

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY

UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار -

Année : 2013

Faculté des Sciences
Département de Chimie

THÈSE

Présentée pour obtenir le diplôme de Doctorat

Option : Chimie Organique

THÈME

Etude théorique et expérimentale des réactions de cycloaddition Diels&Alder et 1,3- dipolaire.

Présenté par: BOUACHA SAMIR.

Directeur de thèse: Abdelhafid DJEROUROU Professeur U. d'Annaba.

Devant le jury :

Présidente : Mme Malika BERRDJEM Professeur U. d'Annaba.

Examineurs :

- Rabah OUMEDDOUR Professeur U. du 8 mai 45 (Guelma)*
- Djameleddine KHATMI Professeur U. du 8 mai 45 (Guelma)*

2013/2014

Dédicace

A

- *La mémoire de ma mère et mon père.*
- *Ma femme, ma fille et mon fils.*
- *Mes amis.*

Je dédie ce modeste travail.

Remerciement

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Synthèse Et Biocatalyse Organique de l'Université Badji Mokhtar (Annaba).

*Je tiens à remercier particulièrement le Professeur **A. -H. DJEROUROU** pour m'avoir encadré pendant cinq années avec beaucoup d'enthousiasme. Je lui adresse mes plus sincères remerciements pour la confiance qu'il m'a accordée, et pour avoir toujours fait preuve d'une grande disponibilité à mon égard.*

*Je remercie **M^{me} Malika Berredjem** Professeur de chimie à l'Université Badji Mokhtar (Annaba) qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.*

*Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Monsieur **Oumeddour Rabei** Professeur à l'Université de Guelma pour avoir accepté de participer au jury de mon travail.*

*Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur **Djameleddine KHATMI** Professeur à l'Université de Guelma pour l'honneur qu'ils nous ont fait d'accepter de juger ce travail.*

*J'adresse mes remerciements chaleureux à **Abdelmalek Khorief** pour son aide précieuse.*

J'exprime mes remerciements à mes collègues du laboratoire.

Les abréviations

MQ	: Mécanique Quantique.
CLOA	: Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques.
HF	: Hartree Fock.
OA	: Orbitale Atomique.
OM	: Orbitale Moléculaire.
DFT	: Density functional theory
B3LYP	: Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
TS	: Transition State.
E_a	: Energie d'activation.
RC	: Reaction Coordinate
AL	: Acide de Lewis.
DA	: Diels-Alder.
HDA	: Hétéro Diels-Alder
IMDA	: Diels-Alder Intamoléculaire
13DC	: Cycloaddition 1,3 Dipolaire.
CT	: Transfert de charge.
NBO	: Natural Bond Orbitals
NPA	: Natural Population Analysis
SCF	: Self Consistent Field
SCRF	: Self-Consistent Reaction Field
PCM	: Polarized Continuum Model
FMO	: Frontier Molecular Orbital
CA	: Cycloadduit
HOMO	: Highest Occupied Molecular Orbital
LUMO	: Lowest Unoccupied Molecular Orbital
DEN	: Demande Electronique Normale
DEI	: Demande Electronique Inverse

في هذا العمل نظرية على الاضافة الحلقية ديلز وثنائية القطب- 3,1 التالية :

- (I) تفاعل ديلز أدر بين N-فينيل-2-سيانو- زاديان1 جل فهم آلية التفاعل و الاختيارية الموضوعية.
- (II) ديلز بين كريات المثل و ميثاكريلات المثل مع الفيران لتسليط الضوء على تأثير (حمض لويس) المذيب على آلية الاختيارية الفراغية.
- (III) تفاعل ديلز الحلقى داخل الجزئية - E, E اكريلات الدينيل من اجل فهم الفعالية و آلية .
- (IV) ثنائية القطب- 3,1 الحلقى بين الأزيد والأ جل توضيح و شرح الاختيارية الموضوعية التجريبية.

وقد أجريت الدراسة النظرية الطرق التالية: نظرية الحالة الانتقالية - نظرية الجزئية الحدودية - المؤشرات الفعالية المستمدة من نظرية DFT. إجراء العمليات الحسابية Gaussian 03W (09W) التي تم الحصول عليها في هذا العمل مطابقة التجريبية. DFT/B3LYP/6-31G*

الكلمات المفتاحية: - 3,1 تفاعل ديلز ، آلية ، الاختيارية الموضوعية ، الاختيارية الفراغية, تأثير , تأثير المذيبات نظرية DFT نظرية الحالة الانتقالية.

Résumé

Dans ce travail, nous avons présenté une étude théorique sur les réactions Diels-Alder, Diels-Alder intramoléculaire et 1,3-Dipolaire suivantes :

- i) Réaction hétéro Diels-Alder entre N-Phényle- 2-cyano-1- azadiène et des alcènes afin de comprendre le mécanisme et la régiosélectivité.
- ii) Réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane afin de mettre en évidence l'effet de solvant et le rôle du catalyseur (acide de Lewis) sur le mécanisme réactionnel et sur la stéréosélectivité.
- iii) Réaction cycloaddition Diels-Alder intramoléculaire IMDA du E, E- acrylate de diènyle pour comprendre la réactivité et le mécanisme réactionnel.
- iv) Réaction cycloaddition 1, 3-Dipolaire de phényle d'azide avec des différents d'oléfines afin de rationaliser la régiosélectivité expérimentale.

L'étude théorique a été menée à l'aide des approches quantiques suivantes : Théorie de l'état de transition (TST) - Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) - Indices dérivant de la DFT conceptuelle. Les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 03W et 09W en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G*.). Les résultats obtenus dans ce travail sont en accord avec les constatations expérimentales.

Mots-Clés : Cycloadditions, 1,3- Dipolaires, Réaction Diels-Alder, Mécanisme réactionnel , Régiosélectivité, Stéréosélectivité, Effet de solvant, Effet de catalyseur , DFT conceptuelle , Théorie de l'état de transition .

Summary

In this work, we have presented a theoretical study of Diels-Alder reactions, intramolecular Diels-Alder and 1, 3-Dipolar following:

i) Hetero Diels-Alder reaction between N-Phenyl-2-cyano-1-azadiene and alkenes to understand the mechanism and regioselectivity.

ii) Diels-Alder reaction between methyl acrylate and methyl methacrylate with furan to highlight the effect of the solvent and role of catalyst Lewis acid on the reaction mechanism and the stereoselectivity.

iii) Intramolecular Diels-Alder Reaction cycloaddition IMDA of E, E-acrylate dienyl to understand the reactivity and reactionnel mechanism.

iv) Cycloaddition 1, 3-Dipolar reaction of phenyl azide with different olefins to rationalize the experimental regioselectivity.

The theoretical study was performed by means of following quantum approaches: Theory of the transition state (TST) - Theory of frontier molecular orbital (FMO) - Indices derived from conceptual DFT. The calculations were performed with the Gaussian 03W (09W) program and using the method DFT/B3LYP/6-31G. *. The results obtained in this work are in agreement with experimental data.

Keywords: 1,3-Dipolar reaction, Diels-Alder reaction, Regioselectivity, Stereoselectivity, Effect of solvent, Effect of catalyst, Conceptual DFT, Theory of transition state.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
A-1.1	La réaction de Diels-Alder	8
A.1.2	Interactions des FMOs dans la réaction Diels-Alder	8
A.1.3	Exemple d'une réaction Diels-Alder régiosélectivité	9
A.1.4	La stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder.	10
A.1.5	Les réactions DA entre cyclopentadiène et une série d'oléfines en présence de AL	11
A1.6	La réaction de cycloaddition DA entre le méthylèneketène et cyclopentadiène	12
A.1.7	La réaction Diels-Alder entre méthylvinylketone et cyclopentadiène dans les solvants.	13
A.1.8	Structure de résonance des dipôles 1,3.	15
A.1.9	Exemples de dipôles -1,3 type anion allyle.	15
A.1.10	Exemples de dipôles -1,3 type anion propargyle-allényle.	16
A.1.11	Le mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	16
A.1.12	Cycloaddition dipolaire-1,3 avec des alcènes monosubstitués.	17
A.1.13	Structure de résonance des azides.	18
A.1.14	Cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azide et des alcynes avec ou sans catalyseur (Cu(I)).	19
A.1.15	Cycloadditions 1,3-dipolaire du diazoalcane (R_2CNN) avec certains dipolarophiles.	19
A.3.1	Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.	42
A-3.2	Les différentes interactions entre les OMs	42
A-3.3	Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition	45
B-1.1	Les deux classes d'azadiènes	56
B-1.2	Les 1-azadiènes les plus documentés.	56
B-1.3	Les résultats Expérimentales de la réaction cycloaddition Diels-Alder entre un N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et une série d'oléfines.	57
B-1.4	Les énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions favorables entre les OMs pour les deux réactions.	59

B-1.5	Les états de transition TS _{an} et TS _{bn} correspondants aux 2 modes de cyclisation entre un N-Phényle-2-cyano-1- azadiène et des alcènes au niveau B3lyp/6-32g* en phase gazeuse.	62
B-1.6	Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices ρ_k^+ (Electrophile) / N_k (Nucléophile) pour les réactions 1 et 2.	66
B-1.7	Illustration de la règle de Houk.	67
B-1.8	Les interactions plus favorisées selon la Règle de Houk.	68
B-2.1	la réaction de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle 1 et méhtacrylate de méthyle 2 avec le furane.	71
B-2.2	Niveaux d'énergie du Diène et du Diénophile	73
B-2.3	Les deux structures de l'états de transition de la réaction1 entrel'acrylate de méthyle et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.	76
B-2.4	Les deux structures de l'états de transition de la réaction 2 entre méthacrylate de méthyle 2 et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.	77
B-2.5	La réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle 1 et méhtacrylate de méthyle 2 avec le furane en présence l'acide de Lewis (AlCl ₃).	81
B-2.6	L'effet de l'acide de Lewis sur les coefficients orbitales.	82
B-2.7	Les deux structures de l'états de transition de la réaction 1 entre l'acrylate de méthyle et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse	85
B-2.8	Les deux structures de l'états de transition de la réaction 2 entre méthacrylate de méthyle et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.	86
B-3.1	La synthèse du dérivé chiral isoquinoline par la réaction (IMDA)	92
B-3.2	Quelque exemples des réactions de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA)	93
B-3.3	Mode de cyclisation d'une réaction IMDA	94
B-3.4	Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union	94
B-3.5	Les deux processus DEN et DEI dans la réaction IMDA	96
B-3.6	Fragmentation de la molécule M pour un processus IMDA	97
B-3.7	La réaction de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA) du E, E-dienyle acrylate avec ou sans catalyseur(EtAlCl ₂)	99
B-3.8	Les paramètres géométriques du réactif (a)	100
B-3.9	Les structure des TS dans la réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis Les structure des TSs dans la réaction IMDA en présence de l'acide de	107
B-3.10	Lewis	112
B-4.1	Les réactions cycloaddition 1, 3-Dipolaire de phényle d'azide avec des	

	différents d'oléfines	118
B-4.2	Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices. f_k^+ (Electrophile) / f_k^- (Nucléophile) pour les réaction 1 et 2.	123
B-4.3	Les deux modes possibles de cyclisation.	
B-4.4	Les structures ortho et meta de l'état de transitions de la réaction 1.	125
B-4.5	Calcul IRC pour le processus ortho (TS1).	126
B-4.6	Les structures ortho et meta de l'état de transitions des réactions 2, 3, 4 et 5.	129 134

Liste des tableaux

Figure	Titre	Page
B.1.1	L'énergie des orbitales frontalières (eV) pour les différents composés au niveau théorique B3LYP/6-31 G *	58
B.1.2	Propriétés globales du diène et des diénophiles	58
B.1.3	Les énergies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G* pour les points stationnaires des réactions hétéro Diels-Alders entre un N-Phényle, 2-cyano-1-azadiène et des alcènes	61
B.1.4	Propriétés locales du diène et diénophiles, k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée	65
B.2.1	Propriétés globales du diène et diénophiles	72
B.2.2	Les énergies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G* pour les points stationnaires (réactants, états de transition et produits) des réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méhtacrylate de méthyle avec furane	75
B.2.3	Propriétés globales du diénophiles en présence l'acide de Lewis	81
B.2.4	Les barrières d'énergies d'activation calculées (kcal/mol) des réactions DA Catalysées dans le vide	83
B.3.1	Energies HOMO et LUMO (a.u.), potentiel chimique électronique μ et la dureté globale, indice d'électrophilie σ et indice de nucléophilie N	101
B.3.2	Indice d'électrophilie σ_F et indice de nucléophilie N_F des fragments	101
B.3.3	Transfert de charge CT dans les structures de TS	102
B.3.4	Indices duels σ_1 et σ_2	103
B.3.5	Indices d'électrophilie σ_A , σ_B et l'invariance d'électrophilie des fragments A et B	104
B-3.6	Indices de transférabilité T et T_N	104
B.3.7	les énergies des états de transition (E), des produits et de réactif 1 et les énergies relatives (E^\ddagger , E) de la réaction IMDA sans catalyseur	105
B.3.8	Energies HOMO et LUMO (a.u.), potentiel chimique électronique μ , la dureté globale, indice d'électrophilie σ et indice de nucléophilie N du réactif 2	108

	Indice d'électrophilie (nucliophilie) $\rho_F(N_F)$ et l'indice duel des fragments	
B.3.9	Electrophile régionale et l'ndice de transférabilité T^+ et T_N	108
B.3.10	Transfert de charge CT dans les structures de TS	109
B.3.11	Energies des états de transition (E), des produits et de réactif1 et les énergies	110
B.3.12	relatives (E^\ddagger , E) de la réaction IMDA avec le catalyseur (AlCl ₂ Et)	111
B.4.1	L'énergie des orbitales frontalières (eV) pour les différents composés au niveau	119
	théorique B3LYP/6-31 G *	
B.4.2	Propriétés globales du dipôle et dipolarophiles	120
B.4.3	Propriétés locales du dipôle et dipolarophiles, k définit le site dans la molécule	122
	où la propriété est évaluée.	
B.4.4	Les valeurs calculées de s_{ortho} et s_{meta} par la population NPA	124
B.4.5	Les paramètres de la géométrie optimisée pour les deux états de transition TS	127
	et TS2 dans le mécanisme concerté pour la réaction1	
B.4.6	Comparaison entre les deux états de transition TS1 (ortho) et TS2 (meta)	128
B.4.7	Barrières d'énergies d'activation calculées (kcal/mol) des réactions DC13 dans	130
	le vide.	
B.4.8	Les valeurs de l'ordre de liaison des TS _{ortho} et TS _{meta} pour toutes les réactions.	131

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
B-1.2	Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de HDA entre 1 et 2 (réaction1)	63
B-1.2	Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de HDA entre 1 et 3 (réaction2)	63
B-2.1	Diagramme énergétique de la réaction cycloaddition DA l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse	80
B-2.4	Le profil énergétique en Kcal/mol de la réaction DA non catalysée et catalysée (acide de Lewis) de methyl acrylate avec furane	84
B-3.1	Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de IMDA (en absence de AL).	106
B-3.2	Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de IMDA (en présence de AL)	113
B-4.1	Profile énergétique, en Kcal/mol de la réaction1 de CD13 entre le phényle d'azide et l'acrylate de méthyle	131

Table des matières

Abréviations	III
Liste des figures	VII
Liste des tableaux	IX
Liste des Schémas	XI
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
Références	4
Première A : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	5
CHAPITRE A-1: LES RÉACTIONS DE CYCLOADDITIONS	6
A.1.1. Préambule	7
A.1.2. Les réactions de cycloadditions de Diels-Alder et 1,3-Dipolaires	7
A.1.2.1. La réaction de cycloaddition de Diels-Alder	7
A.1.2.1.1. La régiosélectivité	9
A.1.2.1.2. La stéréosélectivité	9
A.1.2.1.3. Les travaux théoriques récents sur les réactions DA	10
A.2.2. La réaction de cycloaddition 1,3-Dipolaire	14
A.2.2.1. type des dipôles 1,3	14
A.2.2.2. Mécanisme	16
A.2.2.3. La régiosélectivité	17
A.2.2.5. Les travaux sur les azides	18
Références	21
CHAPITRE A-2: MÉTHODES DE CHIMIE QUANTIQUE	24
A-2.1. Introduction	25
A-2.2. Approximations Fondamentales	25
A-2.3. L'approximation Born-Oppenheimer	26
A-2.4. L'approximation d'Orbitales Moléculaires	27
A-2.5. Méthode Hartree-Fock	28
A-2.5. 1. Equation de Hartree-Fock	28
A-2.5. 2. Méthode des pseudos potentiels de cœur	29
A-2.5. 3. L'approximation CLOA	29
A-2.6. La procédure SCF	30

A-2.7. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	31
A-2.7.1. Les fondements	31
A-2.7.2. Les fonctionnelles utilisées	33
A-2.8. Energie de corrélation	34
A-2.9. Choix de la base d'orbitales atomiques	35
A-2.10. Méthode de solvation	36
Références	38
CHAPITRE A-2: APROCHES THÉORIQUES DE LA RÉACTIVITÉ CHIMIQUE	40
A-3.1. Introduction	41
A-3.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO	41
A-3.3. Théorie de l'état de transition	43
A-3.4. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique.	44
A-3.4.1. Exploration de la surface de potentiel	44
A-3. 5. Concepts chimiques globaux derivant de la DFT	45
A-3. 6. Indices locaux de réactivité derivant de la DFT conceptuelle	49
A-3. 7. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices σ_k et N_k	51
Références	52
 Première B : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS	54
CHAPITRE B-1: Etude théorique de la régéosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder entre N-Phényle, 2-cyano-1- azadiène et des alcènes.	55
B-1. 1. Introduction	56
B-1. 2. Résultats et discussions	57
B-1. 2.1. Prédiction du caractère NED/IED	57
B-1. 2.2. L'analyse par des propriétés globales	59
B-1. 2.3. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale	60
B-1. 2.3.1. Calcul des barrières d'activation	60
B-1. 2.3.2. L'analyse basée sur les propriétés locales	65
B-1. 2.3.3. Utilisation de la règle de Houk	67
Références	69
CHAPITRE B-2: Etude théorique du mécanisme, de la stéréosélectivité et de l'effet de l'acide de Lewis sur la cycloaddition de Diels-Alder entre le furane et des alcènes activés.	70
B-2.1. Introduction	71
B-2.2. Prédiction du caractère (NED ou IED)	72

B-2.3. La réaction DA non catalysée entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane.....	75
B-2.4. Calcul des énergies d'activation	79
B-2.5. La réaction DA catalysée entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane... ..	81
B-2.5. 1. L'effet de l'acide de Lewis sur le caractère (NED ou IED)	81
B-2.5. 2. Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activation.....	83
B-2.4. L'effet de solvant sur Les réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane	87
Conclusion	88
Références	89

CHAPITRE B-3 Etude théorique du mécanisme et de la stéréosélectivité

de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire	91
B-3. 1. Introduction	92
B-3.2. Mode de cyclisation d'une réaction IMDA.....	94
B-3.3. Modèle appliqué aux réactions de Diels Alder intramoléculaire (IMD)	94
a) Indices d'électrophilie (F) et de nucléophilie (N_F) des fragments	95
b) Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices duels	95
c) Prédiction de la polarité en utilisant les indices d'électrophilie régionale des fragment ()	97
d) Indices de transférabilité T et T_N	98
B-3. 4. Résultats et discussions	99
B-3.4.1. Réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis	100
B-3. 1.2. Prédiction de la réactivité relative des fragments	101
B-3.4. 3. Prédiction de la polarité de la réaction IMDA(en absence de l'acide de Lewis (AL))	102
a) Calcul du transfert de charge CT	102
b) Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices duels	103
c) Prédiction de la polarité en utilisant l'indice d'électrophile régionale des fragments	103
d) Indices de ransferabilité T et T_N	104

B-3.4.5. Calcul des barrières d'activation de la réaction IMDA	105
B-3.4.6. Réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis.	108
B-3.4.6.1. Prédiction de la réactivité, la polarité et de la direction du flux électronique relative de la réaction IMDA(en présence de l'acide de Lewis (AL)) :	108
B-3.4.6.2. Calcul des barrières d'activation de la réaction IMDA	110
Conclusion	114
Références	116
CHAPITRE B-4: Etude la réaction 1,3 Dipolaire entre le phényle d'azide et une série d'oléfines.	117
B-4. 1. Introduction	118
B-4. 2. Résultats et discussions	119
B-4. 2.1. Prédiction du caractère NED/IED	119
B-4. 2.2 .Prédiction de régiosélectivité	121
B-4. 2.2.1. L'analyse basée sur les propriétés globale	121
B-4. 2.2.2 l'analyse basée sur les propriétés locales	121
B-4.2.2.3. Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activation.....	126
Conclusion	135
Références	136
CONCLUSION GENERALE	137
ANNEXE	140

Introduction générale

La chimie assistée par ordinateur (« Computational Chemistry » en anglais) est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur; ses applications peuvent être de différentes natures, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques ou encore la chimie théorique [1].

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut nous -par exemple- permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale.

Le nombre d'études théoriques a fortement augmenté avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années : des procédures de calculs numériques ainsi que des ordinateurs toujours plus puissants ont été mis au point, rendant ainsi possible l'étude de systèmes de plus en plus compliqués, et permettant l'utilisation de techniques de calculs et des niveaux théoriques de plus en plus poussés [2].

L'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature quantique de la liaison chimique. Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, pour Density Functionnal Theory) qui est un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Tout d'abord, ces études montrent la nécessité d'une démarche conjointe théorie/expérience. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa.

Les théories quantiques de la réactivité chimique permettent, actuellement, de justifier et prédire d'une façon rationnelle les régiosélectivités et stéréosélectivité expérimentales. En effet, plusieurs travaux relatifs à la prédiction théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité dans les réactions de cycloaddition Diels-Alder et dipolaires 1,3 ont fait l'objet d'études théorique et expérimentales [3].

Dans ce travail, on se propose d'élucider théoriquement les régiosélectivités et les stéréosélectivités observées expérimentalement dans des réactions de cycloaddition Diels-Alder et dipolaires 1,3 en utilisant plusieurs approches théoriques. En montrant l'effet du substituant, l'effet du catalyseur et l'effet de solvant sur ces réactions.

Le manuscrit de cette thèse est divisé en deux parties :

La première partie intitulée étude bibliographique comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre représente un rappel général sur les réactions de cycloaddition Diels-Alder (DA) et dipolaires 1,3 et les différents travaux théoriques importants effectués sur les deux réactions.
- Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de calcul de la chimie quantique à savoir : méthodes *ab-initio* (HF, MP d'ordre n, IC. . . etc) et méthodes DFT, ainsi que la description des bases d'orbitales atomiques.
- Dans le troisième chapitre on décrit les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité, à savoir : la théorie des orbitales frontière OMF [4], la théorie de l'état de transition TST [5] et la théorie de la DFT conceptuelle [6].

La deuxième partie comporte quatre chapitres (quatre applications) :

- Dans le premier chapitre on présente les résultats de notre étude, concernant la prédiction théorique de la régiosélectivité des réactions hétéro Diels-Alder entre N-Phényle, 2-cyano-1-azadiène et des alcènes.
- Dans le deuxième chapitre on présente les résultats de la prédiction théorique de la stéréosélectivité et l'effet de l'acide de Lewis et de solvant sur la réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.
- Dans le troisième chapitre, on élucide théoriquement la réactivité chimique et la stéréosélectivité observée expérimentalement sur la réaction Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) du E, E- acrylate de diène.
- Dans le quatrième chapitre, nous avons présenté les principaux résultats de la régiosélectivité des réactions 1,3- Dipolaires entre le phényle d'azide et une série d'oléfines.
- Enfin, ce manuscrit se termine par une conclusion générale et des perspectives.

Références

- [1]. J.P.Doucet, J. Weber, « Computer-aided molecular design: Theory and applications», Academic Press, London. **1996**, 266.
- [2]. J.L. Rivail, « Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes», Deuxième édition, Savoirs Actuels, Inter-Editions / CNRS Editions, **1994**.
- [3]. W. Lwowski, A. Padwa, Ed, « In 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry», vol. 1, Chapter 5, Wiley-Interscience, New York, **1984**.
- [4]. I. Fleming, « Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions», J. Wiley & Sons, New York, 1976.
- [5]. a) H. Eyring, M. Polanyi, Z. Phys, Chem, 1931, 12, 279. b) H. Eyring, J. Chem.Phys.**1935**, 3, 107.
- [6]. R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc. **1983**, 85, 3533.

Partie A

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE A-1

CHAPITRE A-1

Les réactions de cycloadditions

A.1. 1. Préambule

L'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1,2]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

Les réactions de cycloaddition constituent l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles à partir de petits fragments. Parmi ces réactions, on peut distinguer, entre autres [3-4]:

- Les réactions de cycloaddition [2+1]
- Les réactions de cycloaddition [2+2]
- Les réactions de cycloaddition [4+1]
- Les réactions de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2]
- Les réactions 1,3-Dipolaires ou cycloaddition [3+2]

Notre travail est basé sur les réactions de cycloadditions Diels-Alder et 1,3-Dipolaires, donc il faut faire un bref rappel sur les deux réactions avec les différents travaux théoriques importants effectués récents.

A.1.2. Les réactions de cycloadditions Diels-Alder et 1,3-Dipolaires

A.1.2.1. La réaction de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder [5] consiste en une cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile. L'efficacité d'une telle réaction dépend surtout de la nature des substituants présents sur le diène et sur le diénophile ; ainsi Alder a énoncé sa règle, selon laquelle la réaction est facilitée par l'emploi de diènes riches en électrons et de diénophiles appauvris en électrons.

L'utilisation du 2,3-diméthylbuta-1,3-diène et du propenal, respectivement comme diène riche en électrons et diénophile pauvre en électrons, permet d'obtenir l'adduit de Diels-Alder **2** avec un bon rendement de 90 %, par rapport au faible rendement (< 20 %) obtenu dans le cas du buta-1,3-diène et de l'éthène (voir la figure A-1.1).

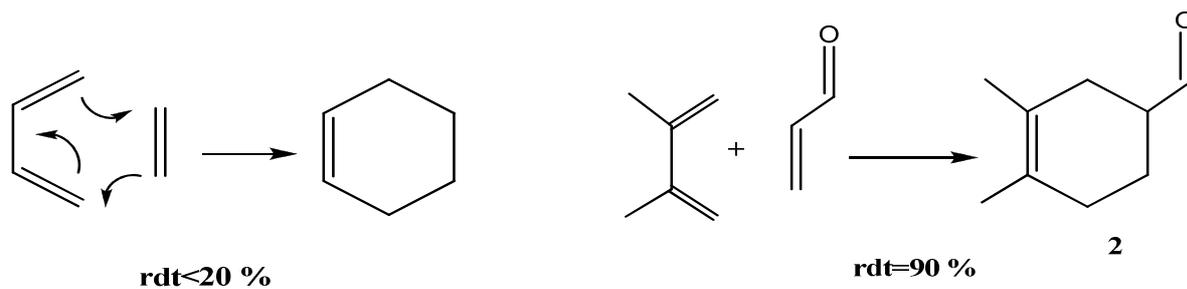


Fig .A-1.1 : La réaction de Diels-Alder.

Cette règle d'Alder peut s'expliquer en terme d'orbitales moléculaires (voir la figure A-1.2). Selon le théorème de Fukui [6] et l'approximation des orbitales frontières, les interactions à prendre en compte pour expliquer la réactivité des composés sont les interactions stabilisantes entre les orbitales frontières des deux composés, c'est-à-dire l'interaction entre l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile, ici le diène, et l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de l'électrophile, ici le diénophile, et inversement l'interaction entre la LUMO du diène et la HOMO du diénophile.

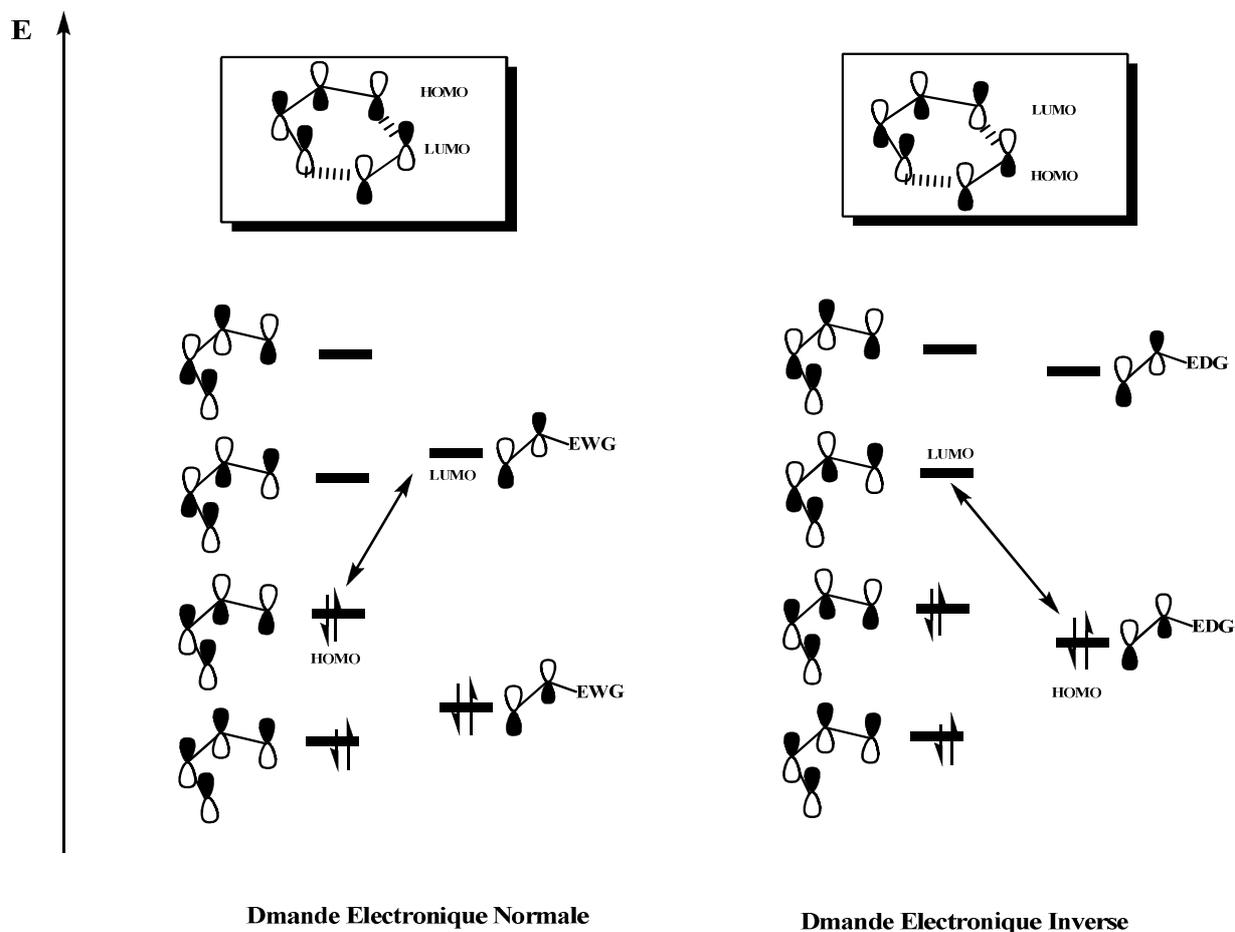


Fig .A-1.2 : Interactions des FMOs dans la réaction Diels-Alder

A.1.2.1.1. La régiosélectivité

La régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder dépend essentiellement du type de demande électronique et de la taille relative des coefficients des orbitales moléculaires des réactifs. En effet, un meilleur recouvrement HOMO-LUMO aura pour effet de diminuer l'énergie d'activation de la réaction de Diels-Alder et, par conséquent, d'augmenter sa vitesse relative. Par exemple, dans la réaction du 1-méthoxy-1,3-butadiène avec l'acrylonitrile, une réaction en demande électronique normale, la formation majoritaire d'un des deux régioisomères potentiellement formés est observée (voir la figure A-1.3).

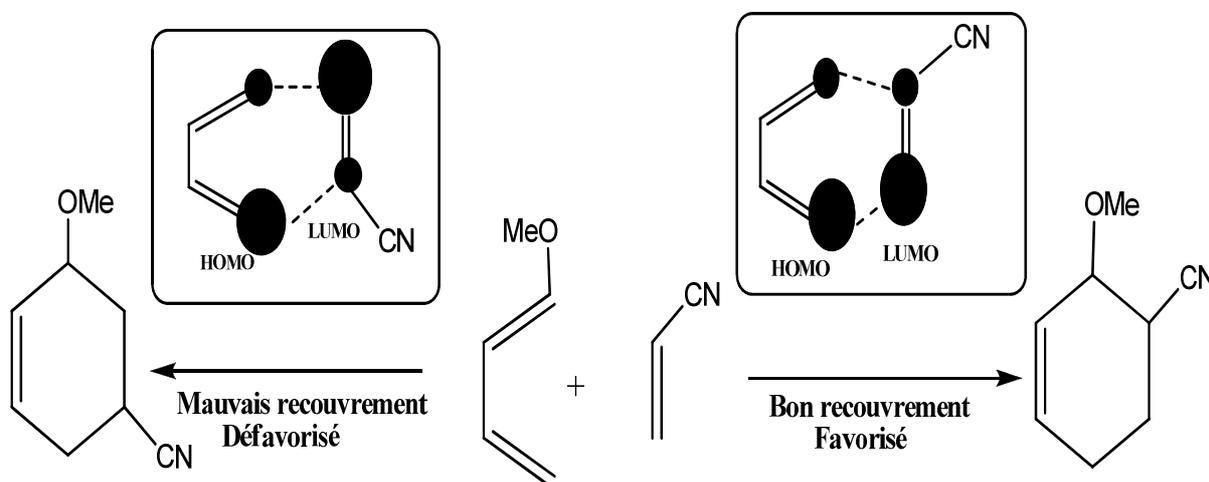


Fig .A-1.3 : Exemple d'une réaction Diels-Alder régiosélectivité

A.1.2.1.2. La stéréosélectivité

Une des caractéristiques principales de la réaction de Diels-Alder: la règle *endo*. En effet, si deux approches sont possibles, c'est en général l'approche *endo* qui est favorisée, du fait des interactions dites secondaires entre les lobes des orbitales des substituants du diénophiles et ceux du système conjugué du diène, uniquement possibles pour ce type d'approche (Figure. A-1.4). Ces interactions secondaires permettent en général de bien illustrer la sélectivité. Si cette règle semble strictement applicable à des systèmes cycliques, on constate également la formation d'un produit majoritaire pour des systèmes acycliques, notamment si l'on utilise la catalyse avec des acides de Lewis [7-8]. La synthèse d'adduits *exo* de Diels-Alder n'est possible que par l'utilisation de substrats [9] ou de catalyseurs spécifiques. [10-11]

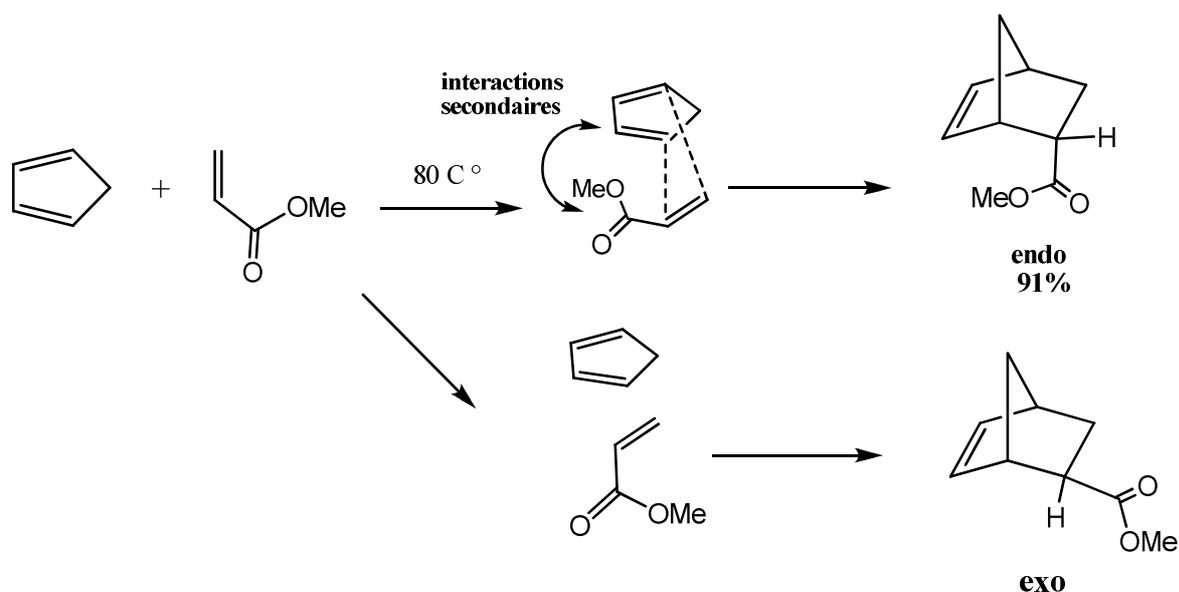


Fig .A-1.4 : La stéréosélectivité de la réaction de Diels-Alder.

A.1.2.1.3. Les travaux théoriques récents sur les réactions DA.

L'importance remarquable de la réaction DA dans la synthèse des produits naturels et des molécules actives physiologiquement a menée à une poussée dans la recherche et au développement de méthodes nouvelles pour améliorer les rendements et les sélectivités des réactions de cycloaddition [4+2]. [12] En particulier, la découverte en 1960 par Yates et Eaton, [13] que l'acide de Lewis (AL) AlCl_3 qui accélère fortement la réaction DA et catalyse les diénophiles moins réactifs [14]. Les réactions DA catalysées peuvent être considérées comme le domaine le plus ciblé dans la synthèse organique dans l'étude de la régio, diastéréo et énantiosélectivité par plusieurs acides de Lewis. [15] L'effet de (AL) pour catalyser les réactions DA a été l'objet de plusieurs d'études expérimentales et théoriques [16-17] qui emploient des méthodes semiempiriques, ab initio et la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT). Ils prédisent que le catalyseur produit des états de transition (TS) avec un caractère zwitterionique considérable et une grande asynchronicité dans la réaction catalysée par rapport à une réaction non catalysée. Les études récentes ont montrées que les réactions de cycloaddition en présence de AL peuvent se produire à travers un mécanisme en deux étapes (stepwise). [18]

La catalyse AL basée sur le catécholborane a été utilisée dans des types différents des réactions DA. [19-20b, c]. En particulier, Howarth et al [21] ont consacré une étude expérimentale étendue sur les réactions DA entre cyclopentadiène (Cp) avec les crotonaldéhyde (1), méthacroleine (2), méthylvinyle de cétone (3), et méthacrylate de méthyle (4), cela inclut la présence d'une grande gamme de catalyseurs AL basée sur des hétérocycles qui contiennent les atomes de bore et de soufre, et trialkylthioboranes (Voir la figure A.1.5). Étonnamment, la réaction DA entre le méthacroleine et le méthacrylate de méthyle mène à la formation du cycloadduit *exo*. [20a]

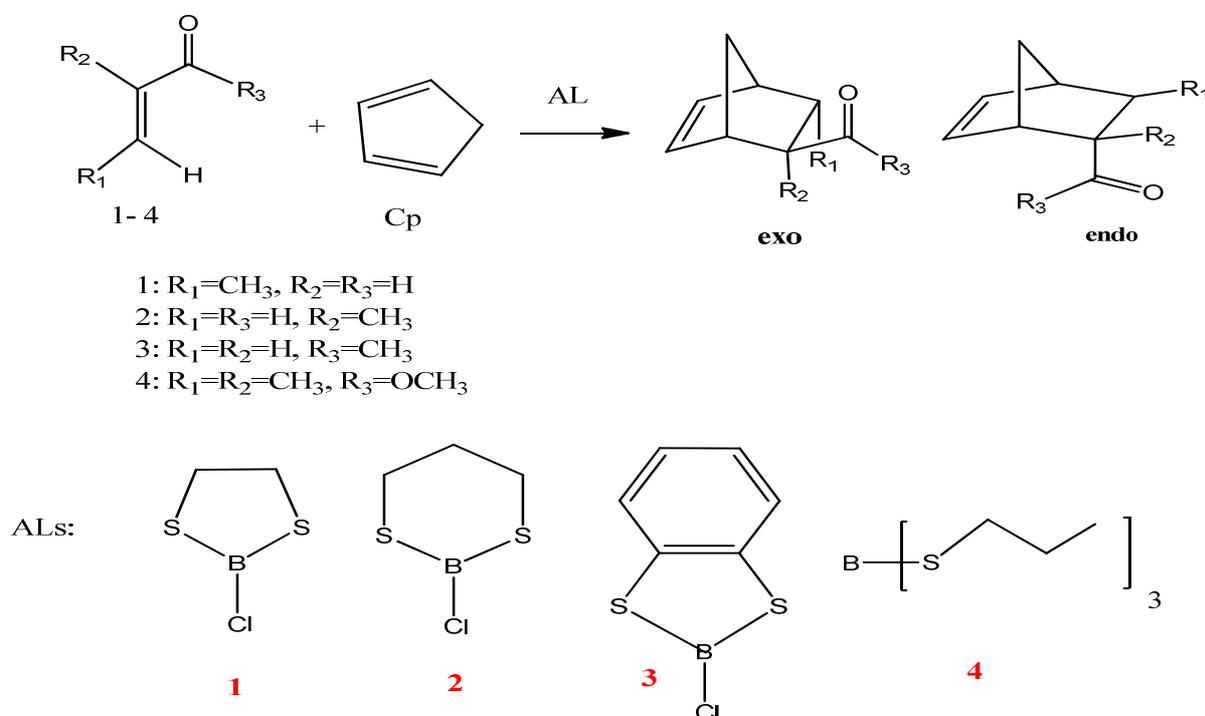


Figure A.1.5 : les réactions DA entre cyclopentadiène et une série d'oléfines en présence de AL.

Ces types de réactions sont intéressants ; elle en offre la possibilité d'apporter une analyse théorique complémentaire et une meilleure compréhension du rôle des AL comme catalyseurs, ainsi que le défi de l'étude computationnelle dû à la présence des chemins compétitifs, endo et exo. Alves et ses collaborateurs ont étudié théoriquement les résultats expérimentaux de Howarth et al [20] en utilisant les catécholboranes comme des catalyseurs (Voir la figure A.1.5) sur des types différents des réactions DA. Ces études ont concernés les

effets des catalyseurs AL basés sur le soufre qui contient hétérocycles du bore sur les réactions Diels-Alder du méthacroléine avec cyclopentadiène en utilisant des méthodes DFT. Ils trouvent que ces réactions ont lieu selon un processus concerté et très asynchrone. Pendant que la réaction avec le crotonaldéhyde mène à l'adduit attendu *endo*, la réaction avec méthacroléine mène à l'*exo* en accord avec les résultats expérimentaux. Ils trouvent aussi que l'effet catalytique peut être expliqué d'une manière satisfaisante par l'analyse de l'indice de l'électrophilicité (ω) des réactifs, aussi bien que l'analyse de la structure moléculaire des structures de transition correspondantes.

Les hétérocumulènes sont des intermédiaires synthétiques très flexibles pour former aisément des cycloadditions [2+2] ou [2+4] (voir la figure A-1.6). Yinghong Sheng [21] et ses collaborateurs ont étudié théoriquement les trois réactions possibles et ont été intrigués par les résultats de la réaction de cycloaddition entre le méthylènecétène et cyclopentadiène après les calculs DFT et ab initio. Ils trouvent que ces réactions de cycloaddition sont exothermiques à travers un processus concerté mais sans synchronocité et les énergies d'activation calculées indiquent que le cycloadduit norbornène qui un produit d'une addition 1,2 du méthylènecétène avec le cyclopentadiène (réaction (1)) est le cycloadduit fondamental. Ils utilisent plusieurs méthodologies computationnelles, MP2, MP4, et CCSD(T) en conjonction avec une collection large de bases, 6-31G(d), 6-311+G (d, p), aug-cc-pVDZ, et aug-cc-pVTZ en les analysant et les interprétant de façons détaillées afin d'obtenir les barrières d'activations exactes et les diverses énergies de la réaction correspondante.

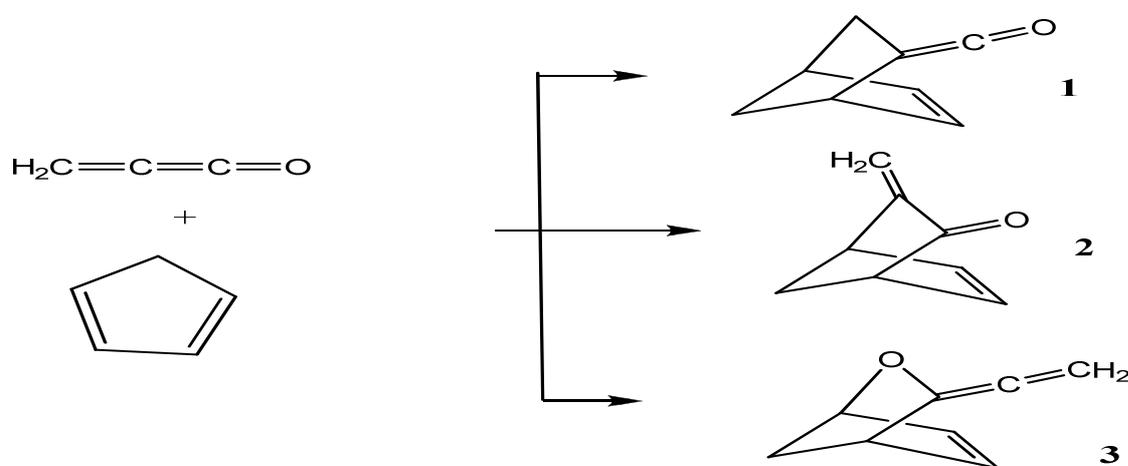


Figure A.1.6 : La réaction de cycloaddition DA entre le méthylènecétène et cyclopentadiène.

Toru Yamaguchi [22] et ses collaborateurs appliquent un algorithme mettant en parallèle l'échantillonnage de Métropolis et les simulations de Monte Carlo en utilisant les calculs mécaniques quantiques (simulations QM/MC) pour étudier l'effet des solvants. Cet algorithme a réduit le temps du calcul presque à moitié. La simulation QM/MC a été appliquée aux réactions Diels-Alder entre le méthylvinylcétone et le cyclopentadiène (voir la Figure.A-1.7). Le calcul QM/MC (B3LYP/6-311++G**//MP2/6-31G*, PM3) a donné des énergies de l'activation de 12.7, 13.8 et 15.2 kcal/mol dans les solvants aqueux, méthanol et propane, respectivement. Ces résultats sont bien logiques avec ceux observés expérimentalement.

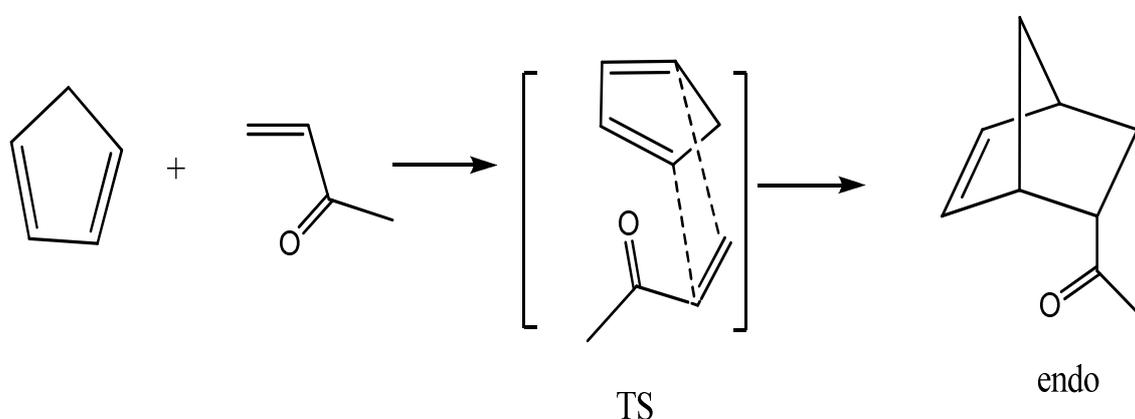


Figure A.1.7. La réaction Diels-Alder entre méthylvinylcétone et cyclopentadiène dans les solvants.

A.1.2.2. La réaction de cycloaddition 1,3-Dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons [23,24]. Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre [25], les β -lactames [26], les aminoacides [27], les alcaloïdes [28] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique, agents anti-implantation et les herbicides) [29].

Les dipôles possèdent quatre électrons π répartis sur 3 atomes voisins. Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 (figure A.1.8). C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 [30-31]. La figure A.1.8 présente la structure d'un dipôle 1,3 définie comme a-b-c qui subit une réaction de cycloaddition avec une dipolarophile [30-32-33].

A.1.2.2.1. type des dipôles 1,3

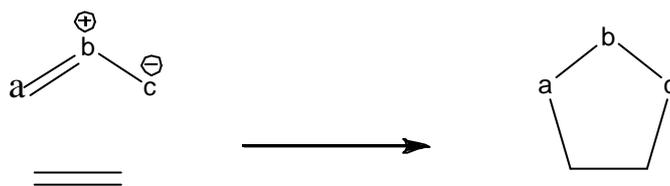
Les dipôles 1,3 [34] peuvent être divisés en deux types :

- **Type d'anion allyle**

Ce type d'anion est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales Pz parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle, ainsi le dipôle -1,3 est incliné. Il a deux structures de résonance dans lesquelles les trois centres ont un octet d'électron, et deux structures dans lesquelles a ou c ont un sextet d'électron. L'atome central b peut être l'azote, l'oxygène ou le soufre (Figures A.1.8).

- **Type d'anion propargyle-allényle**

Ce type d'anion possède une orbitale π supplémentaire située dans le plan orthogonal à l'orbitale moléculaire (OM), donc cette dernière orbitale n'est pas impliquée directement dans la structure de résonance et ainsi dans les réactions du dipôle. Ce type d'anion est linéaire dont l'atome central b est limité à l'azote.



-Type d'anion allyle



-Type d'anion propargyle-allényle



Figure A.1.8: Structure de résonance des dipôles 1,3.

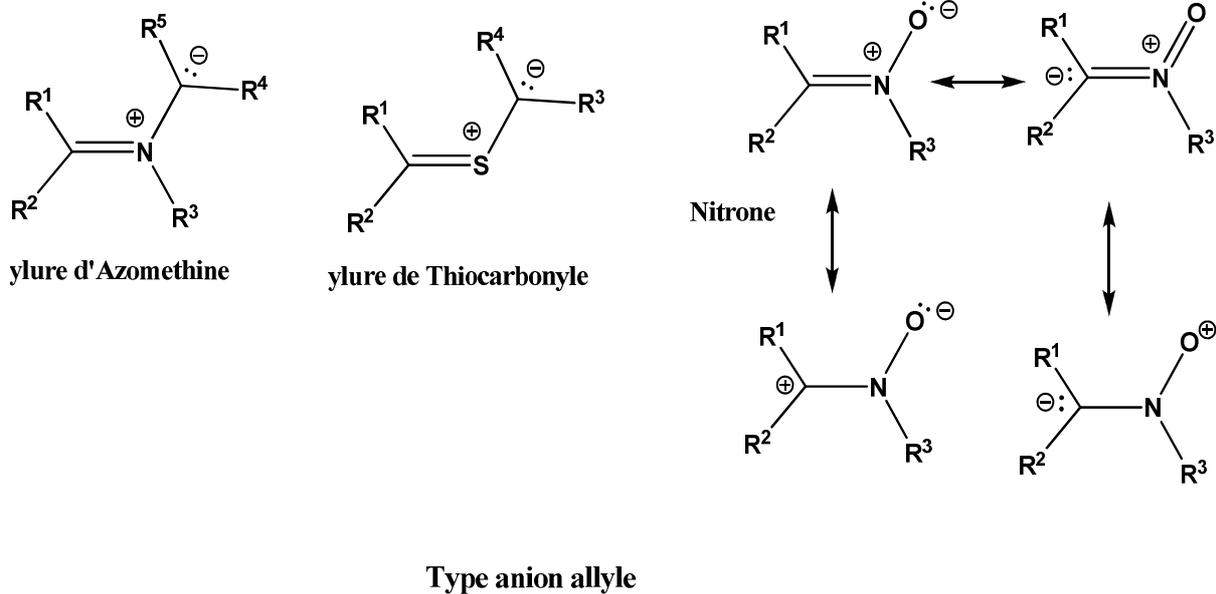
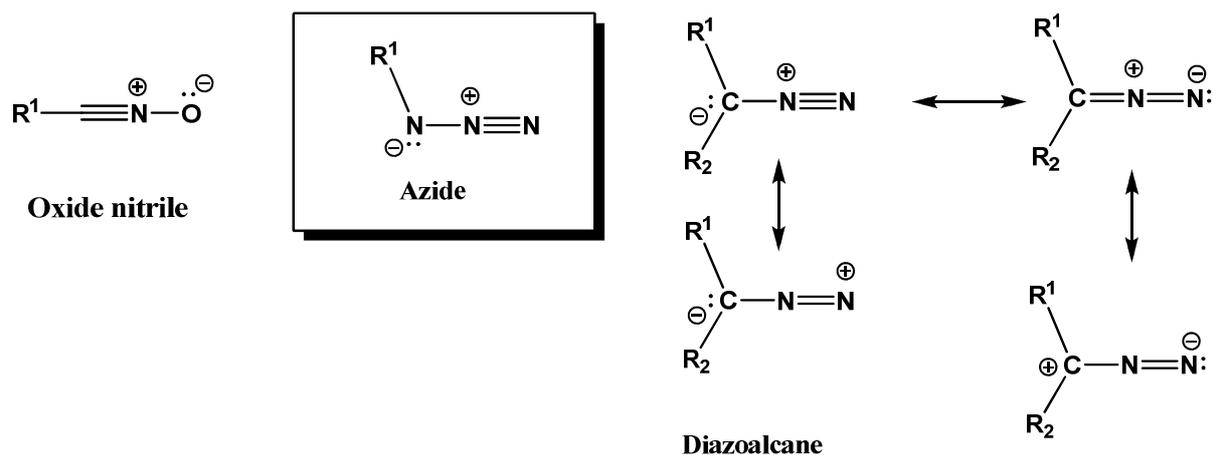


Figure A.1.9: Exemples de dipôles -1,3 type anion allyle.



Type anion propargyle-allényle

Figure A.1.10 : Exemples de dipôles -1,3 type anion propargyle-allényle.

A.1.2.2.2. Mécanisme

Le mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire a beaucoup suscité l'intérêt des chimistes expérimentateurs [35-36] et théoriciens [37-38]. Néanmoins, deux cas de figure peuvent se présenter en général :

- i. Soit un mécanisme concerté caractérisé par la formation simultanée de deux liaisons σ (réaction à 4 centres) avec un degré d'asynchronicité qui dépend des substituants portés par le dipôle et/ou le dipolarophile.
- ii. Soit un mécanisme en deux étapes (stepwise) passant par un intermédiaire biradicalaire ou zwitterionique.
- iii. Mécanisme radicalaire : sur la base de la stéréospécificité [39-40]. Firestone [41] considère que la réaction de CD-1,3 procédait via un intermédiaire di-radical.

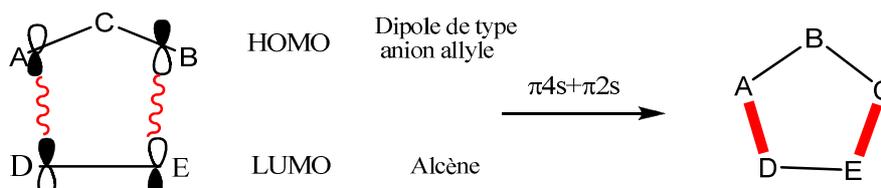


Figure A.1.11. Le mécanisme des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

A.1.2.2.3. La régiosélectivité

Quant le dipôle et le dipôlarophile sont asymétriques, il y a deux orientations possibles pour l'addition. Les facteurs des effets stériques et électroniques jouent un rôle déterminant dans la régiosélectivité d'addition. En générale l'interprétation satisfaisante de la régiosélectivité de la CD-1,3 est basée sur le concept des orbitales frontières [42]. Comme dans les réactions de DA, l'orientation la plus favorisée est celle qui donne l'interaction de plus basse énergie entre les orbitales moléculaires frontières du dipôle et du dipôlarophile (Voir figure A.1.12).

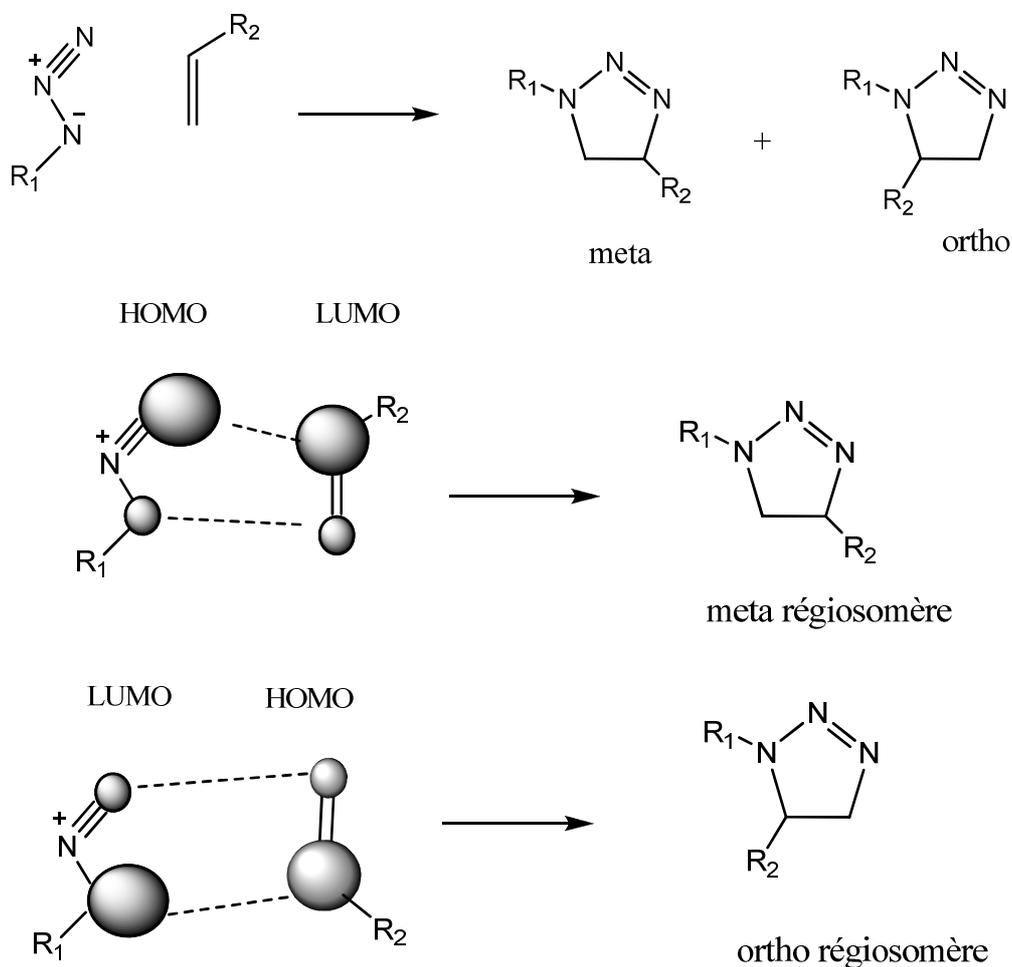


Figure A.1.12. Cyloaddition dipolaire-1,3 avec des alcènes monosubstitués.

A.1.2.2.4. Les travaux sur les azides

Les azides sont considérés comme des composés très importants dans l'industrie et dans l'application biologique [43]. Les dérivés d'azide ont été utilisés en vulcanisation du caoutchouc, pour produire des polymères, teintures, écume de plastiques, médicaments, pesticides et herbicides [42]. Beaucoup de composés d'azide possèdent des activités mutagènes [43-44].

La chimie des azides a donc attiré l'attention de beaucoup de chimistes, puisque, plusieurs des composés d'azides jouent un rôle important dans la chimie organique [45-46]. Une des applications synthétiques les plus utiles des azides est la préparation des 1,2,3-triazolines par la réactions cycloaddition 1,3-dipolaire des azides avec des alcènes substitués [47-48].



Figure.A.13 : Structure de résonance des azides.

Fahmi Himo et ses collaborateurs ont étudié des réactions 1,3-dipolaire entre les azides et les alcynes utilisant en la méthode DFT (B3LYP/6-311G(d,p)) en présence de solvants (H₂O, Acetonitrile) par le modèle de solvation COSMO, ils ont trouvé pour le mécanisme concerté et sans catalyseur (cuivre), deux régiosomères 1,4 et 1,5 du 1,2,3 – triazole , qui possèdent des barrières d'activation très proche : 25,7 et 26,0 kcal / mol, respectivement. L'expérience appuie cette prédiction : un mélange 1:1 dans le procédé thermique. Mais dans le catalyseur Cu(I), le mécanisme change et devient non concerté (stepwise) en donnant un seul régiosomère 1,4 du 1, 2,3 – triazole (voir Figure.A.14). [49]

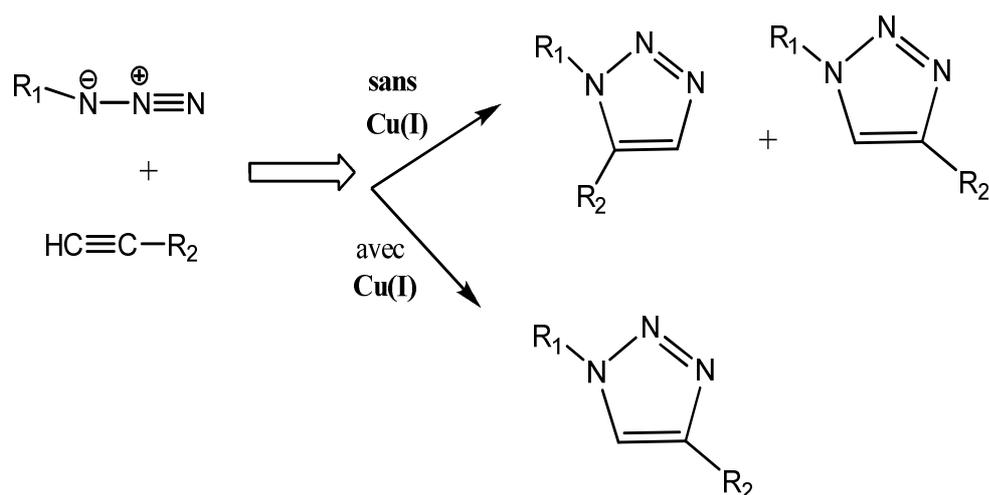


Figure A.1.14 : Cycloaddition dipolaire-1,3 entre l'azide et des alcynes avec ou sans catalyseur ($Cu(I)$).

Nguyen et ses collaborateurs ont étudié des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire du diazoalcane ($R_2C=NN$), l'acide hydrazoïque ($HNNN$) et de l'oxyde nitreux (N_2O) avec certains dipolarophiles simples comme les acétyléniques, les phosphalcyne et les cyanures en utilisant des calculs de chimie quantique DFT sous le niveau B3LYP/6-311++G (d, p), dans les cas les plus simples, en associant également la méthode CCSD (T), les coefficients des orbitales moléculaires frontières, les indices de réactivité dérivant de la DFT ont tous constitués un outil utile pour prédire la régiosélectivité dans ces réactions de cycloaddition. Ces études confirment la régiosélectivité obtenue expérimentalement. [50]

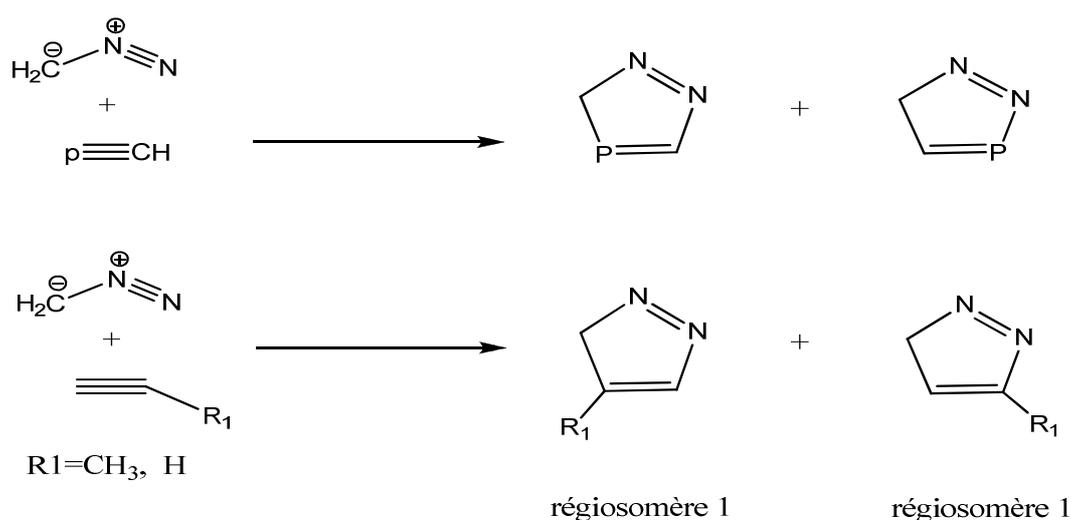


Figure A.1.15 : Cycloadditions 1,3-dipolaire du diazoalcane ($R_2C=NN$) avec certains dipolarophiles.

Ji-Cai Fan a étudié les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires des azides avec des oléfines riches en électrons sous haute pression utilisant la méthode DFT avec le fonctionnel B3LYP et les bases 6-31G (d) et 6-31+G (d, p), il a trouvé que la haute pression diminue les barrières d'énergies de façon négligeable par rapport aux autres facteurs comme: le solvant et l'acide de Lewis. Les résultats des calculs théoriques indiquent également que le mécanisme concerté est préféré du point de vue cinétique et thermodynamique par rapport au mécanisme à deux étapes (stepwise). [51]

Références.

- [1]. I. W. Southon, J. Buckingham, «Dictionary of Alkaloids», Chapman & Hall, New York, **1989**.
- [2]. K.V. Gothelf, K. A. Jørgensen, Chem. Rev. **1998**, 98, 863.
- [3]. S. Ma, Chem. Rev. **2005**, 105, 2829.
- [4]. S. E. Denmark, A. Thorarensen, Chem. Rev. **1996**, 96, 137.
- [5]. O. Diels, K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **1928**, 98, 460.
- [6]. K. Fukui, Acc. Chem. Res. **1981**, 14, 363.
- [7]. R. E. Banks, J. A. Miller, M. J. Nunn, P. Stanley, T. J. R. Weakley, Z. Ullah, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1980**, 1096-1102.
- [8]. J. Sauer, J. Kredel, Tetrahedron Lett. **1966**, 7, 731-736.
- [9]. T. Oh, M. Reilly, Org. Prep. Proced. Int. **1994**, 26, 129-158.
- [10]. B. Anderson, W. D. Wulff, T. S. Powers, S. Tribbitt, A. L. Rheingold, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 10784-10798.
- [11]. C. J. Walter, J. K. M. Sanders, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1995**, 34, 217-219.
- [12]. a) W. Oppolzer, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **1984**, 33, 497. b) W. Carruthers, «Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis», Pergamon: Oxford, **1990**. (c) H. U. Ressig, «Organic Synthesis Highlights», VCH: Weinheim, **1991**, p 71. (d) H. B. Kagan, O. Riant, Chem. Rev. **1992**, 92, 1007. (e) R. D. Stipanovic, Environ. Sci. Res. **1992**, 44, 319. (f) U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, Chem. Rev. **1993**, 93, 741. (g) C. J. Li, Chem. Rev. **1993**, 93, 2023. (h) C. Cativiela, J. I. Garcı́a, J. A. Mayoral, L. Salvatella, Chem. Soc. Rev. **1996**, 209. (i) S. Laschat, Angew. Chem., Int. Ed. **1996**, 35, 289. (j) A. Kumar, Chem. Rev. **2001**, 101, 1. (k) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, Eur. J. Org. Chem. **2001**, 439.
- [13]. P. Yates, P. Eaton, J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 4436.
- [14]. (a) F. Fringuelli, A. Taticchi, E. Wenkert, Org. Prep. Proced. Int. **1990**, 22, 131. (b) F. Fringuelli, L. Minuti, F. Pizzo, A. Taticchi, Acta Chem. Scand. **1993**, 47, 255.
- [15]. (a) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen. Eds, «Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis», Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (b) H. Yamamoto, Ed, «Lewis Acids in Organic Synthesis»; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, Vols. 1 and 2. (c) H. Yamamoto, Ed, «Lewis Acid Reagent: A Practical Approach », Oxford University Press: Oxford, **1999**.
- [16]. V. Branchadell, A. Oliva, Bertraín, J. Chem. Phys. Lett. **1985**, 113, 197.
- [17]. J. Tanaka, S. Kanemasa, Tetrahedron. **2001**, 57, 899.

- [18] (a) L. R. Domingo, M. Arno, J. Andre, J. Org. Chem. **1999**, 64, 5857. (b) L. R. Domingo, Tetrahedron. **2002**, 58, 3765. (c) L. R. Domingo, J. Andre, C. N. Alves, Eur. J. Org. Chem. **2002**, 2557. (d) L. R. Domingo, A. Asensio, P. Arroyo, J. Phys. Org. Chem. **2002**, 15, 660. (e) M. Arno, M. T. Picher, L. R. Domingo, Andre, J. Chem.—Eur. J. **2004**, 10, 4742. (f) T. R. Kelly, P. Meghani, V. S. Ekkundi, Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 3381. (g) T. Schuster, M. Kurz, M. W. Goebel, J. Org. Chem. **2000**, 65, 1697. (h) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, Org. Lett. **2002**, 4, 217.
- [19] C. N. Alves, A. B. F. da Silva, S. Marti, V. Moliner, M. Oliva, J. Andre, L. R. Domingo, Tetrahedron. **2002**, 58, 2695.
- [20] (a) J. Howarth, G. Helmchen, M. Kiefer, Tetrahedron Lett. **1993**, 34, 4095. (b) E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 3808. (c) E. J. Corey, C. Helal, J. Angew. Chem., Int. Ed. **1996**, 118, 5502.
- [21] Y. Sheng, J. Leszczynski, Tetrahedron. **2006**, 62, 7014–7020.
- [22] T. Yamaguchi, et al, Chem. Phys. Lett. 2008, 460, 331–335
- [23] (a) D. P. Curran, Ed, «Advances in Cycloaddition», JAI: Greenwich, **1988**, 1; **1990**, 2. (b) A. Padwa, «Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition», B. Trost, I. M. Fleming, Eds, «In Comprehensive Organic Synthesis», Pergamon: Oxford, **1991**, 4, 1069
- [24] P. De Shong, J. M. Legius, S. W. Lander, J. Org. Chem., **1986**, 51, 574.
- [25] T. Kametani, S.-D. Chu, T. Honda, J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1988**, 1, 1598.
- [26] R. Annuziata, M. Chinquini, F. Cozzi, L. Raimondi, Tetrahedron. **1987**, 43, 4051.
- [27] (a) J. Tufariello, J. Acc. Chem. Res. **1979**, 11, 369. (b) S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer, Tetrahedron. **1988**, 44, 5911. (c) A. Hall, K. P. Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, Synlett **1997**, 123. (d) A. Goti, V. Fedi, L. Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, Synlett. **1997**, 577.
- [28] (a) Elugero, «In Comprehensive Heterocyclic Chemistry», A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds, Pergamon Press: Oxford **1984**, 5. (b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, Chem. Abstr. **1996**, 125, 300995. (c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F. Mccann, R. Shapiro, T. M. Stevenson, Chem. Abstr. **1996**, 124, 202246. (d) N. I. Gusar, L. I. Gulko, N. R. Gorodetskova, B. M. Klebanov, Chem. Abstr. **1995**, 122, 290766. (e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, IL FARMACO **1995**, 50.
- [29] R. B. Woodward, R. Hoffmann, «The Conservation of Orbital Symmetry», Verlag Chemie: Weinheim, **1970**.
- [30] R. Huisgen, A. Padwa, «In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry», Wiley-Interscience: New York, **1984**, 1-2.

- [31]. A. Padwa, *Angw. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 123.
- [32]. A. Padwa, «*In Comprehensive Organic Synthesis* », B. M.Trost, I. Fleming, Eds, Pergamon Press: Oxford, **1991**, 4, 1069.
- [33]. P. A. Wade, «*In Comprehensive Organic Synthesis*», B. M.Trost, I. Fleming, Eds, Pergamon Press: Oxford, **1991**, 4, 1111.
- [34]. A. Padwa, « *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* », Wiley-Interscience: New York, **1984**, 1-2.
- [35]. K. Elender, P. Riebel, A. Weber, J. Sauer, *Tetrahedron*.**2000**, 56, 4261.
- [36]. M. P. Pekasky, W. L. Jorgensen, *Faraday Discuss.* **1998**, 110, 379.
- [37]. L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2265.
- [38]. R. A. Firestone, *J. Chem. Soc.A.* **1970**, 1570.
- [39]. R. A. Firestone, *J. Org. Chem.***1972**, 37, 2181.
- [40]. R. A. Firestone, *J. Org. Chem.***1968**, 33, 2285.
- [41]. R. B. Woodward, R. Hoffmann, «*The Conservation of Orbital Symmetry*», Verlag Chemie, Weinheim, **1970**.
- [42]. Scriven, E. F. V, «*Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*», Academic Press: Orlando, Fla, **1984**.
- [43]. C. Sander, F. J. Muehlbour, *Enviromental Exp. Bot.* **1977**, 17, 43.
- [44]. W. Owais, J. L. Rosichan, R. C. Roland, A.Kleinhofs, R. N. Nilan, *Mut. Res.* **1983**, 118, 299.
- [45]. E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* 1983, 88, 35.
- [46]. A.N. Ridois, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1169.
- [47]. P .Carmela, P .Grunanger, « *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*», A. Padwa, ed, John Wiley: New York,
- [48]. B .Loubinoux, J. L. Colin, S.Tabbache, *J. Heterocycl. Chem.* **1984**.
- [49]. F.Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 9, 1,127.
- [50]. L. T. NGUYEN, *AL. J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 615–625.
- [51]. J. C. Fan, al, *Journal of Molecular Structure: Theochem.* **2007**, 8211, 45–152.

CHAPITRE A-2

Méthodes de chimie quantique

A-2.1. Introduction

La chimie quantique c'est la discipline qui se consacre au calcul des propriétés structurales (géométries, fréquences de vibration, etc.), énergétiques (énergies de liaison, énergies d'excitation, etc.) et réactionnelles (barrières d'activation, liaisons chimiques, etc.) des molécules en appliquant les lois de la mécanique ondulatoire aux électrons. Une résolution analytique étant impossible, une méthode approchée doit être choisie en fonction du problème posé (propriété étudiée, précision souhaitée, moyens informatiques, etc.).

A-2.2. Approximations Fondamentales.

Le premier axiome de la théorie quantique stipule que:

-Tout état d'un système n'évoluant pas dans le temps constitué de N particules est complètement décrit par une fonction mathématique Ψ , appelée *fonction d'onde*, qui dépend des coordonnées de chacune des particules. Même si la fonction d'onde ne possède aucune signification physique, la quantité $|\Psi|^2$ permet de déterminer la probabilité de présence des particules dans un élément de volume.

Le second axiome énonce que :

- L'action d'un opérateur mathématique hermétique sur cette fonction permet d'atteindre la grandeur physique observable correspondante. Ainsi l'opérateur associé à l'énergie E est l'opérateur Hamiltonien H. La fonction d'onde exacte est fonction propre de l'opérateur Hamiltonien complet :

$$H \Psi = E \Psi \quad (\text{A-2.1})$$

Des approximations doivent être adoptées puisque cette équation ne peut pas se résoudre pour des systèmes moléculaires, y compris les plus simples. Les deux premières approximations en chimie quantique sont de considérer l'équation de Schrödinger non relativiste et indépendante du temps où l'Hamiltonien est défini par :

$$H_T = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i - \frac{1}{2} \sum_A \Delta_A - \sum \sum \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum \sum \frac{1}{r_{ij}} + \sum \sum \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (\text{A-2.2})$$

Dans l'expression (A-2.2), les indices qui apparaissent sous les symboles de sommation s'appliquent aux électrons (i et j) et aux noyaux (A et B). Les deux premiers termes correspondent aux opérateurs associés à l'énergie cinétique des électrons et des noyaux, le troisième terme représente l'attraction coulombienne entre les noyaux et les électrons, tandis que les deux derniers décrivent la répulsion entre les électrons et entre les noyaux.

Trois autres approximations sont couramment employées : l'approximation de Born-Oppenheimer, l'approximation d'orbitales moléculaires et l'approximation C.L.A.O. (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques, LCAO en anglais). Cette dernière approximation sera illustrée dans la description de la méthode Hartree-Fock.

A-2.3. L'approximation Born-Oppenheimer.

Les noyaux ayant une masse beaucoup plus importante que celle des électrons, il est alors possible, selon l'approximation de Born-Oppenheimer [1], de considérer leurs mouvements comme étant très lent par rapport à celui des électrons. Les électrons se déplacent alors dans un champ de noyaux fixes. Dans ce cadre, l'énergie cinétique des noyaux peut être supposée constante et nulle et la répulsion entre les différentes paires de noyaux considérées également comme constante. En négligeant ces termes, il est alors possible de réécrire l'équation (A-2.3) pour obtenir l'Hamiltonien électronique :

$$H_e = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} = \sum H_e(i) + \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{A-2.3})$$

Cet Hamiltonien est alors utilisé pour résoudre l'équation de Schrödinger électronique :

$$H_e \Psi_e = E_e \Psi_e \quad (\text{A-2.4})$$

Ψ_e est la fonction d'onde électronique. Elle dépend *explicitement* des coordonnées électroniques et *paramétriquement* des coordonnées nucléaires. Selon le principe de Pauli [2], la fonction d'onde doit changer de signe lors de la permutation des coordonnées de deux électrons.

E_e représente l'énergie électronique. Pour obtenir l'énergie totale E' dans un champ de noyaux fixes, on ajoute un terme de répulsion nucléaire à l'énergie électronique :

$$E' = E_e + \sum_A \sum_{B>A} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (\text{A-2.5})$$

Dans la suite de ce manuscrit les symboles H, Ψ et E désignerons respectivement l'Hamiltonien électronique, la fonction d'onde électronique et l'énergie totale calculée pour des positions fixes des noyaux.

A-2.4. L'approximation d'Orbitales Moléculaires

La fonction d'onde la plus simple qui respecte le principe de Pauli peut s'écrire sous la forme d'un déterminant, appelé *déterminant de Slater* [3]. Ce déterminant pondéré par un facteur de normalisation est construit à partir d'un ensemble de fonctions monoélectroniques, ou spinorbitales χ , définies comme le produit d'une fonction spatiale, ou orbitale moléculaire (OM) Ψ , par une fonction de spin α ou β :

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \chi_1(n) & \chi_2(n) & \dots & \chi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{A-2.6})$$

$$\chi_i(X) = \Psi_i(X) \alpha_i(X) \quad (\text{A-2.7})$$

$$\chi_j(X) = \Psi_j(X) \alpha_j(X) \quad (\text{A-2.8})$$

Ce déterminant peut également s'écrire plus simplement :

$$\Psi = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_n| \quad (\text{A-2.9})$$

A-2.5. Méthode Hartree-Fock

Dans la méthode Hartree-Fock [4-5], l'équation de Schrödinger est résolue selon le principe variationnel. On cherche les orbitales moléculaires donnant une énergie minimale du système en s'appuyant sur la condition d'extremum par résolution itérative des équations de Hartree-Fock (méthode du champ auto-cohérent ou *Self-Consistent-Field*). En appliquant l'approximation LCAO aux équations de Hartree-Fock, on exprime les orbitales moléculaires à l'aide d'une combinaison linéaire d'orbitales atomiques. On obtient ainsi, les équations de Roothaan [6]. Dans le formalisme restreint (RHF) on raisonne en termes d'orbitales atomiques et non en terme de spinorbitales. On travaille en couches fermées. Dans le cas du formalisme non restreint (UHF) on sépare les électrons de spin α et β et ceci conduit à un ensemble d'équations pratiquement analogues (connues sous le nom d'équations de Berthier-Pople-Nesbet[7-8]) à celle du formalisme RHF.

A-2.5. 1. Equation de Hartree-Fock.

La fonction d'onde $\Psi = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_n|$ construite sous la forme d'un déterminant de Slater est utilisée pour résoudre l'équation (A-2.4) et calculer l'énergie électronique correspondante :

$$E = \sum_i \langle \chi_i(1) | H_e(1) | \chi_i(1) \rangle + \sum_i \sum_{j < i} \left[\left\langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(1) \chi_j(2) \right\rangle - \left\langle \chi_i(1) \chi_j(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(1) \chi_i(2) \right\rangle \right] \quad (\text{A-2.10})$$

La fonction d'onde multiélectronique qui minimise cette énergie peut-être approchée en cherchant les spinorbitales solution des équations de Hartree-Fock :

$$F(1) \Psi_i(1) = \varepsilon_i \Psi_i \quad (\text{A-2.11})$$

Où ε_i est l'énergie de l'orbitale Ψ_i correspondante et F l'opérateur de Fock défini selon l'équation:

$$F_i(1) = H_e(1) + \sum_j J_j(1) - K_j(1) \quad (\text{A-2.12})$$

He(1) est l'hamiltonien de coeur relatif à un électron, qui comprend l'énergie cinétique et l'énergie d'attraction de l'électron par les noyaux (voir équation (A-2.3)). J et K sont respectivement les opérateurs coulombien et d'échange défini selon les équations:

$$J_i(1) = \int_{(2)} \Psi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \Psi_i(2) d\tau_2 \quad (\text{A-2.13})$$

$$K_i(1)\Psi_j(1) = \Psi_i(1) \int_{(2)} \Psi_i^*(2) \frac{1}{r_{12}} \Psi_j(2) d\tau_2 \quad (\text{A-2.14})$$

A-2.5. 2. Méthode des pseudos potentiels de coeur :

Le principe de cette méthode est qu'elle remplace les électrons de coeur (des couches internes) par des potentiels effectifs parce qu'il ne participent pas directement aux liaisons chimiques.

A-2.5. 3. L'approximation CLOA.

Une des méthodes permettant de résoudre les équations (A-2.11) consiste à développer les Orbitales Moléculaires en combinaisons linéaires de fonctions de base. Le choix de ces fonctions de base se porte généralement sur les orbitales atomiques (OA) du système et conduit à l'*approximation C.L.O.A.* (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques)[9] :

$$\Psi_i = \sum_v C_{vi} \Phi_v \quad (\text{A-2.15})$$

Dans le cadre de cette approximation, il s'agit de trouver les meilleurs coefficients C_{vi} qui minimisent l'énergie électronique E. En substituant l'équation (A-2.12) dans l'expression (A-2.8) et en multipliant chaque membre par ϕ_μ^* , on aboutit aux *équations de Roothaan* :

$$\sum_{\nu} F_{\mu\nu} C_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} C_{\nu i} \quad (\text{A-2.16})$$

où $S_{\mu\nu}$ est un élément de la matrice de recouvrement et $F_{\mu\nu}$ un élément de la matrice de Fock qui s'écrit :

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^e + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[\langle \mu\nu | \nu\lambda \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\nu | \lambda\nu \rangle \right] \quad (\text{A-2.17})$$

$P_{\lambda\sigma}$ est un élément de la matrice densité définie par :

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_i^{occ} C_{\lambda i}^* C_{\sigma i} \quad (\text{A-2.18})$$

A-2.6. La procédure SCF.

Pour définir les opérateurs J et K des équations de Hartree-Fock, il est nécessaire de connaître les spinorbitales, elles-mêmes solutions de l'équation (A-2.11). Ces équations doivent être résolues de manière itérative selon la procédure du champ auto-cohérent (ou SCF pour *Self-Consistent-Field*). Dans un premier temps, le choix des spinorbitales initiales, donc d'une matrice de densité P, doit être envisagé. Dans un deuxième temps, les équations HF sont résolues et donnent un nouvel jeu de spinorbitales. Ces nouvelles spinorbitales vont à leur tour servir à définir de nouveaux opérateurs J et K et donc un nouvel ensemble de fonctions propres de F.

Cette procédure est répétée jusqu'à ce que la cohérence interne soit atteinte, c'est-à-dire jusqu'à ce que la nouvelle matrice de densité P soit la même que la précédente, en tenant compte d'un minimal fixé.

A-2.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité

A-2.7.1. Les fondements

L'idée fondamentale de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est de chercher à formuler l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système moléculaire comme une fonctionnelle de la densité électronique ρ . Nous rappelons que ce système moléculaire est composé de N électrons, à la position \vec{r}_i soumis au potentiel externe V_{ext} exercés par les noyaux de charge Z_I à la position \vec{R}_I . Dans un souci de simplicité, nous considérons un système moléculaire dont l'état fondamental est non-dégénéré. La densité électronique ρ de l'état fondamental est une fonctionnelle du potentiel extérieur V_{ext} . Hohenberg et Kohn ont démontré [10] par l'absurde que la réciproque est également vraie en 1964 : le potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$ est, à une constante près, une fonctionnelle unique de $\rho(\vec{r})$. Cette relation biunivoque entre densité ρ de l'état fondamental et potentiel extérieur V_{ext} est le fondement du premier théorème énoncé par Hohenberg et Kohn :

Premier théorème de Hohenberg et Kohn [10] Le potentiel externe $V_{ext}(\vec{r})$ est, à une constante près, une fonctionnelle de $\rho(\vec{r})$; par conséquent, comme $V_{ext}(\vec{r})$ définit l'Hamiltonien du système, l'énergie de l'état fondamental est une fonctionnelle unique de $\rho(\vec{r})$.

D'après le premier théorème, il existe une et une seule fonctionnelle de la densité donnant l'énergie de l'état fondamental d'un système à N électrons. Le second théorème assure que cette fonctionnelle obéit au principe variationnel :

Second théorème de Hohenberg et Kohn [10] La fonctionnelle de ρ qui donne l'énergie de l'état fondamental d'un système à N électrons n'atteint son minimum que pour la densité électronique exacte correspondant à cet état.

Le problème majeur de la DFT est que l'expression de cette fonctionnelle reste inconnue. Abordons maintenant l'approche de Kohn et Sham [11] pour obtenir E .

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{en}[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{nn} \quad (\text{A-2.19})$$

avec T l'énergie cinétique, E_{en} l'énergie d'interaction électron-noyau, E_{ee} , l'énergie d'interaction électron-électron. Dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer, l'énergie d'interaction noyau- noyau E_{nn} est une constante. Nous ne la considérons plus par la suite. De plus, E_{ee} peut s'écrire comme la somme d'un terme de Coulomb J et un terme d'échange K . L'équation (A-2.19) s'écrit alors :

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + K[\rho] + E_{nn} \quad \text{A-2.20}$$

Les expressions analytiques de E_{en} et J sont bien connues :

$$E_{ne}[\rho] = \sum_I \int \frac{Z_I \rho(\vec{r})}{|\vec{R}_I - \vec{r}|} d\vec{r} \quad (\text{A-2.21})$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\vec{r}) \rho(\vec{r}')}{|\vec{r} - \vec{r}'|} d\vec{r} d\vec{r}' \quad (\text{A-2.22})$$

tandis que les termes d'énergie cinétique T et d'échange K ne peuvent être exprimés analytiquement à ce jour.

L'idée fondatrice de l'approche de Kohn et Sham est d'écrire l'énergie cinétique T en deux termes, un terme calculable exactement et un terme de correction plus petit. Le terme calculable exactement est évalué en introduisant un système fictif de N électrons indépendants ayant la même densité électronique que le système réel. L'équation de Schrödinger de ce système fictif admet comme solution exacte le déterminant de Slater des orbitales moléculaires ψ_i . L'énergie cinétique de ce même système est donc donnée par :

$$T_S = \sum_i^N \left\langle \psi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \psi_i \right\rangle \quad (\text{A} - 2.23)$$

La différence entre T_S et T est petite. Elle est absorbée dans un terme d'échange-corrélation. En effet, une expression générale de l'énergie DFT peut être donnée par :

$$E_{DFT}[\rho] = T_S[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (\text{A-2.24})$$

En écrivant $E_{DFT} = E$, cette expression définit E_{xc} :

$$E_{xc}[\rho] = (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] + J[\rho]) \quad (\text{A-2.25})$$

La première parenthèse de l'équation (A-2.24) peut être considérée comme l'énergie cinétique de corrélation tandis que le deuxième terme de l'équation (A-2.24) contient à la fois un terme d'échange et celui d'énergie potentielle de corrélation. Ce terme d'échange-corrélation concentre les approximations de la DFT.

A-2.7.2. Les fonctionnelles utilisées

-L'approximation de la densité locale

Dans l'approximation de la densité locale (LDA pour Local Density Approximation), la densité est localement traitée comme un gaz uniforme d'électrons, c'est à dire variant peu localement. Même en introduisant la densité de spin (LSDA pour Local Spin Density Localisation), ce type d'approximation conduit généralement à des erreurs supérieures à l'énergie de corrélation.

-Les méthodes de gradient corrigé

Les améliorations de la LDA doivent considérer un gaz d'électron non-uniforme. Une manière de réaliser cela est de rendre E_{xc} dépendante non seulement de la densité ρ mais également de ses variations à travers les dérivées de ρ . Ce sont les méthodes de gradient corrigé ou approximation du gradient généralisé (GGA pour Generalized Gradient Approximation). Pour aller plus loin, les méthodes méta GGA introduisent également une dépendance en densité d'énergie cinétique τ .

Dans le cadre de ces méthodes, l'énergie d'échange-corrélation peut donc s'écrire sous la forme suivante :

$$E_{xc} = \int e^{xc}(\rho \uparrow(\vec{r}), \rho \downarrow(\vec{r}), \nabla \rho \uparrow(\vec{r}), \nabla \rho \downarrow(\vec{r}), \tau \uparrow, \tau \downarrow) d\vec{r} \quad (\text{A-2.26})$$

-Les méthodes hybrides

Dans le cas d'un gaz d'électrons sans interaction, l'échange est évalué exactement par la théorie Hartree-Fock et la corrélation est nulle. Nous pouvons introduire le terme d'échange

Hartree-Fock évalué sur les orbitales de Kohn-Sham ψ_i , dans l'évaluation de l'énergie d'échange, E_x^{KS} , par exemple sous la forme suivante :

$$E_{xc}^{B3} = (1 - \alpha)E_x^{LSDA} + \alpha E_x^{KS} + b\Delta E_x^{GGA} + E_c^{LSDA} + c\Delta E_c^{GGA} \quad (\text{A-2.27})$$

Les trois paramètres a, b, c sont choisis de façon à rendre compte le mieux possible de résultats expérimentaux. Ils dépendent de la fonctionnelle GGA choisie. Cette forme correspond aux fonctionnelles de type B3 (Fonctionnelles de Becke à 3 paramètres). Les méthodes qui introduisent l'échange exact E_x^{KS} sont appelées méthodes hybrides. L'introduction de ce terme nécessite un calcul de type Hartree-Fock, pouvant devenir l'étape limitante du calcul de l'énergie. Ces fonctionnelles sont donc moins performantes en temps de calcul mais sont généralement plus précises.

A-2.8. Energie de corrélation.

L'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie exacte non relativiste et l'énergie Hartree-Fock. La prise en compte de cette énergie est en général nécessaire pour une bonne description des systèmes et processus chimiques. La méthode la plus répandue pour calculer cette énergie, consiste à effectuer un calcul de perturbation sur la fonction d'onde SCF. Cette méthode est connue sous le nom de Møller-Plesset [12] et est en générale conduite aux ordres 2 ou 4 (notées respectivement MP2, MP4). La deuxième méthode est basée sur le principe variationnel. On utilise l'espace des configurations pour développer une expression approchée des fonctions propres de l'Hamiltonien. Cette méthode porte le nom d'interaction de configuration [13]. Le nombre de configurations étant très important (nombre de façons de répartir n électrons sur N niveaux), on se limite souvent aux mono et di excitations. L'approche DFT possède l'avantage d'introduire les effets de corrélation électronique à un coût moindre par rapport aux méthodes *ab initio* traditionnelles. Très souvent, la qualité d'un calcul B3LYP se situe au niveau de ceux obtenus au niveau MP2, voire même MP4, mais aucune règle générale n'est connue. Néanmoins elles restent des méthodes très attractives en raison de leur très bon rapport précision / rapidité.

A-2.9. Choix de la base d'orbitales atomiques.

D'un point de vue mathématique, les orbitales de Slater sont bien adaptées pour représenter les OA ϕ_i de l'expression (19). Cependant le calcul des intégrales multicentriques $\langle \mu\sigma | \nu\lambda \rangle$ pose des problèmes en raison de la présence du terme exponentiel $e^{-\zeta r}$. Le moyen de contourner cette difficulté est de remplacer les orbitales de Slater par une combinaison de plusieurs fonctions de type «gaussienne» de la forme $e^{-\alpha r^2}$.

La précision des résultats dépend évidemment du nombre de fonctions gaussiennes utilisées pour développer chaque OA. Les bases les plus couramment employées sont les bases double-zéta 6-31G [14] (une combinaison de 6 fonctions gaussiennes pour les représenter les électrons de coeur et 3+1 fonctions pour les électrons de valence) et triple-zéta 6-311G, contenues dans les logiciels de type Gaussian [15]. Dans le but de mieux décrire les systèmes ioniques ou radicalaires, et mieux rendre compte de la dissymétrie du nuage électronique par rapport aux noyaux, on peut inclure des fonctions diffuses (+) [16] ou de polarisation (*) [17] supplémentaires.

Une autre famille de bases de bonne qualité est celle de Dunning. Elle sont codées cc-PVDZ, cc-PVTZ, cc-PVQZ, cc-PV5Z, cc-PV6Z :

- cc signifie *correlation consistent* (voir le problème de la corrélation),
- PV pour *Polarisation Valence*.
- XZ, pour Double, Triple, Quadruple ... Zéta.

Les bases DZ et TZ sont usuellement utilisées sur des systèmes de l'ordre de 10 à 20 atomes. Le temps de calcul peut être réduit, notamment dans les systèmes comportant des atomes lourds (3ème période et au-delà), en remplaçant les électrons internes par un potentiel (*pseudopotentiel*) décrivant leur interaction avec les électrons de valence qui sont alors seuls traités explicitement. Plusieurs bases de ce type sont disponibles dans *Gaussian*.

L'utilisation de bases incomplètes induit une erreur dans le calcul des énergies de réaction ou de complexation. L'origine de cette erreur, appelée BSSE (*Basis Set Superposition Error*), provient du fait que, dans un complexe par exemple, chaque orbitale moléculaire est développée sur une base plus étendue que dans les molécules séparées. La tendance qu'ont les électrons associés à un atome à utiliser les fonctions de base de l'atome voisin pour diminuer l'énergie du système génère une «sur stabilisation» du système.

A-2.10. Les méthodes de solvation.

La possibilité d'intégrer les effets du solvant pour le calcul des différentes propriétés des systèmes chimiques reste un challenge dans la chimie quantique, car cela implique l'intervention de la mécanique statistique et donc, l'ajout de difficultés d'ordre supérieur. La majorité des réactions chimiques et biologiques ont cependant lieu en solution, et le désir du chimiste théorique est donc celui de pouvoir posséder et utiliser des modèles permettant de tenir compte des effets du solvant.

Tomasi et Persico [18,19-20] ont proposé de diviser les différentes approches possibles du traitement des effets de solvant en quatre catégories :

- Equation d'état virtuelle , fonctions de corrélation.
- Simulation de type Monte Carlo ou de dynamique moléculaire.
- Traitements de type *continuum*.
- Traitements moléculaires.

L'idée de modéliser les interactions électrostatiques dues au solvant en plaçant le soluté dans une cavité de taille définie date des travaux de Kirkwood [21] et Onsager sur les effets de solvation sur les molécules polaires. A partir de l'équation de Laplace (ou de Poisson), et sous certaines conditions limites, plusieurs modèles ont été par la suite proposés. Dans cette approche, le soluté, traité de manière quantique, est placé dans une cavité entourée de molécules de solvant considérées comme un continuum. Ce modèle de continuum simple est le « modèle de la cavité d'Onsager », souvent dénommé « modèle SCRF », pour « Self-Consistent Reaction Field ».

Les modèles de type « continuum » impliquent toutes sortes de formes de cavité contenant le soluté, et le solvant se trouvant en-dehors est traité comme un milieu continu, caractérisé par quelques-unes seulement de ses propriétés comme sa constante diélectrique, par exemple. Le champ électrique produit par les particules chargées comprenant le soluté interagit alors avec ce milieu, produisant une polarisation, ce qui se reflète sur les fonctions d'onde du soluté.

Une méthode plus sophistiquée encore, dénommée « Polarizable Continuum Model » (PCM) a été développée par Tomasi et ses collaborateurs [22]; celle-ci permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en une sorte de mosaïque

constituée de petits polygones sphériques. L'interaction électrostatique entre le soluté et le solvant est dans ce cas décrite par un ensemble de charges ponctuelles polarisables, placées au centre de chaque petit 'morceau' (*tessera*). Ce modèle est donc beaucoup plus versatile en termes de description réaliste de la cavité et plus précis en ce qui concerne l'énergie due à l'interaction électrique entre le soluté et le milieu environnant.

La méthode PCM place ainsi le soluté dans une cavité formée par l'union de sphères centrées sur chaque atome et le potentiel électrostatique du soluté est décrit par la production d'une charge apparente (de surface) sur la surface de la cavité, ce qui implique un plus grand réalisme pour l'interaction électrostatique. Le traitement par ordinateur divise la surface en de petits morceaux sur lesquels la charge (et sa contribution au gradient) est évaluée. Sur la base de différentes études, on a défini la taille de ces sphères comme ayant un volume équivalent à environ 1,2 fois le rayon de Van der Waals [23].

Le modèle COSMO-PCM (CPCM) représente quant à lui une approche différente basée sur l'implémentation du « Conductor like Screening Model (COSMO) of solvation ». Dans le modèle COSMO, le milieu environnant est décrit par un conducteur et non plus par un milieu diélectrique ($\epsilon = \infty$), permettant de fixer les conditions limites initiales. Les termes d'énergie calculés en premier lieu pour le conducteur, sont ensuite divisés par un facteur de *scaling* décrit par la fonction :

$$F(\epsilon) = \frac{(\epsilon - 1)}{(\epsilon + 1)} \quad (\text{A-2.28})$$

où x est un facteur de correction empirique (fixé par comparaison avec les valeurs obtenues pour des cas analytiques simples impliquant un milieu diélectrique) et ϵ est la constante diélectrique (ici de l'eau), ce qui permet de revenir au milieu diélectrique originel [24].

Références :

- [1]. M.Born, J.R. Oppenheimer, Zur Quantentheorie der Molekeln. *Ann. Physik.* **1927**, 84, 457-484.
- [2]. W.Pauli Jr, *Z. Physik* .**1925**, 31, 765.
- [3]. J.C. Slater, « The Theory of Complex Spectra», *Phys. Rev.* **1929**, 34, 1293-1322.
- [4]. V. Fock, *Z. Physik.* **1930**, 61, 126-148.
- [5]. D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 89-111
- [6]. C.C.J. Roothaan, « New Developments in Molecular Orbital Theory », *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69-89.
- [7]. J.A.Pople, R.K. Nesbet, « Self-Consistent Orbitals for Radicals », *J. Chem .Phys.* **1954**, 22571, 572.
- [8]. G.Berthier, *J. Chim. Phys.* **1954**, 51, 363.
- [9].(a) R.S. Mulliken, *Phys. Rev.* **1928**, 32, 186. (b) R.S. Mulliken, *Phys. Rev.* **1928**, 32, 761. (c) R.S. Mulliken, *Phys. Rev.* **1929**, 33, 730
- [10] .P. Hohenberg and W. Kohn. « Inhomogeneous electron gas », *Phys. Rev.* **1964**, 136 , B864.
- [11]. W. Kohn and L. J. Sham, « Self-consistent equations including exchange and correlation effects », *Phys. Rev.***1965**, 140, A1133.
- [12]. C.Moller, M.S. Plesset, « Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems », *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618-622.
- [13]. J.B.Foresman, M.Head-Gordon, J.A.Pople, M.J. Frisch, « Toward a systematic molecular orbital theory for excited states », *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 135-149.
- [14]. W.J.Hehre, R.Ditchfield, J.A. Pople, Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257-2261.
- [15]. Gaussian03, Revision C.02; M. J. Frisch, G.W.T., H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, 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, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S.

- Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc. Wallingford CT, **2003**.
- [16]. R.Krishnan, J.S.Binkley, R.Seeger, J.A. Pople, « Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions », *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650-654.
- [17]. J.Chandrasekhar, J.G.Andrade, P.V.R. Schleyer, « Efficient and Accurate Calculation of Anion Proton Affinities», *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5609-5612.
- [18]. Pautsch, G.E.Schulz, *Nature Struct.Biol.* **1998**, 5,1013-1017.
- [19]. J.Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027
- [20]. L.Onsanger, *J. Am.Chem.Soc.***1936**, 58, 1486.
- [21]. J.G.Kirkwood, *J.Chem.Phys.***1934**, 2, 351.
- [22]. S. Miertus, E.Scrocco, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1981**, 55, 117.
- [23]. M.Cossi, *J.Cop.Cem.***1998**, 19, 833.
- [24]. David Antonio DE VITO, " Thèse doctorat: Modélisation de réactions chimiques par des méthodes de chimie quantique : Adsorption du méthanol sur une surface de g- alumine " Genève/Suisse **2003**.

CHAPITRE A-3

Approches théoriques de la réactivité chimique

A-3.1. Introduction

La chimie quantique offre la possibilité d'étudier la réactivité chimique [1-2] à l'aide de plusieurs théories. Les prédictions théoriques sont souvent basées sur :

- Le calcul des charges atomiques
- Le calcul des énergies et des structures des états de transition
- Le calcul des propriétés thermochimiques des réactions
- La prédiction des chemins réactionnels.
- etc.

Les théories quantiques de la réactivité chimique peuvent être divisées en deux catégories :

1- Les méthodes statiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par indices caractérisant la molécule à l'état isolé.

2- Les méthodes dynamiques dans lesquelles la réactivité est exprimée par des indices caractérisant la molécule en état d'interaction avec d'autres molécules.

Dans le présent chapitre, nous avons présente les théories les plus utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, a savoir:

- La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).
- La théorie de l'état de transition (TST).
- Les concepts chimiques et les indices de réactivité dérivant de la DFT.

A-3.2. La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO).

La théorie FMO est basée sur les approximations suivantes :

1- Toutes les interactions entre OM occupées peuvent être négligées.

2- Toutes les interactions occupée-vacante, a l'exception des interactions frontalières HOMO-LUMO, peuvent être négligées.

3- Le système est correctement décrit par une seule configuration électronique.

4- Les OF utilisées dans le traitement standard sont celles des réactifs de départ.

5-La théorie des OF ne s'applique qu'aux réactions bimoléculaires. Les systèmes unimoléculaires sont formellement découpes en fragments appropriés, dont la recombinaison est ensuite traitée comme une réaction bimoléculaire.

L'approximation des orbitales frontières a permis d'interpréter les règles de Woodward-Hoffmann [3] établies en 1965. Ces règles sont une extension de la description quantique de la liaison au déroulement des réactions chimiques.

La théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) permet d'analyser la réactivité des molécules en termes d'interactions des orbitales moléculaires des réactifs. Le concept d'orbitales frontières simplifie le problème en ne considérant que les interactions les plus importantes [4].

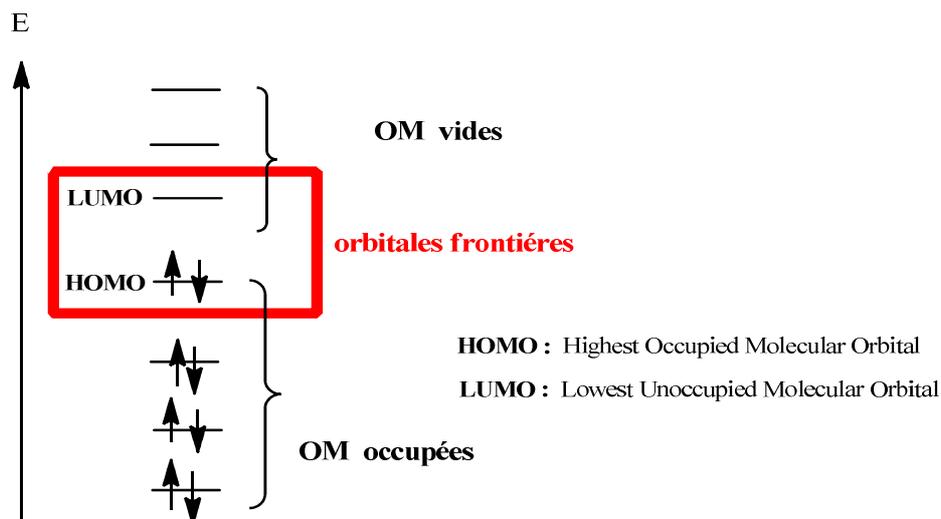


Figure .A.3.1. Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières.

Soit des réactions bimoléculaires : $R1+R2 \longrightarrow P1+P2$. Les différentes interactions entre les OMs sont montrées dans la Figure .A.3.2.

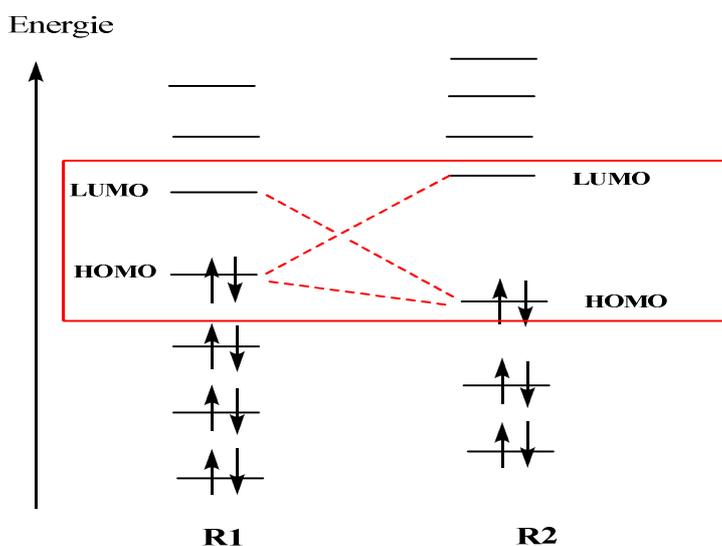


Figure .A.3.2. Les différentes interactions entre les OMs.

Les interactions entre deux spins orbitaux pleins sont déstabilisantes tandis que celles entre une spinorbitale pleine et un vide sont stabilisantes. L'effet stabilisant augmente quand la HOMO et la LUMO sont proches (voir Figure A.3.2). D'une manière générale, plus les orbitales des réactifs sont proches, plus forte sera l'interaction entre ces orbitales. L'interaction dominante et la vitesse de réaction dépendent des énergies relatives de ces orbitales [4].

Au cours de la réaction : $A+B \longrightarrow C$, quand on utilise la méthode des OF pour ce type de réactions, on utilise les orbitales des molécules A et B dans leur géométrie à l'état isolé. On peut ainsi espérer obtenir une bonne description des interactions qui se développent au début de la réaction, lorsque les déformations géométriques sont faibles. Au fur et à mesure que la réaction progresse, cette description devient de moins en moins bonne puisqu'une déformation géométrique des réactifs est nécessaire pour obtenir le produit.

A-3.3. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition vise à fournir une expression mathématique pour les constantes de vitesse des réactions élémentaires. Elle est basée sur quatre hypothèses[5,6,7]:

- Il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.
- Même lorsque réactants et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes activés (systèmes moléculaires à l'état de transition).
- Dans leur région, les molécules de réactants sont à l'équilibre thermique.
- La réaction chimique est électroniquement adiabatique, et ceci même au voisinage de l'état de transition.

Dans ces conditions, la constante de vitesse k est donnée par l'équation d'Eyring [8] :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger H^\circ}{RT}\right) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger G^\circ}{RT}\right) \quad (\text{A-3.1})$$

avec :

K_B : la constante de Boltzmann,
 h : la constante de Planck,
 R : la constante des gaz parfaits,
 T : la température,
 $\Delta^\ddagger S^\circ$: l'entropie d'activation,
 $\Delta^\ddagger H^\circ$: l'enthalpie d'activation,
 $\Delta^\ddagger G^\circ$: l'enthalpie libre d'activation.

Les valeurs d'activation des grandeurs thermodynamiques correspondent à leurs variations molaires pour aller des réactants aux complexes activés.

Il est intéressant de remarquer que dans le cadre de la théorie de l'état de transition, pour connaître la constante de vitesse d'une réaction élémentaire, il suffit de connaître les paramètres thermodynamiques du ou des réactant(s) et ceux de l'état de transition. Il est donc tout à fait possible de ne caractériser que certains points de la surface d'énergie potentielle pour avoir accès à la vitesse d'une réaction chimique.

A-3.4. Surface d'énergie potentielle associée à une réaction chimique.

C'est probablement à René Marcelin [9,10] que l'on doit l'utilisation de surfaces d'énergie potentielle (voir la figure A.3.3) en cinétique chimique. Sous cette appellation se cache la surface décrite par l'énergie totale d'un système moléculaire dont les noyaux seraient immobiles, lorsqu'elle est exprimée comme une fonction des positions relatives de ces derniers. Un point de la surface correspond à une géométrie donnée du système. Par conséquent, une réaction chimique se traduit par un déplacement du point représentatif du système au cours de l'évolution de sa géométrie vers celle du ou des produit(s) à partir de celle du ou des réactif(s).

A-3.4.1. Exploration de la surface de potentiel

L'exploration de la surface de potentiel n'est pas si évidente puisque pour un système comportant N atomes, l'énergie est fonction de $3N-6$ coordonnées internes. C'est pour cela que la surface de potentiel est également appelée hypersurface de potentiel. La Figure I-2 suivante illustre une surface d'énergie potentielle plus complexe que la précédente, sur laquelle est représentée l'ensemble des cas possibles présentés précédemment. Les réactifs,

les intermédiaires réactionnels, et les produits d'une réaction chimique correspondent à des minima locaux (ou globaux) de la surface de potentiel alors que les états de transition sont eux caractérisés par des points selles (saddle point en anglais).

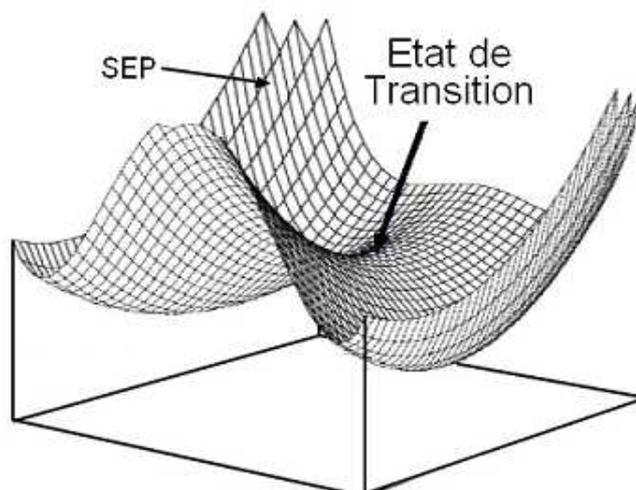


Fig. A-3.3. Représentation d'une surface d'énergie potentielle (SEP) présentant un état de transition.

A-3. 5. Concepts chimiques globaux derivant de la DFT

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle. L'application du principe variationnel donne les équations appelées équations de Kohn-Sham qui sont similaires aux équations de Hartree-Fock. En principe, il suffit de remplacer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par un potentiel d'échange et de corrélation qui correspond à la dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport à la densité. Le point crucial en DFT est que l'énergie d'échange et de corrélation n'est pas connue de façon exacte. Néanmoins les formules approchées pour cette énergie donnent des résultats qui sont comparables ou meilleurs que ceux donnés par MP2 à un moindre coût de ressource informatique. Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent.

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) constitue actuellement une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. La DFT est fondée sur le principe variationnel. En effet, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = E[\rho] \quad (\text{A-3.2})$$

Pour obtenir la densité optimale, on minimise l'énergie E en tenant compte de la contrainte suivante :

$$\int \rho(r) dr = n \quad (\text{A-3.3})$$

En se basant sur la méthode de variations, cette contrainte est introduite via la méthode de multiplicateur de Lagrange conduisant à la condition variationnelle suivante.

$$\delta[E - \mu \rho] = 0 \quad (\text{A-3.4})$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange :

$$V(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (\text{A-3.5})$$

$v(r)$ est le potentiel externe (i.e. du au noyaux) et F_{HK} est la fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions interélectroniques. [10]

a) Potentiel chimique électronique

Selon Parr [11], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (\text{A-3.6})$$

Cette définition est exactement la même déduite par Pearson .

b) Dureté globale et mollesse globale :

L'expression fondamentale de la DFT correspondant à la variation de l'énergie d'un état stationnaire à un autre est donnée par :

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta v(r) dr \quad (\text{A-3.7})$$

μ , $\rho(r)$ et $v(r)$ étant le potentiel chimique, la densité électronique et le potentiel externe du système respectivement. Les quantités μ , $\rho(r)$ peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations dN et $\delta v(r)$ respectivement. La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté (hardness) globale η du système. [12]

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} = \frac{1}{S} \quad (\text{A-3.8})$$

S étant la mollesse (softness) globale du système. Vu la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit. [12]

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (\text{A-3.9})$$

$$S = \frac{1}{I - A}$$

I et A sont le potentiel de la 1^{ère} ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Remarque :

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculées à partir des énergies des orbitales frontières ϵ_{HOMO} et ϵ_{LUMO} comme suit [10-12]:

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} - \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (\text{A-3.10})$$

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) \quad (\text{A-3.11})$$

c) Indice d'électrophilicité globale

L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ (Eq.2) par la relation suivante [13] :

$$\omega = \mu^2 / 2 \eta \quad (\text{A-3.12})$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire.

On note que cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions Diels–Alder et les réactions de cycloaddition dipolaires 1,3 [14]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène/diènophile) ou (dipôle/dipolarophile) et la faisabilité de cycloaddition a été trouvée. [16]

d) Indice de nucléophilie globale

On note que l'indice de nucléophilie ne peut pas être définie par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo et al. [16] ont proposé que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [17]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Très récemment, Domingo et al [18] ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être relié à l'aptitude de supprimer sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir, $N = - IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit [18]

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \quad (A-3.13)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencié par rapport à la molécule tétracyanoéthylène (TCE) prise comme une référence car elle présente la plus basse énergie HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le cadre des cycloadditions polaires de Diels-Alder. Ce choix permet de gérer facilement une échelle nucléophilique des valeurs positives.

A-3. 6. Indices locaux de réactivité derivant de la DFT conceptuelle.

Le principe HSAB applique dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule. Toutes ces propriétés caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule n'est pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire les interactions Soft-Soft. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [19,20]. Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [21-22] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules.

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les mollesses locales.

a) 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 [23] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (\text{A-3.14})$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [24] :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (\text{A-3.15}) \quad \text{pour une nucléophile}$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (\text{A-3.16}) \quad \text{pour une attaque électrophile}$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (\text{A-3.17}) \quad \text{pour une attaque radicalaire}$$

$q_k(N)$: 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.

Il a été montré [25], pour les réactions contrôlées par les frontières, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site.

b) Molleses locales

La mollesse locale s_k est définie par [26]:

$$S_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (\text{A-3.18})$$

Les molleses locales condensées S_k^\pm peuvent être facilement calculées à partir des fonctions de Fukui condensées f_k^\pm et de la mollesse globale S :

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \quad (\text{A-3.19})$$

$$S_k^+ = S[q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (\text{A-3.20})$$

c) Electrophilicité locale :

L'électrophilicité locale, ω_k^+ [27] est définie par :

$$\omega_k^+ = \omega f_k^+ \quad (\text{A-3.21})$$

ω : indice d'électrophilicité globale.

f_k^+ : indice de Fukui électrophilique.

d) Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k [28]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \quad (\text{A-3.22})$$

Avec

$$N = \sum N_k$$

A-3. 7. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [29], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucleophile.

Références

- [1]. H. Chermette, *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 129.
- [2]. F. De Proft, P. Geerlings, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1451.
- [3]. R. Hoffmann et R. B. Woodward, « Stereochemistry of Electrocyclic Reactions », *J. Chem. Am. Soc.* **1965**, 87, 395-397 ; 2046; 2511; 4389; *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1969**, 8, 781.
- [4]. A. Rauk, « Orbital interaction theory of organic chemistry », John Wiley and sons, 73, **1994**.
- [5]. G. G. Hall, « The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials », *Proc. R. Soc. London A* **1951**, 205, 541-552.
- [6]. G. Berthier, « Configurations électroniques incomplètes. 1. La méthode du champ moléculaire self-consistent et l'étude des états à couches incomplètes », *J. Chim. Phys.* **1954**, 51, 363-371.
- [7]. G. Berthier, « Extension de la méthode du champ moléculaire self-consistent à l'étude des états à couches incomplètes », *C. R. Séances Acad. Sci.* **1954**, 238, 91-93.
- [8]. H. Eyring, M. Polanyi, *Phys. Chem.* **1931**, 12, 279.
- [9]. R. Marcelin, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1914**, 158, 116.
- [10]. R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 734.
- [11]. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512.
- [12]. R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 21.
- [13]. L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem.* **2002**, A106, 952.
- [14]. L. Salem, « Electrons in Chemical Reaction: First Principles », J. Wiley, New York, **1982**.
- [15]. W. Langenaeker, K. Demel, P. Geerlings, *J. Mol. Struct. Theochem*, **1992**, 259, 317.
- [16]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*. **2002**, 58, 4417.
- [17]. (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615.
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.* **2008**, 68, 865.
- [18]. L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct.* **2009**, 86, 895.
- [19]. R. G. Pearson, J. Songstad, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827.
- [20]. R. G. Pearson, « Hard and Soft Acids and Bases », Dowden. Hutchinson et Ross: Stroudsburg, PA, **1973**.
- [21]. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.

- [22]. A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 310.
- [23]. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
- [24]. W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [25]. P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 9143. W. Yang, R. G. Parr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1985**, 82, 6723.
- [26-27] 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 .
- c) P. Pérez, L.R. Domingo, A. Aizman, R. Contreras, « The electrophilicity index in organic chemistry. In *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity* », Toro*Labbé, A. Ed. Elsevier Science: Oxford, **2007**; 19, 139.
- [28-29]. L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576.

partie B

RÉSULTAS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE B-1

CHAPITRE B-1

Etude théorique de la régéosélectivité de la réaction hétéro Diels-Alder entre N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et des alcènes activés.

1-B. 1. Introduction

Dans ce chapitre nous focaliserons sur des diènes comportant un atome d'azote. [1-2] Depuis de nombreuses années, la synthèse et l'évaluation systématique de ces réactifs occupent une place privilégiée dans les programmes de recherche développés au laboratoire. On peut distinguer deux classes d'azadiènes suivant la position de l'atome d'azote dans le système conjugué (fig .B-1.1).

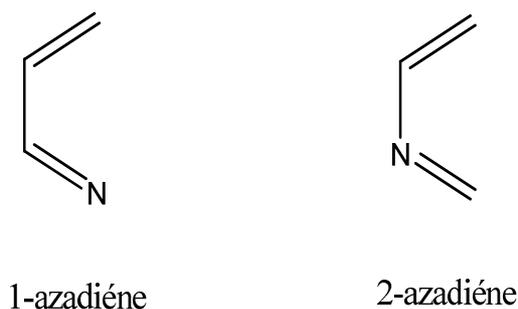


Fig.B-1.1 : Les deux classes d'azadiènes

La figure B-1.2 représente les 1-azadiènes les plus documentés. Boger et al [3-4] ont illustré le comportement énoophile des (N-sulfonyl) imines α, β -insaturées face à des oléfines nucléophiles. Thermiquement ou sous haute pression, ces azadiènes fournissent des dérivés de tétrahydropyridines avec une forte sélectivité endo et de bons rendements. Les cycloadduits fonctionnalisés qui en résultent, constituent des intermédiaires intéressants pour la synthèse de produits naturels. [5].

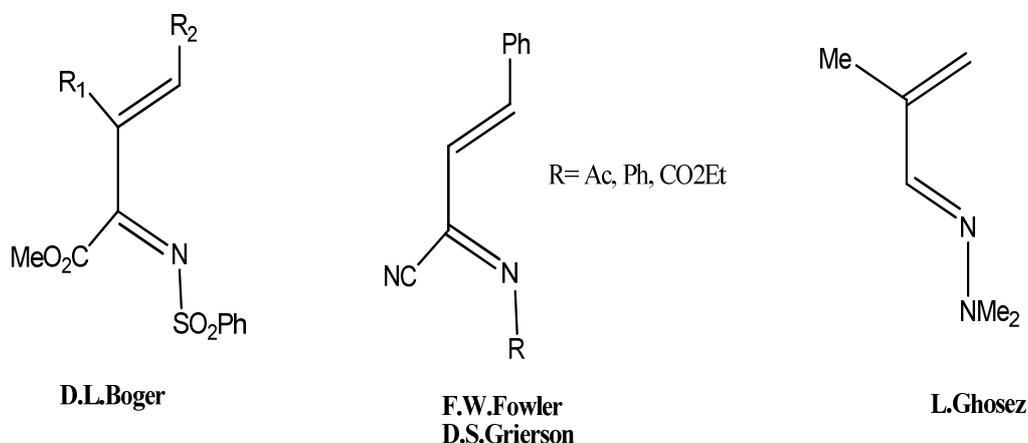


Fig.B-1.2: Les 1-azadiènes les plus documentés.

Fowler et Grierson [6-7] ont mis en évidence le comportement remarquable des 2-cyano-1-azadiènes. La présence du groupement cyano accentue leur réactivité vis-à-vis de diénophiles nucléophiles. Dans certains cas, ils réagissent même avec des partenaires électrophiles (Fig.B-1.3). [8]

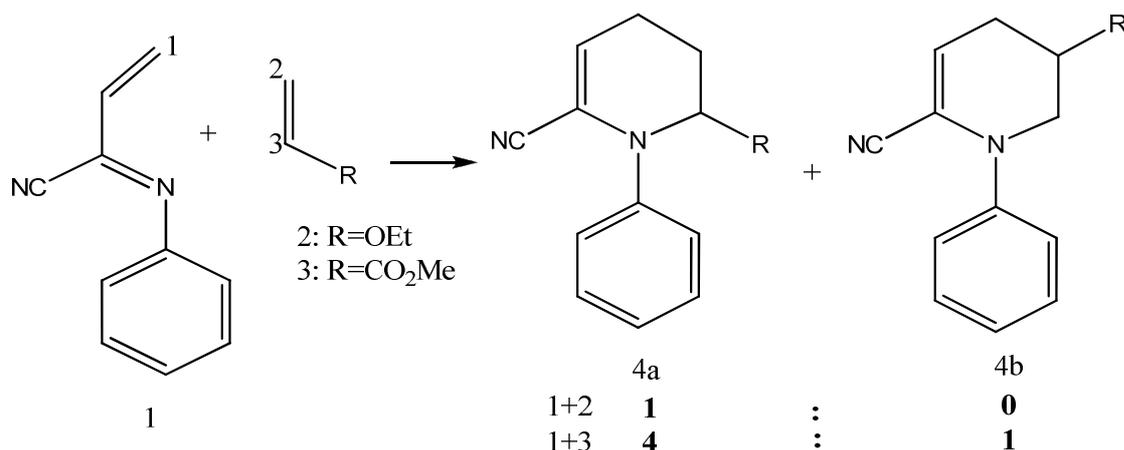


Fig.B-1.3 : Les résultats Expérimentales de la réaction cycloaddition d'Hétéro Diels-Alder entre un N-Phényle, 2-cyano-1- azadiène et une série d'oléfines.

Dans ce qui suit, on se propose de justifier théoriquement la régiosélectivité observée expérimentalement par différentes approches théoriques : le calcul des énergies d'activation, la théorie des orbitales frontières OF et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle) en tenant compte du fait ce type de réactions sont contrôlées cinétiquement.

1-B. 2. Résultats et discussions

1-B. 2.1. Prédiction du caractère NED/IED

Pour clarifier les caractères DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (demande Electronique Inverse) des réactions de cycloadditions entre N-Phényle-2-cyano-1- azadiène et une série d'oléfines, nous avons calculé: les énergies des gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possible entre le diène et les diénophiles (tableau B-1.1), le potentiel chimique électronique μ , l'indice de l'électrophilie ω et l'indice de nucléophilie (N) (Tableau B-1.2). Le tableau B-1.1 montre que l'écart des énergies correspondants à la combinaison HOMO (diène)

/ LUMO (diénophiles) entre le composé (1) et les diénophiles est supérieur que celui qui correspondant à la combinaison HOMO (diénophiles) / LUMO (diène), ce qui montre que les deux diénophiles se comportent comme un donneur d'électrons et le diène comme un accepteur d'électrons (voir la fig.B-1.4). Par conséquent, les réactions HDA 1 et 2 portent un caractère DEI (demande de l'électron inverse).

Composés	HOMO	LUMO	$\Delta E(I)^a$ (NED)	$\Delta E(II)^b$ (IED)
1	-0.234	-0.094	----	----
2	-0.223	0.046	7.60	3.51
3	-0.272	-0.045	5.14	4.84

^a $\Delta E(I) = \text{HOMO}_{\text{diène}} - \text{LUMO}_{\text{diénophile}}$, ^b $\Delta E(II) = \text{HOMO}_{\text{diénophile}} - \text{LUMO}_{\text{diène}}$.

Table B-1.1 : Énergie des orbitales frontières (eV) pour les différents composés au niveau théorique B3LYP/6-31 G *.

compounds	μ (a.u.)	η (a.u.)	S(a.u.)	ω (Ev)	N (Ev)
1	-0.164	0.139	3.59	2.64	2,75
2	-0.088	0.269	1.855	0.394	3,05
3	-0.158	0.226	2.200	1.510	1.72

Tableau B-1.2: Propriétés globales du diène et des diénophiles.

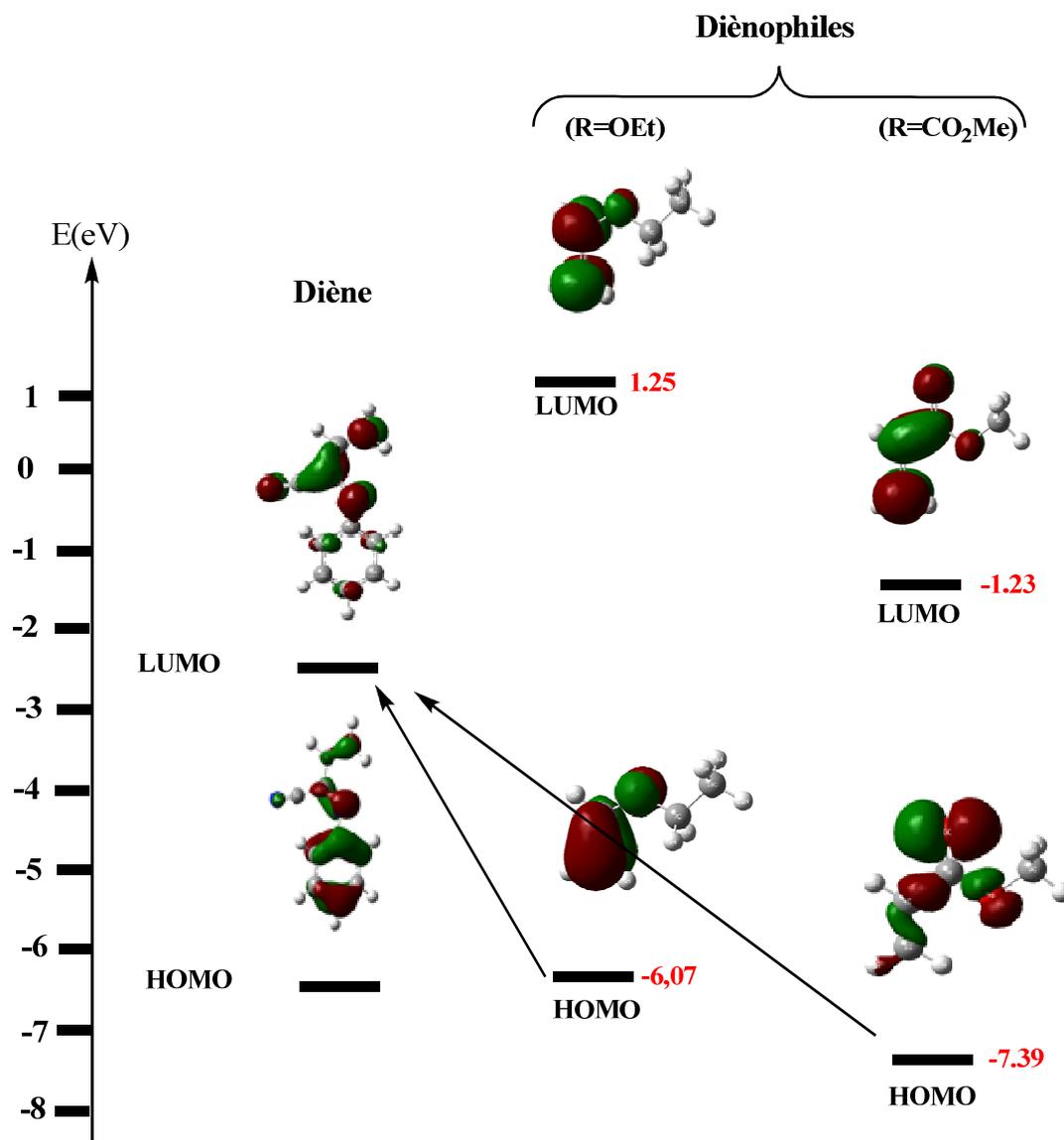


Fig. B-1.4 : Énergies des orbitales frontières HOMO/LUMO et les interactions favorables entre les OMs pour les deux réactions.

1-B. 2.2. L'analyse par des propriétés globales

D'après le tableau B-1.2 les deux alcènes possèdent l'indice d'électrophilie le plus faible ($\omega = 0.394$ et 1.51 eV) et les potentiels électroniques le plus élevé ($\mu = -0.088$ et -0.158 u.a) par rapport au diène ($\omega = 2.64$, $\mu = -0.164$). On constate que les deux alcènes agissent comme un nucléophile (donneur d'électrons) alors que N-Phényle-2-cyano-1-azadiène agit comme électrophile (accepteur d'électrons). Par conséquent, le transfert de la charge sur ces réactions aura lieu d'alcènes vers le diène, un accord complet avec l'analyse du transfert de

la charge calculée aux TSs (voir plus tard). Pour l'indice de nucléophilie, le diénophile 2 possède une valeur plus élevée (3.05) par rapport au diène (2.75) et le diénophile 3 possède une valeur plus basse (1.72). Donc, la valeur de l'indice de nucléophilie pour le diénophile 2 confirme que le diène se comporte comme un électrophile et la valeur de l'indice de nucléophilie pour le diénophile 3 se contredit les résultats précédents. On constate également que le caractère nucléophile du diénophile est augmenté par la présence de substituent électrodonneur (OCH_2CH_3) alors qu'il est diminué par la présence de substituent électroattracteur (par exemple CO_2Me) par rapport au diène. Le calcul des différences d'électrophilie entre les diénophiles 2 et 3 d'une part et le diène d'autre part sont 2.24 et 1.13 eV respectivement. Ces résultats montrent que la réaction 1 est plus polaire que la réaction 2. En conclusion, les trois approches précédentes montrent que les deux alcènes agissent comme un nucléophile alors que N-Phényle-2-cyano-1-azadiène agit comme un électrophile.

1-B. 2.3. Prédiction et rationalisation de la régiosélectivité expérimentale:

Afin de prédire et de rationaliser la régiosélectivité observée expérimentalement de la réaction hétéro Diels-Alder entre N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et des alcènes nous avons utilisé 3 approches théoriques :

1-B. 2.3.1. Calcul des barrières d'activation.

Les états de transition TSa_n et TSb_n correspondants aux 2 modes de cyclisation meta et para sont représentés dans la figure.B-1.5. On remarque que les énergies d'activation correspondant aux états de transition TS_{meta} sont plus faibles à celles correspondant aux états de transition TS_{para} pour les deux réactions (voir le schéma B-1-1 et B-1-2) ; ce qui montre que les régioisomères meta sont plus favorisés cinétiquement que les régioisomères para. On remarque également que la présence d'un groupement électroattracteur (CO_2Me) sur le diénophile fait diminuer la barrière d'activation de façon remarquable par rapport à la présence d'un groupement électrodonneur (OEt). D'après le tableau B-1.4 on remarque pour la réaction 1, le cycloadduit meta est plus stabilisé thermodynamiquement (-4.25 Kcal/mol) par rapport au cycloadduit para (23.17 Kcal/mol). Par conséquent, on obtient un seul régioisomère meta observés expérimentalement. [8] Pour la réaction 2, le cycloadduit formé à partir de

l'approche meta est plus stable que celle de l'approche para de 2.72 Kcal/mol. Par conséquent, on obtient un mélange de deux régéoisomères observés expérimentalement. [8]

Avec le calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [9], l'optimisation complète des structures obtenues (direction vers le produit) nous a confirmé l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

	E	ΔE_a
1+2	-727.79806066	-----
1+3	-801.79284464	-----
TSa₁	-727.72822844	43.82
TSb₁	-727.71593892	51.83
TSa₂	-801.76144835	19.70
TSb₂	-801.75923586	21.09
CA_{a1}	-727.80484711	-4.25
CA_{b1}	-727.76112827	23.17
CA_{a2}	-801.83691303	-27.65
CA_{b2}	-801.84053942	-29.92

Tableau B-1.3: Les énergies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G* des points stationnaires (réactants, états de transition et produits) pour les réactions HDA entre un N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et des alcènes.

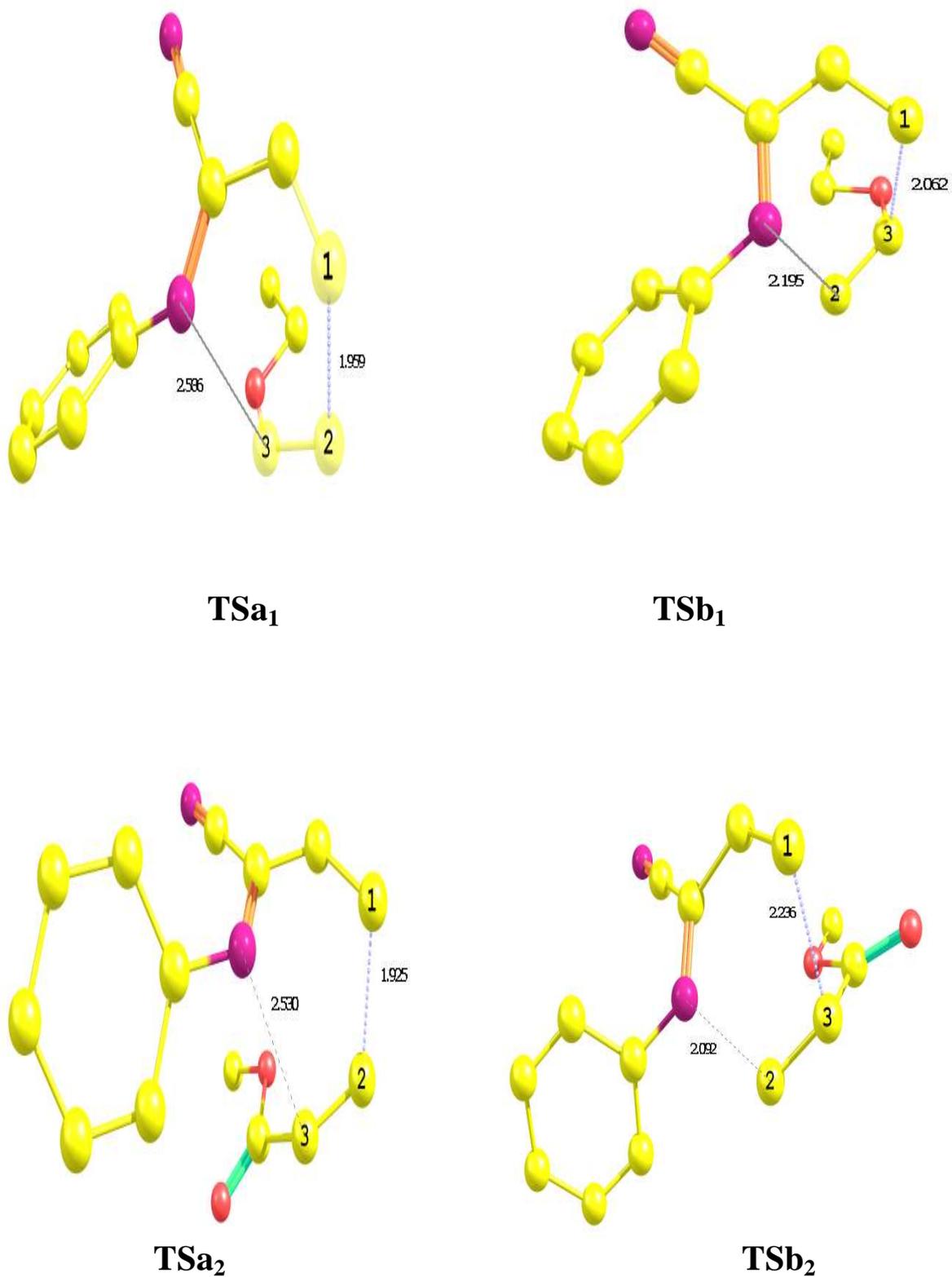


Fig. B-1.5. Les états de transition TSa_n et TSb_n correspondants aux 2 modes de cyclisation entre N-Phényle, 2-cyano-1- azadiène et des alcènes au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.

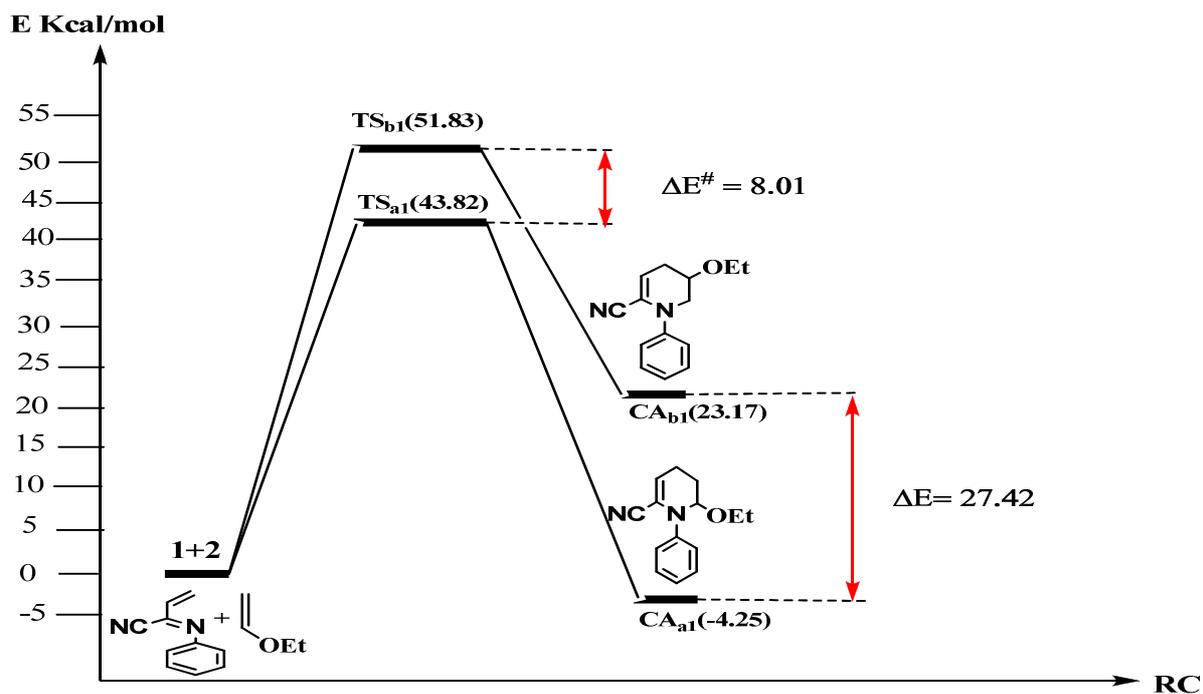


Schéma : B-1-1. Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de HDA entre 1 et 2 (réaction1).

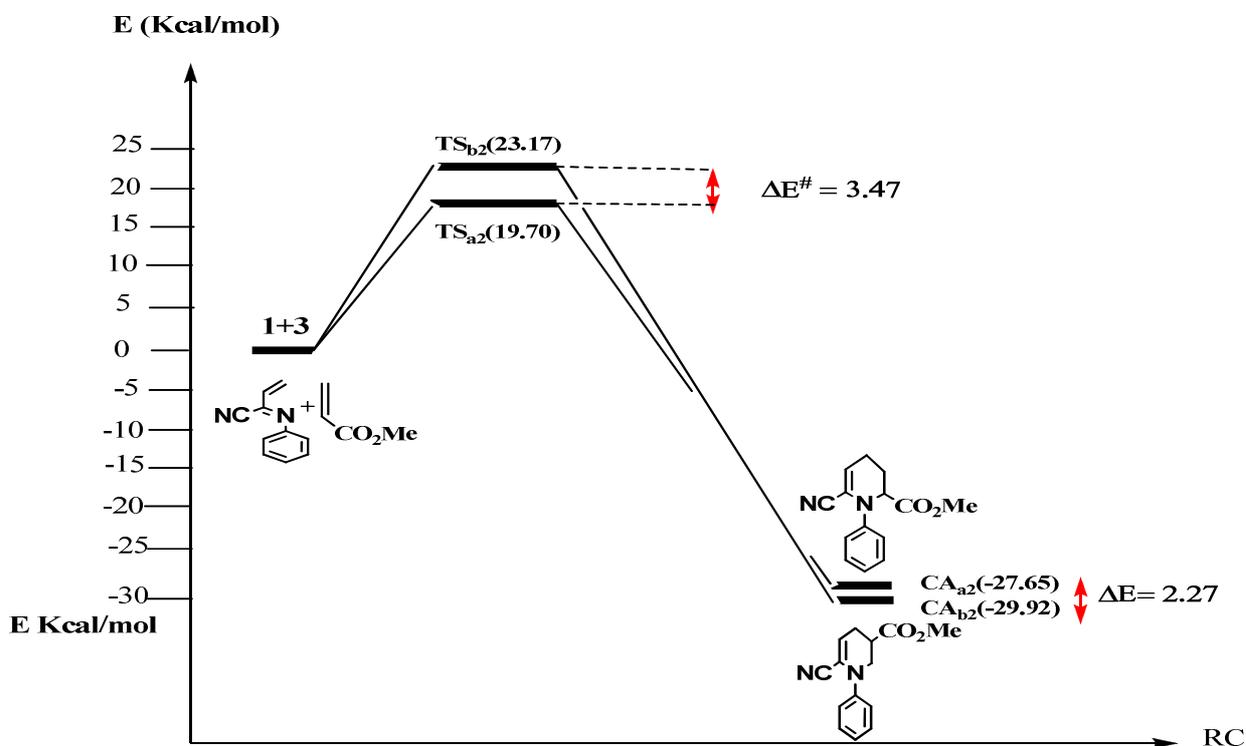


Schéma : B-1-2. Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de HDA entre 1 et 3 (réaction2).

- **L'analyse de transfert de charge.**

Dans la réaction 1 entre le diénophile **2** et N-Phényle-2-cyano-1-azadiène, l'analyse de la population naturelle (NPA) nous permet d'évaluer le transfert de charge. Le transfert de charge dans les TSa₁ et TSb₁ du diénophile au diène sont 0.254e et 0.168e pour les approches meta et para, respectivement. Et dans la réaction 2 avec l'acrylate de méthyle, les charges transférées à partir du diénophile au diène sont 0.05e et 0.051e pour les approches meta et para, respectivement. Ces résultats montrent que la réaction 1 est plus polaire que la réaction 2, et en accord lors de l'analyse par des indices de réactivité dérivant de la DFT.

La notion de l'ordre de liaison (bond order (BO)) [10] peut être utilisée pour obtenir une analyse plus approfondie de l'extension de la formation ou rupture d'une liaison au cours d'un chemin de la réaction. Cet outil théorique a été utilisé pour étudier le mécanisme moléculaire des réactions chimiques. L'ordre de liaison évalué des liaisons C1-C2 et N-C3 qui forment des liaisons aux états de transition (TSs) sont: 0.532 et 0.169 pour TSa₁, 0.537 et 0.220 pour TSa₂. Par conséquent, le processus asynchrone de la formation de liaison C1-C2 est plus avancé que la liaison N-C3 pour l'approche meta pour les deux réactions. Et l'ordre de liaison évalué des liaisons C1-C3 et N-C2 sont 0.44 et 0.353 pour TSb₁ et 0.319 et 0.39 pour les mêmes liaisons pour TSb₂. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de la formation de liaison C1-C3 est plus avancé que la liaison N-C2 pour l'approche para au TSb₁ et le processus asynchrone de la formation de liaison N-C2 est plus avancé que la liaison C1-C3 pour l'approche para au TSb₂. Ces résultats montrent que les deux réactions suivent un mécanisme asynchrone concerté.

1-B. 2.3.2. L'analyse basée sur les propriétés locales.

Le tableau B-1.4 est groupé les valeurs d'électrophilicité locale ω_k^\pm (eV), nucléophilicité locale (N_k), mollesses locales s_k^\pm et les indices de Fukui f_k^\pm pour le diène et les diénophiles.

Local properties							
composés	k	f^+	f^-	s^+	s^-	ω_k (eV)	N_k
1	1	0.156	0.054	0.558	0.193	0.411	0.921
	2	0.171	0.128	0.612	0.458	0.451	0.30
2	1	0.302	0.383	0.560	0.710	0.119	0.338
	2	0.322	0.099	0.597	0.183	0.126	0.156
3	1	0.278	0.197	0.611	0.433	0.419	0.541
	2	0.113	0.091	0.248	0.200	0.170	0.250

Tableau B-1.4: Propriétés locales du diène et diénophiles, k définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée.

- **Cas d'un processus en deux centres (utilisation du modèle polaire de Domingo)**

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [11], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile. Les indices de nucléophilie locale N_k pour les sites C2 et C3 des diénophiles et les indices d'électrophilie locale ω_k pour les sites N et C1 du diène sont données dans la figure B-1.6. L'analyse de population prédit que l'interaction la plus favorisée aura lieu entre le C1 du N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et le C2 des diénophiles pour les deux réactions. On constate que le regioisomère meta est plus favorable que le regioisomère para par l'analyse fondée sur les indices nucléophilicité de Fukui et l'électrophilicité locale ω_k . Ces résultats est en accord avec les analyses montrées par le calcul des barrières d'activation.

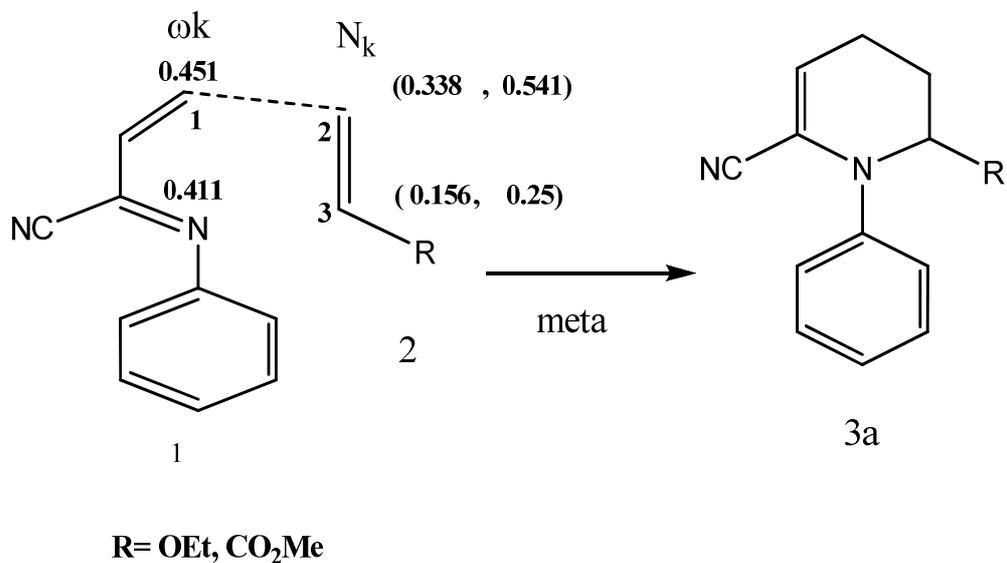


Fig B-1.6: Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices ω_k^+ (Electrophile) / N_k (Nucléophile) pour les réactions 1 et 2.

En conclusion, le modèle polaire de deux centre, basé sur les charges électrostatiques, nous permettent de caractériser les deux centres d'interactions les plus favorables au long d'un processus asynchrone de formation des liaisons et prédit correctement la régiosélectivité expérimentale.

1-B. 2.3.3. Utilisation de la règle de Houk :

La régiosélectivité peut être interprétée par l'examen des coefficients des orbitales frontières HOMO /LUMO de diène et diénophile. Dans ce cas, les coefficients des orbitales frontières constituent un indice important pour favoriser un mode de cyclisation par rapport à un autre. L'utilisation de cette approche est bien régie par la règle de Houk. Selon les règles de Houk [12], les interactions de type « large-large » et « petite- petite » sont plus favorisées par rapport aux interactions « large- petite » et «petite -large » (Fig. B-1. 7).

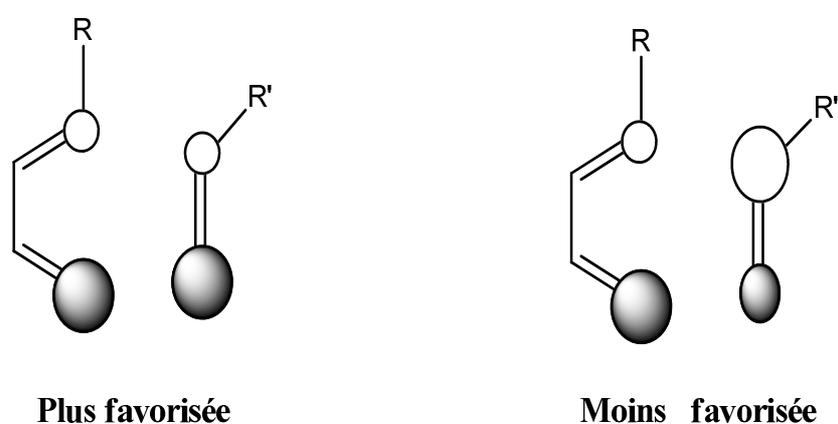


Fig .B-1. 7 : Illustration de la règle de Houk.

Les coefficients des orbitales frontières sont calculés au niveau MP2/6-31G* pour HOMO et LUMO. Les valeurs des coefficients de la HOMO des diénophiles et la LUMO du N-Phényle, 2-cyano-1-azadiène sont présentées dans la figure B-1. 7. Cette figure montre bien que la règle de Houk (ou la règle des interactions « large- large » et «petite - petite») est bien respectée. Ces valeurs montrent que la cyclisation qui mène à la formation du régioisomère meta est plus favorisée pour les deux réactions. Ces résultats confirment la régiosélectivité expérimentale favorisée (meta).

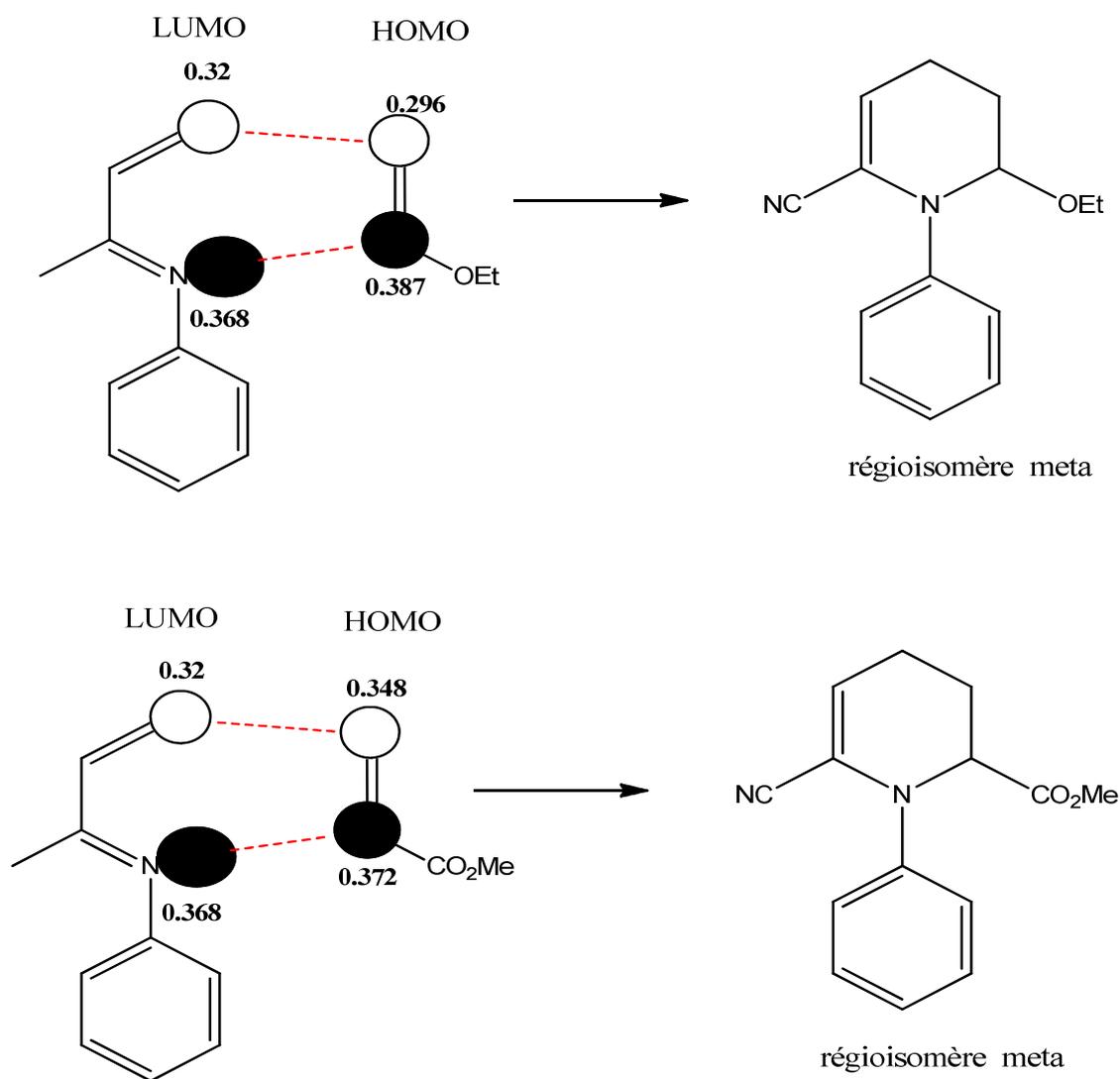


Fig B-1.8: Les interactions plus favorisées selon la Règle de Houk.

Conclusion

La régiosélectivité observée expérimentalement dans les réactions hétéro Diels-Alder entre le N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et les alcènes a été rationalisée par 3 approches théoriques différentes : (calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo - utilisation la règle de Houk (les orbitales frontières)).

Références

- [1]. S. M Weinreb, « In Comprehensive Organic Synthesis», B. M.Trost, I.Fleming, Eds.; Pergamon Press : Oxford. **1991**, vol. 5, pp chap. 4.2.
- [2]. P. D.Bailey, P. A.Millwood, P. D. Smith, J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1998**, 633-640.
- [3]. D. L.Boger, T. T. Curran, J. Org. Chem. **1990**, 55, 5439-5442.
- [4]. D. L.Boger, A. M. Kasper, J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 1517-1519.
- [5]. D. L Boger, J. Heterocy Chem. **1996**, 33, 1519-1531.
- [6]. Y. C.Hwang, F. W. Fowler, J. Org. Chem. **1985**, 2719.
- [7]. C.Trione, L. M.Toledo, S. D.Kuduk, F. W.Fowler, D. S. Grierson, J. Org. Chem. **1993**, 58, 2075-2080.
- [8]. a) I. A.Motorina, D. S. Grierson, Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 7215-7218. b) B. Serckx-Poncin, A. M. Hesbain-Frisque, L.Ghosez, Tetrahedron Lett. **1982**, 23, 3261-3264.
- [9]. J. L. Gazquez, F.J. Mendez, J. Am. Chem. Soc. **1994**, 116, 9298.
- [10]. K. B. Wiberg, Tetrahedron. **1968**, 24, 1083.
- [11]. J.L. R. Domingo, J. A. Saez, Org. Biomol. Chem. **2009**, 7, 3576.
- [12]. K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc.**1973**, 95, 4092.

CHAPITRE B-2

Etude théorique du mécanisme, de la stéréosélectivité et de l'effet de l'acide de Lewis sur la cycloaddition de Diels-Alder entre le furane et des alcènes activés

B-2.1. Introduction

La réaction DA est importante pour la synthèse des produits naturels et des molécules biologiquement actives. Les recherches sur cette réaction afin de développer de nouvelles méthodes de synthèse et améliorer simultanément aussi bien les rendements, la régiosélectivité et stéréosélectivité [1] ne cessent de se développer. La catalyse dans les réactions de DA peut être considérée comme le point essentiel dans cette perspective. En 1960 Yates et Eaton [2] ont découvert que l'acide de Lewis AlCl_3 a accéléré fortement les réactions DA et augmente la réactivité si le dienophile est un réactif appauvri [3]. L'effet du catalyse AL dans les réactions DA a été l'objet de plusieurs d'études théoriques [4] et expérimentales [5] employant les méthodes ab initio, semi empirique et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [6]. Ainsi, l'effet du solvant est un des facteurs les plus importants dans la réaction chimique. Il y a beaucoup d'études qui ont été faites pour clarifier cet effet [7]. C'est bien connu que les taux de réactions Diels-Alder sont grandement accélérés dans les solutions polarisées tel que le méthanol [8].

Dans cette partie on étudie l'effet de l'acide de Lewis (AlCl_3) et son influence au niveau énergétique et cinétique sur la réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane, et on étudie aussi l'effet des solvants sur cette réaction en utilisant l'approche théorique PCM (polarized continuum model).

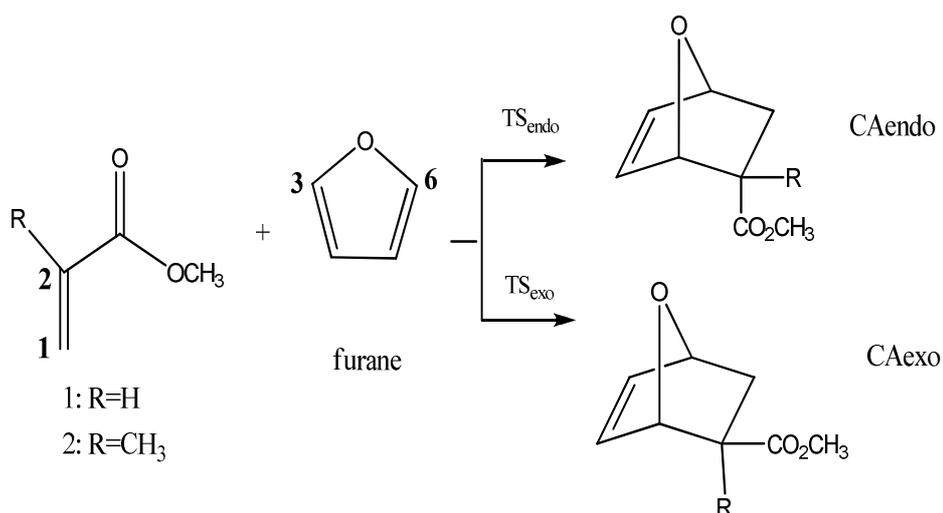


Fig. B-2.1: Réaction de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle **1** et méthacrylate de méthyle **2** avec le furane.

B-2.2. Prédiction du caractère (NED ou IED).

Le caractère DEN (demande de l'électron normale) ou DEI (demande de l'électron inverse) des réactions du cycloaddition Diels-Alder a été prédit par trois approches, le calcul des gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possible entre les deux réactifs, le calcul de potentiel chimiques électroniques μ et l'indice de l'électrophilie (nucléophilie) ω (N) (Tableau B-2.1).

propriétés globales							
composés	HOMO	LUMO	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (eV)	N (eV)	$\Delta\omega$ (eV)
furane	-0.224	0.019	-0.102	0.243	0.582	3.02	-----
1	-0.271	-0.045	-0.158	0.226	1.50	1.75	0.918
2	-0.267	-0.038	-0.152	0.229	1.40	1.85	0.818

Table B-2.1. Propriétés globales du diène et diénophiles.

La réaction 1+furane porte un caractère DEN, puisque l'écart d'énergie (4.87 eV) correspondant à la combinaison HOMO (diène)/LUMO (diénophile) du furane et l'acrylate de méthyle respectivement est inférieur que celui qui correspondant à la combinaison HOMO (diénophile)/LUMO (diène) (7.13 eV) ; ce qui montre que le furane se comporte comme un donneur d'électrons et l'acrylate de méthyle comme un accepteur d'électrons (voir la fig.B-2.2). Même résultat pour la réaction 2+furane, le furane reste toujours comme un donneur d'électrons et méthacrylate de méthyle comme un accepteur d'électrons. Donc, le substituant CH₃ en position α ne change pas le caractère DEN.

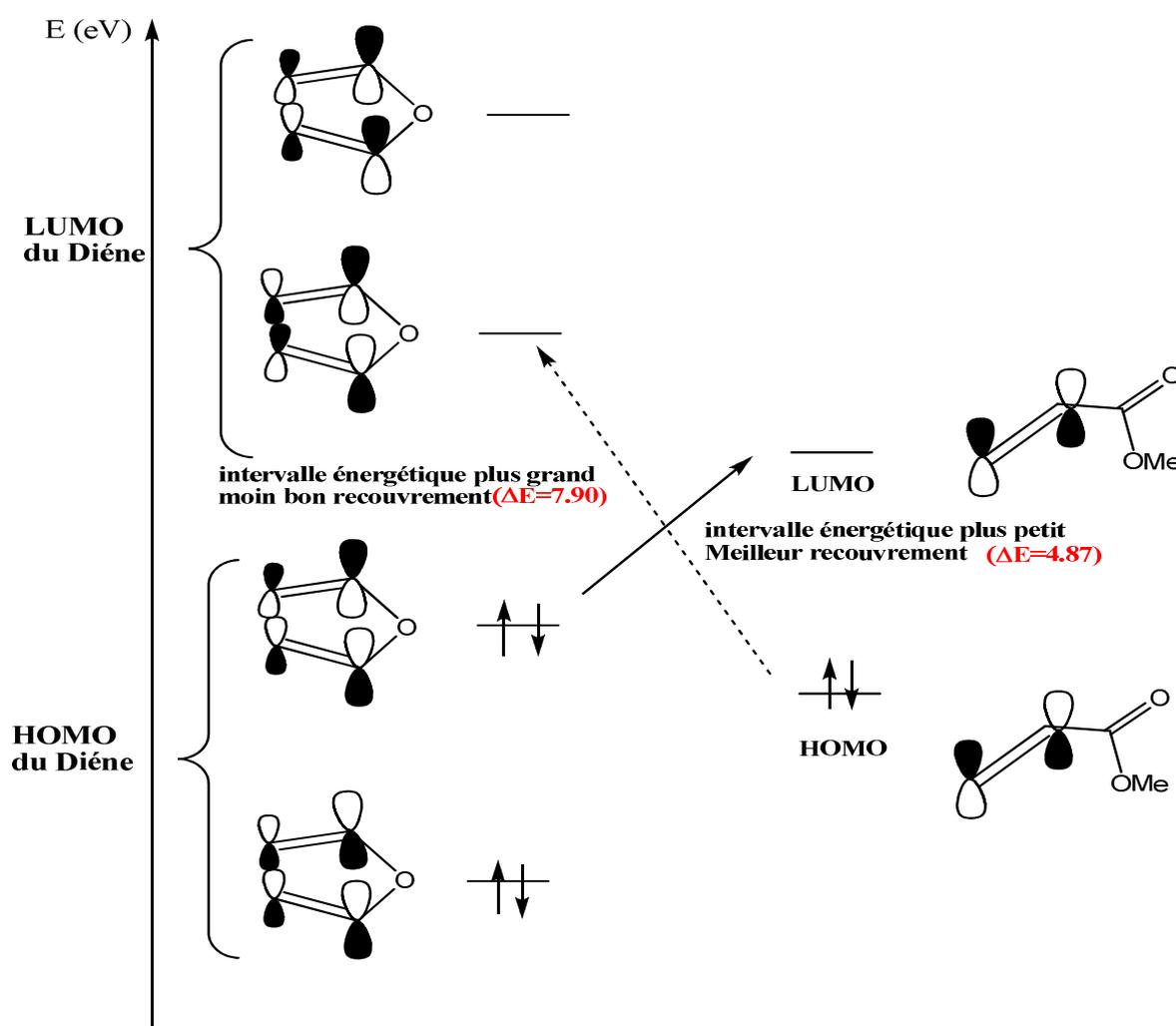


Fig.B-2.2 : Niveaux d'énergie du Diène et du Diènophile.

Les indices globaux dans le contexte de DFT [9] sont un outil puissant pour comprendre le comportement de cycloadditions polaire. La différence d'électrophilie globale entre les réactifs, [10] peut être utilisée pour prédire le caractère polaire de cycloaddition. Les propriétés globales statiques: potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , nucléophilie (N) et électrophilie globale ω de l'acrylate de méthyle (1), méthacrylate de méthyle (2) et le furane sont présentés dans le Tableau B-2.1. Le potentiel chimique électronique μ du furane (-0.102 au) est supérieur que le potentiel chimique électronique des diènophiles 1 et 2, sont : -0.158 et -0.152 au, respectivement. Par conséquent, le transfert de

charge sur ces réactions aura lieu du diène (furane) vers les diénophiles 1 et 2, un accord complet avec l'analyse du transfert de charge calculée aux TSs (voir plus tard).

L'électrophilie globale des diénophiles 1 et 2 (1.50, 1.40 eV) est plus élevée à celui du furane (0.582 eV). D'après l'échelle absolue d'électrophilites basée sur l'indice ω on peut classer ces diénophiles comme électrophiles forts [10]. La présence du groupe CH₃ en position α diminue légèrement l'électrophilie du diénophile 2. D'autre part, l'indice de nucléophilie du furane est plus élevé (3.02) par rapport aux diénophiles 1 et 2 (1.75 et 1.85). Donc, cette valeur confirme que le furane se comporte comme un bon nucléophile.

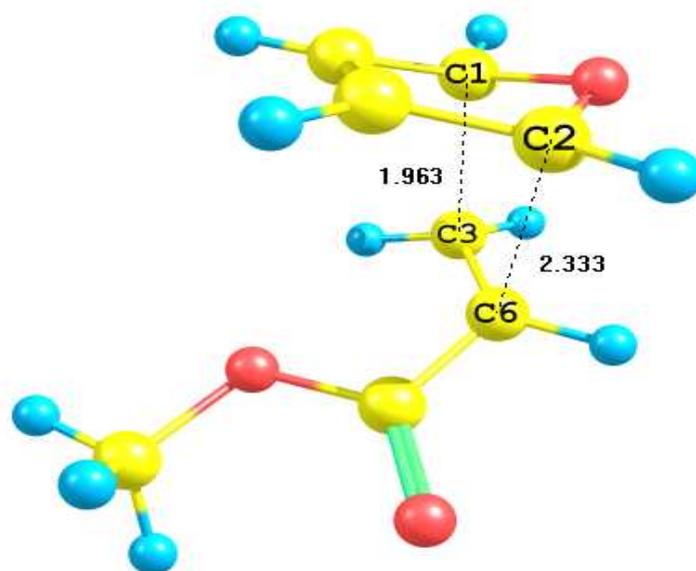
En conclusion, les trois approches théoriques (Gaps HOMO/LUMO, valeurs des potentiels chimiques électroniques et valeurs des indices d'électrophilie (nucléophilie)) montrent que la réaction de cycloaddition DA entre le furane et les diénophiles (acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle) est à demande électronique normale **DEN**. C'est-à-dire que le furane se comporte comme un nucléophile (donneur d'e⁻) et les diénophiles (acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle) se comportent comme des électrophiles (accepteur d'e⁻).

B-2.3. La réaction DA non catalysée entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.

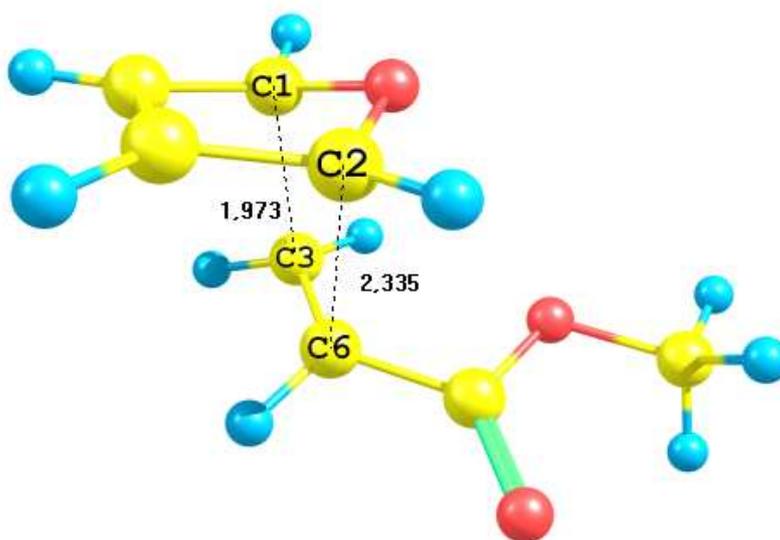
Tout d'abord, on étudie les réactions DA sans catalyseur en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G*. Le tableau B-2.2 résume les énergies totales et relatives en kcal / mol pour les points stationnaires (réactifs, états de transition et cycloadduits) des réactions de Diels-Alder en phase gazeuse et en solvant (CH₂Cl₂) pour le modèle PCM. La réaction DA non catalysée entre l'acrylate de méthyle 1 et méthacrylate de méthyle 2 avec le furane peut avoir lieu selon deux stéréoisomères endo et exo (voir Fig.B-2.1). Les états de transitions (TSs) ont été confirmés par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire. Les structures optimisées des états de transitions (TSs) sont représentées dans les figures B-2.3 et B-2.4.

	E	ΔE	E_{sol}	ΔE_{sol}
1+Furan	-536.492014	-----	-536.4996046	-----
2+ Furan	-575.8114259	-----	-575.8183847	-----
TS_{1endo}	-536.4523968	24.86	-536.4636585	22.56
TS_{1exo}	-536.4515113	25.42	-536.4629384	23.01
CA_{1 endo}	-536.4939551	-1.22	-536.5036796	-2.55
CA_{1 exo}	-536.4947648	-1.73	-536.5048331	-3.28
TS_{2endo}	-575.7675724	27.51	-575.7774536	25.41
TS_{2exo}	-575.7671721	27.77	-575.7776003	25.26
CA_{2 endo}	-575.8085436	-1.80	-575.816978	0.75
CA_{2 exo}	-575.8078665	-2.23	-575.8169453	0.69

Tableau B-2.2. Énergies totales et relative en kcal/mol au niveau B3LYP/6-31G* pour les points stationnaires (réactants, états de transition et cycloadduits) des réactions DA entre l'acrylate de méthyle 1 et méhtacrylate de méthyle 2 avec furane.

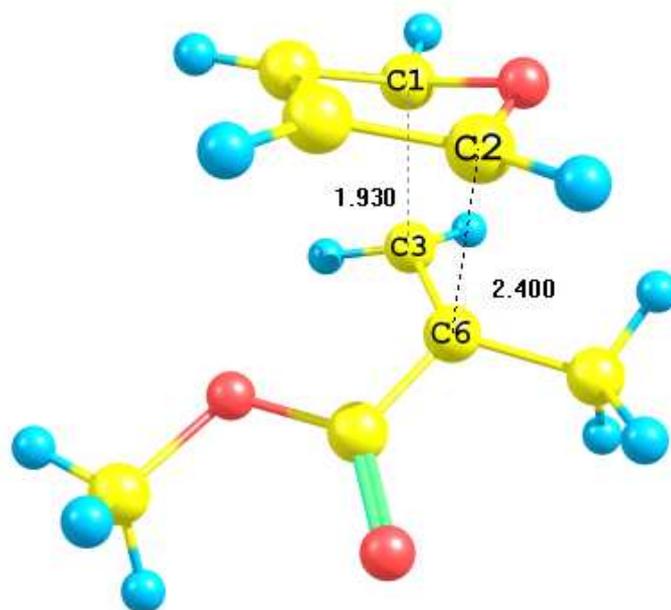


TS_{1endo}

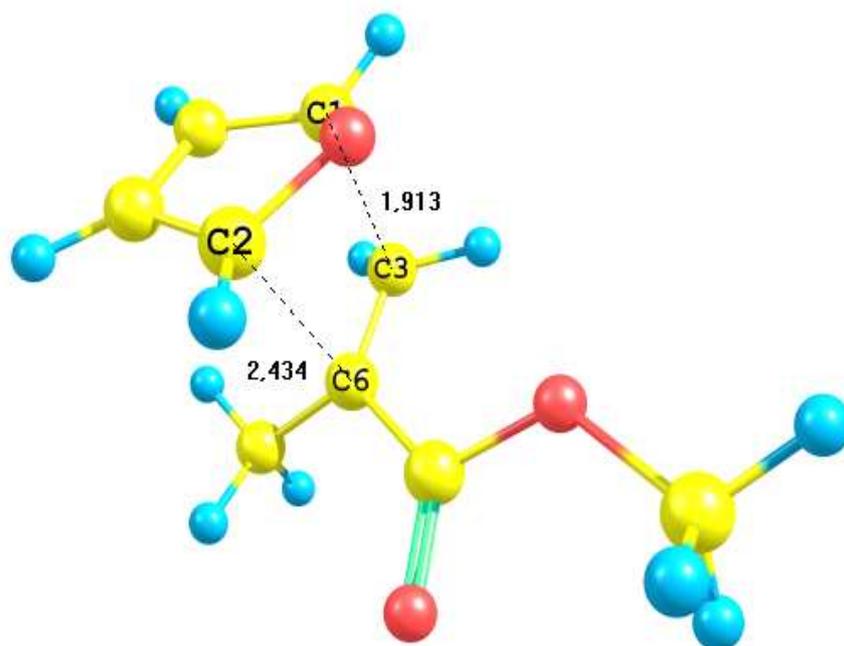


TS_{1exo}

Figure B-2.3. Structures de l'état de transition de la réaction 1 entre l'acrylate de méthyle et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.



TS_{2endo}



TS_{2exo}

Figure B-2.4. Structures de l'état de transition de la réaction 2 entre méthacrylate de méthyle 2 et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.

Les structures de l'état de transitions ont des fréquences imaginaires seules correspondantes à la formation des deux nouvelles liaisons C1-C3 et C2-C6 pour les deux stéréoisomères endo et exo. Le mécanisme favorisé de ces réactions est le mécanisme concerté (calcul IRC). Les structure des TSs montrent que les longueurs de liaisons C1-C3 et C2-C6 pour le stéréoisomère endo sont 1.963 et 2.332 Å respectivement, et sont 1.972 et 2.335 Å pour le stéréoisomère exo de la réaction DA entre l'acrylate de méthyle et le furane, tandis que des longueurs de liaisons C1-C3 et C2-C6 de la réaction DA entre méthacrylate de méthyle et furane sont 1.929 et 2.343 Å pour le stéréoisomère endo et sont 1.913 et 2.433 Å pour le stéréoisomère exo respectivement. (Voir les figures B-2.3 et B-2.4). Ces résultats montrent que les deux réactions cycloadditions possèdent un mécanisme asynchrone.

Pour la réaction 1+furane, l'analyse de la population naturelle (NPA) nous permet d'évaluer le transfert de charge (CT). Les charges naturelles des TSs paraissent partagées entre le diène et le diénophile. La charge transférée au TS du furane vers méthyle de l'acrylate est **0.17e** pour les deux stéréoisomère endo et exo. Pour la réaction 2+furane, l'analyse de la population naturelle (NPA) montre que le transfert de charge (CT) aux TSs a lieu du furane vers le méthacrylate de méthyle. La charge transférée est **0.164e** pour le stéréoisomère endo et **0.160e** pour le stéréoisomère exo. Ce résultat est conformément aux résultats calculés par l'écart d'énergie correspondant à la combinaison HOMO (diène)/LUMO (diénophile) et par les valeurs des ω (N) et μ . Les valeurs de CT montrent que les deux réactions possèdent un caractère polaire.

La notion de l'ordre de liaison (bond order (BO)) [11] peut être utilisée pour obtenir une analyse plus approfondie de l'extension de la formation ou rupture d'une liaison au cours d'un chemin de la réaction. Cet outil théorique a été utilisé pour étudier le mécanisme moléculaire des réactions chimiques. L'ordre de liaison évalué des liaisons C1-C3 et C2-C6 qui forment des liaisons aux états de transition (TSs) sont: 0.538, 0.319 pour TS1endo, 0.531 et 0.32 pour TS1exo, 0.565 et 0.295 pour TS2endo et 0.575, 0.29 pour TS2exo, respectivement. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de la formation de liaison C1-C3 est plus avancé que la formation de liaison C2-C6.

B-2.4. Calcul des énergies d'activation.

Les barrières d'activation (ΔE_a) et les énergies relatives (ΔE) calculées des réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane du mécanisme concerté au niveau B3LYP/6-31g * sont résumées dans le tableau B-2.2. Les barrières d'activation (ΔE_a) sont: 24.86 (27.51) kcal/mol pour TS1endo (TS2endo) et 25.42 (27.77) kcal/mol pour TS1exo (TS2exo). D'autre part, les valeurs des énergies relatives (ΔE) de la réaction 1+furane sont : -1.22 et -1.73 kcal/mol pour les deux stéréoisomères endo et exo respectivement et sont -1.80 et -2.23 kcal/mol pour les deux stéréoisomères endo et exo respectivement de la réaction 2+furane. D'après ces résultats, nous pouvons voir que :

- Le stéréoisomère endo est favorisée par rapport au stéréoisomère exo de 0,56 kcal / mol pour la réaction 1+furane. Cela peut être dû à l'interaction favorable entre les orbitales secondaires via l'approche endo. D'autre part, le produit formé à partir de l'approche exo est plus stable que celui de l'approche endo. Par conséquent, on obtient un mélange de deux stéréoisomères observés expérimentalement [10a].
- Dans la réaction entre furane et méthacrylate de méthyle, l'approche endo est également favorisée par rapport à l'approche exo. Toutefois, le cycloadduit exo est favorisée par rapport au cycloadduit endo. Encore une fois, on obtient un mélange de stéréoisomères, en contradiction avec ce obtenu expérimentalement [10a] qui, le cycloadduit endo est le produit unique.
- Les deux réactions sont exothermiques.

Avec IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [12] on peut confirmer la structure de l'état de transition, déterminer le chemin réactionnel de la réaction et connecter le TS aux deux minima (réactifs et produits). L'optimisation complète des structures obtenues avec le calcul IRC (direction vers le produit) nous a confirmé l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

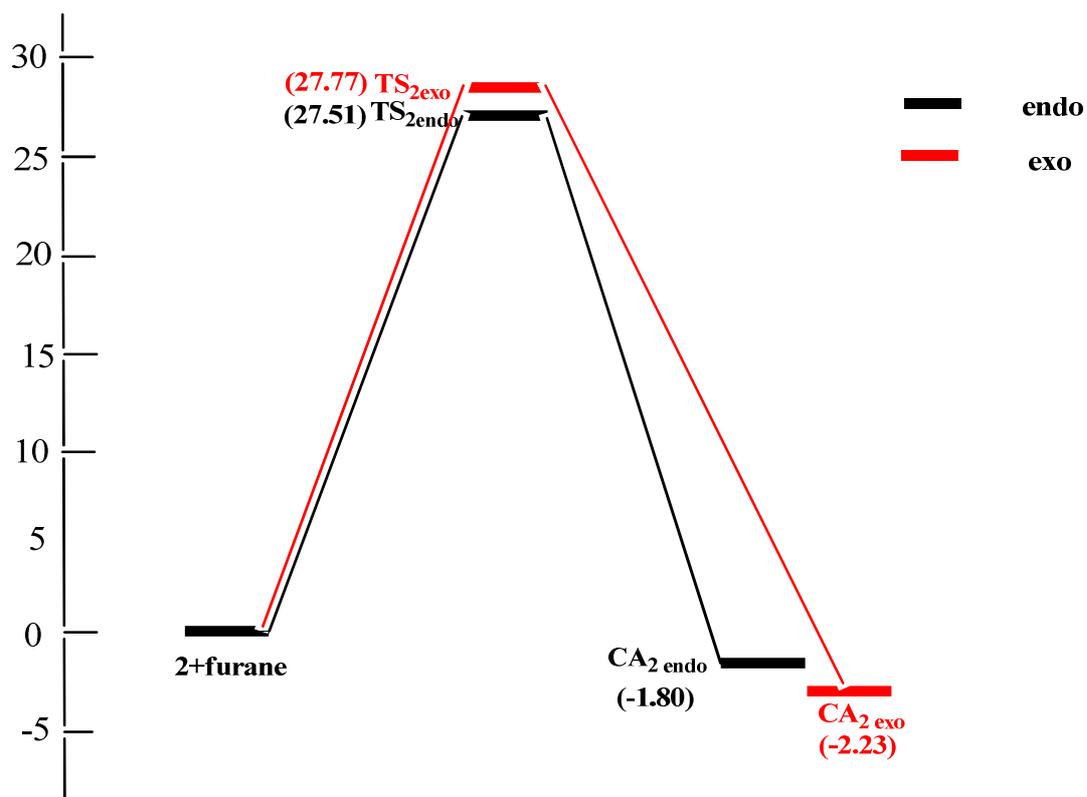
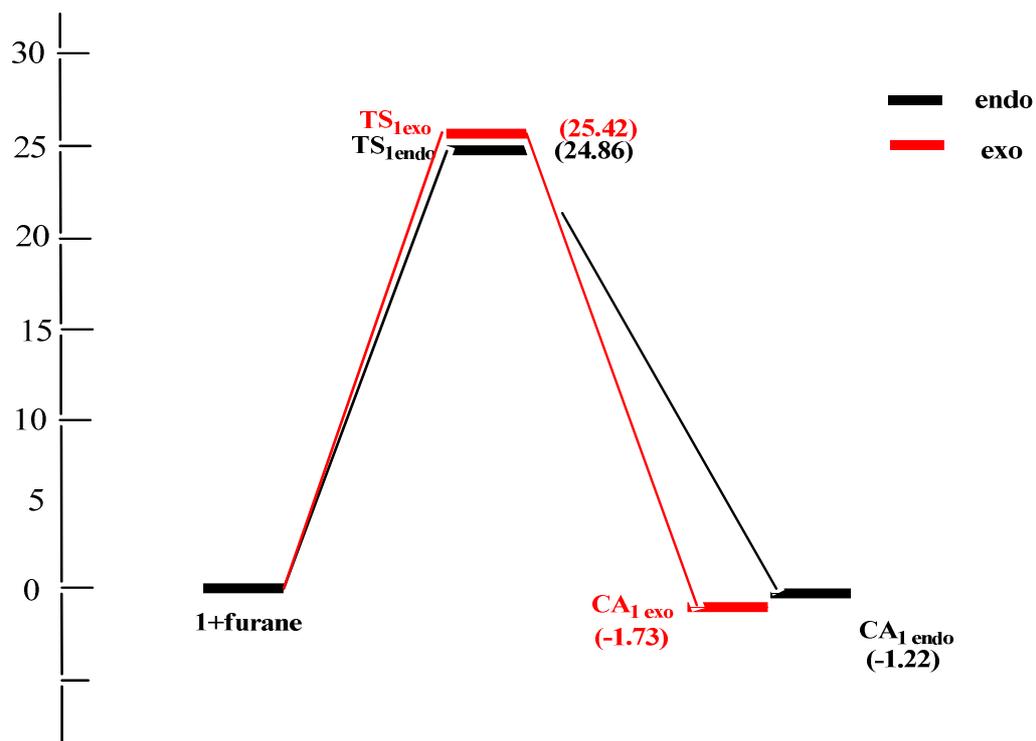


Schéma B-2.1 Diagramme énergétique de la réaction cycloaddition DA de l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.

B-2.5. La réaction DA catalysée entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.

Dans cette partie on étudie l'effet de l'acide de Lewis (AlCl_3) sur les diénophiles 1 et 2 et son influence au niveau énergétique et cinétique sur la réaction DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane (voir la figure. B-2.5).

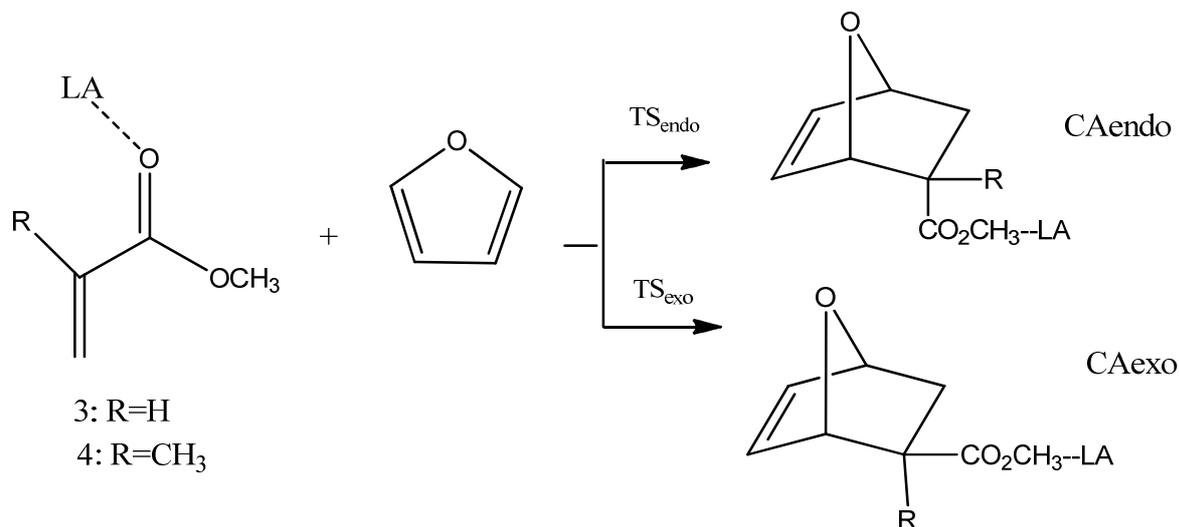


Fig.B-2.5: la réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle **1** et méthacrylate de méthyle **2** avec le furane en présence l'acide de Lewis (AlCl_3).

B-2.5. 1. L'effet de l'acide de Lewis sur le caractère (NED ou IED).

Les Tableau B-2.3 montre l'effet de l'acide de Lewis sur le caractère (DEN ou DEI) et sur les propriétés globales des diénophiles 1 et 2.

propriétés globales							
composés	HOMO	LUMO	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (Ev)	N (Ev)	$\Delta\omega$ (Ev)
1+AL	-0.285	-0.116	-0.200	0.169	3.23	1.37	2.64
2+AL	-0.285	-0.125	-0.205	0.160	3.57	1.37	2.98

Table B-2.3. Propriétés globales du diénophiles en présence l'acide de Lewis.

Remarques

- AlCl_3 catalyse les réactions Diels-Alder en diminuant les gaps d'énergie entre les deux orbitales frontières des deux partenaires de 4.95 à 3.02 eV et de 4.65 à 2.77 eV pour les réactions 1 et 2 respectivement.
- Il diminue les potentiels chimiques de - 0.1580 à - 0.200 a.u et de -0.172 à - 0.205 des diénophiles 1 et 2 respectivement. Donc, toujours le transfert de charge aura lieu du diène vers les diénophiles. La coordination de AlCl_3 à l'atome de l'oxygène du carbonyle augmente considérablement l'électrophilie des diénophiles 1 et 2: 3.23 eV (1+LA) et 3.57 eV (2+LA). En revanche, le furane a une valeur d'électrophilie très bas: 0.582 eV. Par conséquent, le furane est classé comme un bon nucléophile. La différence d'électrophilie pour les paires 1 / furane, 2/furane, 1+AL/furane et 2+AL/furane sont 0.92, 0.82, 2.64 et 2.98 eV, respectivement. Par conséquent, l'acide de Lewis augmente de caractère polaire de ces réactions de cycloadditions. On peut dire que les réactions non catalysées possèdent un caractère moins polaire et les réactions catalysées possèdent un grand caractère polaire.

2-B.5.2. Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activation.

Nous avons étudié l'effet de l'acide de Lewis (AlCl_3) sur la stéréosélectivité et le mécanisme de la réaction cycloadditions de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et le méthacrylate de méthyle avec furane. Les TSs correspondant à la formation des deux stéréoisomères endo et exo sont présentés dans les figures B-2.6 et B-2.7. Les énergies d'activation sont résumées dans le tableau B-2.4. Les modes d'approche endo et exo ont été considérés pour les réactions DA catalysées (voir la figure B-2.5). Pour la réaction avec l'acrylate de méthyle et d'après le tableau B-2.4, nous constatons que le catalyseur AL diminue les énergies d'activation associées à ces réactions DA de façon remarquable. Il diminue les énergies d'activation de 24,86 à 12,58 et de 25,42 à 12,99 pour TSendo et TSexo, respectivement. Pour la réaction avec méthacrylate de méthyle, le catalyseur AL diminue les énergies d'activation de 27,51 à 14,58 et de 27,77 à 14,64 kcal / mol pour les approches endo et exo, respectivement. Par conséquent, le catalyseur AL ne change pas la stéréosélectivité dominante (endo) mais il augmente la vitesse de réaction.

Dans la réaction entre le (1+AL) et furane, les longueurs des nouvelles liaisons formés, C1-C3 et C2-C6 pour l'approche endo sont 1,86 et 2,75 Å, respectivement. Pour l'approche exo, les longueurs des mêmes liaisons sont 1.862 et 2.774 Å. Dans la réaction entre (2+AL) et furane, ces longueurs de liaison sont 1,85 et 2,82 Å pour l'approche endo et sont 1,85 et 2,81 Å pour l'approche exo (voir les figures B-2.6 et B-2.7). Ces résultats indiquent que les nouvelles liaisons formées ne sont pas formés en même temps.

Réactions	ΔE_{a1} (endo)	ΔE_{a2} (exo)
1 (R=H)	12.58	12.99
2 (R=CH₃)	14.58	14.64

Tableau B-2.4. Barrières d'énergies d'activation calculées (kcal/mol) des réactions DA catalysées en phase gazeuse.

- **L'analyse de transfert de charge dans les cycloadditions de DA catalysée.**

Dans la réaction catalysée entre 1+AL et furane, l'analyse de la population naturelle (NPA) nous permet d'évaluer le transfert de charge. Le transfert de charge au TS du furane au complexe 1+AL est 0.38e et 0.39e pour les approches endo et exo, respectivement. Dans la réaction catalysée entre 2+AL et furane, les charges transférées à partir de furane au complexe 2+AL sont 0.37e pour les deux approches endo et exo. Ces résultats sont en accord avec les valeurs obtenues lors de l'analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT. Nous pouvons conclure que dans la présence de l'acide de Lewis, ces réactions de cycloaddition DA suivent un mécanisme non-concerté avec la formation d'un complexe entre l'alcène et le catalyseur AL suivie une attaque nucléophile par le cycle furane.

- **L'analyse d'ordre des liaisons**

Les valeurs de l'ordre de liaison (BO) des liaisons C1-C3 et C2-C6 formant aux TSs sont les suivantes: 0.54 et 0.32 (TSEndo1), 0.53 et 0.32 (TSExo1), 0.57 et 0.30 (TSEndo2) et 0.58 et 0.29 (TSExo2), respectivement. Il est évident que la liaison formée C1-C3 est plus avancée que celle de la liaison C2-C6. Ces données indiquent que ces réactions de cycloaddition procédé via un mécanisme asynchrone.

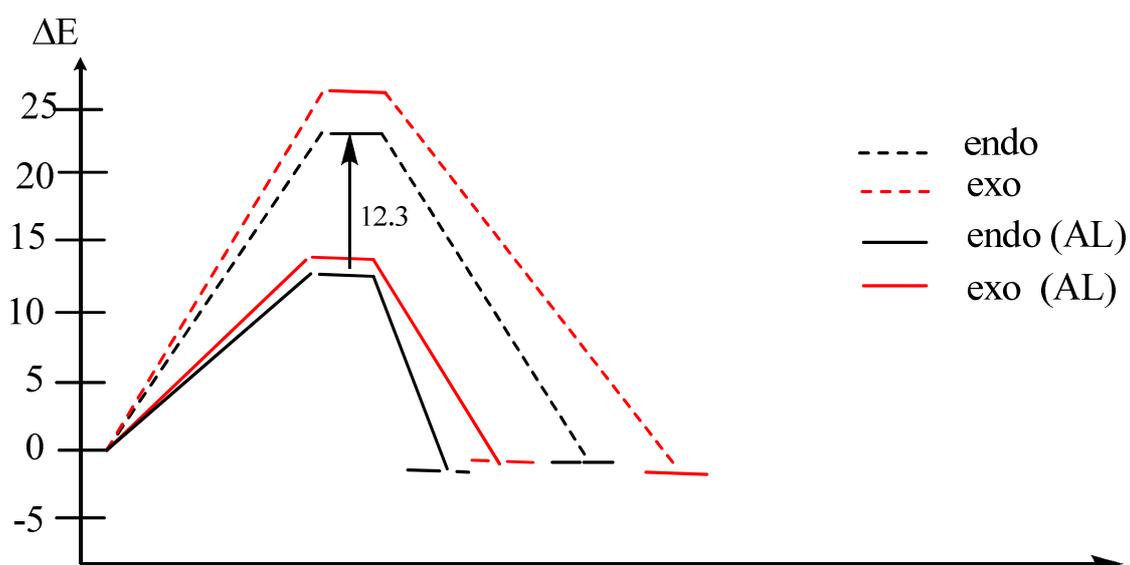
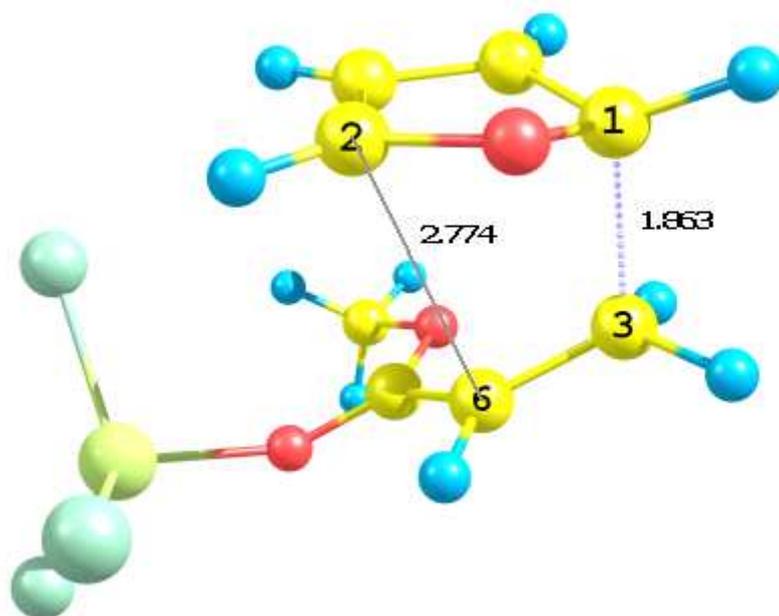
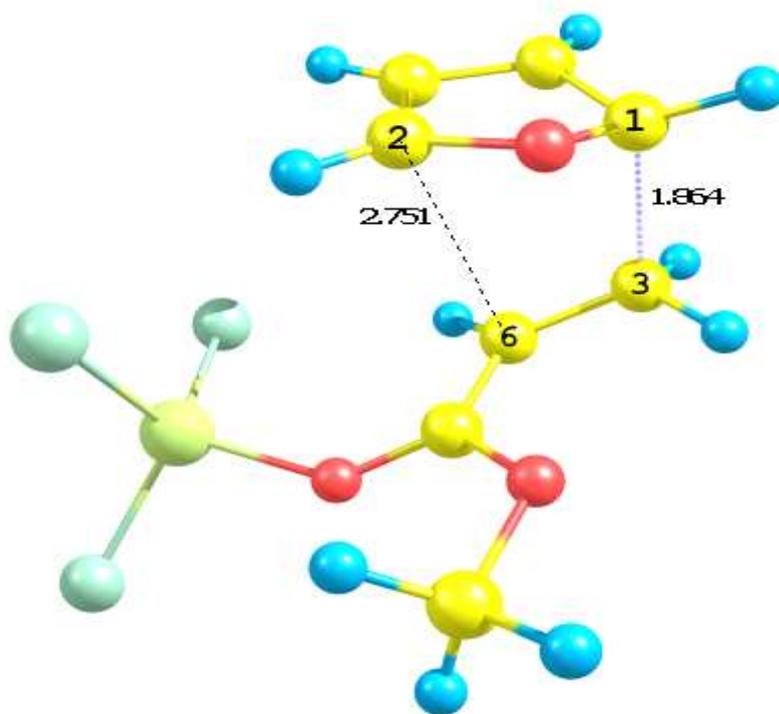


Schéma B-2.2: Profil énergétique en Kcal/mol de la réaction DA non catalysée et catalysée (acide de Lewis) de acrylate de méthyle avec furane.

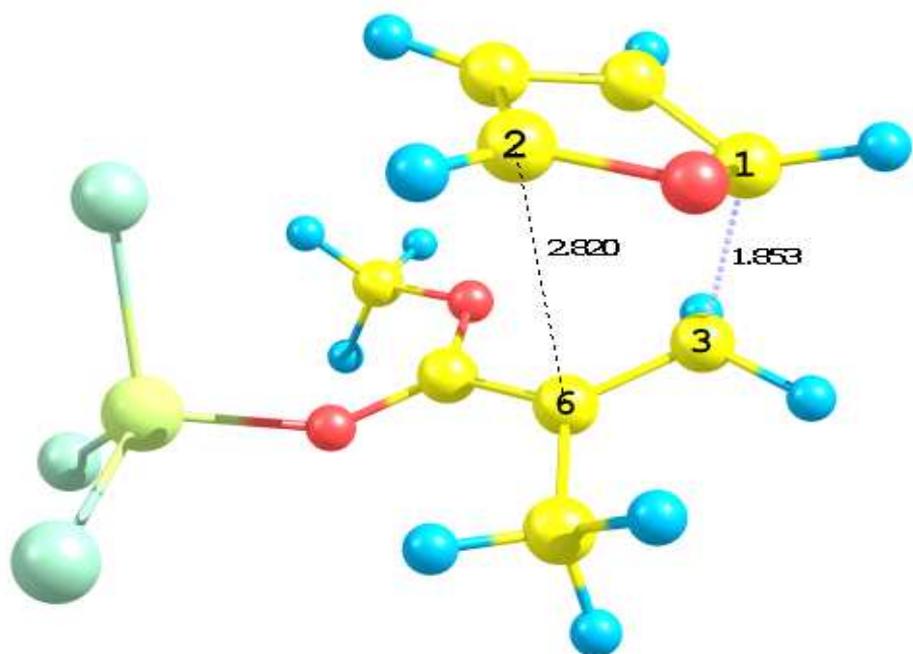


TS3endo

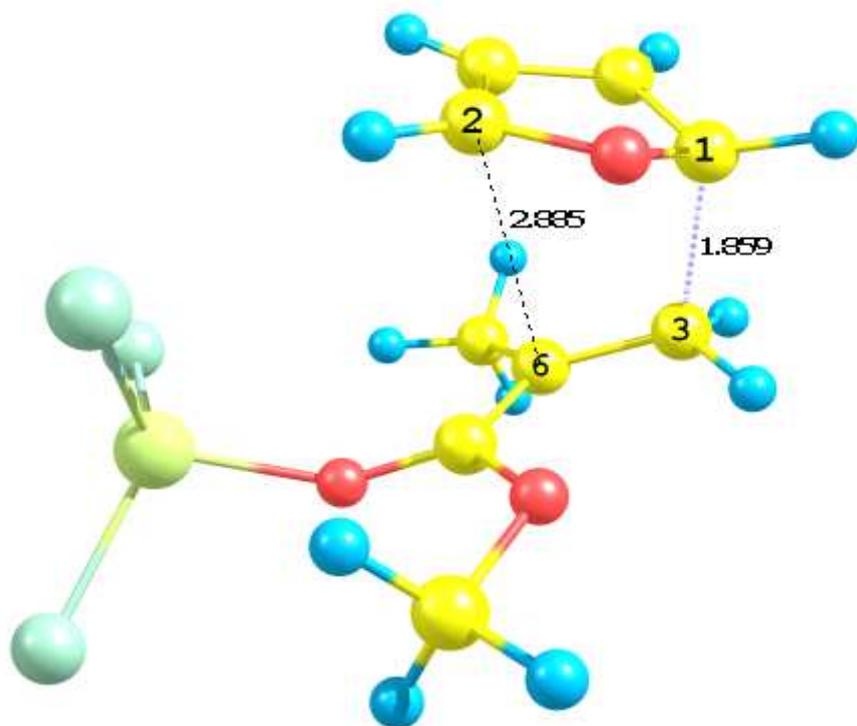


TS3exo

Figure B-2.6. Structures de l'états de transition de la réaction 1 entre l'acrylate de méthyle et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.



TS4endo



TS4exo

Figure B-2.7. Structures de l'état de transition de la réaction 2 entre méthacrylate de méthyle 2 et furane au niveau B3LYP/6-31G* en phase gazeuse.

B-2.6. L'effet de solvant sur les réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.

Les réactions DA entre les réactifs contenant des groupements carbonyles est l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des hétérocycles oxygénés à six chaînons [13]. L'influence des solvants sur la vitesse de ce type de réactions a été largement étudiée du point de vue expérimental et théorique [14]. Plusieurs travaux récents ont montré l'importance de certains effets de solvants comme la liaison hydrogène et la solvataion des cations et anions dans les réactions chimiques [15,16].

Pour étudier l'effet des solvants, on choisi le modèle de continuum analysé par le calcul single point au niveau B3LYP/6-31G * sur les géométries optimisées en phase gazeuse en utilisant le processus SCRF (champ de réaction auto-cohérent) [17] basé sur le modèle PCM (modèle du continuum polarisable) a été développé par Tomasi et ses collaborateurs [18].

Le tableau B-2.2 résume les énergies totales et relatives à kcal / mol pour les réactions de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle 1 et méthacrylate méthyl 2 avec furane dans CH_2Cl_2 qui possède le constante diélectriques $\epsilon = 8,93$ (modèle PCM). Le tableau B-2.2 montre l'influence de solvant (CH_2Cl_2), il stabilise toutes les structures (réactants, TSs et produits). Les structures plus stabilisées sont les TSs à cause de leurs caractères zwitterionique.

Le solvant (CH_2Cl_2) pour ce modèle diminue les barrières d'activation de 2.3 et 2.41 kcal/mol pour les processus endo et exo respectivement de la réaction 1+furane et de 1.83 et 2.18 kcal/mol pour les processus endo et exo de la réaction 2+furane. Donc, pas une modification significative des barrières d'activation pour le modèle PCM. Par conséquent, l'effet de solvant ne modifie pas la stéréosélectivité obtenue dans l'étude de phase gazeuse. Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux. [19]

En général, l'effet des solvants sur la vitesse des réactions DA n'est pas très significatif en comparant avec l'effet de catalyseurs (acides de Lewis) sur les réactions DA.

Conclusion

- Le mécanisme des cycloadditions de Diels-Alder de l'acrylate de méthyle et le méthacrylate de méthyle avec furane en absence et en présence du catalyseur (AlCl_3) a été étudié selon la méthode DFT au B3LYP/6-31G (d). Pour ces réactions de cycloaddition deux stéréoisomères réactive endo et exo ont été considérés.
- En absence du catalyseur de l'acide de Lewis, les cycloadditions de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane ont lieu par un mécanisme asynchrone concerté avec un caractère polaire.
- En présence du catalyseur de l'acide de Lewis, les réactions cycloadditions sont très asynchrone et le processus est non-concertée avec la formation d'un complexe entre l'alcène et le catalyseur AL suivie une attaque nucléophile par le cycle furane.
- L'augmentation considérable de l'indice d'électrophilie ω de l'acrylate de méthyle et le méthacrylate de méthyle avec la coordination de l'acide de Lewis (AlCl_3). L'indice d'électrophilie dans le contexte de DFT est un outil puissant pour comprendre la polarité des réactions cycloadditions.
- l'effet de solvant sur la vitesse des réactions DA n'est pas très significatif en comparant avec l'effet du catalyseur (acides de Lewis) sur les réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.

Références

- [1]. (a) W.Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 33, 497. (b) W.Carruthers, « Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis », Pergamon: Oxford, **1990**. (c) H. U. Ressig, « *Organic Synthesis Highlights*», VCH: Weinheim, **1991**; p 71. (d) H. B.Kagan, O.Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007. (e) R. D. Stipanovic, *Environ. Sci. Res.* **1992**, 44, 319. (f) U.Pindur, G.Lutz, C.Otto, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 741. (g) C.Li, *J. Chem. Rev.* **1993**, 93, 2023. (h) C.Cativiela, J. I.García, J. A.Mayoral, L.Salvatella, *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 209. (i) S.Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 289. (j) A.Kumar, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1. (k) F.Fringuelli, O.Piermatti, F.Pizzo, L.Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 439.
- [2]. P.Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.
- [3]. (a) F.Fringuelli, A.Taticchi, E.Wenkert, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, 22, 131. (b) F.Fringuelli, L.Minuti, F.Pizzo, A.Taticchi, *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 255.
- [4]. (a) V.Branchadell, A.Oliva, Bertraín, *J. Chem. Phys. Lett.* **1985**, 113, 197. (b) J.Tanaka, S.Kanemasa, *Tetrahedron* **2001**, 57, 899.
- [5]. M.Roberson, A. S. J.Jepsen, K. A. Jorgensen, *Tetrahedron*.**2001**, 57, 907.
- [6]. J. I.Garcia, V.Martinez-Merino, J. A.Mayoral, L.Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2415.(a) L. R.Domingo, M.Arno´, J.Andre´s, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5857
- [7]. E. Buncl, R.A. Stairs, H. Wilson, « *The Role of the Solvent in Chemical Reactions*», Oxford Chemistry Masters, 6, Oxford Univ Pr Published, **2003**.
- [8].(a) D.C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816. (b) R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5615. (c) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159; (d) W. Blozjil, M.J. Blandmer, J.B.F.N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4241.
- [9]. P.Geerlings, F.De Proft, W.Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.
- [10]. M. T.Cances, V.Mennucci, J.Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032.
- [11]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 1083.
- [12]. K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363.
- [13]. C. N. Alves, A. S.Carneiro, J. Andre´s, L. R. Domingo , *Tetrahedron*. **2006**, 62 5502–5509.
- [14] .a) L. F.Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1, b) D. L. Boger, S. M. Weinreb, « *Hetero Diels, Alder Methodology in Organic Synthesis* », Wasserman, H. H., Ed.; Academic Press: San Diego, CA, **1987**, Vol. 47.

- [15] .R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, « The Chemistry of Alkenes», Interscience Publishers, Inc., New York, **1964**.
- [16] .J. D. Roberts , M. Caserio, « Basic Principles of Organic Chemistry », W. A. Benjamin, New York, **1964**.
- [17] .D. Cram, G. Hammond, « Organic Chemistry », McGraw, Hill Book Co. , New York, **1964**.
- [18]. (a) O.Tapia, J. Math. Chem. **1992**, 10, 139 (b) J.Tomasi, M. Persico, Chem. Rev. **1994**, 94, 2027. (c) B. Y.Simkin, I.Sheikhet, « Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach», Ellis Horwood: Chichester, UK, **1995**.
- [19]. (a) K.Hiyoshizo, A.Kazuhiko, O.Hiroyuki, Bull, Chem. Soc. Jpn. **1984**, 57, 3339–3340. (b) J. L.Devlin, J. F.Wolf, R.W.Taft, W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 1976,98.

CHAPITRE B-3

Etude théorique du mécanisme et de la stéréosélectivité de la cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire

B-3.1. Introduction

Les réactions de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA) sont très utiles dans la synthèse de composés polycycliques [1]. Ces réactions peuvent être utilisées comme outil puissant dans la synthèse organique [2], et dans la construction de divers produits d'intérêt biologique, pharmacologique et industriel. Elles sont également utilisées comme une étape dans la synthèse totale de produits naturels [3].

Les expériences montrent que les réactions intramoléculaires sont moins sujettes aux exigences électroniques que leurs contreparties intermoléculaires. Des connexions appropriées permettent aux cycloadditions de s'effectuer avec des substrats inactivés ou même électroniquement défavorisés. Padwa et al [4] ont réussi à cycliser la molécule **4** doublement inactivé pour la synthèse du dérivé chiral isoquinoline **4a** (voir la Figure B-3.1).

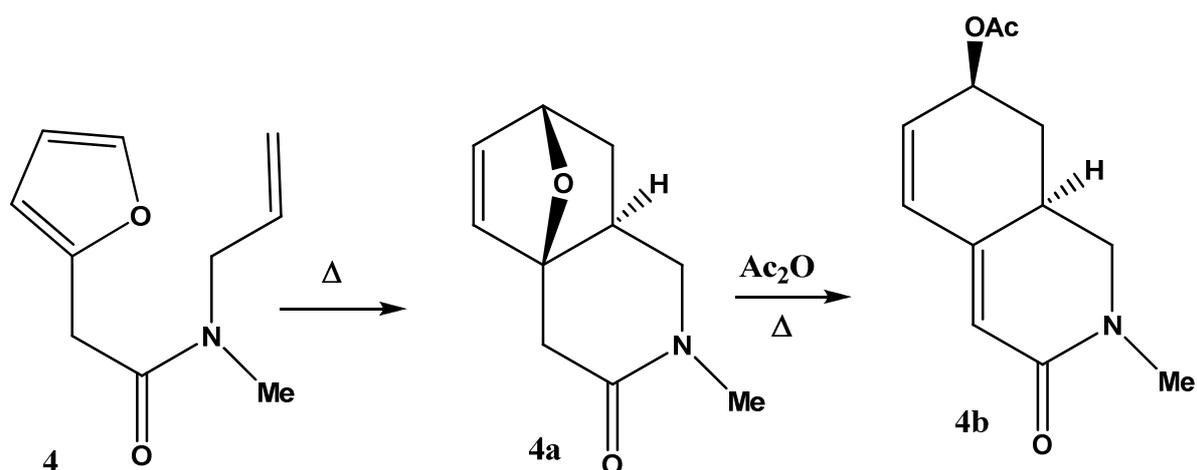
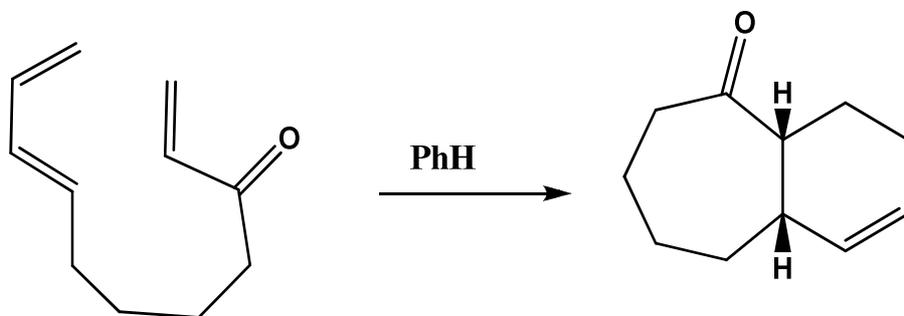
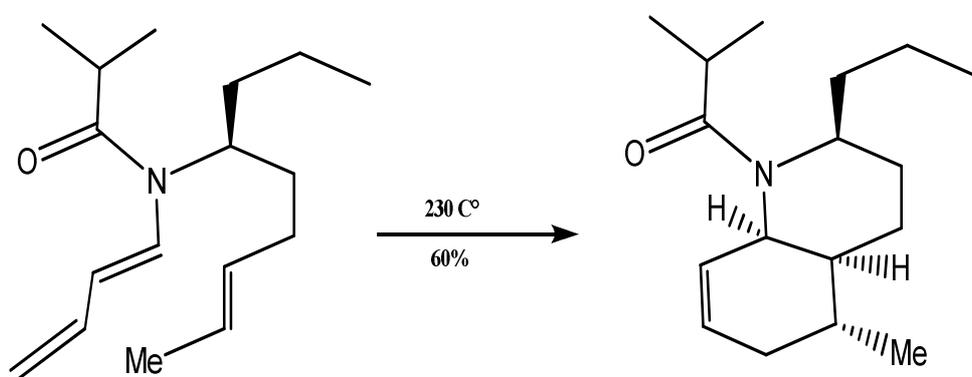
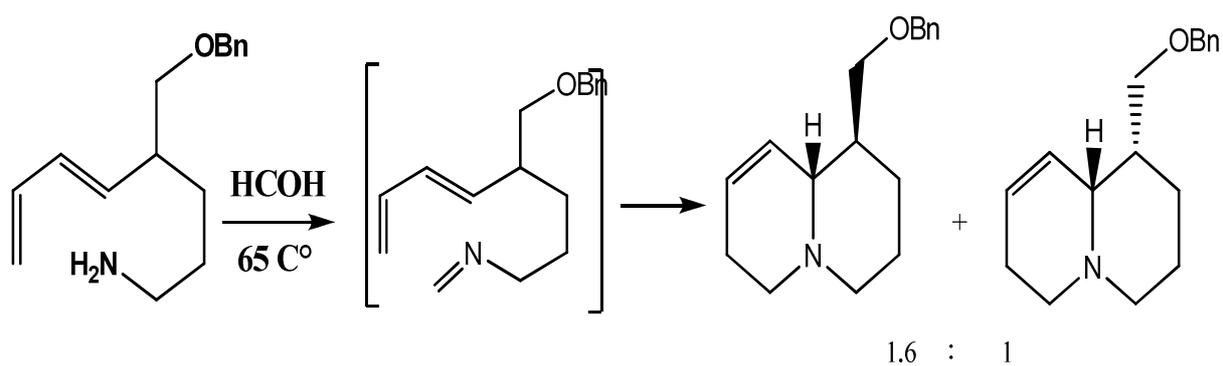


Fig.B-3.1: la synthèse du dérivé chiral isoquinoline par la réaction (IMDA).

La stéréochimie diène-chaîne et diène-chaîne en particulier les jonctions de cycle sont extrêmement importants pour définir les stéréochimies dans les produits de réaction intramoléculaire. La réaction (IMDA) s'effectue sous conditions thermique ou avec acide de Lewis. La Figure. B-3.1 montre quelque exemples des réactions de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA) [5].



Cat	T(°C)	t(h)	Yield(%)	Cis/Trans
-	155	5	90	62:38
LiBF₄	25	72	100	100:0

Fig.B-3.2: quelques exemples des réactions de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA).

B-3.2. Mode de cyclisation d'une réaction IMDA

Selon la position d'attachement du diène D avec le diénophile Dp, deux modes de cyclisation peuvent se présenter; si le diène et le diénophile sont attachés en C1-C6 et C4- C5, la réaction conduit au composé fusionné. Le produit ponté provient d'une cyclisation entre un diène et un diénophile attachés en C1-C5 et C4-C6.

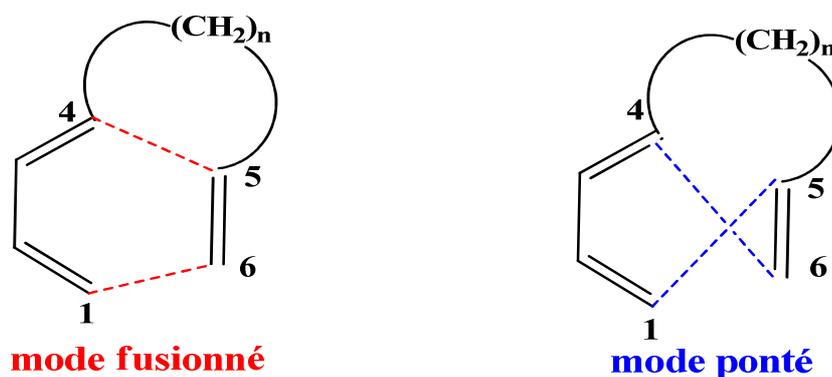


Fig.B-3.3 : Mode de cyclisation d'une réaction IMDA.

B-3.3. Modèle appliqué aux réactions de Diels Alder intramoléculaire (IMDA)

Une réaction de Diels Alder intramoléculaire est une réaction de Diels Alder dans laquelle le Diène « D » et le Diénophile « Dp » appartiennent à la même molécule. Puisqu'on a une seule molécule qui contient à la fois les deux fragments Diène D et Diénophile Dp, il est difficile de déterminer la réactivité (caractère électrophile et nucléophile) de chaque fragment. Ce problème peut être résolu en utilisant une technique de fragmentation convenable (figure B-3.4).

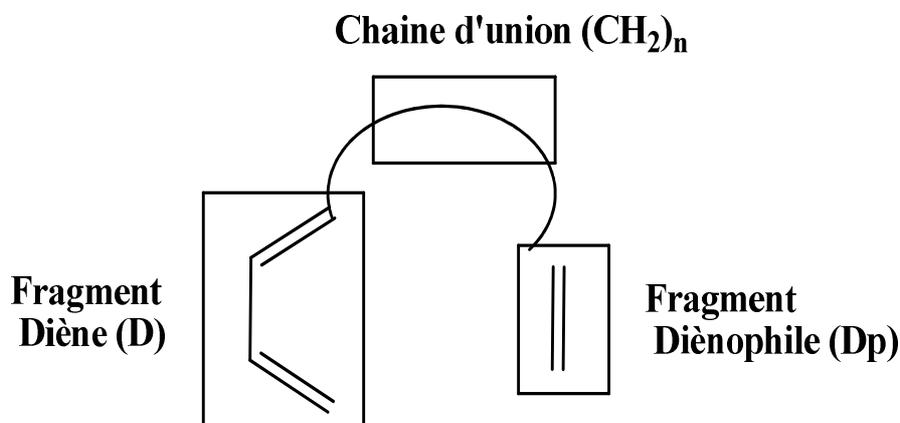


Fig.B-3.4 : Fragments D et Dp liés par la chaîne d'union.

Il y a trois régions sur la figure B-3.4, le fragment diène D, le fragment diénophile Dp et la chaîne d'union (CH₂) n qui relie le diène et le diénophile.

a) Indices d'électrophilie (ω_F) et de nucléophilie (N_F) des fragments

L'indice d'électrophilie globale ω introduit par Parr et al. [6] est exprimé en fonction du potentiel chimique μ et la dureté globale η équation ((A-3.14)) dans le chapitre A-3 :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta$$

L'indice de nucléophilie globale (N) est défini par l'équation A-3.15 :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)}$$

En utilisant les deux équations pour déterminer les indices d'électrophilie (ω_F) et de nucléophilie (N_F) des fragments [7] (F = diène ou diénophile) par les équations :

$$\omega_F = \omega \sum_{k \in f} f_k^+ \quad \text{B-3.1}$$

$$N_F = N \sum_{k \in f} f_k^- \quad \text{B-3.2}$$

b) Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices duels γ_1 et γ_2

La direction du flux électronique (D \rightarrow Dp ou Dp \rightarrow D) dans une réaction IMDA peut être déterminée en utilisant les indices duels γ_1 et γ_2 [7] définis par :

$$\gamma_1 = \omega_{Dp} + N_D$$

$$\gamma_2 = \omega_D + N_{Dp} \quad \text{B-3.3}$$

Trois cas peuvent se présenter:

- i. Si $\gamma_1 > \gamma_2$, la réaction est polaire et le flux électronique aura lieu du diène vers le diènophile ($D \rightarrow Dp$).
- ii. Si $\gamma_1 < \gamma_2$, la réaction est également polaire et le flux électronique aura lieu du diènophile vers le diène ($Dp \rightarrow D$).
- iii. Si $\gamma_1 \approx \gamma_2$, la réaction suit un processus non polaire ou très faiblement polaire.

Le modèle des indices duels γ_1 et γ_2 est utilisé pour expliquer la réactivité et le mécanisme réactionnel du point de vue électronique pour une réaction intramoléculaire. Ce modèle est insuffisant pour l'estimation (prédiction) du transfert de charge aux états de transition pour certaines réactions. Pour cette raison on utilise un autre indice de réactivité, c'est l'indice d'électrophilie régionale des fragments.

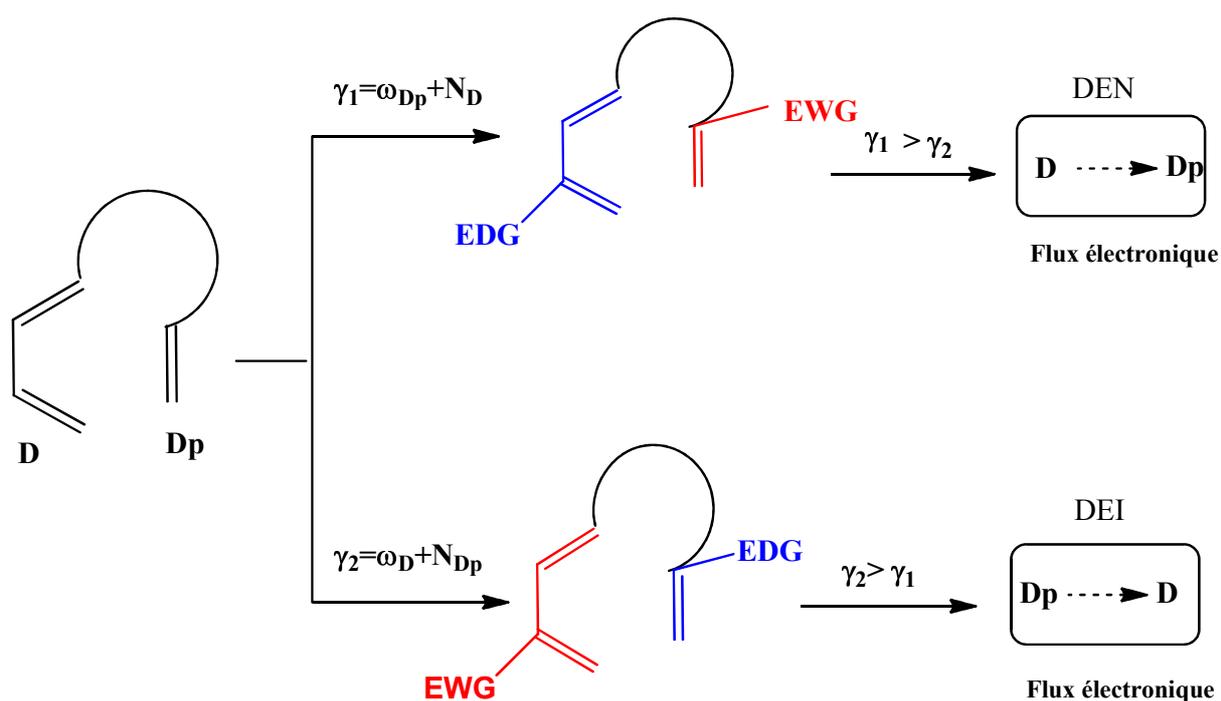


Fig.B-3.5 : Les deux processus DEN et DEI dans la réaction IMDA.

c) Prédiction de la polarité en utilisant les indices d'électrophilie régionale des fragments (ω_{Ω})

On considère une molécule M partitionnée en deux fragments A et B et une chaîne d'union $(\text{CH}_2)_n$ qui lie entre les deux fragments (figure B-3.6).

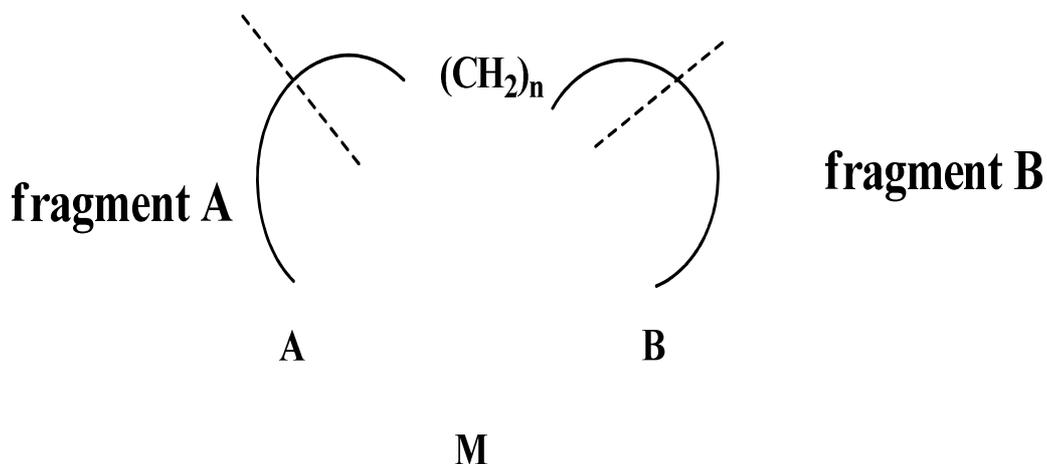


Fig.B-3.6: Fragmentation de la molécule M pour un processus IMDA

L'indice d'électrophilie régionale ω_{Ω} ($\Omega = A$ ou B) des fragments A et B [8] est calculé à partir de l'équation (B-3.5) afin d'analyser la différence d'électrophilie $\Delta\omega_{\Omega}$ entre les fragments A et B pour la prédiction de la polarité d'une réaction IMDA.

$$\Delta\omega_{\Omega} = |\omega_A - \omega_B| \quad \text{B-3.4}$$

A et B sont les fragments diène D ou diènophile Dp. On distingue deux cas [9] :

- Si $\Delta\omega_{\Omega}$ est élevé, la réaction IMDA est polaire.
- Si $\Delta\omega_{\Omega}$ est faible, la réaction IMDA est non polaire.

En négligeant l'effet de la chaîne d'union sur la fragmentation de la molécule M (figure B-3.5), l'indice d'électrophilie régionale ω_{Ω} [8] des fragments A et B est donné par l'équation :

$$\omega_{\Omega} = \frac{\mu_{\Omega}^2}{2\eta_{\Omega}} \quad \Omega=A \text{ ou } B \quad \text{B-3.5}$$

Avec :

1- μ_{Ω} : le potentiel chimique électronique du fragment Ω ($\Omega = A$ ou B), il est donné par :

$$\mu_{\Omega} = - \sum_{k \in \Omega} \frac{I}{2} f_k^- - \sum_{k \in \Omega} \frac{A}{2} f_k^+ \quad \text{B-3.6}$$

I et A sont le potentiel de la 1^{ère} ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

En faisant des simplifications en utilisant le théorème de Koopmans, on peut écrire le potentiel chimique électronique pour les fragments A et B sous les formes :

$$\mu_A = - \sum_{k \in A} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^- + \sum_{k \in A} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^+ \quad \text{B-3.7}$$

$$\mu_B = - \sum_{k \in B} \frac{\varepsilon_H}{2} f_k^- + \sum_{k \in B} \frac{\varepsilon_L}{2} f_k^+ \quad \text{B-3.8}$$

1- η_{Ω} : la dureté locale des fragments A ou B , elle est donnée par l'équation :

$$\eta_{\Omega} = \sum_{k \in \Omega} \eta_k \quad \text{B-3.9}$$

Avec :

η_k : la dureté locale sur un atome (k), elle est donnée par Meneses et al. [10], elle est exprimée par les termes des indices de Fukui f_k^{\pm} pour une attaque électrophilique et nucléophile et par les énergies des orbitales moléculaires frontières $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ et $\varepsilon_{\text{LUMO}}$.

$$\eta_k = I f_k^+ - A f_k^- \approx \varepsilon_L f_k^+ - \varepsilon_H f_k^- \quad \text{B-3.9}$$

d) Indices de transférabilité T_{ω} et T_N

L'indice de transférabilité [11] $T_{\omega} = \omega_F / \omega$ représente le degré (le pourcentage) d'électrophilie globale transférée aux deux fragments D et D_p . De même, l'indice de transférabilité $T_N = N_F / N$ représente le degré (le pourcentage) de nucléophilie globale transférée aux deux fragments D et D_p . Ces indices nous permettent de connaître le pourcentage du caractère électrophile ou nucléophile d'un fragment dans une molécule.

B-3.4. Résultats et discussions

Le chauffage de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) du E, E –acrylate de diényle conduit à la formation de trans (**b**) et cis (**c**) d'hydrindane. D'autre part, la présence de l'acide de Lewis (EtAlCl₂) conduit seulement au cycloadduit (**b**) [12].

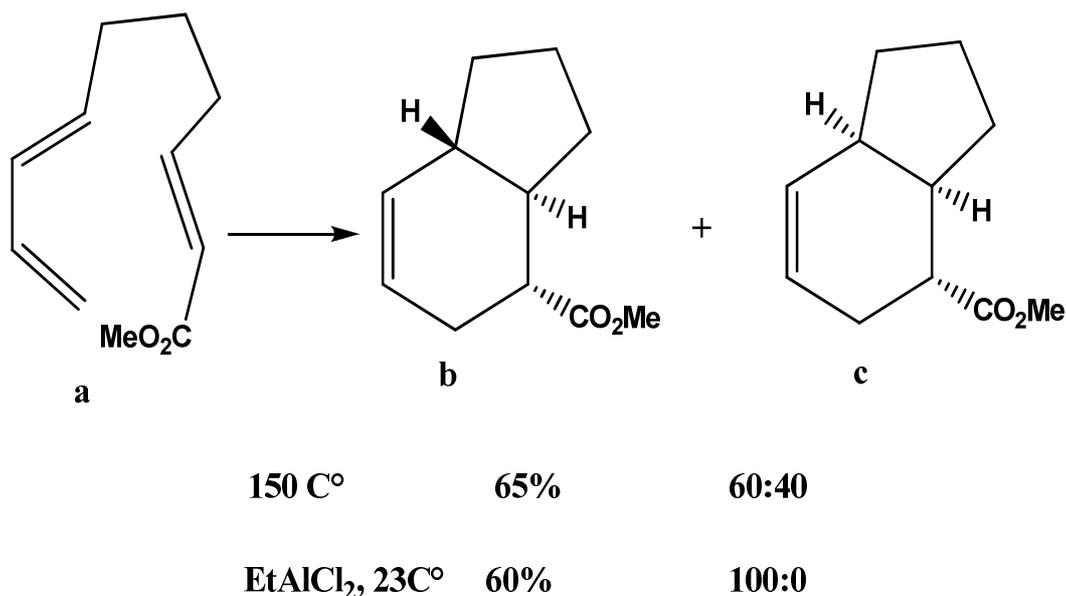
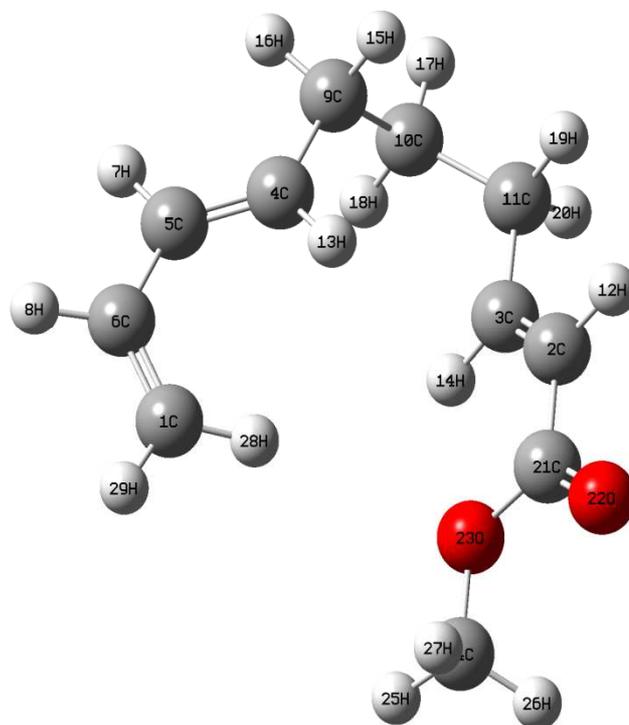


Fig.B-3.7 : La réaction de Diels-Alder intramoléculaires (IMDA) du E, E-dienyle acrylate avec ou sans catalyseur(EtAlCl₂).

Dans ce travail, on élucide théoriquement la stéréosélectivité observée expérimentalement [12] et la réactivité chimique de la réaction IMDA du E, E- acrylate de diényle (figure B-3.7). En basant sur les résultats expérimentaux: les produits endo et fusionnés sont des produits majoritaires à cause les interactions orbitales secondaires et la basse des barrières d'énergies respectivement. L'étude théorique sera menée à l'aide de : la théorie de l'état de transition (TST) et les indices statiques de réactivité.

B-3.4.1. Réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis

La géométrie d'équilibre de composé **a** (distances en Å et angles en degrés) optimisée au niveau B3LYP/6)31G* est donnée dans la figure B-3.8.



Diène

$d_{C1C6}=1.339$	$\theta_{C1C6C5}=126.25$
$d_{C5C6}=1.468$	$\theta_{C4C5C6}=125.98$
$d_{C4C5}=1.342$	$\theta_{H28C1H29}=116.64$
$d_{C5H7}=1.091$	$\theta_{H8C6C5}=115.4$
$d_{C1H28}=1.087$	$D_{C4C5C6C1}=29.42$
$d_{C1H16}=1.086$	$d_{C1H29}=1.086$
$d_{C6H8}=1.090$	

Diènophile

$d_{C2C3}=1.339$	$\theta_{C3C2C21}=120.86$
$d_{C2C21}=1.48$	$\theta_{C2C21O22}=110.63$
$d_{C21O22}=1.216$	$\theta_{C21O23C24}=115.16$
$d_{C21O23}=1.356$	$D_{C3C2C21O22}=-0.344$
$d_{C24O23}=1.434$	

Fig.B-3.8 : Les paramètres géométriques du réactif (a).

Les résultats correspondants aux énergies HOMO et LUMO, le potentiel chimique, la dureté globale, l'indice d'électrophilie et l'indice de nucléophilie sont présentés dans le tableau B-3.1.

Réactif	HOMO	LUMO	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (eV)	N (eV)
1	-0.2238	-0.0378	-0.1308	0.186	1.25	3.03

Tableau B-3.1. Energies HOMO et LUMO (a.u.), potentiel chimique électronique μ , la dureté globale, indice d'électrophilie ω et indice de nucléophilie N.

B-3.4. 2. Prédiction de la réactivité relative des fragments :

Les indices d'électrophilie (ω_F) et de nucléophilie (N_F) des fragments sont groupés dans le tableau B-3.2.

Diène (D)		Diénoophile (Dp)	
ω_D (eV)	N_D (eV)	ω_{Dp} (eV)	N_{Dp} (eV)
0.436	2.62	0.666	0.672

Tableau B-3.2. Indice d'électrophilie ω_F et indice de nucléophilie N_F des fragments.

Le tableau B-3.2 montre que :

- L'indice d'électrophilie du fragment diène ($\omega_D = 0.436$ eV) est inférieur à celui du fragment diénoophile ($\omega_{Dp} = 0.666$ eV). Les faibles valeurs d'électrophilie montrent que les deux fragments ont un pouvoir électrophile marginal.

- L'indice de nucléophilie du fragment D ($N_D = 2.62 \text{ eV}$) est très supérieur à celui du fragment Dp ($N_{Dp} = 0.672 \text{ eV}$). Par conséquent, le fragment diène se comporte comme un nucléophile alors que le fragment diénophile se comporte comme électrophile dans la réaction IMDA.
- La somme des indices d'électrophilie (nucléophilie) des fragments diène et diénophile donne presque la même valeur de l'électrophilie (nucléophilie) ω (N) globale du réactif (a).

B-3.4.3. Prédiction de la polarité de la réaction IMDA(en absence de l'acide de Lewis (AL))

a) Calcul du transfert de charge CT :

En utilisant l'analyse de population naturelle (NPA), nous avons calculé le transfert de charge pour la réaction IMDA en absence de (AL). Les calculs montrent que le transfert de charge a lieu du fragment diène D vers le fragment diénophile Dp. Les valeurs de CT obtenues pour les deux structures de TS sont données dans le tableau B-3-3.

TS	CT(NPA)
TS1 Trans	0.077
TS1 Cis	0.049

Tableau B-3-3: Transfert de charge CT dans les structures de TS.

Les faibles valeurs trouvées de CT pour les deux états de transition montrent que la réaction IMDA (en absence de AL) est une réaction non polaire.

b) Prédiction de la direction du flux électronique en utilisant les indices duels :

La direction du flux électronique ($D \rightarrow D_p$ ou $D_p \rightarrow D$) dans une réaction IMDA peut être déterminée en utilisant les indices duels γ_1 et γ_2 . Les valeurs obtenues pour la réaction IMDA sont présentées dans le tableau B-3-4.

γ_1	γ_2	$\Delta\gamma_{12}$
3.28	1.108	2.17

Tableau B-3-4: Indices duels γ_1 et γ_2

Le tableau B-3-4 montre que :

- $\gamma_1 > \gamma_2$: Donc la direction du flux électronique a lieu du fragment diène D vers le fragment diénophile Dp ($D \rightarrow D_p$).
- La valeur $\Delta\gamma_{12}$ n'est pas significatif ; ce qui montre que la réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire et elle est caractérisée par un transfert de charge faible.
- Le calcul des indices duels pour la réaction IMDA γ_1 et γ_2 ne donne pas une information pour l'estimation du transfert de charge à l'état de transition, alors on passe au calcul d'un autre indice de réactivité pour la réaction étudiée IMDA.

c) Prédiction de la polarité en utilisant l'indice d'électrophile régionale des fragments ω_Ω :

Le modèle des indices duels γ_1 et γ_2 est utilisé pour déterminer la réactivité au niveau électronique pour une réaction IMDA. Alors qu'il n'est pas suffisant pour estimer le transfert de charge aux états de transition pour la réaction IMDA. Pour cette raison on utilise l'indice d'électrophilie régionale ω_Ω ($\Omega = A$ ou B) des fragments A et B. Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau B-3.5.

A			B			$\Delta\omega_{\Omega} = \omega_A - \omega_B $
η_A	μ_A	ω_A	η_B	μ_B	ω_B	0.23
0.180	-0.1035	0.43	0.03	-0.035	0.66	

Tableau B-3.5: Indices d'électrophilie ω_A , ω_B et l'invariance d'électrophilie des fragments A et B $\Delta\omega_{\Omega}$.

On remarque que la valeur $\Delta\omega_{\Omega}$ est assez faible ce qui confirme que la réaction IMDA est une réaction non polaire.

d) Indices de transférabilité T_{ω} et T_N :

Les indices de transférabilité [11] $T_{\omega} = \omega_F / \omega$ et $T_N = N_F / N$ (F= D ou Dp) nous permettent de connaître le pourcentage du caractère électrophile ou nucléophile des fragments D ou Dp dans le composé (a). Ces indices pour la réaction IMDA sont groupés dans le tableau B-3.6.

ω_D (eV)	ω_{Dp} (eV)	ω (eV)	% $T_{\omega D} = (\omega_D / \omega)$	% $T_{\omega Dp} = (\omega_{Dp} / \omega)$
0.436	0.666	1.25	34.8	53.2
N_D (eV)	N_{Dp} (eV)	N (eV)	% $T_{ND} = (N_D / N)$	% $T_{NDp} = (N_{Dp} / N)$
2.62	0.672	3.03	86.4	22.1

Tableau B-3.6. Indices de transférabilité T_{ω} et T_N

Le tableau B-3.6 montre que :

La contribution de la chaîne d'union $(CH_2)_n$ dans la réactivité intramoléculaire est négligeable c'est-à-dire les valeurs des indices ω et N ne prennent pas en compte. Le caractère nucléophile de la molécule (réactif **(a)**) sont concentrés dans le fragment diène D (86.4%). Donc, la réaction n'est pas polaire. En effet, le calcul du CT montre que cette réaction IMDA est non polaire.

B-3.4.5. Calcul des barrières d'activation de la réaction IMDA en absence de AL.

Afin de mettre en évidence le mode de cyclisation préférentiel (trans et cis) et par conséquent le produit majoritaire de la réaction IMDA (en absence de LA), nous avons localisé les états de transition et calculé les barrières d'activation pour les deux chemins réactionnels possibles au niveau de calcul B3LYP/6-31G* (GAUSSIAN 09W). Le tableau B-3.7 regroupe les énergies des états de transition (E), des produits et le composé **(a)** ainsi que les barrières d'activation et les énergies de la réaction.

Composés	E	ΔE
(a)	-579.2032338	-----
TS_{a1}	-579.1658724	23.44
TS_{b1}	-579.1611308	26.42
CA_{a1}	-579.2466017	-27.21
CA_{b1}	-579.2483902	-28.33

Tableau B-3.7 : les énergies des états de transition (E), des produits et de réactif1 et les énergies relatives (ΔE^\ddagger , ΔE) de la réaction IMDA sans catalyseur .

Les états de transition TS_{a1} et TS_{b1} correspondants aux 2 modes de cyclisation Trans et Cis sont représentées dans la figure.B-3.9. On remarque que l'énergie d'activation correspondant TS_{a1} (trans) est plus faible à celle correspondant au TS_{b1} (cis) pour la réaction IMDA sans catalyseur (voir le schéma B-3-1) ; ce qui montre que le stéréoisomère trans est plus favorisé cinétiquement que le stéréoisomère cis(en accord avec les données expérimentaux).

Avec le calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [9], l'optimisation complète des structures obtenues (direction vers le produit) nous a confirmé l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

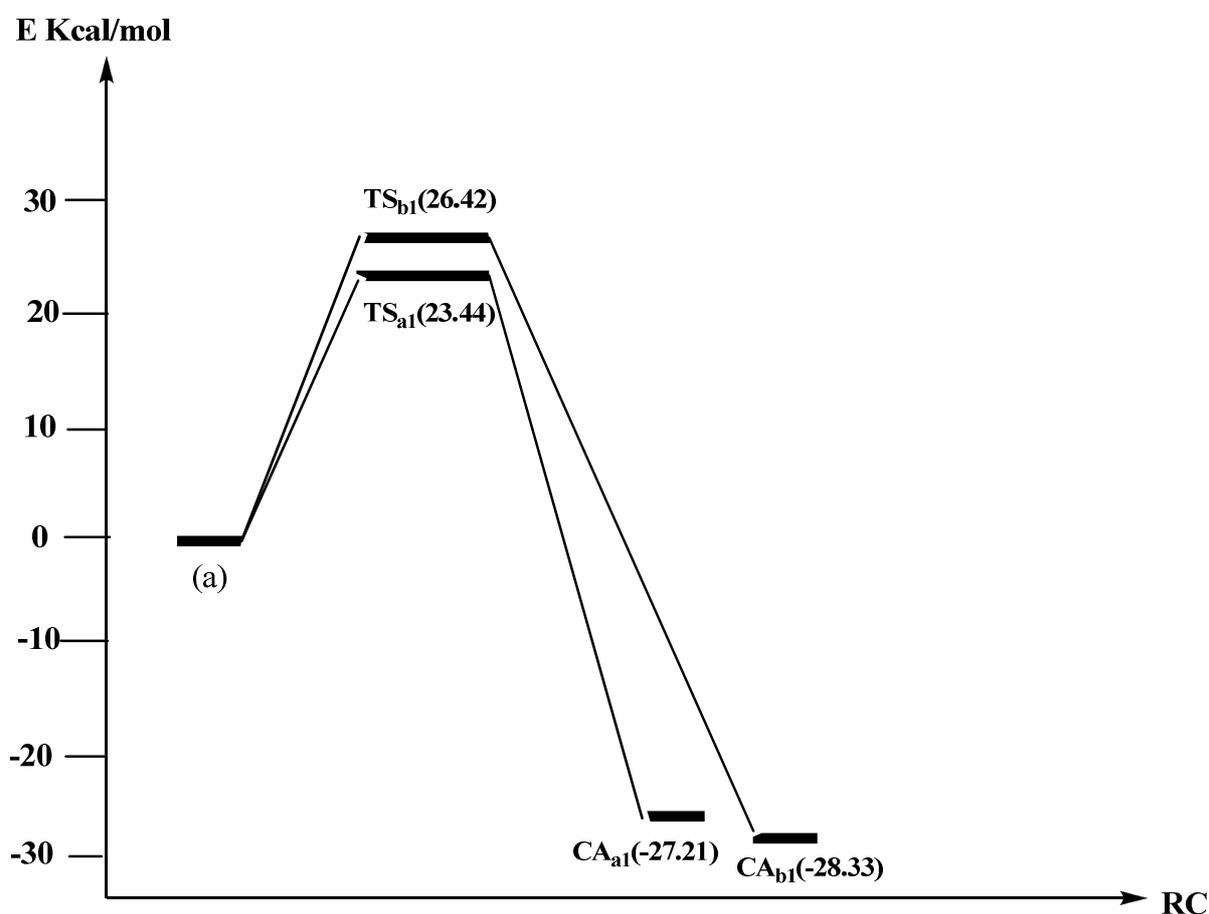


Schéma : B-3.1 : Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de IMDA (en absence de AL).

La notion de l'ordre de liaison (bond order (BO)) [11] a été utilisée pour étudier le mécanisme moléculaire des réactions chimiques. L'ordre de liaison évalué des liaisons C1-C9 et C4-C8 qui forment des liaisons aux états de transition (TSs) sont: 0.35 et 0.38 pour TSa₁ et 0.294 et 0.43 pour les mêmes liaisons pour TSb₁, respectivement. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de la formation de liaison C4-C8 est plus avancé que la formation de la liaison C1-C9.

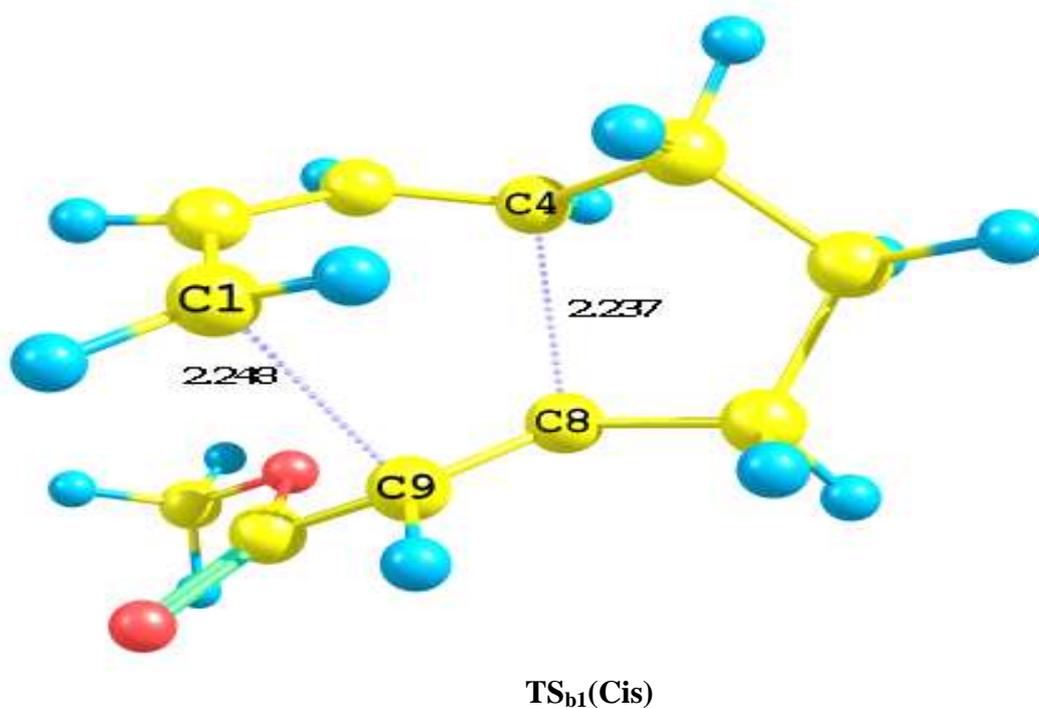
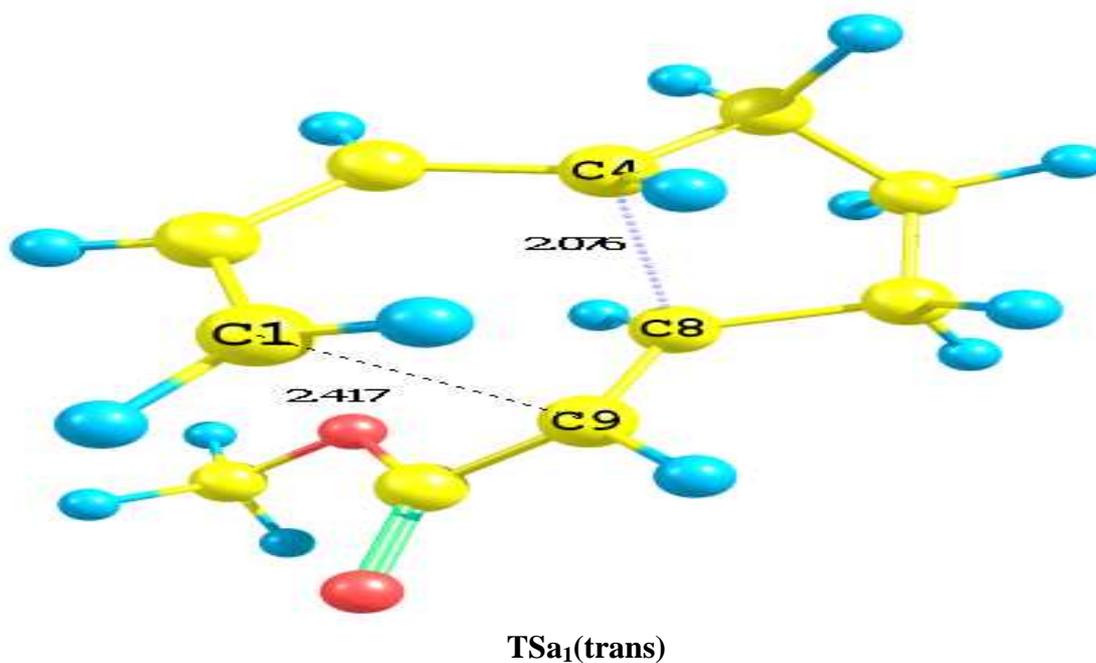


Fig-3.9: Structure des TSs dans la réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis.

B-3.4.6. Réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis.

Les résultats correspondants aux énergies HOMO et LUMO, le potentiel chimique, la dureté globale η , l'indice d'électrophilie ω et l'indice de nucléophilie N sont présentés dans le tableau B-3.8.

Réactif	HOMO	LUMO	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (Ev)	N (Ev)
2	-0.2345	-0.0962	-0.1658	0.139	2.69	2.71

Tableau B-3.8. Energies HOMO et LUMO (a.u.), potentiel chimique électronique μ , la dureté globale, indice d'électrophilie ω et indice de nucléophilie N du réactif 2.

B-3.4. 6.1. Prédiction de la réactivité, la polarité et de la direction du flux électronique relative de la réaction IMDA(en présence de l'acide de Lewis) :

Les tableaux B-3.9 et B-3.10 sont groupés les propriétés nécessaires des fragments (D) et (Dp).

Fragment	ω_F	N_F	γ	$\Delta \gamma$
Diène (D)	0.26	1.28	3.39	1.93
Diènophile(Dp)	2.11	1.20	1.46	1.93

Tableau B-3.9 : Indice d'électrophilie (nucliophilie) ω_F (N_F) et l'indice duel des fragments.

Fragment	$\Delta\omega_{\Omega}$	T_{ω_D}	$T_{\omega_{Dp}}$	T_{ND}	T_{NDp}
Diène (D)	0.121	19 %	-----	47 %	-----
Diènophile(Dp)	0.121	-----	88 %	-----	44 %

Tableau B-3.10 : Electrophile régionale et l'ndice de transférabilité T_{ω} et T_N .

- **Calcul du transfert de charge CT**

Nous avons calculé le transfert de charge pour la réaction IMDA en présence de (AL). Les calculs montrent que le transfert de charge a lieu du fragment diène D vers le fragment diènophile Dp. Les valeurs de CT obtenues pour les deux structures de TS sont données dans le tableau B-3-11.

TS	CT(NPA)
TS1 Trans	0.18
TS1 Cis	0.203

Tableau B-3-11: Transfert de charge CT dans les structures de TS.

Les valeurs de CT sont considérables pour les deux états de transition par apport à la réaction non catalysée. Elles montrent que la réaction IMDA (en présence de AL) est une réaction polaire.

Les tableaux B-3.9 et B-3.10 montrent que :

- L'indice d'électrophilie du fragment diène ($\omega_D = 0.26$ eV) est inférieur à celui du fragment diénophile ($\omega_{Dp} = 2.11$ eV). Par conséquent, le fragment diénophile se comporte comme un électrophile. L'augmentation de la valeur d'électrophilie du diénophile à cause de présence de l'acide de Lewis.
- $\gamma_1 > \gamma_2$: la direction du flux électronique a lieu du fragment diène vers le fragment diénophile (D \rightarrow Dp) dans la réaction IMDA. La valeur $\Delta\gamma_{12}$ (**1.93**) n'est pas significatif ; ce qui montre que la réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire.
- La valeur $\Delta\omega_\Omega$ est assez faible ce qui confirme que la réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire.
- Les valeurs $\Delta\gamma_{12}$ et $\Delta\omega_\Omega$ montrent que la réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire. En contradiction avec ce obtenu par la valeur de CT.
- Le caractère nucléophile du créatif 2 est partagé dans les fragments diène D et diénophile Dp ; 47% et 44% respectivement, à cause de la présence de l'acide de Lewis. Donc, le transfert électronique aura lieu du diène vers le diénophile. . Ce résultat confirme la direction du flux électronique déjà calculé avec le CT au TS indiquant que cette réaction IMDA (en présence de AL) est polaire.

B-3.4. 6.2. Calcul des barrières d'activation de la réaction IMDA

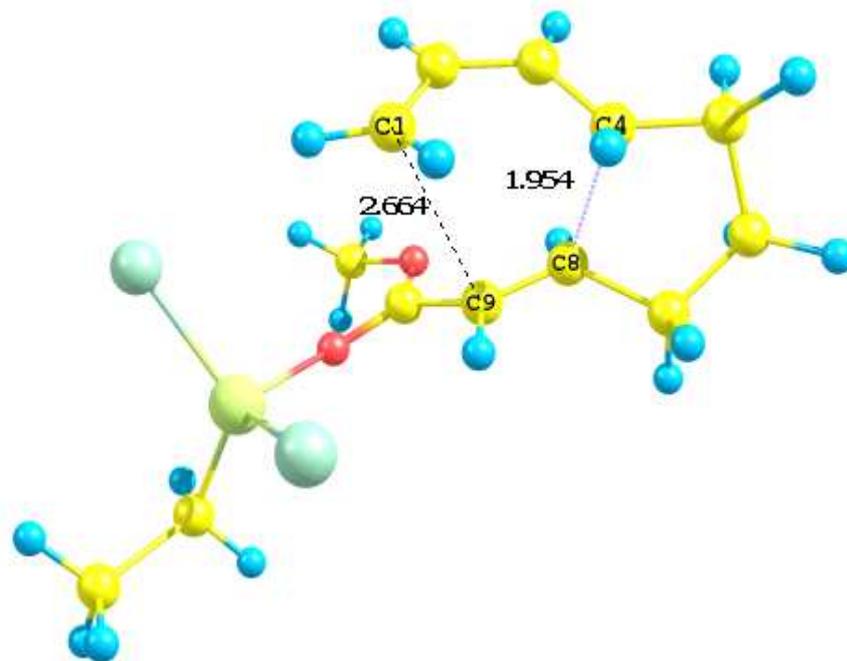
Le tableau B-3.12 regroupe les énergies des états de transition (E), des produits et le composé (**b**) ainsi que les barrières d'activation et les énergies de la réaction.

Composés	E	ΔE
b (a+cat)	-1821.4526191	-----
TS_{a2}	-1821.4271504	15.98
TS_{b2}	-1821.4186097	21.34
CA_{a2}	-1821.49479564	-26.47
CA_{b2}	-1821.4986086	-28.85

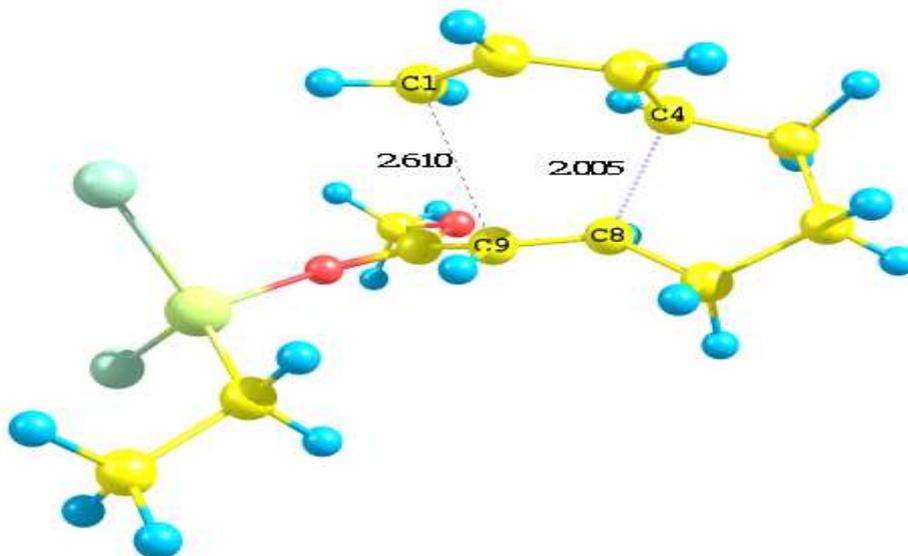
Tableau B-3.12 : Energies des états de transition (E), des produits et de réactif **b** et les énergies relatives (ΔE^\ddagger , ΔE) de la réaction IMDA avec le catalyseur (AlCl₂Et).

Les états de transition TS_{a2} et TS_{b2} correspondants aux 2 modes de cyclisation Trans et Cis sont représentées dans la figure.B-3.10. On remarque que l'énergie d'activation correspondant à l'état de transition TS_{a2} (trans) est plus faible à celle correspondant à l'état de transition TS_{b2} (cis) pour la réaction IMDA avec catalyseur (voir le schéma B-3-2) ; ce qui montre que le stéréoisomère trans est plus favorisé cinétiquement que le stéréoisomère cis.

L'ordre de liaison évalué des liaisons C1-C9 et C4-C8 qui forment des liaisons aux états de transition (TSs) sont: 0.1933 et 0.5206 pour TS_{a2} et 0.2094 et 0.4771 pour les mêmes liaisons pour TS_{b2}, respectivement. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de la formation de liaison C4-C8 est plus avancé que la liaison C1-C9.



Tsa₂(trans)



Tsb₂(cis)

Fig-3.10: Structure des TS dans la réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis.

Dans la réaction catalysés IMDA, les longueurs des nouvelles liaisons formés C1-C9 et C4-C8 pour l'approche trans sont 2,66 et 1,95 Å, respectivement. Pour l'approche cis, les longueurs des mêmes liaisons sont 2.61 et 2..05 Å. Ces résultats indiquent que les nouvelles liaisons formés ne sont pas formés en même temps.

Pour la réaction catalysés IMDA, nous constatons que le catalyseur AL diminue les énergies d'activation associées à cette réaction de façon remarquable. Il diminue les énergies d'activation de 23.46 à 15.98 et de 26.42 à 21.34 pour TS_{a1} et TS_b, respectivement. Par conséquent, le catalyseur AL ne change pas la stéréosélectivité dominante (Trans), mais il augmente la vitesse de réaction.

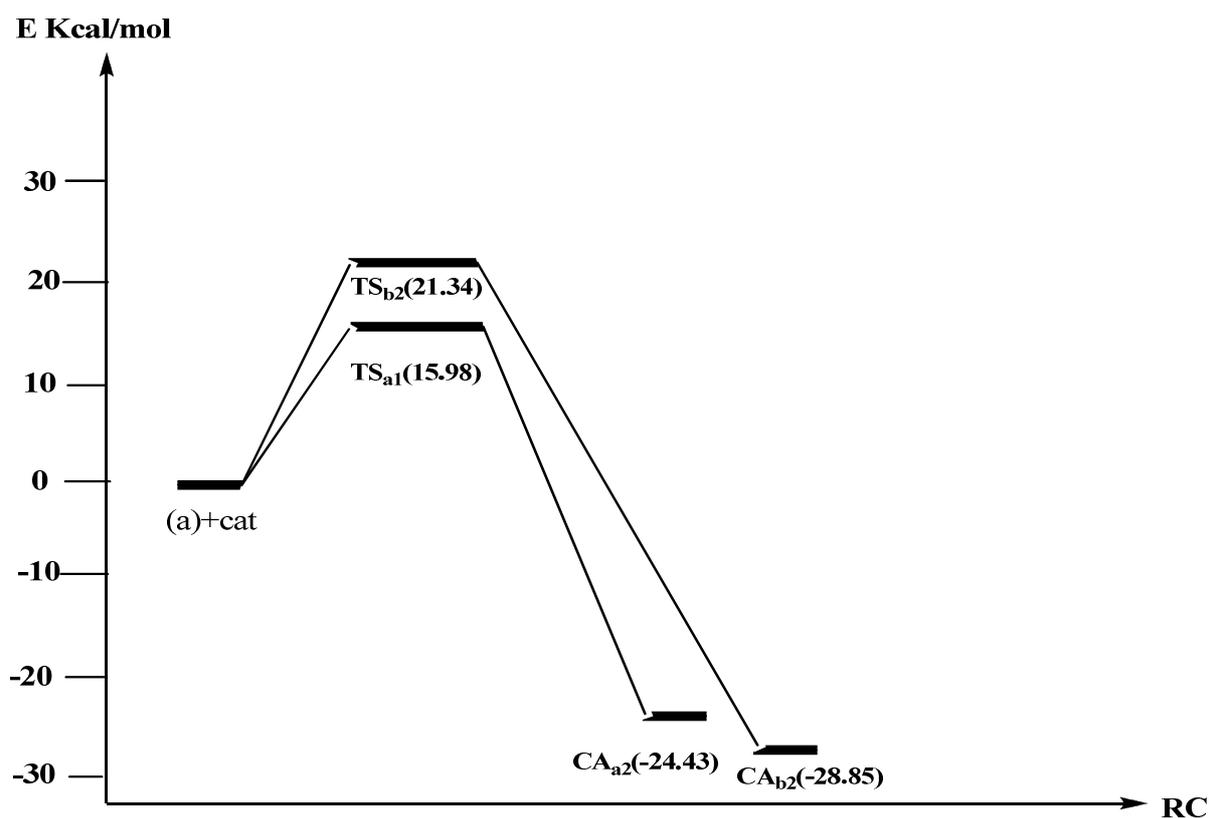


Schéma : B-3.2 : Profils énergétiques, en kcal/mole de la réaction de IMDA (en présence de AL).

Conclusion

❖ La réaction IMDA en absence de l'acide de lewis

- L'indice de nucléophilie du fragment D ($N_D = 2.62$ eV) est très supérieur à celui du fragment Dp ($N_{Dp} = 0.672$ eV). Par conséquent, le fragment diène se comporte comme un nucléophile alors que le fragment diénophile se comporte comme électrophile dans la réaction IMDA.
- Les faibles valeurs trouvées de CT pour les deux états de transition montrent que la réaction IMDA est une réaction non polaire.
- Les faibles valeurs trouvées de $\Delta\gamma_{12}$ et $\Delta\omega_{\Omega}$ montrent que la réaction IMDA en absence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire. En accord avec la valeur de CT.
- Le caractère nucléophile de la molécule (réactif (**a**)) sont concentrés dans le fragment diène D (86.4%). Donc, la réaction n'est pas polaire. En effet, le calcul du CT montre que cette réaction IMDA est non polaire.

❖ La réaction IMDA en présence de l'acide de lewis

- L'indice d'électrophilie du fragment diène ($\omega_D = 0.26$ eV) est inférieur à celui du fragment diénophile ($\omega_{Dp} = 2.11$ eV). Par conséquent, le fragment diénophile se comporte comme un électrophile.
- L'indice de nucléophilie du fragment D ($N_D = 1.28$ eV) est supérieur à celui du fragment Dp ($N_{Dp} = 1.20$ eV). Par conséquent, le fragment diène se comporte comme un nucléophile alors que le fragment diénophile se comporte comme électrophile
- Les valeurs trouvées de CT (**0.18e - 0.203e**) pour les deux états de transition montrent que la réaction IMDA (en présence de AL) est une réaction polaire. Ce résultat confirme la direction du flux électronique calculé par les indices duels γ .

- Les valeurs $\Delta\gamma_{12}$ et $\Delta\omega_{\Omega}$ montrent que la réaction IMDA en présence de l'acide de Lewis est une réaction non polaire. En contradiction avec ce obtenu par la valeur de CT.
- Le caractère nucléophilique du créatif b est partagé dans les fragments diène D et diènophile Dp ; 47% et 44% respectivement, à cause de présence de l'acide de Lewis. Donc, le transfert électronique aura lieu du diène vers le diènophile. Ce résultat confirme la direction du flux électronique déjà calculé avec le CT au TS indiquant que cette réaction IMDA (en présence de AL) est polaire.
- Le catalyseur AL ne change pas la stéréosélectivité dominante (Trans), mais il augmente la vitesse de réaction

Références

- [1]. I. Shavitt, « Methods of Electronic Structure Theory », H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, **1977**, 189.
- [2]. (a) E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, 19, 1-374. (b) W. Carruthers, « Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis », Pergamon Press: Oxford, U.K, **1990**, pp 140-208. (c) A. G. Fallis, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 464-474.
- [3]. (a) M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2983.
- [4]. A. Padwa, T. S. Roger, *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 749-756
- [5]. W. Carruthers and I. Coldham, « Modern Methods of Organics Synthesis », Cambridge University press, New York, **2004**, V4.
- [6]. R. G. Parr, L. V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
- [7]. J. Soto-Delgado, L. R. Domingo, R. Contreras, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3678.
- [8]. J. Soto-Delgado, A. Aizman, L. R. Domingo, R. Contreras, *J. Chem. Phys. Lett.*, 2010, 499, 272.
- [9]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 2002, 58, 4417.
- [10]. L. Meneses, W. Tiznado, R. Contreras, P. Fuentealba, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 388.
- [11]. J. Soto-Delgado, A. Aizman, R. Contreras, L. R. Domingo, *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 125-131.
- [12]. W. R. Roush, H. R. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 2269.
- [13]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron*, **1968**, 24, 1083.

CHAPITRE B-4

Etude théorique de la réaction 1,3
Dipolaire entre le phényle d'azide et une
série d'oléfines.

B-4. 1. Introduction

Les réactions cycloaddition sont un des processus importants et plus intérêt synthétique dans la chimie organique. Ces dernières années, la réaction 1,3-dipolaire est une méthode flexible pour préparer des composés hétérocyclique à cinq chaînons qui sont d'importance fondamentale dans les champs divers de chimie [1].

Plusieurs traitements théoriques ont été consacrés à l'étude de régio et stéréosélectivité des réactions CD13 d'azides avec les alcènes substitués. La réaction l'aryle d'azides avec une variété d'oléfines mène à la formation de triazolines (figure. B-4.1), cette réaction a été rapporté en premier par Wolff [2], par la suite, le travail de plusieurs chercheurs ont étudiés dans quelque détail [3-4]. Par exemple, les efforts de Huisgen [5] et L'abbe [6] ont établi que les cycloadditions de l'azide avec des oléfines déficientes électronique sont généralement stéréo, régiosélective.

Le phényle d'azide est un anion de type propargyle-allényle [7], il est largement utilisé comme dipôle dans les réactions 13 DC avec les alcènes et les alcynes. Expérimentalement, il a été trouvé que la cycloaddition du phényle d'azide avec l'acrylate de méthyle, donne le cycloadduit ortho comme régioisomère majoritaire et le cycloadduit meta comme régioisomère minoritaire [8].

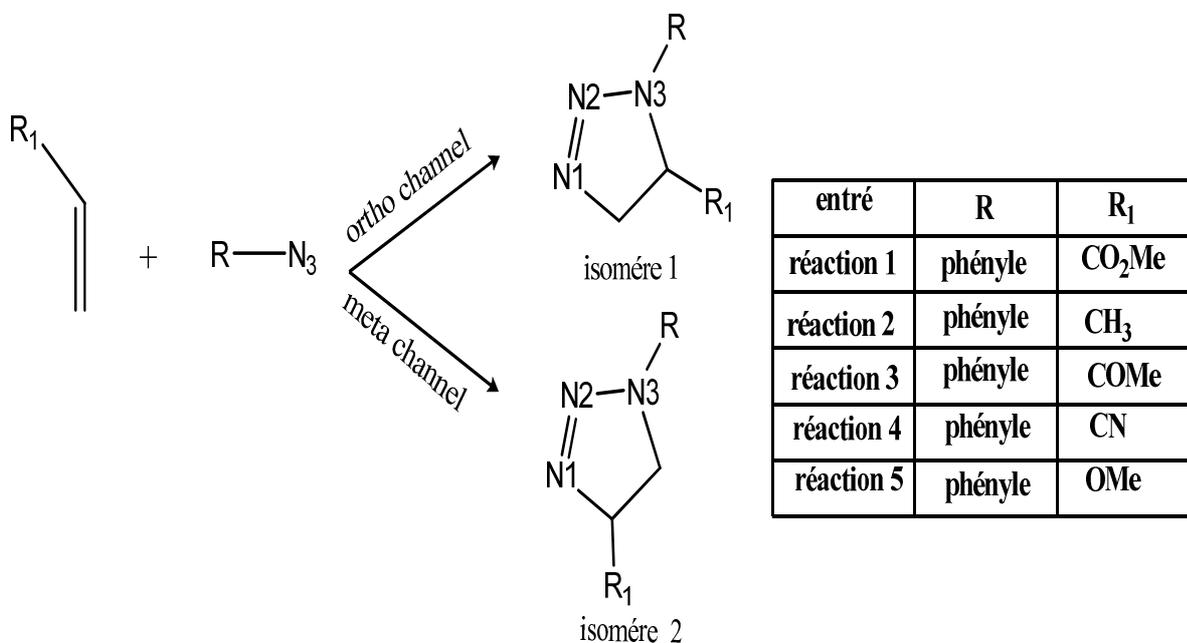


Fig. B-4.1 : Réactions cycloaddition 1, 3-Dipolaire du phényle d'azide avec différents d'oléfines.

Dans ce qui suit, on se propose de justifier théoriquement la régiosélectivité observée expérimentalement par différentes approches théoriques en tenant compte du fait que ce type de réactions sont contrôlées cinétiquement.

B-4. 2. Résultats et discussions

B-4. 2.1. Prédiction du caractère DEN/DEI

Le caractère DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (demande Electronique Inverse) des réactions cycloadditions a été prédit par trois approches, le calcul des gaps HOMO/LUMO pour les deux combinaisons possible entre les deux réactifs (tableau B-4.1), le calcul de potentiel chimique électronique μ et l'indice de l'électrophilie ω (Tableau B-4.2). Pour la réaction 1, le tableau B.4.1 montre que cette réaction porte un caractère DEN, puisque l'écart d'énergie (4.95 eV) correspondant à la combinaison HOMO(dipôle)/LUMO(dipolarophile) entre le phényle d'azide et le méthyle de l'acrylate (R=COMe) est inférieur que celui qui correspond à la combinaison HOMO(dipolarophile)/LUMO(dipôle) (8.380eV); ce qui montre que le phényle d'azide se comporte comme un donneur d'électrons (dipôle) et l'acrylate de méthyle comme un accepteur d'électrons (dipolarophile).

Composés	HOMO	LUMO	$\Delta E(I)^a$ (NED)	$\Delta E(II)^b$ (IED)
a	-0.227	-0.038	----	----
b1	-0.271	-0.045	4.95	8.38
b2	-0.249	0.028	6.91	5.72
b3	-0.247	-0.056	4.64	5.66
b4	-0.289	-0.056	4.64	6.80
b5	-0.218	0.038	7.35	5.04

^a $\Delta E(I) = \text{HOMO}_{\text{dipôle}} - \text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$, ^b $\Delta E(II) = \text{HOMO}_{\text{dipolarophile}} - \text{LUMO}_{\text{dipôle}}$

a=PhN₃, **b1**=CH₂CH₂CO₂Me, **b2**=CH₂CH₂CH₃, **b3**=CH₂CH₂COMe, **b4**=CH₂CH₂CN, **b5**=CH₂CHOME.

Tableau B-4.1 : Énergie des orbitales frontières (eV) pour les différents composés au niveau théorique B3LYP/6-31 G*.

Le tableau B-4.2 montre que le potentiel chimique électronique du phényle d'azide (-0.132 a.u) est plus élevé à celui du dipolarophile (b1) (-0.158 a.u). De plus, l'indice d'électrophilie du phényle d'azide (1.260 eV) est inférieur à celui du dipolarophile (b1) (1.49 eV); ce qui implique que le transfert de la charge aura lieu du phényle d'azide vers le dipolarophile (b1). En d'autres termes, le dipôle (a) est plus nucléophile que le dipolarophile (b1).

propriétés globales					
composés	μ (a.u.)	η (a.u.)	S (a.u.)	ω (eV)	$\Delta\omega$ (eV) ^c
a	-0.132	0.189	2.645	1.26	-----
b1	-0.158	0.226	2.21	1.50	0.237
b2	-0.110	0.221	2.262	0.73	0.533
b3	-0.151	0.191	2.62	1.635	0.372
b4	-0.172	0.233	2.146	1.737	0.474
b5	-0.09	0.256	1.953	0.43	0.833

*: $\Delta\omega = |\omega$ (dipolarophile) - ω (dipôle)|

Tableau. B.4.2 : Propriétés globales du dipôle et dipolarophiles.

- **L'effet des substituants**

Les tableaux B-4.1 et B-4.2 montrent l'effet des substituants sur le caractère DEN/DEI et les propriétés globales. Les calculs des gaps HOMO/LUMO montrent que les réactions 3 et 4 portent un caractère DEN (Demande électronique normale) et les réactions 2 et 5 portent un caractère DEI (Demande Électronique Inverse). On remarque également que la substitution de CO₂Me par des groupements électroattracteurs (COMe, CN) font diminuer le gap HOMO/LUMO et augmente l'indice d'électrophilie et la substitution de CO₂Me par des groupements électrodonneurs (Me, OMe) l'indice d'électrophilie diminue. Dans ce dernier cas, on peut dire que les composés (b2) et (b5) possèdent un caractère nucléophile et le phényle d'azide se comporte comme un caractère électrophile. La faible différence d'électrophilites entre dipôle et les dipolarophiles indique qu'un faible caractère polaire de ces réactions 2, 3, 4 et 5.

B-4. 2.2 .Prédiction de régiosélectivité

B-4. 2.2.1. L'analyse basée sur les propriétés globale

Le tableau.B-4.2 affiche le potentiel chimique électronique μ , la dureté (hardness) globale η , la mollesse globale (S) et l'électrophilie globale ω du dipôle et des dipolarophiles. Le potentiel chimique électronique μ du dipôle (a) (-0.132 a.u) est plus élevé que ceux des dipolarophiles b1, b3 et b4 (groupes électroattracteurs) sont -0.158, -0.151, -0.172 a.u respectivement. Mais il est inférieur que les potentiels chimiques électroniques de dipolarophiles (b2) et (b5), (groupes électrodonneurs) sont -0.110 et - 0.090 a.u, respectivement . Par conséquent, le transfert de charge (CT) a lieu toujours du dipôle vers les dipolarophiles (cas des groupes électroattracteurs) ; Ce résultat est conformément avec l'analyse de CT aux états de transitions TSs. Mais le CT a lieu du dipolarophiles vers le dipôle pour le cas des groupes électrodonneurs (b2 et b5).

Les valeurs d'électrophilites ω de dipolarophiles b1, b3 et b4 (groupes électroattracteurs) sont supérieures que ceux de dipolarophiles (b2) et (b5) (groupes électrodonneurs). D'après le tableau B-4.2 on peut dire que les composés (b3) et (b4) sont classés comme des électrophiles forts.

B-4. 2.2.2. L'analyse basée sur les propriétés locales

Le tableau B-4.3 est groupé les valeurs d'électrophilicité locale ω_k^\pm (eV), mollesse locale s_k^\pm et les indices de Fukui f_k^\pm pour le dipôle (a) et les dipolarophiles (b1), (b2), (b3), (4) et (b5).

- **Utilisation des indices ω_k^+ (Electrophile) / f_k^- (Nucleophile) :**

Dans cette approche proposée par Domingo en 2002 [9], la formation de la 1^{ère} liaison est due à l'interaction entre le site le plus électrophile du dipolarophile (caractérisé par une grande valeur de ω_k^+) et le site le nucléophile (f_k^-). Etant donné qu'il n'y a pas une définition claire de la nucléophilicité locale, le site le plus nucléophile est celui caractérisé par la plus grande valeur de f_k^- (c'est-à-dire le site le plus favorisé pour l'attaque électrophile). On note que la prédiction de la 1^{ère} liaison formée est suffisante pour prédire le régioisomère majoritaire, c'est-à-dire le plus favorisé [10].

propriétés locales						
composés	<i>k</i>	f^+	f^-	s^+	s^-	ω_k^\pm (eV)
a	1	0.229	0.237	0.605	0.626	0.289
	2	0.06	0.142	0.158	0.375	0.075
b1	1	0.278	0.196	0.614	0.433	0.417
	2	0.112	0.18	0.247	0.397	0.168
b2	1	0.326	0.381	0.737	0.862	0.238
	2	0.283	0.30	0.64	0.678	0.206
b3	1	0.366	0.166	0.958	0.434	0.598
	2	0.07	0.024	0.183	0.062	0.114
b4	1	0.307	0.306	0.658	0.656	0.533
	2	0.186	0.194	0.399	0.416	0.323
b5	1	0.302	0.358	0.59	0.566	0.124
	2	0.29	0.107	0.699	0.208	0.119

Tableau. B-4.3 : Propriétés locales du dipôle et dipolarophiles, *k* définit le site dans la molécule où la propriété est évaluée.

Pour la réaction 1, nous avons rapporté les valeurs d'électrophilicités locales ω_k^+ des atomes C7 et C8 (acrylate de méthyle) et les valeurs des indices nucléophilicité de Fukui f_k^- pour les atomes N1 et N3 du phényle d'azide (voir la figure.B-4.2). On remarque que l'interaction polaire la plus favorisée aura lieu entre le C7, qui est le site le plus électrophile du dipolarophile, et le N1 qui est le site le plus nucléophile du dipôle. Par conséquent, le régioisomère ortho est plus favorable par rapport au régioisomère meta. Pour la réaction 2, nous avons rapporté les valeurs de ω_k^+ des atomes N1 et N3 et les valeurs des indices nucléophilicité de Fukui f_k^- pour les atomes C7 et C8 (composé b2). Il reste toujours, le régioisomère ortho est plus favorable. Donc, l'utilisation des indices ω_k^+ (Electrophile) / f_k^- (Nucleophile) montre que le régioisomère ortho est plus favorable pour toutes les réactions.

Les valeurs ω_k^+ et f_k^- nous permettent de caractériser les deux centres d'interactions les plus favorables au long d'un processus asynchrone de formation des liaisons.

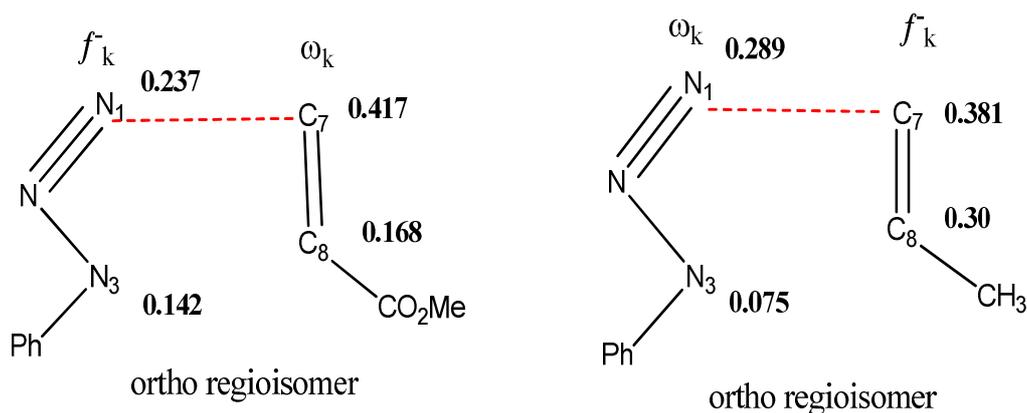


Fig.B-4.2 : Prédiction les deux centre d'interactions favorisés des indices ω_k^+ (Electrophile) / f_k^- (Nucléophile) pour les réactions 1 et 2.

- **Application de la règle de Gazquez-Mendez :**

Gazquez et Mendez [11] ont proposé une version locale du principe bien connu HSAB qui essentiellement indique que l'interaction entre A et B est favorisé quand elles interagissent à travers les atomes ayant des mollesses égales ou voisines .Pour expliquer ce régiosélectivité, les deux réactifs sont classés comme nucléophile ou électrophile et alors le principe local HSAB a été appliqué.

Pour commencer de l'idée que les softnesses des atomes réagissant réciproquement devraient être aussi proches que possible, une quantité a été définie pour le régiosélectivité qui pourrait être une mesure de prédominance d'une approche sur l'autre. Quand les atomes i et j d'une molécule A (nucléophile) est impliqué dans la formation d'un cycloaddition avec les atomes k et l d'une autre molécule B (électrophile), on peut définir l'équation (*) [12-13] comme une mesure de régiosélectivité.

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i^- - s_k^+)^2 + (s_j^- - s_l^+)^2 \quad (*)$$

Où i et j sont les atomes d'une molécule A compliqué dans la formation d'un cycloaddition avec les atomes k et l d'une molécule B, les $s_{i,j}$ sont le type approprié de softnesses atomique (si le s_i et s_j sont alors des électrophile lors le s_k et s_l sont évidemment des nucléophiles) [14-

15]. L'application de la règle Gazquez-Mendez est réduite au calcul des quantités S_{ortho} et S_{meta} correspondant aux voies cycloaddition ortho et meta .Ces quantités sont exprimées par les équations suivantes.

$$\begin{aligned} S_{ortho} &= (s_{N1}^- - s_{C7}^+)^2 + (s_{N3}^- - s_{C8}^+)^2 \\ S_{meta} &= (s_{N1}^- - s_{C8}^+)^2 + (s_{N3}^- - s_{C7}^+)^2 \end{aligned} \quad (9)$$

La formation du régioisomère ortho est plus favorisée si $S_{ortho} < S_{meta}$ et la formation du régioisomère meta est plus favorisée si $S_{meta} < S_{ortho}$ [16].

Pour calculer les quantités S_{ortho} et S_{meta} , on doit calculer les molleses locales des sites interagissant [17] par l'équation (page 51). Les indices de Fukui f_k^\pm et les molleses locales s_k^\pm sont définis par les équations : A-3.15, A-3.16, A-3.17, A-3.19 et A-3.20 (pages 50 et 51) respectivement. Ces quantités ont été calculées avec les analyses NPA.

Le tableau.B-4.4 est affiché les valeurs de S_{ortho} et S_{meta} . Les molleses locales pour les atomes N1 et N3 du dipôle (phényle d'azide) et pour les atomes C7 et C8 du dipolarophile (acrylate de méthyle) sont calculé avec l'analyse de population NPA. La formation du regioisomer ortho est plus favorisée si $S_{ortho} < S_{meta}$. On remarque que les valeurs de S_{ortho} sont plus faibles que celles de S_{meta} . Donc, le régioisomère ortho est plus favorisé par rapport au régioisomère meta pour toutes les réactions. Par conséquent, la règle Gazquez-Mendez basée sur les charges électrostatiques est capable de prédire la régioselectivité vrai.

reactions	1	2	3	4	5
S_{ortho}	0.165	0.336	0.147	0.002	0.004
S_{meta}	0.20	0.50	0.535	0.132	0.324

Table B-4.4. Les valeurs calculées de S_{ortho} et S_{meta} par la population NPA .

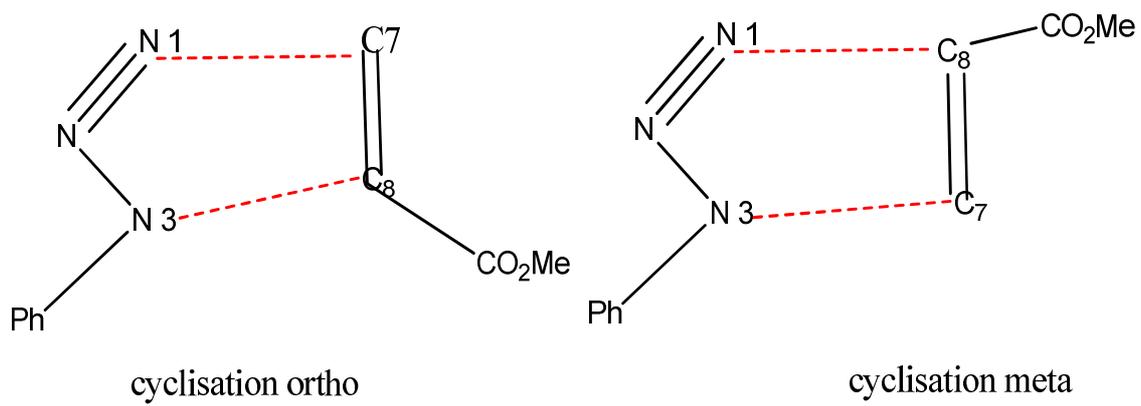


figure B-4.3. Les deux modes possibles de cyclisation.

B-4.2.2.3. Utilisation de la théorie de l'état de transition et calcul des barrières d'activation

Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition. L'affranchissement de la barrière d'activation est nécessaire pour atteindre l'état final. Les états de transitions (TSs), correspondants aux deux régioisomères ortho et meta respectivement, ont été localisés au niveau de calcul B3LYP/6-31G*. Les états de transitions (TSs) ont été confirmés par la présence d'une et une seule fréquence imaginaire dans la matrice hessienne. Les structures optimisées des états de transitions (TSs) sont représentées dans la Figures B-4.4.

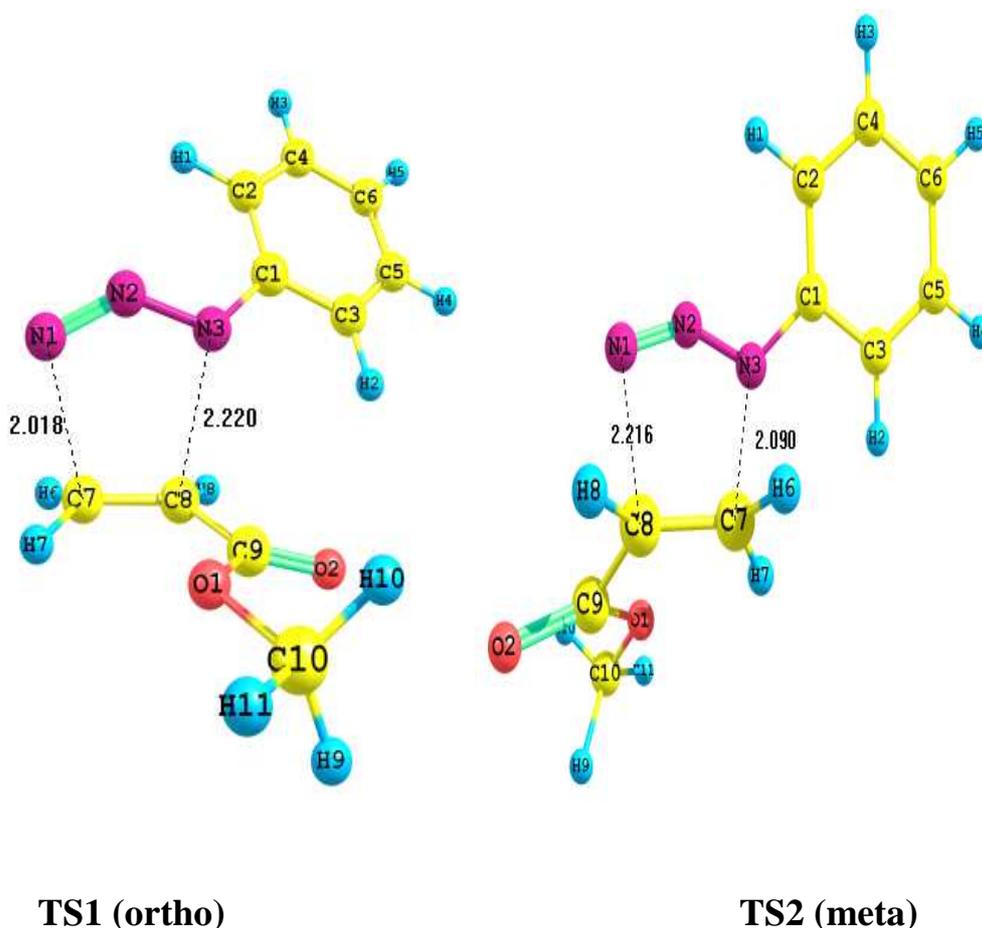


Figure B-4.4 : Les structures ortho et meta de l'état de transitions de la réaction 1

Les deux structures de l'état de transitions de la réaction 1 entre phényle d'azide et acrylate de méthyle ont des fréquences imaginaires seules, et leurs fréquences imaginaires correspondantes à la formation des deux nouvelles liaisons N1-C7 et N3-C8 pour TS1, et les deux nouvelles liaisons N1-C8, N3-C7 pour TS2.

Variable	Isomère 1 ortho	Isomère 2 meta
C7-C8-H6-H7	153.86	156.89
C7-C8-C9-H8	162.59	160.04
N1-N2-N3	136.09	137.29
N2-N3-C7 (C8)	96.0	100.68
N3-C7-C8 (N3-C8-C7)	98.66	103.05
C7-C8-N1 (C8-C7-N1)	105.36	100.67
C8-N1-N2 (C7-N1-N2)	103.47	97.85
N3-C7-H6 (N1-C7-H6)	94.09	93.73
N3-C7-H7 (N1-C7-H7)	93.55	94.42
N1-C8-H8 (N3-C8-H8)	93.01	91.31
N1-N2	1.181	1.171
N2-N3	1.269	1.272
N3-C7 (N3-C8)	2.219	2.09
C7-C8	1.390	1.389
C8-C9	1.484	1.481
C8-N1 (C7-N1)	2.018	2.215

Tableau B-4.5. Les paramètres de la géométrie optimisée pour les deux états de transition TS1 et TS2 dans le mécanisme concerté pour la réaction 1.

Les paramètres de la géométrie des TSs sont montrés dans le tableau B-4.5. Les résultats calculés montrent que les longueurs de C7-N3 et C8-N1 sont 2.09 et 2.216 Å respectivement, pour l'isomère meta, alors que des longueurs C8-N3 et C7-N1 sont 2.22 et 2.018 Å respectivement, pour l'isomère ortho.

Remarque :

Afin de confirmer le caractère NED (demande électronique normale) de la réaction considérée, nous avons calculé les charges nettes du dipôle et du dipolarophile à chaque état de transition. Les résultats sont regroupés dans le tableau B-4.6. On remarque que le transfert

de charge a lieu toujours du dipôle vers le dipolarophile ; Ce qui confirme le caractère NED de cette réaction.

- **Comparaison entre les deux états de transition :**

La comparaison entre les deux états de transition TS1 et TS2 est donnée dans le tableau B-4.6.

Propriétés	TS1 (ortho)	TS2 (meta)
E (u.a.)	-702,27923315	-702.27785434
Fréquence (cm⁻¹)	-383.80	-391.11
Transfert de charge CT (NPA)	0.033e	0.008e
Longueurs de liaisons	N1-C7 =2,018 N3-C8 =2.220	N1-C8 =2,216 N3-C7 =2.090

Tableau B-4.6. Comparaison entre les deux états de transition TS1 (ortho) et TS2 (meta).

On remarque que :

- L'analyse de la population naturelle (NPA) nous permet d'évaluer le transfert de la charge (CT) des réactions 13DC. Les charges naturelles des TS paraissent partagées entre le dipôle et le dipolarophile. La charge transférée au TS du phényle d'azide à l'acrylate de méthyle est **0.033e** pour TS1 et **0.008 e** pour TS2. Les valeurs de CT (0.033-0.008) montrent que cette réaction de cycloaddition possède un caractère polaire très faible.

- L'extension de l'asynchronicité sur la liaison formée peut être mesurée par la différence entre les longueurs r des deux liaisons formées dans le cycloaddition [$D_r = [d(N1-C7) - d(N3 - C8)]$]. Donc, l'asynchronicité de TS1 est 0.26 et 0.14 pour le TS2. Ce résultat montre que le TS1 est plus synchrone que TS2.

- **Détermination du chemin réactionnel (IRC):**

Avec IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) [18] on peut confirmer la structure de l'état de transition et déterminer le chemin réactionnel de la réaction et connecter le TS aux deux minima (réactifs et produits). La figure B.4.7 présente le processus favorisé ortho.

L'optimisation complète de la dernière structure obtenue (point rouge dans la figure B.4.5) avec le calcul IRC (direction vers le produit) nous a donné une structure pratiquement identique à celle du produit final. Ce résultat confirme l'inexistence d'un intermédiaire zwitterionique. Par conséquent, la réaction suit un mécanisme concerté.

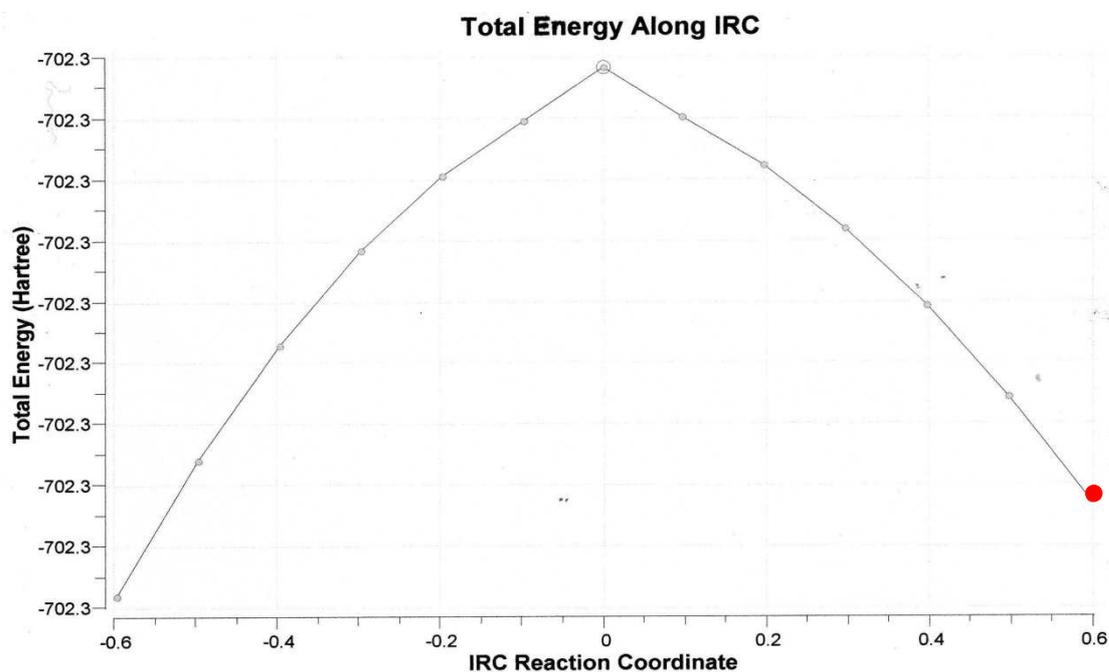


Figure B.4.5 : Calcul IRC pour le processus ortho (TS1).

- **Calcul des énergies d'activation des deux états de transition**

Les barrières d'activation calculées des réactions 13 DC entre le phényle d'azide et différents d'oléfines du mécanisme concerté au niveau B3LYP/6-31g * sont résumées dans le tableau B-4.7. Le tableau B-4.7 montre que les réactions 13 DC possèdent une barrière approximativement entre 14-20 kcal/mol. Les barrières d'activation expérimentale pour des réactions 13 DC entre phényle d'azide et différents d'oléfines sont inconnues [8], elles varient entre 8.0 et 18.0 kcal/mol.

La barrière d'activation relative de la réaction 1 pour l'isomère ortho (16.11 kcal/mol.) est inférieur à celle d'isomère meta (16.97 kcal/mol.), on peut dire que l'isomère ortho est formé plus facilement que l'isomère meta (voir le schéma.B-4.1). Ce dernier résultat est conformément aux résultats calculés par les indices de réactivité dérivant de la DFT. Les énergies relatives pour former les cycloadduits sont 20.25 et 21.74 kcal/mol pour l'isomères ortho et meta, respectivement. Donc, la réaction 1 est endothermique. Les valeurs des barrières d'activation dans le tableau B-4.7 montrent que l'isomère ortho est plus favorisé que l'isomère meta pour toutes les réactions sauf la réaction 4.

Réactions	Mécanisme Concerté	
	ΔE_{a1} (isomer 1) ortho	ΔE_{a2} (isomer 2) (meta)
1	16.11	16.97
2	17.48	18.27
3	16.25	17.37
4	18.01	17.48
5	14.22	19.48

TableauB-4.7 : Barrières d'énergies d'activation calculées (kcal/mol) des réactions DC13 dans le vide.

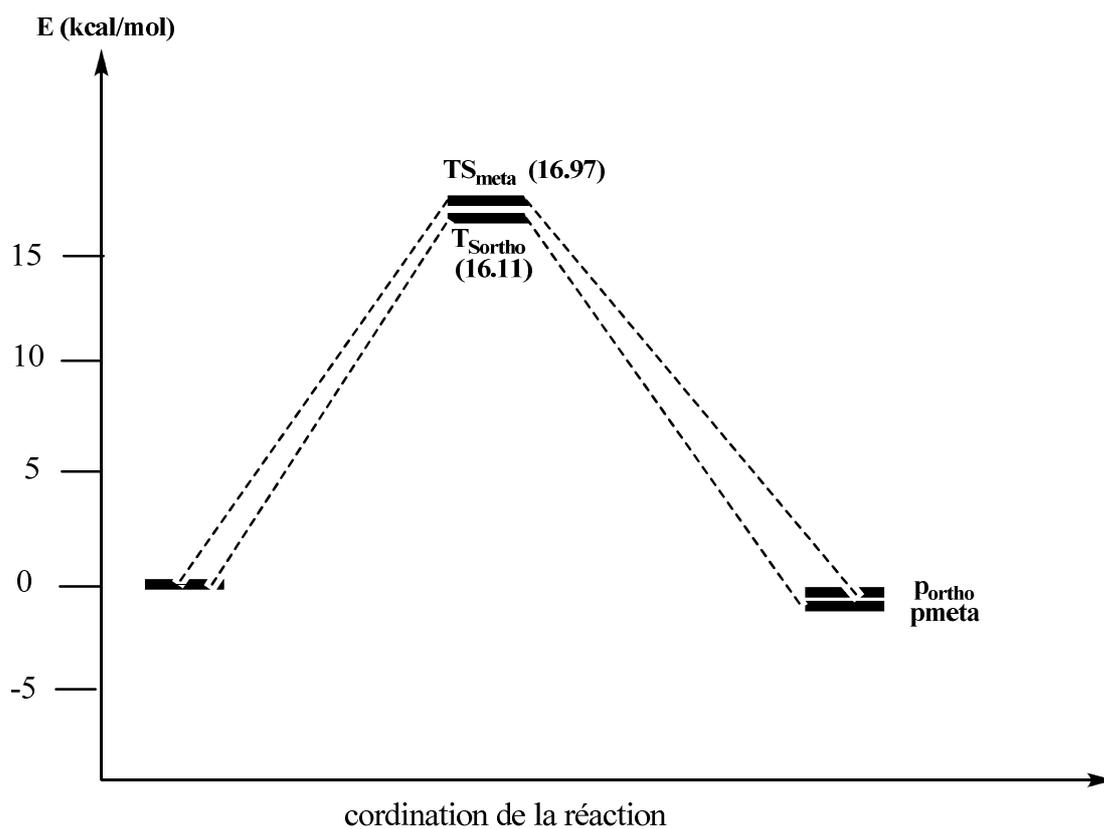


Schéma B-4.1 : Profile énergétique, en Kcal/mol de la réaction1 de CD13 entre le phényle d'azide et le méthyle acrylate.

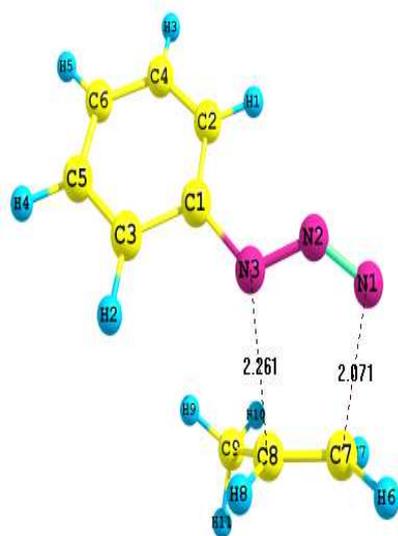
reactions	TS ortho		TS meta	
	N3-C8	N1-C7	N3-C7	N1-C8
1	0.284	0.429	0.352	0.318
2	0.273	0.400	0.300	0.367
3	0.282	0.429	0.352	0.324
4	0.273	0.452	0.378	0.315
5	0.202	0.474	0.330	0.341

Tableau B-4.8. Les valeurs de l'ordre de liaison des TS_{ortho} et TS_{meta} pour toutes les réactions.

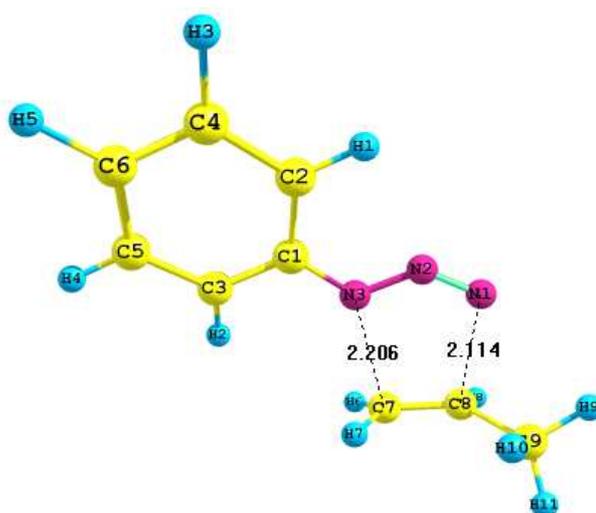
- **L'ordre de liaison (bond order (BO)).**

Les valeurs de l'ordre de liaison (indice de Wiberg) [19] de liaisons formées C7-N3 et C8-N1 au (TSmeta) pour la réaction 1 sont: 0.352 et 0.318, respectivement. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de formation la liaison C7-N3 est plus avancée que la formation de la liaison C8-N1. Les valeurs de l'ordre de liaison de formation des liaisons C8-N3 et C7-N1 au (TSortho) sont: 0.284 et 0.428, respectivement. Ces valeurs indiquent que le processus asynchrone de formation la liaison C7-N1 est plus avancée que la formation de la liaison C8-N3. Toutes les valeurs de l'ordre de liaison (BO) pour toutes les réactions sont résumées dans le tableau B-4.8. L'analyse générale des valeurs de l'ordre de liaison pour toutes les structures de TSs a montré que le processus de la cycloaddition est asynchrone avec un intervalle de 0.202-0.474 et 0.300-0.378 pour les voies ortho et meta, respectivement. De plus, les valeurs de l'ordre de liaison de la voie ortho pour la formation de la liaison N1-C7 qui sont dans un intervalle de 0.400-0.474 et ont de plus grandes valeurs que pour la formation de la liaison N3-C8 qui sont dans un intervalle de 0.202-0.284. Mais les valeurs de l'ordre de liaison de la voie meta pour la formation de la liaison N1-C8 sont inférieurs que ceux de la liaison N3-C7 pour les réactions 1, 3 et 4.

Réaction2

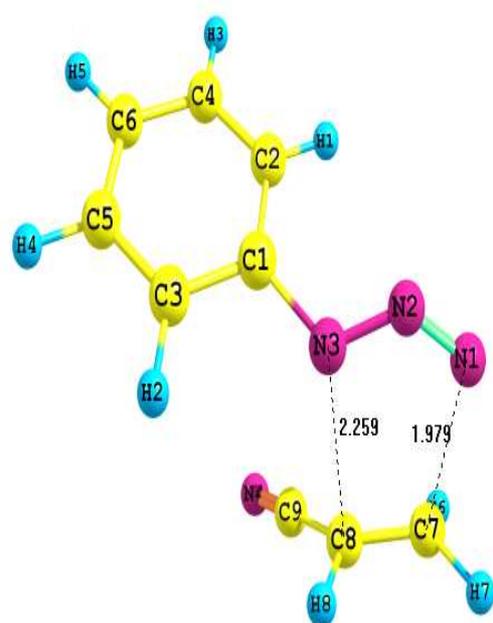


TS meta

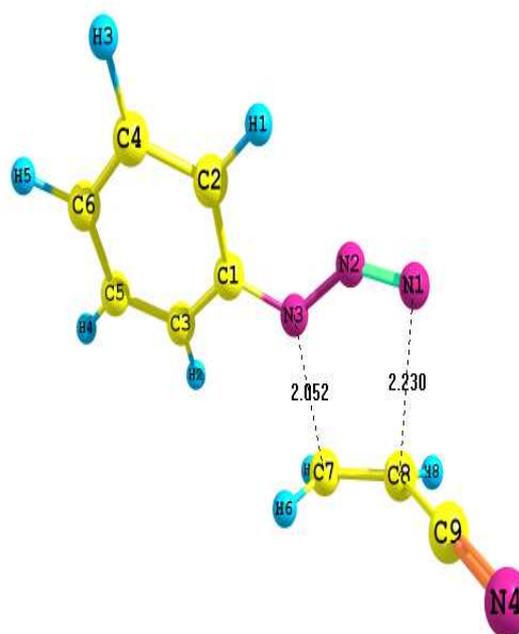


TS ortho

Réaction3

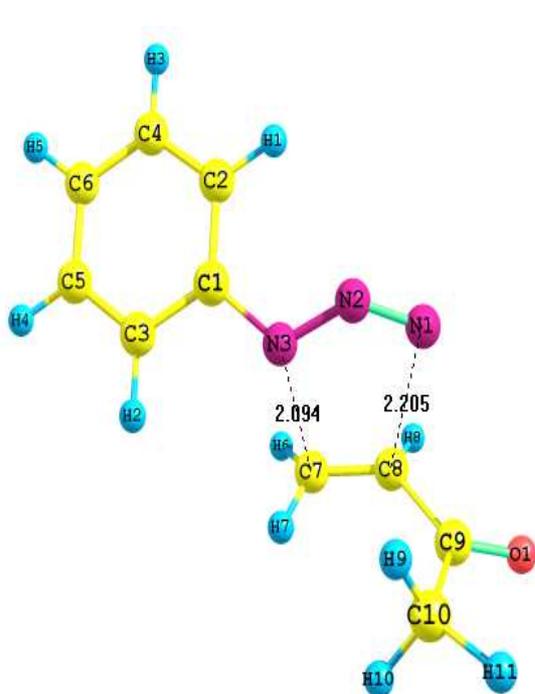


TS meta

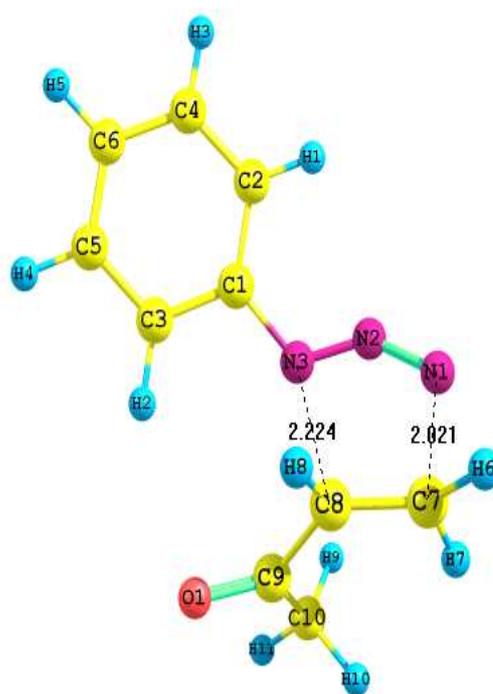


TS ortho

Réaction4

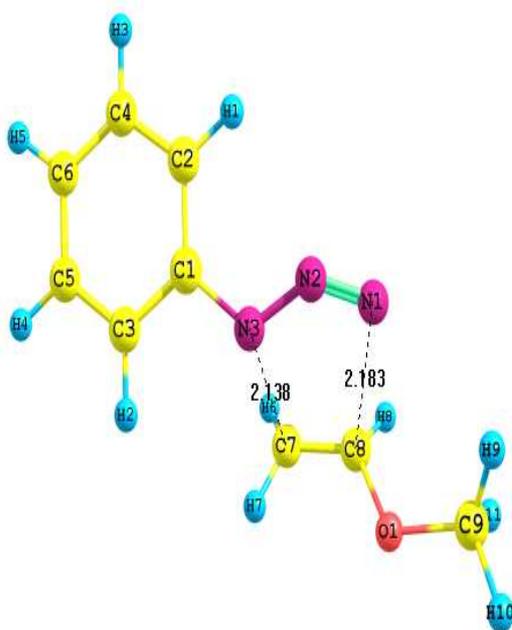


TS meta

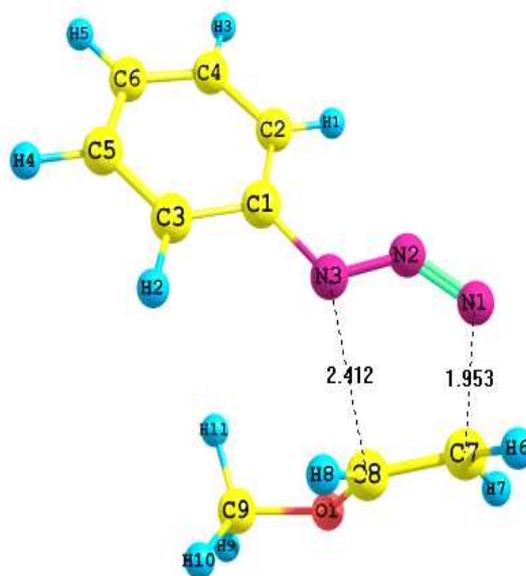


TS ortho

Réaction5



TS meta



TS ortho

Figure B-4.6 : Les structures ortho et meta de l'état de transitions des réactions 2, 3, 4 et 5.

Conclusion

- Cette étude montre que les calculs DFT au niveau B3LYP/6-31G * peut être utilisé efficacement pour décrire la réaction de cycloaddition entre le phényle d'azide et une variété d'oléfines. La regioselectivité ortho/meta dans la réaction de cycloaddition a été clarifiée avec les approches théoriques différentes : le calcul des énergies d'activation et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle).
- L'analyse des gaps HOMO/LUMO, potentiel chimique μ et l'indice l'électrophilie globale ω indique le caractère NED pour les réactions 1, 3 et 4, et le caractère IED pour les réactions 2 et 5.
- Les calculations d'énergies d'activation et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle prédisent avec succès la regioselectivité expérimentale.

Références

- [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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5262.
- [2] L. Wolff, *Ann.* **1912**, 23, 59, 68- 394.
- [3]. W. Lwowski, A. Padwa .Ed, « In 1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry» , vol. 1, Chapter 5, Wiley-Interscience, New York ,**1984**.
- [4]. M.M. Majireck, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8680.
- [5]. R. Huisgen, G. Szeimies, L. Mobius, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 475.
- [6]. W. Broeckx, N. Overbergh, C. Samyn, G. Smets, G. L'abbe, *Tetrahedron* .**1971**, 27, 3527.
- [7] .K. V. Gothelf , K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- [8] .R.A. Firestone, *Tetrahedron.* **1977**, 33, 3009.
- [9] .L.R. Domingo, M. Jose Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A.* **2002**, 106, 6871.
- [10]. M. Jose Aurell, R. Luis Domingo, P. Perez et R. Contreras, *Tetrahedron.* **2004**, 60, 11503.
- [11]. J.L. Gazquez, F.J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9298.
- [12-13]. J.L. Gazquez, A. Martinez, F. Mendez, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 4059
- [14]. A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3 , 310.
- [15]. (a) R.G. Parr, W.T. Yang, *Annu . Rev. Phys. Chem.* **1995**, 46, 701. (b) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* **1999**, 20, 129.
- [16]. J. Schmidt-Burnier, W. Jorgensen, *J. J.org. Chem.* 1983, 48, 3923.
- [17]. W. W. Schoeller, *J.chem . soc chem comm..* **1985**, 334.
- [18]. K.fukui, *Acc.Chem.Res.* 1981, 14, 363.
- [19]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron.* **1968**, 24, 1083.

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude théorique de quatre réactions de type Diels-Alder, Diels-Alder intramoléculaire et 1,3-Dipolaire.

- 1- Réaction hétéro Diels-Alder entre N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et des alcènes.
- 2- Réaction Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane (avec ou sans catalyseur).
- 3- Réaction Diels-Alder intramoléculaire du E, E -acrylate de diènyle.
- 4- Réactions cycloadditions 1,3-Dipolaire de phényle d'azide avec des différents d'oléfines.

Dans la première réaction :

La régiosélectivité observée expérimentalement dans les réactions hétéro Diels-Alder entre le N-Phényle-2-cyano-1-azadiène et les alcènes a été rationalisé par 3 approches théoriques différentes (calcul des barrières d'activation, application du modèle de Domingo et utilisation de règle de Houk (coefficients des orbitales frontières HOMO /LUMO).

Dans la deuxième réaction :

- En absence d'un catalyseur de l'acide de Lewis, les cycloadditions de Diels-Alder entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec le furane ont lieu par un mécanisme asynchrone concerté avec un caractère polaire.
- En présence du catalyseur de l'acide de Lewis, les réactions cycloadditions est très asynchrone et le processus est non-concertée avec la formation d'un complexe entre l'alcène et le catalyseur AL suivie une attaque nucléophile par le cycle furane.
- L'augmentation considérable de l'indice d'électrophilie ω de l'acrylate de méthyle et le méthacrylate de méthyle avec la coordination de l'acide de Lewis ($AlCl_3$). L'indice d'électrophilie dans le contexte de DFT est un outil puissant pour comprendre la polarité des réactions cycloadditions.
- l'effet des solvants sur la vitesse des réactions DA n'est pas très significatif en comparant avec l'effet de catalyseurs (acides de Lewis) sur les réactions DA entre l'acrylate de méthyle et méthacrylate de méthyle avec furane.

Dans la troisième réaction :

Dans cette réaction, on peut élucider théoriquement la stéréosélectivité observée expérimentalement et la réactivité chimique de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire (IMDA) du E, E- acrylate de diényle. L'étude théorique sera menée à l'aide de : la théorie de l'état de transition (TST) et les indices statiques de réactivité.

Dans la quatrième réaction :

La regioselectivité ortho/meta dans la réaction de cycloaddition a été clarifiée avec les approches théoriques différentes : (le calcul des énergies d'activation, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle). Ces méthodes théoriques confirment bien la régiosélectivité expérimentale.

En perspective, dans le prochain travail on va étudier théoriquement:

- la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la diastéréosélectivité des réactions de cycloaddition dipôles 1,3 et Diels-Alder.
- La méthode QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) pour la réactivité biologique.
- d'approfondir l'étude de l'effet de solvant sur le mécanisme et sur les sélectivités des réactions de cycloaddition en utilisant les approches de dynamique moléculaire et de simulation Monte Carlo.

ANNEXE



A theoretical study of the mechanism, stereoselectivity and Lewis acid catalyst on the Diels–Alder cycloaddition between furan and activated alkenes



Samir Bouacha^a, Abdelmalek Khorief Nacereddine^{a,b,*}, Abdelhafid Djerourou^a

^a Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria

^b Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique (ENSET) de Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2013

Revised 6 May 2013

Accepted 17 May 2013

Available online 23 May 2013

Keywords:

Diels–Alder cycloadditions

Stereoselectivity

DFT calculations

Lewis acid catalyst

Mechanism

Solvent effects

ABSTRACT

A theoretical study of the mechanism, stereoselectivity, Lewis acid catalysts and solvent effects on the Diels–Alder reactions of methyl acrylate and methyl methacrylate with furan has been carried out through DFT calculations at the B3LYP/6-31G* level of theory. Bond order and charge transfer analysis indicate that these reactions take place via an asynchronous concerted mechanism. The Lewis acid catalyst changes the nature of the mechanism but not the stereoselectivity. The inclusion of solvent effects does not change the obtained results in the gas phase study.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Diels–Alder (DA) cycloaddition reactions are a powerful tool in organic synthesis and in the chemical industry.¹ In addition, they represent a versatile synthetic tool for constructing simple and complex molecules. The use of butadiene and ethylene derivatives to form six-membered carbocycles in a single-step process is often used for the synthesis of natural products and bioactive molecules.² Density functional theory (DFT) has become a useful method for explaining the reactivity and selectivity of cycloaddition reactions.³ There are many experimental and theoretical reports on the study of the origin of the stereoselectivity of Diels–Alder cycloadditions. Recently, we studied the Diels–Alder cycloaddition between difluoromethylenecyclopropane and furan⁴ and found that this reaction proceeded via a synchronous concerted mechanism. This reaction favored the formation of the *endo* cycloadduct due to the favorable secondary interaction in the *endo* transition state.

Herein, the DA reactions between furan **3** and methyl acrylate (MA, **1**), and methyl methacrylate (MMA, **2**) in the absence and in the presence of aluminum trichloride (AlCl₃) as the catalyst, have been studied (Schemes 1 and 2). The influence of the aluminum trichloride catalyst has been investigated taking into account the formation of a complex between the aluminum atom of the catalyst and the carbonyl oxygen atom of MA (**1**) and MMA (**2**).

The aim in this work was to gain an understanding of the role of the AlCl₃ catalyst and solvent effects on the stereoselectivity and mechanism of the DA cycloaddition reactions of MA (**1**) and MMA (**2**) with furan.

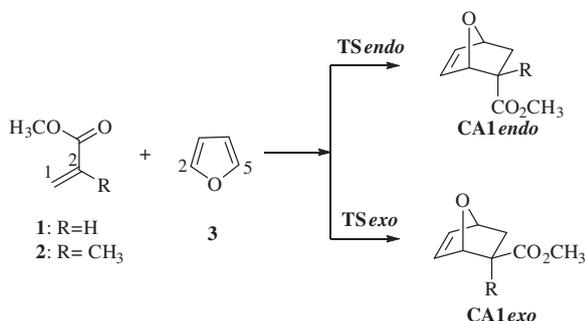
Geometry optimizations of the critical points (reactants, transition states and products) were carried out using DFT methods at the B3LYP/6-31G* level of theory.⁵ Frequency calculations were used to confirm the nature of the stationary points. Transition states were found to have only one negative eigenvalue. The electronic populations were computed using NPA (natural population analysis). The electronic structures of the stationary points and bond orders (Wiberg indexes)⁶ were analyzed by the natural bond orbital (NBO) method.⁷ Solvent effects were evaluated at the same level of theory using the polarized continuum model (PCM).⁸ All calculations were performed using GAUSSIAN 03.⁹

Experimentally,¹⁰ the Diels–Alder cycloaddition of furan (**3**) with methylacrylate MA (**1**) in absence of Lewis acid catalyst favoring the formation of the *endo* product gives the ratio (6:4). The Lewis acid catalyst enhances the formation of *endo* cycloadduct (7:1). The reaction between furan (**3**) and methylmethacrylate MMA (**2**) gives only the *endo* cycloadduct in absence of any Lewis acid catalyst (Table 1).

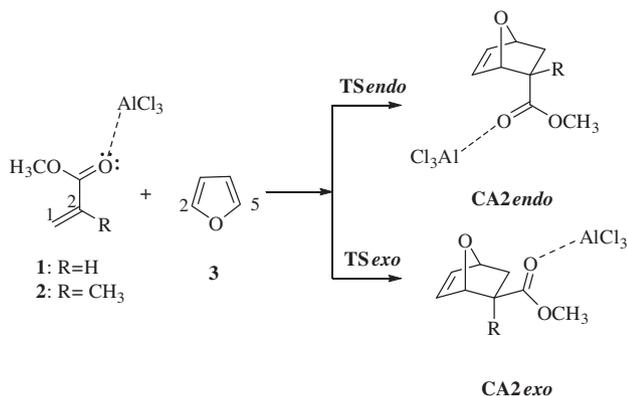
As a computational model, we used the AlCl₃ catalyst to investigate the stereoselectivity *endo* and *exo* of these cycloaddition reactions.

* Corresponding author. Tel.: +213 0778787313.

E-mail address: malek_khorief@yahoo.com (A.K. Nacereddine).



Scheme 1. Diels–Alder cycloaddition reaction between methyl acrylate or methyl methacrylate and furan.



Scheme 2. Diels–Alder cycloaddition reaction between methyl acrylate and methyl methacrylate with furan in presence of a Lewis acid catalyst (AlCl₃).

Table 1
Experimental stereoselectivity ratio

Reaction	Catalyst	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	Endo/exo ratio
1 + 3	--	CH ₂ Cl ₂	27	4	62	6:4
	BF ₃ –OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	5	10	75.5	7:3
2 + 3	--	CH ₂ Cl ₂	rt	8	8	1:0

The nature of the mechanism of these DA cycloaddition reactions has been analyzed using the global indices, as defined in the context of DFT, which are useful tools to understand the reactivity of molecules in their ground states. The global electrophilicity index ω , which measures the stabilization in energy when the system acquires an additional electronic charge, ΔN from the environment, is given by the following expression¹¹ $\omega = (\mu^2/2\eta)$, in terms of the electronic chemical potential μ , and the chemical hardness η . Both quantities may be approached in terms of the one-electron energies of the Frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ε_H and ε_L , as $\mu = (\varepsilon_H + \varepsilon_L)/2$ and $\eta = (\varepsilon_L - \varepsilon_H)$, respectively.¹² The global hardness η of the system is given by $2\eta = 1/$

Table 2
Global properties, in eV, of the diene and dienophiles

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
MMA 2 + LA	–7.75	–3.40	–5.58	4.35	3.57	1.37
MA 1 + LA	–7.75	–3.16	–5.46	4.60	3.24	1.37
MA 1	–7.37	–1.22	–4.30	6.15	1.50	1.75
MMA 2	–7.27	–1.03	–4.15	6.23	1.38	1.85
Furan 3	–6.10	0.52	–2.79	6.61	0.59	3.02

S .¹² On the other hand, the nucleophilicity index is defined¹³ as $N = \varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO(TCE)}}$, where $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ is the HOMO energy of the nucleophile and $\varepsilon_{\text{HOMO(TCE)}}$ corresponds to the HOMO energy of tetracyanoethylene (TCE), taken as a reference.

Global properties analysis

The difference between the global electrophilicity indices of the reagents $\Delta\omega$, may be used to predict the polar character of the process.¹⁴ The static global properties: electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω), and nucleophilicity (N) indices of MA (1), MMA (2) and the corresponding Lewis acid coordinated complexes of 1+LA, 2+LA and furan (3) are listed in Table 2. The electronic chemical potential of furan (3) ($\mu = -2.79$ eV) is higher than that of dienophiles 1 and 2 ($\mu = -4.30$ and -4.15 eV, respectively), and higher also than the potential of the corresponding LA complexes ($\mu = -5.46$ and -5.58 eV, respectively). Therefore, the charge transfer (CT) of these cycloaddition reactions will take place from furan (3) to dienophiles 1 and 2, and from furan (3) to complexes 1+LA and 2+LA. These results are in agreement with the CT analysis performed on the TSs (see later).

The global electrophilicity of dienophiles 1 and 2 are $\omega = 1.50$ and 1.40 eV, respectively. According to the absolute scale of electrophilicity, these compounds may be classified as strong electrophiles.¹⁴ The presence of the electron-donating CH₃ group at the α position decreases the electrophilicity of MMA (2). Coordination of AlCl₃ to the carbonyl oxygen atom increases considerably the electrophilicity of dienophiles 1 and 2 to 3.23 eV for (1+LA) and 3.57 eV for (2+LA). On the other hand, furan (3) has a very low electrophilicity value: 0.582 eV, being classified as a marginal electrophile. While MA (1) and MMA (2), and the corresponding LA complexes, have very low nucleophilicity indices, furan (3) has a high nucleophilicity index, $N = 3.04$ eV. The electrophilicity difference for the couples: MA (1)/furan (3), MMA (2)/furan (3), MA 1+LA/furan (3), MMA 2+LA/furan are 0.92, 0.82, 2.64, and 2.98 eV, respectively. Therefore, the LA increases the polar character of these cycloaddition reactions.

Study of the uncatalyzed DA cycloadditions

Relative energies (in kcal/mol) for the stationary points (reactants, TSs and cycloadducts) involved in these DA reactions, in the gas phase and in a solvent (CH₂Cl₂), are collected in Table 3. The total energies (in a.u) are given in the Table in the Supplementary data. These DA cycloaddition reactions can take place along two stereoisomeric reaction channels, *endo* and *exo* (see Scheme 1). The structures of the TSs are given in Figure 1. From Table 3, we can see that the *endo* stereoisomer is favored over the *exo* stereoisomer by 0.56 kcal/mol. This may be due to the favorable interaction between the secondary orbitals via the *endo* approach. On the other hand, the product formed from the *exo* approach is more

Table 3
Relative energies (kcal/mol) for the stationary points involved in the DA reactions of MA (1) and MMA (2) with furan (3) in the gas phase ΔE and in CH₂Cl₂ [ΔE (CH₂Cl₂)]

System	ΔE	ΔE (CH ₂ Cl ₂)
TS1 _{endo}	24.86	22.56
TS1 _{exo}	25.42	23.01
CA1 _{endo}	–1.22	–2.55
CA1 _{exo}	–1.73	–3.28
TS2 _{endo}	27.51	25.41
TS2 _{exo}	27.77	25.26
CA2 _{endo}	–1.80	0.75
CA2 _{exo}	–2.23	0.69

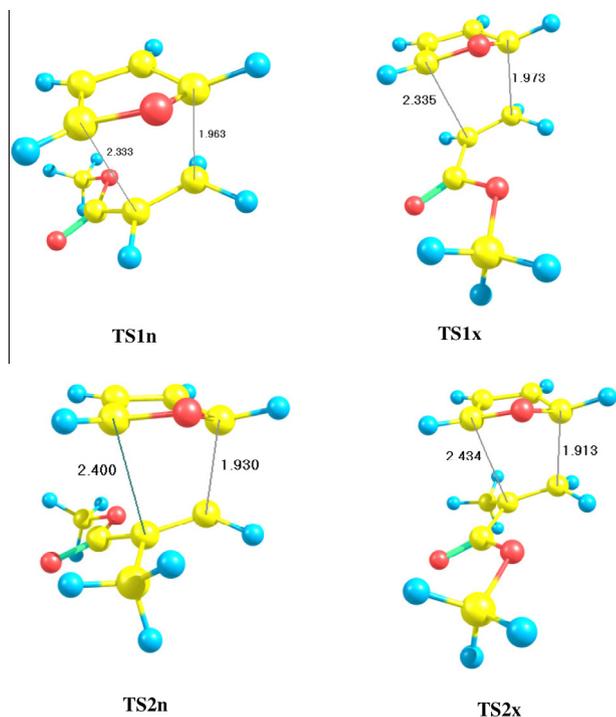


Figure 1. Structures of the transition states (TSs) of the two cycloaddition reactions.

stable than that of the *endo* approach. Consequently, we obtain a mixture of two stereoisomers as observed experimentally.^{10a} In the reaction between furan and MMA, the *endo* approach is also favored over the *exo* approach. However, the *exo* cycloadduct is favored over the *endo* cycloadduct. Again, we obtain a mixture of stereoisomers, in contradiction with what obtained experimentally.^{10b} Which, the *endo* cycloadduct was the single product.

In the DA reaction involving MA, the lengths of the C1–C2 and C2–C5 forming bonds are 1.96 and 2.33 Å (**TS1n**) and 1.97 and 2.33 Å (**TS1x**), while for the DA involving MMA, these lengths are 1.92 and 2.34 Å (**TS2n**) and 1.91 and 2.43 Å (**TS2x**), respectively. These results indicate that these cycloaddition reactions proceed via an asynchronous mechanism.

Charge transfer analysis

The analysis of the natural population (NPA) allows us to evaluate the charge transfer (CT) along the cycloaddition processes. For the DA reaction between MA (**1**) and furan (**3**), the charge transfer in the TS from furan to methyl acrylate is 0.17e for both the *endo* and *exo* approaches. For the DA reaction between MA (**2**) and furan (**3**) the value is 0.16e for both the *endo* and *exo* approaches. These results indicate that these cycloadditions proceeded via a concerted mechanism.

Bond order analysis

The concept of bond order (BO) can be used to obtain a deeper analysis of the extent of bond formation or bond breaking along a reaction pathway. This theoretical tool has been used to study the molecular mechanism of chemical reactions. The BO values of the C1–C2 and C2–C5 forming bonds in the TSs are: 0.54 and 0.32 (**TS1n**), and 0.53 and 0.32 (**TS1x**), and 0.57 and 0.30 (**TS2n**), 0.58 and 0.29 (**TS2x**), respectively. It is apparent that the C1–C2 bond-formation is more advanced than that of C2–C5. These data support

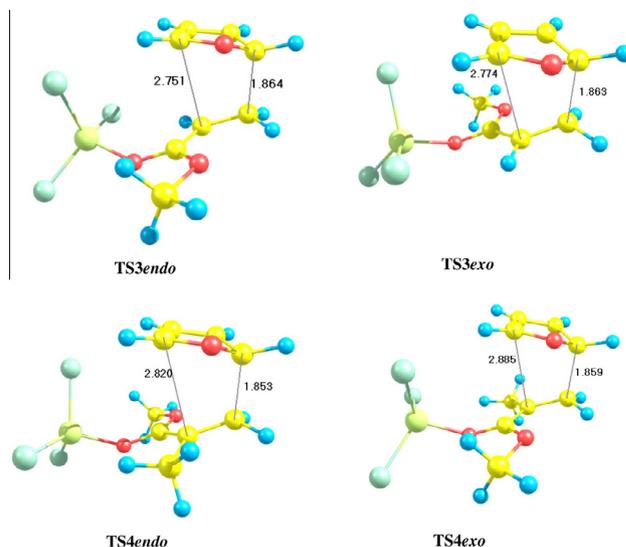


Figure 2. Structures of the transition states (TSs) of the reactions of **1** and **2** at the B3LYP/6-31G* level in the presence of the Lewis acid, AlCl₃.

Table 4

The activation energies (kcal/mol) of the LA catalyzed DA cycloaddition reactions

Substrate	ΔE_{endo}	ΔE_{exo}
MA 1	12.58	12.99
MMA 2	14.58	14.64

the fact that these cycloaddition reactions proceeded via an asynchronous mechanism.

Study of the LA-catalyzed DA cycloadditions

We have studied the effect of the Lewis acid (AlCl₃) on the stereoselectivity and mechanism of the Diels–Alder cycloadditions between methyl acrylate and methyl methacrylate with furan. The TSs corresponding to the formation of the two stereoisomers, *endo* and *exo*, are shown in Figure 2. The activation energies are summarized in Table 4.

The *endo* and *exo* approach modes have been considered for the LA-catalyzed DA reactions (see Scheme 2). From Table 4, we find that the LA-catalyst decreases the activation energies from 24.86 to 12.58 and from 25.42 to 12.99 for the *endo* and *exo* TSs, respectively. For the reaction with MMA, the LA catalyst decreases the activation energies from 27.51 to 14.58 and from 27.77 to 14.64 kcal/mol for the *endo* and *exo* approaches, respectively. Consequently, the LA catalyst does not change the stereoselectivity, but it does enhance the reaction rate.

In the reaction between MA (**1**) and furan (**3**), the lengths of the newly formed bonds, C1–C2 and C2–C5 for the *endo* approach are 1.86 and 2.75 Å, respectively. For the *exo* approach the lengths of the same bonds are 1.862 and 2.774 Å. In the reaction between MMA (**2**) and furan (**3**), these bond lengths are 1.85 and 2.82 Å for the *endo* approach, and are 1.85 and 2.81 Å for the *exo* approach (Fig. 1). These results indicate that the newly formed bonds are not formed simultaneously.

Charge transfer analysis in the LA-catalyzed DA cycloadditions

In the LA-catalyzed reaction between MA (**1**) and furan (**3**), analysis of the natural population (NPA) allows us to evaluate

the charge transfer. The charge transfer in the TSs from furan to the MA-LA complex is 0.38e and 0.39e for the *endo* and *exo* approaches, respectively.

In the LA-catalyzed reaction between MMA (**2**) and furan (**3**), the charges transferred from furan to the MMA-LA complex are 0.37e for both the *endo* and *exo* approaches. These results agree with the values obtained in the analysis of the DFT-based reactivity indices. We can conclude that in the presence of the LA-catalyst these DA cycloaddition reactions proceed via a nonconcerted mechanism initiated with the formation of a complex between the alkene and the LA-catalyst followed by nucleophilic attack by the furan ring.

Bond order analysis

The bond order (BO) values of the C1–C2 and C2–C5 forming bonds in the TSs are 0.60 and 0.13 in the *endo* TS and 0.60 and 0.14 in the *exo* TS for the reaction between the MA-LA complex and furan. For the reaction between the MMA-LA complex and furan, the BO values are 0.61 and 0.12 in the *endo*-TS and 0.60 and 0.12 in the *exo*-TS for the same bonds, respectively. These results indicate that these TSs correspond to asynchronous bond formation processes.

Solvent effects

Table 3 summarizes the total and relative energies for the DA cycloaddition reactions between MA (**1**) and MMA (**2**) with furan (**3**) in CH₂Cl₂.

The solvent effects of CH₂Cl₂ stabilize all the structures. The more stabilized structures are the TSs as a consequence of their zwitterionic character. From Table 3, we notice that the solvent effects decrease the activation energies; for the *endo* approach 2.3 kcal/mol and the *exo* approach 2.41 kcal/mol in the reaction of MA (**1**). In the reaction of MMA (**2**), the differences are 1.83 kcal/mol for the *endo* approach and 2.18 kcal/mol for the *exo* approach. Consequently, the solvent effect does not change the stereoselectivity obtained in the gas phase study. These results are in agreement with the experimental results.¹⁰

In conclusion, the stereoselectivity and mechanism of the DA cycloaddition reactions of MA (**1**) and MMA (**2**) with furan (**3**) in the absence and in the presence, of AlCl₃ as a LA-catalyst have been studied using the DFT method at the B3LYP/6-31G(d) computational level. For these DA reactions, two reaction channels, *endo* and *exo*, have been studied.

(i) In the absence of an LA-catalyst, these DA cycloaddition reactions take place through an asynchronous concerted mechanism leading to the formation of an *endo*-cycloadduct as the kinetic product and the *exo*-cycloadduct as the thermodynamic product.

(ii) In presence of the LA-catalyst, the stereoselectivity does not change. These DA reactions take place via an asynchronous non-

concerted mechanism. The inclusion of solvent effects does not change the obtained results in the gas phase study. The obtained theoretical results of our study are in agreement with experimental data for the reaction between furan and methyl acrylate, and in contradiction for the reaction between furan and methylmetacrylate. These findings are the platform of our future researches, which we try to justify the stereospecific approach of furan and methylmetacrylate.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.079>.

References and notes

- Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann.* **1928**, 460, 95–122.
- Oikawa, H.; Tokiwano, T. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 321–352.
- (a) Alves, C. N.; Carneiro, A. S.; Andrés, J.; Domingo, L. R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5502; (b) Juršic, B. S. *J. Mol. Struct.* **1998**, 452, 145; (c) Roy, R. K.; Krishnamurti, S.; Geerlings, P.; Pal, S. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 3746; (d) Mendez, F.; Tamariz, J.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 6292; (e) Yang, W.; Mortier, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708; (f) Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
- Nacereddine, A. K.; Yahia, W.; Sobhi, C.; Djerourou, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5784–5786.
- (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098; (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1083.
- (a) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735; (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.
- Cances, M. T.; Mennucci, V.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-aham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Revised D. 01*; Gaussian: Wallingford, CT, 2004.
- (a) Hiyoshizo, K.; Kazuhiko, A.; Hiroyuki, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 3339–3340; (b) Devlin, J. L.; Wolf, J. F.; Taft, R. W.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 98.
- Parr, R. G.; von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 121.
- (a) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512; (b) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.
- (a) Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615–4624; (b) Domingo, L. R.; Pérez, P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7168–7175.
- (a) Domingo, L. R.; Aurell, M.; Contreras, M.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4417; (b) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 6871; (c) Domingo, L. R.; Aurell, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 959; (d) Domingo, L. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3765.

THEORETICAL STUDY OF 1, 3-DIPOLAR CYCLOADDITIONS OF PHENYL AZIDE WITH DIFFERENT OLEFINS USING DFT-BASED REACTIVITY INDEXES

Bouacha Samir^{} and A. H. Djerourou*

Organic Synthesis and Biocatalysis Laboratory, Chemistry Department,
University of Annaba (Badji Mokhtar), Annaba, Algeria

ABSTRACT

The 1, 3-dipolar cycloaddition phenyl azide with a variety of olefins has been studied using density functional theory (DFT) methods at the B3LYP/6-31G* level. The regioselectivity ortho/meta in the reaction have been clarified with different theoretical approaches: the activation energy calculations and DFT analysis based on the reactivity indexes. Analysis of the results on the different reaction pathways shows that the reaction takes place along a concerted mechanism and proceeds more or less asynchronously.

Keywords: 1, 3-dipolar cycloadditions, regioselectivity, DFT calculations, DFT-based reactivity indexes

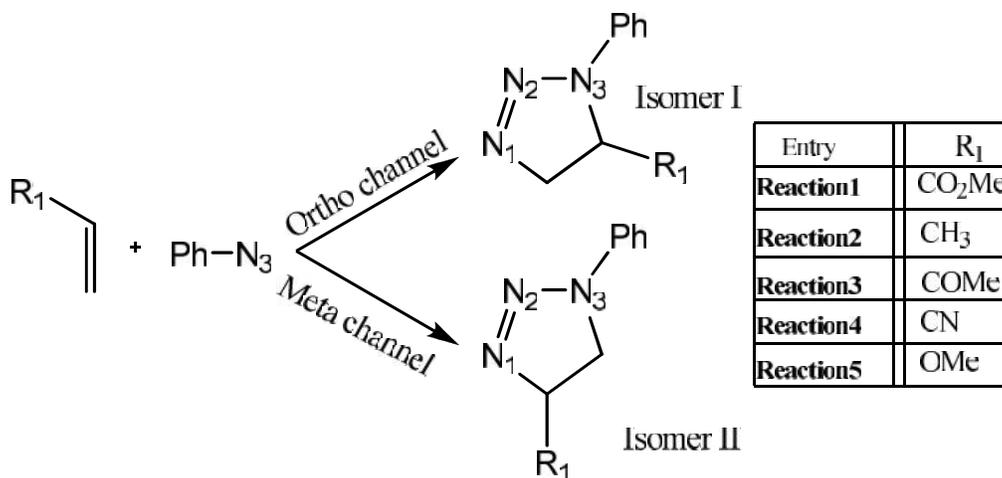
1. INTRODUCTION

Cycloaddition reactions are one of the most important processes with both synthetic and mechanistic interest in organic chemistry. In recent years, 1, 3-dipolar reaction as a versatile method for preparing five-membered heterocyclic compounds is a classical reaction in organic chemistry and has been studied extensively. These cycloadditions have been utilized for the preparation of compounds that are of fundamental importance in diverse fields of chemistry [1]. Several theoretical treatments have been devoted to the study of regio- and stereoselectivities of 13DC reactions of azides with substituted alkenes. The reaction of alkyl azides with a variety of olefins, leading to the formation of triazolines was first reported by Wolff [2], subsequently, the work of several investigators studied it in some detail [3–4]. For instance, the pioneering efforts of Huisgen [5] and L'abbe [6] established that azide cycloadditions with acrylates and related electron- deficient olefins are generally stereo- and

* Email: bouachasamir10@yahoo.fr

regioselective and tend to be very sluggish. Fleming [7] demonstrated that the Frontier molecular orbitals model (FMO) seems able to explain the observed regioselectivity and reactivity differences. Recently, reactivity descriptors based on the density functional theory (DFT), such as Fukui indices, local softnesses and local electrophilicity, have been extensively used for the prediction of the regioselectivity[8].

Our aim in this chapter is to analyze the regioselectivity of these 1,3-DC reactions of phenyl azide with a variety of olefins (Scheme 1) by several theoretical approaches: activation energy calculations and DFT-based reactivity indexes.



Scheme 1. 1, 3-Dipolar cycloaddition reactions of phenyl azide with different olefins.

2. THEORY AND COMPUTATIONAL DETAILS

Geometry optimizations of the critical points (reactants, transition structures and products) were carried out using DFT methods at the B3LYP/6-31G* level of theory. Frequency calculation was used to confirm the nature of the stationary points. Transition structures were found to have only one negative eigenvalue with the corresponding eigenvector involving the formation of the newly created C–N bond. The electronic populations as well as the Fukui indices and local softnesses are computed using NPA (natural population analyses). The intrinsic reaction coordinates (IRC analysis) were also calculated to analyze the mechanism in detail for all the transition structures obtained. DFT calculations were carried out with the Gaussian G03 system of programs. Various global and local reactivity descriptors used in the present work are described below. The bond orders (Wiberg indexes [9]) was analyzed by the natural bond orbital (NBO) method. [10]

The global electrophilicity index ω , which measures the stabilization in energy when the system acquires an additional electronic charge N from the environment, has been given the following simple expression, [11] $\omega = (\mu^2/2I)$, in terms of the electronic chemical potential μ and the chemical hardness I . Both quantities may be approached in terms of the one electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , as $\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ and $I = (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectively [12]. The global hardness η of the system is $\eta = 1/2I$.

We have used the DFT-based reactivity descriptors such as Fukui functions, local electrophilicity index and local softness for the interpretation of regioselectivity. These concepts have been found to be very useful for explaining regiochemistry in addition reactions. [13-14] Since detailed discussions about these reactivity parameters can be found elsewhere, [15-16] only the relevant expressions used for the evaluation of different quantities are given here.

The condensed form of Fukui functions of an atom, say k , in a molecule with N electrons has been proposed by Yang and Mortier [17] and expressed as (1), where q_k is the gross electronic population of atom k in a molecule. In view of the relation $f(r) = s(r)/S$, the corresponding condensed local softness parameters can easily be calculated from the condensed Fukui function and global softness.

$$\begin{aligned} f_k^+ &= [q_k(N+1) - q_k(N)] \text{ for nucleophilic attack} \\ f_k^- &= [q_k(N) - q_k(N-1)] \text{ for electrophilic attack} \\ f_k^0 &= [q_k(N+1) - q_k(N-1)] \text{ for radical attack} \end{aligned} \quad (1)$$

where $q_k(N)$, $q_k(N-1)$ and $q_k(N+1)$ are the gross electronic populations of the site k in neutral, cationic, and anionic systems, respectively. The condensed local softnesses s_k^\pm can be easily calculated from the condensed Fukui functions f_k^\pm and the global softness S :

$$\begin{aligned} s_k^+ &= S[q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \text{ for nucleophilic attack} \\ s_k^- &= S[q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \text{ for electrophilic attack} \\ s_k^0 &= S[q_k(N+1) - q_k(N-1)] = S f_k^0 \text{ for radical attack} \end{aligned} \quad (2)$$

The local electrophilicity index, ω_k , condensed to atom k is easily obtained by projecting the global quantity onto any atomic center k in the molecule by using the electrophilic Fukui function (i.e. the Fukui function for nucleophilic attack, f_k^+ [18]).

$$\tilde{S}_k = \tilde{S} f_k^+ . \quad (3)$$

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Prediction of the NED/IED Character

To clarify the NED (Normal Electron Demand) character or IED (Inverse Electron Demand) character of the cycloaddition reactions, we calculated: HOMO / LUMO gaps for the two possible combinations (Table 1), and electronic chemical potentials μ and electrophilicity indexes of reagents (Table 2). The table1 shows that the energy gap (4.95 eV) corresponding to HOMO (dipole)/LUMO (dipolarophile) combination between the

phenyl azide and the methyl acrylate is lower than the corresponding HOMO (dipolarophile)/LUMO (dipole) combination (8.38eV), which shows that the dipole (phenyl azide) behaves as a donor of electrons and the methyl acrylate (dipolarophile) as an acceptor. The calculations of HOMO/LUMO gap indicate that the reactions 1, 3 and 4 (electroattractor group) carried a NED character (normal electronic Demand), and the reactions 2 and 5 (electrodonor group) carried an IED character (Inverse Electronic Demand).

Table 1. Frontier orbital energies (eV) for the different compounds at B3LYP/6-31G* theoretical level

Compound	HOMO	LUMO	E(I) ^a (NED)	E(II) ^b (IED)
a	-0.227	-0.038	----	----
b1	-0.271	-0.045	4.952	8.380
b2	-0.249	0.028	6.930	5.742
b3	-0.247	-0.056	4.653	5.687
b4	-0.289	-0.056	4.653	6.803
b5	-0.218	0.038	7.180	4.880

^a E(I)=HOMO_{dipole}-LUMO_{dipolarophile}, ^b E(II)=HOMO_{dipolarophile}-LUMO_{dipole}.
a=PhN₃, b1=CH₂CH₂CO₂Me, b2=CH₂CH₂CH₃, b3= CH₂CH₂COMe, b4= CH₂CH₂CN
b5=CH₂CHOMe.

Table 2. Global properties of dipole and dipolarophiles.

Global properties					
compounds	μ (a.u.)	(a.u.)	S(a.u.)	(Ev)	(Ev)
a	- 0.132	0.189	2.645	1.260	-----
b1	-0.158	0.226	2.210	1.490	0.237
b2	-0.110	0.227	1.800	0.600	0.660
b3	-0.151	0.191	2.620	1.620	0.360
b4	-0.172	0.233	2.146	1.737	0.474
b5	-0.090	0.256	1.953	0.430	0.833

Table 2 is displayed the electronic chemical potential μ, chemical hardness and global electrophilicity. The electronic chemical potential μ of the dipole **a** (-0.132 a.u) is higher than the chemical potential μ of dipolarophiles b1, b3 and b4 (electroattractor group), are - 0.158, -0.151, -0.172 a.u, respectively. But the μ of dipole **a** is lower than those dipolarophiles b2 and b5 (electrodonor group), are -0.1105 and - 0.09 a.u, respectively. Therefore, the CT (charge transfer) at these 13DC reactions takes place from the dipole (phenyl azide) to the dipolarophiles (cas of the electroattractor group), in complete agreement with the CT analysis performed at the TSs (see later). But the CT take place from the compounds (b2) and (b5) to the phenyl azide (cas of the electrodonor group). The electrophilicity of phenyl azide (1.26 eV) is lower than those of compounds (b1), (b3) and

(b4), are 1.49, 1.62 and 1.737 eV respectively. In other words, the phenyl azide as a nucleophile character and compounds (b1), (b3) and (b4) as an electrophile character. On the other hand, electrophilicity of phenyl azide is greater than of those compounds (b2) and (b5), are 0.60 and 0.43 eV respectively. In this case, spaces chemical (b2) and (b5) have a nucleophile character and the phenyl azide have an electrophile character. So, the electrophilicity indicate an NED character for the reactions 1, 3 and 4, and an IED character for the reactions 2 and 5. Therefore, the calculation of HOMO/LUMO gaps, electronic chemical potentials μ and electrophilicity indexes has the same results for the 13DC reactions.

3.2. Prediction of Regiochemistry

3.2.1. Use of DFT-Based Reactivity Indexes

The table 3 is included the values of local electrophilicity and the electrophilic and nucleophilic Fukui functions for the dipole (a), and the dipolarophiles (b1, b2, b3, b4 and b5).

Table 3. Local properties of dipole and dipolarophiles, k define the site in the molecule where the property is being evaluated

Local properties						
compounds	k	f^+	f^-	s+	s -	k (eV)
	1	0.229	0.237	0.605	0.626	0.289
a	2	0.060	0.142	0.158	0.375	0.075
b1	1	0.278	0.196	0.614	0.433	0.417
	2	0.112	0.180	0.247	0.397	0.168
b2	1	0.326	0.381	0.737	0.862	0.238
	2	0.283	0.300	0.640	0.678	0.206
b3	1	0.366	0.166	0.958	0.434	0.598
	2	0.070	0.024	0.183	0.062	0.114
b4	1	0.307	0.306	0.658	0.656	0.533
	2	0.186	0.194	0.399	0.416	0.323
b5	1	0.302	0.358	0.590	0.566	0.124
	2	0.290	0.107	0.699	0.208	0.119

Case of a Two-Center Process

In this approach proposed by Domingo in 2002 [19], the formation of first bond is due the interaction between the site the more electrophile of the dipolarophile (characterized by a biggest value of χ_k) and the site nucleophile. The site more nucleophile characterized by the biggest value of f_k^- [20] i.e. (the site the more favorable for attack electrophile). One notes that the prediction of the first bond formed is sufficient to predict the majority regioisomer, that is to say the most favored.

In figure 1, we have reported the values of local electrophilicities χ_k for atoms C7 and C8 (methyl acrylate) and nucleophilic Fukui indices f_k^- for atoms N1 and N3 (phenyl azide) for reaction 1, and the values of χ_k for atoms N1 and N3 and the values of f_k^- for atoms C7 and

C8 for reaction 2 ($R=CH_3$). The ω_k and f_k^- values allow us to characterize the most favorable two-center interaction along an asynchronous bond-formation process, and, in consequence, the more favorable regioisomeric reactive channel predicts correctly the experimental regioselectivity. One notices that the polar interaction the more favorable will have place between the C7, that is the site the more electrophile of the dipolarophile, and the N1 that is the site the more nucleophile of the dipole for reaction 1 and 2. One notes that the regioisomere ortho is more favorable than the regioisomer meta by the Analysis based on local electrophilicity, the electrophilic and nucleophilic Fukui functions for all reactions.

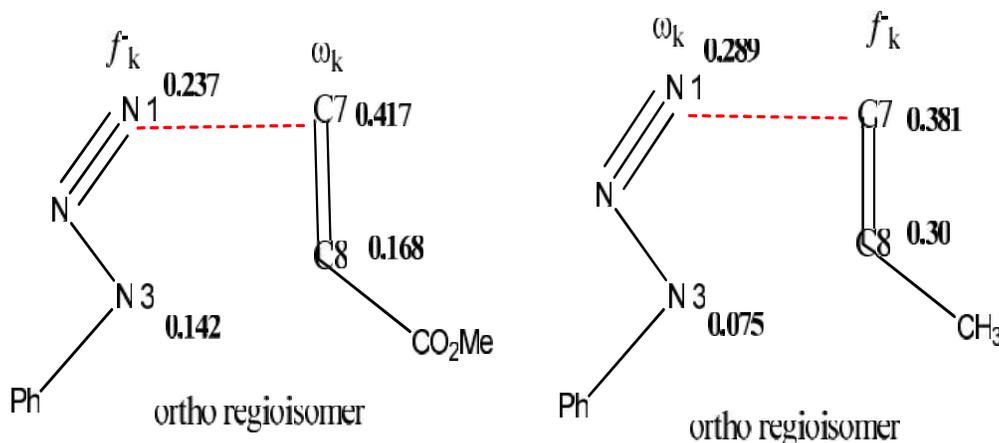


Figure 1. Prediction of the favored two-center interactions using DFT-based indexes for reaction 1 and 2 (attractor group and donor group).

Regioselectivity Criteria for Four-Center Reactions

Gazquez and Mendez [21] proposed a local version of the well known HSAB principle which essentially indicates that the interaction between A and B is favoured when it occurs through those atoms having approximately equal softness values. For explaining this regioselectivity, the two reactants are classified as *nucleophile* or *electrophile* and then the local HSAB principle has been applied.

Starting from the idea that the softnesses of the interacting atoms should be as close as possible, a quantity has been defined for the regioselectivity that could be a measure of predominance of one approach over the other. When atoms i and j of a molecule A (say *nucleophilic*) are involved in the formation of a cycloadduct with atoms k and l of another molecule B (say *electrophilic*), one can defined equation (4) as a measure of regioselectivity [22, 23].

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i^- - s_k^+)^2 + (s_j^- - s_l^+)^2 \quad (4)$$

where i and j are the atoms of a molecule A involved in the formation of a cycloadduct with atoms k and l of a molecule B, $s_{i,j}$ are the appropriate type of atomic softnesses (if s_i and s_j are electrophilic then s_k and s_l are obviously nucleophilic) [24,25].

The application of the Gazquez–Mendez rule is reduced to the calculation of the quantities s_{ortho} and s_{meta} corresponding to the ortho and meta cycloaddition channels. These quantities are expressed by reaction 1 (See Figure 2 for atom numbering).

$$s_{ortho} = (s_{N1}^- - s_{C7}^+)^2 + (s_{N3}^- - s_{C8}^+)^2$$

$$s_{meta} = (s_{N1}^- - s_{C8}^+)^2 + (s_{N3}^- - s_{C7}^+)^2 \quad (5)$$

Table 4. Values of s_{ortho} and s_{meta} quantities calculated with NPA

reaction	1	2	3	4	5
sortho	0.165	0.336	0.147	0.002	0.004
smeta	0.200	0.500	0.535	0.132	0.324

The local softnesses for the atoms N1 and N3 of the dipole (phenyl azide) and for the atoms C7 and C8 of the dipolarophiles (methyl acrylate) calculated with NPA population analyses are given in Tables 3.

The values of the quantities s_{ortho} and s_{meta} are given in Table 4. The formation of the regioisomer ortho is favored more if $s_{ortho} < s_{meta}$. Small values of s_{ortho} compared to s_{meta} calculated with NPA population analyses, for all reactions show that the ortho cycloaddition channel leading to the cycloadduct ortho is the most favored. Consequently, it appears the Gazquez–Mendez rule based on electrostatic charges is able to predict the true regioselectivity.

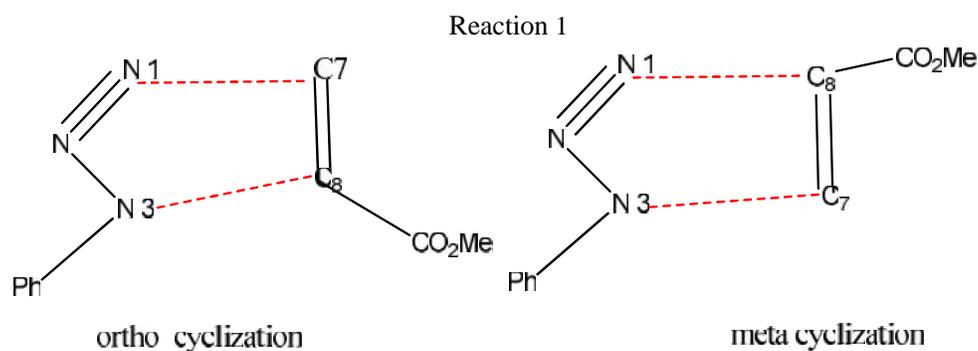


Figure 2. The two possible cyclization modes and atom numbering.

3.2.2. Activation Energy Calculations

The transition states have been localized for both cyclization modes. The corresponding activation energies are given in Table 6. An analysis of the geometries at the TSs given in Figure 3 and Figure 4 indicates that they correspond to an asynchronous bond formation processes. Selected geometry parameters of the TSs calculated at the B3LYP/6-31g* level are shown in table 5 for reaction 1. As can be seen from the results calculated at the B3LYP/6-31g* level: Bond lengths of C7–N3 and C8–N1 (atoms labeling are given in Figure 3 and Figure 4) for the concerted mechanism are 2.09 and 2.216 Å for meta isomer, respectively,

whereas bond lengths of C8–N3 and C7–N1 are 2.22 and 2.018 Å for ortho isomer, respectively.

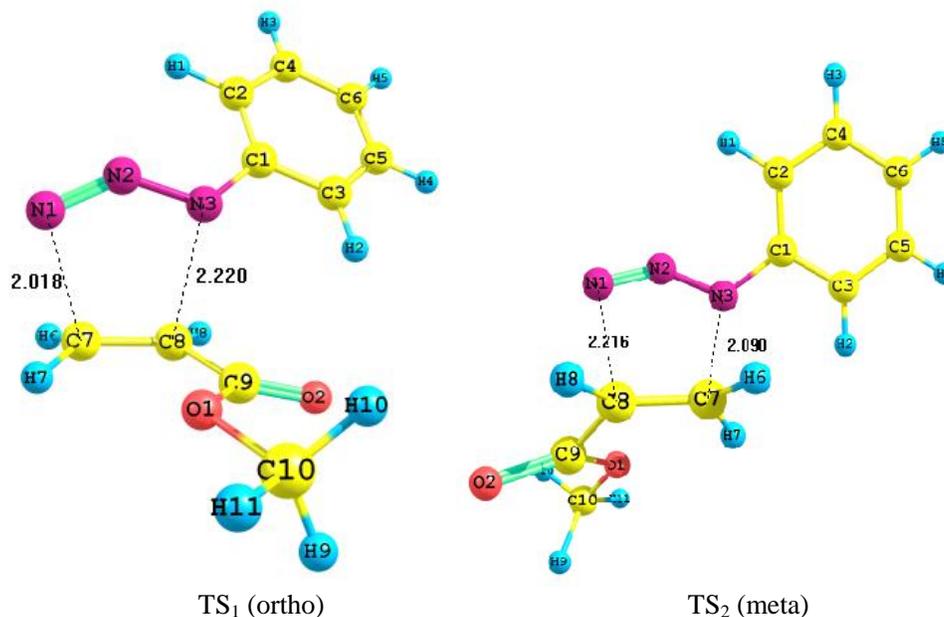


Figure 3. Optimized transition structures of the two isomer for reaction 1.

The concept of bond order (BO) [9] can be utilized to obtain a deeper analysis of the extent of bond formation or bond breaking along a reaction pathway. This theoretical tool has been used to study the molecular mechanism of chemical reactions. The BO (Wiberg indexes) values of the C7–N3 and C8–N1 forming bonds at the TS_{meta} for reaction 1 are: 0.352 and 0.318, respectively. These values indicate that at this asynchronous bond formation processes the C7–N3 bond-formation is more advanced than the C8–N1 one. And The BO values of the C8–N3 and C7–N1 forming bonds at the TS_{ortho} are: 0.284 and 0.428, respectively. These values indicate that at this asynchronous bond formation processes the C7–N1 bond-formation is more advanced than the C8–N3 one. All BO values for all reactions are shown in Table 5. The general analysis of the bond order values for all the TSs structures showed that the cycloaddition process is asynchronous with an interval of 0.202–0.474 and 0.300–0.378 for the ortho and meta channels, respectively. Moreover, for the ortho channel the BOs for the forming N1–C7 bonds are in the range of 0.400–0.474 and have greater values than that for the forming N3–C8 bonds that are in the range of .202–0.284. Instead, for the meta channel the BOs for the forming N1–C8 bonds have lesser values than that for the forming N3–C7 for reactions 1, 3 and 4.

The natural population analysis (NPA) allows to evaluate the charge transferred between the two reactants at the TSs geometry. The charge transfer (CT) for all the optimized TSs, is shown in Figure 3 and Figure 4. The charge transferred at the TSs from the phenyl azide to acrylate methyl is 0.031e at TS_{ortho} , and 0.008e at TS_{meta} . Therefore, TS_{ortho} is more polar character than TS_{meta} .

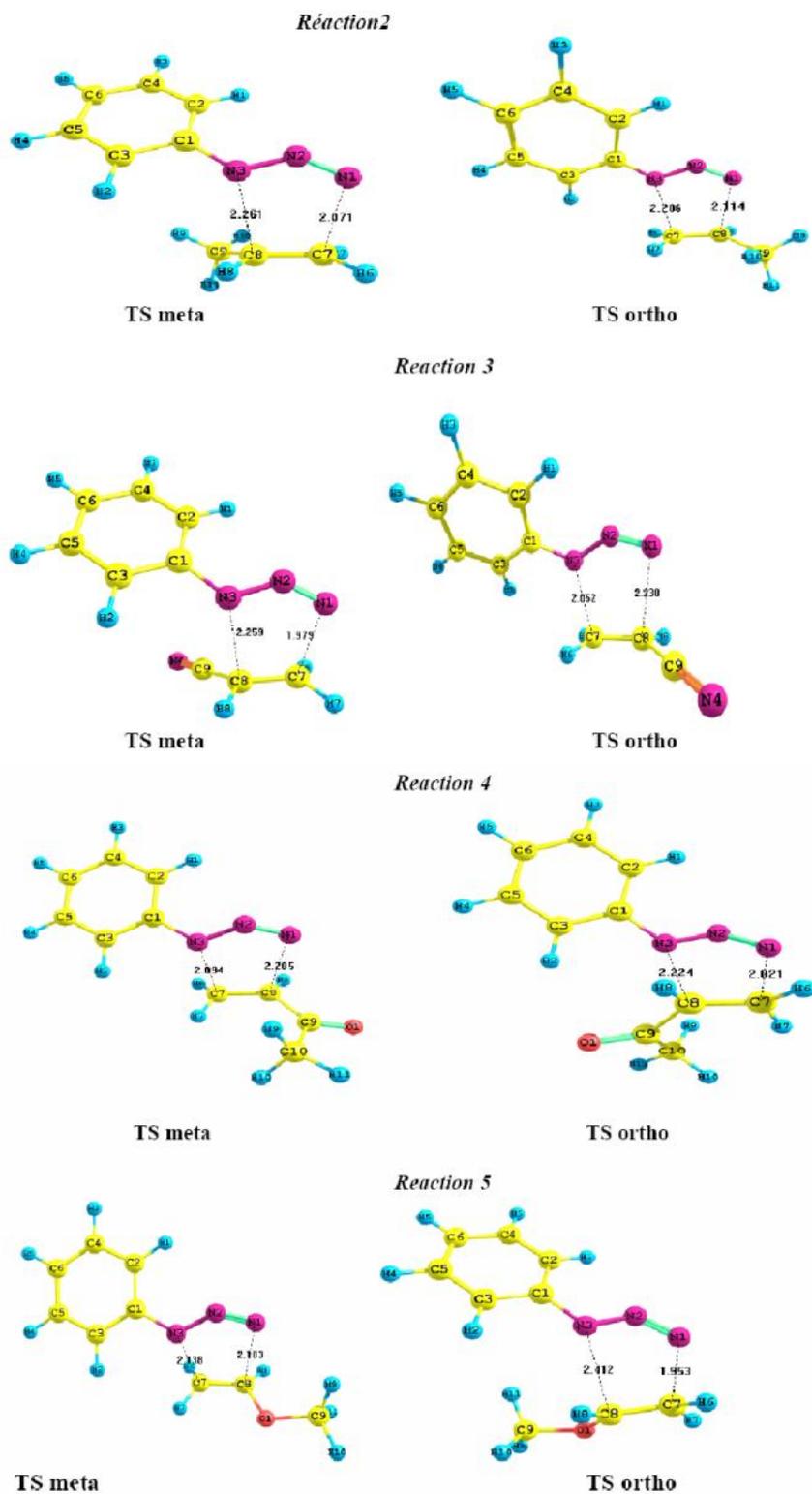


Table 5. Bond order (BO) values of the two TS_{ortho} and TS_{meta} for all reactions

reactions	TS ortho		TS meta	
	N3-C8	N1-C7	N3-C7	N1-C8
1	0.284	0.429	0.352	0.318
2	0.273	0.400	0.300	0.367
3	0.282	0.429	0.352	0.324
4	0.273	0.452	0.378	0.315
5	0.202	0.474	0.330	0.341

Table 6. Optimized geometry parameters for the two TS_{ortho} and TS_{meta} in concerted mechanism for reaction 1

Variable	Isomer 1	Isomer 2
	ortho	meta
C7-C8-H6-H7	156.66	152.48
C7-C8-C9-H8	162.32	164.25
N1-N2-N3	137.53	136.19
N2-N3-C7 (C8)	101.1	94.56
N3-C7-C8 (N3-C8-C7)	102.90	98.00
C7-C8-N1 (C8-C7-N1)	100.8	106.01
C8-N1-N2 (C7-N1-N2)	97.3	104.61
N3-C7-H6 (N1-C7-H6)	93.6	93.46
N3-C7-H7 (N1-C7-H7)	93.74	94.70
N1-C8-H8 (N3-C8-H8)	90.24	90.60
N1-N2	1.171	1.180
N2-N3	1.271	1.273
N3-C7 (N3-C8)	2.22	2.09
C7-C8	1.386	1.389
C8-C9	1.484	1.481
C8-N1 (C7-N1)	2.018	1.216

* Angles are in degrees and distances in angstroms.

Table 7. Calculated barrier height (kcal/mol) for the concerted mechanism of the reactions DC1, 3 in vacuum

Reactions	Concerted Mechanism	
	E1 (ortho)	E2 (meta)
1	16.11	16.97
2	17.48	18.27
3	16.25	17.37
4	18.01	17.48
5	14.22	19.48

The barrier height of the concerted mechanism for 13DC of azide phenyl with different olefins calculated at the B3LYP/6-31g* level are summarized in Table 6. From Table 6 it is clear that the concerted cycloadditions process barrier height that are about 14–20 kcal/mol. The experimental barrier height for 13DC of azides with different olefins are unknown now, however, from Ref [26], typical reaction barriers obtained experimentally for a variety of 13DC lie in the range of 8.0–18.0 kcal/mol. The activation barriers associated with TS_{ortho} and TS_{meta} are 16.11 and 16.97 kcal/mol, respectively. Formation of the cycloadducts is endothermic, 20.25 and 21.74 kcal/mol for ortho and meta channel respectively. Meanwhile, the relative energies of the reaction for the formation of the transition states of isomer ortho is lower than the isomer meta. One can say that, the isomer ortho is more easily formed than the isomer meta, which is in accordance with the calculated results by DFT-based reactivity indexes. The table 6 shows that the isomers ortho are more favored than the isomers meta for all reactions except the reaction 4.

CONCLUSION

This study demonstrates that DFT calculations at the B3LYP/6-31G* level of theory can be used effectively for describing the cycloaddition reaction between the phenyl azide and a variety of olefins. The regioselectivity ortho/meta in the cycloaddition reaction have been clarified with different theoretical approaches (the calculation of the activation energies and DFT analysis based on the reactivity indexes). The analysis of HOMO/LUMO gaps, chemical potentials and global electrophilicity indicates a NED character for reaction 1, 3 and 4, and an IED character for reactions 2 and 5. The activation energy calculations and the DFT-based reactivity indexes calculated predict successfully the experimental regioselectivity.

REFERENCES

- [1] 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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 5262, 16.
- [2] L. Wolff, *Ann.* 1912, 23, 59, 68- 394.
- [3] For an excellent review, see: W. Lwowski, in: A. Padwa (Ed.) *1,3- Dipolar Cycloaddition Chemistry*, vol. 1, Chapter 5, Wiley-Interscience, New York(1984).
- [4] M.M. Majireck, S.M. *Weinreb J. Org. Chem.* 2006, 71, 8680.
- [5] R. Huisgen, G. Szeimies, L. *Mobius Chem. Ber.* 1966, 99, 475.

- [6] W. Broeckx, N. Overbergh, C. Samyn, G. Smets, G. L'abbe *Tetrahedron* .1971, 27, 3527.
- [7] Fleming *Frontiers Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London (1976).
- [8] R.G.Parr; R.G. Pearson. Absolute hardness: Companion parameter to absolute electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105:7512-7516.
- [9] Wiberg, K. B. *Tetrahedron* 1968, 24, 1083.
- [10] Reed, A. E.;Weinstock, R. B.;Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* 1985, 83, 735; (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899.
- [11] Parr, R. G.; von Szentpaly, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922.
- [12] Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512; (b) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, New York (1989).
- [13] K. Chandra, P. Geerings and M. T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 6417.
- [14] S. Damoun, Van de Woude, F. Mendez and P. Geerlings, *J. Phys. Chem.*, 1997, 101, 886.
- [15] R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, 1989.
- [16] R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, 1990, 100, 403. For recent reviews, see: K. D. Sen, Ed., *Chemical Hardness, Structure and Bonding*, Springer-Verlag, Berlin, 1993, vol. 80.
- [17] W. Yang and W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 5708.
- [18] W. Yang, W.J. Mortier *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708.
- [19] L.R. Domingo, M. Jose Aurell, P. Perez, R. Contreras *J. Phys. Chem. A.* 2002, 106, 6871.
- [20] M. Jose Aurell, R. Luis Domingo, P. Perez et R. Contreras, *Tetrahedron.*, 2004, 60, 11503.
- [21] J.L. Gazquez, F.J. Mendez *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 9298.
- [22] J.L. Gazquez, A. Martinez, F. Mendez *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 4059.
- [23] A.K. Chandra, M.T. Nguye, *J. Comput. Chem.* 1998, 19,195.
- [24] A.K. Chandra, M.T. Nguyen *Int. J. Mol. Sci.* 2000, 23 , 310.
- [25] R.G. Parr, W.T. Yang, *Annu , Rev. Phys. Chem.* 1995, 46 ,701; (b) H. Chermette *J. Comput. Chem.* 1999, 20, 129; (c) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker *Chem.Rev.*2003, 103, 1793.
- [26] R.A. Firestone, *Tetrahedron* 1977, 33, 3009.