

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2019

FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN SCIENCES

Option : Chimie Organique

Par:

Mme. BAYOUD Leila née BARAMA

ÉTUDE DE LA REACTIVITE DE LA CYCLOADDITION [4+2] DE DIELS-ALDER

Composition du jury :

Mr. Messaoud LIACHA	Président	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE	Directeur de thèse	Professeur	ENSET de Skikda
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Co-directeur de thèse	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Salah-Eddine DJILANI	Examineur	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Abdelaziz BOUHADIBA	Examineur	MCA	Université de Skikda
Mme. Chafia SOBHI	Examineur	MCA	Université de Skikda

Dédicaces

À la mémoire de mes très chers parents

À mon mari et à mes enfants

Jawed et Iyed

À mon frère et à mes sœurs

À mes collègues

À toute ma famille

À tous mes amis

Remerciements

*Je voudrais remercier en premier lieu, Monsieur le Professeur **Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE** qui m'a proposé le sujet de cette thèse et en a assuré de manière exceptionnelle la direction. Sa pédagogie, sa patience, sa rigueur, sa disponibilité, et ses encouragements ont été remarquables, jusqu'aux derniers moments. Je lui suis extrêmement reconnaissante de l'aide considérable. Qu'il trouve aussi ici bien plus encore que des remerciements de circonstance, cette thèse lui doit beaucoup.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur **DJEROUROU Abdelhafid** directeur du laboratoire de synthèse et biocatalyse organique pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et qui a codirigé cette thèse. Merci pour votre patience, pour vos encouragements et pour vos conseils bénéfiques et fructueux. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés pendant toutes ces années.*

*Mes vifs remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur **Messaoud LIACHA** pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*J'exprime tous mes humbles remerciements à l'ensemble des membres de mon jury de thèse: Monsieur le Professeur **Salah-Eddine DJILANI**, Monsieur **Abdelaziz BOUHADIBA** et Madame **SOBHI Chafia**.*

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance et gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Abréviations

ASD	Atomic Spin Density
CA	cycloaddition (CA)
CAs	cycloadduits CAs
CD	capto-donneurs
CIP	Cahn, Ingold et Prelog
CISD	Configuration Interaction Singles and Doubles
CLOA	combinaison linéaire d'orbitales atomiques
DA	Diels Alder
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
ELF	Electron Localization Function
FMO	frontières moléculaires orbitales (FMO)
GEDT	Global Electron Density Transfer
GGA	Generalized Gradient Approximation
H-DA	hétéro-Diels-Alder
HF	Hartree-Fock
HOMO	highest occupied molecular orbital
IC	Interaction de configurations
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
IP	Potentiels d'ionisation
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
MA	acrylate de méthyle
MPA	1-méthyl-1-phényllallène
MPn	Méthodes des perturbations
NBO	Natural bond orbital
NCI	Non-Covalentes Interactions
OA	orbitales atomique
OM	orbitale moléculaire
PES	Potential Energy Surface
SCF	Self Consistent Field
TC	transfert de charge (TC)
TCE	tetracyanoéthylène (TCE)

Abréviations

TS	Transition State
TST	transition state theory

ملخص

في هذا العمل قمنا بدراسة نظرية للانتقائية و طبيعة الآلية الجزيئية للتفاعلات التنافسية $[4+2]/[2+2]$ غير المحفزة و المحفزة بحمض لويس ($AlCl_3$) بين 1-مثيل-1-فينيل-الين و اكريلات المثل و ذلك باستخدام نظرية الكثافة الالكترونية الجزيئية و طريقة DFT في المستوى النظري B3LYP/6-31G (d). مؤشرات الفعالية المشتقة من DFT بينت أن MPA عبارة عن نكليوفيل جيد و المعقد MA-LA هو الكتروفيل جيد. ارتباط حمض لويس مع MA يزيد في سرعة و عدم تناسق تفاعل الإضافة الحلقية $[4+2]$ و يغير طبيعة الآلية بالنسبة لتفاعل الإضافة الحلقية $[2+2]$ من آلية بخطوة واحدة إلى آلية بخطوتين و يزيد من قطبية هذه التفاعلات ما يفسر طاقة التنشيط المنخفضة. تحليل مختلف مخططات تغير الطاقة لهذه التفاعلات التنافسية المحفزة بحمض لويس بين أنها تؤدي إلى تكوين خليط من المماكبات الموضعية ميتا في كلا تفاعلين الإضافة الحلقية أين ناتج الإضافة $[4+2]$ هو المركب الاكثري، على توافق مع النتائج التجريبية. التحليل الذي يعتمد على الدوال المحلية الالكترونية التوبولوجية بين أن الطريق التفاعل المفضل لتفاعل الإضافة الحلقية $[4+2]$ يكون بالية غير متزامنة و في مرحلة واحدة و بمرحلتين.

الكلمات الدالة: الإضافة الحلقية، الآلية، المحفز، الانتقائية، حساب DFT، تحليل ELF، MEDT.

Résumé :

Dans ce travail, nous avons étudié théoriquement la sélectivité et la nature du mécanisme des réactions de cycloaddition compétitives $[4+2]/[2+2]$ non catalysées et catalysées par l'acide de Lewis $AlCl_3$ entre le 1-méthyl-1-phényllallène (MPA) et l'acrylate de méthyle (MA) au moyen de la théorie de la densité électronique moléculaire en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d). Les indices de réactivité dérivant de la DFT indiquent que le MPA est un bon nucléophile et le complexe MA-LA est un électrophile puissant. La coordination de l'acide de Lewis à MA augmente la vitesse de la réaction et l'asynchronicité de la réaction de CA $[4+2]$, et modifie la nature du mécanisme d'une étape à un mécanisme en deux étapes pour la réaction de CA $[2+2]$ et augmente le caractère polaire de ces réactions, ce qui explique l'énergie d'activation relativement faible. L'analyse de différents profils énergétiques indique que ces réactions de CA compétitives catalysées par AL favorisent la formation d'un mélange de régioisomères méta dans les deux types de cycloaddition, dans lesquels les cycloadduits issus de la CA $[4+2]$ sont obtenus en quantité majoritaire, en accord avec l'expérience. L'analyse basée sur la fonction de localisation topologique électronique montre que la voie réactive de la réaction de CA $[4+2]$ se déroule selon un mécanisme non concerté en une étape et en deux paliers.

Mots-clés: cycloaddition, mécanisme, catalyseur, sélectivité, calculs DFT, analyse ELF, MEDT.

Abstract

In this work, we have studied theoretically the selectivity and the nature of the mechanism of the competitive non-catalysed and Lewis acid AlCl_3 catalyzed [4+2]/[2+2] cycloaddition reactions of 1-methyl-1-phenylallene (MPA) with methylacrylate (MA) within the Molecular Electron Density Theory using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) theoretical level. DFT reactivity indices indicate that MPA is a strong nucleophile and the LA-MA complex is a strong electrophile. The coordination of LA to MA enhance the reaction rate and increase the asynchronicity of the [4+2] CA reaction, changes the nature of the mechanism from one step to stepwise for the [2+2] CA reaction and increase the polar character of these cycloaddition reactions, which explain the relatively low activation energy. Analysis of different energy profiles indicates that these competitive LA-catalyzed CA reactions favour the formation of a mixture of *meta* regioisomers in both types of cycloaddition, in which the [4+2] cycloadducts were obtained in major amount, in agreement with the experiment. The analysis based on Electron Localisation Function topological shows that the favoured pathway of [4+2] CA reaction takes place through a non-concerted two-stage one-step mechanism.

Keywords: Cycloaddition, Mechanism, Catalyst, Selectivity, DFT calculations, ELF analysis, MEDT.

Liste des figures

1.1	Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation	16
1.2	Type de mécanismes des réactions de CA de DA polaire en une seule étape	17
1.3	Molécule biologiquement actif contenant un cycle β -Lactame	21
2.1	Présentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène	43
2.2	Présentation tridimensionnelle de la fonction ELF du benzène avec une isosurface de la fonction ELF = 0,85	43
2.3	Représentation ELF du benzène et quelque ses dérivés.	44
3.1	Représentation 3D du ASD du cation radical MPA $\bullet+$ et des anions radical MA $\bullet-$ et MA-LA $\bullet-$ avec les indices de Parr locaux des atomes les plus réactifs pour les systèmes moléculaires MPA, MA et MA-LA	52
3.2	Géométries des TS associées à la réaction de CA [4+2] non catalysée entre le MPA et le MA et les longueurs des nouvelles liaisons formé en Å et les indices et de Wiberg entre parenthèses.	55
3.3	Géométries des TS associées à la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le MPA et le MA avec les longueurs des nouvelles liaisons formées (en Å) et les indices et de Wiberg entre parenthèses	60
3.4	Profils d'énergétiques en phase gazeuse de la voie régioisomérique <i>méta</i> pour la réaction de CA [4+2] et [2+2] entre le MPA et le complexe MA-LA	64
3.5	Géométries des TSs des réactions de CA [2+2] et [4+2] de la voie régioisomérique favorables <i>méta</i> entre le MPA et le complexe MA-LA avec les longueurs des nouvelles liaisons aux cours de formation en Å.	66
3.6	Domaines de localisation ELF, représentés par une valeur d'isosurface: ELF = 0,83 et les positions des attracteurs de bassins ELF, ainsi que les populations des bassins de valence les plus représentatives du MPA, MA et MA-LA	68
3.7	Positions des attracteurs de bassin ELF des points pertinents de la courbe d'IRC ainsi que les populations des bassins pertinents le long de la voie réactive <i>méta</i> -endo de la réaction de CA [4+2] entre le MPA et le MA-LA	70

Table des schémas

1	Réaction expérimentale de la cycloaddition catalysée par AlCl_3 entre le MPA et le MA	2
1.1	Exemples de réactions de cycloaddition	5
1.2	Réaction de cycloaddition de Diels-Alder	6
1.3	Exemples de diènes	7
1.4	Géométrie des diènes réactifs et non réactifs	7
1.5	Structure de dienophiles utilisés dans la réaction de DA	8
1.6	Régiosélectivité de la réaction de DA entre un diène et un alcène substitués	9
1.7	Approches stérique endo et exo dans la réaction de DA	11
1.8	Approches stérique endo et exo dans la réaction de DA	12
1.9	Mécanisme concerté de la réactions de DA	13
1.10	Mécanisme synchrone et asynchrone	14
1.11	Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	15
1.12	Mécanisme en deux étapes zwitterionique	15
1.13	Types de mécanismes des réactions de cycloaddition DA polaire	18
1.14	Réaction de cycloaddition de DA en absence et en présence du catalyseur	19
1.15	Réaction de cycloaddition de DA entre le furane et l'acrylate de méthyle en absence et en présence du catalyseur	19
1.16	Synthèse des dérivés de cyclobutane par réaction de cycloaddition [2+2]	20
1.17	cycloadditions [2+2] des cétènes avec différent dipolarophiles	20
3.1	Réaction expérimentale de la cycloaddition de DA catalysée par AlCl_3 entre le MPA et le MA	49
3.2	Les voies régioisomérique et stéréoisomérique possibles pour la réaction de CA [4+2] entre le MPA et le MA	53
3.3	Les voies régioisomérique et stéréoisomérique possibles pour la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le MPA et le MA .	58
3.4	Approches stéréosélectives pour les réactions de CA [4+2] et [2+2] catalysées par AlCl_3 pour la voie régioisomérique méta entre le MPA et le MA	62

Liste des tableaux

- 3.1** Énergies des orbitales FMO et valeurs des indices de réactivité globaux, en eV, du **MPA**, **MA** et du complexe **MA-LA** **51**
- 3.2** Energies relatives en phase gazeuse et en dichlorométhane des TSs et des cycloadduits impliqués dans la réaction de CA [4+2] non catalysé de **MPA** avec le **MA** **54**
- 3.3** Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG , en kcalmol⁻¹), des TSs et des CAs impliqués dans la réaction de CA [4+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA**. **57**
- 3.4** Energies relatives en phase gazeuse et en solution du dichlorométhane pour les TSs et les CA impliqués dans la CA [2+2] non catalysé entre le **MPA** et le **MA** **58**
- 3.5** Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres de Gibbs (ΔG), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA**. **61**
- 3.6** Energies relatives, en phase gazeuse et en dichlorométhane des TSs impliquées dans la voie régioisomérique *méta* de la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl₃ entre le **MPA** avec le **MA** **63**
- 3.7** Energies relatives, en phase gazeuse et en solvant des TSs et des CAs impliqués dans la voie régioisomérique *méta* de la réaction de CA [2+2] catalysée par AlCl₃ du **MPA** avec le **MA**. **63**
- 3.8** Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG en kcal/mol), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl₃ entre le **MPA** et le **MA** pour la voie régioisomérique *méta* **67**
- 3.9** Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [2+2] catalysée par AlCl₃ entre le **MPA** et le **MA** pour la voie régioisomérique *méta*. **67**
- 3.10** Populations des bassins de valence ELF des points sélectionnés de la courbe IRC impliqués dans la formation des liaisons simples C1–C6 et C4–C5 le long de la réaction de CA [4+2] *méta*-endo du **MPA** avec **MA-LA**. Les distances sont données en angströms, Å, et les valeurs GEDT et les populations d'électrons en nombre d'électrons, e. **71**

Table des matières

Introduction générale	1
Références	4

Partie I: Etude bibliographique

Chapitre I: Les réactions de cycloaddition [4+2] et [2+2]

1. Introduction	5
2. La réaction de cycloaddition [4+2]	5
2.1. Généralités	5
2.2. Les diènes et les dienophiles	7
2.3. La sélectivité	8
2.3.1. La régiosélectivité	8
2.3.2. La stéréosélectivité	10
2.4. Mécanisme moléculaire	12
2.4.1. Mécanisme concerté	13
2.4.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone	13
2.4.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	14
2.4.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique	15
2.5. Polarité des réactions de DA	15
2.6. Les catalyseurs dans les réactions de DA	18
2.7. Le solvant dans les réactions de DA	19
3. La réaction de cycloaddition [2+2]	20
3.1. Introduction	20
3.2. Intérêt des cyclobutanes	21
Références	22

Chapitre II : Méthodes et modèles de la chimie quantique

2.1. Méthodes de la chimie quantique	25
2.1.1. Introduction	25
2.1.2. L'équation de Schrödinger	25
2.1.3. Approximation de Born-Oppenheimer	26
2.1.4. Méthode Hartree-Fock	27
2.1.5. Méthode Hartree-Fock-Roothaan	28
2.1.6. Les méthodes Post-Hartree-Fock	28

Table des matières

2.1.6.1. Méthode d'Interaction de configurations (IC)	29
2.1.6.2. Méthodes des perturbations	30
2.1.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	30
2.1.7.1. Fondements de la théorie	30
2.1.7.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn	31
2.1.7.3. Fonctionnelles utilisées en DFT	32
a. Approximation locale LDA	32
b. Approximation des gradients généralisés GGA	33
c. Fonctionnelles hybrides	33
2.2. Modèles théoriques de la réactivité chimique	34
2.2.1. Introduction	34
2.2.2. Théorie de l'état de transition	35
2.2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT	35
2.2.3.1. Indices globaux	35
a. Potentiel chimique électronique	36
b. Dureté globale et mollesse globale	36
c. Indice d'électrophilie globale	37
d. Indice de nucléophilie globale	37
2.2.3.2. Indices locaux	38
a. Fonctions de Fukui	38
b. Les fonctions de Parr	40
2.2.4. La Fonction de Localisation Electronique (ELF)	40
2.2.4.1. Probabilité conditionnelle	40
2.2.4.2. La fonction ELF	41
2.2.4.3. Bassins de la fonction ELF	41
2.2.4.4. Présentation des bassins électroniques	42
2.2.5. La théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT)	44
Références	45

Partie II: Résultats et discussion

1. Introduction	49
2. Méthodes de calculs quantiques	50

Table des matières

3. Les indices de réactivité	50
3.1. Les indices globaux	50
3.2. Indices locaux	51
4. Etude des profils énergétiques et géométrie des états de transition	53
4.1. Réaction de CA [4+2] non catalysée	53
4.1.1. profils énergétiques	53
4.1.2. Analyse géométrique	54
4.1.3. Transfert de charge (GEDT)	55
4.1.4. Analyse des ordres de liaisons « indices de Wiberg »	56
4.1.5. Thermochimie	56
4.2. Réaction de CA [2+2] non catalysée	57
4.2.1. Profils énergétiques	57
4.2.2. Géométries des états de transitions	59
4.2.3. Analyse des ordres de liaisons	59
4.2.4. Transfert de charge	60
4.2.5. Thermochimie	61
4.3. Réactions de CA [4+2] et [2+2] catalysées par AlCl ₃	62
4.3.1. Profils énergétiques	62
4.3.2. Analyse géométrique	65
4.3.3. Transfert de charge	66
4.3.4. Thermochimie	67
5. Analyse topologique ELF	68
5.1. Caractérisation ELF de la structure électronique des réactifs	68
5.2. Analyse topologique ELF des processus de formation des nouvelles liaisons C–C	69
6. Conclusion	72
Références	74
CONCLUSION GENERALE	76
Annexe	

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE

La chimie computationnelle constitue un domaine qui est utilisé pour la modélisation et la simulation des systèmes chimiques et biologiques afin de comprendre et de prévoir leur comportement au niveau moléculaire. Aujourd'hui, vu le développement des ressources informatiques et des méthodes de calculs, La chimie computationnelle est devenue une discipline passionnante et en plein essor qui traite de nombreux types de problèmes tel que la modélisation et la simulation de systèmes biomoléculaires, les polymères, les médicaments, les molécules inorganiques et organiques,... etc [1].

L'objectif de la chimie organique théorique a toujours été de corréler la variation systématique des propriétés physiques, chimiques et biologiques des molécules organiques avec la variation systématique de leur structure moléculaire. La chimie organique théorique concerne principalement la structure des molécules et les états de transition dans les réactions [2].

Plusieurs théories et modèles quantiques de la réactivité chimique ont été découverts permettant, actuellement, de justifier et de prédire d'une façon rationnelle la régiosélectivité et la stéréosélectivité expérimentale. Parmi les méthodes les plus employées, on trouve la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [3], les indices de réactivité dérivant de la DFT [4]. En 2016, Domingo a proposé une nouvelle théorie pour l'étude de la réactivité en chimie organique, à savoir la théorie de la densité moléculaire électronique (MEDT) [5] qui stipule que les modifications de la densité électronique sont seuls responsables de la faisabilité d'une réaction organique, mais pas les interactions entre les orbitales moléculaires, comme indique la théorie de FMO [3]. Cette méthode est utilisée pour l'étude du mécanisme moléculaire, c'est-à-dire le changement des liaisons avec la réorganisation de la densité électronique, offrant une compréhension totale de la cinétique et de la thermodynamique de la réaction.

La réaction de cycloaddition est l'une des réactions organiques les plus importantes car elle nous permet de préparer à la fois des structures carbocyclique et hétérocyclique utiles pour la médecine et pour l'industrie [6]. La cycloaddition de Diels Alder (DA) est une méthode clé pour la construction, d'une manière régiosélective et stéréosélective des cycles à six chaînons. En outre, elle représente un moyen simple et outil de synthèse économique pour la construction de molécules complexes [7]. D'autre part, la cycloaddition [2+2] est principalement utilisée pour préparer des composés cycliques à quatre chaînons. La majorité

des cycloadditions catalytiques énantiosélectives [2+2] nécessitent l'utilisation d'alcènes riches en électrons et pauvres en électrons hautement polarisés [8].

Récemment, Conner *et al* ont effectué expérimentalement la réaction de cycloaddition de Diels-Alder catalysée par l'acide de Lewis (AlCl_3) entre le 1-méthyl-1-phényllallène (**MPA**) et le l'acrylate de méthyle (**MA**) [9]. Ils ont constaté que cette réaction de cycloaddition est caractérisée par une régiosélectivité élevée conduisant à la formation des cycloadduits *mé*ta comme un seul régioisomère et favorise la cycloaddition [4+2] par rapport à la cycloaddition [2+2] (Schéma 1).

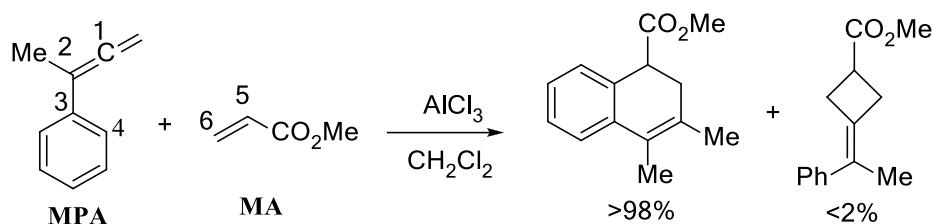


Schéma 1. Réaction expérimentale de la cycloaddition catalysée par AlCl_3 entre le **MPA** et le **MA**

Il a été établi que lorsque les réactions de cycloadditions [4+2] et [2+2] sont en concurrence, certaines études ont postulé que ces cycloadditions ne sont pas indépendantes, mais il passe par le même intermédiaire biradicalaire [10].

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressées plus particulièrement à l'étude computationnelle du mécanisme en utilisant la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) de la réaction de cycloaddition réalisée par le groupe de Conner [9]. Il s'agit de comprendre de façon approfondie l'origine de la sélectivité et l'influence de différents paramètres expérimentaux tels que la nature du solvant et le rôle du catalyseur sur le mécanisme et la sélectivité de ces réactions. L'objectif donc est double, d'une part de comprendre le mécanisme réactionnel impliqué dans la formation des cycloadduits et d'autre part de rationaliser la réactivité et la sélectivité observées expérimentalement.

Ce manuscrit comporte donc deux parties :

La première partie est dédiée à une étude bibliographique, elle est divisée en deux chapitres. Le premier chapitre est consacré à la présentation des réactions de cycloaddition, en particulier celle de Diels-Alder.

Le second chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique. Nous avons également présenté les différentes théories quantiques qui sont utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition TST, la théorie de la DFT conceptuelle et la méthode MEDT. Ainsi, une description de l'analyse topologique ELF est également présentée dans ce même chapitre.

La deuxième partie est consacrée à la présentation et la discussion des résultats concernant le mécanisme de la réaction de CA entre le 1-méthyl-1-phényllallène et l'acrylate de méthyle. Cette étude nous a permis de comprendre le détail mécanistique influençant sur la nature du mécanisme et la sélectivité observée expérimentalement dans cette réaction.

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

Références

1. K.I. Ramachandran, G. Deepa, K. Namboori. *Springer Science*. **2008**.
2. A. Toro-Labbé. *Elsevier*. Vol. 19. **2006**.
3. (a) C. K. Ingold. *Chem. Rev.* **1934**, 15, 225–274; (b) K. Fukui, *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology* (Eds. P.-O.Lowdin and B Pullman), Academic Press, New York (USA), **1964**; (c) I. Fleming, *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **2009**.
4. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793–1873.
5. L. R. Domingo, M. Rios-Gutierrez, P. Perez, *Molecules* **2016**, 21, 748.
6. W. Carruthers. *Cycloaddition reactions in organic synthesis*. Pergamon, Oxford, **1990**.
7. (a) F. Fringuelli, A. Taticchi. *Dienes in the Diels Alder reaction*. Wiley, New York. **1990**.
(b) P.L. Paquette. *In comprehensive organic synthesis*. **1991**, vol 5. Pergamon Press, Oxford.
8. (a) Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem Lett.* **1989**, 793; (b) Y. Takenaka, H. Ito, M. Hasegawa, K. Iguchi. *Tetrahedron*. **2006**, 62:3380.
9. M.L. Conner, M.K. Brown. *Tetrahedron*. **2016**, 72:3759.
10. P.D. Bartlett, G. Wallbillich, A.S. Wingrove, J.S. Swenton, L.K. Montgomery, B.D. Kramer. *J Am Chem Soc.* **1968**, 90(8): 2049–2056.

Partie I
Etude bibliographique

Chapitre I

Les réactions de cycloadditions

Chapitre I

Les réactions de cycloaddition

Les réactions de cycloaddition [4+2] et [2+2]

1. Introduction

Les réactions de cycloaddition (CA) possèdent une importance particulière en chimie organique, elles offrent une méthode utile pour la synthèse des structures cycliques, et hétérocycliques très complexes, en plus ces réactions sont caractérisées par un rendement élevé, diverses fonctionnalités et un bon contrôle de la stéréochimie [1]. Les réactions de cycloaddition comportent la combinaison de deux molécules de p et q atomes pour former un cycle, dans laquelle deux liaisons simples sont créés et deux liaisons doubles sont rompues. Leur mécanisme repose sur la réorganisation des électrons π des réactifs pour former deux nouvelles liaisons σ . Les cycloadditions peuvent être différenciées entre eux par le nombre des atomes porteurs d'électrons π dans chaque espèce, d'où la nomenclature [p+q] (Schéma 1.1).

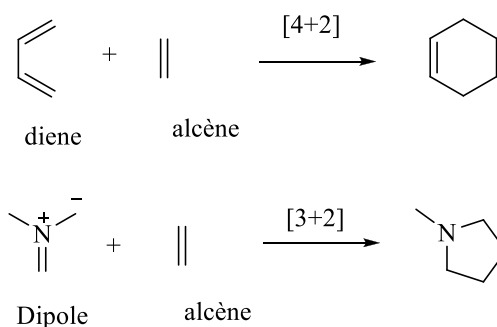


Schéma 1.1. Exemples de réactions de cycloaddition

Les réactions de CA les plus importantes sont les réactions de Diels-Alder et 1,3-dipolaires. Les réactions de cycloaddition [4+2] ont lieu entre un diène et un dérivé d'alcène. Dans le cas des réactions 1,3-dipolaires ou [3+2], elles incluent un dipôle-1,3 ou les quatre électrons π se répartissent entre trois atomes adjacents.[2]

2. La réaction de cycloaddition [4+2]

2.1. Généralités

La réaction de cycloaddition de Diels-Alder ou [4+2] est le processus au cours duquel un diène conjugué et une molécule comportant une double ou triple liaison, appelé diénophile, réagissent pour former un cycle à six chaînons possédant une insaturation, appelé cycloadduit de Diels-Alder (Schéma 1.1). Cette réaction a été découverte en 1928 par deux chimistes

allemands, Otto Diels et Kurt Alder, de l'université de Cologne [3]. Pour leurs travaux sur la réaction entre le cyclopentadiène et le furanne ou l'anhydride maléique [4], Diels et Alder ont reçu le Prix Nobel de chimie en 1950. Leur découverte a facilité la synthèse de nombreux médicaments possédant des cycles à six atomes du carbone (Schéma 1.2). Quant l'un ou les deux réactifs possédant un hétéroatome, la cycloaddition est appelée réaction hétéro-Diels-Alder (H-DA). Cette réaction peut être réalisée par différentes conditions expérimentales d'une manière inter- ou intramoléculaire.

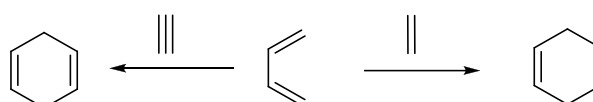


Schéma 1.2. Réaction de cycloaddition de Diels-Alder

Le bilan de cette réaction péricyclique étant la formation de deux liaisons σ et la rupture de deux liaisons π , permettant la formation d'un cycle en une seule manipulation, ce qui est la raison de son immense succès synthétique. De plus, le processus de rétro-Diels-Alder (R-DA) est possible lors d'une élévation de la température ; l'adduit se dissocie alors, redonnant le diène et le diénophile.

Comme cas particulier de cycloaddition thermique du type [4+2], la réaction de Diels-Alder est permise par les règles de Woodward-Hoffmann [5]. D'un point de vue mécanistique, la réaction de Diels-Alder a été l'objet d'un nombre considérable d'études, à partir de sa découverte, plus de 17000 publications ont été publiées concernant la synthèse et l'étude théorique, environ la moitié d'entre eux ont paru au cours de la dernière décennie [6]. Pour autant la question de son mécanisme est loin d'être tranchée, et il semblerait qu'il dépende au cas par cas de la nature des réactifs et notamment de leur symétrie. La réaction de DA est influencée par la nature des substituants portés par le diène. Elle est plus rapide et donne un meilleur rendement dans le cas de substituants donateurs d'électrons (groupes alkyles). D'autre part, l'encombrement stérique a tendance, pour les diènes à chaîne ouverte, à déplacer l'équilibre vers la conformation E de l'isomère.

Certains composés aromatiques comme les composés de type anthracène sont également très réactifs. Par contre, le benzène ne donne aucun résultat en présence de diénophile. Le naphthalène, lui, réagit mais à des températures élevées.

2.2. Les diènes et les dienophiles

Une grande variété de diènes conjugués a été utilisée dans les réactions de DA (Schéma 1.3). Ces diènes réagissent à condition que les deux doubles liaisons aient ou puissent assumer une géométrie cisaïdale. Le diène transoïdale donnerait des cycles à six chaînons énergiquement très défavorables ayant une double liaison trans (Schéma 1.4). Les diènes cycliques sont généralement plus réactifs que ceux avec une chaîne ouverte [7].

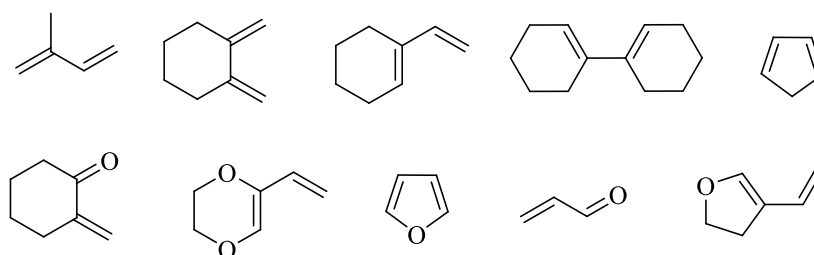


Schéma 1.3. Exemples de diènes

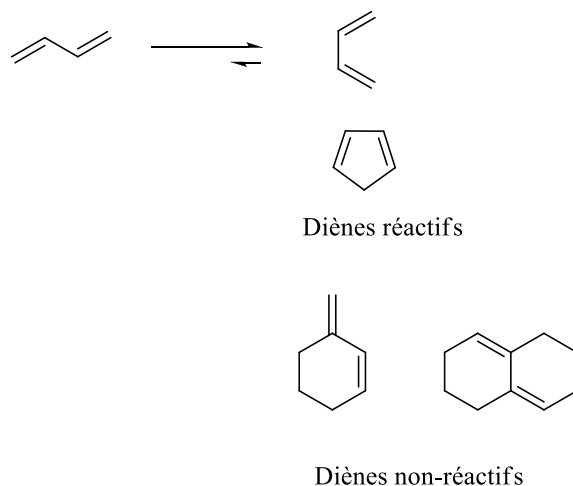


Schéma 1.4. Géométrie des diènes réactifs et non réactifs

Les dipolarophiles sont des molécules insaturées (contenant au moins une liaison π) et possédant un dipôle-1,2, ils sont plus nombreux et bigarrés que les diènes (Schéma 1.5). Ainsi, selon la structure du diène utilisé, la réactivité et le caractère électronique de la réaction dépendent de sa structure. Ainsi, la nature électronique du groupement porté par le

dipolarophile joue un rôle important pour la détermination de la réactivité et la sélectivité des réactions dans les quelles il est engagé.

Les alcènes et les alcynes sont les dipolarophiles les plus communs utilisés dans les réactions de cycloaddition de Diels-Alder. Quelques dipolarophiles possèdent un hétéroatome tel que les carbonyles, les nitriles et les imines peuvent également réagir avec les diènes *via* une cycloaddition [4+2]. Les dipolarophiles cycliques possédant une tension angulaire sont plus réactif par rapport à ceux aliphatiques en raison de l'augmentation de l'énergie de l'état fondamental [8].

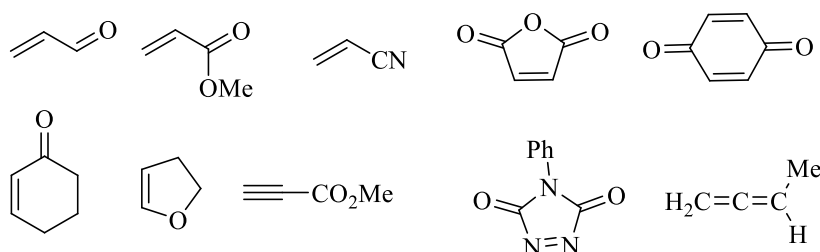


Schéma 1.5. Structure de dienophiles utilisés dans la réaction de DA

2.3. La sélectivité

La réaction de Diels-Alder sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevées, menant à la formation de deux liaisons carbone-carbone et la création jusqu'à quatre centres chiraux [9]. En effet, la littérature nous rapporte que la majorité des réactions de DA entre les nitrones et les alcènes conduit à la formation d'un seul isomère et dans d'autres cas d'un mélange constitué de deux isomères d'où un est majoritaire parmi quatre stéréoisomères possibles. En raison de la vaste polyvalence et la diversité des réactions de Diels-Alder, il y a eu des efforts considérables pour contrôler la vitesse, la régiosélectivité et la stéréosélectivité endo/exo. Ainsi, une quantité énorme de travaux expérimentaux et théoriques ont été consacrés à l'étude de cette réaction de cycloaddition, en particulier entre des diènes cisoïdes conjugués et des alcènes [10].

2.3.1. La régiosélectivité

Lorsque les deux réactifs impliqués dans la réaction de Diels-Alder sont asymétriques et portants des substituants donneurs ou accepteurs d'électrons, deux isomères peuvent être

formés dépend de l'orientation du substituant dans le cycloadduit. Cette sélectivité pour la formation d'un adduit par rapport à l'autre est appelée «régiosélectivité», et ce genre d'isomère est un régioisomère (Schéma 1.6). [11] Les régioisomères sont généralement nommés par analogie avec la nomenclature classique du benzène disubstitué.

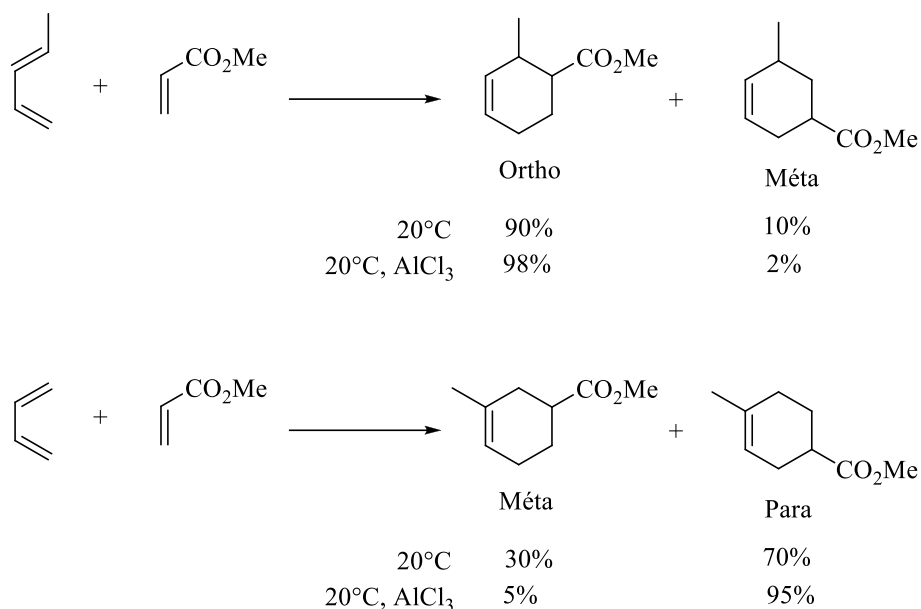


Schéma 1.6. Régiosélectivité de la réaction de DA entre un diène et un alcène substitués

Plusieurs approches théoriques ont été appliquées pour l'étude de la régiosélectivité des réactions de Diels-Alder. Parmi ces approches, la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) [12] et les indices de réactivité dérivant de la DFT [13] sont les plus utilisées.

La méthode des OMF Les liaisons s'effectuent entre les atomes de carbone possédant les coefficients atomiques les plus élevés dans les orbitales moléculaires frontières. Les atomes à gros coefficients du diène et du diénophile se lient entre eux et les deux atomes à petits coefficients entre eux.

En général, ces réactions sont répertoriées en trois catégories en fonction de la demande électronique :

Une réaction de Diels-Alder à demande électronique normale nécessite un diène riche en électrons, contenant un substituant donneur d'électrons et un diénophile pauvre en électrons (contenant un substituant accepteur d'électrons). Cette réaction est donc contrôlée par l'interaction HOMO (diène) –LUMO (diénophile) [14].

- Une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a des exigences opposées, c'est-à-dire un diène pauvre en électrons, contenant un substituant attracteur d'électrons et un diénophile riche en électrons, contenant un substituant donneur d'électrons. Cette réaction est contrôlée par l'interaction $LUMO_{(diène)}-HOMO_{(diénophile)}$ [15].

La réaction de Diels-Alder neutre est une réaction dans laquelle les deux interactions des orbitales moléculaires frontières sont importantes, par exemple dans le cas des dimérisations [16].

La présence de groupements donneurs ou attracteurs d'électrons sur le diène et le diénophile, pouvant stabiliser les charges électriques, le mécanisme moléculaire peut être par étapes, *via* un intermédiaire zwitterionique [17]. Par conséquent, la régiosélectivité de la réaction de DA est sensible à la nature des substituants portés par le diénophile et le diène. La combinaison d'un donneur d'électrons sur le diène et d'un attracteur d'électrons sur le diénophile donne la meilleure interaction orbitale HOMO-LUMO. Cependant, la cycloaddition de DA à demande électronique inverse a pris récemment une importance croissante, tant théoriquement qu'expérimentalement [18].

D'autre part, des études récentes sur les réactions de DA utilisant les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle, ont montré que l'indice global d'électrophilie est outil efficace pour la classification du pouvoir électrophilique des réactifs, et qui peut être utilisé pour prédire la faisabilité des processus de cycloaddition. De plus, l'utilisation des indices d'électrophilie locaux permet d'identifier le site le plus électrophile, ce qui nous aide de prédire la régiosélectivité [19].

2.3.2. La stéréosélectivité

Le contrôle de la stéréochimie des réactions de cycloaddition de Diels-Alder dépend du type de rapprochement du diène vers le dipolarophile dans l'espace (Schéma 1.7). Ainsi, vu la structure planaire du diène et du diénophile, il y a deux mode de rapprochement stérique à savoir, l'approche *endo* et l'approche *exo*, conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis*. L'approche dans laquelle le substituants du diénophile, le plus prioritaire dans le classement de Cahn, Ingold et Prelog (CIP), se placent sous le diène, est appelé approche *endo*. Dans l'approche *exo*, les substituants du diénophile, les plus prioritaires dans le classement CIP, se placent à l'extérieur du diène.

Dans l'état de transition *endo*, les molécules sont l'une au-dessus de l'autre, ce qui peut faire apparaître des interactions secondaires entre les orbitales atomiques des atomes non liés du diène et du diénophile, ceci peut favoriser l'approche *endo*, conduisant à l'état de transition le plus stable (Schéma 1.8) [20]. Cependant, d'autres facteurs peuvent avoir aussi une influence majeure sur la stéréosélectivité *endo/exo* tels que les facteurs stériques qui peuvent souvent outrepasser cet effet stabilisant aboutissant à la formation du produit issu de l'approche *exo*. L'adduit *endo* est généralement le produit cinétique, et une fois formé, il souffre le plus souvent de l'encombrement stérique, en particulier dans le cas des substituants volumineux [21]. L'adduit *exo*, où la plupart de ses substituants sont en position *trans* souffre moins d'encombrement stérique, il représente le produit thermodynamique (le plus stable) [22].

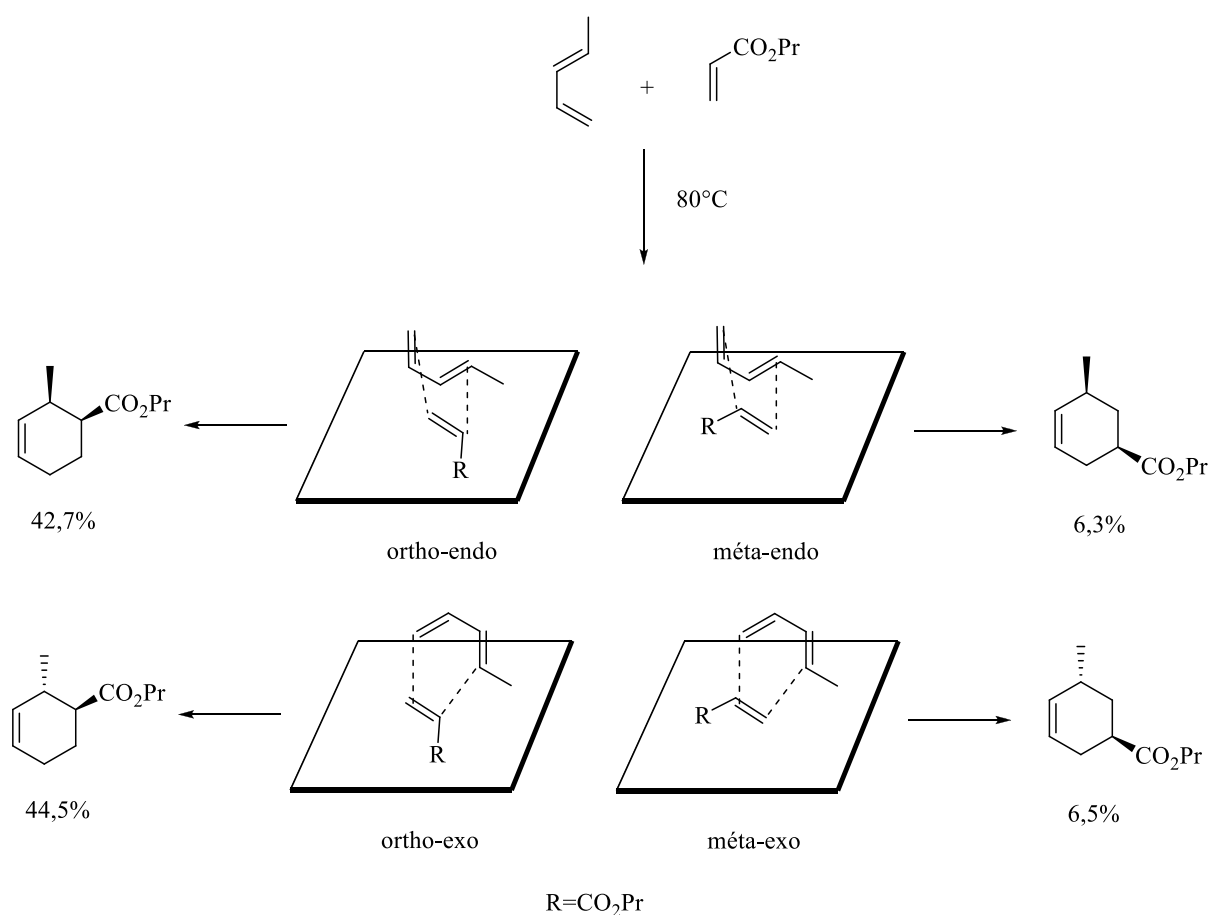


Schéma 1.7. Approches stériques endo et exo dans la réaction de DA

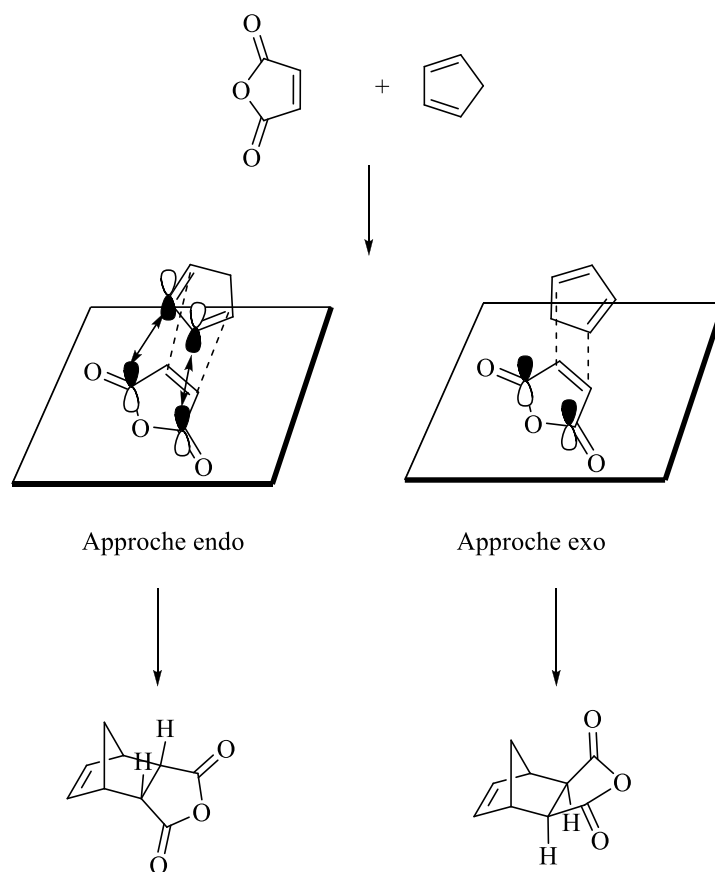


Schéma 1.8. Approches stériques endo et exo dans la réaction de DA

2.4. Mécanisme moléculaire

Le mécanisme des réactions de cycloaddition de Diels-Alder ont souvent été le sujet des plus intéressantes controverses, de beaucoup de discussions et de débats [23]. La réaction de Diels-Alder, bien qu'ancienne, est encore largement étudiée en raison de sa large utilisation en synthèse organique et ses intérêts académique et industriel [24]. L'importance de ce problème est due au fait que dans une réaction de cycloaddition de DA, lorsque la nature du mécanisme change à partir du caractère concerté en caractère en deux étapes, la stéréospécificité est perdue et par conséquent, les stéréoisomères indésirables peuvent ainsi apparaître.

La littérature nous rapporte que cette réaction se déroule le plus souvent en une seule étape, mais pas avec un mécanisme concerté. Ceci signifie que la coupure des liaisons π et la formation des nouvelles liaisons σ s'effectuent en une seule étape, mais pas nécessairement au même temps. Cependant, la nature du mécanisme de cette réaction reste toujours un sujet de débat en chimie organique.

Néanmoins, la présence de groupes attracteurs d'électrons ou donneurs d'électrons dans le dipôle ou dans le dipolarophile peut accélérer d'une façon remarquable le processus de la cycloaddition et par conséquent la nature du mécanisme change [25]. Selon des études récentes [26], le mécanisme moléculaire des réactions de Diels-Alder peut être déterminé selon le caractère électronique en zwitterionique ou bi-radicalaire et selon la polarité.

2.4.1. Mécanisme concerté

La première proposition concernant le mécanisme des réactions de cycloaddition a été faite par Huisgen dans les années 1960 à partir des études de synthèse sur ces réactions. Il a proposé un mécanisme concerté en une seule étape ce qui rend cette réaction stéréospécifique [27]. La théorie de Huisgen sur le mécanisme de la réaction de CD13 a été soutenue par la théorie de Woodward-Hofmann sur les réactions péricycliques [28]. De plus, elle a été également soutenue par la théorie de Fukui qui a défini les orbitales moléculaires frontières [29]. Cette réaction peut se dérouler d'une manière concertée, avec formation partielle de deux nouvelles liaisons dans un seul état de transition (Schéma 1.9).

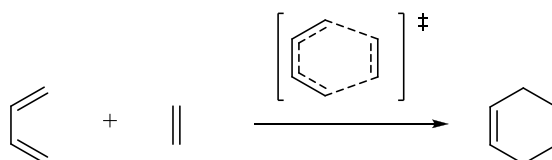


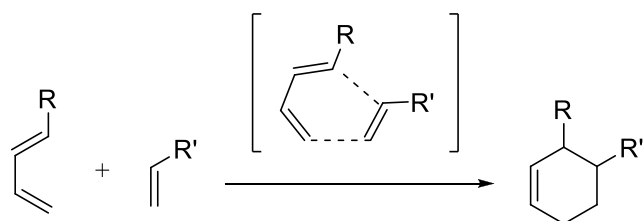
Schéma 1.9. Mécanisme concerté de la réaction de DA

2.4.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

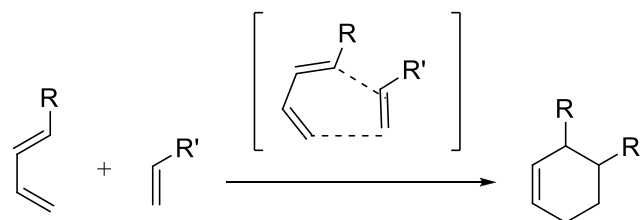
Des études théoriques et expérimentales ont montré que le mécanisme concerté pour la réaction de Diels-Alder est favorisée par 2 à 7 kcal/mol par rapport au celui di-radicalaire en deux étapes. Cependant, le caractère synchrone ou asynchrone de l'état de transition concerté reste toujours un sujet à discuter. Généralement, les structures des états de transition synchrones sont prédites pour les réactifs symétriques, mais il existe également des exceptions.

Pour un mécanisme synchrone, l'état d'avancement de la formation des deux nouvelles liaisons aux états de transition a la même valeur ou des valeurs très proches. Si l'écart entre

les degrés d'avancement des deux nouvelles liaisons est considérable, le mécanisme est devenu asynchrone (Schéma 1.10). Cette propriété peut être déterminée à partir des longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg [30] (ordre de liaison).



Mécanisme synchrone



Mécanisme asynchrone

Schéma 1.10. Mécanisme synchrone et asynchrone

2.4.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

Basant sur des résultats expérimentaux, Firestone propose que les réactions de cycloaddition se déroulent selon un mécanisme en deux étapes. Il a suggéré que la réaction passe par la formation d'un intermédiaire di-radicalaire entre les réactifs et les produits [31]. Dans la première étape, la création de l'intermédiaire résultant de la formation d'une seule simple liaison entre le diène et le dipolarophile. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Schéma 1.11).

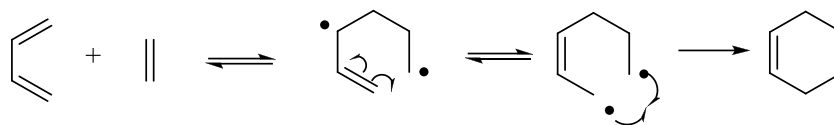


Schéma 1.11. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

2.4.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

Plusieurs études ont indiqué que dans le cas de réactions entre des diènes fortement électrophiles et des éthylènes riches en électrons en tant que diénofiles, le mécanisme en une seule étape peut entrer en compétition avec le mécanisme zwitterionique en deux étapes [32]. Cette réaction se procède par l'attaque nucléophile du diénofile sur le diène pour donner un intermédiaire zwitterionique. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire donne le cycloadduit. Dans ce cas, la réaction de cycloaddition perd son caractère stéréospécifique (Schéma 1.12).

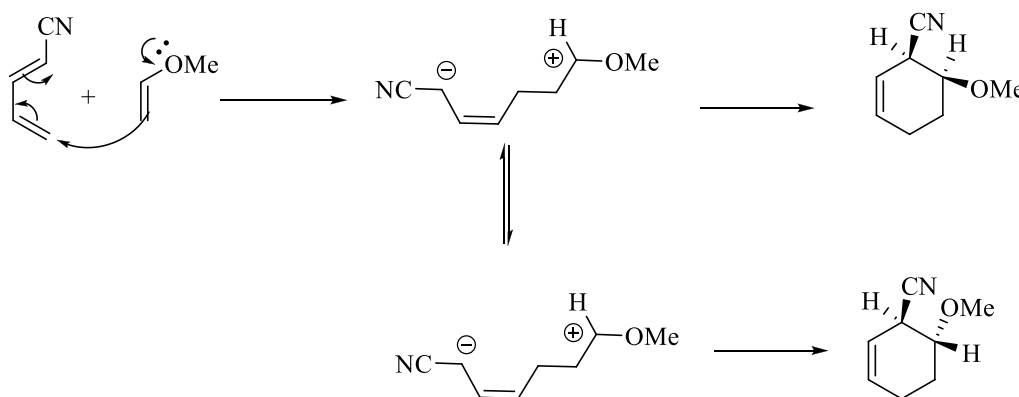


Schéma 1.12. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

2.5. Polarité des réactions de DA

A partir de plusieurs études sur les réactions de cycloaddition de DA, Domingo a montré qu'il y a une relation entre l'énergie d'activation et le transfert de charge qui se transmet aux états de transition de ces réactions de cycloaddition (Figure 1.1) [33]. Egalement, à partir d'autres études, il a trouvé que la nature électronique du groupement porté par les réactifs a une influence déterminante sur la synchronicité de ces réactions (Figure 1.2). Les résultats de

ces études indiquent qu'il existe une relation directe entre la diminution de l'énergie d'activation des réactions de cycloaddition de Diels-Alder et le transfert de charge (TC) qui ait lieu aux cours du processus de formation de nouvelles liaisons [34]. Ainsi, l'augmentation du caractère donneur en électrons du diène (la nucléophilie), avec l'augmentation du caractère déficient en électrons du diénophile (l'électrophilie), entraîne une augmentation du TC qui s'accompagne avec un abaissement de l'énergie d'activation. De plus, il a prouvé que la polarité des réactions de cycloaddition dépend de la nature électronique des substituants et de la symétrie des réactifs de départ (Schéma 1.13) [35].

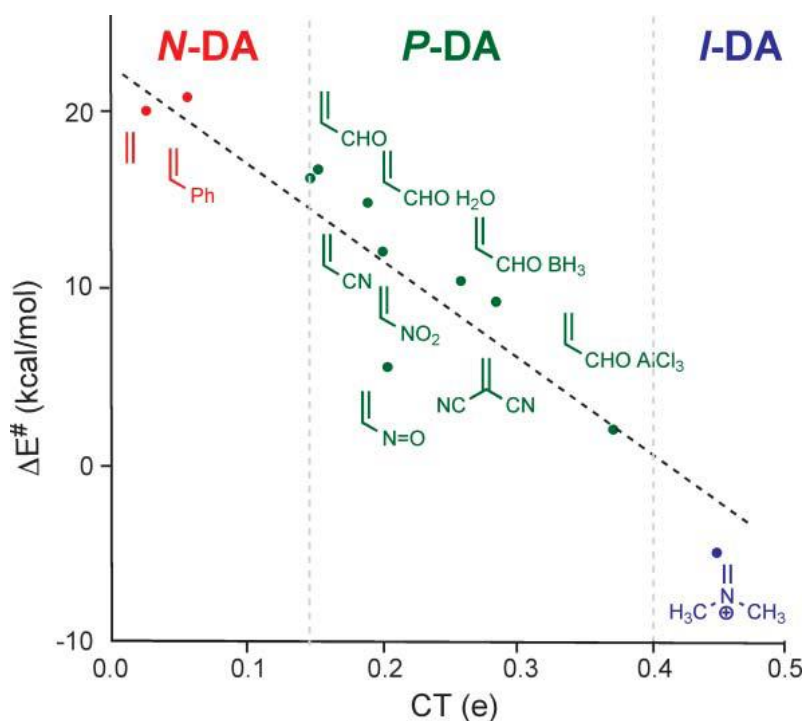


Figure 1.1. Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation

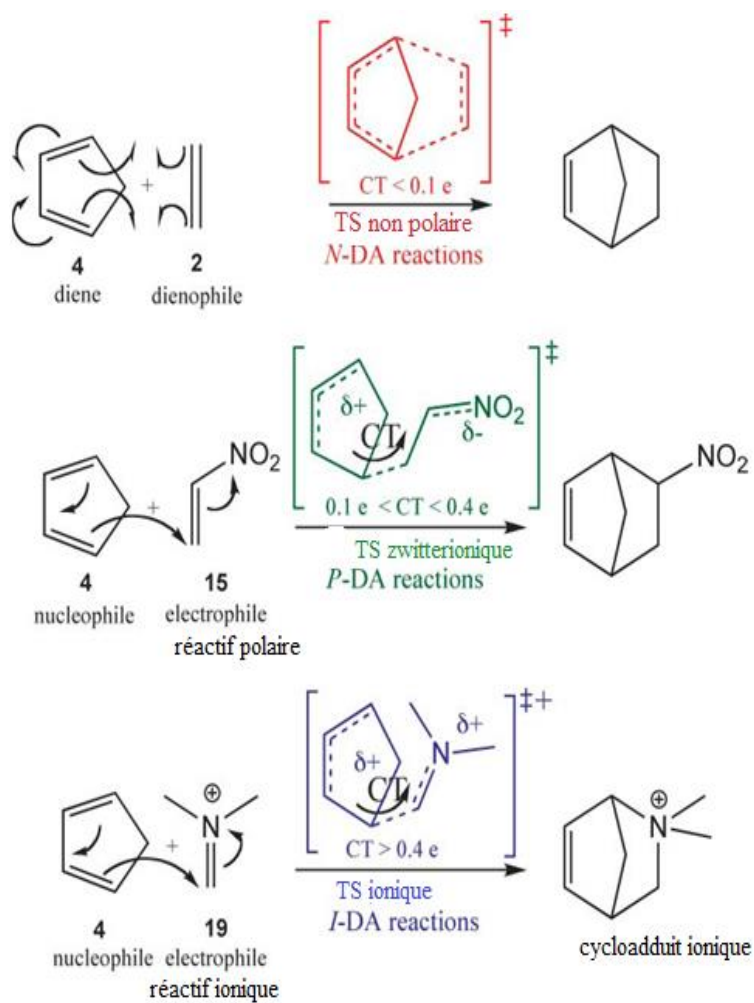


Figure 1.2. Type de mécanismes des réactions de CA de DA polaire en une seule étape

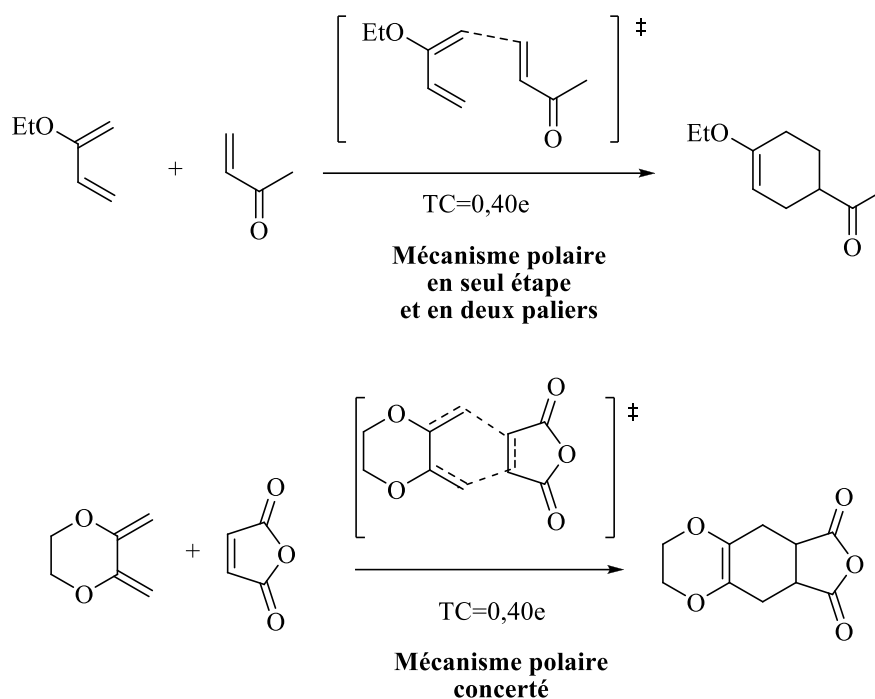
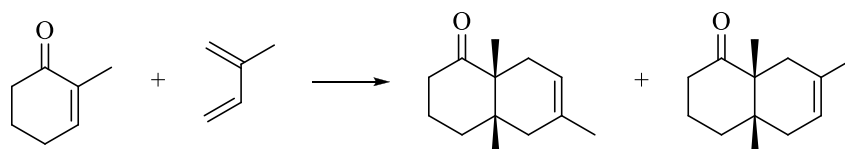


Schéma 1.13. Types de mécanismes des réactions de cycloaddition de DA polaire

2.6. Les catalyseurs dans les réactions de DA

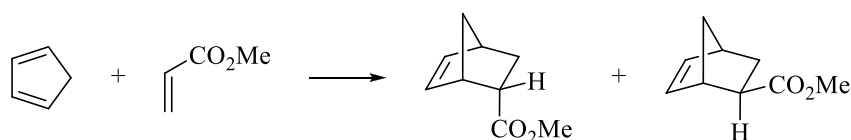
La réaction de Diels-Alder peut être catalysée par différents catalyseurs, en particulier les acides de Lewis et de Bronsted. Ceux-ci forment généralement un complexe avec le diénophile plus réactif vis-à-vis du diène que le diénophile seul, permettant ainsi une forte accélération de la réaction (Schéma 1.14) [36]. Les catalyseurs agissent non seulement sur la vitesse de réaction mais également sur la stéréochimie des adduits résultants (Schéma 1.15). Ainsi, le catalyseur permet l'augmentation du rendement et l'amélioration de la sélectivité. Les acides de Lewis tel que $AlCl_3$, $ZnCl_2$, Tf_2NH , $SnCl_4$ et $B(C_6F_6)_3$, BF_3 , $TiCl_4$ sont les plus employés dans ce type de réaction. D'autre part, les catalyseurs organométalliques permettent d'effectuer des réactions asymétriques avec des substrats non chiraux. Ce sont surtout des sels d'acides de Lewis associés à des ligands chiraux qui sont utilisés afin d'obtenir des cycloadduits avec une énantiosélectivité élevée.

Les complexes de métaux de transition tels que le fer ou les lanthanides de type europium ou ytterbium sont employés également comme catalyseurs [37]. D'autres types de catalyseurs ont été testés avec succès tels que les argiles et les zéolites [38].



Conditions	para/méta	Rendement (%)
150°C, 142h	65/35	20
AlCl ₃	97/3	97

Schéma 1.14. Réaction de cycloaddition de DA en absence et en présence du catalyseur



Conditions	endo/exo
DCM, 0°C, 67h	92/8
DCM, AlCl ₃ , 0°C, 1h	98/2

Schéma 1.15. Réaction de cycloaddition de DA entre le furane et l'acrylate de méthyle en absence et en présence du catalyseur

2.7. Le solvant dans les réactions de DA

L'effet du solvant sur la réactivité et la sélectivité des réactions de cycloaddition de DA est très documenté [39], et il a attiré beaucoup d'attention surtout ces dernières années en raison de l'amélioration notable de ces réactions obtenue par l'utilisation de solvants aqueux [40]. Il est à noter que la réaction de DA est accélérée dans certains milieux tels que les milieux aqueux. Les sélectivités endo/exo et diastéréofaciales sont bien corrélées aux paramètres de polarité des solvants utilisés, ce qui suggère que la partie électrostatique des interactions soluté-solvant joue un rôle important [41]. La sélectivité endo/exo est bien corrélée au paramètre de polarité des solvants utilisés, ce qui suggère que la partie électrostatique des interactions soluté-solvant joue un rôle important. Par ailleurs, il a été démontré que les paramètres de solvophobicité sont bien corrélés à la variation de vitesse.

L'étude établie par Huisman et al. [42] a été la première à mettre en évidence l'effet accélérateur du milieu aqueux sur la réaction de Diels-Alder. En effet, les auteurs ont testé plusieurs solvants lors de la réaction entre le furanne et l'acide maléique et ont pu observer qu'ils obtiennent une plus grande vitesse de réaction dans l'eau. La revue établie par Otto et ses collaborateurs [43] résume les différentes études concernant la réaction de Diels-Alder en milieu aqueux.

3. La réaction de cycloaddition [2+2]

3.1.Introduction

La réaction de cycloaddition de [2+2] est le processus au cours duquel un alcène réagit avec un autre alcène pour former un cycle à quatre chaînons (Schéma 1.16).

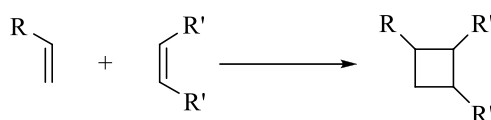


Schéma 1.16. Synthèse des dérivés de cyclobutane par réaction de cycloaddition [2+2]

Ces cycloadditions [2+2] ne sont pas possibles à l'état fondamental, donc pas possibles par voie thermique. Elle est cependant possible si l'une des espèces est à l'état excité, donc par voie photochimique. La plupart des cycloadditions [2+2] mettent en jeu des cétènes (Schéma 1.17). Ces molécules très réactives réagissent bien grâce à leur symétrie linéaire qui permet un gêne stérique minimal de l'état de transition. [44]

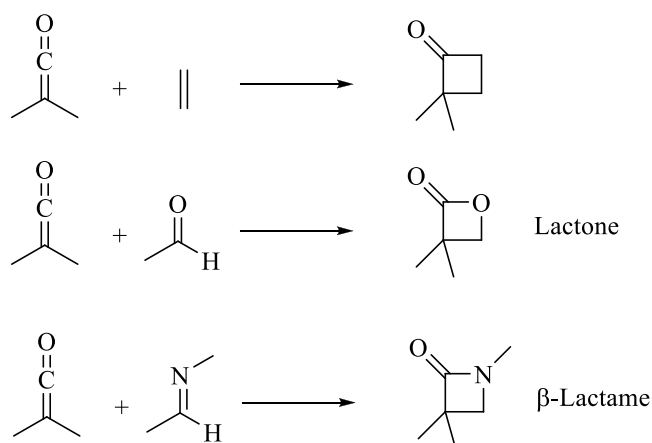


Schéma 1.17. cycloadditions [2+2] des cétènes avec différent dipolarophiles

3.2. Intérêt des cyclobutanes

La synthèse des cycles à quatre chaînons par la réaction de cycloaddition [2+2] des alcènes est devenue une méthode indispensable pour la synthèse chimique. Ceci est dû à la présence du motif cyclobutane dans diverses molécules biologiquement actives (Schéma 1.18) et à la facilité avec laquelle les cyclobutanes peuvent être facilement convertis en diverses structures. [45] Par conséquent, la cycloaddition catalytiques énantiosélectives [2+2] pour préparer les cyclobutanes sont devenues une cible attrayante pour le développement de méthodes. La majorité des méthodes de cycloadditions énantiosélectives catalytiques [2 + 2] impliquent la cycloaddition formelle entre des alcènes riches en électrons et des alcènes pauvres en électrons hautement polarisés [46].

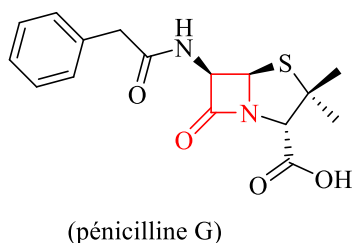


Figure 1.3. Molécule biologiquement actif contenant un cycle β -Lactame

Références

1. M. Santelli. ; J. M. Pons. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*. CRC Press, Boca Raton, **1996**.
2. K. V. Gothelf. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Eds.wiley: New York edition, **2001**.
3. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98, 468.
4. O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, 62, 54.
5. R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 17.
6. J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779.
7. F. Fringuelli, A. Taticchi. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*. John Wiley & Sons, **2002**.
8. R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 2, 633. b) M. Sh. Singh , S. Chowdhury, S. Koley *Tetrahedron* **2016**, 72, 1603-1644.
9. a) W. R. Roush, *Intramolecular Diels-Alder reactions Comprehensive Organic Synthesis*. Ed. B. M. Trost. **1993**, 5, 315. b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford. **1990**.
10. J. March, *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms and Structure, seconded*. McGraw-Hill Book. **2007**.
11. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A, Structure and Mechanisms*, 4th ed.; Kluwer Academic: New York. **2000**, Chapitre 11.
12. K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361.
13. Steven M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
14. J. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, **1976**, 95.
15. F. A. Carey, R. Sundberg, *Les réactions concertées; Chimie Organique Avancée*. Tome 1; De Boeck et S.A. Larcier, ed. Bruxelles. **1997**, 595.
16. a) M. J. S. Dewar and C. Jie, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 537: b) N. Noorizadeh, H. Maihami, *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*. **2006**, 763, 133.
17. L. R. Domingo, M. T. Picher, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9183.
18. a) C. Spino, H. Rezaei, Y. L. Dory, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 757 ; b)L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron*. **2002**, 58, 4417.
19. a) R. G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922; b)L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Pérez, *J. Phys. Chem. A*. **2002**, 106, 952.

20. D. Ginsburg, *Tetrahedron*. **1983**, 39(13), 2095-2135.
21. M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiwiet, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1469.
22. T. S. Powers, W. Jiang, J. Su, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6438.
23. a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford. **1990**; b) K. N. Houk, J. Gonzalez and Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 81.
24. K. -I, Takao, R. Munakata, K. -I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
25. a) K. N. Houk, J. Gonzalez and Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 81–90; b) O. Wiest, D. C. Montiel and K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 8378–8388.
26. a) R. Jasiński, M. Kubik, A. Łapczuk-Krygier, A. Kačka, E. Dresler, A. Boguszewska-Czubara. *React Kinet Mech Catal.* **2014**, 113:333–345; b) AK. Nacereddine, W. Yahia, C. Sobhi, A. Djerourou. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53:5784.
27. R. Huisgen, R. Grashey and J. Sauer. *The Alkenes*, **1964**, 1, 739.
28. R.B. Woodward and R. Hoffmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781.
29. a) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata and H. Shingu. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433. b) F.E. Harris. *Adv. Quantum Chem.* **1967**, 3, 61.
30. K. B. Wiberg. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1083–1096.
31. R.A. Firestone. *J. Chem. Soc., A*, **1970**, 92, 1570.
32. a) R. Jasiński, M. Kwiatkowska, A. Baranski. *Wiad Chem.* **2007**, 61:485–514; b) Y. Tohda, N. Yamawaki, H. Matsui, T. Kawashima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 461–465. c) R. Jasiński, M. Kubik, A. Łapczuk-Krygier, A. Kačka, E. Dresler, A. Boguszewska-Czubara. *React Kinet Mech Catal.* **2014**, 113: 333–345; d) J. S. Chen, K. N. Houk, C. S. Foote. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(47), 12303-12309 ; e) A. Ajaz, A. Z. Bradley, R. C. Burrell, W. H. Li, K. J. Daoust, L. B. Bovee, R. P. Johnson. *J. Org. Chem.* **2011**, 76(22), 9320-9328.
33. L. R. Domingo, M. Arno and J. Andres, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5867–5875.
34. a) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-arques, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8739–8748; (b) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-Arques, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1996**, 362, 209–213; (c) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres, V. Moliner and V. S. Safont, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10693–10704; (d) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres and V. S. Safont, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1775–1778; (e) L. R. Domingo, M. T. Picher and R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9183–9189; (f) L. R. Domingo, M. T. Picher and M. J. Aurell. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 11425–11430.
35. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3884–3890.

36. A. I. Konovalov et V. D. Kiselev. *Diels-Alder Reaction. Effect of Internal and External Factors on the Reactivity of diene-dienophile systems*. Russian Chemical Bulletin, vol. 52, no. 2, **2003**, p. 293-311.
37. A.S. Olson, W.J. Seitz, *Tetrahedron letters*, **1992**, 33, 7755-7758.
38. J.M. Adams, S. Dyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1994**, 45, 35-40.
39. C. Reichardt, *In Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; VCH: Weinheim, **1988**.
40. (a) D. C. Rideaout, R. Breslow. *J. Am. Chem. SOC.* **1980**, 102, 7816. (b) R. Breslow, U. Maitra, D.C. Rideaout. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1901. (c) P.A. Grim, P. Garner, Z. He. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1897. (d) P.A. Grim, K. Yoshida, P. Garner. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3137. (e) R. Breslow, U. Maitra. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1239. (f) S. D. Larsen, P.A. Grim. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1768. (g) A. Lubineau, Y. Quenau. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2653. (h) P. A. Grieco, P. Galatsis, R. Spohn. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2847. (i) R. Breslow, T. Guo. *J. Am. Chem. SOC.* **1988**, 110, 5613. (j) R. Breslow. *Arc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159.
41. C. Cativiela, J.I. Garcia, J.A. Mayoral, A.J. Royo, L. Salvatella, X. Assfeld, M. F. Ruiz-Mpez. *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 230.
42. T. A. Eggelte, H. de Koning, H. O. Huisman. *Tetrahedron*, vol. 29, no. 16, janv. **1973**, p. 2491-2493.
43. S. Otto, J. B. F. N. Engberts. *Diels_Alder reactions in water, Pure and Applied Chemistry*, vol. 72, no. 7, **2000** p. 1365-1372.
44. Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem Lett.* **1989**, 793, b) K. Narasaka, K. Hayashi, Y. Hayashi. *Tetrahedron.* **1994**, 50:4529, c) Y. Takenaka, H. Ito, M. Hasegawa, K. Iguchi. *Tetrahedron.* **2006**, 62:3380.
45. (a) E. Lee-Ruff, G. Mladenova. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1449. (b) J.C. Namyslo, D. E. Kaufmann. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485. (c) N. Hoffmann. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1052. (d) T. Bach, J.P. Hehn. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1000. (e) T.P. Yoon. *ACS Catal.* **2013**, 3, 895.
46. (a) Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem. Lett.* **1989**, 793. (b) Y.-I. Ichikawa, A. Narita, A. Shiozawa, Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem. Commun.* **1989**, 1919. (c) Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem. Lett.* **1990**, 1295.

Chapitre II

Méthodes de la chimie quantique et théorèmes de la réactivité chimique

Méthodes et modèles de la chimie quantique

2.1. Méthodes de la chimie quantique

2.1.1. Introduction

Les méthodes théoriques utilisées pour l'obtention de modèles permettant de comprendre et de prédire la structure, les propriétés physico-chimiques et les interactions moléculaires sont connues sous le nom de «Modélisation Moléculaire». Ces méthodes permettent de fournir des informations complémentaires à celles obtenues par des méthodes expérimentales. En effet, le premier domaine d'application de la modélisation moléculaire a été historiquement celui de la chimie. Le nombre d'études théoriques utilisant ces techniques, pour guider l'expérience ou expliquer les observations expérimentales a très fortement augmenté ces dernières années [1]. Vu l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs, l'amélioration des algorithmes, et la mise au point d'approches originales dans les méthodes de résolution numérique des équations de la mécanique quantique, il devient possible de calculer et d'exploiter les surfaces d'énergie potentielle avec une très grande précision. Il est également possible de déterminer la géométrie des réactifs, des produits, ou encore des états de transition, ainsi que de comparer leurs énergies relatives, permettant ainsi le calcul de diverses grandeurs thermodynamiques et la comparaison des constantes de vitesse de réaction. [2]

2.1.2. L'équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger non relativiste et indépendante du temps simplifiée se présente par l'équation 1.

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

Cette équation ne peut être rigoureusement résolue que pour les systèmes mono-électroniques. La description des systèmes plus complexes nécessite la mise en œuvre d'un certain nombre d'approximations [3].

Pour un système composé de M noyaux et N électrons, l'opérateur Hamiltonien en unités atomiques est donné par l'équation 2.

$$\hat{H} = \sum_{A=1}^M -\frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \sum_{b>a}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_{A=1}^M \sum_{i=1}^N \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \dots \dots \dots (2)$$

Où A et B , sont les indices courants sur les noyaux, i et j ceux sur les électrons, les variables r représentent les distances inter-particules, M et Z respectivement les masses et les charges et ∇_q^2 l'opérateur Laplacien.

Dans cette expression de l'Hamiltonien, les deux premiers termes représentent la partie cinétique de l'opérateur, comprenant respectivement l'énergie cinétique des noyaux et celle des électrons. Les trois derniers termes représentent la partie potentielle dont un terme d'attraction coulombienne électron-noyau et deux de répulsion électron-électron et noyau-noyau respectivement.

2.1.3. Approximation de Born-Oppenheimer

Les fonctions d'onde moléculaires sont très difficiles à exprimer à cause du mouvement corrélé des particules. En effet, les termes d'attraction et de répulsion présents dans l'Hamiltonien moléculaire impliquent qu'aucune particule ne se déplace indépendamment des autres (ce phénomène est appelé corrélation). Néanmoins, l'approximation de Born Oppenheimer simplifie un peu ce problème. Elle se base sur le fait que les noyaux sont beaucoup plus lourds que les électrons (la masse du proton qui est le noyau le plus léger est de 1800 fois plus grande que celle de l'électron) ce qui fait que leur mouvement est très lent par rapport à celui des électrons. Dans cette approximation, les noyaux sont supposé figés dans l'espace et que les électrons se déplacent dans le champ de ces 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, l'Hamiltonien électronique peut se réduire à la forme donnée par l'équation 3 [4].

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^M \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \dots \dots \dots (3)$$

Même avec cette approximation simplifiée de l'équation de Schrödinger, la résolution exacte reste impossible dès lors que les systèmes possèdent deux électrons ou plus. Ceci est du au terme de répulsion bi-électronique de l'Hamiltonien qui n'a pas de solution analytique. Plusieurs méthodes ont été développées afin d'approcher avec le plus de précision possible la solution exacte et qui sont plus ou moins satisfaisantes.

2.1.4. Méthode Hartree-Fock

En 1927, Hartree propose une méthode permettant de calculer des fonctions d'ondes poly-électroniques approchées en les écrivant sous la forme de produits de fonctions d'ondes mono-électroniques [5]. En 1930, Fock démontre que la méthode de Hartree ne respecte pas le principe d'antisymétrie de la fonction d'onde [6]. En effet, d'après le principe d'exclusion de Pauli, deux électrons ne peuvent pas être simultanément dans le même état quantique. La méthode de Hartree-Fock [7] permet une résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à n électrons et N noyaux dans laquelle la fonction d'onde poly-électronique ψ_{HF} est écrite sous la forme d'un déterminant de Slater composé de spin-orbitales mono-électroniques qui respecte l'antisymétrie de la fonction d'onde (Equation 4).

$$\psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (4)$$

Les spin-orbitales $\phi_i(i)$ sont les solutions de l'équation de Hartree-Fock (Equation 5).

$$\hat{F}\phi_i(i) = \varepsilon_i\phi_i(i) \dots \dots \dots (5)$$

Où \hat{F} est l'opérateur de Hartree-Fock défini pour un électron par l'équation 6.

$$\hat{F}(1) = \hat{T}_e(1) + \hat{V}_{Ne}(1) + \sum_i (\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \dots \dots \dots (6)$$

$\hat{J}_i(1) = \int \phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_i(2) d\vec{r}_2$ est l'opérateur coulombien et représente le potentiel moyen créé par les autres électrons.

$\hat{K}_i(1)\phi_j(1) = \phi_i(1) \int \phi_i^*(2) \frac{1}{|\vec{r}_2 - \vec{r}_1|} \phi_j(2) d\vec{r}_2$ est l'opérateur d'échange défini par son action sur une spin-orbitale ϕ_j

L'équation (6) suggère que l'opérateur de Fock dépend explicitement de ses solutions, la résolution se fait donc de manière itérative. L'opérateur de Fock est mis à jour à chaque itération en fonction des spin-orbitales calculées à l'itération précédente. Le calcul est considéré comme terminé lorsqu'une convergence jugée suffisante (sur l'énergie, la fonction d'onde, ...) est atteinte. Cette méthode itérative est connue sous le nom de méthode du champ auto-cohérent (SCF). Toutefois, la méthode de Hartree-Fock souffre d'un inconvénient majeur ; dès lors que la répulsion électronique est moyennée, une partie de la corrélation électronique est négligée.

2.1.5. Méthode Hartree-Fock-Roothaan

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires ϕ_i n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire ϕ_i par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques ϕ_μ (Equation 7).

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{i\mu} \phi_\mu \dots \dots \dots (7)$$

$C_{i\mu}$ sont les coefficients à faire varier et N étant le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire (Equation 8) [8].

$$\sum_{r=1}^N C_{Kr} (F_{rs} - \varepsilon_K S_{rs}) = 0 \dots \dots \dots (8)$$

Avec: $s = 1, 2, \dots, N$

et:

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \dots \dots \dots (9)$$

$$S_{rs} = \langle \phi_r | \phi_s \rangle \dots \dots \dots (10)$$

$$h_{rs}^c = \int \phi_r^*(i) h^c \phi_s(i) d\tau_i \dots \dots \dots (11)$$

Ou, r, s, p et q symbolisent les OA. P_{pq} est l'élément de la matrice densité. Les termes $\langle rs|pq\rangle$ et $\langle rq|ps\rangle$ représentent les intégrales bioélectroniques coulombiennes et d'échange respectivement. S_{rs} est une intégrale de recouvrement.

2.1.6. Les méthodes Post-Hartree-Fock

Il existe plusieurs façons de rajouter la corrélation électronique à un calcul de type Hartree-Fock, nous mentionnons ici quelques méthodes les plus utilisées par les chimistes théoriciens.

2.1.6.1.Méthode d'Interaction de configurations (IC)

La méthode Hartree-Fock donnant la meilleure fonction d'onde mono-déterminantale possible, il semble logique d'utiliser non plus un seul déterminant de Slater mais une combinaison linéaire de différents déterminants de Slater afin de mieux décrire le système. Le déterminant de Slater correspondant à la méthode Hartree-Fock étant tout de même, on l'a vu, une bonne approximation de la fonction d'onde réelle, dans la plupart des cas ce déterminant sera donc prédominant dans une telle combinaison linéaire. Cependant, il est aisé d'imaginer un cas où d'autres déterminants auraient également une importance non-négligeable. Une telle situation peut être vue comme relever d'un autre type de corrélation, c'est-à-dire la corrélation non plus entre électrons mais entre déterminants de Slater [9]. Dans cette méthode, non seulement les coefficients de chaque déterminant sont calculés et optimisés, mais chaque déterminant est lui-même ré-optimisé, c'est-à-dire, que chaque combinaison linéaire d'orbitales atomiques Ψ_α est ré-optimisée. Cette procédure nécessite de choisir quelles orbitales peuvent être remplies ou vides en fonctions des déterminants pris en compte, dans le but d'obtenir un compromis entre temps de calcul et précision des résultats.

Il est également possible de refuser de faire un tel choix, qui est arbitraire, et de considérer toutes les excitations possibles depuis et vers toutes les orbitales de la base utilisée. Un tel calcul est dit de type Full-Configuration Interaction (Full-CI) [10] et revient à déterminer les N solutions de l'équation 12.

$$\begin{vmatrix} H_{11} - E & H_{12} & \dots & H_{1N} \\ H_{21} & H_{22} - E & \dots & H_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{N1} & H_{N2} & \dots & H_{NN} - E \end{vmatrix} = 0 \dots \dots \dots (12)$$

Avec $H_{MN} = \langle \Psi_M | H | \Psi_N \rangle$

Dans cette équation, Ψ_1 représente la fonction d'onde Hartree-Fock, et les autres Ψ_N sont tous les déterminants de Slater créés par excitation d'un, puis deux, ...etc., puis N_e , électrons. Sa résolution donne accès aux coefficients CI associés à chaque déterminant, ainsi qu'à son énergie. Il permet d'accéder à l'énergie exacte du système (pour la base choisie) mais est si coûteux en temps de calcul qu'il n'est faisable que sur des systèmes de taille extrêmement réduite. Pour des systèmes plus grands, on peut se limiter, par exemple, aux excitations simples et doubles. On a alors affaire à un calcul dit CISD [11], pour Configuration

Interaction Singles and Doubles. Ces calculs sont malgré tout toujours très coûteux en temps de calcul, et sont utilisés en pratique surtout pour fournir des valeurs de référence.

2.1.6.2. Méthodes des perturbations

Une autre approche, complètement différente, consiste à considérer l'énergie apportée par la corrélation électronique à travers la théorie des perturbations. [12] Møller et Plesset donnèrent leur nom à cette méthode, notée MPn, où n représente l'ordre jusqu'à laquelle la théorie des perturbations est effectuée. Le degré 1 de l'approche MP correspond à la procédure Hartree-Fock. Pour améliorer les résultats, il convient donc d'aller au moins jusqu'au degré 2. Dans ce cas, l'énergie donnée par la procédure est donnée par la l'équation 13.

$$E_{MP2} = E_{HF} + \sum_i^{occ} \sum_{j>i}^{occ} \sum_a^{vir} \sum_{b>a}^{vir} \frac{[(ij|ab) - (ia|jb)]^2}{\varepsilon_i + \varepsilon_j - \varepsilon_a - \varepsilon_b} \dots \dots \dots (13)$$

ε_i étant l'énergie de l'orbitale i .

2.1.7. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

2.1.7.1. Fondements de la théorie

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui indique que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [13]. Thomas et Fermi ont utilisé ce postulat théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Hohenberg et Kohn, en 1964 [14], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis d'ignorer les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [15] qui ont proposé, en 1965, une série d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale.

2.1.7.2. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Dans un système électronique, le nombre d'électrons par unité de volume, dans un état donné, est appelée la densité électronique pour cet état [14]. Cette quantité est désignée par $\rho(r)$ et sa formule, en termes de ρ , pour l'électron 1, est donné par l'équation 14.

$$\rho(r_1) = \int |\psi(r_1, r_2, \dots, r_N)|^2 dr_2 dr_3 \dots dr_N \dots \dots \dots (14)$$

La densité électronique possède la propriété donnée par l'équation 15.

$$\int \rho_0(r) dr = N \dots \dots \dots (15)$$

Où N est le nombre total d'électrons.

Théorème 1 : Hohenberg et Kohn ont prouvé que l'énergie électronique de l'état fondamental E_0 , et toutes les autres propriétés électroniques de l'état fondamental sont uniquement déterminées par la connaissance de la densité électronique $\rho(\vec{r})$ en chaque point rdr du volume moléculaire [15]. E_0 est une fonctionnelle de $\rho(\vec{r})$ et elle est représentée par $E_0[\rho]$ avec $\rho = \rho(\vec{r})$. En pratique, on travaille avec la fonctionnelle $E[\rho]$ écrite sous une forme qui fait intervenir la contribution cinétique T_0 d'un système d'électrons sans interaction entre eux et la contribution coulombienne d'un système classique (Equation 16).

$$E[\rho] = T_0[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + \int \rho(r)v(r)dr + E_{xc}[\rho] \dots \dots \dots (16)$$

Où $v(r)$ est le potentiel externe contenant les interactions avec les noyaux. La quantité $E_{xc}[\rho]$ est appelée «énergie d'échange-corrélation» et elle contient les effets d'échange et de corrélation, mais aussi les contributions cinétiques et coulombiennes liées à l'interaction entre les électrons.

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] - T_0[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' \dots \dots \dots (17)$$

Théorème 2 : La fonctionnelle de la densité $E[\rho]$ est minimale pour la densité exacte. Donc on peut appliquer le principe variationnel.

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = 0 \dots \dots \dots (18)$$

$$\text{avec } \int \rho d^3\vec{r} = N$$

L'énergie de l'état fondamental correspond au minimum de la fonctionnelle de la densité.

$$E_0 = \min E[\rho(\vec{r})] \dots \dots \dots (19)$$

Trouver $\rho(\vec{r})$ de façon à ce que E soit minimal revient à un problème d'optimisation avec contrainte. Le calcul de la dérivée, de la fonctionnelle $E[\rho]$, donne l'équation fondamentale de la DFT, qui est une équation de type Euler-Lagrange (Equation 20).

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = \frac{\delta T_0[\rho]}{\delta \rho} + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v(r) + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho} \dots \dots \dots (20)$$

2.1.7.3. Fonctionnelles utilisées en DFT

Actuellement les fonctionnelles les plus utilisées en DFT sont choisies parmi trois types.

a. Approximation locale LDA

La difficulté principale dans le développement du formalisme de Kohn-Sham réside dans la construction des fonctionnelles d'échange-corrélation. L'approximation locale dite « LDA » stipule qu'en première approximation, la densité peut être considérée comme étant localement constante. On peut définir l'énergie d'échange-corrélation par l'équation 21.

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}(\rho(r)) dr \dots \dots \dots (21)$$

Où ε_{xc} est la densité d'énergie d'échange-corrélation. Seule la densité est prise en compte dans la fonctionnelle. Cette approximation découle directement du modèle du gaz homogène d'électrons. Par ailleurs, si l'on partitionne l'énergie d'échange-corrélation en deux (énergie d'échange ε_x et énergie de corrélation ε_c) telle que : $\varepsilon_{xc} = \varepsilon_x + \varepsilon_c$

On peut utiliser l'énergie d'échange proposée par Dirac [16] comme approximation de ε_x

$$K_D[\rho(r)] = C_x \int \rho(r)^{\frac{3}{4}} dr, \text{ avec } C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \dots \dots \dots (22)$$

Pour l'énergie de corrélation, plusieurs paramétrisations ont été proposées depuis le début des années 1970. Les plus élaborées sont celles de Perdew et Zunger [17], de Perdew et Wang [18] et de Vosko et ses collaborateurs [19]. Dans cette dernière, l'énergie de corrélation est obtenue par interpolation analytique sur une base de données d'énergie de corrélation du gaz

uniforme d'électrons issues de calculs de type Monte-Carlo quantique effectués par Ceperley et Alder [20]. Dans la pratique, l'approximation a tendance à raccourcir les longueurs de liaison dans les molécules et aussi, à surestimer les énergies des liaisons. De plus, il est très fréquent que les barrières d'activation des réactions chimiques soient largement sous-estimées. Les fréquences de vibration sont par contre généralement en bon accord avec l'expérience (l'écart étant souvent inférieur à 5 %) [21]. Depuis 1985, d'énormes efforts ont contribué à l'amélioration des fonctionnelles d'échange-corrélation. Ces travaux ont débouché sur une deuxième génération de fonctionnelles prenant en compte l'inhomogénéité de la densité électronique. Ces fonctionnelles prennent en compte à la fois, la densité électronique et son gradient.

b. Approximation des gradients généralisés GGA

La densité électronique d'un système n'est, en général, pas uniforme, et peut même varier très rapidement dans l'espace, par exemple, lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à un autre dans une molécule. Dans ces cas l'approximation LDA n'est pas adaptée. La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation en fonction à la fois, de la densité électronique et de son gradient. La solution consiste alors à réécrire l'expression d'échange-corrélation sous une forme similaire à LDA (Equation 23).

$$E_{xc} = \int \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) dr \dots \dots \dots (23)$$

Où ε_{xc}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de ε_{xc}^{GGA} .

De nombreuses fonctionnelles GGA ont été développées, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [22] et de Perdew et Wang (PW91) [23]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [24], de Lee, Yang et Parr (LYP) [25] et de Perdew et Wang (PW91) [23]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies des liaisons dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

c. Fonctionnelles hybrides

La troisième génération de fonctionnelles est celle des fonctionnelles hybrides basées sur le formalisme de la connexion adiabatique [26]. Il s'agit d'utiliser tout ou une partie de

l'échange Hartree-Fock dans le formalisme Kohn-Sham. La formule de la connexion adiabatique justifie théoriquement la détermination de l'énergie d'échange HF à partir de l'énergie des orbitales Kohn-Sham. L'utilisation de la partie d'échange HF associée aux fonctionnelles GGA fournit des résultats comparables à ceux de l'approximation des gradients généralisés. La première fonctionnelle de ce type a été proposée par Becke, et contient 50 % d'échange HF ; c'est la fonctionnelle « half and half » [27].

La fonctionnelle hybride actuellement la plus utilisée est celle connue sous l'acronyme B3LYP [28]. Pour la partie échange, elle contient les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF. Pour la partie corrélation, elle utilise les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr (Equation 24).

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_x^{HF} - \varepsilon_x^D) + a_x(E_x^{B88} - \varepsilon_x^D) + a_c(E_c^{LYP} - E_c^{VWN}) \dots \dots \dots (24)$$

Où E_x^{B88} est la fonctionnelle d'échange, aussi de type gradient corrigé de Becke. Les valeurs suivantes pour les trois paramètres $a_0 = 0,20$, $a_x = 0,72$ et $a_c = 0,81$ ont été déterminés par optimisation des énergies d'atomisation, énergies d'ionisation, affinités électroniques ou protoniques d'un ensemble de molécules. Ces paramètres peuvent également être considérés comme des paramètres variationnels. Enfin, de nouveaux travaux sont entrepris afin de développer des nouvelles fonctionnelles sans paramètres, citons la fonctionnelle élaborée par Perdew, Burke et Ernzerhof (PBE) [29], qui s'est montrée très efficace pour les calculs de géométries, de fréquences et d'énergies d'excitation électronique.

2.2. Modèles théoriques de la réactivité chimique

2.2.1. Introduction

La chimie est généralement la science où on étudie les processus de la création ou la coupure des liaisons. Ainsi, pour comprendre ces processus, il faut connaître l'énergie nécessaire pour leur création ou l'énergie à fournir par ce système. L'étude de la stabilité des molécules formées et la sélectivité des réactions chimiques permettant leurs obtentions nécessitent toujours l'application des théories de la chimie quantique. Donc, cette dernière offre la possibilité d'étudier la réactivité des réactifs à l'état fondamental (molécules séparés) et la sélectivité des réactions ainsi que leurs mécanismes réactionnels. Différentes théories ont été découvertes pour étudier ces phénomènes chimiques, en particulier, la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [30].

2.2.2. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition (en anglais transition state theory - TST) a pour objectif d'expliquer la cinétique des réactions en plusieurs étapes et des réactions chimiques élémentaires. Cette théorie postule l'existence d'un genre spécial d'équilibre chimique, le quasi-équilibre, entre les réactifs et un complexe de transition activé [31].

La TST est utilisée en premier lieu pour comprendre de manière qualitative le déroulement des réactions chimiques. La théorie a connu moins de succès dans son but initial de calculer des constantes cinétiques absolues pour les réactions. Ces calculs nécessitent la connaissance précise des surfaces d'énergies potentielles [32], mais permet de calculer efficacement l'enthalpie standard d'activation (ΔH°), l'entropie standard d'activation (ΔS°), et l'énergie standard d'activation de Gibbs (ΔG°) pour une réaction donnée si sa constante cinétique a été déterminée expérimentalement.

Cette théorie a été développée simultanément en 1935 par Henry Eyring, à Princeton, et par Meredith Gwynne Evans et Michael Polanyi à l'Université de Manchester [33,34]. La théorie de l'état de transition est aussi connue sous les noms de théorie du complexe activé, théorie de la cinétique absolue ou théorie des cinétiques de réaction absolues [35].

2.2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT

2.2.3.1. Indices globaux

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.

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.

$$E = f[\rho] \dots\dots\dots(25)$$

Pour obtenir la densité optimale, on minimise l'énergie E en tenant compte de la contrainte donnée par l'équation 26.

$$\int \rho(r) dr = n \dots\dots\dots(26)$$

En se basant sur la méthode de variations, cette contrainte est introduite *via* la méthode de multiplicateur de Lagrange conduisant à la condition variationnelle donnée par l'équation 27.

$$\delta[E - \mu\rho] = 0 \dots \dots \dots (27)$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange où :

$$\mu = V(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} \dots \dots \dots (29)$$

$V(r)$: Potentiel externe

F_{HK} : Fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les operateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions inter-électroniques [36].

a. Potentiel chimique électronique

Selon Parr [37], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ . Cette définition est exactement la même déduite par Pearson (Equation 30).

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_V = -\chi \dots \dots \dots (30)$$

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 l'équation 31.

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta V(r) dr \dots \dots \dots (31)$$

μ : Potentiel chimique,

$\rho(r)$: Densité électronique

$v(r)$: potentiel externe du système

Les quantités μ et $\rho(r)$ 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 en anglais) globale η du système [38] avec la quantité S étant la mollesse (softness en anglais) globale du système.

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{V(r)} = \frac{1}{S} \dots \dots \dots (32)$$

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η [37,38] peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} comme suit :

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}}{2} \dots \dots \dots (27)$$

$$\eta = (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \dots \dots \dots (28)$$

c. Indice d'électrophilie globale

L'indice d'électrophilie ω [39] est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante:

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \dots \dots \dots (29)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire. On note que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions de Diels–Alder et les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires [40]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilie pour les couples (diène/diènophile) ou (dipôle/dipôlarophile) et la faisabilité de cycloaddition a été trouvée [41].

d. Indice de nucléophilie globale

L'indice de nucléophilie ne peut pas être défini 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.* [42] 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 [43]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Récemment, Domingo *et al.* [44] ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de céder sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP) en phase gazeuse, à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilie 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 [44] (relatif) est défini par l'équation 30.

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (30)$$

On note que l'échelle de la nucléophilie est référencie par rapport à la molécule tetracyanoéthylène (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.

2.2.3.2. Indices locaux

Le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule sont des propriétés globales 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 locale.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophiles ou radicalaires, 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 ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [45,46].

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 fonctions de Fukui et les fonctions de Parr.

a. Fonctions 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 (Equation 31) [47].

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta V(r)} \right]_N \dots \dots \dots (31)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier comme montre les équations 32 et 33, pour une attaque nucléophile et électrophile, respectivement [48].

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \dots \dots \dots (32)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \dots \dots \dots (33)$$

Avec :

$q_k(N)$ 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 que la grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site [49].

- Molleses locales

La mollesse locale S_k est définie par la relation 34[50].

$$s_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = S f_k \dots \dots \dots (34)$$

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 .

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N - 1)] = S f_k^- \dots \dots \dots (35)$$

$$S_k^+ = S[q_k(N + 1) - q_k(N)] = S f_k^+ \dots \dots \dots (36)$$

- Électrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [42]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrochimique f_k^+ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \dots \dots \dots (37)$$

Avec $\sum \omega_k = \omega$

- Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la nucléophilie locale, N_k [51]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \dots \dots \dots (38)$$

Avec $N = \sum N_k$

b. Les fonctions de Parr

Pour la détermination des sites réactifs d'une manière simple et efficace, Domingo [46] a proposé d'utiliser les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de la densité électronique du spin qui se produit au cours du processus du transfert de GEDT à partir du nucléophile vers l'électrophile.

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \dots \dots \dots (49) \text{ pour la molécule électrophile}$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \dots \dots \dots (50) \text{ pour la molécule nucléophile}$$

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

2.2.4. La Fonction de Localisation Electronique (ELF)

2.2.4.1. Probabilité conditionnelle

L'étude de la localisation des électrons ne peut négliger leurs spins et le principe de Pauli; la considération de la densité électronique seule est donc insuffisante. Becke et Edgecombe ont proposé une fonction mathématique, indépendante des orbitales et basée sur la probabilité de paires, qui permet de résoudre ce problème [52]. L'idée est de considérer la probabilité de trouver un électron de spin σ en un point \mathbf{r}_2 de l'espace lorsqu'un autre électron de même spin se trouve en \mathbf{r}_1 ; on note cette probabilité conditionnelle $P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$.

On note D_σ le Laplacien de cette fonction de \mathbf{r}_2 : il donne une indication sur la courbure de la fonction, c'est-à-dire sur la probabilité de trouver un électron σ au voisinage d'un autre électron σ situé en \mathbf{r}_1 (Equation 37).

$$D_{\sigma} = \sum_i |\nabla_{\phi_i}|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_{\sigma}|^2}{\rho_{\sigma}} \dots \dots \dots (37)$$

Ou $T_{\sigma} = \sum_i |\nabla_{\phi_i}|^2$ représente la densité d'énergie cinétique locale et $T_{\sigma}^W = \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_{\sigma}|^2}{\rho_{\sigma}}$ est l'énergie cinétique d'un système de même densité électronique mais sans répulsion de Pauli [53]. D_{σ} peut donc être réinterprété comme un excès d'énergie cinétique du à la répulsion de Pauli par rapport à un gaz d'électrons de même densité mais sans interaction [54]. Cette fonction permet ainsi d'écrire l'appariement des électrons; plus un électron de référence est fortement localisé, plus la probabilité de trouver un deuxième électron de même spin proche de celui-ci est faible et donc plus D_{σ} est faible. L'utilisation de D_{σ} n'est cependant pas aisée, c'est une fonction non bornée, qui varie comme l'inverse de la localisation.

2.2.4.2. La fonction ELF

Pour palier ces défauts de D_{σ} , la fonction ELF a été proposée ; elle s'écrit :

$$ELF = \eta(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_{\sigma}}{D_{\sigma}^0}\right)^2} \dots \dots \dots (38)$$

Ou D_{σ}^0 est $\frac{3}{10} (3\pi^2)^{5/3} \rho_{\sigma}^{5/3}$ est la valeur de D_{σ} pour un gaz d'électrons homogène de même densité de spin σ que le système. L'écriture de la fonction ELF sous forme de lorentzien lui assure d'être bornée entre 0 et 1. Quand cette fonction est proche de 1, la répulsion de Pauli est minimale et la probabilité de trouver des paires d'électrons est maximale; les électrons sont ainsi parfaitement localisés. Lorsqu'elle vaut 0,5 on retrouve la même probabilité qu'un gaz homogène d'électrons [55]. Cette fonction permet entre autres d'écrire très efficacement les couches atomiques, la ou la théorie AIM montrait ses limites.

2.2.4.3. Bassins de la fonction ELF

L'analyse topologique de la fonction ELF a été particulièrement développée par Silvi et Savin [56]; celle ci fait intervenir les maxima de la fonction ELF ; les zones d'appariement électronique maximal. Les maxima de la fonction ELF sont de deux types, les attracteurs de cœur pour lesquels le bassin contient un noyau lourd et les attracteurs de valence. L'espace est

alors décomposé en bassins qui appartiennent à différentes familles selon le type d'attracteur qui leur est associé.

Les bassins de cœur sont localisés dans une faible portion de l'espace autour des noyaux lourds et représentent la position des électrons de cœur ; il est donc normal de ne pas avoir de tels bassins sur les hydrogènes.

Les bassins de valence, dont les attracteurs sont connectés à un attracteur unique de cœur, représentent les paires libres de l'atome associé ou bassin monosynaptique.

Les bassins de valence qui ont leurs attracteurs connecté à deux attracteurs de cœur représentent la liaison chimique entre les deux atomes. Nous les appellerons bassins de liaison ou bassin disynaptique.

Il convient de faire intervenir une quatrième famille, puisque l'hydrogène ne possède pas de bassins de cœur, les liaisons entre un hydrogène et un atome lourd ne sont pas d'écrites par les bassins précédents mais par des bassins dit protonés.

En intégrant la densité électronique dans un bassin donné, on peut par exemple connaître le nombre d'électrons dans une liaison.

L'intégration de la densité électronique des bassins ELF (x), permet de connaître leur population.

$$N(x) = \int \rho(r) dr^3 \dots \dots \dots (39)$$

La somme des populations des bassins doit donner le nombre total d'électrons du système. L'analyse de la population ELF permet de définir la population de valence d'un atome comme une somme des populations des bassins de valence entourant le cœur.

$$N_v(x) = \sum_i (V_i(A) + \sum_{B \neq A} \sum [V_i(A, B, \dots)]) \dots \dots \dots (40)$$

2.2.4.4. Présentation des bassins électroniques

La [Figure 2.1](#) montre les valeurs de la fonction ELF dans le plan du benzène. On distingue clairement en bleu les bassins de cœur autour des noyaux, ceux de liaison au milieu des liaisons C-C et les bassins protonés au niveau des liaisons C-H. Comme la plupart des molécules ne sont pas planes, il est plus commode de travailler avec des représentations tridimensionnelles de la fonction ELF dont on trace des isosurfaces. Celle du benzène pour une valeur ELF=0,85 est présentée dans la [Figure 2.2](#).

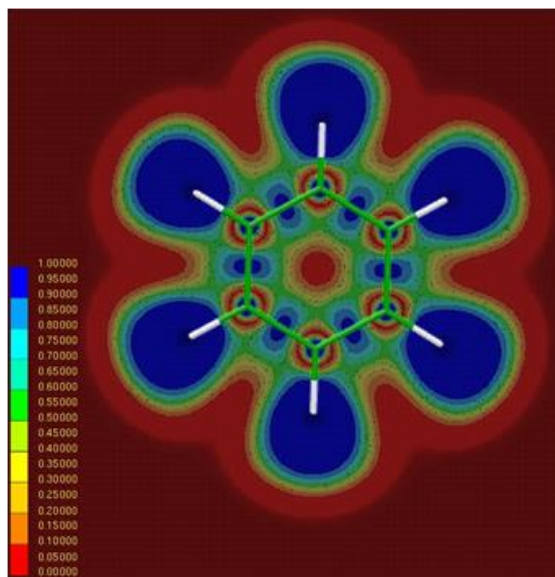


Figure 2.1. Présentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène

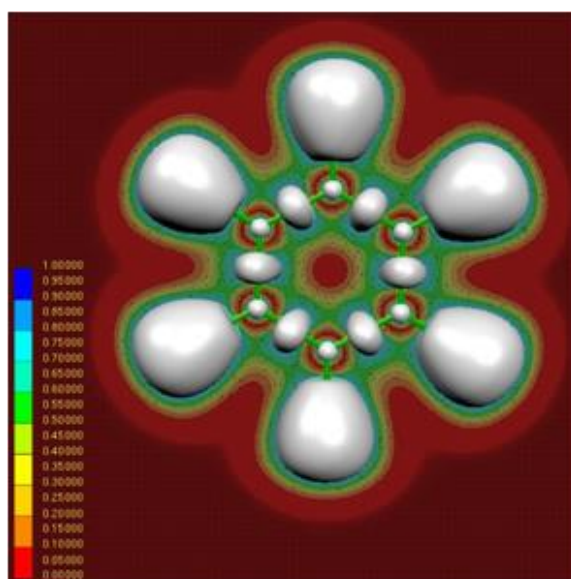


Figure 2.2. Présentation tridimensionnelle de la fonction ELF du benzène avec une isosurface de la fonction ELF = 0,85

Afin de simplifier la détermination et l'analyse des bassins, un code couleur a été attribué dans lequel le bleu foncé caractérise les bassins de cœur, le rouge pour les bassins de valence, le vert pour les bassins de liaison et le bleu ciel pour les bassins de liaisons protonés (Figure 2.3).



Figure 2.3. Représentation ELF du benzène et quelque ses dérivés.

2.2.5. La théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT)

Récemment, sur la base de plusieurs travaux réalisés au cours de la dernière décennie ont été consacré à l'étude de la réactivité moléculaire dans les réactions organiques, basés sur l'analyse topologique quantique des modifications de la densité électronique le long d'un chemin réactionnel, Domingo a proposé une nouvelle théorie pour l'étude de la réactivité moléculaire dans les réactions organiques, appelée la théorie de la densité électronique moléculaire (Molecular Electron Density Theory) [57].

Cette théorie est basée sur l'idée que si la distribution de la densité électronique à l'état fondamental est responsable aux propriétés physiques et chimiques des molécules, selon le principe de la DFT [58], la capacité de modification de la densité électronique est responsable de la réactivité moléculaire [59]. Cependant, la réactivité moléculaire en chimie organique ne peut être caractérisée uniquement par une étude énergétique et géométrique simple des points stationnaires, mais par une analyse chimique quantique des modifications de la densité électronique ainsi que des énergies associées à ces modifications le long du chemin réactionnel, afin de comprendre les résultats expérimentaux et d'expliquer le mécanisme moléculaire.

Outre l'exploration et la caractérisation de la surface d'énergie potentielle (PES) associée à la réaction étudiée, dans la méthode MEDT, la réactivité moléculaire dans les réactions organiques est étudiée à l'aide des outils de la chimie quantique basés sur l'analyse de la densité électronique tels que l'analyse des indices de la réactivité à l'état fondamental des molécules [60], l'analyse topologique ELF [61] de la densité électronique basée sur

l'évolution du changement de liaison le long du chemin réactionnel et l'analyse des interactions non-covalentes (NCI) [62] de la densité électronique au niveau des TS afin de caractériser les interactions faibles déterminant la sélectivité dans les réactions organiques.

Références

1. M. Van Der Kamp, K. Shaw, C. Woods, A. Mulholland. *J R Soc Interface*. **2008**,5, S173-90.
2. F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley-VCH, New York, **2001**.
3. T. Epstein. *The Variation Method in Quantum Chemistry*. Academic Press: New-York, **1974**.
4. M. Born. ; J. R. Oppenheimer. *Ann Physik*. **1927**, 74:457.
5. D. R. Hartree. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1928**, 24, 89, 111.
6. V. Fock. *Z. Physik* .**1930**, 61,126-148.
7. J.L. Rivail. *Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes*. 2ième éd. CNRS Edition **1999**.
8. C. C. Roothaan. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
9. D. Hegarty, M. A. Robb. *Mol. Phys.* **1979**, 38, 1795.
10. J. B. Foresman, A. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. (2nd edition), Pittsburgh, PA, Gaussian Inc.
11. J. A. Pople, R. Seeger, R. Krishnan. *Int. J. Quantum Chem.*, Suppl. Y-11, **1977**, 149, 149.
12. C. Møller, M. S. Plesset. *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
13. a) L.H. Thomas. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1927**, 23, 452. b) E. Fermi. *Rend. Accad.* **1927**, 6, 602. c) E. Fermi. *Z. Physik*. **1928**, 48, 73. d) E. Fermi. *Rend. Accad.* **1928**, 7, 342
14. P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.* **1964**,136, B864.
15. W. Kohn, L. J. Sham. *Phys. Rev.***1965**, 140, A1133.
16. P. A. M. Dirac. *Proc. Cambridge Phil. Soc.***1930**, 26, 376.
17. J. P. Perdew; A. Zunger. *Phys. Rev. B.***1981**, 23, 5048.
18. J. P. Perdew; Y. Wang. *Phys. Rev. B.***1992**, 45, 13244.
19. S. H. Vosko; L. Wilk; M. Nusair. *Can. J. Phys.***1980**, 58, 1200.
20. D. M. Ceperley; B. J. Alder. *Phys. Rev. Lett.* **1980**, 45, 566.
21. H. Chermette. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 699.
22. A. D. Becke. *Phys. Rev. A;* **1988**, 38, 3098.
23. J. P. Perdew. *In Electronic Structure of Solids 91*. P. Ziesche and H. Eschrig. **1991**.
24. J. P. Perdew; *Phys. Rev. B.* **1986**, 33, 8822.
25. C. Lee; W. Yang; R. G. Parr. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37; 785.
26. J. Harris; R. O. Jones. *Phys. F: Met. Phys.***1974**, 4, 1170.
27. A. D. Becke. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372.

28. A. D. Becke. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
29. J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865.
30. Steven M. Bachrach. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
31. a) H. Eyring. ; M. Polanyi. *Phys. Chem*, **1931**, 12, 279. b) H. Eyring. *J. Chem. Phys*, **1935**, 3, 107, c) H. Eyring, *Chem. Rev.*, **1935**, 17, 65-77.
32. D.G. Truhlar,; B.C. Garrett, S.J. Klippenstein. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, (31), 12771-12800.
33. K. Laidler, C. King. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, (15), 2657.
34. K. Laidler, C. King. *The chemical intelligencer.* **1998**, 4, (3), 39
35. K.J. Laidler. *Theories of Chemical Reaction Rates*. McGraw-Hill Series in Advanced Chemistry. **1969**, p 234 pp.
36. R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. *J. Chem. Phys.*, 68, **1978**, 3801.
37. R. G. Parr, W. Wang. *Density Theory for atoms and Molecules*. Oxford University Press: Oxford. **1989**.
38. R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.* 105, **1983**, 7512.
39. R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu. *J. Am.Chem. Soc.* 121, **1999**, 1922.
40. P. Perez, L .R Domingo, M J Aurell R .Contreras. *Tetrahedron.* 59, **2003**, 3117.
41. L R. Domingo, M Arno, R .Contreras , P. Perez. *J. Phys. Chem.* A106, **2002**, 952.
42. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras. *Tetrahedron.* 58 , **2002**, 4417.
43. a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. *J. Org. Chem.* 73, **2008**, 4615.
b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. *J. Mol. Struct.* 865, **2008**, 68.
44. L. R. Domingo, M. Duque-Norena, E. Chamorro. *J. Mol. Struct.* 895, **2009**, 86.
45. R. G. Pearson, J. Songstad. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827.
46. R. G. Pearson. *Hard and Soft Acids and Base*. Dowden. Hutchinson et Ross: Stroudenburg, PA, **1973**.
47. R. G. Parr, W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
48. W. Yang, W. J. Mortier. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
49. P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 9143.
50. W. Yang, R. G. Parr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1985**, 82, 6723.
51. L. R. Domingo, J. A. Saez. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576.
52. Axel D. Becke et Kenneth E. Edgecombe. *J. Chem. Phys.* **1990**, Vol. 92, pages 5397–5403.
53. Carl Friedrich von Weizsäcker. *Z. Phys.* **1934**, Vol. 96, pages 431.

-
54. A. Savin, O. Jepsen, J. Flad, O.K. Andersen, H.Preuss ,H. G. von Schnering. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, Vol. 31, pages 187–188.
55. A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H. G. von Schnering, *Angewandte Chemie-International Edition in English.* **1991**, 30, 409-412.
56. B. Silvi et A. Savin. *Nature.* **1994**, Vol. 371, pages 683–686.
57. L.R. Domingo . *Molecules.* **2016**, 21:1319.
58. P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864–B871.
59. L.R. Domingo. *RSC Adv.* **2014**, 4, 32415–32428.
60. a) Geerlings, P.; de Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793–1873 ; b) Domingo, L.R.; Ríos-Gutérrez, M.; Pérez, P. *Molecules.* **2016**, 21, 748.
61. a) A. Savin, B. Silvi, F. Colonna. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 1088–1096 ; b) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T.F. Fassler. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1808–1832.
62. E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, A.W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6498–6506.

Partie II

Résultats et discussion

**Réaction de CA [4+2]/[2+2] catalysée par
l'acide de Lewis (AlCl_3) entre 1-méthyl-1-
phénylallène et l'acrylate de méthyle**

Résultats et discussion

1. Introduction

La réaction de Diels-Alder (DA) est une réaction très importante en chimie organique pour la synthèse des produits naturels et des composés biologiquement actifs. La recherche sur cette réaction afin de développer de nouvelles méthodes de synthèse et améliorer simultanément aussi bien le rendement, la régiosélectivité et la stéréosélectivité [1] ne cessent de se développer. L'utilisation des catalyseurs 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 de DA et augmente la réactivité si le diènophile utilisé est appauvri en électron [3]. L'effet du catalyseur acide de Lewis dans les réactions DA a fait l'objet de plusieurs 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, le solvant a un effet important et considéré comme un des facteurs qui peuvent jouer un rôle pour la détermination de la réactivité chimique. On peut trouver dans la littérature plusieurs études qui ont été faites pour comprendre cet effet [7]. La majorité de ces études ont montré que la vitesse des réactions de Diels-Alder sont généralement accélérés dans des solvants polaires [8].

Dans ce chapitre, on se propose d'élucider théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement dans la réaction de cycloaddition [4+2]/[2+2] catalysée par l'acide de Lewis AlCl_3 entre le 1-méthyl-1-phényllallène et l'acrylate de méthyle (Schéma 3.1) en se basant sur les descripteurs de la réactivité dérivant de la DFT et la théorie de l'état de transition.

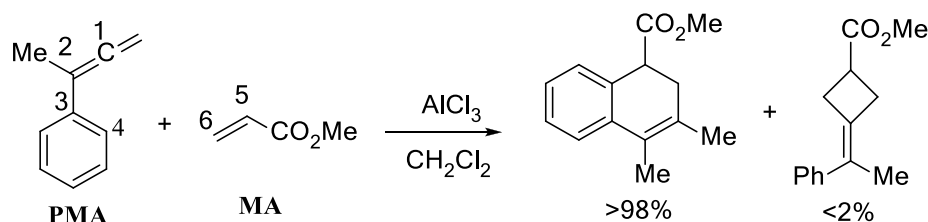


Schéma 3.1. Réaction expérimentale de la cycloaddition de DA catalysée par AlCl_3 entre le PMA et le MA

2. Méthodes de calculs quantiques

Les structures moléculaires ont été construites à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView 05 [9] puis entièrement optimisé à l'aide du programme Gaussian 09 [10]. Le calcul a été effectué en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/631G(d) [11-14].

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

Les propriétés thermodynamiques telles que les enthalpies, les entropies, et les énergies libres ont été calculées dans les conditions standards; 298 K et 1 atm [15].

Les structures électroniques des points stationnaires ont été analysées par la technique d'analyse de la densité électronique NBO « Natural bond orbital » [16,17].

L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF [18] a été réalisée à l'aide du logiciel Multiwfn avec la fonction d'onde mono-déterminantes [19] au niveau de B3LYP/6-31G (d) des points pertinents sélectionnés à partir de la courbe IRC.

3. Les indices de réactivité

3.1. Les indices globaux

L'indice global d'électrophilicité ω [20] est donné par l'expression, $\omega = \mu^2 / 2\eta$ en se focalisant sur le potentiel chimique électronique μ et la dureté chimique η . Ces deux quantités sont calculées en utilisant les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ϵ_H et ϵ_L , respectivement, sous la forme : $\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ et $\eta = (\epsilon_L - \epsilon_H)$, [21,22].

L'indice de nucléophilicité global N [23] est également calculé à base des énergies HOMO [24] selon l'équation suivante : $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, où, (Nu) indique le nucléophile et le TCE est le tétracyanoéthylène utilisé comme référence.

Les valeurs des potentiels électroniques chimiques (μ) et les indices d'électrophilicité global (ω), la dureté chimique (η) et les indices de nucléophilicité globale N des réactifs **MPA**, **MA** et le complexe **MA-LA** sont rassemblées dans le [Tableau 3.1](#).

Une comparaison entre le potentiel chimique électronique (μ) indique que le **MPA** présente les valeurs les plus élevées (- 3,24 eV) que celui du **MA** (- 4,30 eV) et du **MA-LA** (- 5.46), indiquant que le flux de la densité électronique globale (GEDT) aura lieu à partir du **MPA** vers le **MA** ou **MA-LA**. Par conséquent, le **MPA** réagira en tant que nucléophile, alors que le **MA** et le complexe **MA-LA** sont considérés comme des électrophiles.

Tableau 3.1. Énergies des orbitales FMO et valeurs des indices de réactivité globaux, en eV, du **MPA**, **MA** et du complexe **MA-LA**

Système	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
MPA	-5,85	-0,63	-3,24	5,22	1,01	3,27
MA	-7,35	-1,25	-4,30	6,11	1,51	1,77
MA-LA	-7,75	-3,17	-5,46	4,58	3,25	1,37

De plus, la valeur de l'indice d'électrophilie globale du **MA** (1,51 eV) est supérieure à celle du **MPA** (1,01 eV). Cette valeur élevée indique que cette espèce éthylénique est classée selon l'échelle absolue d'électrophilie [25] en tant que électrophile modéré.

La coordination de l'acide de Lewis AlCl_3 à l'atome d'oxygène du groupement carbonyle du **MA** provoque une augmentation considérable de l'électrophilie de cet éthylène (3,25 eV), et devient ainsi un électrophile fort, ce qui explique la diminution de l'énergie d'activation et l'augmentation du caractère polaire de ces réactions de CA quand va voir plus tard. D'autre part, les indices globaux de nucléophilie du **MPA**, **MA** et **MA-LA** confirment que le **MPA** est un bon nucléophile, alors que le **MA** et le complexe **MA-LA** sont des mauvais nucléophiles.

La différence d'électrophilie faible entre le **MPA** et le **MA** ($\Delta\omega = 0,50$ eV) explique la valeur élevée de l'énergie d'activation et le caractère peu polaire de cette réaction de CA. Cependant, la coordination de l'acide de Lewis au **MA** augmente considérablement cette différence qui devient 2,24 eV, ce qui explique à la fois l'énergie d'activation faible et le caractère hautement polaire de cette réaction de CA.

3.2.Indices locaux

Pour prédire la régiosélectivité de ces réactions de CA compétitives, des études récentes indiquent que la voie réactive la plus favorable est celle qui implique la plus grande interaction qui se produit entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile [26–32].

Récemment, Domingo et ses collaborateurs [33] ont découvert une nouvelle méthode basée sur les fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles P^+_k et P^-_k , respectivement, qui sont obtenus à partir du changement de la densité électronique de spin qui se produit *via* le processus GEDT.

Cette méthode s'est révélée être un outil très puissant pour l'étude de la réactivité locale et, par conséquent, l'explication de la régiosélectivité observée expérimentalement.

La représentation trois dimensionnelle (3D) de la densité de spin atomique (ASD) du cation radical de **MPA** et des anions radicalaires du **MA** et du complexe **MA-LA**, ainsi que les valeurs des indices de Parr nucléophile de **MPA** et des indices de Parr électrophiles de **MA** et **MA-LA** sont illustrées dans la [Figure 3.1](#).

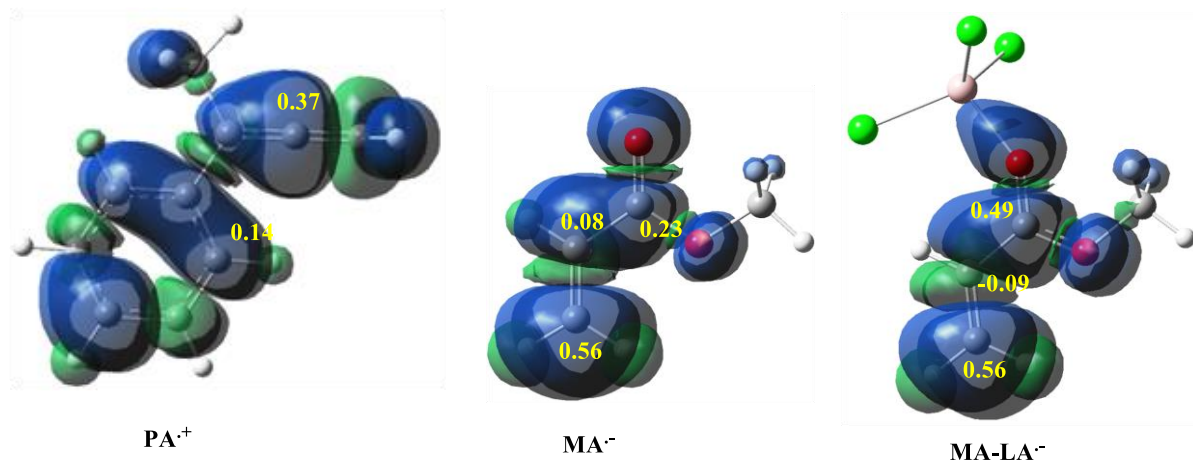


Figure 3.1. Représentation 3D du ASD du cation radical **MPA⁺** et des anions radical **MA⁻** et **MA-LA⁻** avec les indices de Parr locaux des atomes les plus réactifs pour les systèmes moléculaires **MPA**, **MA** et **MA-LA**

A partir de la [Figure 3.1](#), l'analyse des indices nucléophiles de Parr du **MPA** indique que l'atome du carbone C1 (voir [Schéma 3.1](#) pour la numérotation des atomes) est le centre le plus nucléophile du nucléophile, ($P^-_{C1} = 0,37$). D'autre part, les indices de Parr électrophiles du **MA** et du complexe **MA-LA** sont principalement concentrés sur l'atome du carbone C6 $P^-_{C6} = 0,56$ pour les deux systèmes électrophiles. La coordination de l'acide de Lewis avec le **MA** ne modifie pas l'indice de l'électrophilie de l'atome du carbone C6 mais elle diminue celui du C5 en le déplaçant dans la fonction carbonyle. Par conséquent, cette réaction de CA conduisant à la formation du cycloadduit obtenu par l'interaction entre l'atome du carbone C1 du **MPA** et du carbone C6 du **MA** ou du complexe **MA-LA**, justifiant la régiosélectivité méta totale pour les deux réactions de CA [4+2] et [2+2], qui est en accord avec les résultats observé expérimentalement [34].

4. Etude des profils énergétiques et géométrie des états de transition

4.1. Réaction de CA [4+2] non catalysée

4.1.1. profils énergétiques

En raison de l'asymétrie des deux réactifs, la réaction de CA [4+2] de **MPA** avec le **MA** pourraient se dérouler le long de quatre voies réactifs (Schéma 3.2).

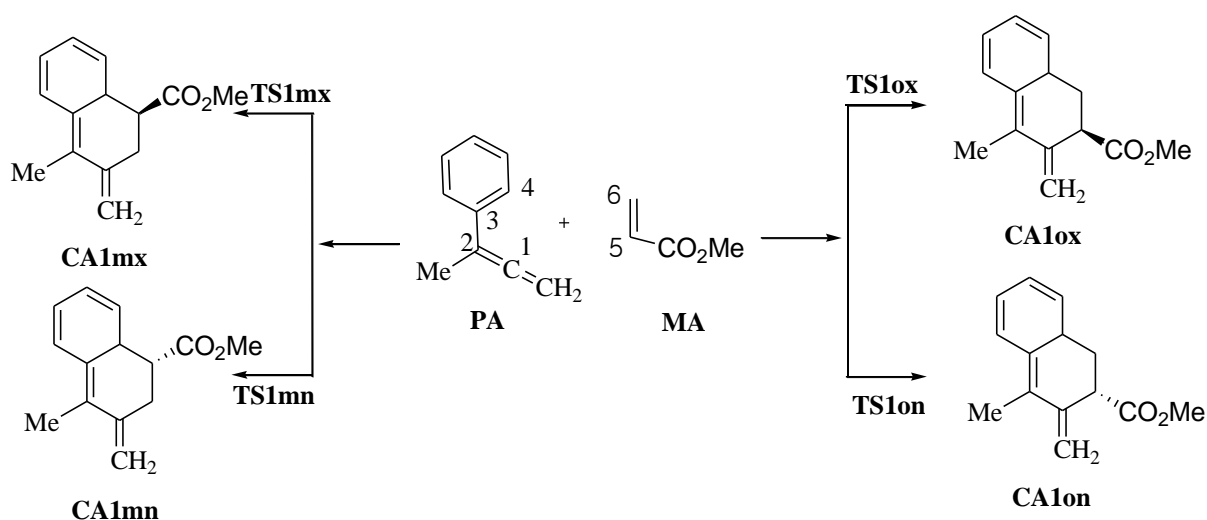


Schéma 3.2. Les voies régioisomérique et stéréoisomérique possibles pour la réaction de CA [4+2] entre le **MPA** et le **MA**

La nomenclature *endo* et *exo* est liée aux deux rapprochements stéréoisomériques du groupement méthoxycarboxyle du **MA** vers le système diène C1=C2–C3=C4 du **MPA**. Donc, le long de l'approche *endo*, le groupement méthoxycarboxyle est dirigé à l'intérieur du système diène du réactif **MPA**, et pour l'approche *exo*, c'est l'inverse.

La nomenclature *ortho* et *méta* correspond à l'interaction entre le carbone C1 du **MPA** avec les atomes du carbone C5 ou C6 du **MA**, respectivement.

Le calcul IRC indique que les voies réactives de la CA [4+2] non-catalysé entre le **MPA** et le **MA** se déroulent via un mécanisme en une seule étape.

En plus des réactifs, nous avons localisé et caractérisé quatre états de transition (TSs) et les quatre cycloadduits (CAs) correspondants pour cette réaction.

Le [Tableau 3.2](#) regroupe les valeurs des énergies relatives des TSs et des CAs correspondant à la réaction de CA [4+2] entre le **MPA** et le **MA**, en phase gazeuse et en solution de dichlorométhane.

Tableau 3.2. Energies relatives en phase gazeuse et en dichlorométhane des TSs et des cycloadduits impliqués dans la réaction de CA [4+2] non catalysé de **MPA** avec le **MA**

Système	$\Delta E_{\text{Phase Gazeuse}}$ (kcal.mol ⁻¹)	$\Delta E_{\text{Dichlorométhane}}$ (kcal.mol ⁻¹)
TS1mn	22,64	22,21
TS1mx	22,36	22,22
TS1on	29,98	30,31
TS1ox	30,51	31,33
CA1mn	-28,55	-12,90
CA1mx	-30,36	-14,62
CA1on	-13,60	-13,13
CA1ox	-13,11	-12,45

A partir du [Tableau 3.2](#), la comparaison entre les énergies d'activation de toutes les voies réactives indique que les régioisomères *mé*ta sont favorisés cinétiquement par rapport aux régioisomères de la voie *ortho* d'environ 8 kcalmol⁻¹, dans lequel l'approche *mé*ta-*exo* est légèrement plus favorisée que l'approche *mé*ta-*endo*. D'autre part, les cycloadduits *mé*ta sont plus stables que les cycloadduits *ortho*. Par conséquent, les voies réactives *ortho* sont défavorables cinétiquement et thermodynamiquement; ce qui en accord avec les résultats expérimentaux.

Afin d'approfondir notre analyse du profil énergétique de cette réaction, nous avons inclus l'effet des interactions solvant-soluté le long des quatre voies réactives. Une comparaison entre les valeurs d'énergie en phase gazeuse et celles du dichlorométhane montre que les énergies d'activation diminuent très légèrement pour les approches *mé*ta et augmentent pour les approches *ortho*, et que les régioisomères *mé*ta restent toujours les régioisomères les plus favorisés.

4.1.2. Analyse géométrique

La géométrie des TSs optimisés, les longueurs et les valeurs des indices de Wiberg des nouvelles liaisons associés à la réaction de CA [4+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** sont donnés dans la [Figure 3.2](#).

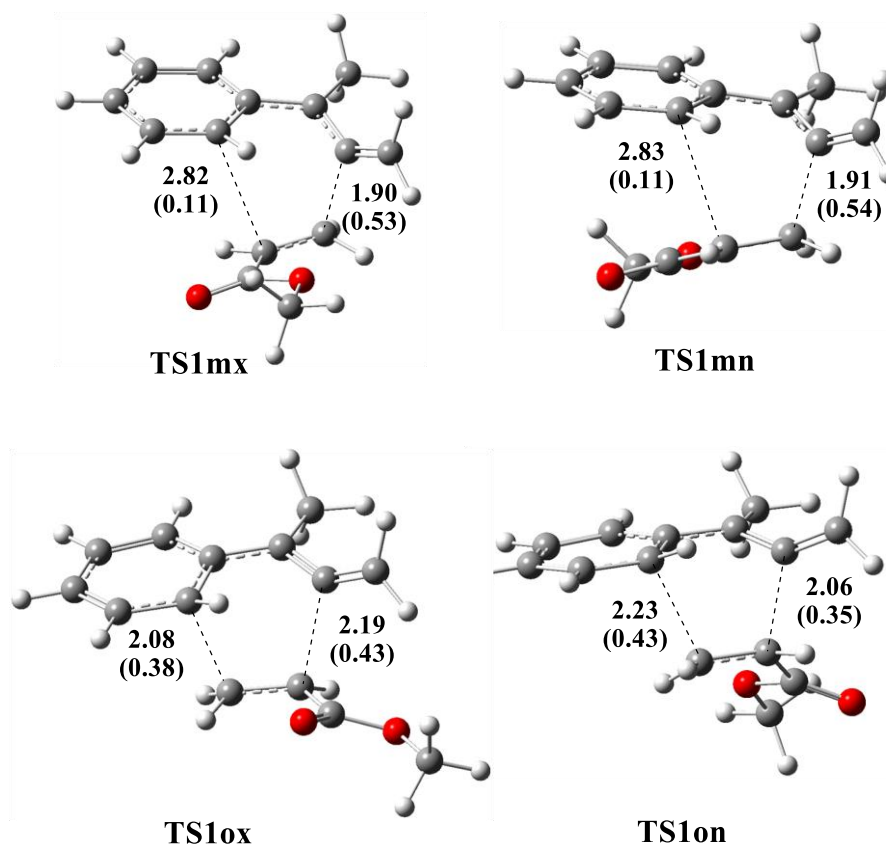


Figure 3.2. Géométries des TS associées à la réaction de CA [4+2] non catalysée entre le MPA et le MA et les longueurs des nouvelles liaisons formé en Å et les indices de Wiberg entre parenthèses.

Une analyse de la géométrie des TSs indique que dans les TSs *méta* les distance des nouvelles liaisons formées entre C1...C6 et C4...C5 sont 1,90 et 2,83 Å au **TS1mn** et 1,90 et 2,82 Å au **TS1mx**, respectivement, tandis que pour les TSs *ortho*, les distances entre C1...C5 et C4...C6 correspondante aux nouvelles liaisons formés sont 2,06 et 2,23 Å au **TS1on** et 2,19 et 2,08 Å au **TS1ox**. Par conséquent, les nouvelles liaisons simples C–C aux états de transition favorables (*méta*) ont lieu *via* un processus asynchrone, dans lequel la formation de la liaison simple C1–C6 est plus avancée que celle de C4–C5, tandis que pour les TSs *ortho*, le mécanisme est légèrement synchrone.

4.1.3. Transfert de charge (GEDT)

La littérature nous rapporte qu'il y a une relation de corrélation directe entre le caractère polaire et la faisabilité des réactions organiques [4]. Ces études théoriques montrent que les réactions polaires possèdent une énergie d'activations faibles et se procèdent rapidement.

Pour analyser du caractère polaire de cette réaction de CA entre le **MPA** et le **MA**, on a calculé les valeurs du transfert de charge [5] aux états de transition qui se déroulent à partir du fragment nucléophile (**MPA**) vers le fragment électrophile, le **MA**.

Les valeurs du GEDT calculées dans le fragment **MA** des TSs sont 0,13e au **TS1mn**, 0,12e au **TS1mx**, 0,05e au **TS1on** et 0,06e au **TS1ox**. Ces valeurs faibles indiquent que cette réaction de CA [4+2] entre le **MPA** et le **MA** a un caractère peu polaire, en accord avec l'analyse des indices de réactivité globaux et avec les valeurs élevées des énergies d'activation.

4.1.4. Analyse des ordres de liaisons « indices de Wiberg »

L'ordre de liaison appelés également indice de Wiberg [35] peut être utilisée pour obtenir une analyse plus approfondie de la formation ou de la rupture d'une liaison aux cours d'une réaction chimique. Pour les états de transition associés à la cycloaddition entre le **MA** et le **MPA**, les valeurs des ordres de liaison (Bond Order) des deux liaisons formées sont mentionnées entre parenthèses dans la [Figure 3.2](#).

D'après ces résultats on remarque que la formation de la liaison C6–C1 est la plus avancée pour le chemin réactionnel *méta* pour les deux stéréoisomère *exo* et *endo*. Par contre, pour le chemin *ortho*, on remarque que la formation de la liaison C6–C4 est la plus avancée dans l'approche stéréoisomérique *endo* et la formation de la liaison C5–C1 est la plus avancée pour l'approche stéréoisomérique *exo*. Ces valeurs révèlent un processus de formation asynchrone des liaisons simples pour les deux voies réactives *méta* et *ortho*.

4.1.5. Thermochimie

Comme la majorité des réactions organiques se déroulent en solution et généralement demandent un rehaussement énergétique tel que le chauffage ou le rayonnement. Ces facteurs peuvent influencés sur les valeurs énergétiques, par conséquent, une analyse thermodynamique de l'enthalpie, de l'entropie et de l'énergie libre est devenue nécessaire.

Les valeurs des enthalpies relatives, des entropies, et des énergies libres de Gibbs des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA [4+2] du **MPA** avec le **MA** sont rassemblés dans le [Tableau 3.3](#).

On remarque à partir du [Tableau 3.3](#) que l'inclusion des corrections thermiques aux énergies électroniques augmente légèrement les enthalpies relatives d'environ 0,1 kcalmol⁻¹, dans lequel les voies *méta* restent toujours plus favorables que les voies *ortho* d'environ 8 kcal mol⁻¹.

¹. De plus, les valeurs négatives des enthalpies relatives des cycloadduits indiquent que ces voies réactives sont caractérisées par un caractère exothermique.

Tableau 3.3. Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG , en kcal.mol^{-1}), des TSs et des CAs impliqués dans la réaction de CA [4+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA**.

Système	ΔH (kcal.mol^{-1})	ΔS ($\text{Cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)	ΔG (kcal.mol^{-1})
TS1ox	31,81	-48,949	46,25
TS1on	30,76	-49,146	45,27
TS1mx	22,69	-46,421	36,39
TS1mn	22,70	-45,026	35,99
CA1ox	-9,45	-51,311	5,70
CA1on	-10,16	-51,802	5,12
CA1mx	-11,59	-48,774	2,80
CA1mn	-9,85	-50,291	4,99

L'addition de la contribution entropique à l'enthalpie augmente les énergies libres de Gibbs par 13,29, 13,70, 14,51 et 14,44 kcal.mol^{-1} pour **TS1on**, **TS1ox**, **TS1mn** et **TS1mx**, respectivement. Cette augmentation est due aux entropies défavorables associées à ce processus bi-moléculaire. Ainsi, les valeurs positives des énergies libres de Gibbs des cycloadduits indiquent que cette réaction est endergonique entre 2,80 à 5,70 kcal.mol^{-1} .

L'analyse des énergies libres de Gibbs indique que la réaction de CA [4+2] entre le **MPA** et le **MA** est défavorable, ayant une énergie libre d'activation pour la voie la plus favorable **TS1mn** de 35,99 kcal.mol^{-1} et devient légèrement endergonique, ce qui explique la réversibilité de cette réaction de CA [4+2].

4.2. Réaction de CA [2+2] non catalysée

4.2.1. Profils énergétiques

Nous avons étudié la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** ([Schéma 3.3](#)).

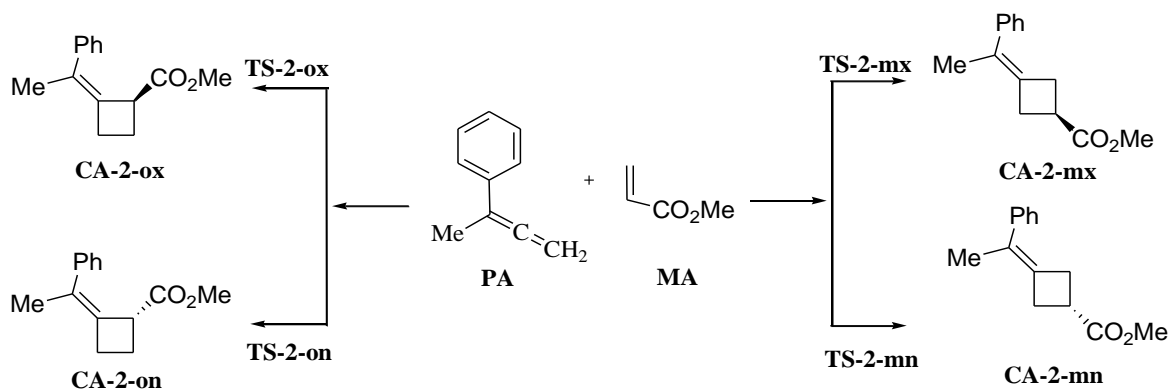


Schéma 3.3. Les voies régioisomérique et stéréoisomérique possibles pour la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA**.

Les énergies relatives des états de transitions et des CAs impliqués dans cette réaction de CA [2+2], en phase gazeuse et dans le dichlorométhane sont regroupées dans le [Tableau 3.4](#).

Tableau 3.4. Energies relatives en phase gazeuse et en solution du dichlorométhane pour les TSs et les CA impliqués dans la CA [2+2] non catalysé entre le **MPA** et le **MA**

Système	$\Delta E_{\text{phase gazeuse}} \text{ (kcal.mol}^{-1}\text{)}$	$\Delta E_{\text{Dichlorométhane}} \text{ (kcal.mol}^{-1}\text{)}$
TS2mn	24,69	23,65
TS2mx	23,46	22,75
TS2on	40,10	40,42
TS2ox	36,33	37,46
CA2mn	-26,33	-26,71
CA2mx	-28,56	-27,79
CA2on	-26,33	-25,77
CA2ox	-26,36	-25,60

Les énergies d'activation en phase gazeuse associées aux quatre voies réactifs de cette réaction de CA sont 24,69 (**TS2mn**), 23,46 (**TS2mx**), 40,10 (**TS2on**) et 36,33 kcal.mol⁻¹ (**TS2ox**). D'autre part, la réaction est exothermique par 26,33 (**CA2mn**), 28,56 (**CA2mx**), 26,33 (**CA2on**) et 26,36 kcal.mol⁻¹ (**CA2mx**). Le caractère exothermique élevé de cette réaction de CA [2+2] rend cette réaction irréversible. L'énergie d'activation du stéréoisomère issu de l'approche la plus favorable *méta/exo* (23,46 kcal.mol⁻¹) est inférieure par

12,87 kcal.mol⁻¹ à celui associé au stéréoisomère préféré dans la voie *ortho* (**TS2ox**). Cette différence élevée d'énergie indique que la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** est complètement *mé*ta-régiospécifique, donnant seulement les régioisomères *mé*ta, en bon accord avec l'analyse des indices locaux et les résultats expérimentaux.

Tenant compte du fait que cette réaction de CA a été effectuée en solution de dichlorométhane, qui peut avoir une certaine influence sur les valeurs des énergies et des géométries des points stationnaires, ainsi, les effets du solvant ont été également étudiés. Inclusion de l'effet du dichlorométhane diminue légèrement les énergies activation en phase gazeuse de 1,04 pour le **TS2mn** et de 0,71 kcal.mol⁻¹ pour le **TS2mx**, et augmente les énergies activation de 0,32 pour le **TS2on** et de 1,13 kcal/mol pour le **TS2ox**. De plus, ce solvant diminue légèrement le caractère exothermique de cette réaction pour toutes les voies réactives. Bien que ces changements d'énergies, due à l'effet du solvant ne produisent aucun changement dans la régiosélectivité *mé*ta.

4.2.2. Géométries des états de transitions :

La géométrie des TSs associées à la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** sont représentés dans la [Figure 3.3](#).

Dans les états de transition *mé*ta, les distances entre les atomes latéraux C1 et C6, et les atomes C2 et C5 de l'autre côté, impliqués dans la formation des liaisons simples C1–C6 et C2–C5 sont de 1,78 et 2,92 Å pour le **TS2mn** et 1,84 et 2,94 Å pour le **TS2mx**, tandis que, dans les TSs *ortho*, les distances entre les atomes correspondantes impliqués dans la formation des liaisons simples C1–C5 et C2–C6 sont de 1,64 et 2,65 Å pour le **TS2on** et de 1,74 et 2,85 pour le **TS2ox**. Par conséquent, la formation des nouvelles liaisons simples C–C dans les TSs *mé*ta et *ortho* passe par un processus hautement asynchrone, dans lequel la formation de la liaison simple impliquant l'atome C1 est plus avancé que le second.

4.2.3. Analyse des ordres de liaisons

Pour les TS associées à la cycloaddition [2+2] entre les deux réactifs mis en jeu dans cette réaction les valeurs des indices de Wiberg pour les deux liaisons C1–C6 et C2–C5 sont : 0,66 et 0,03 pour le **TS2mn** et 0,60 et 0,06 pour **TS2mx**, respectivement. Pour les liaisons C1–C5 et C2–C6 sont 0,70 et 0,22 pour **TS2ox** et 0,83 et 0,26 pour **TS2on**, respectivement. D'après ces résultats, on remarque pour les deux voies que la formation d'une liaison est plus avancée par rapport à l'autre pour les deux approches stériques *exo* et *endo*. Ces valeurs montrent que

le processus de la formation des deux nouvelles liaisons est un processus asynchrone pour les deux voies réactives *mé*ta et *ortho*.

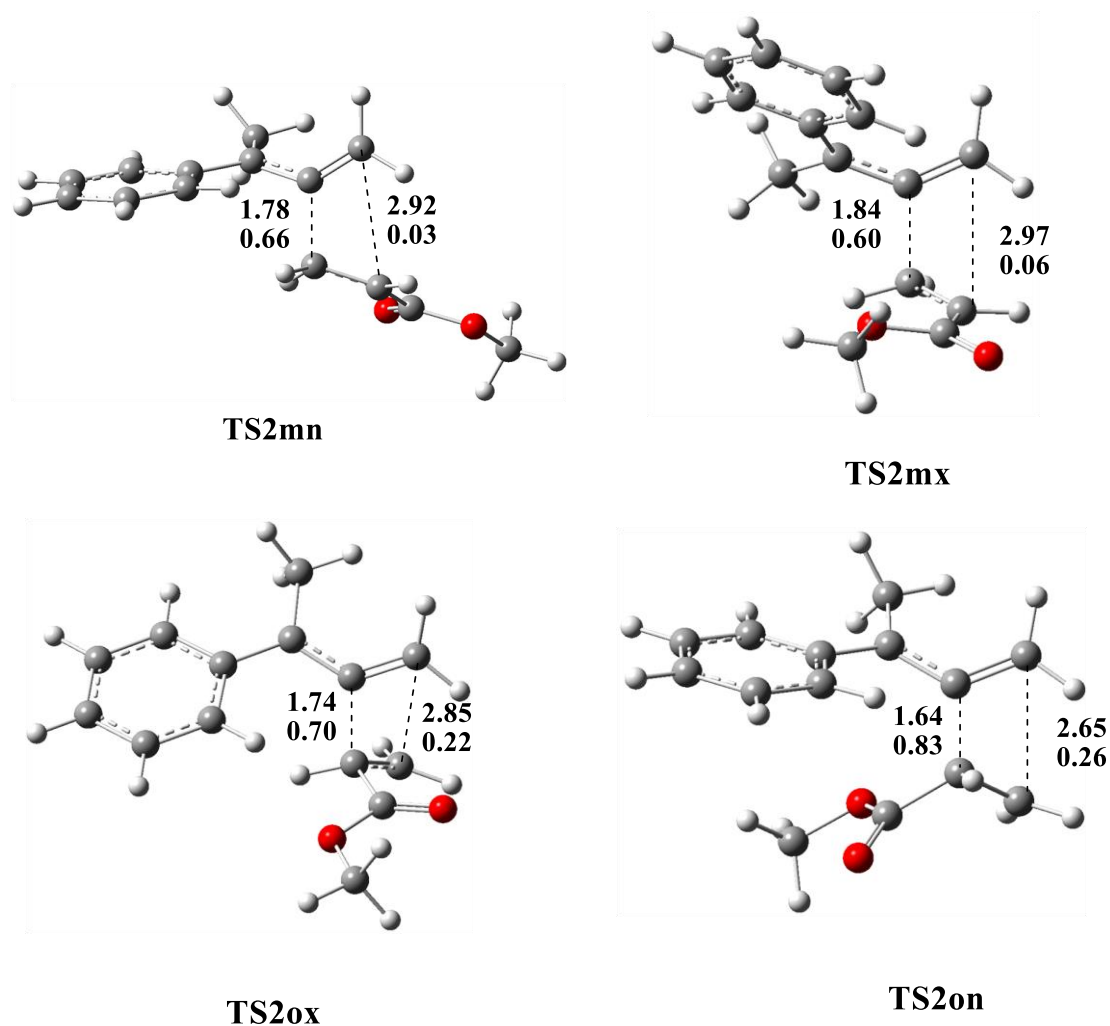


Figure 3.3. Géométries des TS associées à la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le MPA et le MA avec les longueurs des nouvelles liaisons formées (en Å) et les indices de Wiberg entre parenthèses

4.2.4. Transfert de charge

La nature électronique de la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le MPA avec le MA a été également évalué par le calcul du GEDT [36] aux TSs associés aux quatre voies réactifs. Les valeurs du GEDT calculées au niveau du fragment MA des TSs sont de 0,16e pour le TS2mn, 0,14e pour le TS2mx, 0,06e pour le TS2on et 0,02e pour le TS2ox. Ces valeurs faibles indiquent que la réaction de CA [2+2] non catalysée du MPA avec le MA a un

caractère polaire faible, en accord avec l'analyse des indices de réactivité globaux et avec l'énergie d'activation élevée calculée pour cette réaction de CA.

4.2.5. Thermochimie

Les valeurs des propriétés thermodynamiques, à savoir, les enthalpies relatives, les entropies relatives et les énergies libres de Gibbs relatives, associées aux quatre voies réactives de la réaction CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** sont rassemblées dans le [Tableau 3.5](#).

Pour les enthalpies, l'ajout des corrections thermiques aux énergies électroniques n'a pas modifié significativement la régiosélectivité, tandis que les enthalpies relatives de cette réaction ont légèrement diminué.

Pour les énergies libres, l'addition de la contribution entropique aux enthalpies augmente fortement les énergies libres de Gibbs relatives d'environ 14 kcal/mol en raison des entropies défavorables associées à ce processus bi-moléculaire.

Tableau 3.5. Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres de Gibbs (ΔG), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA**.

Système	ΔH (kcalmol ⁻¹)	ΔS (Cal.mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG en (kcalmol ⁻¹)
TS2mn	22,49	-49,743	37,17
TS2mx	23,45	-49,157	37,95
TS2on	40,28	-50,007	55,04
TS2ox	37,38	-48,433	51,68
CA2mn	-24,34	-48,059	-10,15
CA2mx	-24,80	-45,612	-11,34
CA2on	-22,70	-47,345	-8,73
CA2ox	-22,61	-44,872	-9,37

Ainsi, les énergies libres d'activation de Gibbs associées aux approches régioisomériques favorables, **TS2mn** et **TS2mx**, sont respectivement 37,17 et 37,95 kcal.mol⁻¹. De plus, la réaction devient légèrement exergonique par 10,15 (**CA2mn**) et 11,34 kcal.mol⁻¹ (**CA2mx**).

Ces résultats indiquent que les régioisomères *mé*ta seront obtenus sous la forme de régioisomères uniques sous contrôle cinétique et thermodynamique.

Bien que l'analyse des énergies libres de Gibbs révèle que la réaction de CA [2+2] non catalysée entre le **MPA** et le **MA** est également très défavorable, conduisant à la formation des régioisomères *mé*ta, en accord avec les résultats expérimentaux.

4.3. Réactions de CA [4+2] et [2+2] catalysées par AlCl_3

4.3.1. Profils énergétiques

La coordination de l'atome d'oxygène ($\text{C}=\text{O}$) du **MA** avec le catalyseur AlCl_3 augmente considérablement son électrophilicité et améliore sa réactivité vis-à-vis d'un diène riche en électrons tel que le **MPA**. Par conséquent, les réactions de CA [4+2] et [2+2] catalysées par l'acide de Lewis entre le complexe **MA-LA** et le **MPA** des voies régioisomériques les plus favorables (*mé*ta) ont été étudiées (Schéma 3.4).

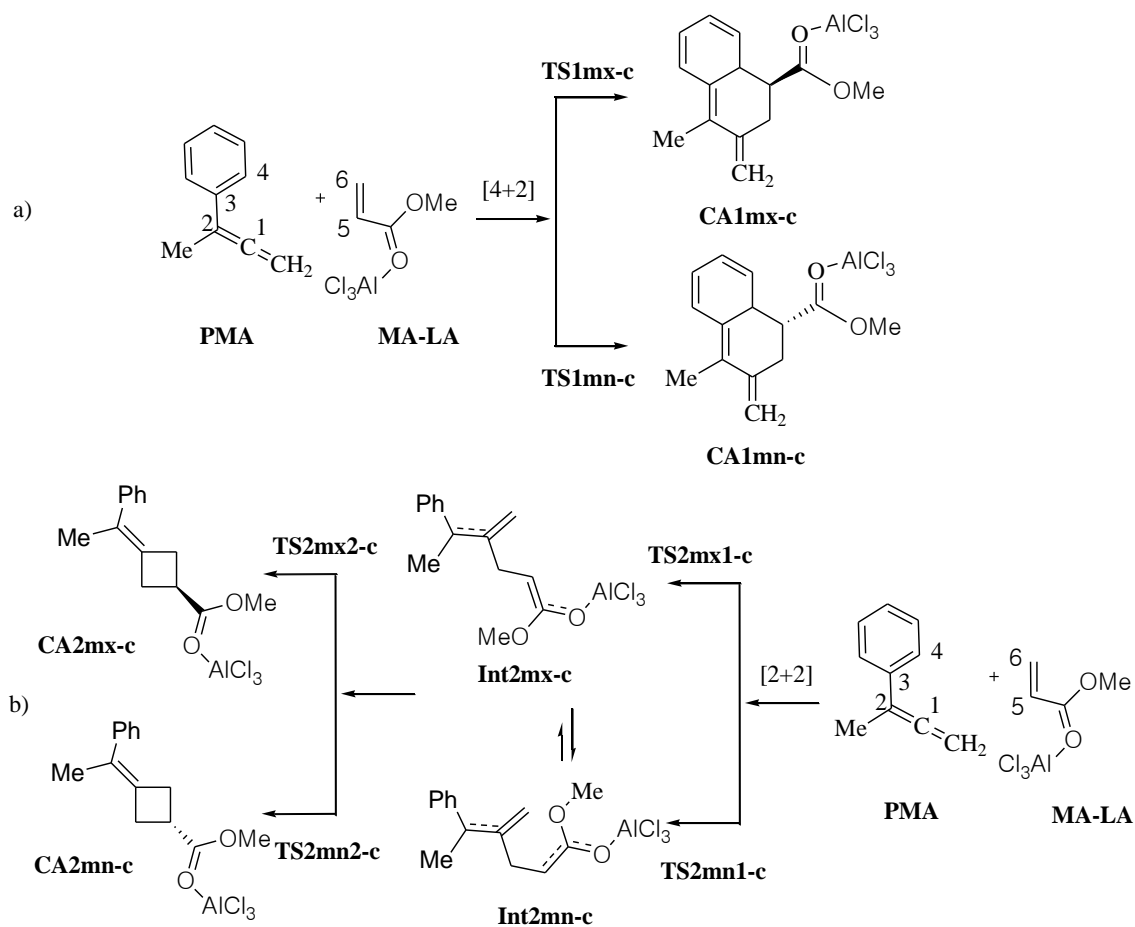


Schéma 3.4. Approches stéréosélectives pour les réactions de CA [4+2] et [2+2] catalysées par AlCl_3 pour la voie régioisomérique *mé*ta entre le **MPA** et le **MA**

Les énergies relatives pour les TSs et les cycloadduits impliqués dans la voie régioisomérique *méta* des réactions de CA [4+2] et [2+2] entre le complexe **MA-LA** avec le **MPA**, en phase gazeuse et dans le dichlorométhane sont regroupées dans les [Tableau 3.6](#) et [Tableau 3.7](#), respectivement.

Tableau 3.6. Energies relatives, en phase gazeuse et en dichlorométhane des TSs impliqués dans la voie régioisomérique *méta* de la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl₃ entre le **MPA** avec le **MA**

Système	$\Delta E_{\text{Phase Gazeuse}} (\text{kcalmol}^{-1})$	$\Delta E_{\text{Dichlorométhane}} (\text{kcalmol}^{-1})$
TS1mn-c	10,49	10,66
TS1mx-c	11,50	11,63
CA1mn-c	-17,11	-14,22
CA1mx-c	-15,77	-9,93

Tableau 3.7. Energies relatives, en phase gazeuse et en solvant des TSs et des CAs impliqués dans la voie régioisomérique *méta* de la réaction de CA [2+2] catalysée par AlCl₃ du **MPA** avec le **MA**.

Système	$\Delta E_{\text{Phase Gazeuse}} (\text{kcalmol}^{-1})$	$\Delta E_{\text{Dichlorométhane}} (\text{kcalmol}^{-1})$
TS2mn-c1	13,17	13,18
TS2mx-c1	12,93	11,45
Int2mn-c	6,62	3,26
Int2mx-c	6,08	3,89
TS2mn-c2	8,17	7,36
TS2mx-c2	7,77	7,30
CA2mn-c	-26,30	-24,77
CA2mx-c	-28,58	-26,28

L'analyse des chemins IRC des réactions de CA [4+2] catalysées par AlCl₃ entre le **MPA** et le **MA** indique que cette réaction de CA a lieu selon un mécanisme en une seule étape, tandis que la réaction de CA [2+2] se procède *via* un mécanisme en deux étapes ([Figure 3.4](#)). Ainsi,

on a localisé et caractérisé six TSs et quatre cycloadduits correspondants et deux intermédiaires pour ces réactions de CA compétitives (Schéma 3.4).

En phase gazeuse, les énergies d'activation associées à la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl_3 pour les régioisomères *mé*ta sont 10,49 (TS1mn-c) et 11,50 (TS1mx-c). Pour la comparaison des énergies de la réaction de CA [2+2] avec celles de la réaction de CA [4+2], on prend en considération uniquement la première étape de ce mécanisme en deux étapes car c'est l'étape déterminante de la vitesse de la réaction. Les énergies d'activation en phase gazeuse de cette réaction de CA sont 13,17 (TS2mn-c1) et 12,93 kcalmol⁻¹ pour TS2mx-c1. Ainsi, une comparaison entre les énergies d'activation [4+2] et [2+2] révèle que cette réaction de CA favorise cinétiquement la formation des cycloadduits correspondant à la réaction de CA [4+2]. De plus, ces résultats énergétiques indiquent clairement qu'avec l'utilisation du catalyseur AlCl_3 , l'énergie d'activation diminue d'environ 12 kcalmol⁻¹.

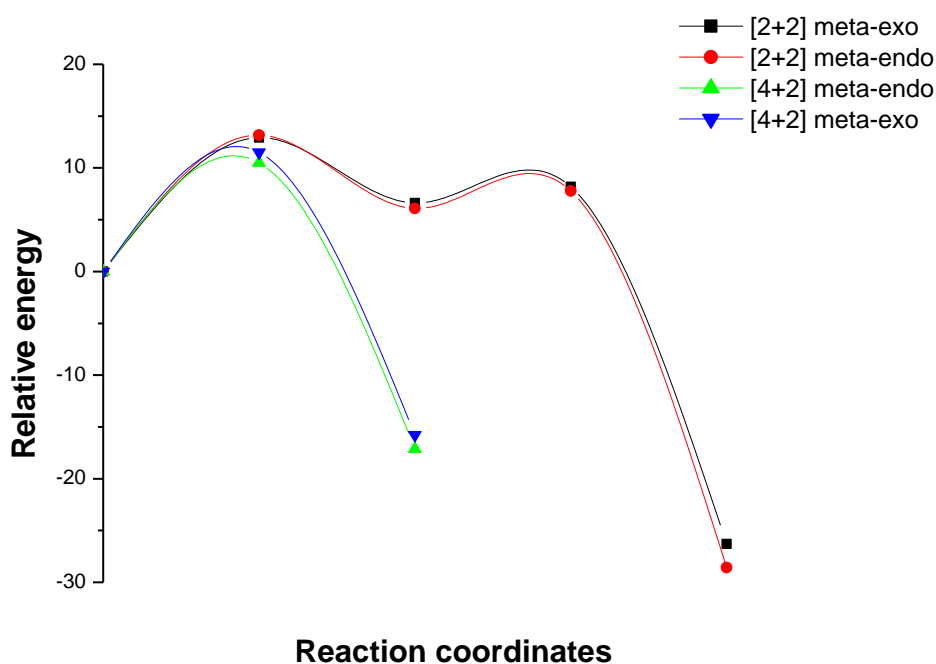


Figure 3.4. Profils d'énergétiques en phase gazeuse de la voie régioisomérique *mé*ta pour la réaction de CA [4+2] et [2+2] entre le MPA et le complexe MA-LA

Ce changement rend la réaction de CA [4+2] catalysées par AlCl_3 la plus favorisée, car il augmente la différence d'énergie à 2,44 kcalmol⁻¹ entre les approches les plus favorisées de cette réaction de CA, TS1mn-c1 et TS2mn-c1, qui était de 1,10 kcalmol⁻¹ dans la réaction non catalysés. De plus, cette différence d'énergie suggère la formation d'un mélange constitué

de **CA1mn-c1** et de **TS2mn-c1**, dans lequel **CA1mn-c1** est le produit majoritaire, en accord total avec les données expérimentales [34].

L'inclusion de l'effet du dichlorométhane stabilise légèrement les réactifs, les TSs et les cycloadduits par rapport aux géométries en phase gazeuse. Le changement le plus remarquable avec l'inclusion de l'effet de solvant est l'augmentation des énergies d'activation et la diminution du caractère exothermique de la réaction. Ce faible effet du dichlorométhane peut être attribué à son caractère polaire faible ($\mu = 1.14D$).

4.3.2. Analyse géométrique

La géométrie optimisée des TSs impliqués dans la voie régioisomérique favorables *méta* des réactions de CA compétitives [4+2] et [2+2] catalysées par $AlCl_3$ entre le **MPA** et le **MA** sont illustrées dans la Figure 3.5, avec les longueurs des nouvelles liaisons aux cours de formation.

Les longueurs des nouvelles liaisons formées correspondant aux réactions de CA [4+2] indiquent que l'utilisation d'un acide de Lewis comme catalyseur change complètement le mécanisme de ces processus. En effet, pour la réaction de CA [2+2], le processus passe d'un mécanisme à une seule étape à un mécanisme en deux étapes.. Étant donné que la différence entre les longueurs des nouvelles liaisons formées pour la réaction de CA [4+2] est de 1,07 et 1,19 Å pour le **TS1mn-c** et le **TS1mx-c**, respectivement, ce mécanisme devient hautement asynchrone.

Pour la réaction de CA [4+2] catalysée par l'acide de Lewis $AlCl_3$, les valeurs de l'ordre de liaison des nouvelles liaisons aux cours de formation C1–C5 et C4–C6 confirment le processus asynchrones trouvé précédemment par l'analyse de la géométrie des états de transition, dans lesquelles la formation de la liaison C1–C5 est plus avancée que celle de C4–C6.

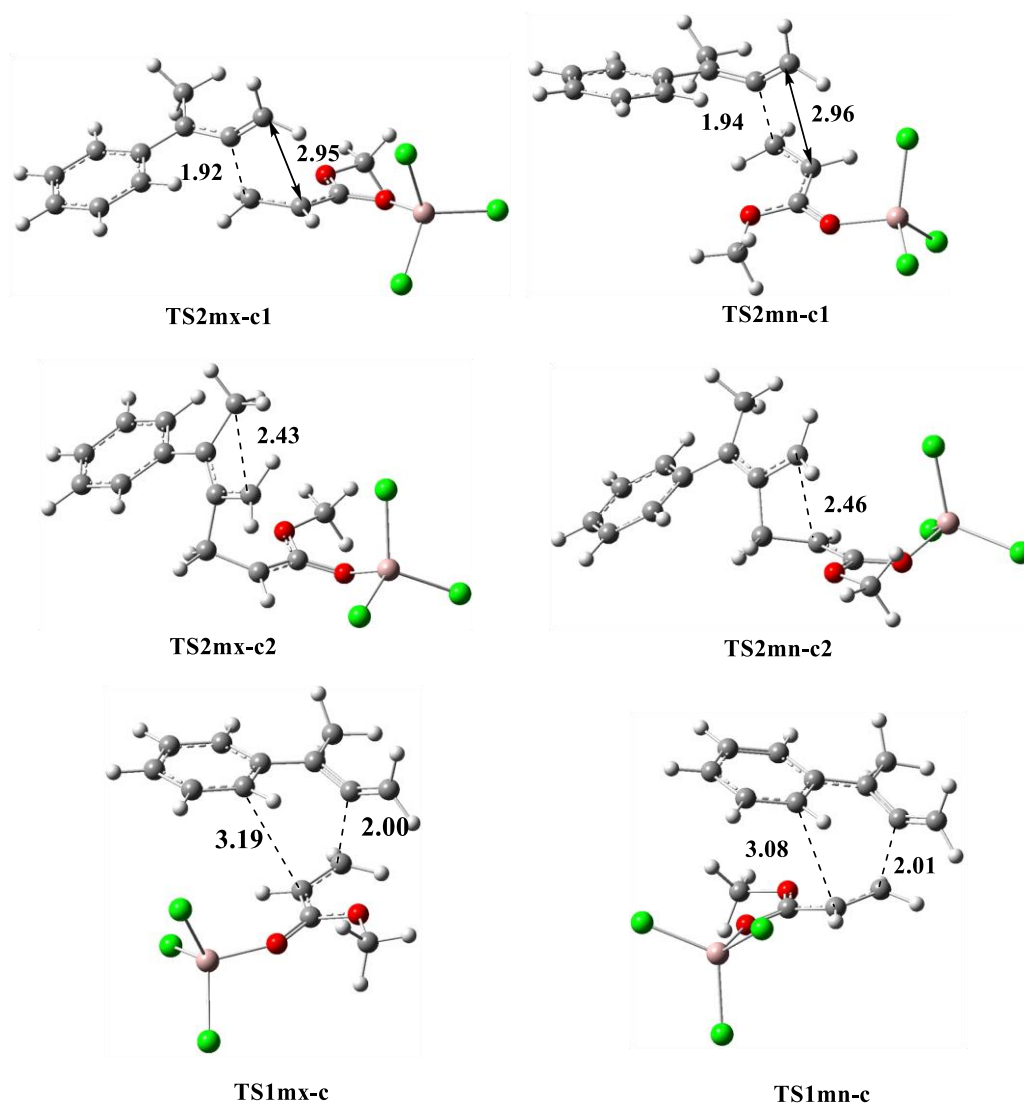


Figure 3.5. Géométries des TSs des réactions de CA [2+2] et [4+2] de la voie régioisomérique favorables *méta* entre le **MPA** et le complexe **MA-LA** avec les longueurs des nouvelles liaisons aux cours de formation en Å.

4.3.3. Transfert de charge

La nature électronique de la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl_3 du **MPA** avec le **MA** a été évaluée en calculant la valeur du GEDT [36] dans tous les états de transition. Les valeurs de GEDT, dont le flux a lieu à partir du **MPA** vers le complexe **LA-MA**, sont $0,29e$ dans le **TS1mn-c** et $0,33e$ dans le **TS1mx-c**. Ces valeurs élevées expliquent le caractère polaire de cette réaction de CA catalysée par AlCl_3 . Par conséquent, le catalyseur AlCl_3 augmente le caractère polaire de ces réactions de CA, expliquant la diminution de l'énergie d'activation de ces processus.

4.3.4. Thermochimie

Les données thermodynamiques des points stationnaires impliquées dans les réactions de CA compétitives [4+2] et [2+2] pour les voies régioisomérique *méto*-sont rassemblées dans le [Tableau 3.8](#) et [Tableau 3.9](#), respectivement.

Les valeurs de l'enthalpie d'activation montrent une préférence remarquable pour l'approche stéréoisomérique *méto/endo* [4+2], en accord total avec les valeurs de l'énergie d'activation trouvées précédemment.

Tableau 3.8. Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG en kcal/mol), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl_3 entre le **MPA** et le **MA** pour la voie régioisomérique *méto*

Système	ΔH (kcal/mol)	ΔS (Cal/mol.K ⁻¹)	ΔG (Kcal/mol)
TS1mn	11,91	-39,756	23,65
TS1mx	12,91	-39,048	24,43
CA1mn	-6,32	-44,457	6,80
CA1mx	-11,01	-50,153	3,79

Tableau 3.9. Enthalpies relatives (ΔH), entropies relatives (ΔS) et énergies libres relatives (ΔG), à 298,15 K et 1 atm, pour les TSs et les CAs impliquées dans la réaction de CA [2+2] catalysée par AlCl_3 entre le **MPA** et le **MA** pour la voie régioisomérique *méto*.

Système	ΔH (kcal/mol)	ΔS (Cal/mol.K ⁻¹)	ΔG (kcal/mol)
TS2mn-c1	13,75	-42,681	26,35
TS2mx-c1	13,07	-48,265	27,32
Int2mn-c	5,27	-47,410	19,26
Int2mx-c	6,51	-42,653	19,10
TS2mn-c2	8,87	-50,770	23,85
TS2mx-c2	8,72	-50,289	23,56
CA1mn-c	-23,30	-40,240	-11,43
CA1mx-c	-22,97	-53,614	-7,14

Les valeurs négatives élevées de l'entropie relative indiquent que ces réactions de CA sont entropiquement défavorables en raison de la géométrie volumineuse des TSs et des cycloadduits et du processus intermoléculaire de ces réactions de CA. Ainsi, l'addition de la

contribution entropique à l'enthalpie augmente l'énergie d'activation libre d'environ 11 kcalmol⁻¹. De plus, toutes ces voies réactives sont caractérisées par un caractère exothermique. D'autre part, les valeurs de l'énergie libre de Gibbs des CAs tiens compte du caractère endergonique du processus [4+2] et du caractère exergonique pour le processus [2+2]. Par conséquent, la formation des CAs pour la réaction [4+2] se dérouler sous contrôle thermodynamique, alors que celle de la CA [2+2] est sous contrôle cinétique.

5. Analyse topologique ELF

5.1. Caractérisation ELF de la structure électronique des réactifs

Une procédure intéressante qui nous a permis d'établir un lien direct entre la distribution de la densité électronique et la structure chimique est l'analyse topologique de l'ELF établie par Becke et Edgecombe [18]. Plusieurs études trouvées dans la littérature appliquent l'analyse topologique ELF pour différents systèmes chimiques [37-39].

Les domaines de localisation ELF et les positions de leurs d'attracteurs, ainsi que les populations de bassins de valence sont illustrés dans la Figure 3.6.

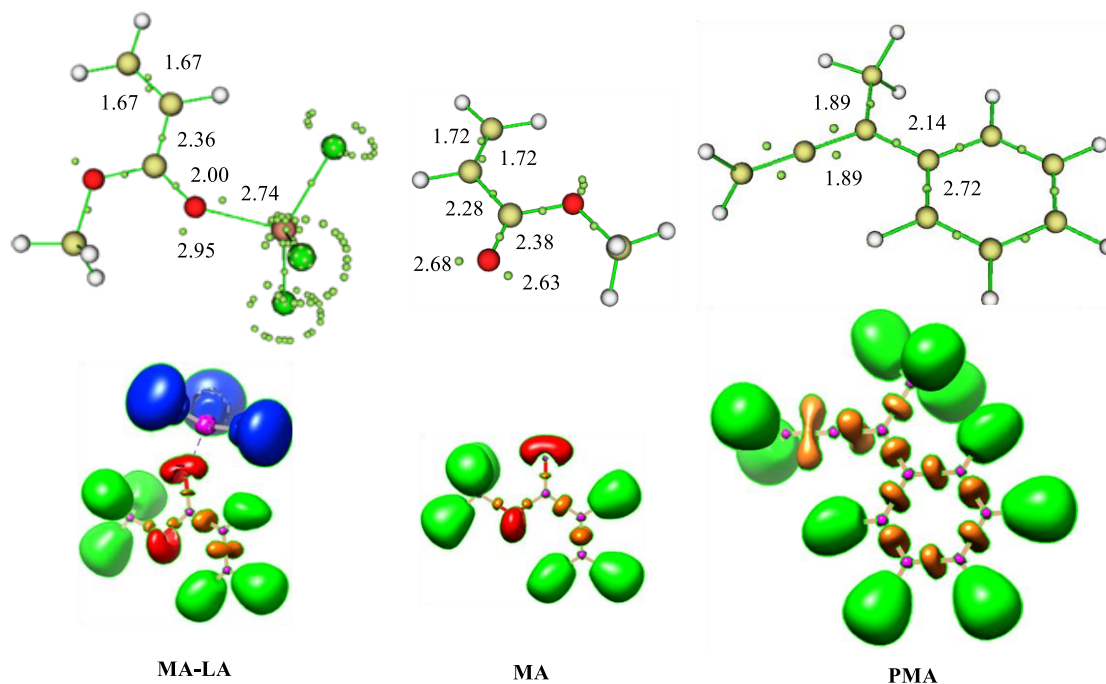


Figure 3.6. Domaines de localisation ELF, représentés par une valeur d'isosurface: ELF = 0,83 et les positions des attracteurs de bassins ELF, ainsi que les populations des bassins de valence les plus représentatives du MPA, MA et MA-LA

Des études récentes basées sur la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) [40] indiquent que la structure électronique d'une molécule est en bonne **une bonne** corrélation avec sa réactivité [41-43].

L'analyse ELF de la structure du **MA** montre la présence des bassins suivants: deux bassins disynaptiques $V(C5, C6)$ et $V'(C5, C6)$ avec une population de 1,72e pour chacun, et un autre bassin disynaptique $V(C, O)$ intégrant une population électronique de 2,38e. En outre, deux bassins monosynaptiques $V(O)$ et $V'(O)$ intégrant 2.68 et 2.63e, respectivement, correspondant aux doublets électroniques non-liantes dans le contexte de l'ELF.

L'analyse topologique ELF du complexe **MA-LA** indique la présence des mêmes bassins avec un changement remarquable de la population électronique. En effet, la population des deux bassins disynaptiques $V(C5, C6)$ et $V'(C5, C6)$ diminue pour devenir intégrant 1,67e pour chacun.

La population du bassin disynaptique $V(C, O)$ diminue également à 2,00 e et inversement la population des régions non-liantes $V(O)$ et $V'(O)$ augmentent et devient intégrant 2,95 et 2,74e, respectivement.

Ces changements topologiques pertinents indiquent que l'ajout de l'acide de Lewis au **MA** attire la densité électronique vers l'acide, ce qui provoque une dépopulation électronique de la région réactive du **MA** et par conséquent améliorer sa réactivité vis-à-vis d'une attaque nucléophile, expliquant clairement l'électrophilie élevée du complexe **MA-LA** et les énergies d'activation faibles des réactions de CA correspondantes.

Pour la structure du **MPA**, l'analyse topologique ELF des bassins les plus pertinents, correspondant à la région réactive de cette molécule indique la présence de deux bassins disynaptiques $V(C1, C2)$ et $V'(C1, C2)$ intégrant une population totale de 3,78e, alors que, la région de la liaison C3–C4 ne montre qu'un seul bassin disynaptique $V(C3, C4)$ intégrant 2,72e. Par conséquent, l'analyse topologique ELF de la structure du **MPA** révèle que la région de liaison C1–C2 est plus réactive que celle de C3–C4, en accord avec l'analyse précédente des indices d'électrophilie locale.

5.2. Analyse topologique ELF des processus de formation des nouvelles liaisons C–C

Afin de mener une étude approfondie du mécanisme de ces réactions de CA catalysées par $AlCl_3$ et de caractériser la nature de la formation des nouvelles liaisons simples, nous avons réalisé une analyse topologique ELF de certains points sélectionnés sur la courbe de l'IRC de la voie réactive la plus favorable *méta-endo* pour la réaction de CA [4+2].

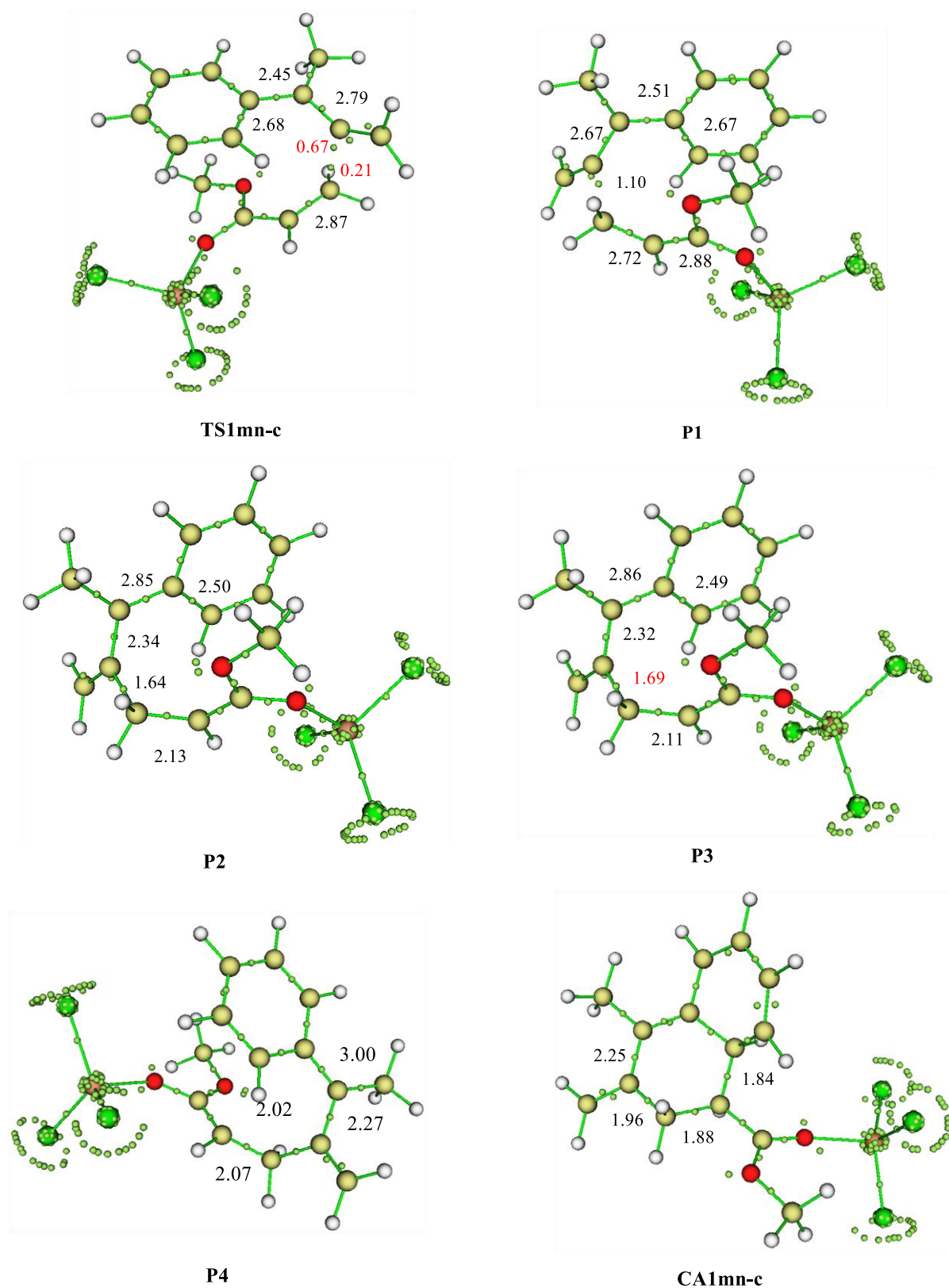


Figure 3.7. Positions des attracteurs de bassin ELF des points pertinents de la courbe d'IRC ainsi que les populations des bassins pertinents le long de la voie réactive *méta-endo* de la réaction de CA [4+2] entre le MPA et le MA-LA

Les populations électroniques des bassins de valence les plus significatifs avec les positions correspondantes des bassins des attracteurs ELF des structures sélectionnées de l'IRC sont illustrés dans la [Figure 3.7](#).

Les populations des bassins de valence ELF des points sélectionnés avec les distances correspondant à la formation des liaisons simples C1–C5 et C4–C6 le long de la voie réactive *méta-endo* de la réaction de CA [4+2] entre le **MPA** et le complexe **MA-LA**, et les valeurs du GEDT, sont rassemblées dans [Tableau 3.10](#).

Tableau 3.10. Populations des bassins de valence ELF des points sélectionnés de la courbe IRC impliqués dans la formation des liaisons simples C1–C6 et C4–C5 le long de la réaction de CA [4+2] *méta-endo* du **MPA** avec **MA-LA**. Les distances sont données en angströms, Å, et les valeurs GEDT et les populations d'électrons en nombre d'électrons, e.

Points	TS1mn-c	P1	P2	P3	P4	CA1mn-c
d(C1–C5)	2,01	1,92	1,64	1,61	1,57	1,52
d(C4–C6)	3,08	3,07	3,01	2,97	2,60	1,56
GEDT	0,288	0,333	0,451	0,46	0,43	0,05
V(C3,C4)	2,68	2,67	2,51	2,49	2,44	1,98
V(C1,C2)	2,79	2,67	2,35	2,32	2,27	2,25
V(C5,C6)	2,87	2,72	2,13	2,11	2,07	1,88
V(C1)	0,67	-	-	-	-	-
V(C5)	0,21	-	-	-	-	-
V(C1,C5)	-	1,10	1,64	1,69	1,80	1,96
V(C4)	-	-	-	-	-	-
V(C6)	-	-	-	-	2,02	-
V(C4,C6)	-	-	-	-	-	1,84

Dans le **TS1mn-c**, des modifications topologiques sont observées sur les régions réactives en par rapport à la structure de l'état fondamental des deux réactifs, qui sont l'apparition de deux nouveaux bassins monosynaptiques V(C1) et V(C5), intégrant 0,61 et 0,21e, respectivement. Ces modifications topologiques permettent de conclure que les doubles liaisons C1–C2 et C5–C6 sont déjà rompues avant le point TS, ce qui conduit à la formation des centres pseudo-radicaux dans C1 et C5. Ces deux pseudo-radicaux sont nécessaires pour la formation de la nouvelle liaison simple C1–C5.

Au point **P1**, le deuxième changement remarquable dans la région réactive est la cohésion des centres pseudo-radicaux C1 et C5 dans un nouveau bassin disynaptique en V (C1, C5) avec une population de 1.10e, indiquant le début de la formation de la première simple liaison C1–C5. En parallèle, la population des deux bassins disynaptiques V(C1, C2) et V(C5, C6) continue de se diminuer pour atteindre les valeurs 2,67 et 2,72, respectivement.

Au point **P2**, le changement le plus remarquable est celui lié à la légère augmentation de la population du nouveau bassin disynaptique V(C1, C5) par 0,54e pour devenir 1,64 e.

La diminution de la population des bassins disynaptiques V(C1, C2) et V (C4, C5) se poursuivent à ce stade et contribuent à l'augmentation de la population de la nouvelle liaison formé, C1–C5. La diminution de la densité électronique est due au déplacement de la densité électronique du **MPA** du côté de l'atome C1.

Au point **P3**, l'analyse des bassins de la région réactive indique qu'aucun changement significatif n'a été réalisé, seulement une légère augmentation de la population du bassin disynaptique V(C1, C5) qui devient intègre 1,69e. Ainsi, une diminution de la population du bassin disynaptique V(C1, C2) et V(C4, C5) intégrant 2,32 et 2,11e, respectivement.

Au point **P4**, qui est considéré comme la dernière étape avant la formation complète du cycloadduit, le changement le plus remarquable est la formation des deux bassins monosynaptiques V(C4) et V'(C4) intégrant une population totale de 2.02e, comptant un caractère zwitterionique de cette étape et le début de la formation de la deuxième simple liaison C4–C6.

Enfin, au point **CA1mn-c**, l'apparition d'un bassin disynaptique V(C4, C6) intégrant 1,84 e indique que la deuxième simple liaison C4–C6 est formée dans ce point, ce qui suggère que la formation de la deuxième nouvelle liaison n'a lieu qu'à la dernière étape de cette réaction de CA. De plus, la population du bassin disynaptique V(C1,C5) liée à la liaison simple C1–C5 diminue légèrement pour attient la valeur 1,96 e.

Cette analyse topologique ELF associée à la formation des liaisons simple C1–C5 et C4–C6 montre que la réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl₃ se déroule par un mécanisme en une seule étape et en deux paliers [44], dans lequel, la formation de la deuxième simple liaison C4–C6 commence lorsque la première liaison simple C1–C5 est complètement formée. La première simple liaison C1–C5 est formée à partir de l'intermédiaire pseudo-diradical, tandis que la deuxième liaison C4–C6 est formée par un mécanisme zwitterionique dans la dernière étape de la réaction. Ces résultats montrent que le mécanisme moléculaire de cette réaction de CA est non concerté.

6. Conclusion

Le mécanisme, la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions de cycloaddition compétitives [4+2]/[2+2] catalysée par l'acide de Lewis AlCl_3 entre le 1-méthyl-1-phényllallène et l'acrylate de méthyle, en utilisant la méthode DFT avec la fonctionnelle hybride B3LYP et la base 6-31G (d). La méthode MEDT a été utilisée pour l'analyse topologique afin de déterminer la nature électronique du mécanisme moléculaire de ces réactions.

Les principaux aboutissements de ce travail sont les suivants :

- Le **MPA** est un nucléophile fort et le **MA** est un électrophile moyen.
- La coordination du catalyseur AlCl_3 avec le **MA** augmente **l'électrophile** de ce dernier qui devient un bon électrophile.
- Le catalyseur AlCl_3 diminue les énergies d'activation **et** augmente le caractère polaire de ces réactions de CA
- Les réactions de CA [4+2]/[2+2] non catalysée se procèdent via un mécanisme asynchrone favorisant cinétiquement et thermodynamiquement la formation des régioisomères méta.
- Le catalyseur AlCl_3 augmente l'asynchronicité de la réaction de CA [4+2] et change le mécanisme de la CA [2+2].
- Le dichlorométhane ne change pas la sélectivité, mais, il augmente légèrement les énergies d'activation et la diminuer le caractère exothermique.
- Le mécanisme de la voie réactive méta/endo [4+2] est non concerté constitué d'une seule étape et en deux paliers.

Références

1. W. Carruthers. *Cycloaddition reactions in organic synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**.
2. F. Fringuelli, A. Taticchi. *Dienes in the Diels–Alder reaction*. Wiley, New York. **1990**.
3. L.A. Paquette. *In comprehensive organic synthesis*. **1991** vol 5. PergamonPress, Oxford.
4. Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem Lett*. **1989**, 793
5. K. Narasaka, K. Hayashi, Y. Hayashi. *Tetrahedron*. **1994**. 50:4529
6. Y. Takenaka, H. Ito, M. Hasegawa, K. Iguchi. *Tetrahedron*. **2006**. 62:3380
7. T.A Mitsudo, H. Naruse, T. Kondo, Y. Ozaki, Y. Watanabe. *Angew Chem Int Ed*. **1994**, 33:580–581.
8. D. Wei, Y. Zhu, C. Zhang, D. Sun, W. Zhang, M. Tang. *J Mol Catal A Chem*. **2011**, 334:108–115.
9. R. Dennington, T. Keith, J. Millam. *GaussView, version 5*. **2009**; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS.
10. M.J. Frisch et al. *Gaussian 09, revision A.02*. **2009**. Gaussian Inc. Wallingford.
11. C. Lee, W. Yang, R.G Parr. *Phys Rev B*. **1988**, 37:785.
12. A.D. Becke. *J Chem Phys*. **1993**, 98:5648.
13. W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R Schleyer, J.A. Pople. *Ab initio molecular orbital theory*. **1986**. Wiley, New York
14. J. Tomasi, M. Persico. *Chem Rev*. **1994**, 94:2027.
15. A.D. Becke, R.B. Weinstock, F. Weinhold. *J Chem Phys*. **1985**, 83: 735.
16. A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold. *Chem Rev*. **1988**. 88:899.
17. A.D. Becke, K.E. Edgecombe. *J. Chem Phys*. **1990**, 92:5397–5403.
18. T. Lu, F.Chen. *J Comput Chem*. **2012**, 33:580–592.
19. R.G. Parr, L. Von Szentpaly, S. Liu. *J Am Chem Soc*. **1999**, 121:1922–1924.
20. R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu. *J Am Chem Soc*. **1983**, 105:7512–7516
21. R.G. Parr, W. Yang. *Density functional theory of atoms and molecules*. **1989**. Oxford University Press, New York.
22. P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez. *J. Mol. Struct. Theochem*. **2008**, 865:68-76.
23. W. Kohn, L.J. Sham. *Phys Rev*. **1965**, 140:1133–1138.
24. L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Sáez. *RSC Adv*. **2013**, 3:1486–1494.
25. L.R. Domingo, P. Pérez. *Org Biomol Chem*. **2013**, 11:4350.
26. L.R. Domingo, S.R. Emamian. *Tetrahedron*. **2014**, 70:1267.

27. A.K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou L.R. Domingo. *RSC Adv.* **2015**, 5:64098.
28. F. Chafaa, D. Hellel, A.K. Nacereddine, A. Djerourou. *Mol Phys.* **2016**, 114:663.
29. D. Hellel, F. Chafaa, A.K. Nacereddine, A. Djerourou, E. Vrancken. *RSC Adv.* **2017**, 7:30128.
30. M.R. Gutiérrez, F. Chafaa, A.K. Nacereddine, A. Djerourou, L.R. Domingo. *J Mol Graphics Modell.* **2016**, 70:296–304.
31. K.B. Wiberg. *Tetrahedron.* **1968**, 24:1083.
32. L.R. Domingo. *RSC Adv.* **2014**, 4:32415.
33. L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras. *Tetrahedron.* **2002**, 58:4417.
34. M.L Conner, M.K Brown. *Tetrahedron.* **2016**. 72:3759.
35. S. Berski, A.J. Gordon. *Chem Phys Lett.* **2012**, 525–526:24–31.
36. P. Durlak, K. Mierzwicki, Z. Latajka, H. Ratajczak. *J Mol Struct.* **2010**, 976:392–396.
37. J. Hernández-Trujillo, I. García-Cruz, J.M. Martínez-Magadán. *Chem Phys.* **2005**, 308:181–192.
38. L.R. Domingo. *Molecules.* 2016,21:1319.
39. S. Emamian, T. Lu, L.R. Domingo, L.H. Saremi, M. Ríos-Gutiérrez. *Chemical physics.* **2018**.
40. L. Nasri, M. Ríos-Gutiérrez, A.K Nacereddine, A. Djerourou, L.R. Domingo. *Theor Chem Acc.* **2017**, 136(104).
41. M. Ríos-Gutiérrez, L. Nasri, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, L.R. Domingo. *J Phys Org Chem.* **2018**, e3830.
42. L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez. *J Org Chem.* **2018**.
43. L.R. Domingo, J.A. Saéz, R.J. Zaragoza, M. Arnó. *J Org Chem.* **2008**. 73:8791.

Conclusion générale

CONCLUSION GENERALE

Dans ce travail, on a pu étudié théoriquement la nature du mécanisme, la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions de cycloaddition compétitives [4+2]/[2+2] catalysée par l'acide de Lewis AlCl_3 entre le 1-méthyl-1-phényllallène et l'acrylate de méthyle, en utilisant la méthode de la chimie quantique DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d). L'étude topologique a été menée en utilisant la théorie de la densité électronique moléculaire.

L'analyse des indices de réactivité permet de classer le **MPA** en tant que nucléophile fort et le **MA** en tant que électrophile moyen. La coordination du catalyseur AlCl_3 avec le **MA** augmente sa réactivité et qui devient un électrophile fort, conduisant à renforcer de façon remarquable le caractère polaire de la réaction de CA correspondante, en bon accord avec la valeur élevée du transfert de charge et les énergies d'activation faibles. L'analyse des indices de réactivité locaux explique la régiosélectivité totale obtenue expérimentalement dans ces réactions de CA.

Ces réactions compétitives non catalysée en phase gazeuse et en solution, se procédées *via* un mécanisme asynchrone favorisant cinétiquement et thermodynamiquement la formation des régioisomères *méta*.

Les valeurs faibles du transfert de charge expliquent le caractère polaire faible de ces réactions de CA et expliquent bien les énergies d'activation élevées. L'effet le plus remarquable de l'inclusion du dichlorométhane est la légère augmentation des énergies d'activation et la diminution du caractère exothermique de ces réactions de CA.

La formation du complexe **MA-LA** diminue les énergies d'activation et augmente le caractère polaire de ces réactions de CA, conduisant à la formation d'un mélange des régioisomères *méta* pour les CAs [4+2] et [2+2], dans lequel les CAs [4+2] constituent le produit majoritaire, en accord avec les données expérimentales.

L'effet de solvant du dichlorométhane en présence du catalyseur n'a pas d'influence sur la sélectivité mais il augmente légèrement les énergies d'activation. L'analyse des énergies libres de Gibbs révèle que les cycloadduits *méta* sont favorisés cinétiquement.

La réaction de CA [4+2] catalysée par AlCl_3 à lieu *via* un mécanisme fortement asynchrone, tandis que pour la réaction de CA [2+2] catalysée par AlCl_3 , elle procède selon un mécanisme en deux étapes.

L'analyse topologique ELF de la structure du **MA** et du complexes **MA-LA** indique que la coordination du catalyseur AlCl_3 avec le **MA** augmente sa réactivité vis-à-vis d'une attaque

nucléophile sur la région réactive en déplaçant la densité électronique de la double liaison C5=C6 vers l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle (C=O).

L'analyse topologique ELF de la structure du **MPA** indique que la région réactive C1=C2 est caractérisée par une densité électronique élevée par rapport à la région C3=C4, ce qui explique sa priorité en réactivité.

L'analyse topologique ELF de la formation des deux nouvelles liaisons simples le long de la voie réactive la plus favorable *méta/endo* pour la réaction de CA [4+2] indique que la formation de la première simple liaison C1-C5 a lieu par le couplage C à C des centres pseudo-radicaux C1 et C5 au début de la réaction, tandis que la deuxième simple liaison C4-C6 est formée par l'attaque du doublet électronique de l'atome du carbone C5 du fragment éthylène, qui s'est développée au dernier stade de la réaction, comptant pour un mécanisme zwitterionique. Le processus en une seule étape et en deux paliers de ces réactions de CA, indiquant que ce mécanisme est non concerté.

En perspectives de ce travail, nous envisageons d'étudier le mécanisme moléculaire et de la sélectivité d'autres réactions de cycloaddition. De plus, nous essayons d'approfondir l'étude de l'influence de la nature polaire du solvant avec d'autres catalyseurs sur la nature du mécanisme et la sélectivité de ce type de réactions.

Annexe



A mechanistic MEDT study of the competitive catalysed [4+2] and [2+2] cycloaddition reactions between 1-methyl-1-phenylallene and methyl acrylate: the role of Lewis acid on the mechanism and selectivity

Leila Barama¹ · Brahim Bayoud¹ · Fouad Chafaa^{1,2} · Abdelmalek Khorief Nacereddine^{1,3}  · Abdelhafid Djerourou¹

Received: 28 April 2018 / Accepted: 25 June 2018
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

Abstract

The selectivity and the nature of the mechanism of the competitive Lewis acid catalysed [4+2]/[2+2] cycloaddition reactions of 1-methyl-1-phenylallene (**MPA**) with methylacrylate (**MA**) have been theoretically studied within the Molecular Electron Density Theory using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) theoretical level. DFT reactivity indices indicate that **MPA** is a strong nucleophile and the **LA-MA** complex is a strong electrophile. The coordination of **LA** to **MA** enhances the reaction rate and increases the asynchronicity of the [4+2] CA reaction, changes the nature of the mechanism from one step to stepwise for the [2+2] CA reaction and increases the polar character of these cycloaddition reactions, which become demands a relatively low activation energy. Analysis of different energy profiles indicates that these competitive LA-catalysed CA reactions favour the formation of a mixture of *meta* regioisomers in both types of cycloaddition, in which the [4+2] cycloadducts were obtained in majority amount, in agreement with the experiment. Analysis based on Electron Localisation Function topological shows that the favoured [4+2] CA reaction takes place through a non-concerted two-stage one-step mechanism.

Keywords Cycloaddition · Mechanism · Catalyst · Selectivity · DFT calculations · ELF analysis · MEDT

Introduction

Cycloadditions are one of the most important organic reactions since they allow us to prepare both carbocyclic and heterocyclic structures with useful utilisation in medicinal and industrial fields [1]. The Diels–Alder cycloaddition is a key method for construct, in a regio- and stereocontrolled manner, six-membered rings. In addition, it represents a simple and

economic synthetic tool for constructing complex molecules [2, 3]. On the other hand, [2+2] cycloadditions are mainly used to prepare four-membered cyclic compounds. The most catalytic enantioselective [2+2] cycloadditions require the use of highly polarised electron-rich and electron-poor alkenes [4–6]. The literature contains a great amount of both experimental and theoretical studies which treat the subject of mechanism and selectivities of Diels–Alder and [2+2] cycloaddition reactions [7–10]. Indeed, [2+2] cycloadditions usually proceed via a stepwise, biradical [11] or zwitterionic mechanism [12]. In addition, [4+2] cycloaddition reactions may be proceed with one-step synchronous non-polar mechanisms through a biradicaloidal transition states or through a stepwise biradical mechanism [13, 14]. In the other hand, these cycloadditions may be also occurring via a polar one-step two-stage or stepwise zwitterionic mechanism [15–17].

Recently, Conner et al. performed experimentally the Lewis acid (AlCl₃) catalysed Diels–Alder cycloaddition between 1-methyl-1-phenylallene and methylacrylate [18]. They have found that this cycloaddition reaction is characterised by a high regioselectivity leading to the formation of *meta* cycloadducts as a one regiocycloadduct and favour the [4+2] cycloaddition over the [2+2] one (Scheme 1). It

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11224-018-1152-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

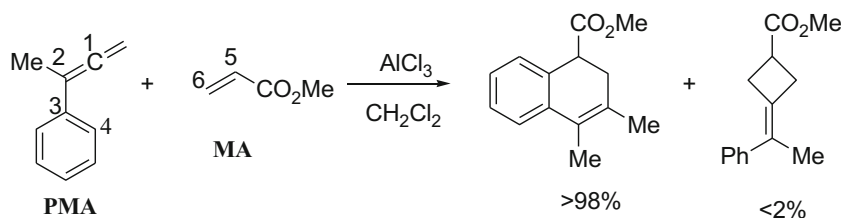
✉ Abdelmalek Khorief Nacereddine
khorief.abdelmalek@univ-annaba.org

¹ Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria

² Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Saad Dahleb Blida 1, Route de Soumâa, BP 270, 09000 Blida, Algeria

³ Département de Physique et Chimie, Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, Cité des frères Boucetta, Azzaba, Skikda, Algeria

Scheme 1 Experimental AlCl_3 Catalysed cycloaddition reaction of **MPA** with **MA**



has been established that when [4+2] and [2+2] CAs reactions are in competition, some studies postulated that these cycloaddition are not independent, it proceed through the same biradical intermediate [19].

Contrariwise, some studies indicate that both types of cycloaddition proceed via completely independent channels without any common critical points [11].

Our research axis is based on the study of the mechanism and selectivities observed experimentally in cycloaddition reactions [20–24]. Therefore, herein, we undertook a theoretical investigation using transition state theory and DFT-based reactivity indices of the regio- and stereoselectivities for explaining experimentally *meta* regioselectivity performed by Conner's group [18]. Furthermore, we deepen our study by analysing the nature of molecular mechanism in order to find the factors influenced on the selectivity and understanding the role of the Lewis acid catalyst in the reactivity and selectivity of these competitive cycloaddition reactions between **MPA** with **MA**.

Calculation details

The geometries of all structures involved in this study were first introduced by GaussView 05 [25] then full optimised using Gaussian 09 suite of program [26]. The calculation was performed using quantum chemical DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) level of theory [27–30]. The nature of all optimised stationary points (reactants, transition states and cycloadducts) was confirmed by frequency calculations, in which only TSs has a single imaginary frequency corresponding to the new forming bonds. The effects of dichloromethane (DCM) solvent were also evaluated using the polarisable continuum model (PCM) [31, 32] within the self-consistent reaction field (SCRf) [33–35]. The thermodynamic proprieties such as enthalpies, entropies, and Gibbs free energies were computed at standard conditions; 298 K and 1 atm [36]. The electronic structures of stationary points were analysed by the natural bond orbital (NBO) method [37, 38]. The electron localisation function (ELF) topological analysis [39] was performed using Multiwfn software [40] from the B3LYP/6-31G(d) monodeterminantal wave functions of the pertinent points selected from the IRC diagram. The global electrophilicity index ω [41] is given by the expression, $\omega = \mu^2/2\eta$ focusing on the electronic chemical potential, μ , and the chemical hardness, η .

These two quantities are calculated using the one-electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , as $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ and $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectively [42, 43]. The global nucleophilicity index N [44] is calculated also based on the HOMO energies [45] according the following equation, $N = \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - \epsilon_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$, where, (Nu) indicates the nucleophile and TCE is tetracyanoethylene used as reference. The Nucleophilic and electrophilic Parr functions [46] indicating the local reactive centres of the separated reactants were extracted from the analysis of the Mulliken atomic spin density (ASD) of the radical anion of electrophile fragments **MA** and **MA-LA** complex and the radical cation of the nucleophile fragment, **MPA**.

Results and discussion

This study is structured into four parts; the first is devoted to the analysis of the DFT reactivity indices of the reagents involved in these CA reactions of **MPA** with **MA**, in order to determine the electronic character and the regioselectivity of the reaction. The second part is dedicated to the exploration and characterisation of the energy profiles of the non-catalysed and Lewis acid catalysed [4+2] and [2+2] CA reactions between **MPA** and **MA**. At the last part, we placed an ELF topological analysis corresponding to the formation of the new C1–C6 and C4–C5 single bonds of the most favoured *meta* channel of the [4+2] CA reaction between **MPA** and **MA**.

DFT-based reactivity indices analysis

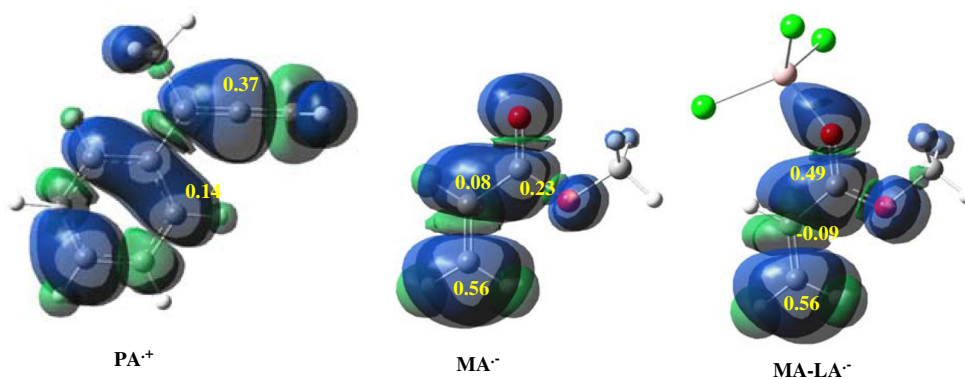
Global indices

The values of the global indices, namely, electronic chemical potentials (μ), the global electrophilicity indices (ω), the

Table 1 FMO energies and values of global reactivity indices, in eV, of **MPA**, **MA** and **MA-LA** complex

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
MPA	−5.85	−0.63	−3.24	5.22	1.01	3.27
MA	−7.35	−1.25	−4.30	6.11	1.51	1.77
MA-LA	−7.75	−3.17	−5.46	4.58	3.25	1.37

Fig. 1 Maps of ASD representation of the radical cation $\text{MPA}^{\bullet+}$ and the radical anions $\text{MA}^{\bullet-}$ and $\text{MA-C}^{\bullet-}$ with local Parr indices of the most reactive atoms for MPA , MA and MA-LA molecular systems



chemical hardness (η) and the global nucleophilicity indices N of the separated reagents MPA , MA and the corresponding Lewis acid coordinated complexes MA-LA are calculated using the above relations and collected in Table 1.

A comparison between the electronic chemical potential (μ) values shows that the MPA presents a highest values (-3.24 eV) than that of MA (-4.30 eV) and the MA-LA (-5.46), indicating that the flux of global electron density transfer (GEDT) will take place from MPA towards MA or MA-LA . Therefore, the MPA will react as a nucleophile, whereas, both MA and MA-LA are considered as an electrophilic reagents. Moreover, the global electrophilicity index value of MA (1.51 eV) is higher than that of MPA (1.01 eV). This high value indicates that this ethylenic species is classified according to the absolute scale of electrophilicity [47] on the borderline of moderate electrophile. Coordination of Lewis acid AlCl_3 to the carbonyl oxygen atom of the MA will increase dramatically the electrophilicity of this ethylene towards 3.25 eV, and thereby become a strong electrophile, which explain the decrease of the activation energy and increase the polar character of these CA reactions (see latter). On the other hand, the global nucleophilicity indices of the MPA , MA and MA-LA confirm that MPA is a good nucleophile, whereas, MA and MA-LA complex are a bad nucleophiles. The low electrophilicity difference between the MPA and MA

($\Delta\omega = 0.50$ eV) indicates for high activation energy and the low polar character of this CA reaction. However, the coordination of Lewis acid to the MA (MA-LA) increases considerably this difference to become 2.24 eV, explaining both low activation energy and the high polar character of the associated CA reaction.

Local indices

To predict the regioselectivity of these competitive CA reactions, recent studies indicate that the most favourable reactive channel is that implied the most two-centre interaction which occur between the most electrophilic centre of the electrophile and the most nucleophilic centre of the nucleophile [48–53]. Recently, Domingo and co-workers [46] discovered a new method based on the electrophilic and nucleophilic Parr functions P^+_k and P^-_k , respectively, which are obtained from the changes of spin electron density, occurred via the GEDT process. This method proved to be a powerful tool for the study of the local reactivity, and thereby, determine the observed experimental regioselectivity.

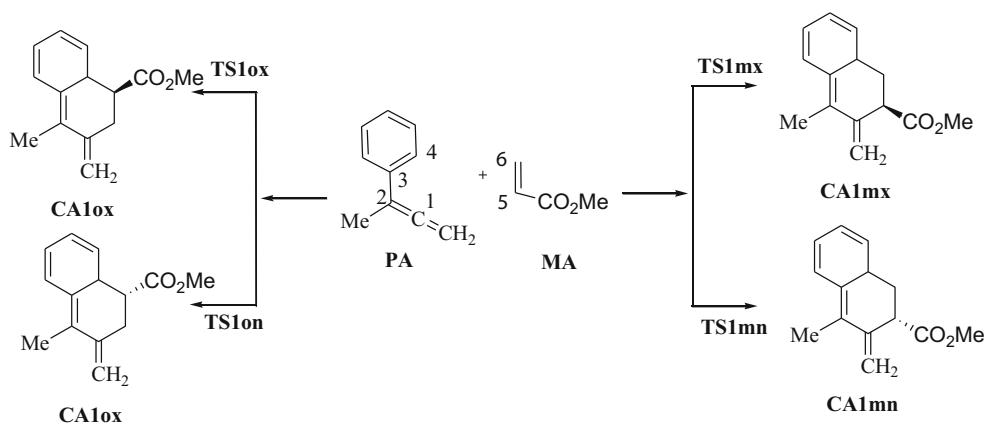
The maps of the Atomic Spin Density (ASD) of these systems, the radical cation of MPA and the radical anions of MA and MA-LA complex, together with the values of nucleophilic Parr indices of MPA and the electrophilic Parr indices of MA and MA-C are given in Fig. 1.

From Fig. 1, analyses of nucleophilic Parr indices of MPA indicate that the C1 carbon atom (see Scheme 1 for atom numbering) is the most nucleophilic centre of this nucleophile, $P^-_{C1} = 0.37$. On the other hand, the electrophilic Parr indices of MA and MA-LA complex are mainly concentrated at the C6 carbon atom $P^-_{C6} = 0.56$ for both electrophilic systems. Coordination of Lewis acid to MA does not modify the electrophilicity index of the C6 atom but it decrease that of C5 by moving it into the carbonyl function. Therefore, the present CA reactions leading to the formation of the cycloadduct generated from the interaction between C1 carbon atom of the MPA and the C6 one of MA and MA-LA , justifying the total *meta* regioselectivity for both [4+2] or [2+2] CA reactions, in agreement to the experimental observations [18].

Table 2 Relative energies, in gas phase and in dichloromethane solution of the TSs and CAs involved in the non-catalysed [4+2] CA reaction of MPA with MA

System	$\Delta E_{\text{Gas phase}}$ (kcalmol $^{-1}$)	$\Delta E_{\text{Dichloromethane}}$ (kcalmol $^{-1}$)
TS1mn	22.64	22.21
TS1mx	22.36	22.22
TS1on	29.98	30.31
TS1ox	30.51	31.33
CA1mn	-28.55	-12.90
CA1mx	-30.36	-14.62
CA1on	-13.60	-13.13
CA1ox	-13.11	-12.45

Scheme 2 The possible regio- and stereoisomeric pathways for the [4+2] CA reaction between **MPA** and **MA**



Energy profiles and geometries analysis

Non-catalysed [4+2] CA reaction

Energies Table 2 shows the values of the relative energies of the TSs and CAs corresponding to the [4+2] CA reaction between **MPA** and **MA**, in gas phase and in solution of dichloromethane, while total ones are given in Table S1 in Supporting Information. Owing to the asymmetry of both reactants, the [4+2] CA reactions of **MPA** with **MA** could take place along four reactive channels (see Scheme 2). The *endo* and *exo* nomenclatures are related to the two stereoisomeric approach modes of the methoxycarbonyl group of the **MA** towards the C1=C2–C3=C4 diene system of **MPA**. Therefore, along the *endo* approach, the methoxycarbonyl group is directed towards the diene system of the **MPA** framework, and for the *exo* approach is the opposite. The possible *ortho* and *meta* regioisomeric channels are corresponding to the interaction modes of the C5 or C6 carbon atoms of **MA** with the **MPA** C1 carbon, in such a manner that this last interact with C5 carbon atom along the *ortho* reactive pathway.

The analysis through IRC paths, which connected the TSs to its two minimums, indicated that the non-catalysed [4+2] reactions of **MPA** with **MA** take place through a one-step mechanism. Thereby, in addition to the separated reactants, we have located and characterised four TSs and the corresponding four cycloadducts (CAs) for this CA reaction.

Table 3 Relative enthalpies (ΔH , in kcal mol⁻¹), relative entropies (ΔS , in cal·mol⁻¹ K⁻¹), and relative free energies (ΔG , in kcal mol⁻¹), of for TSs and CAs involved in the non-catalysed [4+2] CA reaction between **MPA** and **MA**

System	ΔH	ΔS	ΔG
TS1ox	31.81	-48.949	46.25
TS1on	30.76	-49.146	45.27
TS1mx	22.69	-46.421	36.39
TS1mn	22.70	-45.026	35.99
CA1ox	-9.45	-51.311	5.70
CA1on	-10.16	-51.802	5.12
CA1mx	-11.59	-48.774	2.80
CA1mn	-9.85	-50.291	4.99

From Table 2, the comparison between the activation energies of all reactive pathways indicates that the *meta* regioisomers is kinetically favoured than the *ortho* ones by about 8 kcal mol⁻¹, in which the *meta exo* approach is slightly more favoured than the *meta-endo* one. On the other hand, the *meta* cycloadducts are more stable than the *ortho* ones. Therefore, the *ortho* reactive pathways are unfavourable both kinetically and thermodynamically; in great agreement with experimental data.

In order to deepen our analysis of the energetic reaction profiles, we have included the effect of solvent-solute interactions along the reaction pathways. A comparison between the gas phase energy values and these of the dichloromethane shows that the activation energies decrease very slightly for the *meta* approaches and increase for the *ortho* ones, and remains the *meta* approaches the most favoured regioisomeric pathways.

Since the most organic reactions occurs in solution and demands an energetic enhancing such as heating or radiation, and these factors may be influenced on the energy values, a thermodynamic analysis of enthalpy, entropy, and free energy become necessary. Values of relative enthalpies, entropies, and Gibbs free energies of the stationary points involved in the [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA** are displayed in Table 3, while total ones are given in Table S2 in Supporting Information.

Inclusion of thermal corrections to the electronic energies increases slightly the relative enthalpies by about 0.1 kcal mol⁻¹ (see Table 3), in which the *meta* pathways are remaining more favourable than the *ortho* ones by about 8 kcal mol⁻¹, demonstrating that these reactive pathways are characterised by an exothermic character. Addition of entropic contribution to enthalpies increases the Gibbs free energies by 13.29, 13.70, 14.51, and 14.44 kcal mol⁻¹ for **TS1on**, **TS1ox**, **TS1mn**, and **TS1mx**, respectively. This increase is due to the unfavourable entropies associated with this bimolecular process, the reaction being endergonic by between 2.80 and 5.70 kcal mol⁻¹. Analysis of the Gibbs free energies indicates that this [4+2] CA reaction between **MPA** and **MA** is rather unfavourable,

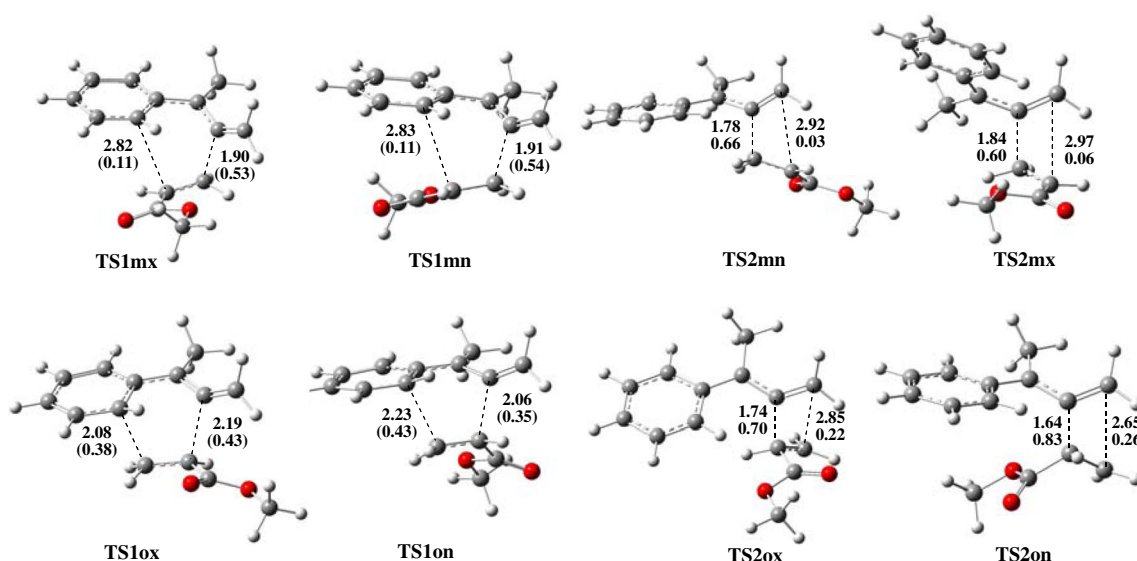


Fig. 2 Optimised Geometries of the TSs associated with the non-catalysed [4+2] and [2+2] CAs reaction between **MPA** and **MA** including the lengths of the new forming bonds in Å and Wiberg indices between brackets

having an activation Gibbs free energy of $35.99 \text{ kcal mol}^{-1}$ for the more favourable **TS1mn** and being slightly endergonic, which accounts for the reversibility of this [4+2] CA reaction, thereby, the use of a Lewis acid for reducing the activation energies is required for the feasibility of this CA reaction.

Geometries analysis The optimised geometries of the TSs associated with the non-catalysed [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA** are given in Fig. 2. At the *meta* TSs, the distances C1...C6, and C4...C5 of the C1–C6 and C4–C5 single new forming bonds are 1.90 and 2.83 Å at **TS1mn** and 1.90 and 1.82 Å at **TS1mx**, respectively, while at the *ortho* TSs, the distances between C1...C5 and C4...C6 of the corresponding new single bonds are 2.06 and 2.23 Å at **TS1on** and 2.19 and 2.08 Å at **TS1ox**. Therefore, the new C–C single bonds at the most favourable *meta* TSs take place through an asynchronous bond formation processes, in which the formation of C1–C6 single bond is more advanced than the C4–C5 one, while for the *ortho* TSs is slightly synchronous. These remarks have been confirmed by the values of Wiberg bond indices [54] (see Fig. 2).

The electronic nature of the non-catalysed [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA** was evaluated by calculating the value of GEDT [55] at all transition states. The values of the GEDT computed at the **MA** moiety of the TSs are 0.13e at **TS1mn**, 0.12e at **TS1mx**, 0.05e at **TS1on** and 0.06e at **TS1ox**. These low values indicate that the [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA** has a low polar character, in agreement with the analysis of the global reactivity indices and with the obtained high activation energy for this CA reaction.

Non-catalysed [2+2] CA reaction

Energies In this part, the second competitive non-catalysed [2+2] CA reaction of **MPA** with **MA** is also studied (see Scheme 3). Relative energies of the TSs and CAs involved in this [2+2] CA reaction, in gas phase and in dichloromethane solution are gathered in Table 4, while total ones are given in Table S3, in Supporting Information.

The gas phase activation energies associated with the four reactive channels of this CA reaction are 24.69 (**TS2mn**), 23.46 (**TS2mx**), 40.10 (**TS2on**) and $36.33 \text{ kcal mol}^{-1}$

Scheme 3 The possible regio- and stereoisomeric pathways for the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA**

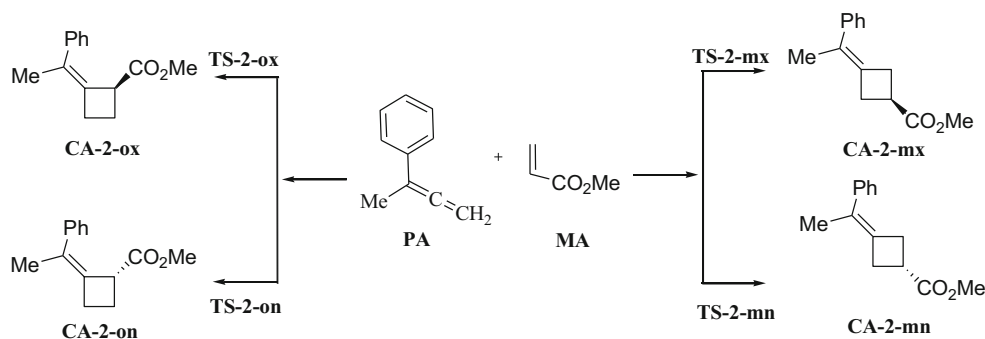


Table 4 Relative energies, in gas phase and in dichloromethane solution of for TSs and CAs involved in the non-catalysed [2+2] CA reaction of **MPA** with **MA**

System	$\Delta E_{\text{Gas phase}}$ (kcalmol ⁻¹)	$\Delta E_{\text{Dichloromethane}}$ (kcalmol ⁻¹)
TS2mn	24.69	23.65
TS2mx	23.46	22.75
TS2on	40.10	40.42
TS2ox	36.33	37.46
CA2mn	-26.33	-26.71
CA2mx	-28.56	-27.79
CA2on	-26.33	-25.77
CA2ox	-26.36	-25.60

(**TS2ox**), the reaction being exothermic by 26.33 (**CA2mn**), 28.56 (**CA2mx**), 26.33 (**CA2on**) and 26.36 kcal mol⁻¹ (**CA2mx**). The high exothermic character of this CA reaction makes these [2+2] CA reaction pathways irreversible in gas phase. The activation energy of the most favourable *meta/exo* approach via **TS2mx** (23.46 kcal mol⁻¹) is 12.87 kcal mol⁻¹ lower than that associated with the most favoured stereoisomeric *ortho/exo* one via **TS2ox**. This high energy difference indicates that the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA** is completely *meta* regioselective, yielding *meta* regioisomeric [2+2] CAs, in good agreement with the analysis of local indices and experimental observations.

Taking account that this CA reaction was carried out in dichloromethane solution, which can have some influence on the values of energies and geometries of stationary points, thereby, solvent effects were also studied. Inclusion of dichloromethane effects decreases slightly the gas phase activation energies by 1.04 (**TS2mn**), 0.71 kcal mol⁻¹ (**TS2mx**), and increase it by 0.32 for **TS2on** and 1.13 kcal mol⁻¹ for **TS2ox**. In addition, this solvent also slightly decreases the exothermic character of the reaction for all reactive pathways.

Table 5 Relative enthalpies (ΔH , in kcal mol⁻¹), entropies (ΔS , in cal·mol⁻¹ K⁻¹) and Gibbs free energies (ΔG in kcal mol⁻¹), at 298.15 K and 1 atm, for TSs and CAs involved in the non-catalysed [2+2] CA between **MPA** and **MA**

System	ΔH	ΔS	ΔG
TS2mn	22.49	-49.743	37.17
TS2mx	23.45	-49.157	37.95
TS2on	40.28	-50.007	55.04
TS2ox	37.38	-48.433	51.68
CA2mn	-24.34	-48.059	-10.15
CA2mx	-24.80	-45.612	-11.34
CA2on	-22.70	-47.345	-8.73
CA2ox	-22.61	-44.872	-9.37

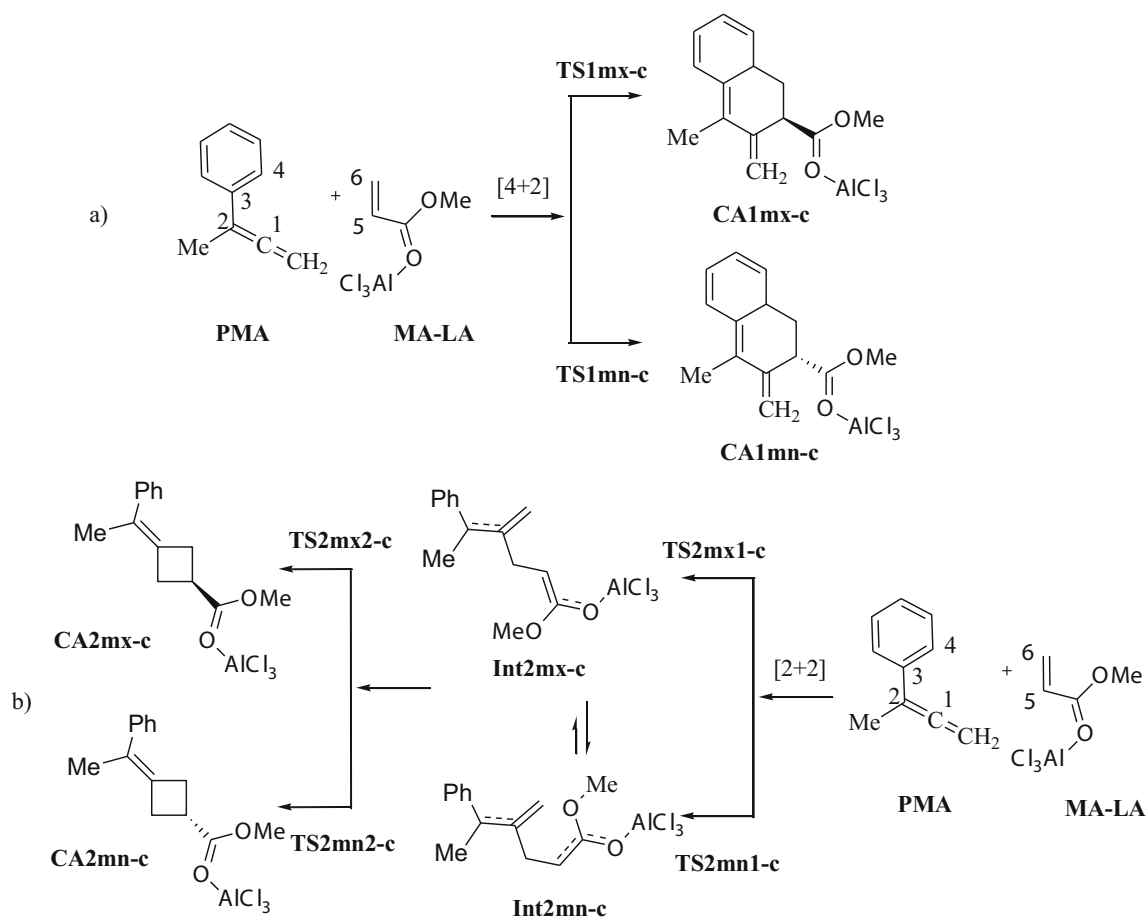
Although these changes in energies, solvent effects does not produce any change in the *meta* regioselectivity.

The values of the thermodynamic properties, namely, relative enthalpies, entropies and Gibbs free energies, associated with the four reactive channels of the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA** are listed in Table 5, while total ones are given in Table S4, in Supporting Information.

For the enthalpies, addition of the thermal corrections to the electronic energies did not significantly change the regioselectivity; while relative reaction enthalpies slightly decreased. For the free energies, addition of the entropic contribution to enthalpies strongly increases relative Gibbs free energies in the range of 14 kcal mol⁻¹ due to the unfavourable entropies associated with this bimolecular process. Thus, the activation Gibbs free energies associated to the favourable regioisomeric approaches, **TS2mn** and **TS-2mx** reach to 37.17 and 37.95 kcal mol⁻¹, respectively. Additionally, the reaction becomes slightly exergonic by 10.15 (**CA2mn**) and 11.34 kcal mol⁻¹ (**CA2mx**). These results indicate that the *meta* regioisomers will be obtained as a single regioisomers under both kinetic and thermodynamic controls. Although, analysis of the Gibbs free energies reveals that the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA** is also very unfavourable, leading to the formation of the *meta* regioisomers, in complete agreement with the experimental outcomes. Interestingly, these energy results are very similar to those obtained for the non-catalysed [4+2] CA reaction as predicted by the analysis of the conceptual DFT reactivity indices.

Geometries of TSs The geometries of the TSs associated with the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA** are shown also in Fig. 2. At the *meta* TSs, the distances between the C1 and C6 atoms of side, and C2 and C5 ones on the other side, which they involved in the formation of the C1–C6 and C2–C5 single bonds are 1.78 and 2.92 Å at **TS2mn** and are 1.84 and 2.94 Å at **TS2mx**, while at the *ortho* TSs, the distances between the corresponding atoms involved in the formation of the C1–C5 and C2–C6 single bonds are 1.64 and 2.65 Å at **TS2on** and 1.74 and 2.85 Å at **TS2ox**. Therefore, the formation of the new C–C single bonds at both *meta* and *ortho* TSs suggests a highly asynchronous bond formation processes, in which the formation of the single bond involving C1 atom is more advanced than the second one. This asynchronous mechanism has been confirmed by the analysis of Wiberg bond indices [54] (see Fig. 2).

The electronic nature of the non-catalysed [2+2] CA reaction between **MPA** with **MA** was also evaluated by calculation of the GEDT [55] at the TSs associated with the four reactive pathways. The values of the GEDT computed at the **MA** moiety of the TSs are 0.16e at **TS2mn**, 0.14e at **TS2mx**, 0.06e at **TS2on** and 0.02e at **TS2ox**. These low values indicate that the non-catalysed [2+2] CA reaction of **MPA** with **MA** has a low polar character, in agreement with the analysis of the global



Scheme 4 The stereoselective approaches for the AlCl_3 catalysed [4+2] and [2+2] CA reactions for the favourable *meta* regioisomeric channel between **MPA** and **MA**

reactivity indices and with the high activation energy computed for this CA reaction.

AlCl_3 catalysed [4+2] and [2+2] CA reactions

Energies Coordination of the oxygen atom ($\text{C}=\text{O}$) of **MA** with an AlCl_3 catalyst notably increases its electrophilicity and enhances its reactivity towards electron-rich diene such as **MPA**. Accordingly, the Lewis acid catalysed [4+2] and [2+2] CA reactions of the **MA-LA** complex with **MPA** of the more favourable *meta* regioisomeric pathways were studied

Table 6 Relative energies, in gas phase and in solvent of the TSs involved in the *meta* regioisomeric channel of the AlCl_3 catalysed [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA**

System	$\Delta E_{\text{Gas Phase}}$ (kcalmol^{-1})	$\Delta E_{\text{Dichloromethane}}$ (kcalmol^{-1})
TS1mn-c	10.49	10.66
TS1mx-c	11.50	11.63
CA1mn-c	-17.11	-14.22
CA1mx-c	-15.77	-9.93

(Scheme 4). Relative energies for the TSs and cycloadducts involved in the TSs involved in the *meta* regioisomeric channel of the [4+2] and [2+2] CA reactions of **MA-LA** complex with **MPA**, in the gas phase and in dichloromethane are displayed in Tables 6 and 7, while total ones are given in Table S5 and S6, respectively, in Supporting Information.

Table 7 Relative energies, in gas phase and in solvent of the TSs and CAs involved in the *meta* regioisomeric of the AlCl_3 catalysed [2+2] CA reaction of **MPA** with **MA**

System	$\Delta E_{\text{Gas Phase}}$ (kcalmol^{-1})	$\Delta E_{\text{Dichloromethane}}$ (kcalmol^{-1})
TS2mn-c1	13.17	13.18
TS2mx-c1	12.93	11.45
Int2mn-c	6.62	3.26
Int2mx-c	6.08	3.89
TS2mn-c2	8.17	7.36
TS2mx-c2	7.77	7.30
CA2mn-c	-26.30	-24.77
CA2mx-c	-28.58	-26.28

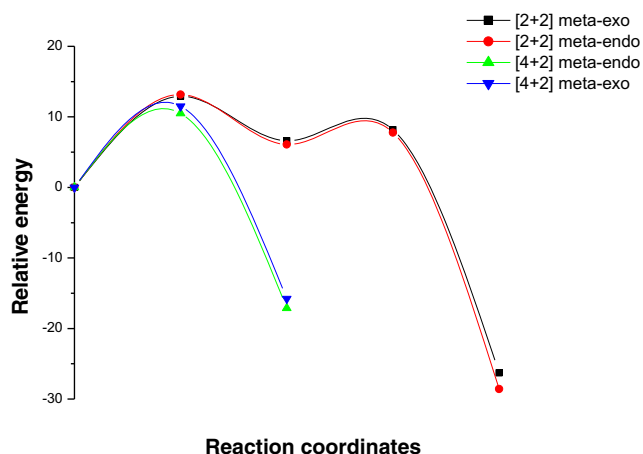


Fig. 3 Gas Phase energy profiles of the possible stereoselective pathways for the *meta* regioisomeric [4+2] and [2+2] CA reaction between **MPA** and **MA-AlCl₃** complex

Analysis of IRC paths of the AlCl₃ catalysed [4+2] CA reactions of **MPA** with **MA** indicates that this CA reaction take place through a one-step mechanism, while the [2+2] CA one proceeds via a stepwise mechanism (See Fig. 3). Thereby, six TSs and the corresponding four cycloadducts (CAs) and two intermediates were located and characterised for these competitive CA reactions (see Scheme 4).

The gas phase activation energies associated with the *meta* regioisomeric AlCl₃ catalysed [4+2] CA reaction are 10.49 (**TS1mn-c**) and 11.50 (**TS1mx-c**). For the comparison of [2+2] CA reaction energies with these of [4+2] CA reaction, we only considered the first step of this stepwise mechanism because it is the determining step of the reaction rate. The gas phase activation energies of this CA reaction are 13.17 (**TS2mn-c1**) and 12.93 kcalmol⁻¹ for **TS2mx-c1**, thereby, a comparison between the [4+2] and [2+2] activation energies reveals that this CA reaction favour kinetically the formation of cycloadducts corresponding to the [4+2] processes. Furthermore, these energy results clearly indicate that with the use of the AlCl₃ catalyst, the activation energy decrease by 12 kcal mol⁻¹. This change makes the LA-catalysed competitive [4+2]/[2+2] CA reactions favour mostly the [4+2] reaction since it increase the energy difference to 2.44

Table 8 Relative enthalpies (ΔH in kcal mol⁻¹), relative entropies (ΔS in cal·mol⁻¹ K⁻¹) and relative free energies (ΔG in kcal mol⁻¹), at 298.15 K and 1 atm, for the TSs and CAs involved in the *meta* regioisomeric channel of the LA-catalysed meta [4+2] CA between **MPA** and **MA**

	ΔH	ΔS	ΔG
TS1mn	11.91	-39.756	23.65
TS1mx	12.91	-39.048	24.43
CA1mn	-6.32	-44.457	6.80
CA1mx	-11.01	-50.153	3.79

Table 9 Relative enthalpies (ΔH in kcal mol⁻¹), entropies (ΔS in cal·mol⁻¹ K⁻¹) and free energies (ΔG in kcal mol⁻¹), at 298.15 K and 1 atm, for the TSs and CAs involved in the *meta* regioisomeric channel of the AlCl₃-catalysed [2+2] CA between **MPA** and **MA**

	ΔH	ΔS	ΔG
TS2mn-c1	13.75	-42.681	26.35
TS2mx-c1	13.07	-48.265	27.32
Int2mn-c	5.27	-47.410	19.26
Int2mx-c	6.51	-42.653	19.10
TS2mn-c2	8.87	-50.770	23.85
TS2mx-c2	8.72	-50.289	23.56
CA1mn-c	-23.30	-40.240	-11.43
CA1mx-c	-22.97	-53.614	-7.14

kcalmol⁻¹ between the most favoured approaches of these CA reactions, **TS1mn-c1** and **TS2mn-c1**, which has been 1.10 kcalmol⁻¹ in non-catalysed processes. In addition, this energy difference suggests the formation of a mixture of both **CA1mn-c1** and **TS2mn-c1**, in which **CA1mn-c1** is the major, in a greet agreement with experimental data [18].

Inclusion of dichloromethane effects stabilises slightly the reactants, TSs and cycloadducts relative to gas phase geometries. The most remarkable change with the inclusion of solvent effects is the increase of the activation energies and the decrease of the exothermic character of the reaction. This low solvent effect can be assigned to its low polar character ($\mu = 1.14D$).

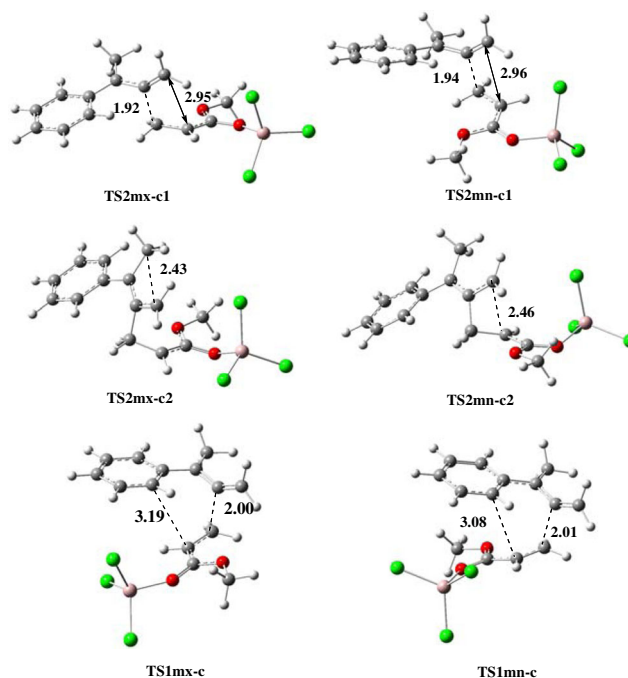
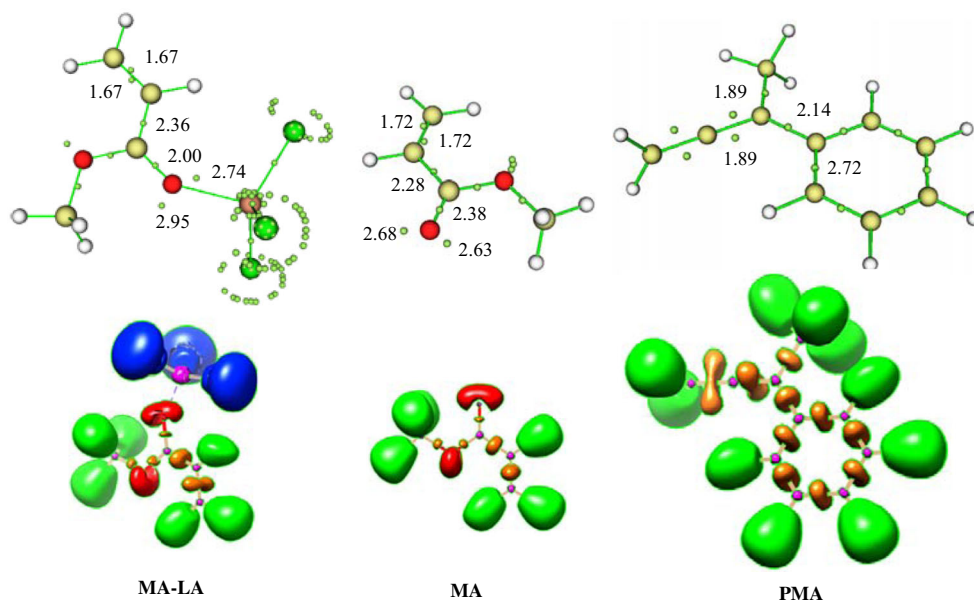


Fig. 4 Geometries of the TSs of the favourable *meta* regioisomeric [2+2] and [4+2] CA reactions between **MPA** and **MA-LA** complex including the lengths of the new forming bonds in Å

Fig. 5 ELF localisation domains, represented with an isosurface value of ELF = 0.83 and ELF basin attractor positions, together with the most representative valence basin populations of **MPA**, **MA** and **MA-LA** complex



The values relative enthalpies, entropies and free energies associated to the *meta* regioisomeric [4+2] and [2+2] CA reactions are collected in Tables 8 and 9, while, total ones are collected in Table S7 and S8, respectively in Supporting Information.

From a comparison between the activation enthalpy values, we can notice a remarkable preference for the [4+2] *meta-endo* pathway in agreement with the predicted activation energy. The high negative values of the relative entropy indicate that these CA reactions are entropically unfavourable due to the geometry voluminous of both TSs and cycloadducts and the intermolecular process of these CA reactions. Thus, the addition of the entropic contribution to the enthalpy increases the free activation energy by about 11 kcal mol⁻¹. In addition, all these reactive pathways are characterised by an exothermic character. On the other hand, the values of the free energy of the CAs account for the endergonic character of [4+2] process and the exergonic for the [2+2] pathways. Thereby, the formation of the [4+2] CAs occurs under kinetic control, whereas, the [2+2] ones is under thermodynamic control.

Geometries The optimised geometries of the TSs involved in the competitive AlCl₃ catalysed [4+2] and [2+2] CA reactions between **MPA** and **MA** are given in Fig. 4.

The lengths of the new forming bonds corresponding to the [4+2] CA reactions indicate that the LA catalyst changes completely the mechanism of these processes. Indeed, for the [2+2] CA reaction, the process changes from one step to stepwise mechanism, while for the [4+2] CA reaction, the mechanism becomes highly asynchronous, since the difference between the lengths of the new forming bonds is 1.07 and 1.19 Å for **TS1mn-c** and **TS1mx-c**, respectively. For the LA-catalysed [4+2] process, the BO's values of the C1–C5 and C4–C6 new forming bonds confirm the above

asynchronous remarks in which the C1–C5 bond formation is more advanced than the C4–C6 one.

The values of GEDT, which its flux takes place from **MPA** to the electrophilically activated LA-**MA** complex, are 0.29e (**TS1mn-c**) and 0.33e (**TS1mx-c**). The GEDT found in these TSs accounts for the polar character of this LA-catalysed CA reaction. Therefore, the LA catalyst increases the polar character of these CA reactions, explaining the decrease of the activation energies of these processes.

ELF topological analysis

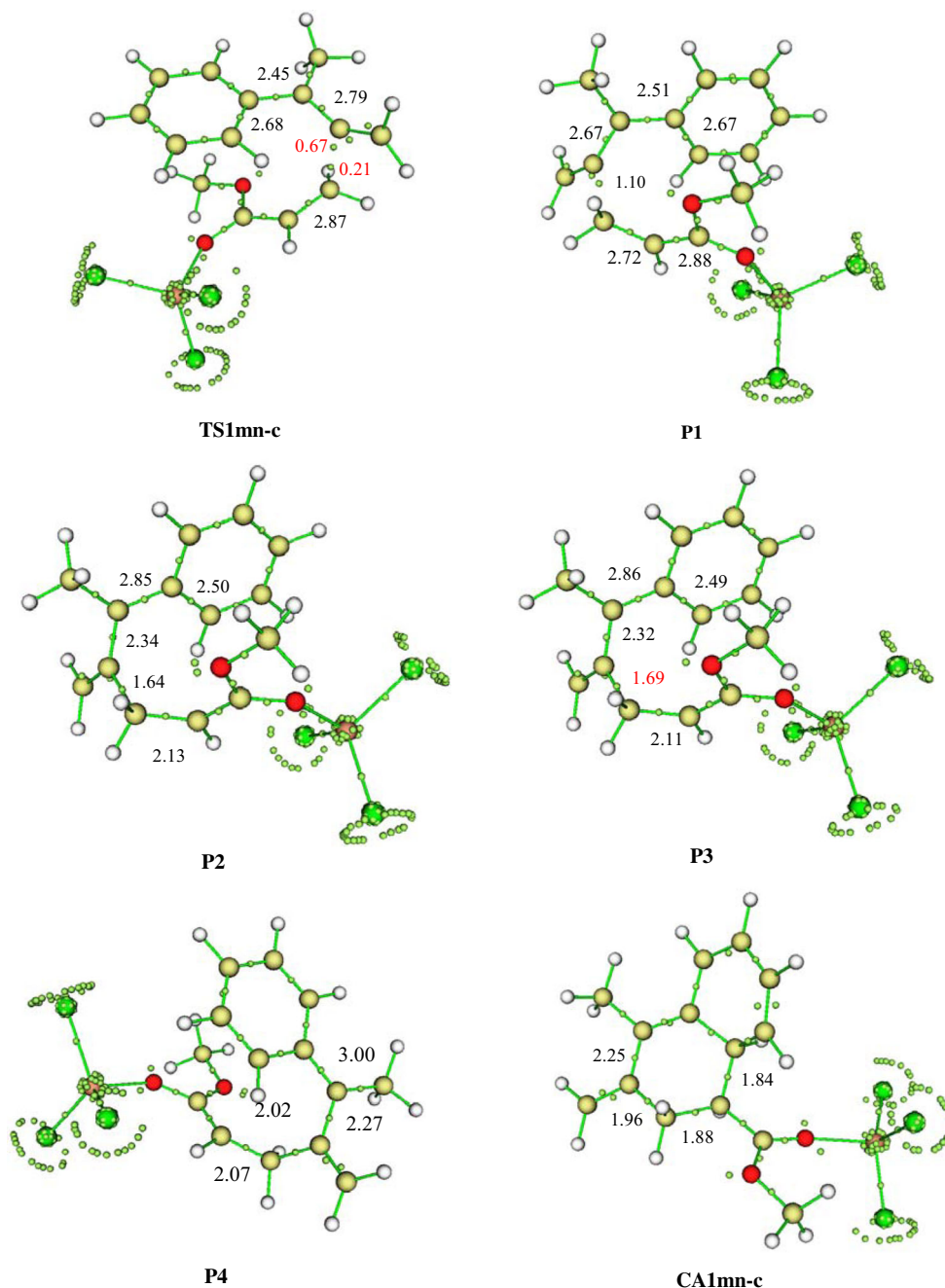
ELF characterisation of the electronic structure of reagents

An attractive procedure that has given us a direct link between the distribution of electron density and the chemical structure is the quantum chemical topological analysis of ELF established by Becke and Edgecombe [39]. Several studies can be found in the literature which applies ELF topological analysis for different chemical systems can be found in the literature [56–58].

ELF localisation domains and their attractor positions, together with the most representative valence basin populations of **MPA**, **MA** and **MA-LA** are shown in Fig. 5. Recent studies based on Molecular Electron Density Theory (MEDT) [59] indicate that the electronic structure of a molecules has a very good correlation with its reactivity [60–62].

The ELF analysis of **MA** structure indicates the presence of the following basins: two V(C5,C6) and V'(C5,C6) disynaptic with a population of 1.72e for each one and a disynaptic V(C,O) integrating an electron population of 2.38e. In addition, two mono synaptic basins V(O) and V'(O) integrating 2.68 and 2.63e, respectively, corresponding to non-bonding regions within the context of ELF. For the **LA-MA** complex,

Fig. 6 ELF basins attractor's positions of relevant points of the IRC path together with the populations of the relevant basins along the most favourable meta/endo CA reaction pathway associated with the *meta-endo* [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA-LA**



ELF topological analysis shows the presence of the same basins with a remarkable change of electron population. Indeed, the population of two $V(C5,C6)$ and $V'(C5,C6)$ disynaptic decreases to become integrating $1.67e$ for each one. The population of the disynaptic $V(C,O)$ basin also decreases to $2.00e$ and contrariwise the population of the non-bonding regions $V(O)$ and $V'(O)$ becomes integrating 2.95 and $2.74e$, respectively. These changes of electron population of the most relevant basins indicate that the addition of Lewis acid to **MA** pulls electron density towards him and consequently empty the reactive region of **MA** and enhance its reactivity towards a nucleophilic attack, which explain clearly the high

electrophilicity of **MA-LA** and the low activation energies of the corresponding CA reactions.

For the **MPA** structure, ELF topological analysis of the most relevant basins corresponding to the reactive regions indicates the presence of a two disynaptic basins $V(C1,C2)$ and $V'(C1,C2)$ integrating a total population of $3.78e$, whereas, the bonding region $C3-C4$ shows only one disynaptic basin $V(C3,C4)$ integrating $2.72e$. Consequently, ELF topological analysis of **MPA** structure reveals that $C1-C2$ bonding region is more reactive than the $C3-C4$ one, in great agreement with the nucleophilic Parr function analysis (see above).

Table 10 ELF valence basin populations of the selected points of the IRC involved in the formation of the C1–C5 and C4–C6 single bonds along the *meta-endo* [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA-LA**. Distances are given in angstroms, Å, and GEDT values and electron populations in average number of electrons, e

Points	TS1mn-c	P1	P2	P3	P4	CA1mn-c
d(C1–C5)	2.01	1.92	1.64	1.61	1.57	1.52
d(C4–C6)	3.08	3.07	3.01	2.97	2.60	1.56
GEDT	0.288	0.333	0.451	0.46	0.43	0.05
V(C3,C4)	2.68	2.67	2.51	2.49	2.44	1.98
V(C1,C2)	2.79	2.67	2.35	2.32	2.27	2.25
V(C5,C6)	2.87	2.72	2.13	2.11	2.07	1.88
V(C1)	0.67	–	–	–	–	–
V(C5)	0.21	–	–	–	–	–
V(C1,C5)	–	1.10	1.64	1.69	1.80	1.96
V(C4)	–	–	–	–	–	–
V(C6)	–	–	–	–	2.02	–
V(C4,C6)	–	–	–	–	–	1.84

ELF topological analysis of the formation processes of the new C–C single bonds

In order to carry out an in-depth study of the mechanism of these CA reactions catalysed by AlCl_3 and to characterise the nature of the formation of the new single bonds, an ELF topological analysis of some selected points on the IRC path of the most favourable *meta-endo* [4+2] reactive channel was performed. The electronic populations of the most significant valence basins with the corresponding ELF basin attractor positions of the selected structures of the IRC are shown in Fig. 6. ELF valence basin populations of these selected points corresponding to the formation of the C1–C5 and C4–C6 single bonds along the *meta-endo* [4+2] CA reaction of **MPA** with **MA-LA**, with distances and GEDT values are gathered in Table 10.

At **TS1mn-c**, some topological changes are observed on the reactive regions with respect to the structure of the ground state of both frameworks, which are the two new V(C1) and V(C5) monosynaptic basins, integrating 0.61 and 0.21e, respectively. These topological changes allow concluding that the initial C1–C2 and C5–C6 double bonds are already broken before TS point leading to the formation of a C1 and C5 pseudoradical centres necessary for the formation of the single new forming bond C1–C5.

At **P1**, a second remarkable change on the bonding region is the cohesion of the C1 and C5 pseudoradical centres in a new V(C1,C5) disynaptic basin with a population of 1.10e, indicating the beginning of the formation of the first C1–C5 single bond. In parallel, the population of the two disynaptic basins V(C1,C2) and V(C5,C6) keeps on decreasing to reach 2.67 and 2.72, respectively.

At **P2**, the most remarkable change is related to the slight increase of the population of the new V(C1,C5) disynaptic basin by 0.54e to become integrating 1.64 e. Decreasing of electron density is a consequence of the displacement of electron density from **MPA** over C1 atom. The population decreases of V(C1,C2) and V(C4,C5) disynaptic basins continue at this point and contributing to the increase of the population of the new forming bond C1–C5.

At **P3**, analysis of the bonding region's basins indicates that no significant change was performed, only a slightly increase of the population of the V(C1,C5) disynaptic basin towards integrating 1.69e and decreasing of the V(C1,C2) and V(C4,C5) disynaptic's population towards 2.32 and 2.11e, respectively.

At **P4**, which it considers the last step before the full formation of the cycloadduct, the most remarkable change is the formation of a two monosynaptic basins V(C4) et V'(C4) integrating a total population 2.02e, account for the zwitterionic character of this stage and the beginning of the formation of the second C4–C6 single bond.

Finally at **CA1mn-c**, the apparition of a V(C4,C6) disynaptic basin integrating 1.84 e indicates that the second C4–C6 single bond is formed at this point, which suggest the formation delay of the second new bond until the last stage of this CA reaction, while the population of the V(C1,C5) disynaptic basin related to the C1–C5 single bond decrease slightly to 1.96 e.

This ELF topological analysis associated to the formation of the C1–C5 and C4–C6 single reveals that the LA-catalysed [4+2] CA reaction takes place through a two-stage one-step mechanism [63] in which the formation of the second C4–C6 single bond begins when the first C1–C5 single bond is completely formed. The first C1–C5 single bond is formed through a formation of pseudo-diradical intermediate, while the second C4–C6 one is formed by a zwitterionic mechanism at the last stage of the reaction. These results account that the molecular mechanism is non-concerted.

Conclusion

The nature of mechanism, the regio- and the stereoselectivities of the non-catalysed and AlCl_3 Lewis acid catalysed complementary [4+2]/[2+2] CA reaction between **MPA** and **MA** to yield predominately the *meta* [4+2] regioisomers have been studied by MEDT using quantum chemical DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) computational level.

Analysis of the global reactivity indices allows classifying **MPA** as a strong nucleophile and **MA** as a moderate electrophile. The coordination of the AlCl_3 catalyst with **MA** increases its reactivity to become a strong electrophile, which leading to enhance dramatically the polar character of the corresponding CA reaction, in clear agreement with the obtained high GEDT and the low activation energies. Analysis of

the Parr functions explain well the total regioselectivity experimentally found in this cycloadditions.

In non-catalysed gas phase or in a solution, these competitive CA reactions preceded via an asynchronous mechanism favour the formation of the *meta* regioisomers kinetically and thermodynamically. The obtained low values of GEDT accounts for a low polar character of these CA reactions and well explaining the high activation energies. The most notice of the inclusion of dichloromethane effects is the slight increases of the activation energies and the decreases the exothermic character of these CA reactions.

Formation of MA-LA complex decreases the activation energies and increases the polar character of these CA reactions, leading to formation of a mixture of both [4+2] and [2+2] *meta* regioisomers, in which the *meta* [4+2] regioisomers is the major cycloadducts, in agreement with experimental data. The dichloromethane solvent effect has no influence on the selectivity but it increases slightly the activation energies. The analysis of activation Gibbs free energies reveals that the *meta* cycloadducts are favoured kinetically.

The LA-catalysed [4+2] CA reaction takes place via a highly asynchronous mechanism, while for the LA [2+2] CA reaction become proceeds through a stepwise mechanism.

ELF topological analysis of MA and MA-LA complex shows that the coordination of AlCl₃ catalyst to MA enhances its reactivity towards a nucleophilic attack on the reactive region by moving the electron density of the C5=C6 double bond towards the oxygen atom of carbonyl function (C=O). The ELF topological analysis of MPA structure indicates that the C1=C2 reactive region is characterised by a high electron density than the C3=C4 one explaining its precedence in reactivity.

ELF topological analysis of the formation of the two new single bonds along the most favourable [4+2] *meta/endo* reaction pathway indicates that the formation of the first C1–C5 single bond takes place by coupling a C and C of C1 and C5 pseudoradical centres at the first stages of the reaction, while, the second C4–C6 single bond formed by the donation of a non-bonding electron density of the C5 carbon atom of ethylene fragment, which developed at the last stage of the reaction, account for a zwitterionic mechanism. The two-stage one-step mechanism of these CA reactions indicates that this mechanism is non-concerted.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. W. Carruthers, Cycloaddition reactions in organic synthesis, Pergamon, Oxford, 1990
2. Fringuelli F, Taticchi A (1990) Dienes in the Diels–Alder reaction. Wiley, New York
3. Paquette LA (1991) In comprehensive organic synthesis, vol 5. Pergamon Press, Oxford
4. Hayashi Y, Narasaka K (1989). Chem Lett:793
5. Narasaka K, Hayashi K, Hayashi Y (1994). Tetrahedron 50:4529
6. Takenaka Y, Ito H, Hasegawa M, Iguchi K (2006). Tetrahedron 62: 3380
7. Mitsudo TA, Naruse H, Kondo T, Ozaki Y, Watanabe Y (1994). Angew Chem Int Ed 33:580–581
8. Wei D, Zhu Y, Zhang C, Sun D, Zhang W, Tang M (2011). J Mol Catal A Chem 334:108–115
9. Nacereddine AK, Yahia W, Sobhi C, Djerourou A (2012). Tetrahedron Lett 53:5784
10. Bouacha S, Nacereddine AK, Djerourou A (2013). Tetrahedron Lett 54:4030
11. Jasiński R (2016). React Kinet Mech Cat 119:49
12. Huisgen R (1980). Pure Appl Chem 52:2283
13. Firestone RA (1996). Tetrahedron 52(46):14459–14468
14. Singleton DA, Schulmeier BE, Hang C, Thomas AA, Leung SW, Merrigan SR (2001). Tetrahedron 57(24):5149–5160
15. Jasiński R, Kubik M, Łapczuk-Krygier A, Kačka A, Dresler E, Boguszewska-Czubara A (2014). React Kinet Mech Catal 113: 333–345
16. Jasiński R (2014). Comput Theor Chem 1046:93–98
17. Jasiński R (2017). J Mol Graph Model 75:55–61
18. Conner ML, Brown MK (2016). Tetrahedron 72:3759
19. Bartlett PD, Wallbillich G, Wingrove AS, Swenton JS, Montgomery LK, Kramer BD (1968). J Am Chem Soc 90(8): 2049–2056
20. Nacereddine K, Yahia W, Bouacha S, Djerourou A (2010). Tetrahedron Lett 51:2617
21. Yahia W, Khorief Nacereddine A, Liacha M, Djerourou A (2018). Int J Quantum Chem 118:e25540
22. Sobhi C, Nacereddine AK, Djerourou A, Aurell MJ, Domingo LR (2012). Tetrahedron 68:8457
23. Yahia W, Nacereddine AK, Liacha M (2014). Prog React Kinet Mec 39:365
24. Chafaa F, Hellel D, Nacereddine AK, Djerourou A (2016). Tetrahedron Lett 57:67–70
25. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. (2009) GaussView, version 5; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS
26. Frisch MJ et al (2009) Gaussian 09, revision A.02. Gaussian Inc. Wallingford
27. Lee C, Yang W, Parr RG (1988). Phys Rev B 37:785
28. Becke AD (1993). J Chem Phys 98:5648
29. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PVR, Pople JA (1986) Ab initio molecular orbital theory. Wiley, New York
30. Tomasi J, Persico M (1994). Chem Rev 94:2027
31. Simkin BY, Sheikhet I (1995) Quantum chemical and statistical theory of solutions a computational approach. Ellis Horwood, London
32. Cancès E, Mennucci B, Tomasi J (1997). J Chem Phys 107:3032
33. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996). Chem Phys Lett 255:327
34. Barone V, Cossi M, Tomasi J (1998). J Comput Chem 19:404
35. Becke AD (1993). J Chem Phys 98:5648
36. Becke AD, Weinstock RB, Weinhold F (1985). J Chem Phys 83: 735
37. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988). Chem Rev 88:899
38. Becke AD, Edgecombe KE (1990). J. Chem Phys 92:5397–5403
39. Lu T, Chen F (2012). J Comput Chem 33:580–592
40. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu S (1999). J Am Chem Soc 121: 1922–1924
41. Parr RG, Szentpaly LV, Liu S (1983). J Am Chem Soc 105:7512–7516

42. Parr RG, Yang W (1989) Density functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York
43. Jaramillo P, Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008). *J. Mol. Struct. THEOCHEM* 865:68–76
44. Kohn W, Sham LJ (1965). *Phys Rev* 140:1133–1138
45. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013). *RSC Adv* 3:1486–1494
46. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R (2002). *Tetrahedron* 58:4417
47. Domingo LR, Pérez P (2013). *Org Biomol Chem* 11:4350
48. Domingo LR, Emamian SR (2014). *Tetrahedron* 70:1267
49. Nacereddine AK, Layeb H, Chafaa F, Yahia W, Djerourou A, Domingo LR (2015). *RSC Adv* 5:64098
50. Chafaa F, Hellel D, Nacereddine AK, Djerourou A (2016). *Mol Phys* 114:663
51. Hellel D, Chafaa F, Nacereddine AK, Djerourou A, Vrancken E (2017). *RSC Adv* 7:30128
52. Ríos-Gutiérrez M, Chafaa F, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2016). *J Mol Graphics Modell* 70:296–304
53. Wiberg KB (1968). *Tetrahedron* 24:1083
54. Domingo LR (2014). *RSC Adv* 4:32415
55. Berski S, Gordon AJ (2012). *Chem Phys Lett* 525–526:24–31
56. Durlak P, Mierzwicki K, Latajka Z, Ratajczak H (2010). *J Mol Struct* 976:392–396
57. Hernández-Trujillo J, García-Cruz I, Martínez-Magadán JM (2005). *Chem Phys* 308:181–192
58. Domingo LR (2016). *Molecules* 21:1319
59. Emamian, S., Lu, T., Domingo, L. R., Saremi, L. H., Ríos-Gutiérrez, M. (2018). *Chemical physics*
60. Nasri L, Ríos-Gutiérrez M, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2017). *Theor Chem Acc* 136(104)
61. Ríos-Gutiérrez M, Nasri L, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Domingo LR (2018). *J Phys Org Chem*:e3830
62. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P (2018). *J Org Chem*
63. Domingo LR, Saéz JA, Zaragoza RJ, Armó M (2008). *J Org Chem* 73:8791