive Laplacian and negative  $H_{\text{BCP}}$  suggest for formation of a medium HB. Note that the  $H_{\text{pcb}}$  of this interaction is

**Table 7** Total electron density, Laplacian and total electron energy density (in a.u.), of the (3,-1) bond critical points at **TS4-f** and **TS5-f**

Interaction	PCB	$\rho_{\text{pcb}}$	$\nabla^2\rho_{\text{pcb}}$	$H_{\text{pcb}}$
<b>TS4-f</b>				
N27-O20...H28	86	0.23	0.75	-0.65
H33...F38	82	0.13	0.56	0.12
H37...F39	85	0.58	0.29	0.17
H9...F39	83	0.11	0.46	0.98
<b>TS5-f</b>				
N28-O39...H29	83	0.23	0.75	-0.31
H33...C6	80	0.45	0.13	0.77

more important since it has a high negative value (-0.65) than that at **TS5-f** (-0.31) implying which favor **TS4-f** than **TS5-f**. Also, the presence of the three supplementary stabilized HB of F...H type, which are characterized by Laplacian  $\nabla^2\rho_{\text{pcb}} > 0$  and  $H_{\text{pcb}} > 0$ , allows us to classify them as weak stabilized conventional HB enhancing the stability of **TS4-f** in comparison with **TS5-f**. As a result, the high strength of HB O...H-N and the presence of three non-conventional weak interactions are the main origin of the 4-regioselectivity observed experimentally.

## Conclusion

In this paper, we have performed a theoretical investigation of the mechanism and the regioselectivity of the 32CA reactions between **NO** and two cyclic ethylenes **CP** and **CP-f** using three functionals B3LYP, MPWB1K and  $\omega$ B97XD functional together with the 6-31G(d) basis set.

CDFT indices analysis indicates that both cycloalkenes **CP** and **CP-f** have a low nucleophilic character, while **NO** is a moderate electrophile, which explains well the low GEDT values of these. The comparison between the three functionals indicates that the  $\omega$ B97XD functional that it included a dispersion term in its formalism appears to yield better kinetic and thermodynamic data in comparison with B3LYP and MPWB1K ones.

32CA reactions account for the non-polar character of these 32CA reactions, explaining the high computed activation *one-step* energies.

These 32CA reactions proceed through a one-step synchronous mechanism, favoring the formation of the 4-regioisomers, in total agreement with the experimental findings.

ELF analysis indicates that the 32CA reaction of nitrile oxide **NO** with cyclopentene **CP** takes place through a two-stage non-concerted one-step mechanism, in which the formation of the second O1–C4 bond begins after when the formation of the first C3–C5 single bond is completed by 98% through a formation of a non-stable pseudo-diradical intermediate.

The 32CA reaction between **NO** and **CP-f**, the molecular mechanism takes place through a non-concerted synchronous process, where the broken of the initial bonds leads to the formation of a pseudodiradical species followed by the formation of the two new bonds that proceed almost in the same time.

NCI and QTAIM analyses suggest that the stability of **TS4** and **TS4-f** over **TS5** and **TS5-f**, respectively, is related to the presence of several favorable HBs and to the high strength of N–H...O as well as the presence of several weak HB such as F...H.

## Conflicts of interest/Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05086-y>.

**Authors' contributions** Computational calculations were performed by Miss. Hanifa Chouit, conceptualization, methodology and writing original draft of the article were done by Dr. Chafia Sobhi, data curation was done by Dr. Bouasla Souad, the visualization was performed by Miss. Samia Messikh, formal analysis was done by Mr. Azeddine Kheribeche, and reviewing of the article draft and submitting the article were performed by Prof. Abdelmalek Khorief Nacereddine.

**Funding** This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government [project PRFU Code: A6NOUN202090005].

**Data availability** The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

**Code availability** All calculations have been performed using the Gaussian 09 program and Multiwfn.

## References

- N. Nagatoshi, *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, Wiley, 2014.
- Padwa A (1984) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1:2

- R. Huisgen, *Int. Angew. Chem. Ed. Engl.* **1963**, 2,565–598; O. Tsuge, S. Kanemasa, *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1989**, 45, 323–349; Hu. Yunfeng, K. N. Houk, *Tetrahedron*. **2000**, 56, 8239–8243.
- Cordero FM, Giomi D, Lascialfari L (2014) *Prog Heterocycl Chem* 26:319–348
- Ríos-Gutiérrez M, Domingo LR, Esseffar M, Oubella A, Itto YA (2020) *Molecules* 25:1085
- a) Nacereddine, AK., Layeb, H., Chafaa, F., Yahia, W., Djerourou, A., & Domingo, L. R. (2015). *RSC Advances*, 5(79), 64098–64105.; b) Hellel, D., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., Djerourou A., & Vrancken, E. (2017).; *RSC advances*, 7(48), 30128–30141., c) Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, AK., & Djerourou, A. (2016). *Molecular Physics*, 114(5), 663–670. ; d) Nacereddine, A. K., Yahia, W., Sobhi, C., Layeb, H., Lechtar, Z and Djerourou, A. (2013). *Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 1, 18–23., e) Barama, L., Bayoud, B., Chafaa, F., Nacereddine, A. K and Djerourou, A. (2018). *Structural Chemistry*, 29(6), 1709–1721. ; f) Jasiński, R and Dresler, E. (2020). *Organics*, 1(1), 49–69.
- Huisgen R (1967) Cycloadditions-definition, classification, and characterization. *Int Angew Chem Ed Engl* 6:16
- Firestone RA (1968) Mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *J Org Chem* 33:2285–2290
- Huisgen R, Mlostoń G, Langhals E (1986) *J Org Chem* 51:4085
- a) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* 115 (2015) 5366–5412.; b) S. Roscales, J. Plumet, *Org. Biomol. Chem.* 16 (2018) 8446–8461., c) Woliński, P., Kačka-Zych, A., Demchuk, O. M., Łapczuk-Krygier, A., Mirosław, B and Jasiński, R. (2020). *Journal of Cleaner Production*, 275, 122086.
- Chien-Liang C, Tzu-Wei C, Yung-Wen C, Jim-Min F (2019) *Tetrahedron* 75:4458–4470
- a) Khorief Nacereddine, A., Merzoud, L., Morell, C., & Chermette, H. (2021). *Journal of Computational Chemistry*, 42(18), 1296–1311.; b) Chafaa, F., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2019). *Theoretical Chemistry Accounts*, 138(12), 1–11. ; c) Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2016). *Tetrahedron Letters*, 57(1), 67–70.
- Domingo LR (2016) *Molecules* 21:1319
- Fukui, K. *Molecular Orbitals in Chemistry Physics and Biology*; Academic Press: New York, NY, USA, 1964.
- MJ. Frisch, GW. Trucks, HB. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro Jr, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, Fox D. Gaussian 09, Revision A.02. Gaussian, Wallingford. 2009.
- a) C. Lee, W. Yang, RG. Parr, *Phys. Rev.* **1988** 37,785; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372–1377.
- Lynch BJ, Fast PL, Harris M, Truhlar DG (2000) *J Phys Chem A* 104:4811
- Zhao Y, Truhlar DG (2004) *J Phys Chem A* 108:6908
- WJ. Hehre, L. Radom, PVR. Schleyer, J. AB Initio orbital molecular theory A. Pople, Wiley, New York. **1986**.
- Fukui K (1981) *Acc Chem Res* 14:363

21. (a) E. Cancès, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **1997**, 107, 3032; (b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi and J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 255, 327; (c) V. Barone, M. Cossi and J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, **1998**, 19, 404.
22. J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027–2094; B. Y. Simkin, I. Sheikhet, Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach *Ellis. Horwood*. **1995**, London.
23. Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
24. Domingo LR (2014) *RSC Adv* 4:32415–32428
25. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P (2016) *Tetrahedron* 72:1524–1532
26. A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, 735–746.
27. a) Johnson ER, Keinan S, Mori-Sanchez P, Contreras-Garcia J, Cohen J, Yang AW (2010) *J Am Chem Soc* 132, 6498; b) Lane JR, Contreras-Garcia J, Piquemal JP, Miller BJ, Kjaergaard HGJ (2013) *Chem Theory Comput* 9:3263.
28. Contreras-Garcia JE, Johnson R, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) *J Chem Theory Comput* 7:625
29. Bader RFW (1990) *Atoms in molecules*. Clarendon press, A quantum theory
30. Lu T, Chen F (2012) *J Comput Chem* 33:580–592
31. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu S (1999) *J Am Chem Soc* 121:1922–1924
32. (a) RG. Parr, LV. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7512–7516; (b) R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
33. (a) LR. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4615–4624; (b) L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 7168–7175.
34. Kohn W, Sham LJ (1965) *Phys Rev* 140:1133–1138
35. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) *RSC Adv* 3:1486
36. a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* 2016, 21, 748., c) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129.
37. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R (2002) *Tetrahedron* 58:4417–4423
38. P. Jaramillo, LR. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 2008, 865, 68–76.
39. Domingo LR, Sáez JA (2009) *Org Biomol Chem* 7:3576
40. Yahia W, Khorief Nacereddine A, Liacha M, Djerourou A (2018) *Int J Quantum Chem* 118(11):e25540
41. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2012) *Org Biomol Chem* 10:3841
42. Benchouk W, Mekelleche SM, Silvi B, Aurell MJ, Domingo LR (2011) *J Phys Org Chem* 24:611–618
43. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P (2014) *Tetrahedron* 70:4519
44. a) F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Letter in Organic*. **2020**, 17, 260–267.; b) A. K. Nacereddine, *J. Mol. Mod.* **2020**, 26, 328.
45. a) C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, 30, 6.; b) Ríos-Gutiérrez M, Nasri L, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Domingo LR (2018) *J Phys Org Chem* 31:e3830; c) Nasri L, Ríos-Gutiérrez M, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2017) *Theor Chem Accounts* 136:104.; d) Nacereddine, A. K., Sobhi, C., Djerourou, A., Ríos-Gutiérrez, M., & Domingo, L. R. (2015). *RSC advances*, 5(120), 99299–99311.
46. Grabowski SJ, Sokalski WA, Dyguda E, Leszczynski J (2006) *J Phys Chem B* 110:6444
47. Rozas I, Alkorta I, Elguero J (2000) *J Am Chem Soc* 122:11154
48. a) Jasiński, R. (2018). *Journal of Fluorine Chemistry*, 206, 1–7.; b) Sobhi, C., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., Aurell, M. J and Domingo, L. R. (2012). *Tetrahedron*, 68(40), 8457–8462.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



21. (a) E. Cancès, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **1997**, 107, 3032; (b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi and J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 255, 327; (c) V. Barone, M. Cossi and J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, **1998**, 19, 404.
22. J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027–2094; B. Y. Simkin, I. Sheikhet, Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach *Ellis. Horwood*. **1995**, London.
23. Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
24. Domingo LR (2014) *RSC Adv* 4:32415–32428
25. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P (2016) *Tetrahedron* 72:1524–1532
26. A. E. Reed, RB. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, 735–746.
27. a) Johnson ER, Keinan S, Mori-Sanchez P, Contreras-Garcia J, Cohen J, Yang AW (2010) *J Am Chem Soc* 132, 6498; b) Lane JR, Contreras-Garcia J, Piquemal JP, Miller BJ, Kjaergaard HGJ (2013) *Chem Theory Comput* 9:3263.
28. Contreras-Garcia JE, Johnson R, Keinan S, Chaudret R, Piquemal JP, Beratan DN, Yang W (2011) *J Chem Theory Comput* 7:625
29. Bader RFW (1990) *Atoms in molecules*. Clarendon press, A quantum theory
30. Lu T, Chen F (2012) *J Comput Chem* 33:580–592
31. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu S (1999) *J Am Chem Soc* 121:1922–1924
32. (a) RG. Parr, LV. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7512–7516; (b) R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
33. (a) LR. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4615–4624; (b) L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9, 7168–7175.
34. Kohn W, Sham LJ (1965) *Phys Rev* 140:1133–1138
35. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) *RSC Adv* 3:1486
36. a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 2003, 103, 1793.; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* 2016, 21, 748., c) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129.
37. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R (2002) *Tetrahedron* 58:4417–4423
38. P. Jaramillo, LR. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 2008, 865, 68–76.
39. Domingo LR, Sáez JA (2009) *Org Biomol Chem* 7:3576
40. Yahia W, Khorief Nacereddine A, Liacha M, Djerourou A (2018) *Int J Quantum Chem* 118(11):e25540
41. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2012) *Org Biomol Chem* 10:3841
42. Benchouk W, Mekelleche SM, Silvi B, Aurell MJ, Domingo LR (2011) *J Phys Org Chem* 24:611–618
43. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P (2014) *Tetrahedron* 70:4519
44. a) F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Letter in Organic*. **2020**, 17, 260–267.; b) A. K. Nacereddine, *J. Mol. Mod.* **2020**, 26, 328.
45. a) C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, 30, 6.; b) Ríos-Gutiérrez M, Nasri L, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Domingo LR (2018) *J Phys Org Chem* 31:e3830; c) Nasri L, Ríos-Gutiérrez M, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2017) *Theor Chem Accounts* 136:104.; d) Nacereddine, A. K., Sobhi, C., Djerourou, A., Ríos-Gutiérrez, M., & Domingo, L. R. (2015). *RSC advances*, 5(120), 99299–99311.
46. Grabowski SJ, Sokalski WA, Dyguda E, Leszczynski J (2006) *J Phys Chem B* 110:6444
47. Rozas I, Alkorta I, Elguero J (2000) *J Am Chem Soc* 122:11154
48. a) Jasiński, R. (2018). *Journal of Fluorine Chemistry*, 206, 1–7.; b) Sobhi, C., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., Aurell, M. J and Domingo, L. R. (2012). *Tetrahedron*, 68(40), 8457–8462.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

