

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2018

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN SCIENCES

Option : Chimie Organique

Par:

Mme. Lilia NASRI

ETUDE COMPUTATIONNELLE DE L'EFFET DU SOLVANT SUR LE MECANISME ET LA SELECTIVITE DES REACTIONS DE CYCLOADDITION

Composition du jury :

Mr. Farhi HALAIMIA	Président	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE	Directeur de thèse	MCA	ENSET de Skikda
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Co-directeur de thèse	Professeur	Université d'Annaba
Mr. Rabah OUMEDDOUR	Examineur	Professeur	Université de Guelma
Mr. Salah-Eddine DJILANI	Examineur	Professeur	Université d'Annaba
Mme. Chafia SOBHI	Examineur	MCA	Université de Skikda

Dédicaces

À mes très chers parents

À mes beaux-parents

À mon mari et à mes enfants

Ilyes et Malak

À mon frère et à ma sœur

À mes collègues de laboratoire

À toute ma famille

À tous mes amis

Remerciements

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO) à l'Université Badji Mokhtar Annaba-Algérie, et l'Unité de recherche en chimie théorique organique, Département de chimie organique Université de Valence -Espagne.

*Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Docteur **KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek**, les mots me manquent pour exprimer mon immense gratitude. Grâce à votre compétence et votre rigueur scientifique, j'ai pu finaliser ce travail. Je vous remercie de m'avoir encadré et soutenu pendant ces années. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne saurais assez vous remercier pour votre grande disponibilité, pour vos encouragements et pour vos sages conseils avisés. Vous êtes ce grand homme altruïste que je place et placerais toujours sur un piédestal ! Ce fut un réel et immense plaisir que de travailler à vos côtés.*

Merci pour tout.

*Tous mes remerciements vont aussi à Monsieur le Professeur **DJEROUROU Abdelhafid** qui a codirigé cette thèse. Merci pour tout ce que tu vous avez fait pour moi, pour votre patience, pour votre grande disponibilité, 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 **HALAIMIA Farhi** 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 OUMEDDOUR Rabah, Monsieur le Professeur DJILANI Salah-Eddine, et Madame le Docteur SOBHI Chafia.

Comment pourrais-je ignorer tout le mal que se sont données Monsieur le Professeur Luis R. Domingo et Mademoiselle Mar Ríos GUTIERREZ (Université de Valence, Espagne) et leur aide précieuse dans la mise en œuvre de cette thèse et pour l'intérêt qu'ils ont donné à ce travail.

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

ملخص

في هذا العمل ، قمنا بإجراء دراسة حسابية في المستوى النظري MPWB1K/6-31G(d) للآلية والانتقائية وتأثير المذيب لتفاعلات الإضافة الحلقية 1,3 ثنائي القطب التي تنتج مركبات حلقية غير متجانسة كيرالية وفعالة بيولوجيا من نوع بيروليدين و البيرازوليدين .

هذه الدراسة بينت أن التفاعل بين أزوميثين يليد و 2-نيتروستيرين لتشكيل البيروليدين لديه طاقة تنشيط منخفضة و يفضل المسار التفاعلي *meta-endo* و تتميز بالآلية قطبية حيث تجري في مرحلة واحدة و في خطوتين. التفاعل بين إيمين الأزوميثين و *p*- نيترو-بنزليدين-مالونونيتريل لإعطاء بيرازوليدين أيضا لديه طاقة تنشيط منخفضة و يؤدي إلى تشكيل المركب الناتج عن المسار التفاعلي *meta-exo* ويتطور وفقا لآلية قطبية في مرحلة واحدة وعلى خطوتين. المذيب يزيد قليلا من طاقات التنشيط ، ولكن لا يغير الانتقائية. وجود التأثيرات غير الأساسية هو العامل الرئيسي للانتقائية الفراغية لهذه التفاعلات. النتائج التي تم الحصول عليها متوافقة مع المعطيات التجريبية .

الكلمات المفتاحية: أزوميثين ، بيروليدين ، بيرازوليدين ، إضافة حلقية 1,3-ثنائي القطب ، الانتقائية ، آلية التفاعل ، حساب DFT.

Résumé:

Dans ce travail, une étude computationnelle au niveau théorique MPWB1K/6-31G(d) du mécanisme, de la sélectivité et de l'effet du solvant a été effectuée sur des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 aboutissant aux composés hétérocycliques chiraux biologiquement actifs de type pyrrolidines et pyrazolidines.

Cette étude indique que la réaction entre l'ylure d'azométhine et le 2-nitrostyrène formant le pyrrolidine possède une énergie d'activation faible favorisant l'approche *meta-endo* et caractérisée par un mécanisme polaire qui se déroule en une seule étape en deux paliers. La réaction entre l'imine d'azométhine et le *p*-nitro-benzylidene-malono-nitrile donnant la pyrazolidine possède également une énergie d'activation faible donnant lieu à la formation du produit issu de l'approche *meta-exo* et se procède selon un mécanisme polaire en une seule étape et en deux paliers. Le solvant augmente légèrement les énergies d'activation, mais ne change pas la sélectivité. La présence des interactions non covalentes est la raison principale de la stéréosélectivité de ces réactions. Les résultats obtenus sont en accord avec les données expérimentales.

Mots-clés: Azométhine, pyrrolidine, pyrazolidine, Cycloaddition 1,3-dipolaire, Sélectivité, mécanisme, Calculs DFT

Abstract

In this work, a computational study at the MPWB1K/6-31G (d) theoretical level of the mechanism, selectivity and solvent effects was carried out of the 1,3-dipolar cycloaddition reactions giving a chiral biologically active heterocyclic compounds such as pyrrolidines and pyrazolidines.

This study indicates that the reaction between azomethine ylide and 2-nitrostyrene giving pyrrolidine has a low activation energy favoring the *meta-endo* approach and characterized by a polar mechanism which takes place in a one step two stages. The reaction between the azomethine imine and the *p*-nitro-benzylidene-malononitrile also has a low activation energy giving rise to the formation of the product from the *meta-exo* approach and proceeds according to a polar mechanism in a two stages one step. The solvent slightly increases the activation energies, but does not change the selectivity. The presence of non-covalent interactions is the main reason for the stereoselectivity of these reactions. The results obtained are in agreement with the experimental data.

Keywords: Azomethine, pyrrolidine, pyrazolidine, 1,3-dipolar Cycloaddition, Selectivity, mechanism, DFT Calculations.

Tables des matières

Introduction générale	1
Références	5
Partie I: Etude bibliographique	
Chapitre I: Les pyrrolidines et les pyrazolidines	
1. Les pyrrolidines	6
1.1. Aspect chimique	6
1.2. Généralités	6
1.2.1. Pyrrolidines extrais à partir de produits naturels	6
1.2.2. Pyrrolidines synthétiques à visées thérapeutiques	9
1.3. Molécules pyrrolidinique en phase clinique	9
1.4. Utilisation comme catalyseurs	10
1.5. Synthèse de pyrrolidines	11
1.6. Etat d'art sur l'étude théorique de la pyrrolidine	12
2. Les pyrazolidines	14
2.1. Aspect chimique	14
2.1.1. Pyrazolidines à visées thérapeutiques	14
2.2. Synthèse de la pyrazolidine	15
2.3. Activité biologique de dérivées pyrazolidinique	16
2.4. Etat de l'art sur l'étude théorique de la pyrazolidine	17
Références	19
Chapitre II: Les réactions de cycloaddition [3+2]	
1. Introduction	21
2. Historique	22
3. Les dipôles-1,3	22
3.1. Type anion allyle	23
3.2. Type anion propargyle-allényle	23
4. Les ylures d'azométhine	24
5. Les imines d'azométhine	25
6. Sélectivité de la réaction de CD32	25
6.1. La régiosélectivité ortho/méta	26
6.2. La stéréosélectivité endo/exo	27
6.3. La stéréosélectivité faciale syn /anti	29
7. Nature du mécanisme moléculaire	29
7.1. Mécanisme concerté	30
7.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone	31
7.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	31
7.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique	32
8. Mécanisme basé sur la densité électronique	32

9. Les interactions non-covalentes	33
9.1. La liaison hydrogène	34
9.2. La liaison halogène	34
9.3. Les interactions électrostatiques	35
9.4. Interaction cation- π	36
Références	37
Chapitre III: Méthodes quantiques et théories de la réactivité chimique	
1. Méthodes de la chimie quantique	40
1.1. L'équation de Schrödinger	40
1.2. L'approximation de Born-Oppenheimer	41
1.3. Approximation du champ moyen de Hartree	42
1.4. Méthode de Hartree-Fock	42
1.5. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	43
1.5.1. Les bases d'orbitales atomiques	44
a. Les orbitales internes	45
b. La zone de valence	45
c. La zone de diffuse	46
1.6. Méthodes Post-HF	46
1.6.1. Méthode d'interaction de configuration(IC)	47
1.6.2. Méthode de perturbation de Möller-Plesset d'ordre n	47
1.7. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	48
1.7.1. Principe	48
1.7.2. Approximation de la densité locale LDA	49
1.7.3. Approximation de la densité de spin locale LSDA	50
1.7.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	50
1.7.5. Les fonctionnelles méta-GGA	51
1.7.6. Les fonctionnelles hybrides	51
a. La fonctionnelle B3LYP	52
b. La fonctionnelle MPWB1K	52
1.8. Inclusion de l'effet du solvant	53
1.8.1. Méthodes explicites	53
1.8.2. Méthodes implicites	54
a. Modèle SCRF	55
b. Le Modèle PCM (Polarized continuum model)	56
2. Théorèmes de la réactivité et de la sélectivité chimiques	57
2.1. Introduction	57
2.2. Théorie de l'état de transition	57
2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	58
2.3.1. Les indices globaux	59
2.3.1.1. L'électronégativité χ	59
2.3.1.2. Le potentiel chimique μ	60

2.3.1.3. La dureté η	60
2.3.1.4. L'électrophilie ω	60
2.3.1.5. La nucléophilie N	60
2.3.2. Les indices locaux	61
2.4. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF	62
2.4.1. La fonction ELF	62
2.4.2. Analyse topologique ELF	63
2.4.3. Calcul des populations de bassins	64
2.5. Analyse QTAIM	65
2.5.1. Principe	65
2.5.2. La densité électronique au point critique de liaison (3,-1)	66
2.5.3. Laplacien de la densité électronique au BCP	67
2.5.4. Les densités d'énergie au BCP	68
2.6. Analyse NCI	68
2.7. Analyse du potentiel électrostatique	70
Références	72

Partie II: Résultats et discussion

Chapitre IV: Réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène

1. Introduction	75
2. Les profils énergétiques et géométries moléculaires	76
2.1. Réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine b (AYb) avec le 2-nitrostyrène (NS)	76
2.1.1. Profils énergétiques	76
2.1.2. Calculs thermochimiques	79
2.1.3. Géométrie des états de transition	80
2.1.4. Polarité de la réaction	81
2.2. Etude de la réaction de CA32 entre l'ylure AYa et le 2-nitrostyrène NS	81
2.2.1. Profils énergétiques	81
2.2.2. Effet du solvant	83
2.2.3. Calculs thermochimiques	83
2.2.4. Géométrie des états de transition	84
2.2.5. Etude de la polarité	86
2.2.6. Origine de la sélectivité endo	86
3. Etude du mécanisme moléculaire (Analyse topologique ELF)	90
3.1. Caractérisation de la structure électronique des réactifs	90
3.2. Analyse topologique ELF du chemin réactionnel	92
4. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	99
4.1. Les indices globaux	99
4.2. Les indices locaux	100
5. Conclusion	102
Références	105

**Chapitre V: Réaction de CA 32 entre l'imine d'azométhine (IA) et le
p-nitrobenzylidenemalononitrile (NBMN)**

1. Introduction	106
2. Caractérisation ELF et NPA de la structure électronique des IAs	107
3. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	109
3.1. Les indices globaux	109
3.2. Les indices locaux	111
4. Etude des profils énergétiques et géométrie des états de transition	112
4.1. Réaction de CA 32 entre l'IA 1 et l'éthylène 4	112
4.2. Réaction de CA32 entre l'IA 1 et le NBMN	115
4.3. Géométrie des états de transition	117
4.4. Polarité de la réaction	118
4.5. Effet du solvant	119
5. Origine de la stéréosélectivité exo de la voie régioisomérique méta	119
5.1. Analyse MEP	119
5.2. Analyse NCI	121
6. Analyse topologique ELF du chemin réactionnel	121
7. Conclusions	127
Références	129
Conclusion générale	131
Annexe	

Table des schémas

1	Structure de quelques alcaloïdes	1
2	Structure des pyrrolidine et pyrazolidine	2
3	Synthèse d'un hétérocycle par la réaction de CA32 entre un dipôle et un Dipolarophile	2
4	Réactions de CA32 aboutissant à la synthèse de pyrrolidines et pyrazolidines chirales	3
5	Réactions de CA32 sélectives réalisées par les groupes de Zhang et Pleshchev	3
1.1	Structure de la pyrrolidine simple	6
1.2	Molécules pyrrolidiniques extraits à partir de produits naturels	7
1.3	Médicaments présentement sur le marché renfermant un noyau pyrrolidine	9
1.4	Composés testés en phase clinique pour le traitement du diabète type II	10
1.6	Synthèse asymétrique catalysée par la L-proline	11
1.7	Synthèse asymétrique catalysée par un dérivé pyrrolidinique	11
1.8	Synthèse de pyrrolidine par réaction de CA32 entre un ylure d'azométhine et des oléfines	12
1.9	Réaction de CA32 entre le b-trifluorométhyl acrylamide et les ylures d'azométhines	12
1.10	Réaction de CA32 entre le 3-(benzylideneamino) oxindole et le NS	13
1.11	Réaction de CA32 entre l'YA et le benzoimidazole -2-yl-3-phenylacrylonitrile	13
1.12	Structure de la pyrazolidine simple	14
1.13	Composés bioactifs et de médicaments à base de pyrazolidine	15
1.14	Composés biologiquement actifs à base de 3-pyrazolidinone	15
1.15	Synthèse de la pyrazolidine par réaction de CA32 entre l'IA et un composé éthylénique	
1.16	Synthèse de la pyrazolidine par réaction de cyclisation d'hydrazine	16
1.17	Structure d'un médicament à base de pyrazolidine	16
1.18	Composés anti bactériens à base de pyrazolidine	17
1.19	Structure de dérivés de l-méthyl-2- (phénylcarbamoyle) pyrazolidines	17
1.20	Réactifs implantés dans la réaction de CA32 étudiée par Das	18
1.21	Réaction de CA32 entre l'IA et des alcènes riches en électrons	18
2.1	Réaction de CD32 du dipôle-1,3 avec un dipolarophile	23
2.2	Type d'anion allylique	23
2.3	Type d'anion propargylique	23
2.4	Les différents types de dipôles-1,3	24
2.5	Différentes formes de l'ylure d'azométhine	25
2.6	Structure de l'imine d'azométhine	25
2.7	Régiosélectivité de la réaction de CD32 entre une nitroène et un alcène	26

2.8	Approche stériques endo et exo dans la réaction de CD13	28
2.9	Encombrement stérique dans l'approche endo	28
2.10	Liaison hydrogène stabilisante	28
2.11	Approches stéréosélective faciale syn et anti	29
2.12	Mécanisme concerté	30
2.13	Mécanisme synchrone et asynchrone	31
2.14	Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	32
2.15	Mécanisme en deux étapes zwitterionique	32
4.1	Rétrosynthèse du pyrazolidine	75
4.2	RMC entre l'imidazolidinone, le benzaldéhyde et le NS	75
4.3	Les voies régio- et stéréoisomériques de la réaction de CD32 entre l'YAb et le NS	77
4.4	Les voies stéréoisomériques <i>endo</i> and <i>exo</i> de la réaction de CA32 <i>méta/anti</i> entre l'AYa et le NS.	83
5.1	Synthèse du pyrazolidines par réaction de CA32 entre les IAs et les dérivés éthyléniques	106
5.2	Réaction de CA32 entre l'IA et l'éthylène NBMN	107
5.3	Les imines azométhines et les dérivés éthyléniques	110
5.4	Réaction de CA32 entre l'AI 1 et l'éthylène 4	113
5.5	Les voies régio- and stéréoisomériques possibles de la réaction de CA32 entre d'IA 1 et le NBMN	115

Table des figures

2.1	Types d'interaction dans l'approche <i>endo</i>	28
2.2	Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de CA32	33
2.3	Interactions de type liaison hydrogène	35
2.4	Interactions de type liaison halogène	35
2.5	Interaction de type cation- π	36
3.1	Comparaison entre les bases de type STO et GTO	45
3.2	Représentation explicite du solvant	54
3.3	Représentation implicite du solvant	55
3.4	Modèle PCM de la solvatation	56
3.5	Surface d'énergie potentielle d'une réaction à deux étapes	58
3.6	Représentation 3D de l'ASD avec les fonctions de Parr	62
3.7	Domaines de localisation de la fonction ELF pour la glycine	64
3.8	Points critiques de l'analyse QTAIM	66
3.9	Caractérisation des interactions non-covalentes	70
3.10	Cartes bi- et tridimensionnelle du potentiel électrostatique de quelques molécules	71
4.1	Géométries des états de transition de la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS.	80
4.2	Géométries des états de transition de la voie régioisomérique <i>méta</i> de la réaction de CA32 entre l'YAA et le NS avec les valeurs du GEDT (en e)	85
4.3	MEPs de l'YAA, du NS du complexe moléculaire CMA et des états de transition <i>méta</i>	85
4.4	Gradient isosurfaces des NCI favorable du MCb et TS _{mn-b} , avec la représentation de la carte des lignes de Laplacien de la densité électronique pour l'electron $\rho^2 \nabla_{bcp}$ des deux structures sur le plan moléculaire définie par les atomes O...H6-C	87
4.5	Graphe du gradient réduit de la densité (RDG) du MCb et TS _{mn-b} Les	88
4.6	attracteurs ELF avec la population de quelques basins de valence et la charge naturelle atomique (négative en rouge, positive en bleu et neutre en vert), et les structures de Lewis proposées des AYs 6 et b Les	91
4.7	positions des attracteurs ELF du TS _{mn-b} et les points de l'IRC impliqués dans la formation des nouvelles liaisons C1-C5 et C3-C4	94
4.8	Domaines de localisation ELF du TS _{mn-b} et des points de l'IRC P7-P9 impliquant dans la formation des nouvelles liaisons C1-C5 et C3-C4 de la réaction entre l'YAb et le NS	94

5.1	a) Domaines de localisation ELF, b) positions des bassins des attracteurs ELF avec la population des bassins de valence les plus important, c) La structure de Lewis proposée sur la base ELF avec les charges atomiques naturelle des atomes pertinents, d) la représentation commune de Lewis the pour l'Als 8 et 12	108
5.2	Représentation 3D du ASD du cation radical 1^+ et l'anion radical $NBMN^-$, avec les fonctions de Parr nucleophiliques et electrophiliques de l'IA 1 et du NBMN	112
5.3	Géométrie du TS-1 de la réaction de CA32 entre l'IA 1 et l'éthylène 4	114
5.4	Géométrie des états de transition de la réaction de CA32 entre l'IA 1 et le NBMN avec les longueurs des nouvelles liaisons	118
5.5	MPWB1K/6-31G(d) MEPs, représenté à une isovaleur de 0.004, et favorable NCI isosurfaces de gradient, représenté à une isovaleur de 0.5 a.u., de la <i>méta</i> régioisomérique TSs Impliqués dans la 32CA reaction de AI 12 et NBMN 13. MEP échelles varient entre $\pm 0.1020 e^2 \cdot Bohr^{-1}$ pour TS-2-mn et $\pm 0.0986 e^2 \cdot Bohr^{-1}$ pour TS-2-mx	120
5.6	Positions des attracteurs de bassin ELF des points sélectionnés de l'IRC impliqués dans la formation des liaisons simples N1-C5 et C3-C4 le long du canal de réaction <i>méta</i> / <i>exo</i> le plus favorable associé à la réaction polaire 32CA de <i>type zw</i> de AI 12 avec NBMN 13	125
5.7	Mécanisme simplifié de l'étude ELF pour la formation des nouvelles liaisons basé sur la structure de Lewis	126

Liste des tableaux

3.1	Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique	63
3.2	Points critiques dans la théorie QTAIM	66
4.1	Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et en toluène, des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'AYb et le NS	78
4.2	Les enthalpies totales (u.a) et relative ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), les entropies totales et relatives ($\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), et les énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS	79
4.3	Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et en toluène, des points stationnaires impliqués dans la voie <i>méta</i> de la réaction de CA32 entre l'AYa et le NS	82
4.4	Enthalpies totales (u.a) et relative ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), entropies totales ($\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) et relatives ($\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), et énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) calculées à 110 °C et 1 atm dans le toluène, des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'YAA et le NS	84
4.5	Paramètres QTAIM (en a.u), des bcps (3,-1) présent dans les régions O...H6 des MCB et TSmn-b, la densité électronique (ρ_{bcp}), Laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$) et l'énergie de la densité électronique H_{bcp}	88
4.6	Population des bassins de valence des points stationnaires MCB, TSmn-b et CAMn-b, et les points P7 – P9 de l'IRC impliqué dans la formation des deux nouvelles liaisons C1–C5 et C3–C4 de la réaction entre l'YAb et le NS	93
4.7	Les indices globaux (en eV), de l'éthylène 5, les YA 6 et YAA,b, et le NS	99
5.1	B3LYP/6-31G(d) electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω) and global nucleophilicity (N), in eV, of AIs 8, 5 and 12 and ethylenes 9 and 13	110
5.2	Énergies totales (E, en u.a) et relative ^a (ΔE , en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) des points stationnaires de la réaction de CA32 entre l'IA 1 et l'éthylène 4	113
5.3	Les énergies totales (E) et relatives (ΔE), en phase gazeuse et en dichloroéthane (DCE), pour les points stationnaires implantés dans la réaction de CA32 de l'IA 1 avec le NBMN	116
5.4	Les distances sont données en angstroms, Å, les énergies relativea en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ et les valeurs de GEDT et les populations d'électrons en nombre moyen d'électrons, e	126

Abréviations

ASD	Atomic Spin Density
BCP	Bond Critical Point
BV(LUMO)	Basse Vacante
CA	CycloAddition
CA32	CycloAddition [3 + 2]
CI	Configuration Interaction
CM	Complexe Moléculaire
CP	Point Critique
CTA	Composé Tri-Atomique
DCE	Di-ChloroEthane
DPP	Dipeptidyl Peptidase
DEN	Demande Electronique Normale
DFT	Density Functionnal Theory
DFTC	Density Functionnal Theory Conceptuelle
ELF	Electron Localization Function
FMO	Orbitales Moléculaire Frontières
GEDT	Global Electron Density Transfer
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussienne Type Orbital
HF	Hatree-Fock
HO(HOMO)	Haut Occupé
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
IA	Imines d'Azométhines
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
KS	Kohn et Sham
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
MEP	Molecular Electron Potential
MO	Molecular Orbital
MP	Moller-Plesset
NBMN	Nitro-Benzylidène-Malono-Nitrile
NCI	Non-Covalentes Interactions
NCP	Nuclear Critical Point
NPA	Natural Population Analysis
NS	Nitro-Styrène
PCM	Polarized Continuum Model
PES	Potential Energy Surface
QTAIM	Quantum Theory of Atoms in Molecules

RMC	Réaction Multi-Composante
SCRf	Self-Consistent Réaction Field
STO	Slater Type Orbital
TCE	Tétra-Cyano-Ethylène
TEA	Tri-Ethyl-Amine
TS	Transition State
YA	Ylure d'Azométhine

Introduction générale

Introduction générale

Aujourd'hui près de 80% de médicaments et produits pharmaceutiques sont des produits chiraux, et les deux tiers parmi eux sont des hétérocycles [1]. De ce fait, l'accès à des hétérocycles énantiomériquement purs constitue un des enjeux majeurs dans l'industrie pharmaceutique [2]. Par ailleurs, la chimie industrielle implique certaines contraintes, notamment un faible coût de réactifs, un minimum d'étapes et un rendement élevé à chaque étape, ainsi qu'une simple méthode de purification des produits et des intermédiaires. De plus, la contrainte principale pour l'industrie pharmaceutique est que les médicaments doivent se vendre sous forme d'un unique énantiomère avec un excès énantiomère élevé (>97%) [3]. Cette propriété est importante sur le plan médicamenteux, telle que l'activité biologique peut être modulée en fonction de la stéréochimie, qui est soit par l'un des énantiomères le plus actif par rapport à l'autre qui est peut-être inactif ou toxique, soit par les deux énantiomères qui ont une activité biologique extrêmement différente. Vu toutes ces contraintes, la mise au point de nouveaux processus asymétriques, efficaces et simples est devenue une importante priorité pour les chimistes organiciens.

Parmi les composés biologiquement actifs isolés de plantes et d'herbes, nous pouvons constater qu'une certaine classe de produits à un impact important sur le développement de la médecine et de l'industrie pharmaceutique, ce sont les alcaloïdes qui sont des molécules hétérocycliques azotées d'origine naturelle qui possèdent un caractère basique [4] (Schéma 1).

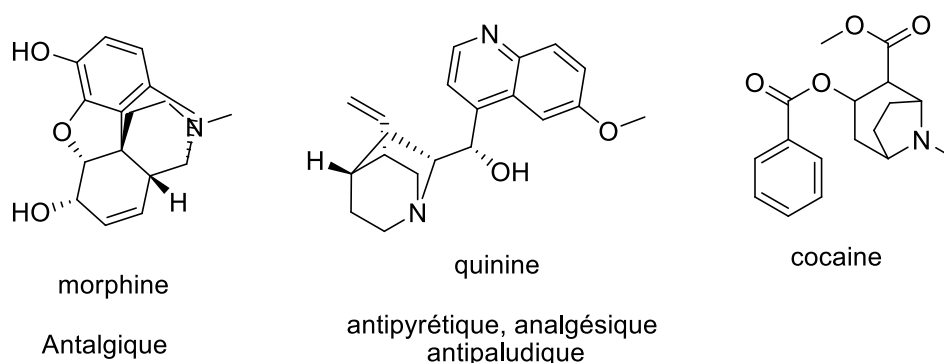


Schéma 1. Structure de quelques alcaloïdes

En effet, une grande proportion de médicaments prescrits aujourd'hui possède des structures s'apparentant à celles d'alcaloïdes [4]. Parmi les hétérocycles azotés, on retrouve le pyrrolidine [5] et le pyrazolidine [6] qui sont très intéressants sur le plan chimique et pharmacologique (Schéma 2). Pour la synthèse de ce type de composés, la littérature nous rapporte que la réaction de cycloaddition [3+2] (CA32) [7] est la méthode de choix la plus utilisée qui vérifie les caractéristiques de l'industrie pharmaceutique [8] (Schéma 3).



Schéma 2. Structure des pyrrolidine et pyrazolidine

Ces dernières années, grâce au développement de la technologie informatique, il est devenu possible d'effectuer d'une simulation des réactions organiques pour comprendre ou prédire la sélectivité ainsi le caractère mécanistique de ces réactions.

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'étude computationnelle du mécanisme et de la sélectivité de la réaction de CA32 pour la synthèse des hétérocycles azotés à cinq chaînons (Schéma 3), cette réaction correspond formellement à une CA32 entre un dipôle-1,3 et un alcène aboutissant ainsi à la formation des hétérocycles pyrrolidine et pyrazolidine (Schéma 4).

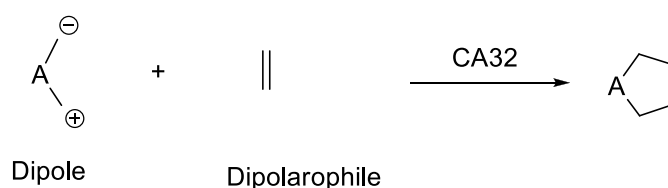


Schéma 3. Synthèse d'un hétérocycle par la réaction de CA32 entre un dipôle et un dipolarophile.

Dans le premier chapitre, nous présentons une description des hétérocycles pyrrolidine et pyrazolidine, leurs différentes activités biologiques et les principaux travaux théoriques qui sont décrits sur ce type de molécule.

Dans le deuxième chapitre nous nous intéressons à l'élucidation du développement de la réaction de CA32, dans lequel on détaille quelques concepts pertinents dans ce domaine, en particulier, la CA32 entre les imines d'azométhines et les ylures d'azométhines avec les oléfines.

Dans le troisième chapitre, nous montrons diverses méthodes de la chimie quantique et les théories qui sont utilisées pour l'étude du mécanisme réactionnel et la rationalisation de la sélectivité.

La seconde partie est consacrée à la présentation des résultats et discussions. Elle est répartie sur deux chapitres :

Dans le quatrième chapitre, nous discutons le mécanisme de la réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène: cette étude nous permettra de comprendre le détail mécanistique influençant sur la nature du mécanisme et la sélectivité observée expérimentalement dans cette réaction.

Le dernier chapitre est dédié à la discussion des résultats de l'étude computationnelle de la réaction de CA32 entre l'imine d'azométhine (IA) et le *p*-nitrobenzylidene-malononitrile, dans lequel on a trouvé les facteurs influençant sur la sélectivité de cette réaction.

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

Références

- [1].(a) Jenner P, Testa B. *Drug Metab Rev* **1973**, 2, 117.(b) Hauer B, Breuer M, Dittrich K, Habicher T, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788.
- [2].(a) Testa B. *Trends Pharmacol Sci* **1986**, 7, 60.(b) Caldwell J. *J. Clin. Pharmacol* **1992**, 32, 925.(c) Caner H, Groner E, Levy L. *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 105.
- [3]. Food and Drug Administration. **1992**. *FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs*. *57 Fed. Reg.* 22, 249.
- [4].(a) Cordell G A, Quinn-Beattie M L, Farnsworth N R. *Phytotherapy Research*, **2001**. 15, 183-205. (b) Klumpp D A, Yeung K Y, Prakash G K S, Olah G A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4481.(c) Wink M. *Studies in natural products chemistry*, **2000**, 21, 3-122.
- [5]. Strunzand G M, Finlay J A. In *The Alkaloids*, Brossi A, Ed, Academic Press: San Diego. **1986**, 26, 89. (b) Michael JP. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 139-165; (c) Watson P S, Jiang B, Scott B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.
- [6]. Pezdirc L, Stanovnik B, Svete J, *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 1661.(b) Chantal C H K, Maison W. *Synthesis* **2010**, 719.(c) Claramunt R M, Elguero J. *Org. Proc. Prep. Int.* **1991**, 23, 273-320.
- [7].(a) Gothelf K V, Jørgensen K A, *Chem. Rev* **1998**, 98, 863.(b) Coldham I, Hufton R, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765 .(c) Pandey G, Banerjee P, Gadre S R, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.(d) Pellissier H, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235.(e) Stanley L M, Sibi M P, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
- [8].(a) Koptelov Y B, Sednev M V, *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 547.(b) Hashimoto T M, Maruoka K, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3489. (c) Nájera C, Sansanoa J M, Yusa M, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8596.
- [9]. Zhang X, Wang X, He Y, Liu Y, Liu J, Shi J. *Tetrahedron Lett*, **2016**, 57, 1143.
- [10]. Pleshchev I M, Das Gupta N V, Struchkova M I, Goloveshkin A S, Bushmarinov I S, Khakimova and D V, Makhova N N. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25, 188.

Partie I
Etude bibliographique

Chapitre I

Les pyrrolidines et les pyrazolidines

Les pyrrolidines et les pyrazolidines

1. Les pyrrolidines

1.1. Aspect chimique

La pyrrolidine, également appelée azolidine ou tétrahydropyrrole est un hétérocycle à cinq chaînons, contenant un atome d'azote et quatre atomes de carbone (Schéma 1.1). On retrouve ce noyau la plupart du temps monosubstitué en position 2, comme dans le cas de l'acide aminé proline. Cette amine secondaire basique confère à l'acide aminé proline des caractéristiques qui lui sont propres [1].

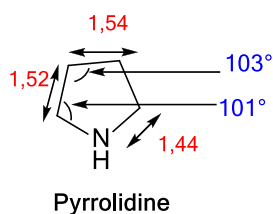


Schéma 1.1. Structure de la pyrrolidine simple

La pyrrolidine simple est un liquide incolore qui est miscible avec l'eau et la plupart des solvants organiques. Il a une odeur caractéristique qui a été décrite comme ammoniacale.

1.2. Généralités

1.2.1. Pyrrolidines extraits à partir de produits naturels

Les alcaloïdes extraits de plantes de type pyrrolizidines [2], renfermant le noyau pyrrolidine, sont parmi les premiers composés naturels reconnus comme étant cancérigènes. On retrouve aussi des molécules renfermant ce noyau dans la vie de tous les jours. En effet, la nicotine du tabac possède un noyau pyrrolidine N-méthylé substitué en position 2 par une pyridine (Schéma 1.2). C'est parmi les composés les plus connus de ce genre dans lequel, son isolation a été effectuée en 1828 à partir des feuilles de tabac par Posselt et Reimann [3], est connue pour ses propriétés stimulantes et sa capacité à interagir

avec les récepteurs nicotiques. En 1889, Liebermann isola à partir de feuilles de coca une nouvelle molécule pyrrolidinique, l'Hygrine [4]. Celui-ci est moins connu pour ses potentielles activités biologiques que pour être le précurseur d'alcaloïdes tropaniques tels que l'Hyoscyamine et la Scopolamine. La Preussin [5], quant à elle, fut isolée en 1988 par fermentation d'un champignon nommée « *Aspergillus ochraceus* ». Reconnue initialement pour ses activités antifongiques, une étude a démontré qu'elle avait aussi des effets cytotoxiques et d'inhibiteur de croissance sur les cellules cancéreuses [6]. Outre ces différents exemples de molécules isolées à partir de matières premières naturelles, il existe un composé pyrrolidinique directement présent dans le corps humain, la Proline. Cet acide aminé essentiel est aussi couramment utilisé en chimie organique. De plus, l'imine est un composé qui fut longtemps utilisé en médecine traditionnelle le long des côtes de la méditerranée pour soigner les maladies respiratoires [7].

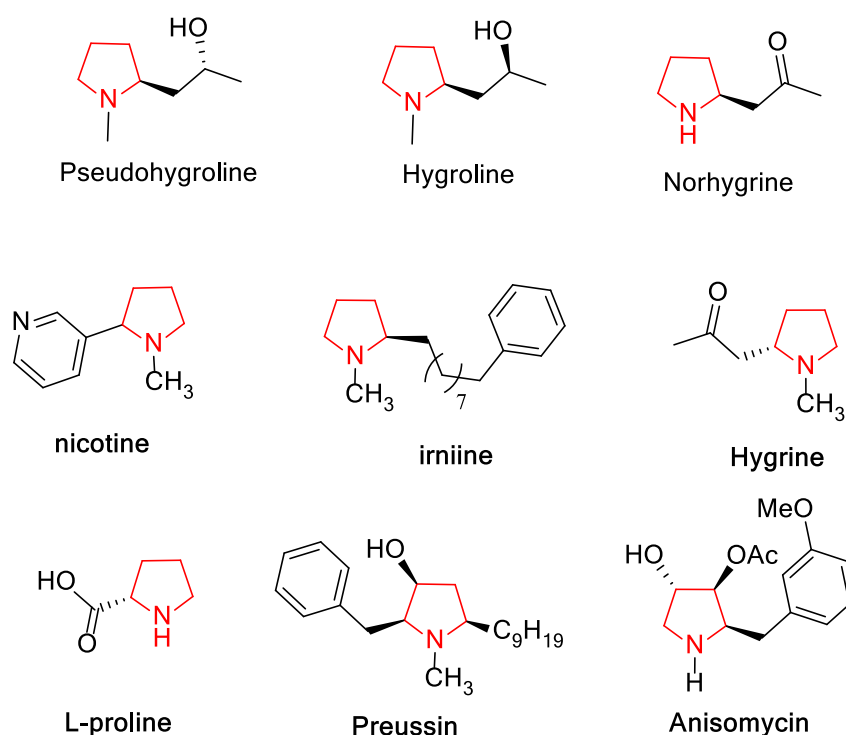


Schéma 1.2. Molécules pyrrolidiniques extraits à partir de produits naturels

1.2.2. Pyrrolidinessynthétiques à visées thérapeutiques

Le noyau pyrrolidine est omniprésent dans les produits pharmaceutiques à cause d'un large panel d'activités biologiques qui a poussé les chercheurs à s'intéresser à ce motif. De nos jours, le cycle pyrrolidinique est présent dans un grand nombre de molécules à visées thérapeutiques (Schéma 1.3).

Les deux antihypertenseurs Fosinopril et Captopril vendu par la compagnie Bristol-Myers Squibb sont de bons exemples, ce qui montre bien l'importance de cet hétérocycle dans l'industrie pharmaceutique. Le Fosinopril fut développé par Bristol-Myers Squibb puis commercialisé sous le nom de Capoten®. Par la suite, de nombreux dérivés de cette molécule ont été synthétisés et commercialisés, tel que la Zofenopril et l'Enalapril (Enaladex® et Vasotec®, respectivement). La Clemastine ou Meclastine est, quant à elle, un antihistaminique et un anticholinergique utilisé pour traiter différents symptômes liés à des crises allergiques (rhinite, prurit). La Sulpiride (Egonil®, Dogmatil® ou Syndenil®) est un puissant neuroleptique utilisé dans le cas de problèmes neuropsychiatriques. La Vildagliptine (Galvus®) est utilisé pour traiter le diabète du fait de sa capacité à inhiber la gliptine et ainsi à augmenter la sécrétion d'insuline. Leurs applications s'étendent aussi à d'autres domaines avec, par exemple, la Darifenacin, qui est commercialisée par Novartis sous le nom Emselex® (ou Enablex®), et est utilisée pour traiter des problèmes urinaires lié à des contractions inopportunes de la vessie. De plus, la Jonctum® est employée dans le cadre du traitement de problèmes mineurs de la peau tels que des brûlures légères [8].

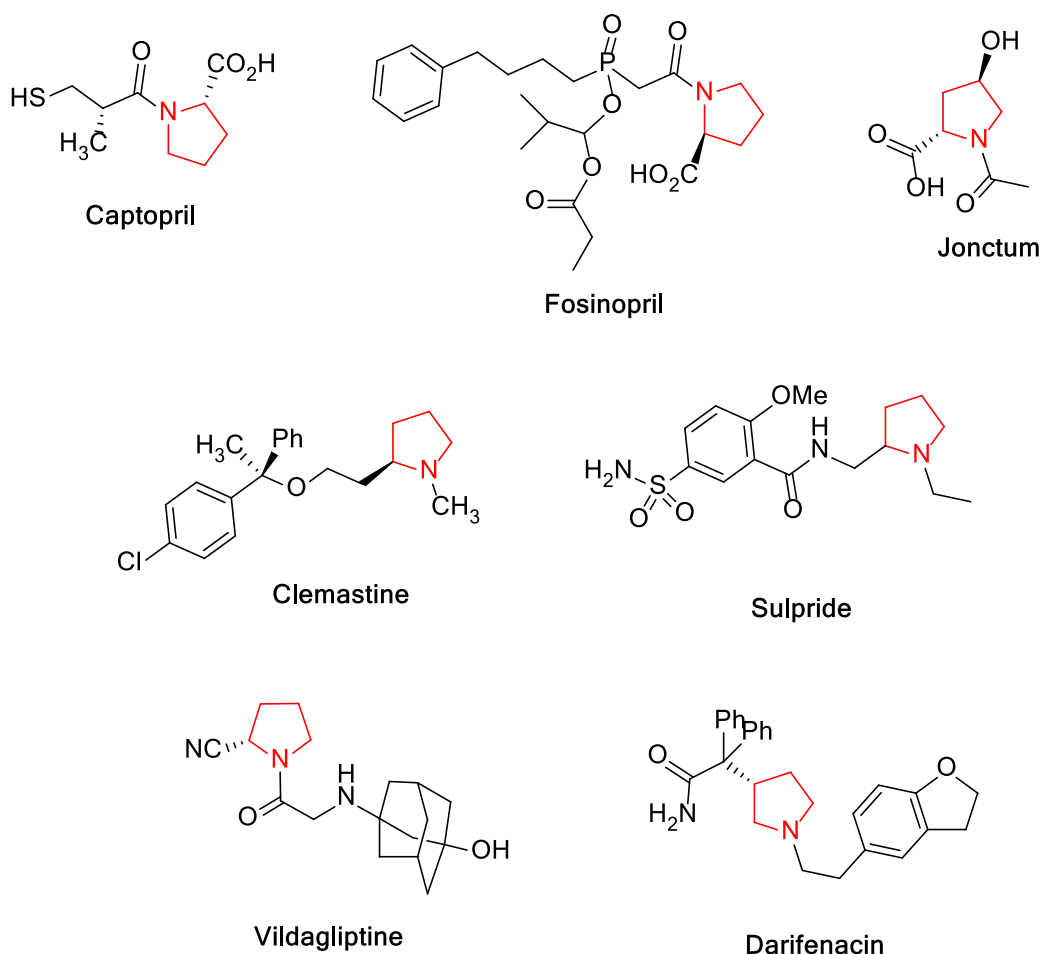


Schéma 1.3. Médicaments présentement sur le marché renfermant un noyau pyrrolidine

1.3. Molécules pyrrolidiniques en phase clinique

Les pyrrolidines chirales énantiopures sont toujours d'actualité. Certaines molécules renfermant ce noyau sont présentes en phase clinique pour le traitement de maladies importantes. C'est notamment le cas des deux composés présents au (Schéma 1.4), qui sont testés par les compagnies Novartis et GlaxoSmithKline pour le traitement du diabète type II. Ces deux composés sont en fait des inhibiteurs de haute affinité pour l'enzyme DPP IV (dipeptidylpeptidase IV) une enzyme impliquée dans la régulation de l'insuline [9].

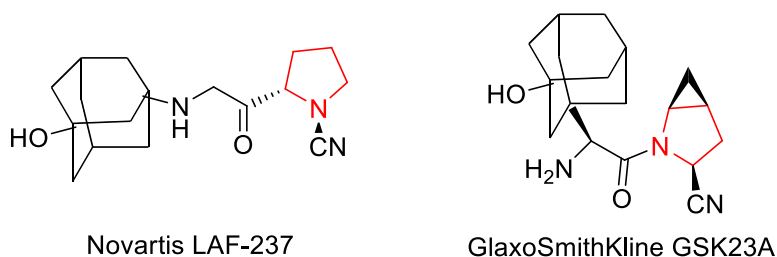


Schéma 1.4. Composés testés en phase clinique pour le traitement du diabète type II

De plus, la compagnie Hoffman Laroche effectue présentement des tests cliniques sur une toute nouvelle molécule qui pourrait bien devenir la seule alternative de traitement pour les personnes atteintes du glioblastome, une forme quasi incurable de cancer du cerveau (Schéma 1.5).

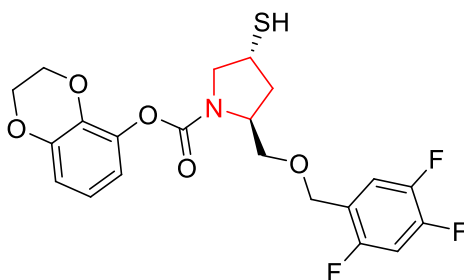


Schéma 1.5. Composé testé en phase clinique pour le traitement du glioblastome

Les compagnies pharmaceutiques et les centres de recherches en chimie médicinales créent ainsi une forte demande pour la synthèse d'intermédiaires renfermant un noyau pyrrolidine chiral sous forme d'un seul énantiomère.

1.4. Utilisation comme catalyseurs

Les noyaux pyrrolidiniques sont des structures importantes en synthèse organique et sont présentés dans les structures de ligands polyvalents et organocatalysts. En effet, la L-proline s'est révélée être un catalyseur viable pour plusieurs synthèses asymétriques (Schéma 1.6) [10]. La différence primordiale entre la proline et les autres acides aminés provient de son noyau pyrrolidine. C'est son amine secondaire, plus basique que les

aminés des autres acides aminés, qui est à l'origine de cette différence. Elle favorise la formation d'énamines et d'imines plus que les autres acides aminés[11].

Dans certaines réactions, le naturel des catalyseurs tels que la L-proline n'ont pas démontré une bonne énantiosélectivité et ont travaillé normalement seulement pour des substrats limités [12]. En conséquence, des efforts considérables ont été déployés pour le développement d'un nouveau type d'organocatalyseurs asymétriques. La pyrrolidine chirale est maintenant considérée comme l'un des meilleurs organocatalyseurs asymétriques de ce type qui a été largement utilisé en synthèse asymétrique (Schéma 1.7) [11].

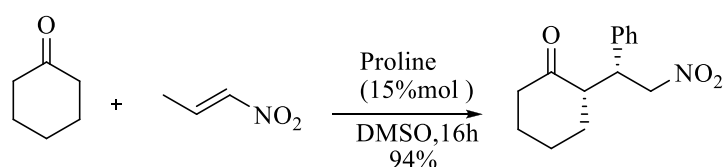


Schéma 1.6. Synthèse asymétrique catalysée par la L-proline

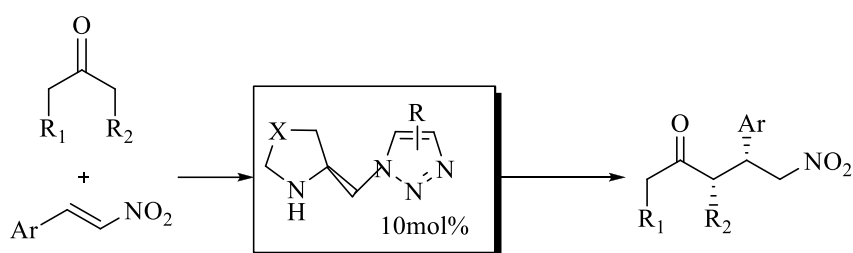


Schéma 1.7. Synthèse asymétrique catalysée par un dérivé pyrrolidinique

1.5.Synthèse de pyrrolidines

Les pyrrolidines substituées peuvent être synthétisées de deux façons générales, soit par construction du cycle pyrrolidine ou par modification d'un substituant de la pyrrolidine déjà formé. Dans la première méthode, la plupart des formations de cycle conduisent à des produits racémiques, comme la photocyclisation de N-chloroamines et l'amination réductive [13].

D'autres méthodes conduisent à la formation de pyrrolidines chirales ; c'est le cas de l'addition 1,3-dipolaire d'ylures d'azométhines sur différents composés dipolarophiles, une bonne méthode de préparation pour une grande variété d'hétérocycles comme la pyrrolidine [14](Schéma 1.8).

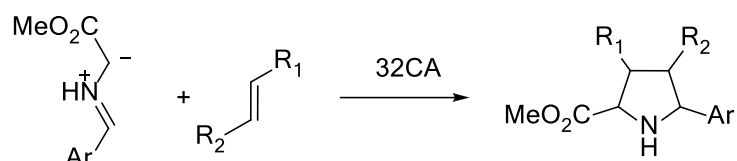


Schéma 1.8. Synthèse de pyrrolidine par réaction de CA32 entre un ylure d'azométhine et des oléfines

1.6. Etat d'art sur l'étude théorique de la pyrrolidine

Yoshiki et ses collaborateurs [15] ont étudié la réaction de CA32 entre le *b*-trifluorométhyl acrylamide et les ylures d'azométhines générées à partir de L-proline et de plusieurs aldéhydes. Ces réactions ont fourni les pyrrolizidines trifluorométhylées correspondantes avec une excellente diastéréosélectivité (> 20/1) dans tous les cas et une régiosélectivité modérée (jusqu'à 1 / 5.9). Un calcul DFT a également été examiné pour révéler l'origine de ces stéréosélectivités (Schéma 1.9).

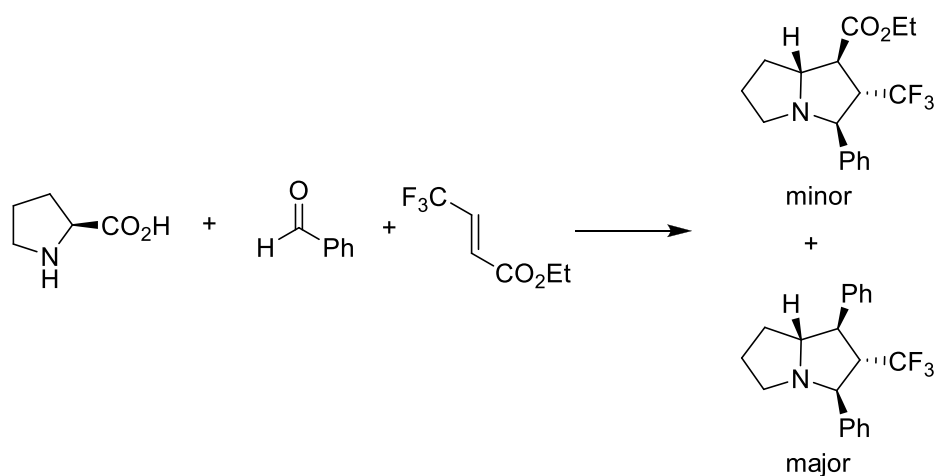


Schéma 1.9. Réaction de CA32 entre le *b*-trifluorométhyl acrylamide et les ylures d'azométhines

Récemment, notre groupe [16] a étudié théoriquement la réaction de 32CA entre l'YA et le β -nitrostyrène (NS) au niveau de calcul ω B97XD/6-31G (d) (Schéma 1.10). Fait intéressant, cette réaction se procède par un mécanisme polaire dans lequel la formation

d'une liaison hydrogène entre un nitro oxygène du NS et l'hydrogène N-H de l'YA est responsable de la sélectivité méta/endo conduisant à la formation de spiro [pyrrolidin-2,3'] oxindole comme le cycloadduct majoritaire, en accord avec les données expérimentales.

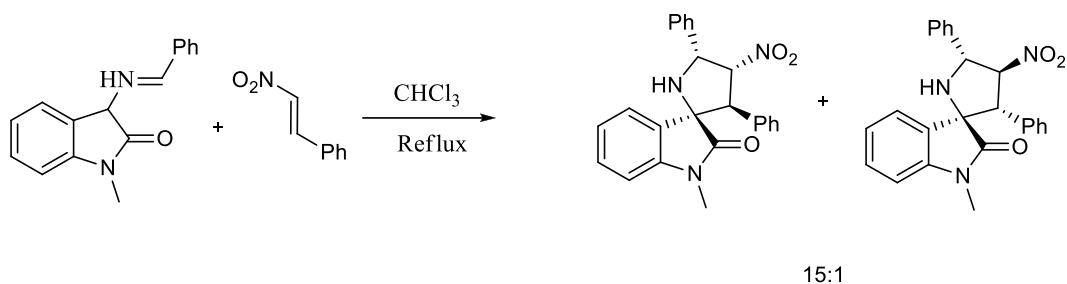


Schéma 1.10. Réaction de CA32 entre le 3-(benzylidèneamino) oxindole et le NS

Très récemment, Hamzehloueian *et al* [17] ont étudié théoriquement la réaction de CA32 de l'YA généré *in situ* à partir de dérivés de l'isatine et de la sarcosine avec le benzoimidazole-2-yl-3-phenylacrylonitrile (Schéma 1.11). Les auteurs ont utilisé le principe HSAB, l'analyse du PES et ELF et les indices de Parr pour l'interprétation de la régiosélectivité et la prédiction du mécanisme, dans lequel ils ont trouvé que cette réaction se procède par un mécanisme en une seule étape et en deux paliers.

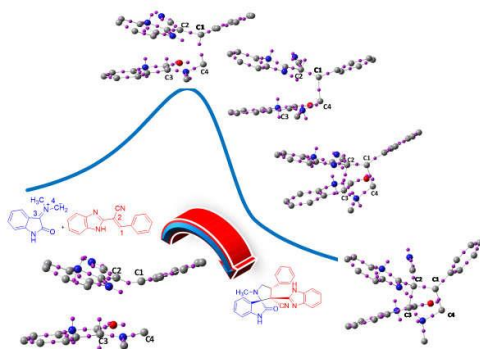


Schéma 1.11. Réaction de CA32 entre l'YA et le benzoimidazole-2-yl-3-phenylacrylonitrile

2. Les pyrazolidines

2.1.Aspect chimique

La pyrazolidine est un hétérocycle à cinq chaînons, contenant deux atomes d'azote et trois atomes de carbone (Schéma 1.12). A cause de la présence des hétéroatomes d'azote, cet hétérocycle a également les propriétés d'une base. On retrouve ce noyau dans plusieurs composés biologiquement actifs, en raison de leur capacité de former des liaisons hydrogène fortes par un ou les deux atomes d'azote.



Pyrazolidine

Schéma 1.12. Structure de la pyrazolidine simple

Ces hétérocycles se caractérisent par la liaison N–N non extraite à partir des produits naturels, par conséquent, les médicaments et les produits pharmaceutiques à base de cet hétérocycle sont des produits synthétiques [18]

2.1.1. Pyrazolidines à visées thérapeutiques

La structure du motif pyrazolidine se trouve dans plusieurs composés biologiquement actifs [19]. En effet, des molécules synthétisées ont montré un effet anti-inflammatoire, antidépresseur, activités anticancéreuses, antibactériennes et antivirales (Schéma 1.13). Parmi les dérivés de la pyrazolidine, la 3-Pyrazolidinone [20] est la plus populaire, elle se trouve dans la structure de plusieurs composés biologiquement actifs (Schéma 1.14).

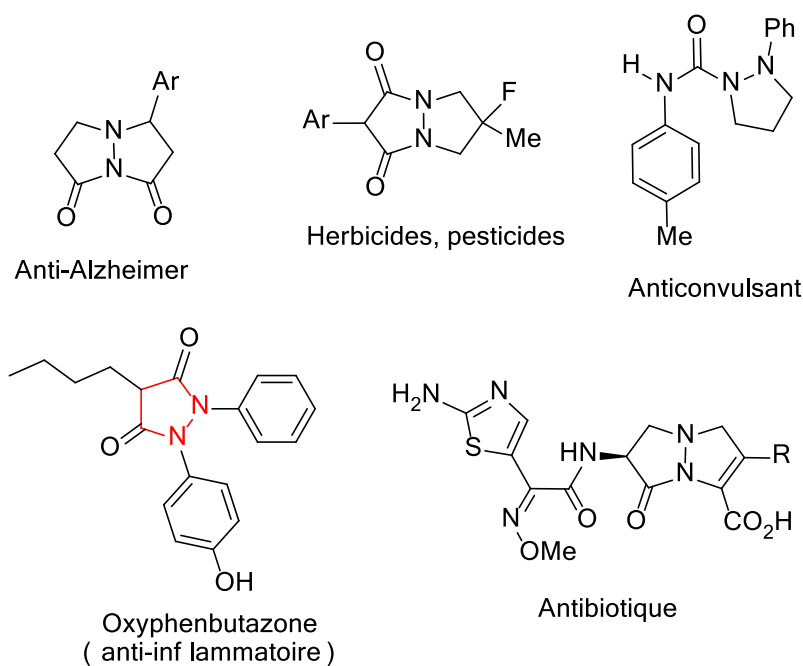


Schéma 1.13. Composé bioactifs et de médicaments à base de pyrazolidine

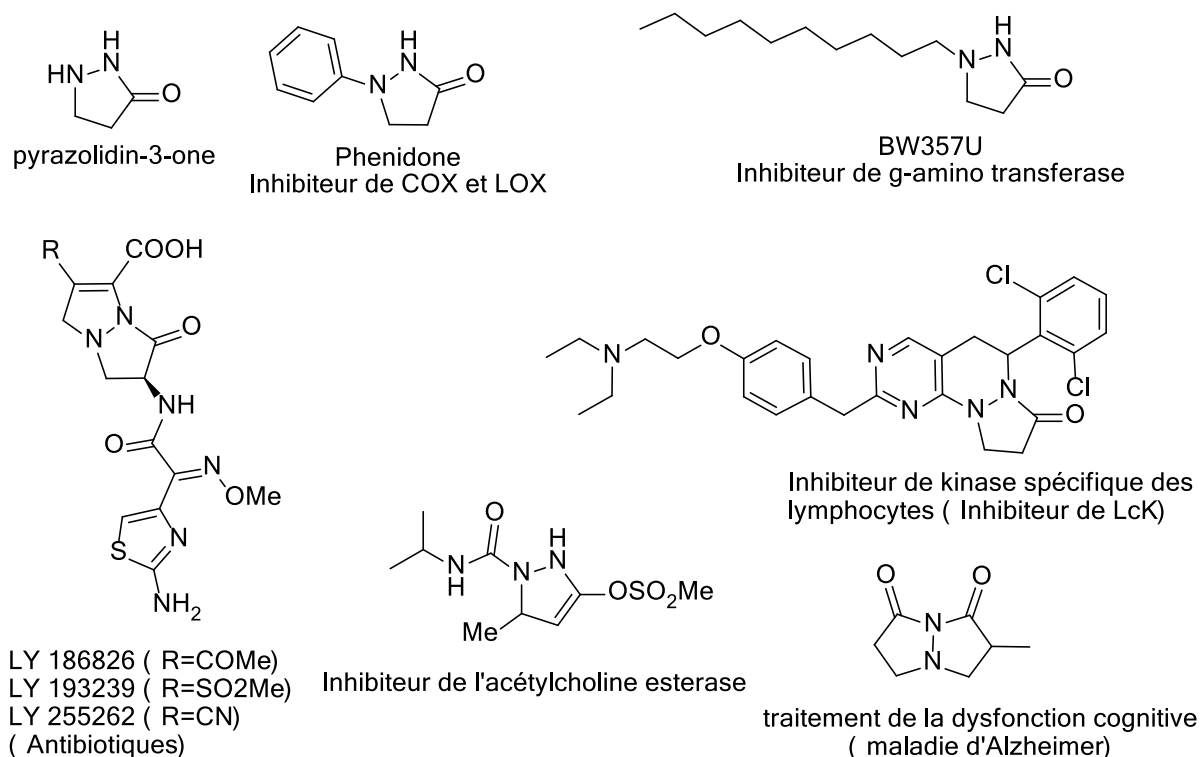


Schéma 1.14. Composé biologiquement actifs à base de 3-pyrazolidinone

2.2.Synthèse de la pyrazolidine

La principale voie pour la préparation de la pyrazolidine est la réaction de CA32 qui implique des imines d'azométhines (IA), composés réactifs facilement préparés *in situ* et réagissant simultanément avec les dérivés éthyléniques par une réaction multi-composant en une seule manipulation (Schéma 1.15) [21].

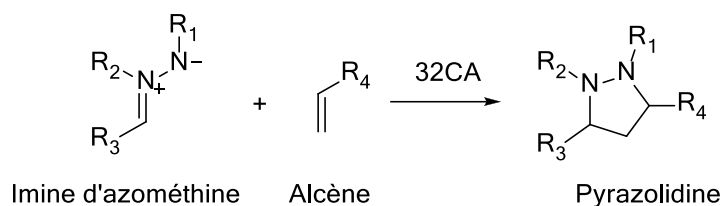


Schéma 1.15. Synthèse de la pyrazolidine par réaction de CA32 entre l'IA et un composé éthylénique

Récemment, Chaudhry et ses collaborateurs [22] ont pu trouver une nouvelle méthode pour la préparation de ce type de composés. Cette méthode est basée sur la cyclisation d'hydrazines allyliques protégées de manière appropriée (Schéma 1.16).

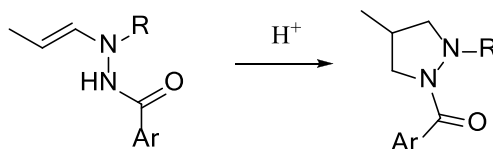


Schéma 1.16. Synthèse de la pyrazolidine par réaction de cyclisation d'hydrazine

2.3.Activité biologique de dérivées pyrazolidiniques

Samala *et al* ont reporté la synthèse d'une molécule à base de pyrazolidine (Schéma 1.17) qui a montré une activité anti tuberculeux [23].

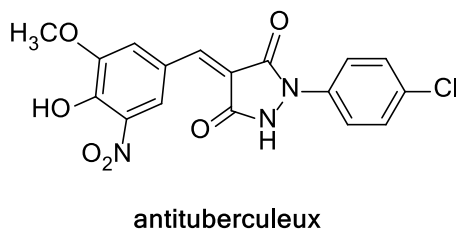


Schéma 1.17. Structure d'un médicament à base de pyrazolidine

Gilbert et ses collaborateurs [24] ont pu effectuer la synthèse de la pyrazolidine-3,5-diones et 5-Hydroxy-1*H*-pyrazol-3(2*H*)-ones (Schéma 1.18). Ces composés ont montré une activité inhibitrice de l'*Escherichia coli*.

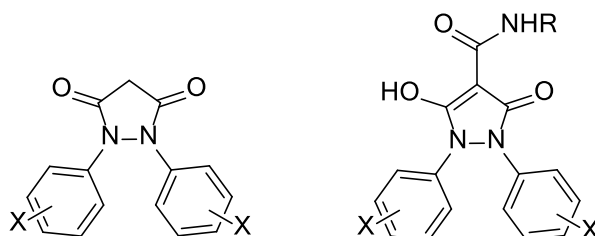


Schéma 1.18. Composés anti bactériens à base de pyrazolidine

Kornet *et al* [25] ont rapporté la synthèse et l'évaluation de l'activité anticonvulsivant d'une série de dérivés de 1-méthyl-2- (phénylcarbamoyl) pyrazolidines (Schéma 1.19). Ces molécules ont montré une bonne activité, en particulier, celles où $R_1 = Cl$ or CH_3 and $R_2 = H$ ou CH_3 .

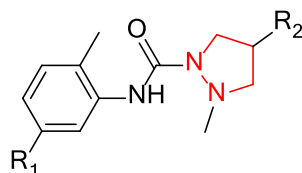


Schéma 1.19. Structure de dérivés de 1-méthyl-2- (phénylcarbamoyl) pyrazolidines

2.4. Etat de l'art sur l'étude théorique de la pyrazolidine

Un nombre limité d'études théoriques qui ont été consacrées à l'étude théorique des réactions de CA32 des IA avec des alcènes substitués peut être trouvé dans la littérature. Récemment, Das *et al* [26] ont étudié théoriquement la réaction de CA32 de l'IA avec l'acrylonitrile, le méthylacrylate et le diméthylmaléate (Schéma 1.20). Ils ont trouvé que l'utilisation d'un éthylène plus électrophile comme le fumarate de diméthyle ($\omega = 1,87$ eV), a diminué l'énergie d'activation jusqu'à $4,6 \text{ kcal mol}^{-1}$. Les structures des états de

transition associées à la voie réactive la plus favorable étaient fortement non symétriques, la distance entre les atomes de carbone et d'azote impliqués dans la formation de liaison simple C–N étant plus courte par rapport à celle entre les atomes de carbone de la liaison C–C.

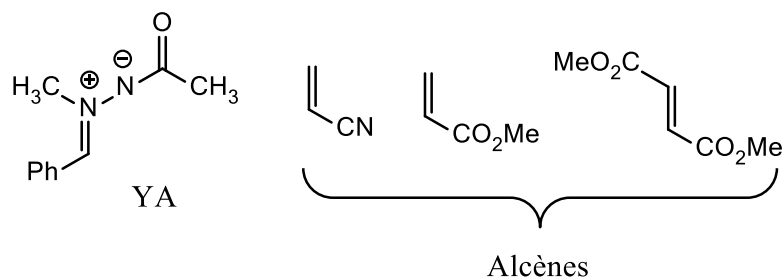


Schéma 1.20. Réactifs implémentés dans la réaction de CA32 étudiée par Das

Récemment, notre groupe [27] a réalisé une étude computationnelle du mécanisme et de la sélectivité de la réaction de CA32 entre l'IA et des éthylènes riches en électrons tels que le N-vinyl pyrrole et le N-vinyl tétrahydroindole (Schéma 1.21). On a constaté que ces réactions de CA32 procèdent par un mécanisme en une seule étape et en deux paliers caractérisé par une polarité faible, donnant des pyrazolidines correspondants avec une régiosélectivité méta complète et une stéréosélectivité médiocre, en accord avec les observations expérimentales.

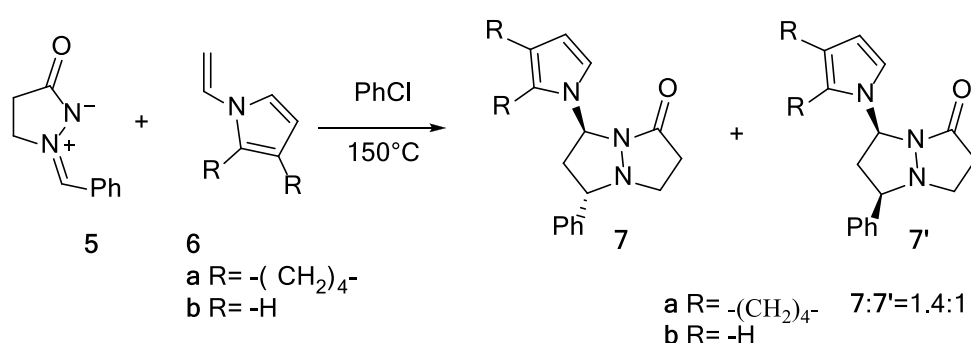


Schéma 1.21. Réaction de CA32 entre l'IA et des alcènes riches en électrons

Références

- [1]. M. Giroux, Thèse de doctorat, Université Laval, Québec, **2007**
- [2]. Manteiga, R., Park, D. L., & Ali, S. S. Risks associated with consumption of herbal teas. In *Reviews of environmental contamination and toxicology*. Springer, New York, NY. (pp. 1-30) (**1997**).
- [3]. Posselt, W.; Reimann, L. *Geigers Magazin der Pharmazie* **1828**, *24*, 138.
- [4]. Liebermann, C. *Ber.* **1889**, *22*, 675.
- [5]. Schwartz, R. E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, L.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R. A.; Onishi, J.; Monaghan, R. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1774.
- [6]. Achenbach, T. V.; Slater, E. P.; Brummerhop, H.; Bach, T.; Müller, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2794.
- [7]. A. Melhaoui; N. Rakba, *Toxicon*, *38*, 1389 (2000).
- [8]. R. Le-Goff, Thèse de Doctorat, Université du Havre, France, **2015**.
- [9]. L. W. Dalton, *Chemical & Engineering News*, *82*, 59 (2004).
- [10]. (a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425. (b) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- [11]. List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819-824.
- [12]. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [13]. T. H. Jones; R. J. Highet; A. W. Don; M. S. Blum, *J. Org. Chem.*, **51**, 2712 (1986).
- [14]. (a) J. Chastanet; G. Roussi, *J. Org. Chem.*, *53*, 3808 (1988). (b) C. Wittland; M. Arend; N. Risch, *Synthesis*, 367 (1996). (c) Y. Cancho; J. Martin; A. Delgado; J. Moreto, *Tetrahedron*, **54**, 1221 (1998).
- [15]. Yoshiki Toma, Masataka Kunigami, K-jiro Watanabe, Masahiro Higashi*, Satoru Arimitsu *Journal of Fluorine Chemistry* **189** (2016) 22–32.
- [16]. C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, 6.
- [17]. M. Hamzehloueian, Z. Davari, *J. Mol. Graph. Model*, **2018**, *80*, 32-37.
- [18]. (a) Bhonsle, J. B.; Clark, T.; Bartolotti, L.; Hicks, R. P. *Curr. Topics Med. Chem.* **2013**, *13*, 3205-3224; (b) Wong, C. F.; Bairy, S. *Current Pharm. Design* **2013**, *19*, 4739-4754; Teixeira, C.; Serradji, N.; Amroune, S. ; Storck, K.; Rogez-Kreuz, C.; Clayette, P.;

- Barbault, F.; Maurel, F. *J. Mol. Graph. Model*, **2013**, *44*, 91-103; Nichols, S. E. ; Swift, R. V.; Amaro, R. E. *Curr. Topics Med. Chem.* **2012**, *12*, 2002-2012; Perez-Riverol, Y.; Vera, R.; Mazola, Y.; Musacchio, A. *Curr. Topics Med. Chem.* **2012**, *12*, 1790-1796. Lee, J. A.; Uhlik, M. T.; Moxham, C. M.; Tomandl, D.; Sall, D. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4527-4538; Gomtsyan, A. *Chem. Het. Compds.* **2012**.
- [19]. (a) Chantal, C. H. K.; Maison, W. *Synthesis* 2010, 719. (b). Rajendra Prasad, Y.; Rao, A.; Prasoon, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, *15*, 5030. (c). Gökhan-Kelekçi, N.; Koyunoğlu, S.; Yabanoğlu, S.; Yelekçi, K.; Ozgen, O.; Uçar, G.; Erol, K.; Kendi, E.; Yeşilada, A. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, *17*, 675.
- [20]. Požgan, F., Al Mamari, H., Grošelj, U., Svete, J., Štefane, B. *Molecules*, (**2017**) *23*, 3.
- [21]. (a) Y. B. Koptelov, M.V. Sednev, *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 547; (b) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489.
- [22]. Chaudhry, F., Kariuki, B. M., & Knight, D. W. (2016). *Tetrahedron Letters*, *57*, 2833-2837.
- [23]. G. Samala, S. S. Kakan, R. Nallangi, P. B. Devi, J. P. Sridevi, S. Saxena, P. Yogeewari, D. Sriram, *Int. J. Mycobacteriol*, **2014**, *3*, 117 –126.
- [24]. Gilbert, A. M., Failli, A., Shumsky, J., Yang, Y., Severin, A., Singh, G., & Katz, A. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6027-6036.
- [25]. M. J. Kornet, R. J. Garrett, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1979**, *68*, 377.
- [26]. T. K. Das, S. Salampuria and M. Banerjee, *Comput. Theor. Chem.*, 2012, **979**, 102.
- [27]. Rios-Gutierrez, M., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., Domingo, L. R. *J. Mol. Graph. Model.* **2016**, *70*, 296.

Chapitre II

Les réactions de cycloaddition [3+2]

Les réactions de cycloaddition [3+2]

1. Introduction

La préparation des composés chiraux est un champ d'investigation important en synthèse organique moderne[1]. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 (CA32) est une réaction classique en chimie organique qui a lieu entre des composés dipolaire-1,3 et des dipôlarophiles, cette réaction représente une des diverses voies d'accès aux hétérocycles à cinq chaînons.

Les réactions de cycloadditions concertées sont également parmi les outils les plus puissants pour la création stéréospécifique de nouveaux centres chiraux dans les molécules organiques. Quand l'alcène 1,2-disubstitué est impliqué dans des réactions de CA32 concertées, deux nouveaux centres chiraux sont formés d'une façon stéréospécifique en raison de l'attaque *syn* sur la double liaison. Ainsi, la stéréochimie relative des carbones C4 et C5 est toujours contrôlée par le rapport géométrique des substituants portés par l'alcène [2,3]. Selon la structure du dipôle, jusqu'à quatre nouveaux centres chiraux peuvent être formés en une seule étape, le défi étant le contrôle de la stéréosélectivité de la réaction. La synthèse asymétrique est un challenge académique stimulant, car l'administration de la plupart des médicaments chiraux sous la forme énantiomériquement pure apparaît aujourd'hui sans aucun risque. Ainsi, la demande de plus en plus de l'industrie pharmaceutique pour ce genre de molécules a rendu la recherche dans la synthèse asymétrique absolument nécessaire.

Plusieurs études computationnelles ont été effectuées pour comprendre les origines de la régiosélectivité et la stéréosélectivité des réactions de CA32[4, 5]. D'après ces études, la théorie de fonctionnelle de la densité a apparu comme une approche très commode pour obtenir des résultats fiables par un coût computationnel bas.

2. Historique

L'historique des dipôles-1,3 revient à Curtius qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique[6]. Cinq ans plus tard, Büchner étudia la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α , β -insaturés et il décrivit pour la première fois la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 [7]. En 1893, il suggéra que le 1-pyrazoline le produit de la réaction de méthylediazoacétate avec l'acrylate de méthyle est, et le 2-pyrazole isolé se forme par réarrangement de 1-pyrazole [8]. Cinq ans après, les nitrones et les oxydes de nitriles ont été découverts par Beckmann [9]. Les réactions de Diels-Alder [10] ont été découvertes en 1928, et la valeur synthétique de cette réaction est devenue évidente. La chimie des CA32 a ainsi évolué pendant plus de 100 ans, et le mécanisme était un sujet a débat, et une grande variété de dipôle-1,3 ont été découvertes [11]. Cependant, seulement quelques dipôles ont trouvé une application générale en synthèse organique pendant les 70 premières années après la découverte de l'ester diazoacétique, deux exceptions bien connues sont l'ozone et les composés diazo [12, 13]. L'application générale des dipôles-1,3 en chimie organique a été établie la première fois par les études systématiques de Huisgen dans les années 60 [14]. En même temps, le nouveau concept de la conservation de la symétrie orbitalaire, développée par Woodward et Hoffmann est apparu [15,16]. Leur travail était une étape importante pour la compréhension du mécanisme des réactions de cycloaddition. Sur la base du concept de Woodward et Hoffmann, Houk nous a donné une base pour prédire la réactivité et la régiosélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire [17, 18].

3. Les dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont définies comme une structure triatomique a-b-c qui subit les réactions de CA32 avec un dipolarophile[11,19](Schéma2.1). En effet, les dipôles-1,3 peuvent être divisés en deux types différents.

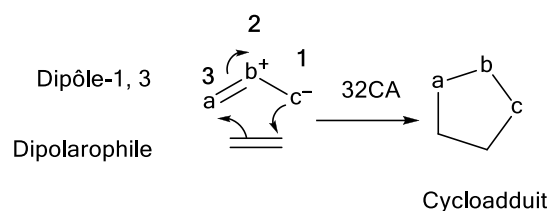


Schéma 2.1. Réaction de CA32 du dipôle-1,3 avec un dipolarophile.

3.1.Type anion allyle

Ce type est caractérisé par quatre électrons dans trois orbitales p parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle-1,3 est coudé et l'atome centrale b peut être soit l'azote (N), l'oxygène (O) ou le soufre (S) (Schéma 2.2).

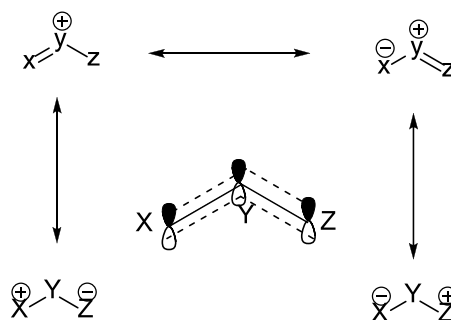


Schéma 2.2. Type d'anion allylique.

3.2.Type anion propargyle-allényle

Ce type possède une orbitale π localisée dans un plan orthogonal à l'orbitale moléculaire de l'anion allényle. Cette orbitale n'est pas directement introduite dans la structure de résonance et dans les réactions des dipôles. Le type anion propargyle-allényle est de structure linéaire et l'atome central (b) est limité à l'azote (N) (Schéma 2.3).

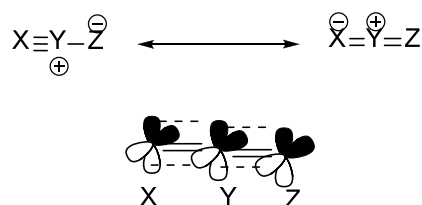


Schéma 2.3. Type d'anion propargylique.

En fait, douze dipôles de type anion allyle et six dipôles de type anion propargyle-allényle peuvent être obtenus (Schéma 2.4).

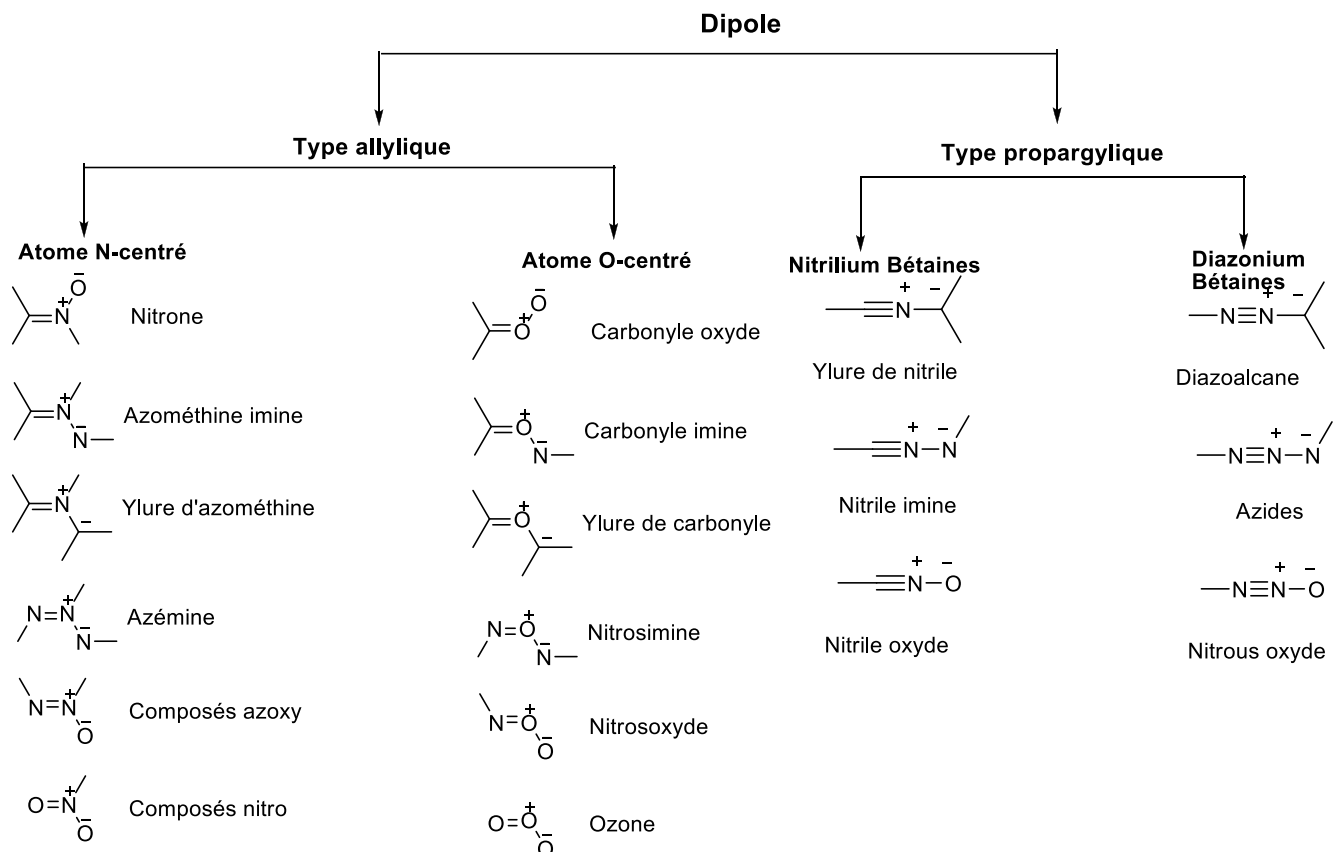


Schéma 2.4. Les différents types de dipôles-1,3

4. Les ylures d'azométhine

L'ylure d'azométhine est un dipôle-1,3 à base d'azote, en générale, c'est une entité instable, qui est générée et réagit *in situ* en présence d'un dipolarophile pour donner les pyrrolidines correspondants [20]. La structure de l'ylure d'azométhine peut être décrite comme une entité chimique qui possède quatre électrons π répartis sur les trois atomes de l'unité C-N-C qu'on peut représenter sous la forme de zwitterions (quatre formes limites ont été proposées) ou de di-radical. La représentation la plus communément admise est

celle qui localise la charge positive sur l'atome d'azote et la charge négative répartie sur les deux atomes de carbones(Schéma 2.5)[21].

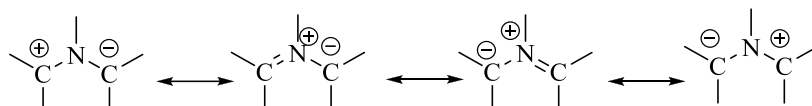


Schéma 2.5. Différentes formes mésomères de l'ylure d'azométhine

5. Les imines d'azométhine

Les imines d'azométhines sont des dipôles-1,3 de type allylique[22-23](Schéma 2.6). Ils sont facilement accessibles en tant que composés stables ou en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de divers hétérocycles di-azotés par des réactions de CA32 dans des conditions thermiques ou catalysées[24,25]. De nombreux types de produits pharmaceutiques, agrochimiques et autres composés biologiquement actifs peuvent être préparés par cette réaction, principalement *avec des alcènes et des alcynes*. Les processus asymétriques ont été réalisés en utilisant des substrats chiraux, des complexes métalliques chiraux ou des organo-catalyseurs[26-28].

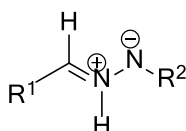


Schéma 2.6. Structure de l'imine d'azométhine

6. La sélectivité de la réaction de CA32

Les réactions de CA32 sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevée. En effet, la littérature nous rapporte que la majorité de ces réactions 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. L'isomère majoritaire résulte de l'approche favorable des réactifs entre eux. Généralement,

ces approches correspondent aux deux types de sélectivité, la régiosélectivité *ortho/méta* et la stéréosélectivité *endo/exo*

6.1. La régiosélectivité *ortho/méta*

Dans le cadre des réactions de CA32, la régiosélectivité est définie par ; quel atome du dipôle se reliera à l'atome substitué ou porteur de la fonction principale du dipolarophile. Cette question se pose lorsque le dipôle et le dipolarophile sont asymétriques [29]. Dans ce cas, deux voies régioisomérique réactives du dipôle et du dipolarophile sont possibles pouvant conduire à la formation d'un mélange d'isomères, *orthoouméta*(Schéma2.7).

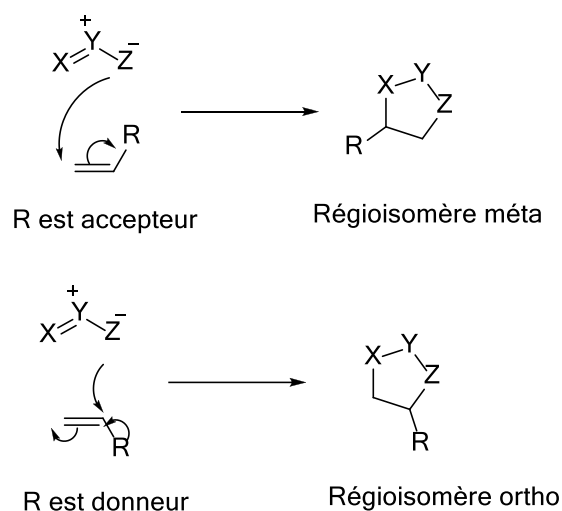


Schéma 2.7.Régiosélectivité de la réaction de CA32 entre un dipôle-1,3 et un alcène

Houk a proposé la théorie des FMO pour la prédiction de la régiosélectivité et ceci en calculant les coefficients atomiques des orbitales moléculaire frontières [30]. En effet, la régiosélectivité peut être prédite par la règle qui stipule que l'interaction la plus favorable aura lieu entre les centres sur les FMO ayant les plus grands coefficients, généralement ce sont l'HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile et la réaction est dite à caractère demande électronique normale DEN. Le caractère nucléophile ou électrophile des réactifs est sensible à la nature électronique des substituants, donc, on doit déterminer en premier lieu les orbitales en interaction qui sont les plus proches en énergie, ensuite, on

calcule les coefficients atomiques sur les orbitales concernées.

Cette théorie est basée seulement sur la nature électronique des substituants, il y a plusieurs autres facteurs qui peuvent influencer la réactivité comme la conjugaison, la tension (cas des cycles) et l'encombrement stérique, et dans plusieurs cas, ces facteurs contrôlent la régiosélectivité. Par conséquent, il faut étudier chaque cas séparément et surtout analyser les structures des états de transition pour déterminer les interactions spécifiques qui ne sont pas considérés par la théorie des FMO [31].

6.2. La stéréosélectivité *endo/exo*

Le contrôle de la stéréochimie des réactions de CA32 dépend du type de rapprochement du dipôle vers le dipolarophile dans l'espace (Schéma 2.8). Ainsi, vu la structure planaire du dipôle et du dipolarophile, il y a deux mode de rapprochement stérique à savoir, l'approche *endo* et l'approche *exo*, conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis*. Dans plusieurs cas, l'approche *endo* est stabilisée par des interactions entre les orbitales secondaires *p* des atomes qui ne sont pas implantés en réaction (Figure 2.1), contribuant à la favorisation de la stéréosélectivité *endo*[32]. 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*(Schéma2.9). De plus, quelques études ont montré qu'il y a également des approches qui sont favorisées par la présence d'autres interactions favorables telles que la liaison hydrogène (Schéma 2.10) [33].

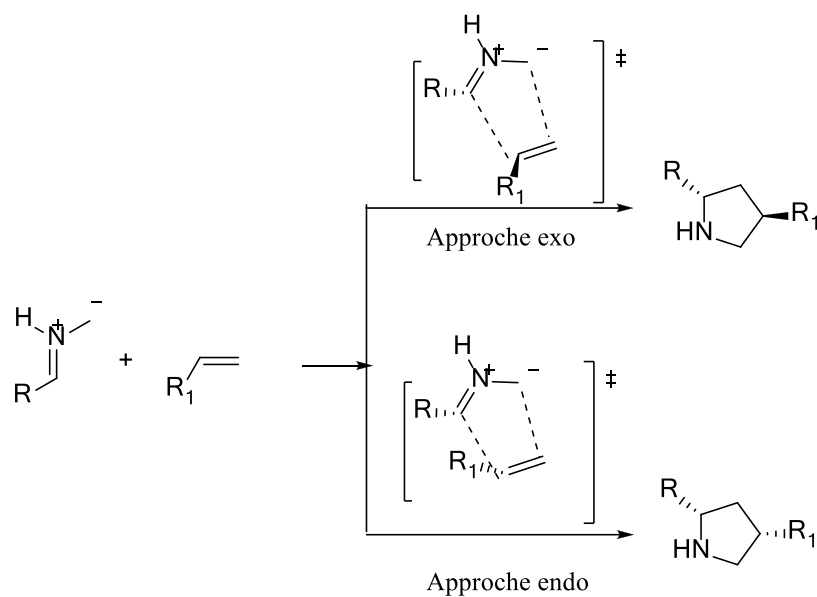


Schéma.2.8. Approches stériques endo et exo dans la réaction de CA32

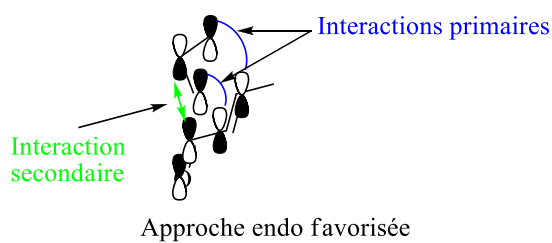
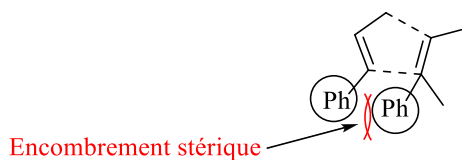
Figure 2.1. Types d'interaction dans l'approche *endo*

Schéma 2.9. Encombrement stérique dans l'approche endo

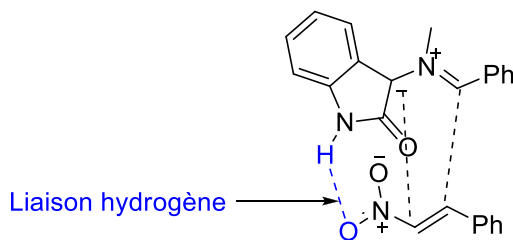


Schéma 2.10. Liaison hydrogène stabilisante

6.3. La stéréosélectivité faciale syn/anti

Le contrôle de l'approche du dipolarophile en dessus (approche *anti*) ou en dessous (approche *syn*) du plan du dipôle-1,3 est appelé la stéréosélectivité faciale. Dans le domaine de la synthèse asymétrique, deux stratégies peuvent être envisagées pour le contrôle de cette sélectivité, dont lequel, l'utilisation d'un réactif portant un groupement chiral qui encombre une face créant les conditions d'une stéréosélectivité faciale (Schéma 2.11). En plus, l'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis chiral qui peut se chélater ou se complexer le dipôle pour masquer sélectivement l'une de deux faces.

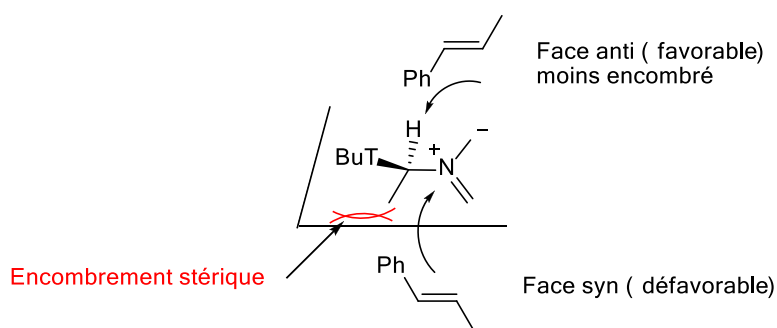


Schéma 2.11. Approches stéréosélective faciale syn et anti

7. Nature du mécanisme moléculaire

Durant plusieurs années, le caractère concerté ou en plusieurs étapes du mécanisme de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est l'un des problèmes les plus débattus dans le domaine de la chimie organique. L'importance de ce problème est due au fait que dans une réaction de CA32, 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.

Cette réaction se déroule le plus souvent en une seule étape, mais pas avec un mécanisme concerté. Ceci signifie que les deux nouvelles liaisons sont formées simultanément, mais pas nécessairement au même temps. Cependant, la nature du

mécanisme de la réaction de CA32 est toujours un sujet de débat en chimie organique théorique.

Néanmoins, la présence de groupes attracteurs d'électrons ou donneurs d'électrons dans le dipôle ou dans le dipolarophile peut accélérer d'une façon dramatique le processus de la cycloaddition et par conséquent la nature du mécanisme change. Ainsi, la nature du mécanisme des réactions de cycloaddition a fait l'objet de plusieurs études [34]. Selon ces études, le mécanisme moléculaire des réactions de CA32 et de Diels-Alder peut être déterminé selon le caractère électronique en zwitterionique ou bi-radical et selon la polarité, une réaction polaire ou non polaire.

7.1. Mécanisme concerté

La première proposition concernant le mécanisme des réactions de CA32 a été faite par Huisgen dans les années 1960 à partir des études de synthèse sur cette réaction. Il a proposé un mécanisme concerté en une seule étape ce qui rend cette réaction stéréospécifique [35]. La théorie de Huisgen sur le mécanisme de la réaction de CA32 a été soutenue par la théorie de Woodward-Hofmann sur les réactions péricycliques [36]. De plus, elle a été également soutenue par la théorie de Fukui qui a défini les orbitales moléculaires frontières [37]. Cette réaction peut se dérouler d'une manière concertée, avec formation partielle de deux nouvelles liaisons dans un seul état de transition (Schéma 2.12).

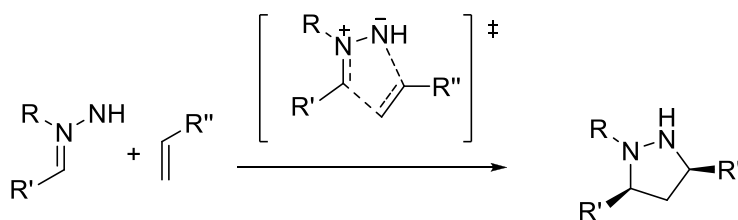


Schéma 2.12. Mécanisme concerté

7.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

Au cours des dernières décennies, la croyance générale était que la plupart des réactions de CA32 se déroulent selon un mécanisme concerté avec un degré différent de synchronicité. Si l'état d'avancement de la formation des deux nouvelles liaisons aux états de transition a la même valeur ou des valeurs proches, ceci est appelé un mécanisme concerté synchrone ; sinon, il est asynchrone. Cette propriété peut être déterminée par les longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg [38] (ordre de liaison) (Schéma 2.13). Les structures de transition synchrones sont généralement liées aux réactifs symétriques et aux régioisomères non-favorables [39].

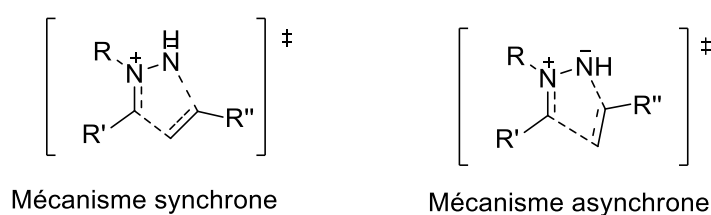


Schéma.2.13. Mécanisme synchrone et asynchrone

7.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

En 1968, Firestone a proposé un autre type de mécanisme pour la réaction de CA32 qui est contrasté avec la théorie de Huisgen[40]. Il suggère que la réaction passe par la formation d'un intermédiaire di-radicalaire entre les réactifs et les produits, cela indique que la réaction se déroule selon un processus en deux étapes [40,41], impliquant en premier lieu la création de l'intermédiaire résultant de la formation d'une seule simple liaison entre le dipôle et le dipolarophile. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Schéma 2.14).

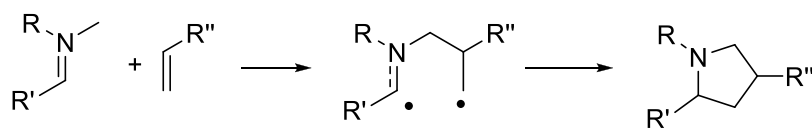


Schéma.2.14. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

7.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

En 1986, Huisgen et Mlostoń ont découvert que dans le cas de la réaction cycloaddition 1,3-dipolaire d'un ylure de thiocarbonyle riche en électrons avec un tétracyano-alcène très pauvre en électrons, la réaction passe par un intermédiaire zwitterionique qui rend la réaction se procède en deux étapes [42]. Cette réaction se procède par l'attaque nucléophile du dipôle sur le dérivé éthylénique pour donner un intermédiaire zwitterionique. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire donne le composé cyclique (Schéma 2.15).

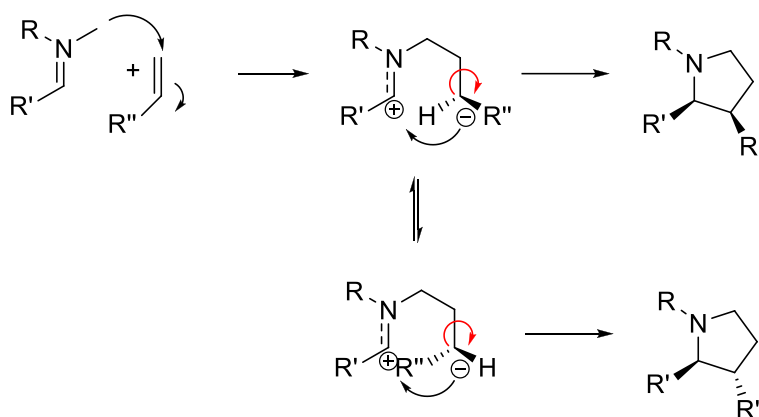


Schéma 2.15. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

8. Mécanisme basé sur la densité électronique

Plusieurs études ont été consacrées à la compréhension de la réactivité des TAC implantés dans les réactions de CA32 ont permis d'établir une très bonne corrélation entre leurs structures électroniques et leurs réactivités. En effet, selon la structure électronique des TACs, on peut les classer en pseudodiradical (comme l'ylure d'azométhine), pseudoradical comme l'imine d'azométhine et carbénoïde comme les ylures de nitrile, ou zwitterionique comme les nitrones.

La réaction de CA32 entre ces TACs avec l'éthylène simple a été classées en type pseudodiradical (type pdr) [43], type pseudoradical (type pmr) [43b], type carbénoïde (type cb) [44] et type zwitterionique (type zw) [43a] (Figure 2.2).

La tendance de la réactivité diminue dans l'ordre suivant : pseudodiradical > pseudoradical > carbenoid > zwitterionique, de telle sorte que les réactions de type CA32 de type pdr se déroulent facilement à travers des états de transition précoces, même avec un caractère polaire très faible [43]. Les réactions de CA32 de type zw nécessitent des réactifs adéquats comme des bons nucléophiles et électrophiles.

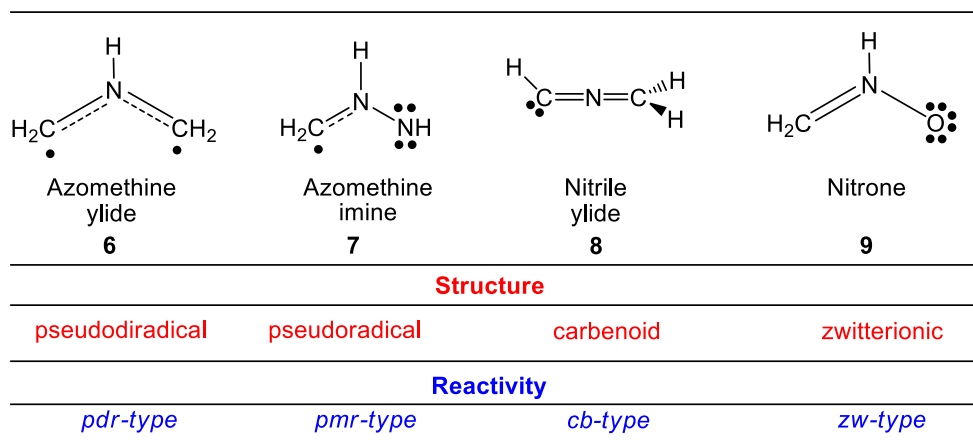


Figure 2.2. Structure électronique des TACs et types proposés de leur réactivité dans les réactions de CA32

9. Les interactions non-covalentes

Les interactions non covalentes se produisent partout ; dans les interactions entre molécules dans les liquides et les matériaux solides, mais aussi entre les parties de grosses molécules telles que les protéines.

Comprendre et prédire le comportement de tels systèmes nécessite une compréhension physique détaillée de la nature de ces interactions et de leur comportement en tant que fonctions de la séparation et de l'orientation relative des molécules.

9.1. La liaison hydrogène

La liaison hydrogène ou pont hydrogène est une force intermoléculaire impliquant un atome d'hydrogène et un atome électronégatif comme l'oxygène, l'azote et le fluor.

L'intensité d'une liaison hydrogène est intermédiaire entre celle d'une liaison covalente et celle des forces de van der Waals.

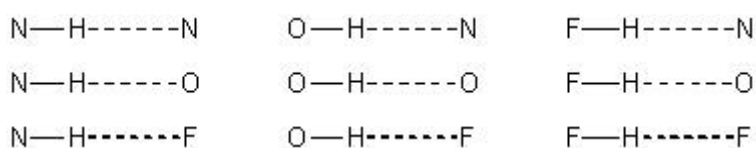
On pensait à l'origine que l'électron de l'atome d'hydrogène était partagé entre les molécules liées, et donc que cette liaison hydrogène était quasi-covalente[45,46]. Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur et d'un accepteur d'électron.

L'accepteur possédant une case vide est généralement c'est un composé au hydrogène labile (acide), c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome comme dans les amines, alcools, ...etc.Le donneur est constitué d'un hétéroatome (uniquement azote, oxygène ou fluor) porteur d'un doublet non liant.

Lorsqu'une liaison hydrogène s'établit, les deux hétéroatomes se trouvent à une distance d'environ 0,25 nm. Les liaisons hydrogènes habituelles sont montrées dans la (Figure 2.3)[47,48].

9.2. La liaison halogène

Une liaison halogène (X...B) est une interaction électrostatique entre un halogène appauvri en électrons (polarisé δ^+), c'est-à-dire un acide de Lewis, et une base de Lewis (polarisée δ^-) [49]. L'appellation liaison halogène (Figure 2.4) est introduite pour faire l'analogie avec la liaison hydrogène. Par ailleurs, les halogènes sont aussi connus pour former des liaisons covalentes avec les autres atomes comme le carbone, l'azote, l'oxygène, ... etc. Une liaison halogène (interaction halogène) fait essentiellement référence à une interaction non covalente où l'atome d'halogène agit comme entité électrophile [50]. La liaison halogène est liée à la présence d'un trou sigma sur l'axe carbone-halogène due à la polarisabilité des atomes d'halogènes, en particulier l'iode et le brome.



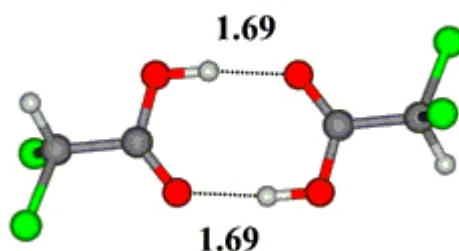


Figure.2.3. Interactions de type liaison hydrogène

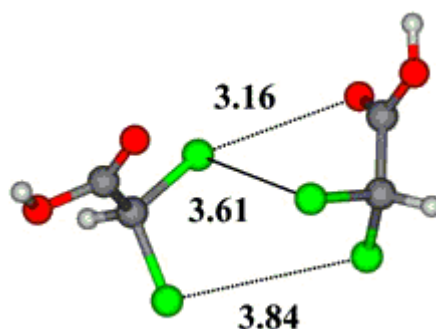


Figure.2.4. Interactions de type liaison halogène

9.3. Les interactions électrostatiques

La loi de Coulomb exprime, en électrostatique, la force de l'interaction électrique entre deux particules chargées électriquement. Elle est nommée d'après le physicien français Charles-Augustin Coulomb qui l'a énoncée en 1785[51] et elle forme la base de l'électrostatique. Elle peut s'énoncer ainsi : « L'intensité de la force électrostatique entre deux charges électriques est proportionnelle au produit des deux charges et est inversement proportionnelle au carré de la distance entre les deux charges.

9.4. Interaction cation- π

L'interaction cation- π est une interaction moléculaire non-covalente entre la face d'un système π riche en électrons (par exemple le benzène et l'éthylène) et un cation adjacent (par exemple Li^+ ou Na^+) (Figure 2.5). Cette interaction est un

exemple de liaison non-covalente entre un monopôle (cation) et un quadripôle (système π). Les énergies de liaison sont significatives, les valeurs de la phase de solution tombant dans le même ordre de grandeur que les liaisons hydrogène. De manière similaire à ces autres liaisons non covalentes, les interactions cation- π jouent un rôle important dans la nature, en particulier dans la structure des protéines, la reconnaissance moléculaire et la catalyse enzymatique. Cet effet a également été observé dans des systèmes synthétiques [52,53].

Les interactions cation- π les plus étudiées impliquent une liaison entre un système π aromatique et un cation alcalin. La géométrie d'interaction optimale place le cation en contact de type van der Waals avec le noyau aromatique, centré sur le sommet de la face π le long de l'axe d'ordre 6 [54]. Des études ont montré que l'interaction électrostatique domine les interactions dans les systèmes simples, et les énergies de liaison relative sont bien corrélées avec l'énergie potentielle électrostatique [55,56].

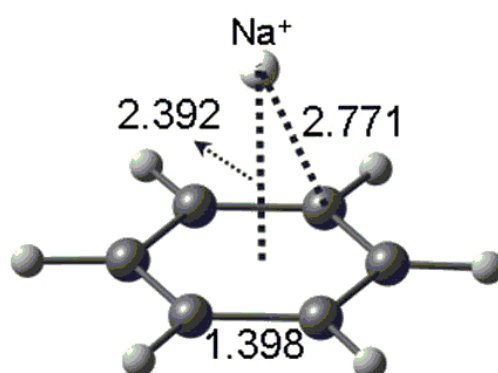


Figure.2.5. Interaction de type cation- π

Références

- [1]. M. Nogradi. *Stereoselective Synthesis*. VCH: Weinheim, 1995.
- [2]. R. B. Woodward.; R. Hoffmann. *The Conservation of Orbital Symmetry*. Verlag Chemie, Weinheim, 1970.
- [3]. R. B. Woodward.; R. Hoffmann. *J. Am. Chem. Soc.*, 85 :395, 1965.
- [4]. M. A. Silva.; J. M. Goodman. *Tetrahedron*, 56 :3667-3671, 2002.
- [5]. C. Di Valentin. ; M. Freccero. ; R. Gandolfi. ; A. Rastelli. *J. Org. Chem.*, 65 :6112-6120, 2000.
- [6]. T. Curtius. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 16 :2230, 1883.

- [7]. E. Buchner. Ber. Dtsch. Chem. Ges, 21 :2637, 1888.
- [8]. E. Buchner.; M. Fritsch.; A. Papoendieck.; H. Witter. *Liebigs Ann. Chem*, 14 :273,1893.
- [9]. E. Bechmann. Ber. Dtsch. Chem. Ges, 23 :3331, 1890.
- [10]. A. Padwa. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Wiley: New York, 1984.
- [11]. O. Diels.; K. Alder. *Liebigs Ann. Chem*, 98 :460, 1928.
- [12]. E. K. Rideal. *Ozone*. Constable and Co. LTD: London, 1920.
- [13]. D. S. Wolfman.; G. Linstrumelle.; C. F. Cooper. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*. John Wiley and Sons: New York, 1978.
- [14]. B. Lejczak. ;P.Kafarski. *Biological Activity of Aminophosphonic Acids and Their Short Peptides*, volume 20. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- [15]. A. Padwa. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Eds.; Wiley Sons: Hoboken, NJ, 2003.
- [16]. R. Huisgen. *Angew. Chem*, 75 :604, 1963.
- [17]. K. N. Houk.; J. Sims.; R. E. Duke.; R. W. Strozier.; J. K. George. *J. Am. Chem. Soc*, 95 :7287, 1973.
- [18]. K. N. Houk.; J. Sims.; C. R. Watts.; L. J. Luskus. *J. Am. Chem. Soc*, 65 :7301,1973.
- [19]. P. A. Wade. *In Comprehensive Organic Synthesis*, volume 4. B. M. Trost.; I. Fleming., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991.
- [20]. A. Padwa, « *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*», Ed. Wiley-Interscience, New York, **1984**. Vols. 1 et 2.
- [21]. I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2765.
- [22]. WO Gotfredsen et S. Vangedal, *Acta Chem. Scand.*, 1995, **9**, 1498
- [23]. H. Dorn et A. Otto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1968, **7**, 214
- [24]. R. Huisgen, R. Grashey, P. Lauret H. Leitermann, *Angew. Chem.*, 1960, **72**, 416
- [25]. N. Nishiwaki. *Méthodes et applications des réactions de cycloaddition dans la synthèse organique*, ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, 2014
- [26]. L. M Stanley et MP Sibi, *Chem. Rev.* 2008, **108**, 2887
- [27]. H. Suga et K. Itoh, ch. 7.
- [28]. J. G Schantl, Azomethine Imines, dans *Science of Synthesis*, éd. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2004, vol. 27, pp. 731-738
- [29]. R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291.
- [30]. ML Kuznetsov, *Russian Chemical Reviews* **2006**, 75, 935-960.
- [31]. ML Kuznetsov, *Russian Chemical Reviews* **2006**, 75, 935-960.
- [32]. (a) M. T. Rispen; E. Keller; B. d. Lange; R. W. J. Zijlstra; B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, 5, 607-624. (b) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717-2720. (c) R.

- Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569-593. (d) K. N. Houk; J. Sims; C. R. Watts; L. J. Luski, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7315.
- [33]. (a) C. Sobhi, A. KhoriefNacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, 30. (b) L. Nasri, M. Rios-Gutierrez, A. KhoriefNacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *TheorChemAcc*, **2017**, 136, 104.
- [34]. (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.
- [35]. R. Huisgen, R. Grashey and J. Sauer, *The Alkenes*, **1964**, 1, 739.
- [36]. R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781.
- [37]. (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.
- [38]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron*. **1968**, 24, 1083-1096.
- [39]. B. R. Beno, K. N. Houk, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9984-9985.
- [40]. R. A. Firestone, *J. Chem. Soc., A*, **1970**, 92, 1570.
- [41]. (a) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181. (b) R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 3009.
- [42]. R. Huisgen, G. Mlostoń and E. Langhals, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4085.
- [43]. a) L. R. Domingo and S. R. Emamian, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1267. b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *RSC. Adv.* **2017**.
- [44]. L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez and P. Pérez, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 1524.
- [45]. E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1637-1641.
- [46]. E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenberg, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1619-1636.
- [47]. A. D. Buckingham, P. W. Fowler, *Can. J. Chem.* **63** (1985) 2018-2025.
- [48]. A. D. Buckingham, P. W. Fowler, A. J. Stone, *Int. Rev. Phys. Chem.* **5** (1986) 107-114.
- [49]. P. A. Kollman et L. C. Allen, « Theory of the Hydrogen Bond », *Chem. Rev.*, vol. 72, n° 3, 1972, p. 283-303.
- [50]. P. Metrangola et G. Resnati, « Halogen Bonding: A Paradigm in Supramolecular Chemistry », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, n° 12, 2001, p. 2511 - 2519.
- [51]. Elie Levy, *Dictionnaire de physique*, Paris, Presses universitaires de France, 1988, 892 p. (ISBN 978-2-130-39311-5, notice BnF n° FRBNF34928543), p. 193.
- [52]. Eric V. Anslyn; Dennis A. Dougherty (2004). *Chimie organique physique moderne*. Livres de sciences universitaires. ISBN 978-1-891389-31-3.

- [53]. Dougherty, DA ; JC Ma (1997). "L'interaction Cation- π ". *Examens chimiques*. **97** (5) : 1303-1324. doi : 10.1021 / cr9603744 . PMID 11851453 .
- [54]. Tsuzuki, Seiji ; Yoshida, Masaru ; Uchimaru, Tadafumi ; Mikami, Masuhiro (2001). "L'origine de l'interaction cation / π : l'importance significative de l'induction dans les complexes Li + et Na +". *The Journal of Physical Chemistry A*. **105** (4): 769-773. Bibcode : 2001JPCA..105..769T . doi : 10.1021 / jp003287v .
- [55]. S. Mecozzi; AP Owest; DA Dougherty (1996). "Interactions Cation- π en aromatique simples : l'électrostatique fournit un outil prédictif". *JACS*. **118** (9) : 2307-2308. doi: 10.1021 / ja9539608 .
- [56]. S. E. Wheeler; KN Houk. *Confiture. Chem. Soc.* (2009) **131**(9): 3126.

Chapitre III
Méthodes quantiques et théories de la
réactivité chimique

Méthodes quantiques et théories de la réactivité chimique

1. Méthodes de la chimie quantique

Le développement important des moyens informatiques au cours de ces dernières années a permis aux chimistes et physiciens de faire une simulation de n'importe quel phénomène en utilisant ainsi des logiciels spécialement dédiés à la représentation et le calcul des propriétés des molécules. En effet, cette étude est apparue permettant ainsi aux chimistes de mieux comprendre les phénomènes et résoudre les problèmes liés au domaine moléculaire qui a été appelé chimie computationnelle [1]. Ces calculs nous ont permis d'extraire l'énergie électronique d'une structure de systèmes tels que les atomes, les molécules neutres, les espèces radicalaires, les ions, les clusters d'atomes, ... etc. Ainsi, des algorithmes de calculs ont été utilisés pour la minimisation de l'énergie totale en fonction des paramètres structuraux et pour prédire la structure la plus stable décomposés étudiés. Ces logiciels nous permettent également d'extraire plusieurs propriétés du système étudié telle que l'énergie, le moment dipolaire et la charge résiduelle des atomes dans la molécule. Ces méthodes permettent donc aussi bien l'interprétation des résultats expérimentaux, que la prédiction des propriétés physico-chimiques et l'activité biologique pour lesquelles seule l'expérience peut fournir des informations sur ces propriétés. Les principales méthodes utilisées pour l'étude des systèmes sont la méthode de la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire et de la mécanique quantique. Cette dernière est la plus utilisée et la plus précise, car les valeurs obtenues des propriétés recherchées sont proches de celles réelles [2].

1.1.L'équation de Schrödinger

Toutes les informations que l'on peut obtenir sur un système constituent un ensemble de particules extrait à partir de la fonction d'onde de ce système. La fonction d'onde d'un système moléculaire composé de N atomes et de n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger [3] indépendante du temps suivant :

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

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

Une molécule est un système quantique constitué de N noyaux de masse M_a , de charge $+Z_{ae}$ repérés par les vecteurs de position R_a et de N électrons de masse m_e , de charge $-e$ et de position r_i . L'hamiltonien électronique d'un système moléculaire s'écrit sous la forme d'une somme de la somme de cinq termes (termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels des répulsions interélectroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons-noyaux).

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

1.2.L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927, Born et Oppenheimer ont proposé que l'équation (1) pourrait être simplifiée si on prenait en considération la différence de masse entre le noyau et l'électron. Ainsi, les noyaux se déplacent beaucoup plus lentement que les électrons. Par conséquent, les électrons se déplacent sans aucune modification de la position des noyaux [4]. Dans le cadre de cette approximation, l'énergie cinétique des noyaux est nulle et l'énergie potentielle due à la répulsion noyau-noyau n'est qu'une constante. Ainsi, l'hamiltonien complet donné dans l'équation (2) se réduit à l'Hamiltonien appelé électronique qui a la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \dots \dots \dots (3)$$

La solution de l'équation de Schrödinger avec \hat{H}_{elec} est la fonction d'onde électronique ψ_{elec} et l'énergie électronique E_{elec} . ψ_{elec} dépend de coordonnées électroniques, alors que les

coordonnées nucléaires n'apparaissent pas dans ψ_{elec} . L'énergie totale E_{tot} est alors la somme de E_{elec} et du terme de répulsion nucléaire constante.

$$E_{nuc} = \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \dots \dots \dots (4)$$

$$\hat{H}_{elec} \psi_{elec} = E_{elec} \psi_{elec} \dots \dots \dots (5)$$

$$E_{tot} = E_{elec} + E_{nuc} \dots \dots \dots (6)$$

1.3. Approximation du champ moyen de Hartree

A cause de l'existence de l'interaction coulombienne entre les électrons, la résolution exacte de l'équation de Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière approchée des systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux autres méthodes d'approximation. La première approximation était du champ moyen, proposée par Hartree en 1927, qui consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par les autres électrons [5]. En effet, le terme de répulsion électronique est remplacé par un potentiel mono-électronique de l'électron i avec le champ moyen $V(j \neq i)$. Par conséquent, en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde totale comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques :

$$\psi = \psi_1(1)\psi_2(2) \dots \psi_n(n) \dots \dots \dots (7)$$

1.4. Méthode de Hartree-Fock

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli [6]. Pour tenir-compte de ces deux principes, Fock [7] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale ψ sous forme d'un déterminant, appelé déterminant de Slater [8] suivant :

$$\psi(1,2, \dots, N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1)\overline{\phi}_1(1) & \dots & \phi_N(1)\overline{\phi}_N(1) \\ \phi_1(N)\overline{\phi}_1(N) & & \phi_N(N)\overline{\phi}_N(N) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (8)$$

$$\text{avec : } \phi_1(1) = \psi_1\alpha(1) \dots \dots \dots (9)$$

$$\overline{\phi}_1(1) = \psi_1\beta(1) \dots \dots \dots (10)$$

ϕ est une orbitale moléculaire mono-électronique. α et β sont les fonctions de spin.

1.5. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les solutions des équations de Hartree-Fock, sont connues sous le nom d'orbitales moléculaires. Ces équations sont trop complexes pour permettre une résolution directe par des techniques d'analyse numérique. Il est nécessaire d'effectuer une transformation supplémentaire plus adaptée à un traitement numérique. En effet, Roothaan[9] a proposé en 1951 une méthode de résolution de ces équations qui consiste à exprimer les orbitales moléculaires ϕ_i par des combinaisons linéaires de fonctions monoélectroniques φ_k (appelée approximation CLOA). Son intérêt réside dans l'obtention des équations de Hartree-Fock sous forme matricielle, dont la résolution est alors beaucoup plus facile. Ces fonctions de base sont en générale centrées sur le noyau des différents atomes de la molécule. Ainsi les orbitales peuvent s'écrire sous la forme :

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^K C_{i\mu} \varphi_{\mu} \quad (i = 1, \dots, K) \dots \dots \dots (11)$$

Le principe de variation peut être exploité pour trouver les valeurs des coefficients $C_{i\mu}$.

$C_{i\mu}$ sont les coefficients à faire varier. 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 suivant :

$$\sum_{r=1}^N C_{ir} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \dots \dots \dots (12)$$

avec:

$$F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=i}^m \sum_{q=j}^m P_{pq} \{2\langle rs|pq\rangle - \langle rq|ps\rangle\} \dots \dots \dots (13)$$

$$S_{rs} = \langle \Phi_r | \Phi_s \rangle$$

$$h_{rs}^c = \int \Phi_r^*(i) h^c \Phi_s(i) d\tau_i$$

Où 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 coulombienne et d'échange respectifs. S_{rs} est une intégrale de recouvrement. Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de h, J, et K comme suit [9]:

$$E = 2 \sum_i^{N/2} h_{ii} + \sum_{ij}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \dots \dots \dots (14)$$

1.5.1 Les bases d'orbitales atomiques

Afin de trouver la fonction d'onde et l'énergie dans la procédure Hartree-Fock-Roothaan, les orbitales atomiques doivent être déterminées. Il existe deux types de fonctions de base, celles de type Slater [10], et celles de type gaussien [11]. Le choix de ces fonctions provient d'un compromis entre la qualité des résultats et la rapidité des calculs.

Le premier type de base sont les orbitales de type Slater (STO) qui sont les meilleurs OA analytique définies par :

$$\psi_{nlm} = N_n r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \dots \dots \dots (15)$$

Où N_n est le facteur de normalisation et ζ est l'exponentiel orbitale (exposant de Slater, déterminant la taille de l'orbitale), $Y_{lm}(\theta, \phi)$ sont les harmoniques sphériques.

Le deuxième type de base est les fonctions gaussiennes définies de la manière suivante :

$$g(\alpha, r) = C X^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \dots \dots \dots (16)$$

La dépendance en r^2 du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points. Si cette base donne

une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau, la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise (Figure 3.1). Donc, il est nécessaire de la remplacer par une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes. Pour comprendre la stratégie d'amélioration des bases, on découpe l'espace en trois zones.

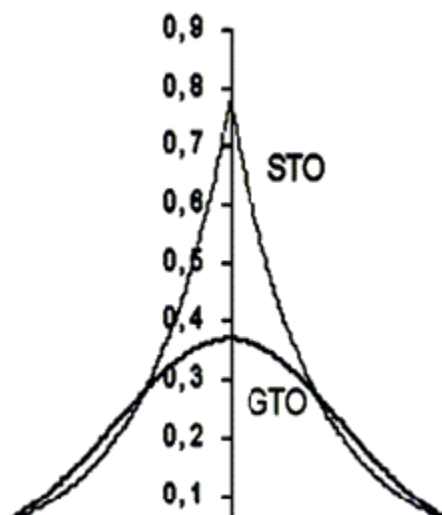


Figure. 3.1. Comparaison entre les bases de type STO et GTO

a. Les orbitales internes

Cette zone est occupée par les électrons proches au noyau, où le potentiel nucléaire est de symétrie sphérique, et les orbitales atomiques sont bien adaptées, mais l'énergie étant très sensible à la position de l'électron au voisinage du noyau, il sera préférable de prendre un nombre élevé de gaussiennes.

b. La zone de valence

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

- La décomposition de la couche de valence, ou multiple zeta de valence (split valence), par exemple, pour le carbone une base DZ utilisera deux orbitales s de valence 2s

(intérieur) et $2s'$ (extérieur) et six orbitales p ; $2p_x$, $2p_y$, $2p_z$ (intérieurs) et $2p'_x$, $2p'_y$, $2p'_z$ (extérieurs). Les bases usuelles de bonne qualité sont DZ et TZ.

- L'ajout d'orbitales de polarisation. Il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, due à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de polarisation. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs tels que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires, . . . etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la molécule. Ces orbitales sont de type p , d pour l'hydrogène, d , f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, . . . , etc.

c. La zone de diffuse

Au-delà de la couche de valence, loin des noyaux, on peut ajouter des orbitales diffuses. Ces OA ne sont pas indispensables dans les systèmes usuels, mais le deviennent quand on s'intéresse à des interactions à longue distance (complexe de Van der Waals), espèces ayant des doublets libres et des espèces chargées (anions). On la note par le signe (+).

1.6. Méthodes Post-HF

La méthode Hartree-Fock-Roothaan ne tient pas compte de la corrélation électronique qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci influe sur le calcul de quelque propriétés du système moléculaire comme les propriétés thermodynamiques (ΔH , ΔG , . . . etc). Les méthodes post-HF vont permettre de prendre en compte la corrélation des mouvements électroniques. On définit deux types de corrélation électronique : la corrélation statique, qui provient de la nature multi-configurationnelle de la fonction d'onde, et la corrélation dynamique, relative à la probabilité non nulle d'avoir 2 électrons au même endroit.

Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interactions de configurations (CI) et la théorie des perturbations Møller-Plesset d'ordre n (MP n). L'énergie de corrélation d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système.

1.6.1. Méthode d'interaction de configuration (IC)

La méthode d'interaction de configurations (CI) [12] est basée sur le principe variationnel. La fonction d'onde est construite à partir d'une combinaison linéaire de fonctions d'état de configurations, résultant elles-mêmes d'une combinaison linéaire de déterminants de Slater, de l'état fondamental et des états excités. Les configurations excitées sont construites sur la base de Φ_k et sont obtenues en excitant les électrons vers les orbitales virtuelles. Dans les méthodes IC pratiques, seuls les transitions des électrons de l'orbitale moléculaire haute occupée (HO) vers l'orbitale moléculaire basse vacante (BV) sont considérées.

$$\psi = \sum_k^A C_k \phi_k \dots \dots \dots (17)$$

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

1.6.2. Méthode de perturbation de Møller-Plesset d'ordre n

Afin de prendre en compte la corrélation électronique, une autre approche, moins coûteuse que les précédentes, basée sur la théorie de perturbation a été proposée par Møller-Plesset [13]. Il s'agit de la théorie de perturbation de Møller-Plesset qui n'est pas variationnelle. L'opérateur hamiltonien du système est défini par :

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V} \dots \dots \dots (18)$$

Avec \hat{H}_0 l'hamiltonien d'ordre zéro monoélectronique et \hat{V} l'opérateur de perturbation. Dans la théorie des perturbations de Møller-Plesset à l'ordre n (MPn), l'énergie du système est donnée par :

$$E^{MPn} = E^0 + E^1 + E^2 + \dots + E^n \dots \dots \dots (19)$$

Il a été démontré qu'augmenter l'ordre perturbatif n'assure pas une amélioration des résultats même au prix d'un fort coût de calcul. En effet, la méthode MP2 est la plus utilisée de la série.

1.7. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

1.7.1. Principe

Les méthodes post Hartree-Fock qui peuvent être d'une grande précision sont particulièrement coûteuses en temps de calcul et en mémoire. Leur utilisation est donc réservée à des systèmes de taille limitée. Donc, la méthode DFT est une alternative à ces méthodes. Cette théorie est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en termes de fonctionnelle de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [14]. Thomas et Fermi ont utilisé leur théorie pour la description d'atomes, mais le manque de précision, ainsi que l'impossibilité de traiter des systèmes moléculaires en ont fait un modèle trop simpliste lorsqu'il a été proposé.

Cette théorie a été développée selon les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn, qui stipule que l'énergie électronique peut être déterminée par la densité électronique ρ [15]. En effet, en 1964, Hohenberg et Kohn inspirés du modèle de Thomas-Fermi, ont montré que le potentiel externe, dans lequel se meuvent des particules en interaction, est déterminé par la densité électronique. De ce fait, l'énergie est une fonctionnelle de la densité.

$$E_{elec} = E[\rho(r)] \dots \dots \dots (20)$$

La Fonctionnelle est une entité mathématique de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui fait

correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie. En d'autres termes, c'est une fonction de fonction. La notation d'une fonctionnelle est $F[f(\mathbf{r})]$, où \mathbf{r} est une variable de la fonction f .

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn a alors comme expression :

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{nuc}[\rho] \dots \dots \dots (21)$$

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

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

$$E[\rho] \geq E_0[\rho_0] \dots \dots \dots (22)$$

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ_0 , ni comment déterminer ρ_0 sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. Toutefois, des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [16] qui ont proposé, en 1965, un set d'équations monoélectroniques analogues aux équations de Hartree-Fock en remplaçant le système réel, constitué de particules en interaction, par un gaz de particules sans interaction.

$$F[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \dots \dots \dots (23)$$

Où E_{xc} est l'énergie d'échange-corrélation dont l'expression analytique exacte est inconnue, est généralement décomposée en deux termes distincts, dont l'un est la fonctionnelle d'échange qui est associée à l'interaction électron-électron de même spin $E_x[\rho]$ et l'autre est la fonctionnelle de corrélation qui est associée à l'interaction électron-électron de spin opposé $E_c[\rho]$.

$$E_{xc} = E_x[\rho] + E_c[\rho] \dots \dots \dots (24)$$

1.7.2. Approximation de la densité locale LDA

L'idée de cette approche est que la densité électronique ρ est traitée localement. Cette approximation est un bon modèle physique lorsque l'on étudie un atome ou une molécule où la densité électronique varie lentement tels que les métaux simples comme le sodium. La forme de la fonctionnelle d'énergie d'échange corrélation est connue exactement : Hohenberg et Kohn ont montré que si ρ varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho_s]$ peut s'écrire comme suit :

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \dots \dots \dots (25)$$

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

$$\varepsilon_X(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \sqrt{\frac{3\rho(r)}{\pi}} \dots \dots \dots (26)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho(r))$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair [17]. Plusieurs expressions d'ont été proposées dans la littérature [18].

1.7.3. Approximation de la densité de spin locale LSDA

Dans l'approximation LSDA, en tenant compte de la polarisation de spin, Dans LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, LSDA distingue entre les orbitales des électrons des spins opposés. La densité électronique a comme expression

$$\rho(r) = \rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r) \dots \dots \dots (27)$$

Par conséquent :

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(r) + \rho_\beta(r)) dr \dots \dots \dots (28)$$

1.7.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Les approximations LDA et LSDA sont basées sur le modèle du gaz électronique uniforme dans lequel la densité électronique varie très lentement avec la position.

Lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule, la densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace. 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 de la densité électronique et de son gradient afin de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique.

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dr \dots \dots \dots (29)$$

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

Toutefois, les fonctionnelles GGA ne sont pas des méthodes non-locales car elles dépendent de la densité et de ses dérivées premières en un point donné uniquement.

Les fonctionnelles d'échange GGA ont généralement pour premier terme les fonctionnelles d'échange LDA auquel s'ajoute un terme correctif :

$$E_X^{GGA} = E_X^{LDA} + \sum_{\sigma} \int F(S_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(r) dr \dots \dots \dots (30)$$

Où :

$$\sigma = \alpha \text{ ou } \beta \text{ et } S_{\sigma} = \frac{|\nabla\rho_{\sigma}(r)|}{\rho_{\sigma}^{\frac{4}{3}}(r)}$$

S étant le paramètre d'inhomogénéité local.

1.7.5. Les fonctionnelles méta-GGA

Les fonctionnelles méta-GGA, qui sont une extension des fonctionnelles GGA, dépendent en plus explicitement du Laplacien de la densité $\nabla^2\rho_{\sigma}(r)$ ou de la densité de l'énergie cinétique $\tau_{\sigma}(r)$ [19].

$$\tau_{\sigma}(r) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla\psi_i(r)|^2 \dots \dots \dots (31)$$

1.7.6. Les fonctionnelles hybrides

Les fonctionnelles hybrides ont été construites afin de corriger l'erreur de self-interaction et de mieux traiter les phénomènes de corrélation non-locale due aux

approximations faites dans les fonctionnelles dites classiques tel que LDA et GGA. La caractéristique de ces fonctionnelles est d'avoir une partie d'échange basée sur la méthode de Hartree-Fock (HF) dépendante des orbitales alors que la partie de corrélation est basée sur une autre approche. En effet, par construction, ces deux classes de fonctionnelles ne peuvent pas prendre en compte les corrélations non locales tels que les interactions de type van der Waals et elles conduisent à une sur-délocalisation électronique. Pour considérer explicitement ce caractère non-local, Becke a introduit les fonctionnelles hybrides ; une partie de l'énergie d'échange exact du modèle Hartree-Fock est introduit dans les énergies d'échange et de corrélation de la DFT[20].

$$E_{XC} = E_{XC}^{DFT} + a_0(E_X^{HF} + E_X^{DFT}) \dots \dots \dots (32)$$

Le paramètre peut être paramétré théoriquement ou à l'aide de données expérimentales.

a. La fonctionnelle B3LYP

C'est la fonctionnelle hybride la plus populaire(Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr), celle-ci a trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{B3LYP}^{XC} = a_0 E_{LDA}^X + (1 - a_0) E_{HF}^{XC} + a_1 \Delta E_{Becke}^X + E_{LDA}^C + a_2 (E_{LYP}^C - E_{LDA}^C) \dots \dots \dots (33)$$

Les trois paramètres d'ajustement (a, b et c) désignent le nombre 3 dans l'acronyme, sont: $a_0 = 0,20$; $a_1 = 0,72$ et $a_2 = 0,81$ [21].

b. La fonctionnelle MPWB1K

Basant sur les fonctionnelles d'échange de Perdew et Wang (MPW) et celle de corrélation de Becke-1995 (B95), Zhao et Truhlar ont développé des nouvelles fonctionnelles méta-hybrides à savoir la MPW1B95 et la MPWB1K [22]. Elle appartient à des fonctionnelles de seconde génération dites méta-hybride-GGA. Ces fonctionnelles donnent des meilleurs résultats pour la thermochimie, la cinétique thermochimique, de liaison hydrogène et d'interactions faibles, notamment pour la cinétique thermochimique

et l'interaction non covalente. Pour toutes ces raisons, on a choisi cette fonctionnelle (MPWB1K) pour mener notre étude.

1.8. Inclusion de l'effet du solvant

Le solvant joue un rôle très important en chimie organique. Dans les méthodes précédentes, l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires sont déterminées en phase gazeuse (dans le vide) puisqu'aucune interaction autre qu'interne au système n'a été prise en compte. Par contre, en réalité, les molécules sont rarement isolées mais elles sont en interaction avec des molécules de solvant ou autres avec lesquelles elles ne réagissent pas forcément mais qui peuvent avoir une influence sur leur structure électronique et leur énergie. En particulier, la nature du solvant, cela a pu être observé expérimentalement à maintes reprises, peut avoir une grande influence sur l'énergie d'activation d'une réaction chimique, voire sur la nature du mécanisme réactionnel mis en jeu. En d'autres termes, la solvation peut modifier de façon considérable la topologie de la surface d'énergie potentielle. Il apparaît donc essentiel de bien représenter le solvant autour des solutés dans les études computationnelles. Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique.

1.8.1. Méthodes explicites

Les méthodes explicites représentent chaque molécule de solvant autour du soluté comme une molécule triatomique, de charges et rayons atomiques données ([Figure 3.2](#)). L'avantage d'une telle méthode est que soluté et solvant sont tous deux représentés de façon cohérente, par une description atomique. Cette méthode permet d'étudier précisément la trajectoire de toutes les molécules d'eau en parallèle à l'évolution de la structure du soluté. De plus, elle permet d'observer directement les liaisons hydrogène que chaque molécule d'eau peut former avec le soluté, puisque chaque atome est représenté explicitement. La représentation explicite a aussi l'avantage de déterminer naturellement

la frontière entre le soluté et le solvant par les rayons de van der Waals des atomes du système [23].

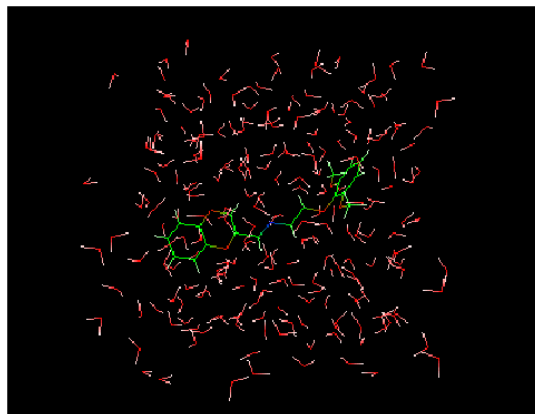


Figure 3.2. Représentation explicite du solvant

Les modèles de solvant explicites permettent de représenter l'eau de façon réaliste, grâce à des modèles paramètres en accord avec l'expérience. Cependant, pour un système avec des conditions aux bords périodiques comme on utilise habituellement en modélisation pour simuler un milieu infini, on devra considérer un très grand nombre de molécules de solvant, jusqu'à plusieurs dizaines de milliers. Le calcul des interactions solvant/solvant va prendre la majorité du temps de calcul par rapport aux interactions soluté/solvant et soluté/soluté, alors que la trajectoire exacte de toutes les molécules d'eau n'est pas l'information la plus intéressante des simulations. De plus, en ce qui concerne les propriétés diélectriques et thermodynamiques, comme par exemple l'énergie libre de solvation, il est nécessaire de faire des moyennes sur un très grand nombre de configurations différentes afin d'avoir une statistique suffisante pour obtenir une moyenne représentative des systèmes étudiés, pour calculer les grandeurs thermodynamiques. L'étude des propriétés thermodynamiques d'un système moléculaire à grande taille par les méthodes de solvation explicites sera donc assez peu précise et très coûteuse en temps de calcul [24].

1.8.2. Méthodes implicites

Afin de calculer les grandeurs thermodynamiques de solvation du système de façon beaucoup plus avantageuse, des méthodes de solvation appelées implicites ont été développées [25]. Elles reposent sur le fait que les effets de l'eau sur les molécules sont principalement d'ordre électrostatique, et qu'ils peuvent être moyens dans le temps et l'espace. Le solvant est alors représenté comme un milieu continu, sans structure microscopique, de constante diélectrique ϵ_s élevée, dont les propriétés diélectriques découlent des lois macroscopiques de l'électrostatique [26]. Le soluté est une cavité de faible constante diélectrique immergée dans le solvant, avec des charges partielles fixées (Figure 3.3).

L'intérêt de ces méthodes est qu'elles calculent des grandeurs moyennes et permettent donc de traiter directement les interactions soluté/solvant en termes d'énergie libre. Dans le cas de trajectoires de dynamique moléculaire avec un solvant continu, le but n'est plus de reproduire des trajectoires réalistes comme avec un solvant explicite, mais d'explorer l'espace conformationnel de façon efficace, en plus du calcul de l'énergie libre de solvation.

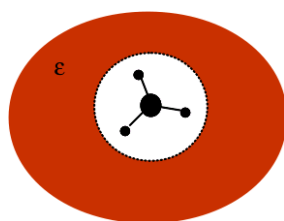


Figure 3.3. Représentation implicite du solvant

a. Modèle SCRF

La cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals [27]. La formation de cette cavité coûte une certaine quantité d'énergie (positive) : ΔG_{cav} , l'énergie libre de cavitation. Cette quantité dépend de la nature du solvant ainsi que de la topologie de la cavité. En second temps, le soluté est placé dans la cavité et celui-ci interagit avec le continuum. On distingue trois types d'interactions soluté-continuum : électrostatiques ΔG_{elec} , répulsives et dispersives. Les deux

dernières sont calculées grâce à des relations empiriques. Le processus d'interaction SCRF (Self-Consistent Reaction Field) d'une molécule dans sa cavité est auto-cohérent résolu. La distribution de charge de ce soluté polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent donc à l'interface soluté continuum. Ces dernières induisent un potentiel de réaction qui, à son tour, modifie la densité électronique du soluté. Ensuite, le continuum doit s'adapter et il y a une nouvelle modification de la distribution de charges à l'interface soluté-continuum . . . et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité. Ce terme énergétique, toujours négatif, est la contribution électrostatique (ΔG_{elec}). Les termes de répulsion et de dispersion sont souvent associés. Le terme de dispersion/de répulsion (ΔG_{disp} et ΔG_{rep}) implique l'interaction du soluté avec le solvant à l'interface de la cavité, et donne une contribution négative/positive à la variation d'énergie. Finalement, l'énergie totale d'interactions s'exprime en un terme électrostatique et en trois termes non-électrostatiques.

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{rep} \dots \dots \dots (34)$$

b. Le Modèle PCM (Polarized continuum model)

Le modèle PCM [28] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques assez petites pour considérer constant le $\sigma(s)$ de chacun de ces sphères. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (Figure 3.4). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. L'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiées avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge[29].

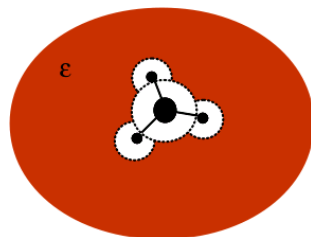


Figure 3.4. Modèle PCM de la solvation

2. Théorèmes de la réactivité et de la sélectivité chimiques

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. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition stipule qu'il existe une surface, située au niveau de l'état de transition, divisant la surface d'énergie potentielle entre la région des réactants et la région des produits (Figure 3.5). Cette théorie qui a été développée en 1935 par Eyring [31] est la théorie la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions. Les trajectoires traversant cette surface en provenance de la région des réactants et en direction de la région des produits ne peuvent que conduire à la formation des produits.

De plus, lorsque réactants et produits ne sont pas à l'équilibre chimique, les réactants sont en équilibre avec les complexes actifs (systèmes moléculaires à l'état de transition).

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

$$K = \frac{K_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) = \frac{K_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \dots \dots \dots (35)$$

k : la constante de Boltzmann,

h : la constante de Planck,

R : la constante des gaz parfaits,

T : la température,

ΔS^\ddagger l'entropie d'activation,

ΔH^\ddagger l'enthalpie d'activation,

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

La barrière d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs} \dots \dots \dots (36)$$

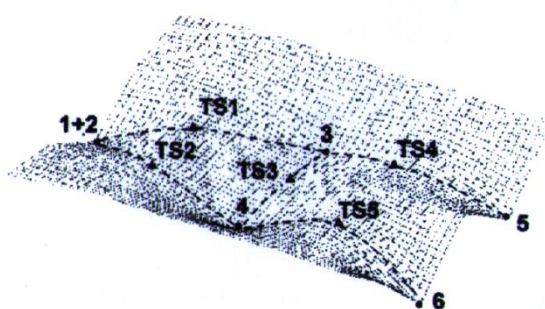


Figure 3.5. Surface d'énergie potentielle d'une réaction à deux étapes

2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Depuis l'introduction du concept de la liaison chimique par Lewis au début du 20ème siècle [32], deux théories de la chimie quantique ont été développées basées sur l'équation de Schrödinger [3], à savoir, la théorie de la Valence de la liaison (Bond valence) [33] et la théorie des orbitales moléculaire (MO) [34]. Dans les années 60 du dernier siècle, sur la base

des théorèmes de Hohenberget Kohn, une nouvelle théorie quantique a été découverte pour étudier la structure de la matière, connue sous le nom de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [15] où l'énergie d'un système à N-électron est une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$:

$$N = \int \rho(r) dr \dots \dots \dots (37)$$

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

$$E = E[\rho(r)] \dots \dots \dots (38)$$

$$E = E[N, v(r)] \dots \dots \dots (39)$$

La variation de l'énergie du système est due à la perturbation du nombre des électrons (N) ou potentiel extérieur ($v(r)$) exercé lors du rapprochement d'un autre réactif. L'énergie de la molécule peut donc être exprimée sous forme d'un développement de Taylor :

$$\left(\frac{\partial^m E}{\partial n \partial n'} \right) \text{ avec } (m = n + n') \dots \dots \dots (40)$$

La DFT conceptuelle

A la fin des années 1970 et au début des années 1980, Parr a développé ce qu'on appelle la DFT conceptuelle [35]. Cette dernière est un sous-champ de la DFT fondamentale qui a été utilisé dans le but de définir et élucider les concepts chimiques de la structure moléculaire et de la réactivité. Ces concepts sont extraits à partir de la densité électronique qui nous permettent de prédire et de comprendre les différentes propriétés physiques et chimiques des molécules. Plus tard, Parr et ses collaborateurs, ainsi qu'une grande communauté de chimistes théoriciens ont pu découvrir plusieurs concepts chimiques déjà utilisés depuis plusieurs années et dans divers domaines de la chimie.

2.3.1. Les indices globaux

2.3.1.1. L'électronégativité χ

L'électronégativité est définie comme la dérivée de l'énergie par rapport au nombre d'électron (N), c'est une propriété globale qui ne change pas d'un point à l'autre de l'espace [36].

$$\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_v \dots \dots \dots (41)$$

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

$$\chi = \frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}) \dots \dots \dots (42)$$

2.3.1.2. Le potentiel chimique μ

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i}\right)_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron n_i a été appelée potentiel chimique électronique (μ) [37].

$$\mu = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_v = -\chi \dots \dots \dots (43)$$

2.3.1.3. La dureté η

Parr et Pearson [38] ont identifié la dureté (η) comme le second dérivé de l'énergie par rapport au nombre d'électron N selon la relation suivante :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} \dots \dots \dots (44)$$

L'expression approximative de la dureté est donnée par :

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \dots \dots \dots (45)$$

La dureté chimique η est une mesure de la stabilité du système : le système qui a la dureté maximum est le plus stable.

2.3.1.4. L'électrophilie ω

L'électrophilie ω [39] est définie par la stabilisation énergétique due au transfert de charge quand le système acquiert une charge électronique ΔN . l'expression approximative de ω à l'état fondamental est :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (46)$$

2.3.1.5. La nucléophilie N

En 2002, Domingo et ses collaborateurs [40] ont montré que le fait qu'une molécule soit un électrophile faible, alors elle est systématiquement un nucléophile forte; n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, pour les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, elles peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie.

En 2008, le groupe de Domingo [41] ont démontré que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de perdre sa densité électronique. La plus simple approche de la nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP) en phase gazeuse (intrinsèque), à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de la nucléophilie correspondent aux valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Ils ont utilisé dans leur étude les énergies des orbitales HOMO obtenus par la méthode de Kohn-Sham. L'indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) est défini comme suit :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (47)$$

La molécule de tétracyanoéthylène(TCE) est prise comme une référence dans l'échelle de la nucléophilie, car elle a la plus basse énergie de l'HOMO dans une grande série de molécules étudiées dans le cadre des cycloadditions de Diels-Alder et 1,3-dipolaire. Ce choix permet de créer une échelle de nucléophilie avec des valeurs positives.

2.3.2. Les indices locaux

Les indices de réactivité théorique basés sur la théorie fonctionnelle de la densité conceptuelle (DFT) sont devenus un outil puissant pour l'étude de la réactivité organique. Un grand nombre d'indices ont été proposés dans la littérature, mais les indices d'électrophilie ω et de nucléophilie N , ainsi que les indices d'électrophilie ω_k et de nucléophilie N_k correspondants, sont les indices les plus pertinents pour étudier la réactivité des molécules organiques.

Electrophilie locale

En 2003, Chattaraj et ses collaborateurs [42] ont proposé un moyen de calculer l'indice de l'électrophilie locale pour trouver le site le plus réactif, cet indice est défini par :

$$\omega_k^+ = \omega f_k^+ \dots \dots \dots (48)$$

Les fonctions de Parr

En 2013, Domingo [43] a proposé les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de la densité électronique de spin qui se produit au cours du processus du transfert de GEDT à partir du nucléophile vers l'électrophile (Figure 3.6).

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

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

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

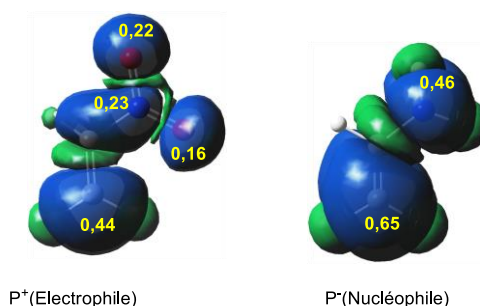


Figure 3.6. Représentation 3D de l'ASD avec les fonctions de Parr

2.4. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF

2.4.1. La fonction ELF

En 1990, Becke et Edgecombe [44] proposent la fonction de localisation *ELF*, notée η basée sur la probabilité conditionnelle de trouver un électron de spin σ en r_2 sachant qu'un électron de référence de même spin se trouve en r_1 .

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \frac{\pi^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)}{\rho^\sigma(r_2)} \dots \dots \dots (51)$$

Suivant le principe de Pauli, $P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$ est une fonction nulle si $r_1=r_2$. Son Laplacien mesure la courbure de $P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$ qui représente une estimation de la probabilité de trouver un électron de même spin quand r_1 tend vers r_2 . Pour une fonction d'onde exprimée par un déterminant de Slater (Hartree-Fock ou Kohn-Sham) décrit par un ensemble de spin orbitales ϕ_i , au voisinage de l'électron de référence, le Laplacien peut s'écrire comme :

$$\nabla^2 P_{cond}^{\sigma\sigma}(r) = D^\sigma(r) = T_S^\sigma(r) - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho(r)^\sigma|^2}{\rho(r)^\sigma} \dots \dots \dots (52)$$

$$\text{Avec } T_S^\sigma = \sum_{i=1}^{\sigma} |\nabla \phi(x_i)|^2$$

T_S^σ est la densité d'énergie cinétique positive locale des fermions du système Kohn-Sham ou *HF*, c'est à dire pour un système fictif d'électrons indépendants. Pour les fortes valeurs de $D^\sigma(r)$ les électrons de même spin sont proches spatialement et pour de faibles valeurs ils restent éloignés (répulsion de Pauli).

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

$$\eta = \left[1 + \left(\frac{D_S(r)}{D_0(r)} \right)^2 \right]^{-1} \dots \dots \dots (53)$$

Avec

D_S peut alors être simplement interprétée comme un excès d'énergie cinétique local dû à la répulsion de Pauli. D_0 est une valeur de référence du gaz homogène d'électrons (densité constante) [45].

2.4.2. Analyse topologique ELF

L'analyse topologique de la fonction ELF proposée par Silvi et Savin [46], permet une répartition de l'espace moléculaire non pas en bassins atomiques comme dans la théorie de Bader, ou en régions de concentration de charge, mais en bassins de localisation électronique au sein desquels l'excès d'énergie cinétique dû à la répulsion de Pauli est minimum. La position spatiale de ces attracteurs permet de différencier les bassins de cœur et les bassins de valence. Les bassins de cœur sont localisés autour des noyaux (sauf pour l'hydrogène) et sont notés $C(A)$, où A représente le symbole de l'atome. Les bassins de valence quant à eux, sont classés en fonction de leur connectivité avec les bassins de cœur. Cela définit l'ordre synaptique (Tableau 3.1) [47].

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

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

En fonction du nombre d'attracteurs contenu dans un domaine, il est possible de différencier trois types de domaines : Les domaines de cœur contenant uniquement l'attracteur de cœur, les domaines de valence contenant les attracteurs de valence, et les domaines contenant à la fois, les attracteurs de valence et de cœur d'une molécule. Ces derniers sont appelés domaines parents. Il est possible de visualiser les bassins ELF, en colorant les domaines de localisation où chaque point de l'isosurface sera attribué une couleur selon l'ordre synaptique du bassin auquel il appartient (Figure 3.7).

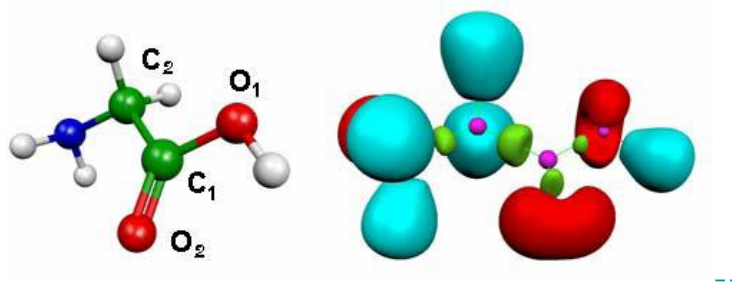


Figure 3.7. Domaines de localisation de la fonction ELF pour la glycine

La (Figure 3.7) montre la topologie ELF de la molécule de glycine, où le couleur magenta indique les bassins de cœurs C(O) et C(C) et C(N), le rouge : paires non liantes de l'oxygène et de l'azote, le vert des bassins de liaison C-N et C-C, et finalement le bleu les bassins de liaisons protonées O-H, N-H et C-H.

La représentation graphique de la fonction ELF donne un aperçu qualitatif général sur les interactions entre atomes, des caractérisations quantitatives peuvent encore être obtenues par une analyse des propriétés topologiques quantitatives de manière similaire aux propriétés atomiques introduites grâce à l'analyse topologique de la densité.

2.4.3. Calcul des populations de bassins

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

$$N(x) = \int \rho(r) dr^3 \dots \dots \dots (54)$$

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.

$$N_v(x) = \sum_i (V_i(A) + \sum_{B \neq A} \sum [V_i(A, B, \dots)]) \dots \dots \dots (55)$$

2.5. Analyse QTAIM

2.5.1. Principe

L'application des principes de la topologie en chimie a été faite en premier par Richard Bader, dans sa théorie des atomes dans les molécules (QTAIM) [48]. La fonction que Bader utilise dans sa théorie est la densité électronique $\rho(r)$. Les positions nucléaires d'un système moléculaire correspondent à des maxima locaux de la distribution de charge, ces points (3,-3) nommés NCP (Nuclearcritical point), définissent des attracteurs dans le champ de gradient de la densité, chaque attracteur étant associé à un bassin. Bader a introduit la notion de surface de flux nul (propriété générale des systèmes dynamiques

gradients) pour définir les séparatrices entre les bassins atomiques, cette surface, satisfait l'équation :

$$\nabla\rho(r)n(r) = 0 \dots \dots \dots (56)$$

Pour r appartenant à la surface interatomique.

Anderson *et al*[49] ont montré que la définition de l'atome topologique (attracteur nucléaire et le bassin associé) dans le cadre de l'approximation de ZORA reste inchangée, ainsi la théorie QTAIM peut être utilisée dans sa forme originale telle qu'elle est introduite par Bader.

Dans la théorie QTAIM, la matrice hessienne diagonalisée s'écrit :

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \dots \dots \dots (57)$$

Où λ_1 , λ_2 et λ_3 représentent les courbures de la densité par rapport aux trois axes cartésiens. La trace de la matrice hessienne de la densité est le Laplacien de la densité. Les points critiques et leur connections caractérisent la topologie du gradient de la densité (Figure 3.8), les quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres (λ_i) non-nulles sont regroupés dans le Tableau 3.2.

Tableau 3.2. Points critiques dans la théorie QTAIM

Objet topologique	Signe de λ_i	$(n(\lambda_i), \sum \lambda_i)$	Nomenclature
Maximum local (attracteur)	-, -, -	(3, -3)	Noyaux (NCP)
Minimum local	+, +, +	(3, +3)	Cagecritical point (CCP)
Point selle 1	+, +, -	(3, +1)	Ringcritical point (RCP)
Point selle 2	-, -, +	(3, -1)	Bondcritical point (BCP)

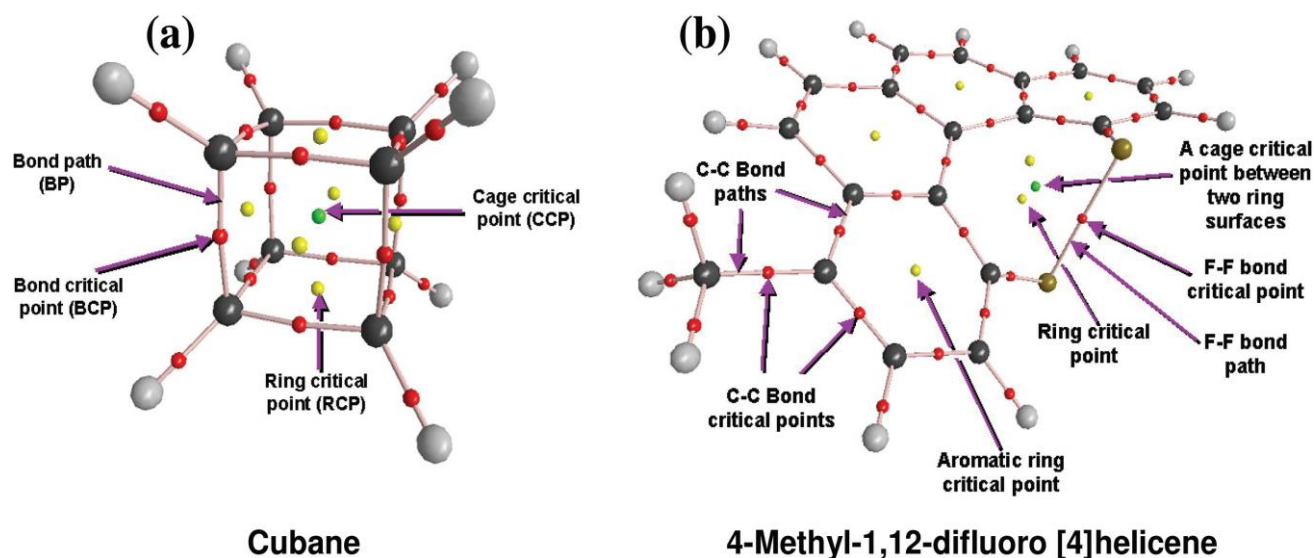


Figure 3.8. Points critiques de l'analyse QTAIM

2.5.2. La densité électronique au point critique de liaison (3,-1)

Les interactions entre atomes liés peuvent être caractérisées et classées en fonction des propriétés de la densité électronique et de la densité d'énergie au point critique de liaison (BCP). La valeur de la densité électronique au point critique de liaison, notée ρ_b , est connectée à l'ordre de liaison [50] qui reflète la force de liaison. L'ordre de liaison peut être approximativement évalué par la formule suivante :

$$n = \exp[A(\rho_b - B)] \dots \dots \dots (58)$$

Où A et B sont des constantes qui dépendent de la nature des atomes liés, dont les valeurs sont paramétrées sur des données expérimentales. En général, ρ_b est supérieur à 0,20 u.a dans le cas d'une liaison à l'électron partagés, et inférieur à 0,10 u.a dans le cas d'une interaction sans partage d'électrons (liaison ionique, Van der Waals, ...etc). Il a été montré que ρ_b est fortement corrélée à l'énergie de liaison dans plusieurs types d'interactions [51].

2.5.3. Laplacien de la densité électronique au BCP

La théorie QTAIM [52], fournit non seulement une méthode pour définir et identifier les liaisons, mais permet également de caractériser et de catégoriser les liaisons, la propriété que Bader a examinée pour cet effet est le Laplacien de la densité électronique au point critique de liaison. Nous rappelons que le hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive et deux valeurs propres négatives, la première (λ_3 par convention) est associée à une direction le long du chemin de liaison, les deux autres, λ_1 et λ_2 , négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 et λ_3 , le Laplacien au BCP peut être soit positif ou négatif. Pour un Laplacien négatif les valeurs propres dominantes sont λ_1 et λ_2 , indiquant que la densité de charge est concentrée entre les deux atomes liés, pour un Laplacien positif, λ_3 sera la courbure dominante et la charge est dans ce cas concentrée loin de la région internucléaire.

En analysant la densité et son Laplacien au BCP, les interactions atomiques peuvent être classées en interaction avec ou sans partage d'électrons [53]. On parle d'une interaction avec partage d'électrons quand le Laplacien au BCP est négatif, comme pour le cas typique des liaisons covalentes. Dans le cas d'un Laplacien positif, la densité est environ dix fois plus faible au BCP (0.01 ua), on a une interaction sans partage d'électrons, propre aux liaisons ioniques, liaisons hydrogène ou de Van der Waals. Dans le cas d'une liaison fortement polarisée, (C-X, où X=O, N, F), le Laplacien peut être positif car l'accumulation de la densité de charge se déplace vers les atomes les plus électronégatifs et non pas au point critique de liaison.

Pour des molécules linéaires les valeurs propres de λ_1 et λ_2 sont égales en raison de la symétrie. Dans le cas général, on observe une différence qui peut renseigner sur l'ellipticité de la liaison. Cette ellipticité mesure l'étendue de la densité de charge dans une direction le long de la surface séparatrice comparée à l'autre direction.

2.5.4. Les densités d'énergie au BCP

Le Laplacien de la densité au point critique de liaison est lié aux densités d'énergie potentielle V_b , et cinétique G_b , selon le théorème du Viriel local [54].

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(r) = 2G_b + V_b \dots \dots \dots (59)$$

Comme on a toujours $G_b > 0$ et $V_b < 0$, le Viriel total appliqué au point critique de liaison implique que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho(r) < 0$, sont dominées par une décroissance locale de l'énergie potentielle, tandis que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho(r) > 0$, sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique. Pour comparer les densités d'énergie cinétique et potentielle à égalité (au lieu du rapport de Viriel 2 : 1), Cremer et Kraka [55] ont proposé d'évaluer la densité d'énergie électronique totale du système ($H(r) = G(r) + V(r)$) au point critique de liaison : $H_b = G_b + V_b$. Cette densité d'énergie totale, quand elle est intégrée sur tout l'espace, donne l'énergie électronique totale. H_b est négative pour des interactions avec partage d'électrons, son ordre de grandeur reflète le caractère covalent [56].

2.6. Analyse NCI

La méthode NCI est une méthode d'analyse, utilisant la densité électronique du système ρ , et permet d'identifier la nature des liaisons non-covalentes intervenant dans la structure du système étudié [57].

Afin d'analyser la nature des interactions, une fonction scalaire a été introduite, il s'agit du gradient réduit de la densité $s(\rho)$ dépendant à la fois de ρ et de son gradient :

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \dots \dots \dots (60)$$

Les interactions non-covalentes correspondent à des zones de l'espace de faibles densités électroniques. Dans ce cas, deux situations sont possibles : la première étant lorsque $s(\rho)$ tend vers l'infini pour ρ prédominant sur le gradient de la densité tel que $\rho = 0$, cela correspond à une région éloignée du système. En général, l'étude du signe du Laplacien de la densité électronique permet l'identification des interactions à électrons partagés ou non, mais ce n'est pas le cas avec la méthode NCI.

Ce dernier est décomposé en la somme de trois valeurs propres de la matrice Hessien de la densité électronique selon les trois axes principaux de la variation maximale :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \dots \dots \dots (61)$$

λ_2 caractérise la variation de la densité dans un plan perpendiculaire à l'axe internucléaire et elle peut être positive ou négative. C'est cette grandeur qui est utilisée dans la méthode NCI. Si cette variation s'accumule et $\lambda_2 < 0$, alors les interactions seront de types liaisons hydrogène. Si la variation est diminuée et $\lambda_2 > 0$, il y aura répulsion stérique et si elle est négligeable ($\lambda_2 \approx 0$), les interactions seront alors de type van der Waals.

La fonction $s(\rho)$ permet d'obtenir des isosurfaces dont les faibles interactions sont visualisables en utilisant le programme NCIPLOT. Une échelle de couleur permet de les différencier, les liaisons hydrogène seront représentées en bleu, les interactions de type Vander Waals seront en vert et les interactions type répulsion seront indiquées en rouge (Figure 3.9).

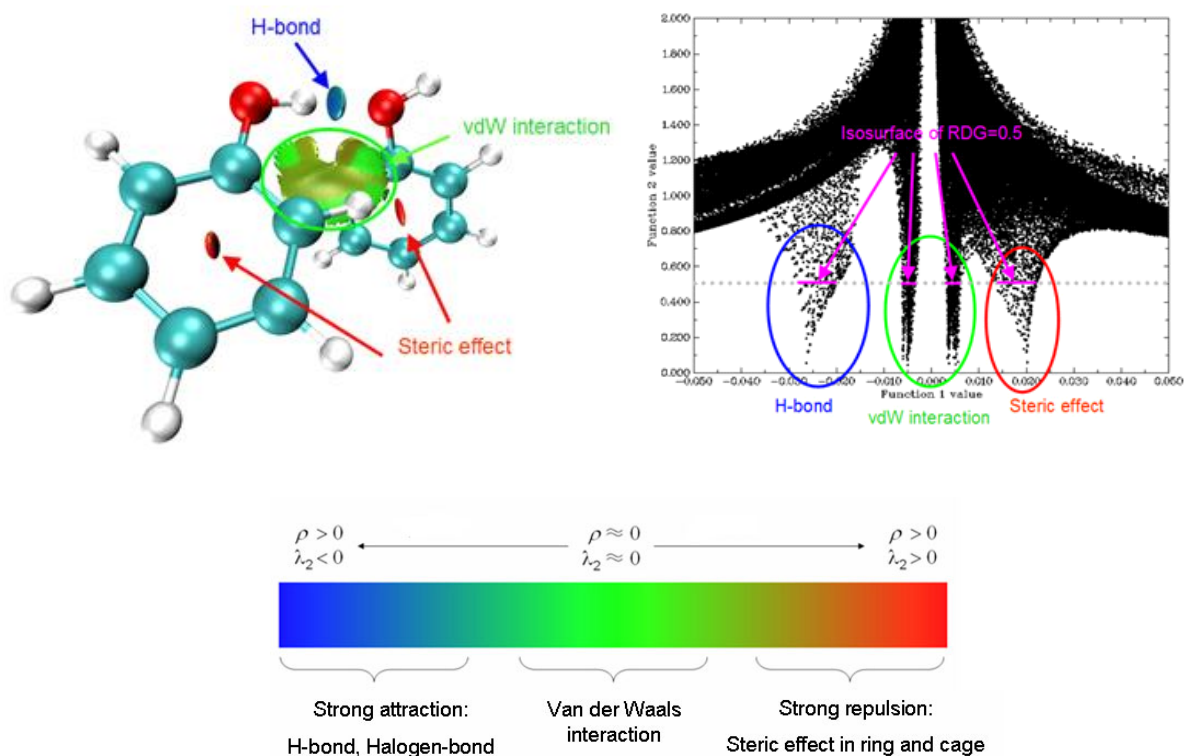


Figure 3.9. Caractérisation des interactions non-covalentes

2.7. Analyse du potentiel électrostatique

Le potentiel électrostatique en un point r est défini comme étant l'énergie d'interaction électrostatique d'une charge fictive, de valeur +1,0 u.a avec tous les noyaux et électrons d'un système moléculaire. L'expression de cette propriété s'écrit sous la forme :

$$V_{PES}(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \dots \dots \dots (62)$$

L'analyse du potentiel électrostatique est importante pour l'étude des interactions moléculaires. En effet, les régions électrostatiques négatives sont favorables aux attaques électrophiles, tandis que les régions de potentiels positifs sont plus sensibles aux attaques nucléophiles. De plus, il est possible également d'estimer les liaisons hydrogènes à partir de cette propriété. En générale, le PES est représenté par une carte bidimensionnelle d'isocontours, par une carte tridimensionnelle (Figure.3.10). Dans la représentation 2D, lignes pleines représente les régions positives, tandis que lignes pointillées sont associés aux régions négatives.

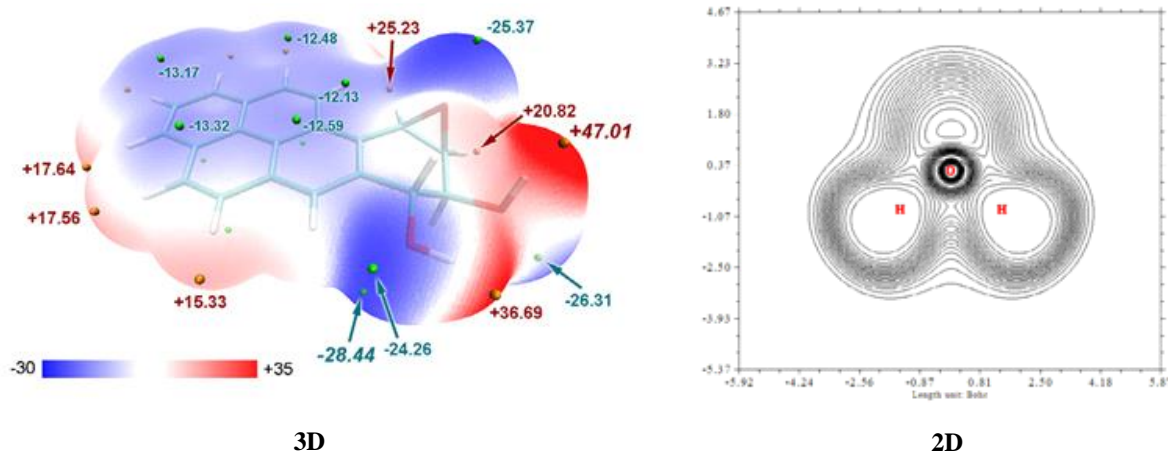


Figure 3.10. Cartes bi- et tridimensionnelle du potentiel électrostatique de quelques molécules

Références

- [1]. Christopher J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, John Wiley & Sons Ltd, England, **2004**.
- [2]. K. I. Ramachandran · G. Deepa · K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**.
- [3]. E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*. **1926**, 76, 361.
- [4]. M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- [5]. D. R. Hartree. *Proc. Cambridge Phil. Soc*, **1928**, 24, 98.
- [6]. W. Pauli. *Z. Physik*, **1925**, 31, 765.
- [7]. V. Fock, *Z. Physik*, 61(1930)126.
- [8]. J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1929**, 34, 1293.
- [9]. C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
- [10]. J. C. Slater. *J. Chem. Phys*, **1930**, 36, 57.
- [11]. S. F. Boys. *Proc. Roy. Soc*, **1950**, 200(A).
- [12]. I. Shavitt, « Methods of Electronic Structure Theory », H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, **1977**, 189.
- [13]. C. Moller et M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
- [14]. R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory*, Oxford University Press, **1989**.
- [15]. P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev B.* **1964**, 136, 846.
- [16]. W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev A.* **1965**, 140, 1133.
- [17]. S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- [18]. (a) Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B* **1981**, 23, 5048-5079 ; (b) Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244-13249.
- [19]. (a) Voorhis, T. V.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 400-410 ; (b) Perdew, J. P.; Kurth, S.; Zupan, A.; Blaha, P. *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 82, 2544-2547.
- [20]. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372-1377.
- [21]. (a) Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652, (b) Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F. and Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
- [22]. Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 6908-6918.
- [23]. M. W. Mahoney et W. L. Jorgensen. *J. Chem. Phys.*, 112 :8910-8922, **2000**
- [24]. T. E. Cheatham, III, J. Srinivasan, et P. A. Kollman. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2 :265-280, **1998**.
- [25]. B. Roux et T. Simonson. *Biophys. Chem.*, 78 :1-20, **1999**.
- [26]. (a) B. Honig, K. Sharp, et A. Yang. *J. Phys. Chem.*, 97 :1101-1109, **1993**. (b) T. Simonson. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 11 :243-253, **2001**. (c) T. Simonson. *Rep. Prog. Phys.*, 66 :737-787, **2003**.

- [27]. (a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 3032;(b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 255 (1996) 327;(c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 404.
- [28]. S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55 (1981) 117.(b) J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2027.(c) R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 16 (1995) 1449.
- [29]. S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics*, 55 (1981) 117.
- [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]. Lewis, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* 1916, 38, 762–785.
- [33]. Slater, J.C. *Phys. Rev. B* 1931, 38, 1109–1144.b) Pauling, L. *Nature*1948, 161, 1019–1020.
- [34]. Mulliken, R.S. *Science*1967, 157, 13–24.
- [35]. Parr, R.G. ;Yang,W. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1995, 46, 701–728.
- [36]. R. P. Iczkowski. ; J. L. Margave. *J. Am. Chem. Soc.* 1961,83, 3457.
- [37]. R. G. Parr.; W. Wang. *Density Theory for atoms and Molecules*. University Press: Oxford, 1989.
- [38]. R. G. Parr.; R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.* 1993,105 :1503.
- [39]. R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 7512.
- [40]. L. R. Domingo, M.J. Aurell; P. Perez; R. Contreras. *Tetrahedron*, 2002, 58 :4417.
- [41]. Domingo, L.R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4615–4624.
- [42]. Chattaraj, P.K.; Maiti, B.; Sarkar, U. Philicity. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 4973–4975.
- [43]. Domingo, L.R.; Pérez, P.; Sáez, J.A. *RSC Adv.* 2013, 3, 1486–1494. b) Chamorro, E.; Pérez, P.; Domingo, L.R. *Chem. Phys. Lett.* 2013, 582, 141–143.
- [44]. A. D. Becke et K. E. Edgecombe. 1990. *The Journal of chemical physics.* 92.P. 5397{5403.
- [45]. Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; von Schnering, H. G. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, 30, 409-412, 1991.
- [46]. B. Silviet A. Savin. 1994. *Nature.* 371. P. 683-686.
- [47]. A. Savin, B. Silviet F. Coionna. *Can.J. Chem.* 1996.74. P. 1088-1096.
- [48]. R. F. Bader. *Atoms in molecules: a quantum theory*. International series of monographs on chemistry 22. 1990.
- [49]. J. S. Anderson et P. W. Ayers. 2011. *The Journal of Physical Chemistry A.* 115. P. 13001-13006.

- [50]. R. Bader et al. 1983. *Journal of the American Chemical Society*. 105. P. 5061-5068. (b) D. Cremer et E. Kraka. 1984. *Croat. Chem. Acta*. 57. P. 1259{1281.
- [51]. R. J. Boyd et S. C. Choi. 1986. *Chem. Phys. Lett.*. 129. P. 62-65. (b) M. T. Carroll et R. F. Bader. 1988. *Molecular Physics*. 65. P. 695{722. (c) M. Domagala et S. J. Grabowski. 2005. *The Journal of Physical Chemistry A*. 109. P. 5683{5688.
- [52]. R. Bader, P. MacDougall et C. Lau. 1984. *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1594-1605.
- [53]. (a) R. F. Bader. 1991. *Chem. Rev.* 91. 893-928. (b) P. Popelier. *Atoms in Molecules, an introduction*, 2000.].
- [54]. R. Bader, T. Nguyen-Dang et Y. Tal. 1981. *Reports on Progress in Physics*. 44. P. 893.
- [55]. D. Cremer et E. Kraka. 1984. *Croat. Chem. Acta*. 57. P. 1259{1281.
- [56]. E. Espinosa et al. 2002. *Journal of Chemical Physics*. 117. P. 5529{5542. (b) P. Macchi, D. M. Proserpio et A. Sironi. 1998. *Journal of the American Chemical Society*. 120. P. 13429{13435.
- [57]. Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506. (b) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632. (c) Contreras-García, J.; Yang, W. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12983-12990.

Partie II

Résultats et discussion

Chapitre IV

Réaction de CD32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène

Réactions de CA32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène

1. Introduction

La réaction de cycloaddition [3+2] (CA32) constitue une des méthodes de synthèse les plus attractives pour la construction de composés hétérocycliques à cinq chaînons [1]. La réaction de CA32 de les ylures d'azométhine (YA) avec les éthylènes est un outil alternatif important pour la synthèse de l'hétérocycle pyrazolidine possédant une importance pharmacologique particulière (Schéma 4.1) [2].

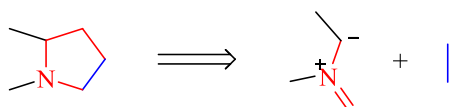


Schéma.4.1. Rétrosynthèse du pyrazolidine.

Récemment, Zhang et ses collaborateurs [3] ont rapporté la synthèse des hétérocycles contenant l'unité pyrrolo-imidazole utilisant la réaction multi-composante (RMC) entre le 2-tert-butyl-3-méthylimidazolidin-4-one, le benzaldéhyde et le 2-nitrostyrène (NS) (Schéma 4.2). Cette réaction se procédait *via* la formation de l'ylure d'azométhine à partir de la réaction de condensation entre le benzaldéhyde et le 2-tert-butyl-3-méthylimidazolidin-4-one, puis l'arrachement d'un proton par l'utilisation d'une base tel que la triéthylamine (TEA). L'ylure formé est ensuite réagir *in situ* avec le NS par une réaction de CA32 pour donner le pyrrole[1,2-e]imidazol-1-one comme un seul isomère formé avec un bon rendement de l'ordre de 99% et une diastéréosélectivité élevée.

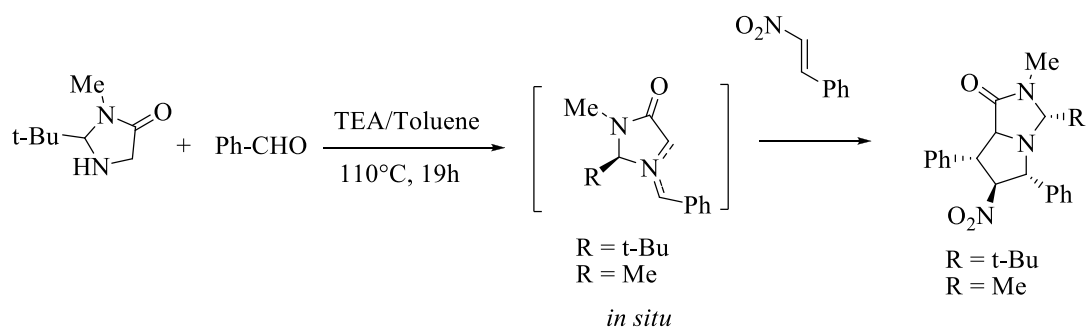


Schéma.4.2. RMC entre l'imidazolidinone, le benzaldéhyde et le NS

Ce travail repose sur l'étude du mécanisme moléculaire de cette réaction de CA32 pour comprendre l'origine de la sélectivité observée expérimentalement. En effet, nous avons étudié la réaction de CA32 entre l'YAa et le NS. D'autre part, la réaction de CA32 entre l'YAb comme modèle réduit de l'YAa et le NS a été également étudié afin d'établir le rôle de l'encombrement stérique provoqué par le groupement *t*-Bu. Enfin, la réactivité de ces ylures a été analysée et discutée.

2. Les profils énergétiques et géométries moléculaires

Vu la structure chirale des ylures d'azométhine YAa,b et l'asymétrie de l'alcène 2-nitrostyrène, cette réaction peut se procéder selon huit voies réactives compétitives, à savoir, les deux voies régioisomériques *ortho* et *méta* et les deux approches stériques *endo* et *exo* et en deux faces *syn* et *anti*. La nomenclature *ortho* et *méta* correspond à l'interaction C1-C4 et C1-C5, respectivement. La terminologie *endo* et *exo* est associée à l'approche du groupement nitro de l'alcène 2-nitrostyrène vis-à-vis de l'atome d'azote N2 de l'ylure d'azométhine (C1-N2-C3). Cependant, les termes *syn* et *anti* correspondent à l'approche de l'alcène 2-nitrostyrène vers les deux faces de l'ylure d'azométhine définies par le groupement R du cycle imidazolidine.

D'autre part, à cause de l'encombrement stérique provoqué par le groupement tertio-butyle de l'ylure d'azométhine, dans cette étude, on a seulement pris en considération la face diastéréoisomérique *anti*.

2.1. Réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine (AYb) avec le 2-nitrostyrène (NS)

2.1.1. Profils énergétiques

La réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine YAb avec le nitrostyrène NS se procède selon un mécanisme en une seule étape. Dans cette réaction, les états de transition sont TS-onb, TS-oxb, TS-mnb et TS-mxb et les cycloadduits correspondants sont

respectivement, **CA-onb**, **CA-oxb**, **CAMnb** et **CAMxb**(Schéma.4.3).Les énergies et les énergies relatives des points stationnaires sont regroupées dans le Tableau 4.1.

On remarque à partir du Tableau 4.1 qu'il y a trois états de transition sont plus stables que les réactifs. Cependant, si on considère que cette réaction se procède en premier lieu par la formation d'un complexe moléculaire entre les réactifs, les énergies d'activation deviennent positives. Ce complexe moléculaire est plus stable par rapport aux réactifs par 6,8 kcal·mol⁻¹. Les valeurs des énergies d'activation sont alors 5,7 (**TSmn-b**), 8,1 (**TSmx-b**), 10,0 (**TSon-b**) et 13,7 kcal·mol⁻¹ (**TSox-b**).

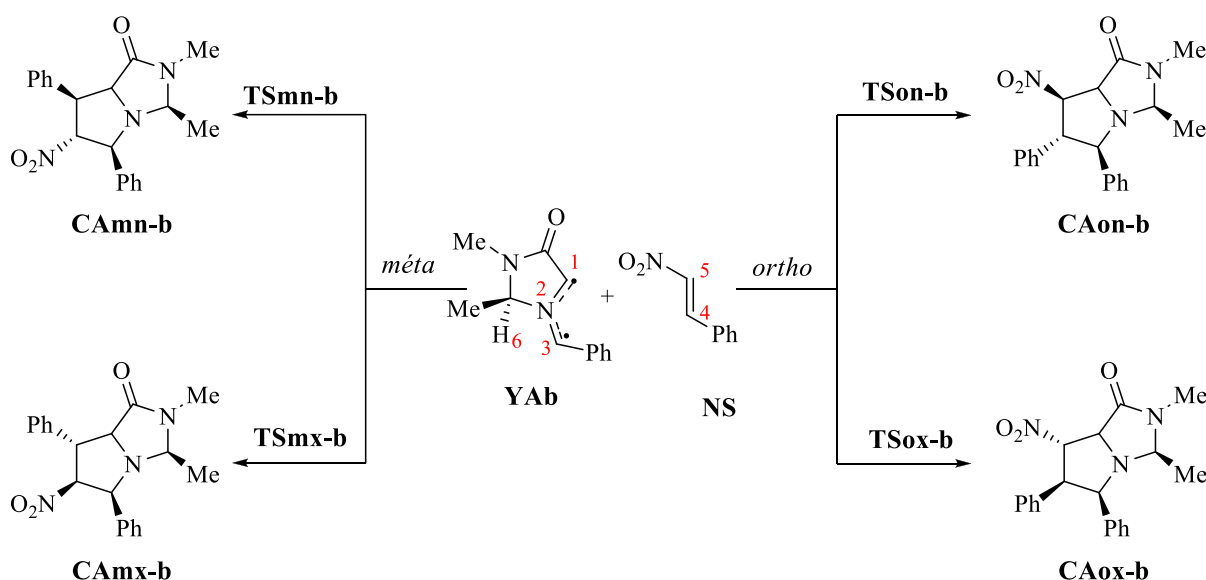


Schéma .4.3. Les voies régio- et stéréoisomériques de la réaction de CD32 entre l'YAb et le NS

D'autre part, la réaction est exothermique par des valeurs comprises entre -44,8 pour (**CAox-b**) jusqu'à -48,3 kcal·mol⁻¹ pour **CAon-b**.

On peut déduire à partir de ces valeurs que cette réaction de CA32 possède une énergie d'activation relativement faible de l'ordre de 2,5 kcal·mol⁻¹, en accord avec le caractère nucléophile et électrophile des réactifs et le type de réactivité *pdr* pour l'ylure d'azométhine.

De plus, on remarque que l'approche **TSmn-b** est favorisée par 4,6 kcal·mol⁻¹ par rapport à l'approche la plus favorable de la voie régioisomérique *ortho*, **TSon-b**. On constate que

cette réaction est complètement régiosélective favorisant la formation des régioisomères *mé*ta. D'autre part, l'état de transition favorable **TS_{mn-b}** est plus stable par rapport à l'état de transition **TS_{mx-b}** par 2,8 kcal·mol⁻¹, ce qui indique que cette réaction de CA32 est hautement stéréosélective. Par conséquent, cette réaction conduit à la formation d'un mélange de deux stéréoisomères **CA_{mn-b}** et **CA_{mx-b}**, où, le cycloadduit **CA_{mn-b}** est obtenu en tant que produit majoritaire.

Tableau 4.1. Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et en toluène, des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'**AYb** et le **NS**.

Structure	Phase gazeuse		Toluène	
	E (u.a)	ΔE (kcal·mol ⁻¹)	E (u.a)	ΔE (kcal·mol ⁻¹)
YA b	-650,071519		-650,077884	
NS	-513,897911		-513,902537	
MCb	-1163,988607	-12,0	-1163,995481	-9,5
TS_{mn-b}	-1163,979447	-6,3	-1163,987587	-4,5
TS_{mx-b}	-1163,975194	-3,6	-1163,984660	-2,7
TS_{on-b}	-1163,972694	-2,0	-1163,981438	-0,6
TS_{ox-b}	-1163,966730	1,7	-1163,976916	2,2
CA_{mn-b}	-1164,067847	-61,8	-1164,074246	-58,9
CA_{mx-b}	-1164,061845	-58,0	-1164,068981	-55,6
CA_{on-b}	-1164,066105	-60,7	-1164,072992	-58,1
CA_{ox-b}	-1164,065427	-60,2	-1164,072251	-57,6

^a Relatives par rapport à la somme des énergies des réactifs séparés **AYb** et le **NS**.

A partir des énergies relatives des cycloadduits qui sont comprises entre -51,1 et -54,2, on constate que tous les cycloadduits formés sont très stables, ce qui rend cette réaction très exothermique. Le caractère exothermique indique que cette réaction de CA32 est seulement sous contrôle cinétique.

2.1.2. Calculs thermochimiques

Les enthalpies, les entropies et les énergies libres associées à la réaction de CA32 de l'YAb avec le NS ont été calculés en utilisant le même niveau théorique et les valeurs sont regroupées dans le [Tableau 4.2](#).

On Remarque que l'enthalpie d'activation de l'état de transition **TSmn-b** (5,5 kcal·mol⁻¹) est inférieure à celle de la réaction de CA32 non-polaire entre l'YAb avec l'éthylène simple **5** par 8,0 kcal·mol⁻¹. Ceci suggère que l'éthylène 2-nitrostyrène est activé favorisant sa réaction avec l'YAb.

L'addition de la contribution entropique à l'enthalpie ($\Delta G = \Delta H + T\Delta S$), les énergies de Gibbs augmentent par des valeurs comprises entre 19,8 and 23,0 kcal·mol⁻¹. Ainsi, l'énergie libre de l'approche la plus favorable **TSmn-b** atteint la valeur 17,6 kcal·mol⁻¹, tandis que la formation du cycloadduit correspondante devient exothermique par 34,3 kcal·mol⁻¹.

Tableau .4.2. Les enthalpies totales (u.a) et relatives le (kcal·mol⁻¹), les entropies totales et relatives (en cal·mol⁻¹·K⁻¹), et les énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives (kcal·mol⁻¹), des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS.

Structure	H(u,a)	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
YAb	-649,806754		131,276		-649,886910	
NS	-513,745913		106,078		-513,810683	
TSmn-b	-1163,559573	-4,3	180,218	-57,1	-1163,669612	17,6
TSmx-b	-1163,555118	-1,5	180,415	-56,9	-1163,665277	20,3
TSon-b	-1163,552274	0,2	177,210	-60,1	-1163,660476	23,3
TSox-b	-1163,547359	3,3	186,101	-51,3	-1163,660990	23,0
CAmn-b	-1163,640463	-55,1	182,961	-54,4	-1163,752177	-34,3
CAmx-b	-1163,634987	-51,7	179,721	-57,6	-1163,744722	-29,6
CAon-b	-1163,639012	-54,2	178,765	-58,6	-1163,748163	-31,7
CAox-b	-1163,638688	-54,0	178,834	-58,5	-1163,747882	-31,6

2.1.3. Géométrie des états de transition

Les structures des états de transition correspondent à la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS avec les distances des nouvelles liaisons sont données dans la Figure 4.1 et avec les valeurs du transfert de la densité électronique globale (GEDT) en rouge.

Les distances entre les atomes réactifs C1 et C5 indiquent que les voies favorables *méta* sont asynchrones, tandis que les voies *ortho* sont synchrones. On note que l'état de transition **TSmn-b** est peu plus asynchrone que l'état de transition **TSmx-b**. Dans le mécanisme asynchrone, la formation de la liaison C1–C5 est plus avancée par rapport à celle de la liaison C3–C4, en accord avec l'analyse des indices de réactivité locale (voir plus tard). Il est également important de souligner que la distance courte entre l'un des atomes d'oxygène du groupement nitro du NS et les hydrogènes acides H6 ou C1–H de l'YAb dans les états de transition *endo* et *exo*, respectivement, qui sont 2,25 Å dans **TSmn-b** et 2,53 Å dans **TSmx-b**, 2,28 Å dans **TSon-b** et 2,61 Å dans **TSox-b**. Ces distances courtes suggèrent la présence des liaisons hydrogène forts O...H à l'état de transition *endo* par rapport à celles présentes à l'état de transition *exo*. Par conséquent, la favorisation de l'approche *méta/endo* peut être attribuée à ces liaisons hydrogènes.

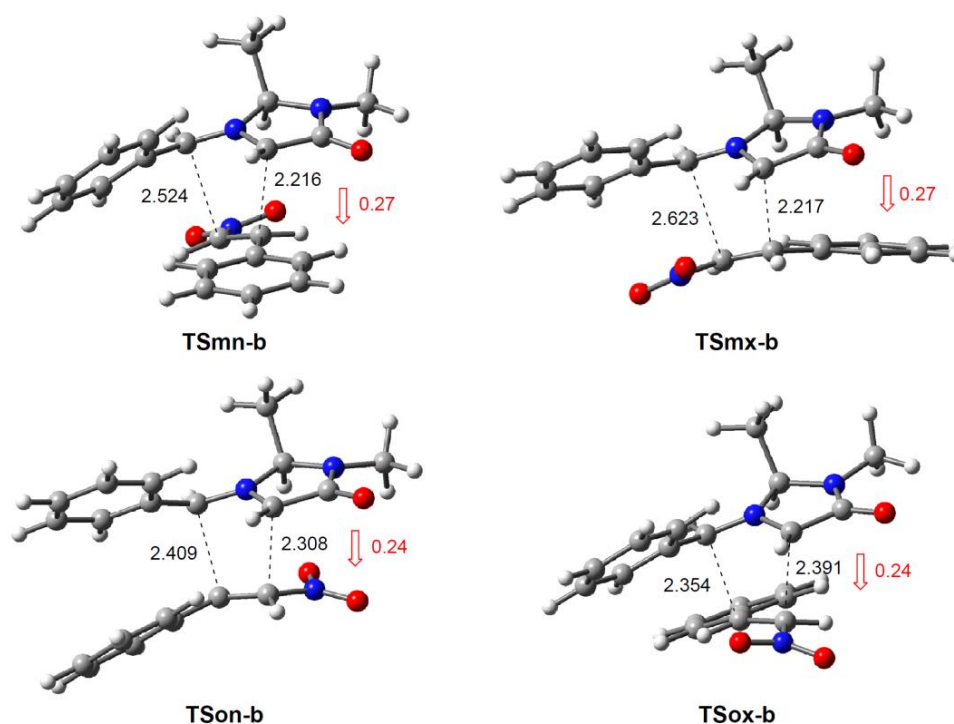


Figure 4.1. Géométries des états de transition de la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS.

2.1.4. Polarité de la réaction

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

Pour analyser le caractère polaire de la réaction de CA32 entre l'**YAb** et le **NS**, on a calculé les valeurs du GEDT [5] aux états de transition qui se déroulent à partir du fragment nucléophile **YAb** vers le fragment électrophile, le **NS** (voir Figure 4.1).

A partir de l'analyse des valeurs du GEDT, on déduit que la réaction de CA32 entre l'**YAb** et le **NS** possède un caractère polaire considérable. Ces valeurs sont en accord avec le caractère nucléophile de l'**YAb** et le caractère électrophile du **NS**, d'où les voies favorables *mé*ta ont des valeurs (0,27e) supérieures à celles de la voie *ortho* (0,24e).

2.2. Etude de la réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine **AYa** et le 2-nitrostyrène **NS**

2.2.1. Profils énergétiques

Le groupement tertio-butyle n'a aucun changement significatif dans la réactivité électronique de l'ylure d'azométhine **YAb** par rapport au groupement méthyle et en prenant en considération que Zhang et ses collaborateurs ont obtenu un seul isomère qui est le *mé*ta/*endo*/*anti* pyrroloimidazole au lieu d'un mélange constitué des diastérisomères *mé*ta, nous avons étudié la voie favorable *mé*ta de la réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine **YAa** et le 2-nitrostyrène (**NS**). Le but de cette étude était la compréhension et l'interprétation de la stéréosélectivité complète *endo* observée expérimentalement.

Les points stationnaires qui correspondent à la voie réactive *anti*/*mé*ta de la réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS** sont deux réactifs (**YAa** et **NS**), deux états de transition, **TS_{mn-a}** et **TS_{mx-a}** et les deux cycloadduits correspondants, **CA_{mn-a}** et **CA_{mx-a}**, respectivement. Par conséquent, cette réaction également se procède selon un mécanisme en une seule étape.

Les énergies et les énergies relatives en phase gazeuse et en solvant des points stationnaires impliqués dans cette réaction sont données dans le [Tableau 4.3](#).

Comme la réaction de CA32 précédente, les états de transition sont localisés en dessous des réactifs. Cependant, si on considère que la réaction se procède par la formation du complexe moléculaire (**CMa**), qui est plus stable par rapport aux réactifs par 8,8 kcal·mol⁻¹, les énergies d'activation deviennent positives. Ces énergies sont 5,5 kcal·mol⁻¹ pour **TSmn-a** et 9,3 kcal·mol⁻¹ pour l'état de transition **TSmx-a**. On peut remarquer que cette réaction de CA32 est fortement exothermique, ce qui implique qu'elle est seulement sous contrôle cinétique.

On remarque également à partir de la comparaison entre les énergies d'activation que l'état de transition **TSmn-a** est plus favorisé par rapport au **TSmn-b** par 2,9 kcal·mol⁻¹ dans le toluène. Cette valeur est supérieure à celle obtenue avec l'utilisation de l'**YAa** par 1,1 kcal·mol⁻¹, ce qui indique que le groupement tertio-butyle augmente considérablement la stéréosélectivité *méta-endo*, en bon accord avec les données expérimentales. On note également que la nucléophilie élevée de l'**YAa** et l'électrophilie forte du **NS** expliquent les énergies d'activation faibles de cette réaction de CA32.

Tableau.4.3. Les énergies totales et relatives en phase gazeuse et en toluène, des points stationnaires impliqués dans la voie *méta* de la réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS**.

Structure	Gas phase		Toluene	
	<u>E (u.a)</u>	<u>ΔE (kcal·mol⁻¹)</u>	<u>E(u.a)</u>	<u>ΔE(kcal·mol⁻¹)</u>
YAa	-767,939677		-767,945572	
NS	-513,897911		-513,902537	
MCa	-1281,858351	-13,0	-1281,864674	-10,4
TSmn-a	-1281,849493	-7,5	-1281,857047	-5,6
TSmx-a	-1281,843411	-3,7	-1281,852364	-2,7
CAMn-a	-1281,925311	-55,0	-1281,945030	-60,8
CAMx-a	-1281,929820	-57,9	-1281,937350	-56,0

Relative par rapport à la somme des énergies des réactifs séparés **AYa** et le **NS**.

2.2.2. Effet du solvant

A partir des valeurs des énergies dans le toluène, on remarque qu'avec l'inclusion de l'effet du solvant, les structures des points stationnaires deviennent très stables en comparaison avec celles de la phase gazeuse. On remarque également que les réactifs sont plus stables que les états de transition ou les réactifs [6]. Par conséquent, les énergies d'activation augmentent par 1,9 pour **TSmn-a** et 1,0 kcal·mol⁻¹ pour **TSmx-a**, et le caractère exothermique de la réaction diminue par 5,8 et 1,9 kcal·mol⁻¹ pour **CAmn-a** et **CAmx-a**, respectivement.

Bien que le toluène diminue la différence d'énergie entre les énergies d'activation des approches *mé*ta par 0,9 kcal·mol⁻¹, cette valeur d'énergie faible est suffisamment importante pour rendre la stéréosélectivité *endo* totale.

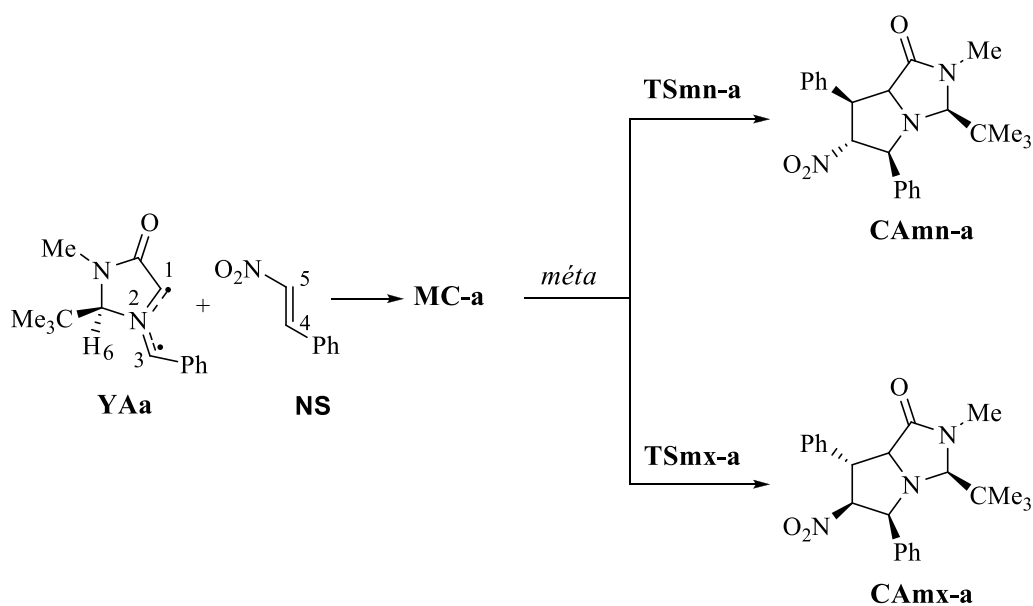


Schéma 4.4. Les voies stéréoisomériques *endo* et *exo* de la réaction de CA32 *mé*ta/*anti* entre l'**AYa** et le **NS**.

2.2.3. Calculs thermochimiques

Les données thermodynamiques des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'**AYa** et le **NS** sont regroupées dans le [Tableau 4.4](#).

On remarque à partir du [Tableau 4.4](#) que l'addition des corrections thermiques à l'énergie électronique augmente les énergies d'activation par 1,0 kcal·mol⁻¹ et diminue le caractère exothermique de la réaction par environ 3,5 kcal·mol⁻¹. Ainsi, ces caractères énergétiques ne modifient ni le profil énergétique ni la stéréosélectivité méta/endo.

Quand la contribution entropique est additionnée à l'enthalpie ($\Delta H + T\Delta S$), l'énergie libre de la réaction est augmentée par des valeurs comprises entre 20,7 et 22,2 kcal·mol⁻¹. De plus, on note que l'approche *méta/endo* a une énergie libre d'activation inférieure à celle de l'approche *méta/exo*, ce qui implique que cette réaction de CA32 est totalement *endo* stéréosélective, en accord avec les résultats expérimentaux.

Tableau 4.4. Enthalpies totales (u.a) et relative (kcal·mol⁻¹), entropies totales (cal·mol⁻¹·K⁻¹) et relatives (cal·mol⁻¹·K⁻¹), et énergies de Gibbs totales (u.a) et relatives (kcal·mol⁻¹) calculées à 110 °C et 1 atm dans le toluène, des points stationnaires impliqués dans la réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS**.

Structure	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
YAa	-767,581023		149,862		-767,672527	
NS	-513,745913		106,078		-513,810683	
TS_{mn-a}	-1281,334391	-4,7	201,917	-54,0	-1281,457679	16,0
TS_{mx-a}	-1281,329324	-1,5	198,117	-57,8	-1281,450292	20,7
C_{Amn-a}	-1281,418162	-57,2	200,588	-55,4	-1281,540638	-36,0
C_{Amx-a}	-1281,410617	-52,5	201,876	-54,1	-1281,533880	-31,8

2.2.4. Géométrie des états de transition

Les structures des états de transition correspondent à la réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS** avec les distances des nouvelles liaisons qui sont illustrées dans la [Figure 4.2](#) avec les valeurs du transfert de la densité électronique globale (GEDT) en rouge.

Dans cette voie réactive, les deux couples des atomes réactifs sont C1 et C5 d'un côté et de l'autre côté sont les atomes C3 et C4. Les distances entre ces deux couples d'atomes sont 2,219 et 2,515 Å à l'état de transition **TS_{mn-a}** et 2,191 et 2,646 Å à l'état de transition **TS_{mx-a}**. Ces valeurs sont très proches de celles obtenues dans la réaction de CA32 entre l'**YAb** et le **NS**, qui ont indiqué que cette réaction également se procède par un mécanisme

asynchrone, où la formation de la nouvelle liaison C1–C5 est plus avancée par rapport à celle de la liaison C3–C4.

Cette ressemblance de la géométrie des états de transition indique que les deux ylures d'azométhine **YAa** et **YAb** ont la même réactivité. De plus, on peut noter que la distance courte entre un atome d'oxygène du groupement nitro du **NS** et les atomes d'hydrogène labiles H6 (endo) et H1 (exo) de l'**YAa** suggère la formation d'une liaison hydrogène stabilisante de ces approches.

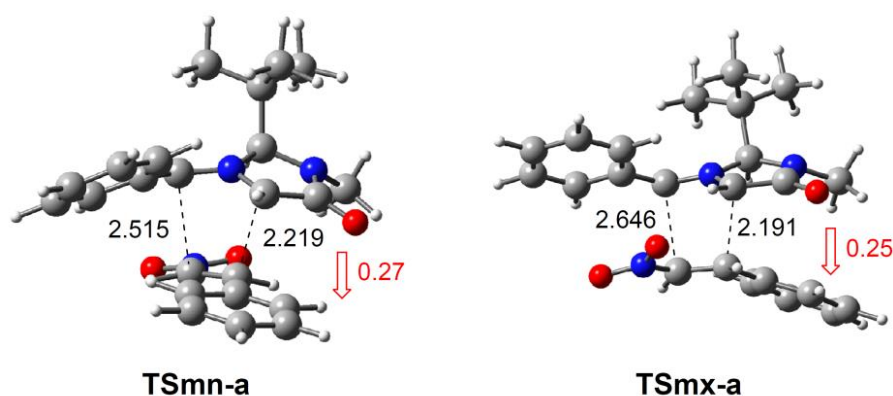


Figure .4.2. Géométries des états de transition de la voie régioisomérique *mé*ta de la réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS** avec les valeurs du GEDT (en e).

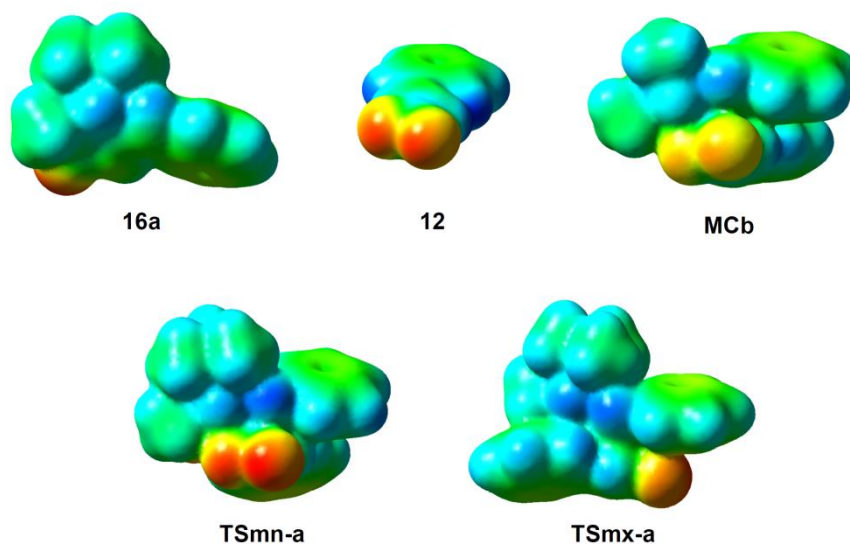


Figure .4.3. MEPs de l'**YAa**, du **NS** du complexe moléculaire **CMa** et des états de transition *mé*ta

2.2.5. Etude de la polarité

Les ylures d'azométhines **YAa,b** se rapprochent vers le 2-nitrostyrène par un mécanisme polaire. Dans ces processus, il y a un transfert de la densité électronique à partir du fragment nucléophile (**YA**) vers le fragment électrophile (**NS**). A l'état de transition **TS_{mn-a}**, le **NS** reçoit une charge de l'ordre de 0,27e et devient négativement chargé, tandis que pour l'état de transition **TS_{mx-a}**, il reçoit 0,25e (Figure 4.2). Ces valeurs élevées suggèrent que les états de transition méta de cette réaction possèdent un caractère zwitterionique, ce qui est confirmé par l'analyse du potentiel électronique moléculaire PEM (Figure 4.3).

A partir du Figure 4.3 on peut remarquer que les atomes d'hydrogène C3-H et H6 de l'**YAa** possèdent la couleur bleue la plus intense, ce qui signifie que ces atomes possèdent la charge positive la plus élevée. D'autre part, la région du groupement nitro du **NS** possède la couleur rouge la plus intense, signifiant qu'elle est chargée négativement. Aux états de transition l'intensité des couleurs bleue et rouge dans la MEP autour des hydrogènes C3-H et H6, et du groupe nitro, respectivement, est gardée toujours forte.

Dans l'approche endo (**TS_{mn-a}**), les deux fragments **YAa** et le **NS** sont positionnés de telle sorte les hydrogènes C3-H et H6 sont situés directement en dessous du groupement électro-attracteur nitro, tandis que à l'état de transition **TS_{mx-a}**, ces hydrogènes sont situés loin du groupement nitro (Figure 4.2 et Figure 4.3). Par conséquent, cette disposition particulière à l'état de transition **TS_{mn-a}** favorise les interactions électrostatiques entre les fragments nucléophiles et électrophiles, justifiant la stéréosélectivité *endo* de cette réaction de CA32 entre l'**YAa** et le **NS**.

2.2.6. Origine de la sélectivité endo

On a mentionné précédemment que les énergies relatives très faibles du **MC** et de l'état de transition **TS_{mn-b}**, ainsi que les énergies d'activation similaires de la réaction de CA32 entre l'**YAb** avec le **NS**, suggèrent que certains types d'interactions électrostatiques ou non covalentes peut être fortement stabilisant à la fois le complexe moléculaire **MC_{mn-b}** et **TS_{mn-b}**.

L'analyse des géométries du **MCb** et du **TSmn-b** montre qu'il y a un atome d'oxygène du groupement nitro du **NS** est orienté vers l'atome d'hydrogène labile (acide) H6 de l'**YA**. Les distances O...H6 sont de 2,37 dans le **MCb** et de 2,25Å dans **TSmn-b**. Ces courtes distances suggèrent la possibilité de la formation d'une liaison hydrogène entre ces atomes, ce qui pourrait justifier la forte stabilisation du **MCb** et du **TSmn-b**.

Afin de confirmer la présence de cette liaison hydrogène O...H6 dans ces structures, nous avons réalisé une analyse topologique des interactions non-covalentes (NCI) [7]. Le gradient des iso-surfaces des interactions NCI est montré dans la [Figure 4.4](#), tandis que les gradients réduits de la densité sont représentés dans la [Figure 4.5](#).

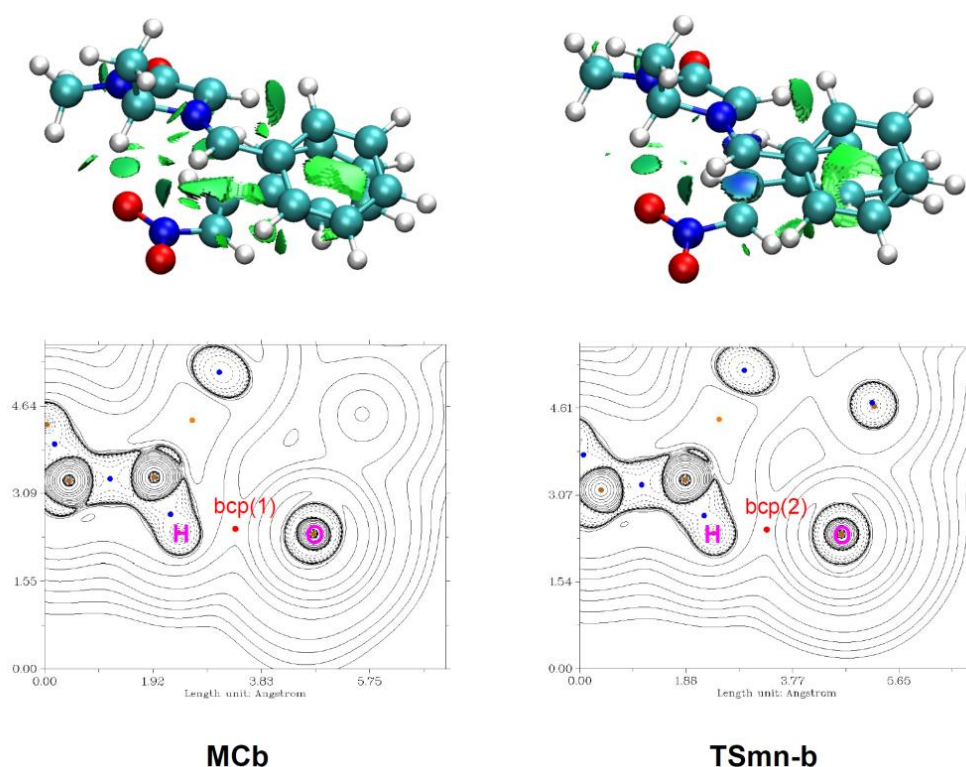


Figure.4.4. Gradient isosurfaces des NCI favorable du **MCb** et **TSmn-b**, avec la représentation de la carte des lignes de Laplacien de la densité électronique pour l'électron $\nabla^2 \rho_{bcp}$ des deux structures sur le plan moléculaire définie par les atomes O...H6-C.

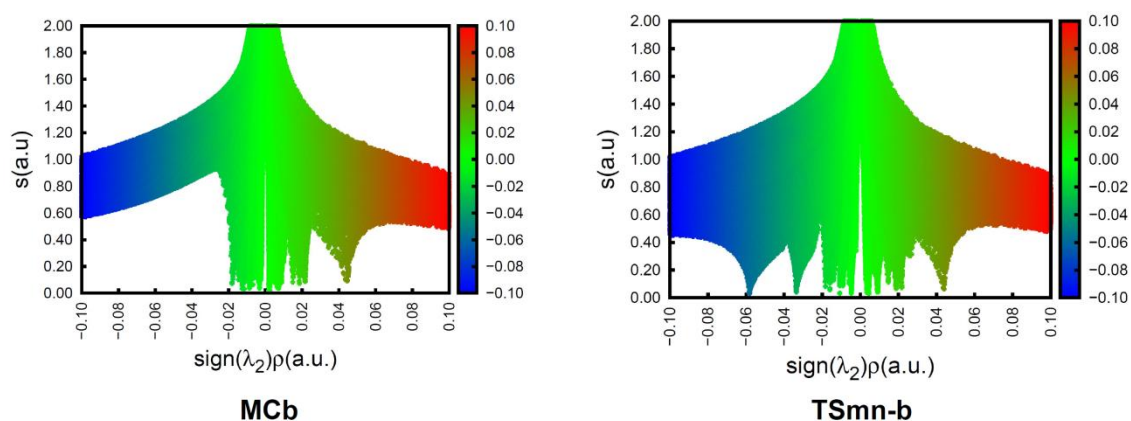


Figure 4.5. Graphe du gradient réduit de la densité (RDG) du **MCb** et **TSmn-b**

L'analyse topologique des interactions NCI favorables du **MCb** et du **TSmn-b** montre la présence de plusieurs petites surfaces vertes entre les fragments de l'**YA** et le **NS**. Ces surfaces sont correspondantes à des interactions non covalentes faibles et favorables telles que les interactions de Van der Waals ou des liaisons hydrogènes. En effet, la petite surface circulaire observée entre l'un des atomes d'oxygène du groupe nitro du fragment **NS** et l'hydrogène acide H6 du fragment **YA** confirme l'existence d'une liaison hydrogène O...H6 faible dans les deux systèmes **MCb** et **TSmn-b**.

Pour vérifier la force faible de ces liaisons hydrogène, une analyse topologique QTAIM [8] de la densité électronique dans la région O...H6 au **MCb** et **TSmn-b** a été réalisée. Les paramètres QTAIM des points critiques (CPs) trouvés dans les régions O...H6 sont présentés dans le [Tableau 4.5](#), tandis que la représentation des cartes de contour du laplacien de la densité électronique sur le plan moléculaire défini par les atomes O...H6-C est illustré dans la [Figure 4.4](#).

Tableau 4.5. Paramètres QTAIM (en a.u.), des bcp (3,-1) présents dans les régions O...H6 des **MCb** et **TSmn-b**, la densité électronique (ρ_{bcp}), Laplacien de la densité électronique ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$) et l'énergie de la densité électronique H_{bcp} .

	bcp	bonding region	ρ_{bcp}	$\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$	H_{bcp}
MCb	(1)	O...H6	0.013	0.048	0.001
TSmn-b	(2)	O...H6	0.016	0.060	0.001

Plusieurs études ont montré que la force de l'interaction, en particulier la liaison hydrogène, s'exprime par les caractéristiques du point critique de la liaison $H \cdots X$ [9], où l'augmentation de la force de cette liaison est associée par l'augmentation de sa densité électronique (ρ). L'augmentation de la densité d'énergie cinétique G_{bcp} fait diminuer l'énergie potentielle V_{bcp} , ce qui induit une diminution de la densité d'énergie électronique H_{bcp} au point bcp. [10] La relation entre la force de l'interaction et en particulier la distance $H \cdots X$ et Laplacien $\nabla^2 \rho_{bcp}$ est très compliquée, à partir de la plus faible liaison hydrogène, la valeur positive de Laplacien diminue avec l'augmentation de la force de cette interaction, cependant, pour les liaisons hydrogène très fortes, elle peut être même négative.

Le [Tableau 4.5](#) montre que les paramètres QTAIM du **CMb** et de l'état de transition **TSmn-b** possèdent des valeurs proches. En effet, la densité électronique du point critique (1) du complexe moléculaire est $\rho_{bcp(1)} = 0,013$ a.u. et son Laplacien est $\nabla^2 \rho_{bcp(1)} = 0,048$ a.u., et pour le point critique bcp(2) du **TSmn-b**, $\rho_{bcp(2)} = 0,016$ and $\nabla^2 \rho_{bcp(2)} = 0,060$. Les valeurs faibles de la densité électronique ($\rho_{bcp} < 0.06$) avec le signe positif de leurs Laplacien ($\nabla^2 \rho_{bcp} > 0$), indiquent que ces points critiques (3,-1) correspondent à des liaisons hydrogènes $O \cdots H_6$ faibles, en accord avec l'analyse topologique NCI.

Vu la grande stabilité des **CMb** et **TSmn-b** et tenant en compte du caractère faible de ces liaisons hydrogène, on a réalisé une analyse des autres interactions électrostatiques possibles comme l'interaction dipôle-dipôle et les interactions électrostatiques locales afin d'expliquer la stabilité de ces systèmes moléculaires. D'autre part, les moments dipolaires de l'**YAb** et du **NS** sont 5,09 et 5,77D, respectivement. Pour le **CMb**, le moment dipolaire devient 3,85D,

Étant donné que le moment dipolaire total du **CMb** est inférieur à celui des réactifs séparés, on déduit qu'il y a quelques interactions dipolaires est également existant dans le **CMb** qui stabilisent ce système. De plus, à partir du MEP du **CMb**, on remarque qu'il y a une interaction électrostatique entre le groupement nitro du **NS** qui est chargé négativement et les atomes d'hydrogène C3-H et H6 de l'**YAb** chargés positivement. Le

fait que ces interactions soient également présentées au **TS_{mn-b}** suggère qu'elles sont également une raison principale de la favorisation de l'approche *méta-endo*(**TS_{mn-b}**).

En résumé, la forte stabilisation du **MC_b** et du **TS_{mn-b}** est attribuée aux interactions favorables non-covalentes (liaisons hydrogènes) et électrostatiques (dipolaires et potentielles), confirmant qu'elles sont responsables de la faisabilité de ces réactions de CA32 qui ont lieu via un mécanisme polaire.

3. Etude du mécanisme moléculaire (Analyse topologique ELF)

3.1. Caractérisation de la structure électronique des réactifs

La procédure de l'analyse chimio-quantique de l'ELF de Becke et Edgecombe est une méthode importante qui relie la distribution de la densité électronique avec la structure chimique [11]. Afin de caractériser la structure électronique de l'**YA_{aet}** pour prédire sa réactivité dans les réactions de CA32, une analyse topologique ELF de l'**YA** le plus simple (**6**) et de l'**YA** utilisé expérimentalement (**YAb**) a été réalisée en premier lieu.

Les attracteurs ELF, qui compris les populations de bassins de valence les plus représentatifs, les charges atomiques naturelles, les bassins ELF et les structures de Lewis à base d'ELF proposées sont montrées dans la [Figure 4.6](#).

Du fait de la symétrie de l'**YA** le plus simple (**6**), l'analyse topologique ELF de ce CTA (Composé Tri-Atomique) montre une distribution symétrique de la densité électronique. Ainsi, alors qu'un bassin disynaptique $V(C, N)$ est observé dans les deux régions de liaison C–N avec une population électronique de 2,58e, une paire de bassins monosynaptiques $V(C)$ et $V'(C)$, intégrant une population totale de 1,03e est présente et dans les deux carbones terminaux.

Selon les structures de Lewis, les bassins monosynaptiques $V(C)$ intégrant 1e sont correspondant à des centres pseudo-radicaux [12,13]. Tandis que ceux qui intègrent 2e dans des molécules neutres sont associées aux centres carbénoïdes [14]. Les CTA présentant deux centres pseudoradicaux ont été classés en CTA pseudodiradical [12], tandis que ceux présentant un seul CTA ont été classés en CTA pseudoradical. Les CTA à centre

carbénoides ont été classés comme CTA carbénoides [14], enfin, les CTA qui ne présentent ni centres pseudoradicaux ni carbénoides ont été classés en CTA zwitterioniques. [15] Par conséquent, l'analyse topologique ELF de l'YA (6) indique que ce CTA a une structure électronique pseudodiradical qui participe d'une manière pdr dans les réactions de CA32.

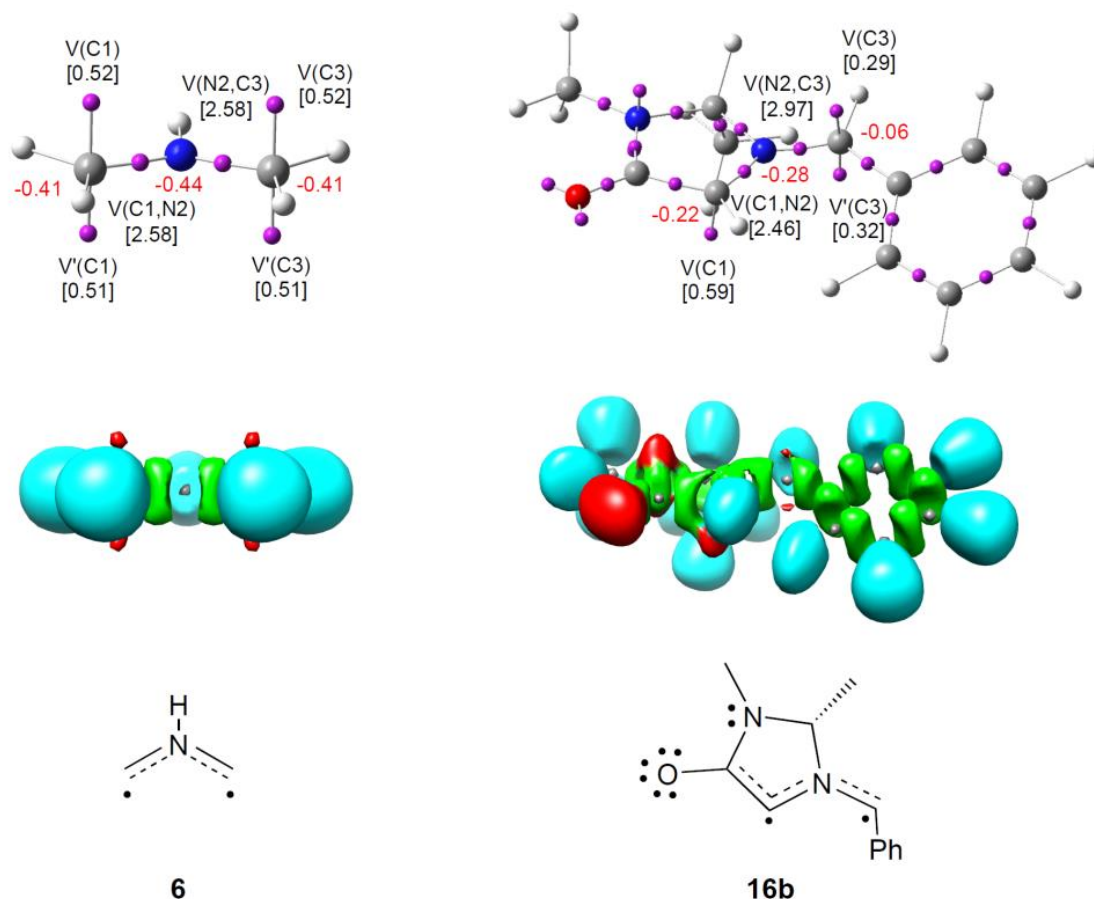


Figure 4.6. Les attracteurs ELF avec la population de quelques bassins de valence et la charge naturelle atomique (négative en rouge, positive en bleu et neutre en vert), et les structures de Lewis proposées des AYs 6 et b.

On note également que la présence de deux bassins monosynaptiques V(C) caractérisant un centre de carbone pseudoradical est une conséquence de la géométrie planaire, à cause de l'hybridation sp^2 de l'atome du carbone correspondant.

D'autre part, la substitution de l'YAb rompt la symétrie moléculaire, l'analyse topologique ELF de ce CTA montre une structure électronique semblable à celle de l'YA le plus simple (6).

On remarque également qu'il y a un bassin monosynaptique V(C1), intégrant 0,59e, et deux bassins monosynaptiques V(C3) et V'(C3), intégrant une population totale de 0,61e,

sont observés dans les atomes de carbones C1 et C3, caractérisant ainsi deux centres pseudoradicaux dans C1 et C3. De plus, les deux régions des liaisons C1–N2 et N2–C3 sont caractérisées par deux bassins di-synaptiques $V(C1, N2)$ et $V(N2, C3)$ avec des populations de 2,46e et 2,97e.

La substitution de l'**YA** non seulement a provoqué une diminution de la densité électronique des deux centres pseudodiradical C1 et C3, en raison de la délocalisation d'une partie de leur densité vers la fonction carbonyle et le groupement phényle, mais aussi un changement de la géométrie du carbone C1 vers la pyramidisation due à la tension du cycle dans lequel un seul bassin monosynaptique $V(C1)$ est apparu

Malgré le changement topologique léger de l'**YA** par rapport à l'**YA 6**, l'**YA** présente également une structure électronique pseudodiradical capable de participer d'une manière pdr dans les réactions de CA32. La densité électronique des bassins monosynaptiques $V(C1)$ et $V(C3)$ de l'**YA** est inférieure par rapport à celle de l'**YA 6**, ce qui suggère une réactivité plus faible pour l'**YA**.

La distribution de charge a été également analysée en utilisant la méthode NPA. Les charges atomiques naturelles des atomes les plus pertinents sont inclus dans la [Figure 4.6](#).

L'analyse NPA des deux ylures d'azométhines révèle que les trois atomes C1, N2 et C3 sont chargés négativement, dans lesquels pour **YA 6** les charges négatives de ces trois atomes sont relativement élevées et très similaires de l'ordre de -0,4e dans **YA 16b**. Les atomes de C1 et N2 ont été dépeuplés à -0,22e et -0,28e, et la charge négative du carbone C3 a diminué pour atteindre une valeur très faible (-0,06e). Par conséquent, cette distribution de charge permet d'exclure la représentation de Lewis comme structure zwitterionique-1,2 pour l'**YA** dans lesquelles une charge positive et une charge négative sont entièrement localisées sur l'atome d'azote N2 et au carbone C3, respectivement.

3.2. Analyse topologique ELF du chemin réactionnel

Pour mieux comprendre le processus de la formation des nouvelles liaisons C–C, nous avons réalisé une analyse ELF (Electron Localisation Function) des points stationnaires, ainsi que d'autres points sélectionnés dans la courbe IRC de la voie réactive méta/endo

impliquée dans la réaction de CA32 entre l'YAb et le NS. Les points sélectionnés sont choisis sur la base des phases dans lesquelles la formation de la liaison a lieu et dans les précédentes.

Parmi les paramètres appropriés, on trouve la population électronique des bassins de valence les plus significatifs qui sont associés aux régions des atomes les plus réactifs des molécules engagés dans cette réaction. La population des points stationnaires et des points sélectionnés de l'IRC, P_i , définissant les différentes phases topologiques est incluse dans le [Tableau 4.6](#). De plus, les positions des attracteurs ELF ainsi que les domaines de localisation ELF du TS et des points impliqués dans le processus de la formation de la liaison C–C sont représentés dans la [Figure 4.6](#) et dans la [Figure 4.7](#), respectivement.

Tableau 4.6. Population des bassins de valence des points stationnaires MC_b , TS_{mn-b} et CA_{mn-b} , et les points $P7 - P9$ de l'IRC impliqué dans la formation des deux nouvelles liaisons C1–C5 et C3–C4 de la réaction entre l'YAb et le NS.

	11b	7	MC_b	TS_{mn-b}	$P7$	$P8$	$P9$	$12n-b$
d(C1–C5)			2,929	2,216	2,141	2,019	1,687	1,549
d(C3–C4)			3,091	2,524	2,487	2,414	2,095	1,546
ΔE			-12,0	-6,3	-6,6	-8,5	-27.1	-61.8
GEDT			0.04	0.27	0.30	0.34	0.28	0.07
$V(C1,N2)$	2.46		2.45	2.28	2.17	2.02	1.75	1.68
$V(N2)$					0.69	1.01	1.72	2.14
$V'(N2)$								0.28
$V(N2,C3)$	2.97		3.00	3.32	2.79	2.65	2.31	1.77
$V(C4,C5)$		1.78	1.73	3.50	2.96	2.69	2.15	1.97
$V'(C4,C5)$		1.78	1.78					
$V(C1)$	0.59		0.63	0.62	0.68			
$V(C3)$	0.32		0.31	0.30	0.30	0.30		
$V'(C3)$	0.29		0.23					
$V(C4)$					0.38	0.52		
$V(C5)$					0.20			
$V(C1,C5)$						1.19	1.68	1.87
$V(C3,C4)$							1.36	1.88

Les distances sont données en angströms, Å, les valeurs du GEDT et les populations électroniques sont données en e, et les énergies relatives en kcal·mol⁻¹.

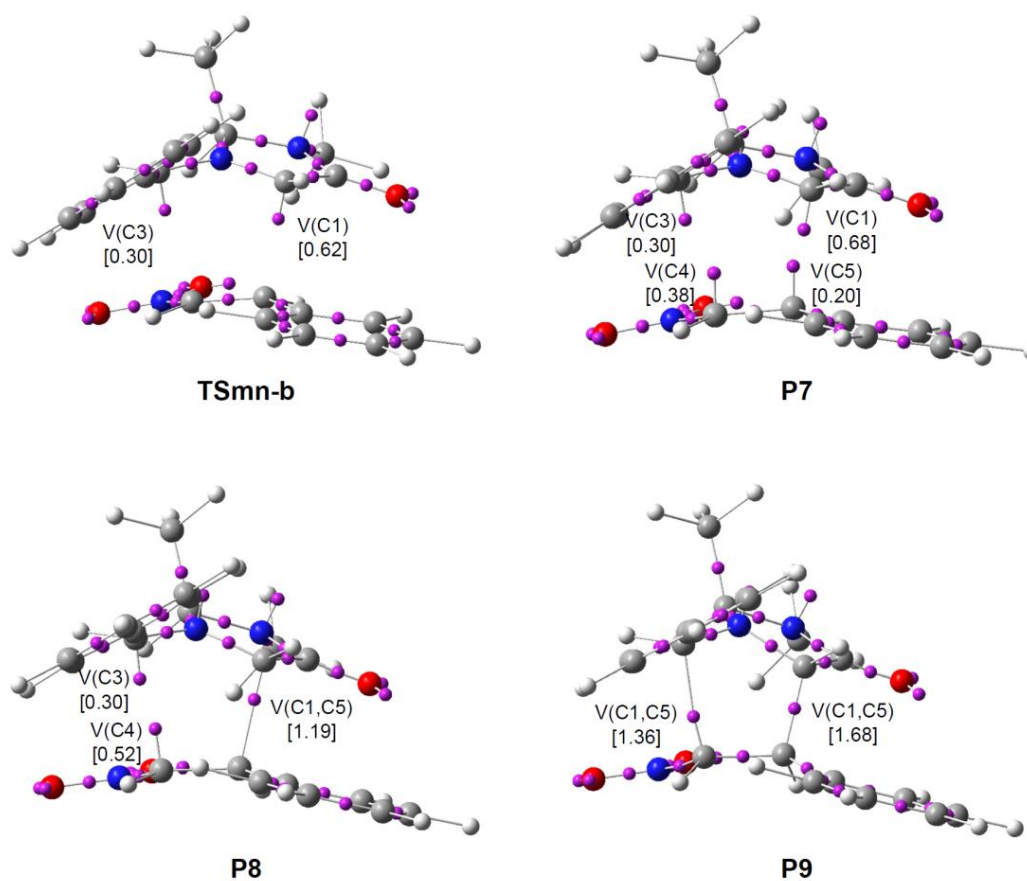


Figure 4.7. Les positions des attracteurs ELF du **TSmn-b** et les points de l'IRC impliqués dans la formation des nouvelles liaisons C1–C5 et C3–C4.

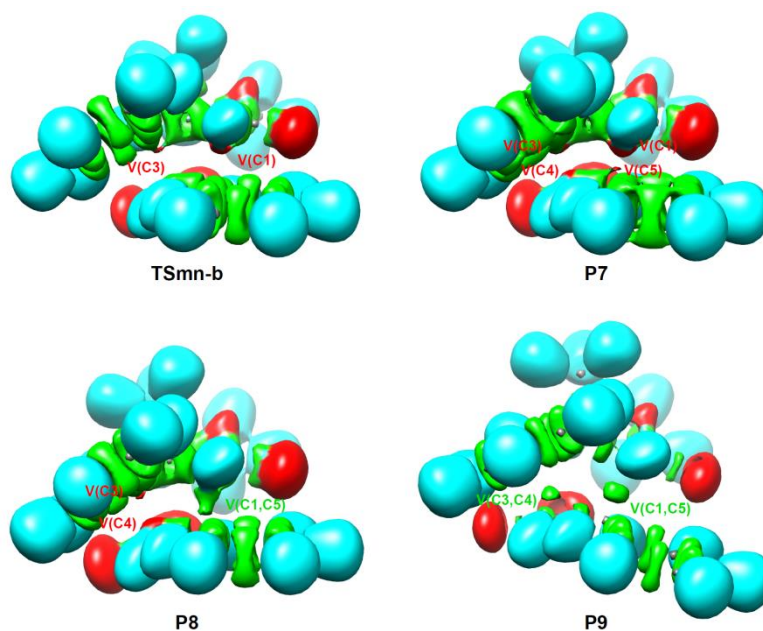


Figure 4.8. Domaines de localisation ELF du **TS_{mn-b}** et des points de l'IRC **P7-P9** impliquant dans la formation des nouvelles liaisons C1–C5 et C3–C4 de la réaction entre l'**YAb** et le **NS**.

Au complexe moléculaire (**MC_{mn-b}**), où $d(\text{C1-C5}) = 2,929 \text{ \AA}$ et $d(\text{C3-C4}) = 3,091 \text{ \AA}$, les caractéristiques topologiques ELF des réactifs séparés sont retenues (Voir plus tard). Les trois monosynaptiques bassins $V(\text{C1})$, $V(\text{C3})$ and $V'(\text{C3})$ qui sont présents dans l'**YAb** sont liés aux deux centres pseudoradicaux C1 et C3 qui permettent d'établir sa structure pseudodiradical[16], sont également observés au fragment **YA** du **MC_{mn-b}** intégrant 0,63e, 0,31e et 0,23e, respectivement. Les deux disynaptique basins $V(\text{C1,N2})$ et $V(\text{N2,C3})$ correspondant aux liaisons C1–N2 and N2–C3 ont une population électronique de 2,45e et 3,00e, tandis que les deux disynaptique basins $V(\text{C4,C5})$ and $V'(\text{C4,C5})$ du fragment **NS** ont une valeur totale de l'ordre de 3,52e correspondant à la double liaison de C4=C5 du **NS**. On note que le complexe moléculaire **MC_{mn-b}** est plus stable par rapport aux réactifs séparés par 12 kcal·mol⁻¹ et le GEDT est négligeable (0,04e).

A l'état de transition (**TS_{mn-b}**), où $d(\text{C1-C5}) = 2,216 \text{ \AA}$ et $d(\text{C3-C4}) = 2,524 \text{ \AA}$, on remarque la disparition d'un monosynaptique bassin $V'(\text{C3})$ qui est située sur la face *syn* de l'**YA**. Ce changement topologique est attribué à la modification de la géométrie planaire de C3, qui est un changement nécessaire pour la formation de la nouvelle liaison C–C. On note également qu'il a perdu un demi de sa population électronique totale qui est descendu à 0,3e. La densité électronique perdue est redistribuée dans le bassin di-synaptique adjacent $V(\text{N2,C3})$ dont la population est augmentée de 0,50e et devient 3,50e. Par ailleurs, avec la diminution de la population du bassin di-synaptique $V(\text{C1, N2})$ à 2,28e, celle du bassin monosynaptique $V(\text{C1})$ est doublée à 0,62e. Cependant, il convient de souligner qu'à partir du **CM_{mn-b}** au **TS_{mn-b}**, ce bassin monosynaptique a disparu à $d(\text{C1-C5}) = 2,663 \text{ \AA}$ en raison de la délocalisation de sa densité électronique associée à la région réactive adjacente du cycle imidazolidine, puis apparu de nouveau à $d(\text{C1-C5}) = 2,562 \text{ \AA}$. On note qu'à l'état de transition **TS_{mn-b}** le GEDT est devenu 0,27e. Cette valeur élevée suggère que ce processus se développe par un caractère *pdr* polaire fort.

Le changement de la densité électronique à partir du complexe moléculaire **TS_{mn-b}** à l'état de transition **TS_{mn-b}** est généralement concentré sur la dépopulation électronique du centre pseudo-radical C3, ainsi que le changement de sa structure planaire, qui demande une énergie d'activation de l'ordre de 5,7 kcal·mol⁻¹.

Au point **P7**, où $d(C1-C5) = 2,141 \text{ \AA}$ et $d(C3-C4) = 2,487 \text{ \AA}$, deux nouveaux bassins monosynaptiques $V(C4)$ et $V(C5)$ intégrant 0,38e et 0,20e sont observés au fragment du **NS**. La densité électronique de ces deux bassins monosynaptiques qui sont correspondants à deux centres pseudo-radicaux C4 et C5, provient principalement de la dépopulation du bassin di-synaptique $V(C4,C5)$ qui devient 2,96e. Les deux autres bassins monosynaptiques $V(C1)$ et $V(C3)$ ont maintenu leurs populations. On note que les quatre bassins monosynaptiques $V(C1)$, $V(C2)$, $V(C3)$ et $V(C4)$ qui sont nécessaires pour la formation des nouveaux bassins di-synaptiques $V(C, C)$ sont présents simultanément à ce point (voir P7 dans [Figure 4.6](#)). Un autre changement remarquable dans ce point est la présence d'un nouveau bassin monosynaptique $V(N2)$, intégrant 0,69e, alors que la population du bassin disynaptique $V(N2,C3)$ a diminué à 2,79e. Ce bassin monosynaptique $V(N2)$ correspond à un centre pseudoradical N2 qui deviendra plus tard une paire non-liante d'azote N2 au cycle pyrroloimidazole final.

La structure du point **7a** a une énergie inférieure à celle des réactifs par 6,6 kcal·mole⁻¹. Ce point précède la formation de la nouvelle liaison, dont le GEDT a augmenté légèrement à 0,30e.

Au point **P8**, où $d(C1-C5) = 2,019 \text{ \AA}$ et $d(C3-C4) = 2,414 \text{ \AA}$, le premier changement topologique remarquable le long du chemin réactionnel a lieu ; les deux bassins monosynaptiques $V(C1)$ et $V(C5)$ présents au point précédent **P7** ont fusionné et formé un nouveau bassin disynaptique $V(C1,C5)$ intégrant une population initiale de 1,19e (voir P8 dans la [Figure 4.6](#)). Ce changement topologique remarquable indique que la formation de la nouvelle liaison simple C1-C5 commence à avoir lieu une distance de 2,02 Å par le couplage de C-à-C de deux centres pseudo-radicaux C1 et C5. On note que les carbones C1 et C5 sont respectivement le centre le plus nucléophile de l'**YAb** et le centre le plus électrophile du **NS**. Dans ce point, on remarque une dépopulation du bassin disynaptique

V(C4,C5) à 2,69e avec une augmentation de la population du bassin monosynaptique V(C4) du fragment NS à 0,52e, tandis que celle du bassin monosynaptique V(C3) reste toujours invariable. On note que la population de ce bassin monosynaptique V(C3) est restée pratiquement inchangée le long du chemin réactionnel (voir [Tableau 4.6](#)).

L'énergie du système moléculaire du point **8** est plus stable par rapport aux réactifs par 8.5 kcal·mol⁻¹, qui correspond à la formation de la nouvelle liaison où le GEDT atteint leur valeur maximale 0,34e le long du chemin réactionnel.

Au point **P9**, où $d(C1-C5) = 1,687 \text{ \AA}$ et $d(C3-C4) = 2,095 \text{ \AA}$, on remarque que le deuxième changement topologique le long du chemin réactionnel a apparu. Comme l'évolution du système **P8**, les deux bassins monosynaptiques V(C3) et V(C4) précédemment présents ont fusionné dans un nouveau bassin di-synaptique V(C3,C4) intégrant une population initiale de 1,36e (Voir [Figure 4.6](#)). Ce changement topologique remarquable indique que la formation de la deuxième nouvelle liaison C3-C4 qui commence à une distance de 2,10 Å par le couplage de C-à-C de deux centres pseudoradicaux C3 et C4.

Ce système moléculaire est plus stable que les réactifs par 27,1 kcal·mol⁻¹ où le GEDT a diminué à 0,28e, en raison du processus de rétro-donation d'électron à partir du fragment **NS** vers le fragment de l'**YAb**.

Au cycloadduit final **CAmnb**, où $d(C1-C5) = 1,549 \text{ \AA}$ et $d(C3-C4) = 1,546 \text{ \AA}$, les deux bassins di-synaptiques V(C1,C5) et V(C3,C4) ont atteint la population 1,87e et 1,88e, respectivement. Les bassins disynaptiques V(C1,N2), V(N2,N3) et V(C4,C5) ont la population 1,68e, 1,77e et 1,97e, respectivement. La présence de deux bassins monosynaptiques V(N2) et V'(N2) correspond à la paire non-liant de l'atome d'azote N2, avec des populations électroniques de 2,14e et 0,28e.

On déduira à partir de l'analyse ELF les conclusions suivantes :

- La formation des nouvelles liaisons σ C1–C5 et C3–C4 a lieu à des distances de 2,02 et 2,10 Å, respectivement, par le couplage C-à-C de deux centres pseudoradicaux C1 et C5.
- La formation de la première liaison C1–C5 implique le centre le plus nucléophile de l'**YAb**, qui est le carbone C1 et le centre le plus électrophile du **NS** (C5), en accord avec l'analyse utilisant les fonctions de Parr.
- La formation des nouvelles liaisons C–C a lieu via un mécanisme asynchrone, en accord avec l'analyse de la géométrie des états de transition.
- La formation de la deuxième liaison C3–C4 a lieu une fois que la formation de la première liaison C1–C5 a été complétée jusqu'à 89,8%, caractérisant un mécanisme en une étape et en deux paliers[17]. Les centres pseudoradicaux C1 et C3 de l'**YAb** ont déjà existé, tandis que celui des C4 et C5 ont été créés au cours de la progression de la réaction, après la rupture de la double liaison C4–C5 du **NS**, ce qui confirme le caractère *pdr* du mécanisme de cette réaction de CA32.
- Le pseudoradical du C1 de l'**YAb** participe plus que celui du C5 du **NS** à la formation de la première liaison σ C1–C5, tandis que le pseudoradical C4 qui se crée dans le **NS** au cours de la progression de la réaction contribue plus que celui du C3 qui existe déjà dans l'**YAb** pour la formation de la deuxième liaison C3–C4.
- Comme le seul changement topologique au **TS_{mnn-b}** par rapport à celui de **MC_{mnn-b}** est la disparition de l'un des deux bassins monosynaptiques qui caractérisent le centre pseudo-radical C3. L'énergie d'activation de l'état de transition **TS_{mnn-b}** par rapport au **CM_{mnn-b}** est 5,7 kcal.mol⁻¹, peut être principalement attribué à l'énergie nécessaire pour le dépeuplement du centre pseudo-radical C3 ainsi qu'à la modification de l'hybridation planaire sp² du carbone C3 nécessaire pour la formation de la nouvelle liaison C3–C4.
- Contrairement aux réactions de type *zw* de Diels-Alder et 32CA polaires dans lesquelles le GEDT favorise la transformation des liaisons des réactifs, c'est-à-dire la rupture des doubles liaisons, le GEDT élevée (0,27e) qui aura lieu au **TS_{mnn-b}**, ne favorise pas la rupture de la double liaison C4–C5 du fragment **NS** car la densité

électronique issue du procédé GEDT est disséminée entre les substituants nitro et phényle du **NS**. Ce phénomène indique que l'énergie d'activation faible du **TS_{mn-b}** est attribuée aux interactions non-covalentes et électrostatiques et non au GEDT de ce processus polaire qui existent déjà au **CM_{mn-b}**.

- Le mécanisme moléculaire de cette réaction de 32CA peut être considéré comme un mécanisme $[2n+2\tau]$ dans lequel seuls deux électrons non-liants de l'**YAb** et deux électrons τ du **NS** sont impliqués.

4. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

4.1. Les indices globaux

Plusieurs études théoriques consacrées aux réactions organiques polaires ont démontré que l'analyse des indices de réactivité dérivant de la CDFT [18] est un outil efficace pour comprendre la réactivité des réactifs qui sont impliqués dans les réactions de cycloaddition polaires. Les indices globaux CDFT sont le potentiel chimique électronique, μ , la dureté chimique, η , l'électrophilie, ω et la nucléophilie, N , à l'état fondamental des réactifs, ont été calculés utilisant les équations données dans le chapitre 2 et sont donnés dans le [Tableau 4.7](#).

Selon le principe de neutralisation, au cours d'une réaction organique, les potentiels chimiques électroniques des réactifs ont la tendance à se neutraliser entre eux à partir du plus élevé vers le plus faible [19]. Dans les réactions polaires, ce processus se réalise au moyen du GEDT à partir de la molécule nucléophile vers le réactif électrophile. Le GEDT est mesuré par la valeur du GEDT aux états de transition [20], dans lequel la valeur élevée du GEDT indique que la réaction est polaire. On note que la valeur de GEDT est reliée aux caractères nucléophiles et électrophiles des réactifs. De plus, l'analyse du μ des réactifs nous a donné uniquement une information sur la direction du flux de GEDT au cours d'une réaction polaire.

Tableau .4.7. Les indices globaux (en eV), de l'éthylène **5**, les YA **6** et **YAa,b**, et le **NS**

Système	μ	η	ω	N	pr
NS	-4,78	6,27	1,82	2,62	
YA b	-3,09	4,73	1,01	5,08	1,07
YAa	-3,06	4,67	1,00	5,14	1,10
Ethylène 5	-3,38	10,05	0,57	1,83	
YA 6	-1,70	6,34	0,23	5,36	0,84

Les potentiels chimiques électroniques μ des YA a et b (-3,06 et -3,09 eV) sont supérieurs à ceux du NS (-4,78 eV). En effet, au cours de cette réaction polaire, le flux du GEDT aura lieu à partir de l'**YAa** ou b vers le **NS**.

Les indices d'électrophilie ω et de nucléophilie N de l'**YA 6** sont 0,23 eV et 5,36 eV, ces indices nous ont permis de classer cet YA comme un électrophile marginal et comme nucléophile fort sur la base de l'échelle d'électrophilie [21] et celui de nucléophilie [22].

La substitution sur l'atome d'azote et sur l'atome du carbone terminal augmente leur indice d'électrophilie à 1,00 (**16a**) et 1,01 eV pour **16b** et diminue légèrement leurs indices de nucléophilie à 5,14 et 5,08 eV pour **16a** et **16b**, respectivement. Les deux YAs peuvent être classés comme des électrophiles moyennes et des bons nucléophiles.

On note que le substituant t-Bu de l'**YAa** n'a aucun impact sur les propriétés électroniques de l'**YAb**, ce qui supporte le choix de l'**YAb** en tant que modèle réduit représentatif de l'**YAa**. Ainsi, dans une réaction organique polaire, les deux **YAa,b** se comporteront comme des nucléophiles forts, montrant une réactivité très semblable.

4.2. Les indices locaux

De point de vue électronique, l'interaction la plus favorable dans les réactions de cycloaddition polaire est celle impliquant l'interaction entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile. Récemment, Domingo et ses collaborateurs [23] ont proposé les fonctions de ParrPk + électrophiles et nucléophiles Pk-, qui sont dérivées à partir du changement de la densité d'électronique du spin qui se

produit au cours du procédé de GEDT à partir du nucléophile vers l'électrophile. Cette méthode a prouvé être un outil puissant dans l'étude de la réactivité locale dans les processus polaires. Par conséquent, afin de prédire l'interaction électrophile/nucléophile la plus favorable dans ces réactions de CA32, les fonctions électrophiles de Parr P_{k^+} du **NS** et les fonctions nucléophiles de Parr P_{k^-} des **AY16a,b** ont été analysées. Les représentations 3D de la densité de spin atomique de Mulliken (ASD) des cations radicaux $16a^{+\cdot}$ et $16b^{+\cdot}$, et de l'anion radical $12^{\cdot-}$, ainsi que les fonctions nucléophiles de Parr P_{k^-} de l'**YAa,b** et les fonctions électrophiles de Parr P_{k^+} du **NS** sont donnés à la [Figure 4.9](#).

L'analyse des fonctions de Parr nucléophilique P_{k^-} des ylures d'azométhine **a** et **b** indique qu'elles sont principalement concentrées sur les deux carbones C1 et C3 des YA (voir [Schéma 4.3](#) pour la numérotation des atomes), dont le centre C1 étant deux fois plus nucléophile que le centre C3 ; $P_{C1^-} = 0,64$ et $P_{C3^-} = 0,35$ dans l'**YAa**, et $P_{C1^-} = 0,63$ et $P_{C3^-} = 0,37$ dans l'**YAb**, tandis que l'azote N2 n'est pas un centre nucléophile $P_{N2^-} = -0,16$ (**YAa**) et $-0,17$ (**YAb**). D'autre part, l'analyse des fonctions de Parr électrophilique P_{k^+} du NS indique que l'atome du carbone C5 est le centre le plus électrophile dans cette molécule, $P_{C5^+} = 0,27$, tandis que l'atome du carbone C4 a une valeur très faible, $P_{C4^+} = 0,08$.

Par conséquent, l'interaction favorable électrophilie/nucléophile de ces réactions des **YAa** et **b** avec le **NS** aura lieu entre le centre le plus nucléophile des YAs qui est le carbone C1 et le centre le plus électrophile du NS qui est le carbone C5 conduisant à la formation des régioisomères *méta*. De plus, la grande différence entre les fonctions de Parr P_{C1^-} et P_{C3^-} du NS suggère clairement pour une régiosélectivité totale, en bon accord avec les résultats expérimentaux.

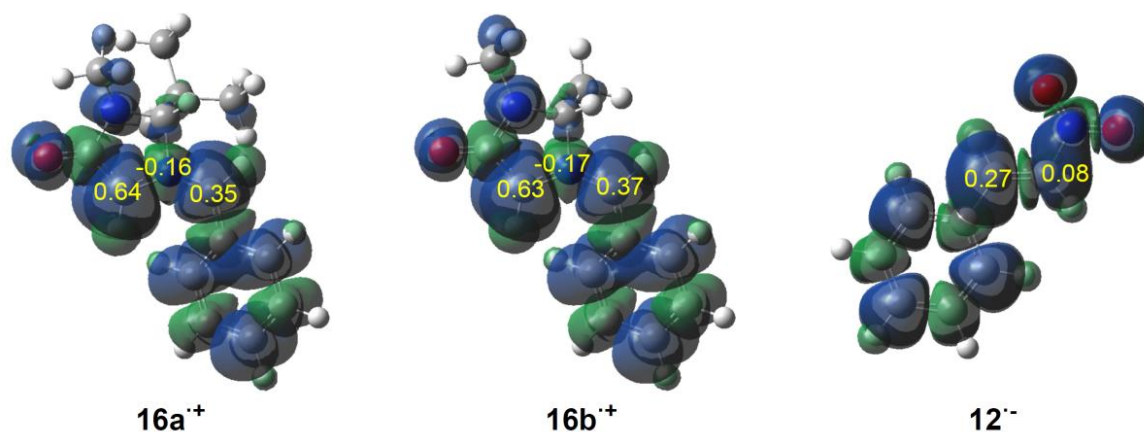


Figure. 4.9. Représentation 3D du ASD des cations radicaux $16a^+$ et $16b^+$ et l'anion radical 12^- , avec les fonctions de Parr nucléophile P_k^- des $AY_{sa,b}$ et les fonctions de Parr électrophile P_k^+ du NS.

5. Conclusion

Dans ce travail ont pu étudier le mécanisme moléculaire et la sélectivité de la réaction de CA32 de l' YA_a avec le NS. Cette étude a été menée en utilisant la méthode DFT au niveau théorique de calcul MPWB1K/6-31G (d). Ainsi, l' YA_b porteur du substituant méthyle au lieu de tertio-butyle a été utilisé comme modèle réduit de l' YA_a .

La caractérisation de la structure électronique de l' AY_b à travers l'analyse topologique ELF de sa distribution de la densité électronique indique que ce dipôle-1,3 possède une structure électronique pseudodiradical ce qui permet de participer aux réactions de CA32 de type *pdr*.

D'autre part, l'analyse NPA de la distribution de la charge de l' YA_b nous a permis d'éliminer la représentation commune des YAs comme structures une structure Lewis 1,2-zwitterioniques dans laquelle une charge positive et une charge négative sont entièrement localisées sur l'atome de l'azote N2 et sur l'atome du carbone C3, respectivement.

L'analyse des indices de réactivité CDFT globaux indique que les YA_{sa} et b sont classés comme des bons nucléophiles et le NS comme un bon électrophile, suggérant ainsi un caractère polaire fort de ces réactions de CA32 de type *pdr* qui a été confirmé par les

valeurs élevées du GEDT calculé aux TS correspondants. En plus, le groupe *t*-Bu de l'**YAa** augmente légèrement la nucléophilie de l'**AY**, indiquant ainsi une réactivité similaire des deux **YAs**.

L'analyse des fonctions de Parr révèle que l'interaction la plus favorable entre les centres réactifs le long de ces réactions de CA32 polaires aura lieu entre le centre le plus nucléophile des **AYa** et **b**, qui est le carbone C1 et le centre le plus électrophile du **NS**, qui est le carbone C5, conduisant à une régiosélectivité *mé*ta.

Les réactions 32CA de type *pdr* entre l'**YAa,b** et le **NS** ont des énergies d'activation relativement faibles, de l'ordre de 5,6 kcalmol⁻¹, et sont complètement régio- et stéréosélective, favorisant cinétiquement la formation du pyrroloimidazoles **CAmn** générés à partir de l'approche *mé*ta-*exo*.

La réaction impliquant l'**AYb** aboutit à la formation d'un mélange constitué de deux stéréoisomères **CAmn-b** et **CAmx-b** dans lequel le premier est obtenu comme produit majoritaire, par contre, **CAmn-a** est obtenu comme produit unique de la réaction impliquant l'**YAa**, en accord avec les données expérimentales. Ainsi, malgré la réactivité similaire des deux **AYs**, le groupe *t*-Bu améliore la stéréosélectivité *endo*.

Les valeurs élevées du GEDT obtenues aux TSs indiquent que ces réactions de CA32 sont caractérisées par une polarité élevée. Cependant, les énergies relatives très faibles du **MC** et du TS le plus favorable *mé*ta/*endo*/*anti*, ainsi que les énergies d'activation similaires des réactions de CA32 des dipôles **YAa,b** avec les éthylènes **NS**, suggèrent que le caractère nucléophile et électrophile des réactifs a un effet faible sur la vitesse de la réaction. Ce comportement est en accord avec le fait que le caractère polaire d'une réaction de type *pdr* n'a aucune signification.

La géométrie des TS suggère la présence des liaisons hydrogène O...H entre l'un des atomes d'oxygène du groupe nitro du **NS** et les hydrogènes C1-H ou H6 des **YAa** et **b**, ainsi que le processus de formation de nouvelles liaisons est asynchrone, dans lequel la formation de la liaison C4-C5 est plus avancée que celle de la liaison C3-C1 de la voie régioisomérique favorable *mé*ta.

La présence des interactions non-covalentes, ainsi que des interactions électrostatiques (dipolaires et potentielles) supplémentaires, aux **MC** et aux TS, a été confirmée par l'analyse topologique NCI et QTAIM, dans lesquelles, elles jouent un rôle déterminant dans la détermination de la vitesse de ces réactions de CA32 de type *pdr* polaire, au lieu du processus GEDT élevé associée à ce processus polaire.

De plus, l'analyse du MEP du TSs méta impliquée dans la réaction entre l'**YAa** avec le **NS** révèle que la disposition des hydrogènes C3-H et H6 au-dessus du groupe électroattracteur nitro dans l'approche endo(**TSmn-a**) favorise les interactions électrostatiques entre les deux fragments nucléophile et électrophile, en comparaison avec l'approche exo (**TSmx-a**), justifiant ainsi la stéréosélectivité endo dans ces réactions de CA32.

Enfin, l'analyse topologique ELF des processus de formation de la liaison C-C indique que la formation des nouvelles liaisons simples C-C a lieu à des distances de 2,0 - 2,1 Å à partir du couplage C-à-C des deux centres pseudoradical du carbone. Les centres pseudoradicaux C1 et C3 sont déjà présents aux YAs **a** et **b**, tandis que celui des C4 et C5 doivent être créés au cours de l'évolution de la réaction à partir de la rupture de la double liaison C4-C5 du **NS**.

Cette analyse topologique ELF nous a permis de caractériser le mécanisme moléculaire de ces réactions de CA32 de type *pdr* entre l'**AYa,b** et le **NS** comme un mécanisme en une seule étape en deux paliers. De plus, compte tenu du nombre et de la nature des électrons impliqués dans la formation des deux nouvelles liaisons simples C-C, ces réactions de CA32 peuvent être classées électroniquement comme un processus $[2n+2\tau]$ dans lequel seulement deux électrons non-liants de l'**AY b** et deux électrons τ de la liaison du **NS** sont impliqués.

Références

- [1] A. Padwa (Ed.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, vols. 1 and 2, Wiley/Interscience, New York, **1984**.
- [2] G. Pandey, P. Banerjee, S.R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4484.
- [3] Zhang X, Wang X, He Y, Liu Y, Liu J, Shi J (2016) *Tetrahedron Lett* 57:1143.
- [4] Sobhi C, KhoriefNacereddine A, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M (2017) *L R Domingo J Phys Org Chem* 30:6
- [5] Domingo LR (2014) *RSC Adv* 4:32415
- [6] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, 24, 611.
- [7] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-García, J. Cohen and A. W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 6498.
- [8] Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Clarendon Press, Oxford, U.K, **1990**.
- [9] (a) I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11154; (b) S. J. Grabowski, W. A. Sokalski, E. Dyguda, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 6444.
- [10] S. Grabowski, *J. Chem. Rev.* **2011**, 111, 2597.
- [11] A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, **1990**, 92, 5397–5403
- [12] L. R. Domingo and S. R. Emamian, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1267.
- [13] Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 432-439.
- [14] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez and P. Pérez, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 1524.
- [15] X. Zhang, X. Wang, Y. He, Y. Liu, J. Liu, J. Shi. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1143.
- [16] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 6908.
- [17] K. Krokidis, S. Noury, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A*. **1997**, 101, 7277–7282.
- [18] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules*, **2017**, 22, 750.
- [19] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, *RSC Adv.* **2013**, 3, 1486.
- [20] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-García, J. Cohen and A. W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 6498.
- [21] L. R. Domingo, J. A. Sáez, R. J. Zaragozá, M. Arnó, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8791.
- [22] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez *Tetrahedron* **2017**, 73, 1718.
- [23] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615; b) L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7168.

Chapitre IV

Réaction de CD32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène

Réaction de CA 32 entre l'imine d'azométhine(IA) et le *p*-nitrobenzylidenemalononitrile (NBMN)

1. Introduction

La réaction de cycloaddition [3+2] (CA32) entre les dipôles et les dérivés éthyléniques est une méthode de synthèse très utile pour la préparation de molécules hétérocycliques polyfonctionnelles. Elles fournissent un accès facile aux hétérocycles à cinq chaînons avec plusieurs centres stéréogènes, généralement avec un excellent stéréoisomérique élevé [1]. En particulier, le noyau pyrazolidinique est présent dans plusieurs composés possédant des activités anti-inflammatoires, antidépressives, anticancéreuses, antibactériennes et antivirales significatives [2]. La principale voie de préparation du pyrazolidine est la réaction de CA32 des imines d'azométhines (IA), qui sont préparés facilement *in situ* et qui réagissent simultanément avec les dérivés éthyléniques dans une seule manipulation (Schéma 5.1) [3].

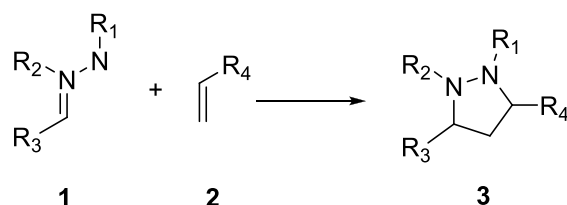


Schéma.5.1. Synthèse du pyrazolidines par réaction de CA32 entre les IAs et les dérivés éthyléniques

Récemment, Pleshchev et ses collaborateurs [4] ont réalisé la synthèse d'une série de pyrazolidines par la réaction des réactions de l'IA avec des éthylènes électro-appauvris tel que le *p*-nitrobenzylidènemalononitrile (NBMN). Ces réactions sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevées formant le méta-exo pyrazolidine comme un seul régio- et stéréoisomère (Schéma 5.2).

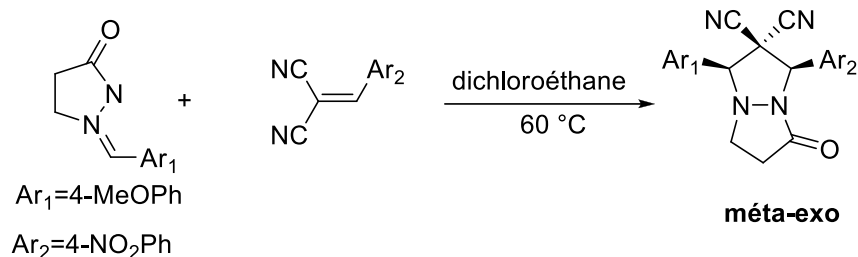


Schéma 5.2. Réaction de CA32 entre l'IA et l'éthylène NBMN.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'influence de l'effet électronique des substituants portés par les réactifs sur la sélectivité et la nature du mécanisme moléculaire.

2. Caractérisation ELF et NPA de la structure électronique des IAs

L'analyse chimique quantique d'ELF établie par Becke et Edgecombe [5] nous donne un lien direct entre la distribution de la densité électronique et la structure chimique. Ainsi, afin de déterminer la structure électronique de l'IA 1 et la comparer avec celle de l'IA le plus simple, nous avons réalisé une analyse topologique ELF de ces deux dipôles. Les domaines de localisation ELF et les positions de leurs d'attracteurs, ainsi que les populations de bassins de valence, ainsi que la structure de Lewis à base d'ELF proposée et les charges atomiques naturelles, sont données à la (Figure 5.1).

L'analyse ELF de la structure de l'IA simple indique la présence d'un bassin monosynaptique V(N1) situé à l'azote d'azote N1 qui intègre 3,53e et deux bassins disynaptiques V(N1,N2) et V(N2,C3) intégrant 2,01e and 2,96e, respectivement. De plus, on remarque deux bassins monosynaptiques V(C3) et V'(C3) sur le carbone C3, avec une population électronique totale de 0,80e.

Pour l'IA1, l'analyse topologique ELF montre la présence d'un bassin monosynaptique V(N1) et de deux bassins disynaptiques V(N1, N2) et V(N2, C3), intégrant respectivement 3,45e, 1,76e et 3,80e. Pour le carbone C3, aucun bassin monosynaptique n'a été observé.

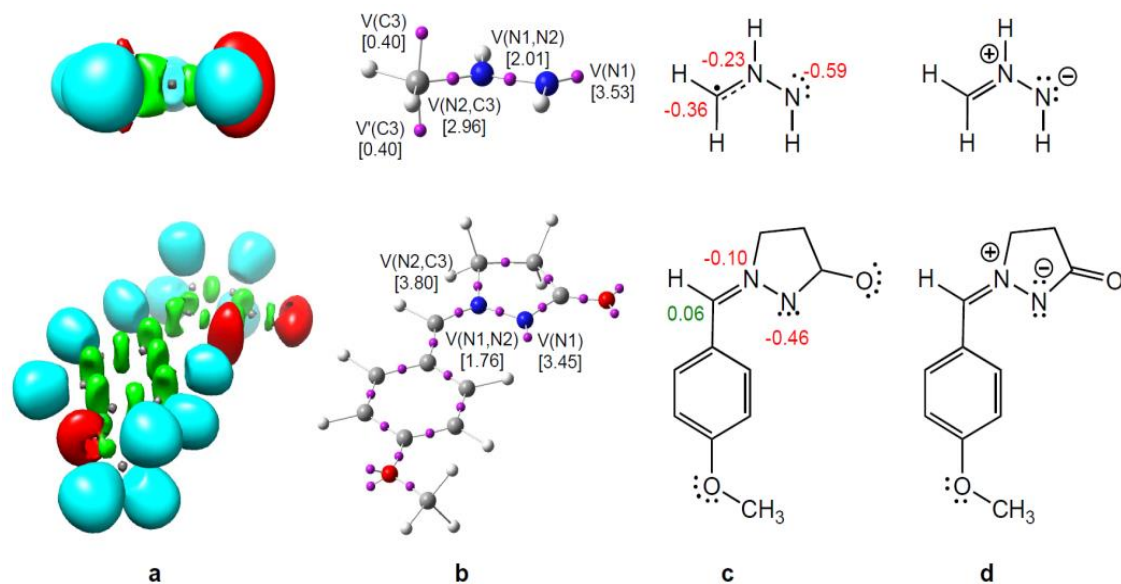


Figure 5.1. a) Domaines de localisation ELF, b) positions des bassins des attracteurs ELF avec la population des bassins de valence les plus importants, c) La structure de Lewis proposée sur la base ELF avec les charges atomiques naturelles des atomes pertinents, d) la représentation commune de Lewis pour l'AI 8 et 12.

Dans le contexte de l'ELF, les bassins monosynaptiques $V(X)$ correspondant à des régions non-liantes, tandis que les bassins disynaptiques $V(X, Y)$ sont liés à des régions de liaison [6]. Ainsi, pour comparer la population électronique de l'ELF et le modèle de Lewis de la liaison [7], le bassin monosynaptique $V(N1)$ peut être attribué à un doublet électronique non-liant de l'atome d'azote N ; le bassin disynaptique $V(N1, N2)$ est une liaison simple N1-N2, le bassin disynaptique $V(N2, C3)$ est une double liaison partielle N2-C3 dans l'IA1 mais dans l'IA simple est forte, et les bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V'(C3)$ présents dans l'IA simple est un centre pseudoradical du carbone C3 [8]. Par conséquent, l'analyse topologique ELF révèle que les deux IAs ont des structures électroniques différentes, ce qui indique qu'ils ont une réactivité différente. En effet, l'AI simple a une structure électronique *pseudoradical* qui permet sa participation aux réactions de CA32 de type *pm* et l'IA 1 possède une structure *zwitterionique* qui permet sa participation uniquement dans les réactions de CA32 de même type [9].

L'analyse de la distribution des charges atomiques a été effectuée en utilisant la méthode NPA. Les charges atomiques naturelles des atomes les plus importants ainsi que la structure de Lewis à base d'ELF proposée sont montrées et données à la (Figure 5.1).

L'analyse NPA indique que les trois atomes lourds de l'AI simple sont chargés négativement par moins de 1e et le carbone C3 dans AI 1 a une charge positive faible. On note que l'atome d'azote N2 est chargé négativement dans les deux IAs. Une comparaison entre l'IA simple et l'IA 1 indique que ce dernier a été dépeuplé par 0,68e, montrant l'effet électro-attracteur des substituants présents dans cet imine d'azométhine. Cependant, l'analyse NPA montre que les deux dipôles ne présentent pas une structure 1,2-*zwitterionique* de Lewis qui a été proposée par Huisgen comme étant le principal contributeur à la résonance dans cette structure (voir Figure 1d). Par conséquent, on note que le terme *zwitterionique* utilisé pour décrire la structure électronique des dipôles-1,3 tels que l'IA 1 ne se réfère à aucune distribution de la charge *zwitterionique* mais au caractère polaire nécessaire pour leurs réactions.

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

3.1. Les indices globaux

La nature du mécanisme moléculaire de ces réactions de CA32 a été analysée utilisant les indices globaux de réactivité dérivant de la DFTE [10]. Ces indices sont des outils importants pour l'étude de la réactivité des molécules dans leur état fondamental qui ont été utilisés avec succès dans plusieurs études des réactions de Diels-Alder et de CA32 [11]. Les valeurs des indices de réactivité globaux dérivés de la DFTE, qui sont le potentiel chimique électronique (μ), la dureté chimique (η), l'électrophilie globale (ω) et la nucléophilie (N), des réactifs engagés dans ces réactions de CA32 sont données dans le Tableau 5.1.

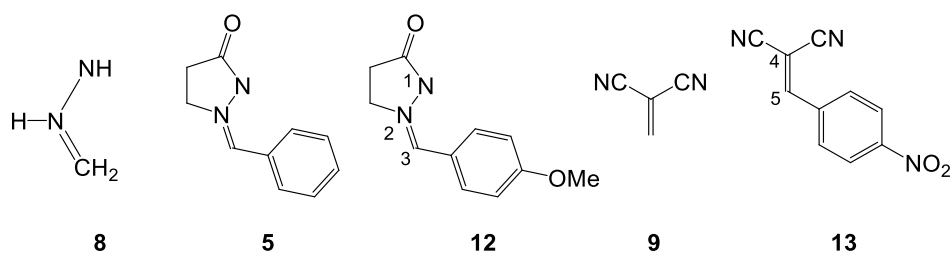


Schéma .5.3. Les imine d'azométhines et les dérivés éthyléniques

Le potentiel chimique électronique μ [12] de l'IA 1 ($\mu = -3,46$ eV) est supérieur à celui du NBMN ($\mu = -5,75$ eV), indiquant qu'au cours d'un processus polaire, le GEDT [13] a lieu à partir du fragment d'IA 1 qui agissant comme un nucléophile, vers le NBMN qui à son tour agit comme un électrophile. L'IA non-substitué IA5 et IA 1 possèdent un indice d'électrophilie ω [14] de 1,86 et 1,64 eV, respectivement, étant classées dans la frontière entre les électrophiles modérés et forts sur la base de l'échelle d'électrophilie [15]. De plus, les indices de nucléophilie [16] de ces dipôles sont 3,52 et 3,83 eV, respectivement, dans lesquels on peut les classer comme des nucléophiles forts selon l'échelle de nucléophilie [17].

Tableau .5.1. Potentielle électronique chimique (μ), dureté chimique (η), indices d'électrophilie globale (ω) et de nucléophilie global (N), en eV, de l'AIs 8, 5 et 12 et ethylenes 9 and 13.

	μ	η	ω	N
NBMN 13	-5,75	3,95	4,18	1,40
DCE 9	-5,64	5,65	2,82	0,65
AI 5	-3,73	3,73	1,86	3,52
AI 12	-3,46	3,66	1,64	3,83
AI 8	-2,70	5,02	0,72	3,92

L'introduction d'un groupement électro-donneur (méthoxy) en position para du substituant phényle de l'IA 5 démunie légèrement l'électrophilie de l'IA 1, tandis que la nucléophilie est légèrement augmentée. Par conséquent, le groupement OMe ne modifie pas le pouvoir nucléophilique de l'IA 5. D'autre part, la présence du groupement carbonyle

dans l'**IA 5** et **1** augmente considérablement leurs électrophilie par rapport à celle de l'**IA** la plus simple, et diminue légèrement leurs nucléophilies. (Voir [Tableau.5. 1](#)).

Le **DCE9** a un indice d'électrophilie ω de 2,82 eV, ce qui permet de le classer comme un électrophile fort. L'introduction du groupement électro-attracteur p-nitrophényle en position β de cet éthylène augmente considérablement l'électrophilie du **NBMN** à 4,18 eV. D'autre part, la valeur de l'indice de nucléophilie N du **NBMN**, $N = 1,40$ eV, indique qu'il se comportera comme un nucléophile marginal. Par conséquent, comme **AI 1** est un nucléophile fort et le **NBMN** un électrophile fort, la réaction de CA32 correspondante aura un caractère polaire fort.

3.2. Les indices locaux

Dans les réactions de cycloaddition polaire possédant des réactifs asymétriques, l'interaction entre le centre le plus nucléophile du réactif nucléophile et le centre le plus électrophile de l'électrophile indique le voie réactive la plus favorable. Domingo *et al.* [18] ont proposé récemment une méthode de la chimie quantique basée sur les fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles dérivées à partir du changement de la densité du spin électronique obtenus via le processus du GEDT du nucléophile vers l'électrophile. Ces fonctions de Parr sont des outils importants pour l'étude de la réactivité locale et la prédiction de la régiosélectivité dans les processus polaires. Par conséquent, afin de caractériser les centres les plus électrophiles et nucléophiles des réactifs impliqués dans ces réactions de CA32 et d'expliquer la régiosélectivité observée expérimentalement, les fonctions de Parr électrophiles pour l'**IA1** et les fonctions de Parr nucléophiles pour le **NBMN** ont été analysées. La représentation 3D de la densité du spin atomique (ASD) du cation radical de l'**IA 1** et de l'anion radical du **NBMN**, incluant les fonctions de Parr nucléophiles de l'**IA 1** et les fonctions de Parr électrophiles du **NBMN** sont illustrées dans la ([Figure 5.2](#)).

L'analyse de la fonction de Parr nucléophilique P_k^- de l'**IA1** indique que l'atome d'azote N1 (voir [Schéma 5.2](#) pour la numérotation) est le centre atomique le plus

nucléophile de cette molécule, présentant la valeur maximum, $P_k^- = 0,47$, tandis que l'atome du carbone C3 présente un indice de nucléophile très faible, $P_k^- = 0,03$. De plus, les fonctions de Parr électrophiliques du NBMN indiquent que le l'atome en position β , le carbone C5 est le centre le plus électrophile de cette molécule, $P_k^+ = 0,24$. On remarque également que le carbone C5 du NBMN est presque deux fois plus électrophile que l'atome du carbone C4 (voir Figure 5.2). Par conséquent, dans cette réaction de CA32 polaire entre l'IA et le NBMN, l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable se réalisera entre le centre le plus nucléophile de l'IA 1, qui est l'atome d'azote N1 et le centre le plus électrophile du NBMN, qui est l'atome du carbone en position β , le carbone C5, conduisant à la formation des régioisomères *mé*ta, en accord avec les résultats expérimentaux [4].

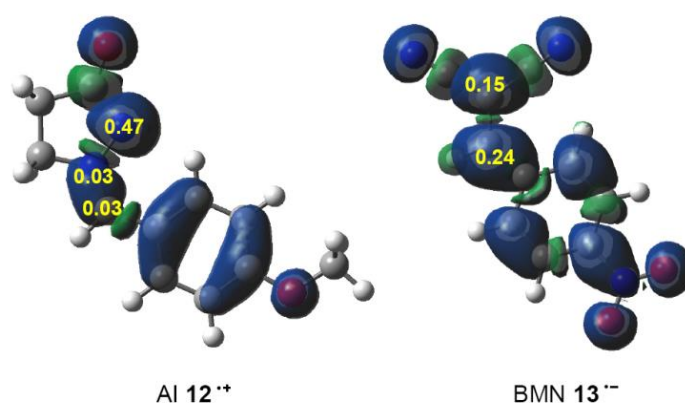


Figure 5.2. Représentation 3D du ASD du cation radical 1^{•+} et l'anion radical NBMN^{•-}, avec les fonctions de Parr nucléophiliques et électrophiliques de l'IA 1 et du NBMN.

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

4.1. Réaction de CA 32 entre l'IA 1 et l'éthylène 4

Nous avons étudié en premier lieu la réaction de CA32 de l'IA 1 avec l'éthylène simple 4 formant le pyrazolidine correspondant (Schéma 5.4).

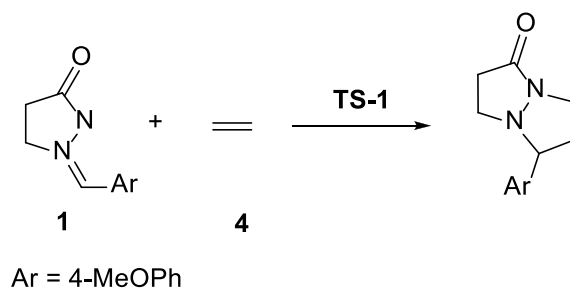


Schéma .5.4. Réaction de CA32 entre l'AI **1** et l'éthylène **4**.

En raison de la symétrie de l'éthylène **4**, une seule voie réactive est possible pour cette réaction de CA32. Cette réaction se déroule via un mécanisme en une seule étape, dans laquelle les points stationnaires impliqués dans ce chemin réactionnel sont les réactifs, IA **1** et éthylène **4**, seulement un état de transition (TS-1), et le pyrazolidine correspondant. Les énergies totales et relatives des points stationnaires engagés dans cette réaction sont rassemblées dans le [Tableau 5.2](#).

Tableau .5.2. Énergies totales (E, en u.a) et relative^a (ΔE , en kcal·mol⁻¹) des points stationnaires de la réaction de CA32 entre l'IA **1** et l'éthylène **4**.

	E	ΔE
AI 1	-685,960322	
Ethylène 4	-78,529843	
TS-1	-764,467393	14,3
Pyrazolidine	-764,562034	-45,1

^aRelative par rapport à la somme des énergies de l'IA **1** et l'éthylène **4**.

On remarque à partir du [Tableau 5.2](#) que l'énergie d'activation de la réaction de CA32 de l'IA **1** avec l'éthylène **4** est de 14,3 kcalmol⁻¹, la réaction étant exothermique de 45,1 kcalmol⁻¹. L'énergie d'activation associée à cette réaction de CA32 de type zw est supérieure par 8,0 kcalmol⁻¹ à celle associée à la réaction de type *pmr* entre l'IA**8** et l'éthylène **4** les plus simples [9]. Par conséquent, la substitution présente dans l'IA **1** est le responsable du changement de la structure à partir de pseudoradical de l'IA**8** la plus simple à une structure zwitterionique dans l'IA**1**, qui est accompagnée par une augmentation de

l'énergie d'activation de cette réaction de CA32 non-polaire par rapport à celle avec l'éthylène **4**.

La géométrie de l'état de transition **TS-1** est donnée dans la (Figure 5.3). Les longueurs des nouvelles liaisons σ N-C et C-C sont 2,184 et 2,157 Å, respectivement. Il est connu que la formation des nouvelles liaisons C-C s'effectue à une distance courte dans l'intervalle compris entre 1,90 et 2,00 Å [13]. Toutefois, plusieurs études ont montré que la formation de la liaison C-V commence à une distance plus courte, de l'ordre de 1,8Å [9]. Par conséquent, ces distances suggèrent que l'état de transition **TS-1** correspond à un mécanisme asynchrone dans lequel la formation de la nouvelle liaison σ C-C est plus avancée que celle de la liaison N-C.

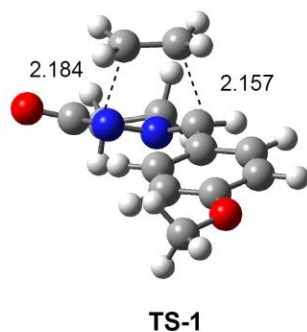


Figure 5.3. Géométrie du **TS-1** de la réaction de CA32 entre l'IA **1** et l'éthylène **4**

La nature électronique de la réaction de CA32 entre l'IA **1** et l'éthylène **4** a été analysée en utilisant le calcul de la valeur du GEDT [13] à **TS-1**. L'analyse du GEDT nous permet d'établir le caractère polaire de cette réaction de CA32. On note que les réactions de cycloaddition avec des valeurs du GEDT proche de 0,0e représentent des processus non-polaires, tandis que les processus polaires possèdent des valeurs supérieures à 0,2e. En phase gazeuse, le flux du GEDT s'effectue à partir du fragment éthylène vers le fragment IA **1** dans l'état de transition **TS-1**, avec une valeur de 0,02e. Cette valeur très faible indique que cette réaction de CA32 a un caractère non polaire, du fait que l'éthylène **4** n'a ni caractère électrophile ni nucléophile.

4.2. Réaction de CA32 entre l'IA 1 et le NBMN

En raison de l'asymétrie des deux réactifs, IA 1 et NBMN, cette réaction de CA32 peut se procéder via deux voies régioisomères et en deux modes d'approche stéréoisomères, conduisant à la formation de quatre isomères de pyrazolidines correspondants (Schéma 5.5). La formation de ces isomères est liée aux modes d'approche stéréoisomères endo et exo du groupe phényle du NBMN par rapport à l'atome d'azote N2 de l'IA 1. Les deux chemins régioisomériques possibles, *mé*ta et ortho correspondent aux modes d'interaction de l'atome d'azote N1 ou l'atome du carbone C3 de l'IA 1 avec le carbone C5 du NBMN, de telle sorte que le chemin méta est associé à la formation de liaison N1-C5.

Les états de transitions de cette réaction de CA32 sont TS-2-mn, TS-2-mx, TS-2-on et TS-2-ox, et les pyrazolidines correspondants sont CA-2-mn, CA-2-mx, CA-2-on et CA-2-ox, qui ont été caractérisés (Schéma 5.5). Les énergies totales et relatives des points stationnaires de la réaction de CA32 de l'IA 1 avec le NBMN en phase gazeuse et dans le dichloroéthane sont rassemblées dans le Tableau 5.3.

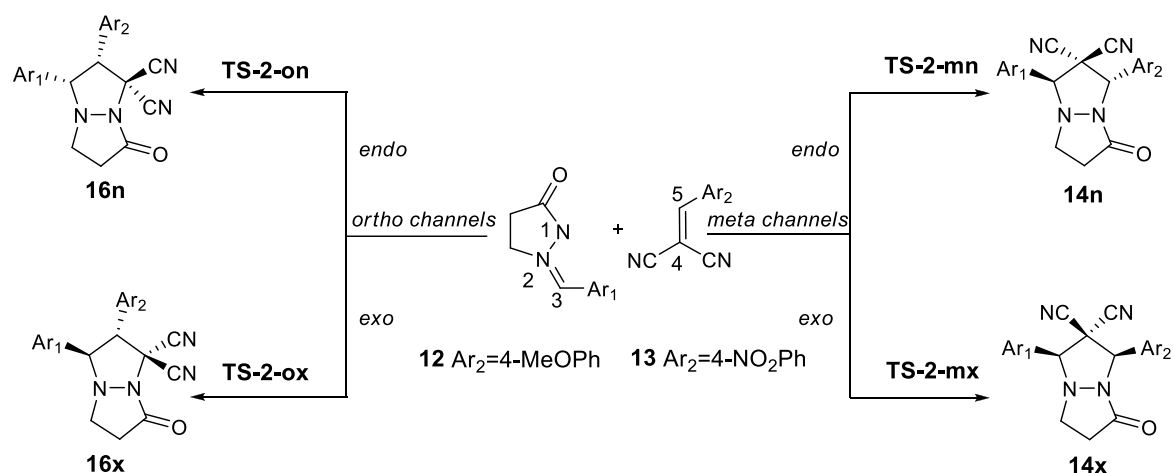


Schéma 5.5. Les voies régio- and stéréoisomériques possibles de la réaction de CA32 entre d'IA 1 et le NBMN.

Les énergies d'activation correspondant aux quatre voies réactives compétitives possibles sont respectivement: 5,2 (TS-2-mn), 0,6 (TS-2-mx), 14,7 (TS-2-on) and 13,4 (TS-2-ox) kcal·mol⁻¹. La formation des cycloadduits pyrazolidiniques est exothermique par des valeurs comprises entre 19 et 28 k.cal. mole⁻¹.

A partir des énergies d'activation on peut déduire que l'énergie d'activation de la voie réactive la plus favorable méta/exo est inférieure par rapport à celle de la réaction de CA32 non-polaire de l'IA 1 avec l'éthylène 4 par 12,7 kcal·mol⁻¹, en accord avec le caractère zw polaire de cette réaction de CA32. La présence du groupe attracteur d'électrons (NO₂) dans le NBMN favorise cette réaction zwittérionique, en accord avec le caractère électrophile fort de ce dérivé éthylénique.

Tableau .5.3. Les énergies totales (E) et relatives (ΔE), en phase gazeuse et en dichloroéthane (DCE), pour les points stationnaires implantés dans la réaction de CA32 de l'IA 1 avec le NBMN.

	$E_{PG}(a,u,)$	$\Delta E_{PG} (kcal \cdot mol^{-1})$	$E_{DCE} (a,u,)$	$\Delta E_{DCE} (kcal \cdot mol^{-1})$
IA 1	-685,961386		-685,978762	
NBMN	-698,292439		-698,305598	
TS-2-mn	-1384,245581	5,2	-1384,274351	6,3
TS-2-mx	-1384,252806	0,6	-1384,277436	4,3
TS-2-on	-1384,230445	14,7	-1384,254828	18,5
TS-2-ox	-1384,232507	13,4	-1384,257641	16,8
CA-2-mn	-1384,299077	-28,4	-1384,320863	-22,9
CA-2-mx	-1384,295823	-26,4	-1384,315199	-19,4
CA-2-on	-1384,283928	-18,9	-1384,304063	-12,4
CA-2-ox	-1384,282344	-17,9	-1384,302302	-11,3

D'autre part, cette réaction de CA32 est entièrement exo-stéréosélective car **TS-2-mx** est plus stable par 4,5 k.cal mole⁻¹ par rapport à **TS-2-mn**. De plus, l'énergie d'activation du **TS-2-mx** est inférieure à celle du **TS-2-o** par 11,2 k.cal.mole⁻¹, ce qui indique que cette réaction de CA32 est complètement *méta*-régiosélective. Ces résultats sont en bon accord avec les résultats expérimentaux [4] dans lesquels un seul isomère du cycloadduit pyrazolidine a été obtenu, et qui est généré à partir de la voie réactive *méta/exo*. On remarque également que la formation des pyrazolidines *méta* est plus exothermique par 10 k.cal.mole⁻¹ par rapport à celle des régiosiomères *ortho*.

4.3. Géométrie des états de transition

La géométrie des structures des états de transition des quatre voies réactives compétitives de la réaction de CA32 de l'AI 1 avec le NBMN, ainsi que les longueurs des deux nouvelles liaisons σ aux cours de formation sont données dans la (Figure 5.4).

La longueur des nouvelles liaisons C3-C4 and N1-C5 pour les états de transition *mé*ta sont 2,878 et 1,770 Å à **TS-2-mn** et 2,554 et 1,556 Å à **TS-2-mx**, tandis que pour les états de transition *ortho*, la longueur des nouvelles liaisons C3-C5 et N1-C4 sont 1,906 et 2,364 Å à **TS-2-on** et 1,923 et 2,362 Å à **TS-2-ox**.

À partir de ces valeurs et en prenant en considération que la formation des liaisons simples C-N commencent à une distance plus courte que celle de C-C, ces paramètres géométriques indiquent que tous ces états de transition correspondent à un mécanisme asynchrone, où la formation de la liaison C-N dans les voies *mé*ta est plus avancée que celle de la liaison C-C, tandis que pour les voies *ortho* on remarque le contraire. Par conséquent, les voies favorables *mé*ta sont plus asynchrones que les voies *ortho*. A l'état de transition le plus favorable **TS-2-mx**, la distance très courte N1-C5 (1,556 Å), indique que la liaison simple N-C est déjà formée à cet état de transition.

L'analyse des mouvements atomiques correspondant à la fréquence imaginaire unique caractérisant l'état de transition le plus favorable **TS-2-mx** (-166,4 cm⁻¹), indique que cette fréquence est correspondante à la formation de la seconde liaison simple C3-C4. Alors, le calcul IRC de ce **TS-2-mx** qui lie les deux minimums correspondants à cet état de transition, confirme la nature du mécanisme qui est en une seule étape.

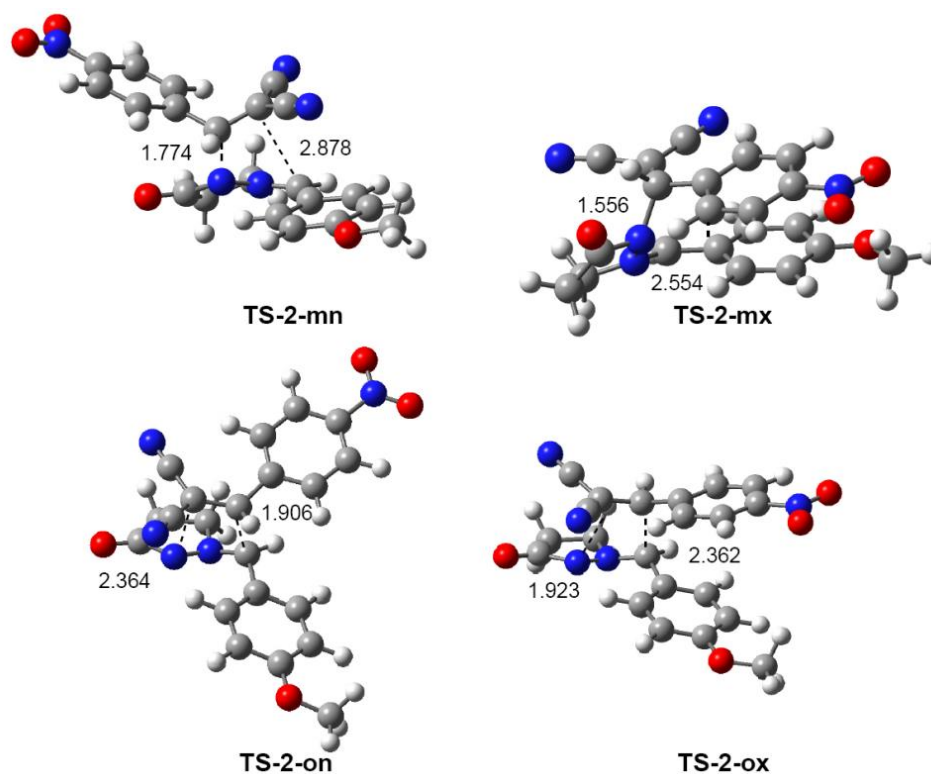


Figure 5.4. Géométrie des états de transition de la réaction de CA32 entre l'IA 1 et le NBMN avec les longueurs des nouvelles liaisons.

4.4. Polarité de la réaction

La nature électronique de cette réaction de CA32 de l'IA 1 avec le NBMN a été évaluée en utilisant le calcul du GEDT [13] aux états de transition correspondant aux quatre chemins réactionnels. Le signe du GEDT indique que leur flux a été effectué à partir du fragment de l'IA vers celui du NBMN. Les valeurs du GEDT sont 0,43e, 0,44e, 0,34e et 0,33e dans TS-2-mn, TS-2-mx, TS-2-on et TS-2-ox, respectivement. Ces valeurs élevées indiquent que ces réactions de CA32 ont un caractère polaire fort, en accord avec le caractère nucléophile fort de l'IA 1 et le caractère électrophile fort du NBMN. De plus, les valeurs du GEDT aux états de transition favorables *mé*ta sont plus élevées que celles des TS *ortho*.

4.5. Effet du solvant

Comme cette réaction de CA32 est effectuée expérimentalement dans le dichloroéthane et que le solvant peut modifier les énergies dans les réactions polaires, l'effet du solvant dichloroéthane a été évalué par des calculs single point de l'énergie des structures optimisées en phase gazeuse. L'inclusion de l'effet du solvant dichloroéthane augmente les énergies d'activation dans l'intervalle compris entre 1 et 4 kcalmol⁻¹ et diminue le caractère exothermique de la réaction entre 5 et 7 kcalmol⁻¹ qui est dû à la bonne solvation des réactifs AI 1 et NBMN par rapport aux TS et cycloadduits [19]. De plus, l'effet du solvant diminue la stéréosélectivité *exo* d'environ 2,0 kcalmol⁻¹, à cause de la bonne solvation du TS-2-mn que celle de TS-2-mx, tandis que la régiosélectivité *méta* reste pratiquement inchangée.

5. Origine de la stéréosélectivité *exo* de la voie régioisomérique *méta*

Des études antérieures indiquent que la stéréosélectivité peut être le résultat de plusieurs interactions non covalentes [11c, 20]. Ainsi, afin de déterminer l'origine de la stéréosélectivité *exo* de la voie régioisomérique la plus favorable *méta*, nous avons réalisé une analyse du potentiel électrostatique moléculaire (MEP) et une analyse topologique des NCI de l'état de transition TS-2-mn et TS-2-mx. Le caractère polaire fort de cette réaction de CA32 de l'IA 1 avec le NBMN indique que les TS correspondants ont un caractère *zwitterionique* remarquable selon la séparation des charges provoquée par le GEDT. Ainsi, plus l'orientation relative la plus favorable des deux fragments est polarisée aux TSs, plus les interactions électrostatiques sont fortes. La représentation du MEP et du NCI des deux états de transition TS-2-mn et TS-2-mx est donnée dans la (Figure 5.5).

5.1. Analyse MEP

On remarque à partir de la (Figure 5.5) que l'approche *endo* des deux fragments (TS-2-mn) est située d'une manière étendue, tandis que l'état de transition TS-2-mx présente une

structure plus compacte qui permet d'établir qu'il possède des interactions électrostatiques plus favorables par rapport à celui de l'endo.

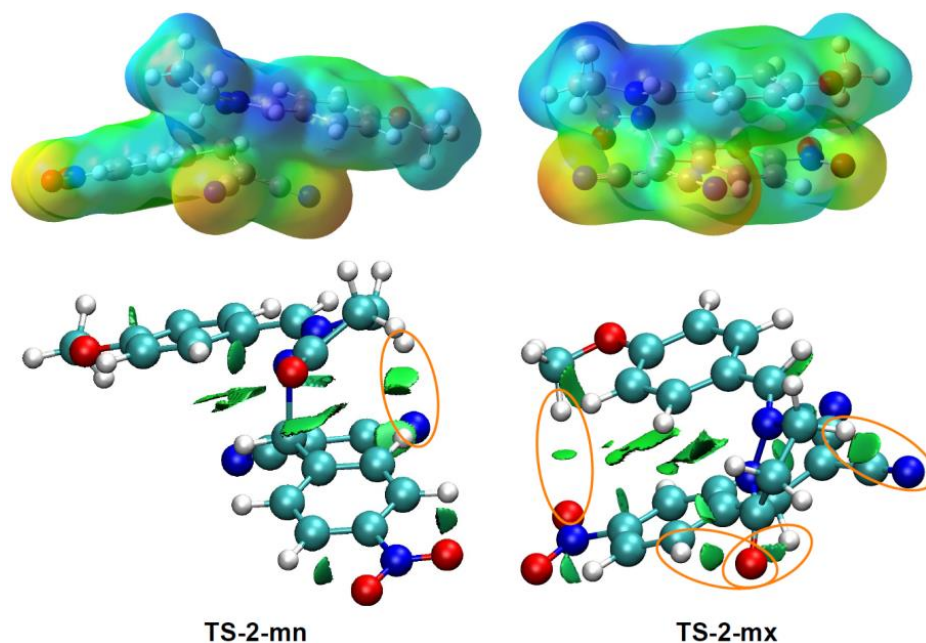


Figure 5.5. MPWB1K/6-31G(d) MEPs, représenté à une isovaleur de 0.004, et favorable NCI isosurfaces de gradient, représenté à une isovaleur de 0.5 a.u., de la méta régioisomérique TSs Impliqués dans la 32CA réaction de AI **12** et NBMN **13**. MEP échelles varient entre $\pm 0.1020 \text{ e}^2 \cdot \text{Bohr}^{-1}$ pour **TS-2-mn** et $\pm 0.0986 \text{ e}^2 \cdot \text{Bohr}^{-1}$ pour **TS-2-mx**.

L'analyse du MEP des deux TSs montre que les régions possédant une couleur bleue intense de la structure de l'IA **1** ont la charge la plus positive qui se développe au cours du processus GEDT. Ces régions correspondent aux hydrogènes méthylène et du groupe méthyle, qui se positionnent précisément en face des régions avec la couleur la plus rouge du fragment NBMN possédant la charge négative, qui correspond aux groupes nitro et cyano au **TS-2-mx**. D'autre part, pour l'état de transition **TS-2-mn**, le chevauchement entre ces deux régions n'est pas maximal. Par conséquent, les interactions électrostatiques favorables qui se produisent au **TS-2-mx** expliquent la stéréosélectivité *exo* de la voie régioisomérique *méto*.

5.2. Analyse NCI

L'analyse de la géométrie optimisée des deux TS indique la présence de plusieurs liaisons hydrogènes, notamment entre celles d'un des hydrogènes du groupe méthyle de l'IA **1** et l'atome d'oxygène du groupement nitro du **NBMN**. De plus, il y a deux types de liaisons hydrogènes, dont le premier type est entre l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle de l'IA **1** et un atome d'hydrogène du groupe phényle ou benzyle du **NBMN**, et le deuxième est entre les hydrogènes méthylénique de l'IA **1** et l'atome d'azote du groupement cyano du **NBMN**. Tandis que la dernière est présente dans les deux TS, les deux premières ne sont observées que dans l'approche (**TS-2-mx**). Ainsi, pour caractériser la présence de ces liaisons hydrogènes, nous avons réalisé une analyse topologique des NCI favorables [21] aux états de transition méta (voir [Figure 5.5](#)).

Cette analyse montre la présence de petit gradient d'isosurfaces de NCI verts entre les noyaux mentionnés ci-dessus, confirmant ainsi la présence de telles liaisons hydrogènes favorables. Par conséquent, la présence de plusieurs liaisons hydrogène dans l'approche **TS-2-mx** par rapport à l'approche **TS-2-mn** explique également la stéréosélectivité *exo* de la voie régioisomérique *méta*.

6. Analyse topologique ELF du chemin réactionnel

Pour caractériser la nature de la formation des nouvelles liaisons σ N1–C5 et C3–C4 le long du chemin réactionnelle plus favorable méta/*exo* de la réaction de CA32 polaire zwitterionique entre l'IA **1** et le **NBMN**, on a réalisé une analyse topologique ELF de quatre points sélectionnés à partir de la courbe de l'IRC qui sont impliqués dans ce processus. Les populations des bassins de valence les plus significatifs (ceux associés aux régions impliquées pour la formation des liaisons dans cette réaction), parmi d'autres paramètres importants, des points sélectionnés sont montrées dans le [Tableau 5.4](#), tandis que les positions correspondantes des attracteurs de bassin ELF sont représentées dans la ([Figure 5.6](#)).

Au point **P1**, où, $d(\text{N1-C5}) = 1.720 \text{ \AA}$ et $d(\text{C3-C4}) = 2.969 \text{ \AA}$, les populations du bassin ELF du fragment IA 1 subissent des modifications légères par rapport à celui de l'état fondamental. Tandis que les bassins monosynaptique $V(\text{N1})$ et disynaptiques $V(\text{N1,N2})$ ont été légèrement dépeuplés, la population du bassin disynaptique $V(\text{N2,C3})$ a légèrement augmenté. D'autre part, les deux bassins disynaptiques $V(\text{C4,C5})$ et $V'(\text{C4,C5})$ caractérisant la région réactive C4–C5 du **NBMN** ont été fortement dépeuplés par $1,17e$, d'une manière telle qu'elles se sont fusionnées en un seul bassin disynaptique en $V(\text{C4,C5})$ intégrant $2,25e$ en **P1**. On observe également deux bassins monosynaptiques $V(\text{C4})$ et $V'(\text{C4})$, intégrant une population totale de $1.10e$. Ce changement topologique indique que la double liaison C4–C5 a été déjà rompue donnant lieu à la formation d'un centre pseudoradical C4 (voir P1 dans la [Figure 5.6](#) et la structure de Lewis de P1 dans [Figure 5.7](#)). A ce point (P1), le GEDT a déjà atteint sa valeur maximale aux cours de cette réaction ($0,46e$), ce qui confirme le caractère polaire fort de cette réaction 32CA zw.

Au point **P2**, où, $d(\text{N1-C5}) = 1,714 \text{ \AA}$ et $d(\text{C3-C4}) = 2,967 \text{ \AA}$, on remarque une forte dépopulation du bassin monosynaptique $V(\text{N1})$ par $1,20e$, et un nouveau bassin disynaptique $V(\text{N1,C5})$ est créé avec une population initiale de $1,22e$ ([Figure 5.6](#)). Ces changements topologiques pertinents indiquent que la formation de la première liaison simple N1–C5 se fait par le don du doublet électronique non liant de l'azote N1 d'une partie de leur densité électronique de l'IA 1 au carbone C5 du **NBMN**. La population électronique des autres bassins reste inchangée.

A l'état de transition **TS-2-mx**, où, $d(\text{N1-C5}) = 1,556 \text{ \AA}$ and $d(\text{C3-C4}) = 2,554 \text{ \AA}$, les deux disynaptiques bassins, $V(\text{N1,N2})$ et $V(\text{N2,C3})$ ont été dépeuplés par $0,14e$ et $0,13e$, respectivement, en même temps, il y a une apparition d'un nouveau bassin monosynaptique $V(\text{N2})$, correspondant au doublet non-liant de l'atome d'azote N2 du pyrazolidine, avec une population de $1,31e$. Ce changement topologique suggère que la densité électronique du doublet électronique non liant de l'atome d'azote provient principalement de la région de la liaison adjacente N2–C3, ce qui révèle que la rupture de la double liaison N2–C3 a lieu entre les deux points, **P2** et **TS-2-mx** conduisant à la création du doublet libre de N2, dont la population augmente progressivement jusqu'à la

formation du pyrazolidine correspondant. Un autre changement topologique important est observé au point **TS-2-mx** qui est la redistribution de la densité électronique dans les deux bassins monosynaptiques $V(C4)$ et $V'(C4)$, de telle sorte qu'ils sont disposés vers le carbone C3 du fragment IA **1** et deviennent le centre le plus peuplé. À ce point, **TS-2-mx**, le GEDT a diminué légèrement et devient 0,44e.

Au point **P3**, où, $d(N1-C5) = 1,499 \text{ \AA}$ and $d(C3-C4) = 2,082 \text{ \AA}$, on peut remarquer deux changements topologiques par rapport au point **P2**; ces changements sont la disparition du bassin monosynaptique $V'(C4)$ et l'augmentation de la population du bassin monosynaptique $V(C4)$ qui est devenue 0,99e, presque équivalente à la population totale précédente (1,11e). Ce changement topologique explique la perte de la structure planaire autour du centre C4. D'autre part, suite à la dépopulation du bassin disynaptique $V(N2, C3)$ à 2.22e, un nouveau bassin monosynaptique $V(C3)$ est observé, intégrant 0,31e. Ces changements topologiques qui permettent de conclure que la double liaison initiale N2-C3 est rompue à **P3**, conduisant à la formation d'un centre pseudo-radical C3 (voir la structure de Lewis de P3 dans la [Figure 5.7](#)). On note que les deux centres pseudoradical C3 et C4 présents à P3 sont nécessaires pour la formation de la nouvelle liaison C3-C4 correspondante [13]. A ce point (**P3**), le GEDT a diminué considérablement à 0,18e à cause du processus de rétro-flux de la densité électronique, dans laquelle ce comportement est maintenu jusqu'à la fin de la réaction.

Au point **P4**, où, $d(N1-C5) = 1,498 \text{ \AA}$ and $d(C3-C4) = 2,069 \text{ \AA}$, les deux bassins monosynaptiques $V(C3)$ et $V(C4)$ présents à P3 se fusionnent l'un avec l'autre dans un nouveau bassin disynaptique $V(C3, C4)$ intégrant une population initiale de 1,32e. Ce changement topologique pertinent indique que la formation de la deuxième nouvelle liaison C3-C4 se fait par le couplage C-à-C de deux centres pseudo-radicaux C3 et C4 [13]. À ce stade, le bassin disynaptique $V(N1, C5)$ associé à la nouvelle liaison simple N1-C5, qui a été créée en **P2**, atteint une population de 1,52 e en raison de sa population progressive. La population des autres bassins reste inchangée.

Au point final, le pyrazolidine (**CA-2-mx**), où, $d(\text{N1-C5}) = 1,423 \text{ \AA}$ and $d(\text{C3-C4}) = 1,574 \text{ \AA}$, les deux bassins disynaptiques $V(\text{N1}, \text{C5})$ et $V(\text{C3}, \text{C4})$ des deux nouvelles liaisons atteignent 1,71e et 1,85e, les deux bassins disynaptiques $V(\text{N2}, \text{C3})$ et $V(\text{C4}, \text{C5})$ correspondent aux liaisons simples N2-C3 et C4-C5 se terminent par une population de 1,85e. Les deux bassins monosynaptiques $V(\text{N1})$ et $V(\text{N2})$ associés aux doublets libres des atomes d'azote N1 et N2 acquièrent des populations finales de 1,75e et 2,31e. La population électronique faible du bassin disynaptique $V(\text{N1}, \text{N2})$, 1,31e, est particulièrement remarquable après avoir diminué par seulement environ 0,3e pendant aux cours de la réaction, ce qui suggère que la liaison simple N2-N3 est assez polarisée avec un caractère un peu ionique.

Les points suivants sont extraits à partir de l'analyse topologique ELF :

- La formation de la première nouvelle liaison N1-C5 a lieu à une distance de 1,71Å à travers le don de la densité électronique du doublet non-liant de l'atome d'azote de l'IA 1 à l'atome du carbone C5 du NBMN.
- Ce processus implique le centre le plus nucléophile de l'IA 1, qui est l'atome d'azote N1 et le centre le plus électrophile du NBMN, qui est le carbone C5, en accord avec l'analyse des fonctions de Parr à l'état fondamental des réactifs.
- La formation de la première liaison N1-C5 a lieu avant d'atteindre le point stationnaire **TS-2-mx**.
- La formation de la deuxième nouvelle liaison C3-C4 a lieu à une distance de 2,07 Å par le couplage C-à-C de deux centres pseudo-radicaux C3 et C4.
- La formation de la première liaison N1-C5 exige la rupture hétérolytique de la double liaison C4-C5 de l'éthylène, tandis que la formation de la seconde liaison C3-C4 exige une rupture homolytique de la double liaison N2-C3 de l'AI 1.
- La formation de la deuxième liaison C3-C4 commence lorsque la formation de la première N1-C5 atteint 89%, caractérisant un mécanisme en une étape en deux paliers.

- La forte asynchronicité trouvée dans la formation des deux liaisons simples, (1,25 Å) en P2, supporte confirme le mécanisme asynchrone proposé par l'analyse géométrique des TS.
- La rupture et la formation des liaisons au cours de cette réaction de CA32 sont non-concertées, ce qui permet d'exclure le mécanisme péricyclique.
- L'analyse de la réorganisation de la densité électronique nécessaire pour la formation des nouvelles liaisons, nous permet de caractériser le mécanisme comme un processus $[2n+2\tau]$ au lieu de $[4\pi+2\pi]$ comme proposé dans plusieurs études [22].

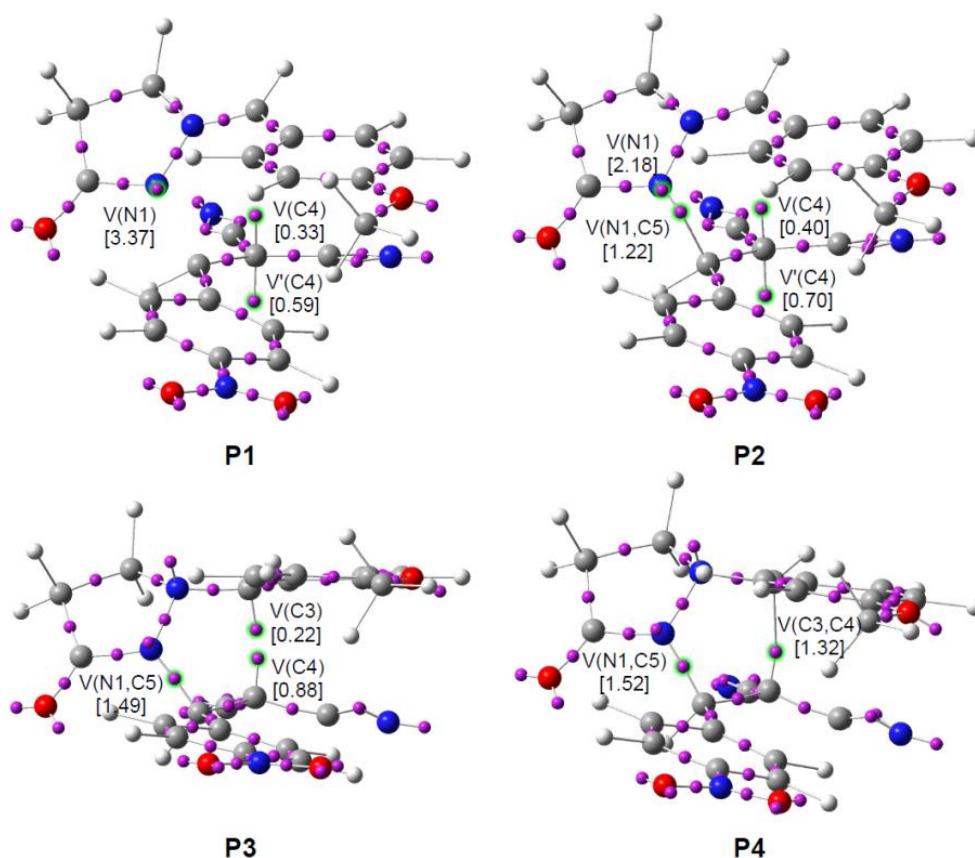


Figure 5.6. Positions des attracteurs de bassin ELF des points sélectionnés de l'IRC impliqués dans la formation des liaisons simples N1-C5 et C3-C4 le long de la voie la plus favorable *méta* / *exo* de la réaction entre l'AI 12 et le NBMN 13.

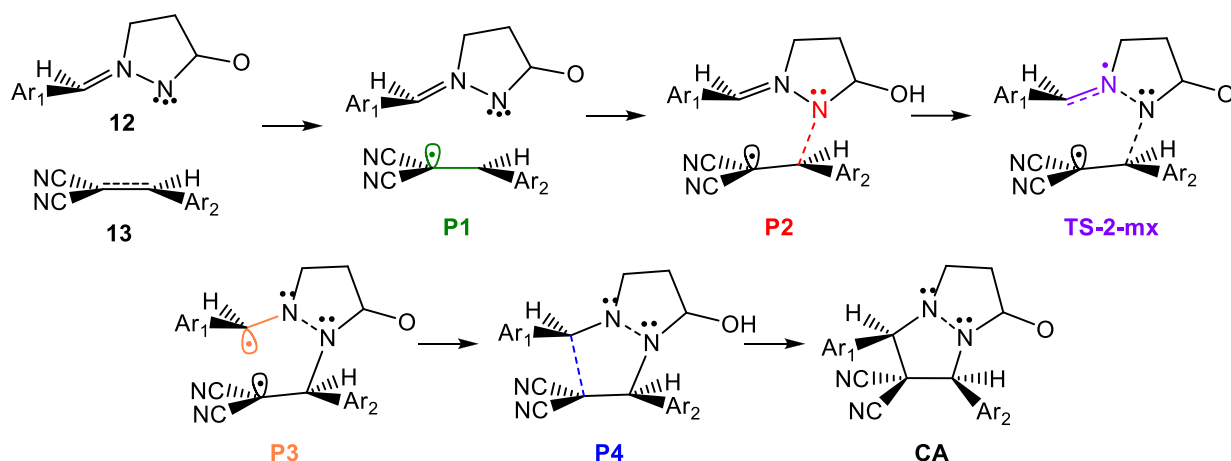


Figure 5.7. Mécanisme simplifié de l'étude ELF pour la formation des nouvelles liaisons basé sur la structure de Lewis

Tableau 5.4. Les distances (en Å), les énergies relatives (en kcal.mol⁻¹) et les valeurs du GEDT et les nombres de populations électroniques moyennes (en e).

Points	12	13	P1	P2	TS-2-mx	P3	P4	14-x
d(N1-C5)			1.720	1.714	1.556	1.499	1.498	1.423
d(C3-C4)			2.969	2.967	2.554	2.082	2.069	1.574
ΔE			-0.4	-0.4	0.6	-4.5	-4.8	-26.4
GEDT			0.46	0.46	0.44	0.18	0.18	-0.07
V(N1)	3.45		3.38	2.18	2.00	1.95	1.95	1.75
V'(N1)								
V(N1,N2)	1.76		1.59	1.59	1.45	1.34	1.34	1.31
V(N2)					1.31	1.94	1.94	2.31
V(N2,C3)	3.80		3.94	3.95	2.82	2.22	2.21	1.86
V(C4,C5)		1.66	2.25	2.24	2.09	2.08	2.09	1.85
V'(C4,C5)		1.76						
V(C3)						0.31		
V(C4)			0.40	0.40	0.72	0.99		
V'(C4)			0.70	0.70	0.39			
V(N1,C5)				1.22	1.43	1.52	1.52	1.71
V(C3,C4)							1.32	1.85

7. Conclusions

Le mécanisme moléculaire, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de CA32 de l'IA **1** avec le NBMN, expérimentalement rapportés par Plechtchev et ses collaborateurs [4], ont été étudiés par des méthodes DFT au niveau théorique MPWB1K / 6-31G (d).

L'analyse topologique ELF et NPA de l'IA **1** montrent que la substitution présente dans ce TAC modifie la structure électronique à partir du pseudo (mono) radical de l'IA **5** à une structure zwitterionique.

L'analyse des indices CDFT globaux de la réactivité nous permet de classer l'IA **1** comme un bon nucléophile et le NBMN comme bon électrophile.

La présence du groupe *p*-nitrobenzylidène dans l'éthylène NBMN augmente leur électrophile en comparaison avec DCE **9**, ce qui rend cette réaction de CA32 possédant un caractère polaire fort, en accord avec les valeurs du GEDT obtenues aux TSs.

L'analyse des fonctions de Parr permet d'expliquer la régiosélectivité méta totale obtenue expérimentalement.

La réaction 32CA entre l'IA **1** et l'éthylène **4** se déroule via un mécanisme en une seule étape a une énergie d'activation élevée de l'ordre de 14,3 kcal mol⁻¹, selon le caractère non-polaire de cette réaction de CA32 de type zw.

Une grande accélération est remarquée dans la réaction de CA32 de l'AI **1** avec le NBMN en raison du caractère polaire fort de cette réaction. En phase gazeuse, l'énergie d'activation de la voie réactive la plus favorable *méta/exo* est de 0,6 kcal mol⁻¹. Cette réaction de CA32 polaire est totalement *exo* stéréosélective et entièrement méta régiosélective, en bon accord avec les données expérimentales.

La voie régiosélective la plus favorable méta correspond à l'attaque nucléophile de l'atome d'azote N3 de l'IA **1** sur le carbone C5 du NBMN, en accord avec l'analyse des fonctions de Parr.

L'analyse des paramètres géométriques du **TS-2-mx** indique que ce TS est associé à un processus hautement asynchrone, caractérisant un mécanisme en une seule étape en deux paliers. La distance N3–C5 de ce **TS-2-mx**, 1,556 Å, suggère que la première liaison simple C–N est déjà formée à cette TS.

L'analyse du MEP et de la NCI des états de transition de la voie régioisomérique la plus favorable *méta* permet d'expliquer la stéréosélectivité *exo* obtenue expérimentalement dans cette réaction de 32CA de type *zwitterionique*. Cette favorisation est une conséquence des interactions électrostatiques favorables trouvées dans la forme compacte *zwitterionique* **TS-2-mx**, avec le plus grand nombre de liaisons hydrogènes trouvés dans ce TS par rapport au **TS-2-mn**.

L'analyse topologique ELF de la formation des deux nouvelles liaisons simples du chemin réactionnel le plus favorable *méta/exo* permet de tirer les conclusions suivantes :

- La formation de la première liaison simple N1–C5 a lieu à une distance N1–C5 de 1,71 Å par le don d'une partie de la densité électronique non-liant de l'atome d'azote N1 de l'AI 1 au carbone C5 du **NBMN**.
- La formation de la deuxième liaison C3–C4 a lieu à une distance de 2,07 Å par le couplage C–à–C de deux centres pseudoradicaux C3 et C4.
- La formation de la seconde liaison simple C3–C4 commence lorsque la formation de la première N1–C5 est complétée de 89%, supportant un mécanisme en une étape en deux paliers.
- La rupture et la formation des liaisons le long de cette réaction 32CA sont non-concertées, ce qui permet d'exclure le mécanisme péricyclique pour cette réaction.
- L'analyse de la réorganisation de la densité électronique nécessaire pour la formation des deux nouvelles liaisons simples permet de caractériser le mécanisme comme un processus $[2n+2\tau]$ au lieu de $[4\pi+2\pi]$.

Références

- [1]. Padwa, A., Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*; Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2003**.
- [2]. Chantal, C. H. K.; Maison, W. *Synthesis* **2010**, 719. b) Rajendra Prasad, Y.; Rao, A.; Prasoona, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5030. c) Goodell, J. R.; Puig-Basagoiti, F.; Forshey, B. M.; Shi, P.-Y.; Ferguson, D. M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2127.
- [3]. (a) Y.B. Koptelov, M.V. Sednev, *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, 47, 547; (b) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3489.
- [4]. I. M. Pleshchev, N. V. Das Gupta, M. I. Struchkova, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, D. V. Khakimova and N. N. Makhova. *Mendeleev Commun.*, **2015**, 25, 188.
- [5]. A. D. Becke and K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.*, **1990**, 92, 5397.
- [6]. B. Silvi, *J. Mol. Struct.* **2002**, 614, 3.
- [7]. G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762.
- [8]. L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 432.
- [9]. L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules*, **2017**, 22, 750.
- [10]. (a) P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793; (b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* **2016**, 21, 748.
- [11]. (a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras, *Tetrahedron.* **2002**, 58, 4417; (b) A. K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou and L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, 5, 64098, (c) A. K. Nacereddine, C. Sobhi, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez and Luis R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, 5, 99299.
- [12]. (a) R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512; (b) R. G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University: New York, 1989.
- [13]. L. R. Domingo, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 32415.
- [14]. R. G. Parr, L. Von Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922.
- [15]. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras, *Tetrahedron.* **2002**, 58, 4417.
- [16]. (a) L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Perez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615; (b) L. R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7168.
- [17]. P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.*, **2008**, 865, 68.
- [18]. L. R. Domingo, P. Pérez and J. A. Saéz, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 1486.
- [19]. W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell and L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.*, **2011**, 24, 611.

-
- [20]. Sobhi C, KhoriefNacereddine A, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M, L R Domingo (2017) *J. Phys. Org. Chem.* 30:6.
- [21]. E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen and A. W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 6498.
- [22]. Domingo, L. R.; Saéz, J. A.; Zaragoza, R. J.; Arnó, M. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 8791.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce travail, nous avons mené une étude computationnelle en utilisant la méthode de la chimie quantique DFT au niveau théorique MPWB1K/6-31G(d) des réactions de cycloaddition [3+2] suivantes :

La réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène.

La réaction de CA32 entre l'imine d'azométhine (IA) et le *p*-nitro-benzylidene-malono-nitrile.

Pour la réaction de CA32 entre l'ylure d'azométhine avec le 2-nitrostyrène, l'analyse topologique ELF indique que ces ylures d'azométhine possèdent une structure électronique pseudodiradical, de plus, l'analyse NPA montre que ces composés n'ont pas une structure *zwittérionique*.

L'analyse des indices de réactivité CDFT globaux indique que ces ylures sont de bons nucléophiles et le NS est un bon électrophile, ce qui explique les valeurs élevées du GEDT indiquant le caractère polaire fort de ces réactions. Par ailleurs, l'analyse des fonctions de Parr explique la régiosélectivité méta obtenue expérimentalement.

L'analyse des énergies d'activation de toutes les voies réactives possibles indique que cette réaction est caractérisée par une régiosélectivité méta complète et une stéréosélectivité médiocre pour le modèle réduit l'YAb et complète pour l'YAa, en accord avec les données expérimentales, indiquant que le groupe *t*-Bu améliore la stéréosélectivité *endo*.

L'analyse de la géométrie des états de transition indique que ces réactions se procèdent par un mécanisme asynchrone.

L'analyse topologique NCI et QTAIM, ainsi que MEP des TSs méta indiquent que la stéréosélectivité *endo* est favorisée par la présence des interactions électrostatiques et des liaisons hydrogène O...H dans l'approche *endo* par rapport à l'approche *exo*.

L'analyse topologique ELF des processus de formation des nouvelles liaisons C-C indique que ces réactions se déroulent par un mécanisme en une seule étape en deux paliers. De plus, ces réactions de CA32 peuvent être classées électroniquement comme un processus [2n+2 τ].

Pour la réaction de CA32 entre l'imine d'azométhine (IA) et le *p*-nitro-benzylidene-malono-nitrile, l'analyse des indices de réactivité CDFT indique que cette réaction a un caractère polaire, expliquant l'énergie d'activation faible obtenue par l'étude des TSs. D'autre part, l'analyse des fonctions de Parr explique la régiosélectivité *méta* totale obtenue expérimentalement. En outre, l'analyse des énergies d'activation de toutes les voies possibles de cette réaction de CA32 polaire indique qu'elle est totalement *exo* stéréosélective et entièrement *méta* régiosélective, en bon accord avec les données expérimentales.

L'analyse de la géométrie des TS indique que cette réaction se procède via un mécanisme hautement asynchrone.

L'analyse du MEP et NCI indique que la sélectivité *méta/exo* est attribuée aux interactions électrostatiques favorables existantes dans la forme compacte *zwitterionique*, avec le plus grand nombre de liaisons hydrogènes trouvées dans cette approche.

L'analyse topologique ELF de la formation des deux nouvelles liaisons du chemin réactionnel le plus favorable *méta/exo* nous a permis de caractériser le mécanisme de cette réaction comme un mécanisme en une seule étape et en deux paliers, où la formation de la deuxième liaison a lieu par le couplage C-à-C de deux centres pseudoradicaux qui se commence lorsque celle de la première est complétée de 89%, indiquant un mécanisme en une seule étape en deux paliers. Par conséquent, le mécanisme de cette réaction est non-concerté, et n'est pas un mécanisme péricyclique.

L'analyse de la réorganisation de la densité électronique nécessaire pour la formation des deux nouvelles liaisons simples permet de caractériser ce mécanisme comme un processus $[2n+2\tau]$ au lieu de $[4\pi+2\pi]$.

En perspectives de ce travail, nous envisageons d'étudier le mécanisme moléculaire et de la sélectivité d'autres réactions de cycloaddition faisant intervenir d'autres dipôles-1,3 pour la synthèse d'autres hétérocycles biologiquement actifs. De plus, nous essayons d'approfondir l'étude de l'influence de la nature du solvant et du catalyseur sur la nature du mécanisme et sur la sélectivité de ce type de réactions.

Annexe

A molecular electron density theory study of [3 + 2] cycloaddition reactions of chiral azomethine ylides with β -nitrostyrene

Lilia Nasri¹ · Mar Ríos-Gutiérrez²  · Abdelmalek Khorief Nacereddine^{1,3}  ·
Abdelhafid Djerourou¹ · Luis R. Domingo² 

Received: 20 May 2017 / Accepted: 21 August 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract The molecular mechanism and selectivity of the [3 + 2] cycloaddition (32CA) reaction of a chiral azomethine ylide (AY) with β -nitrostyrene (NS) have been studied within the Molecular Electron Density Theory (MEDT) using DFT methods at the MPWB1K/6-31G(d) computational level. Analysis of the electronic structure of AY indicates that this species has a *pseudoradical* structure that enables its participation in *pdr-type* 32CA reactions. Analysis of the conceptual DFT reactivity indices allows classifying the AY as a strong nucleophile and NS as a strong electrophile, suggesting a polar process, while Parr functions permit to predict a high regioselectivity. The 32CA reaction presents a relatively low activation enthalpy, 4.1 kcal·mol⁻¹, and is completely regio- and stereoselective. ELF topological analysis allows characterising the molecular mechanism of these *pdr-type* 32CA reactions as a non-concerted *two-stage one-step* mechanism, the reaction being classified as a [2n + 2 τ] process.

Keywords Azomethine ylide · [3 + 2] cycloaddition · Selectivity · MEDT · Mechanism · DFT calculations · NCI analysis

1 Introduction

Imidazolidine **1** and its derivatives (Scheme 1) are a class of versatile heterocyclic compounds that can be found in many natural products [1]. They exhibit a large variety of biological and pharmacological activities, such as herbicides, fungicides, anti-allergy, anti-tumour, anti-inflammatory, anti-bacterial, antioxidant and analgesic activities [2]. In addition, compounds containing a pyrrolidine ring **2** are components of natural substances that attract a keen interest from the viewpoint of medicinal chemistry due to their broad spectrum of pronounced biological activity [3–5]. The link of two different bioactive molecules with complementary pharmacophoric functions has often shown synergistic effects. Therefore, the combination of both imidazolidine **1** and pyrrolidine **2** in the same molecule may produce a new group of compounds, hexahydro-1*H*-pyrrolo [1,2-*c*] imidazoles **3** (see Scheme 1), with enhanced or poly-biological activities widely applied in pharmacy and medicine due to their versatile biological properties [6, 7].

[3 + 2] cycloaddition (32CA) reactions are one of the most attractive synthetic methods for the construction of five-membered heterocyclic compounds [8]. The 32CA reaction of azomethine ylide (AY) **4** with ethylene **5** is an appealing alternative tool for the construction of hybrid heterocycles containing pyrrolo imidazole **3** subunits of pharmacological importance (see Scheme 2). [9]

Recent Molecular Electron Density Theory (MEDT) [10] studies devoted to 32CA reactions have allowed establishing a very good correlation between the electronic structure of

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00214-017-2133-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

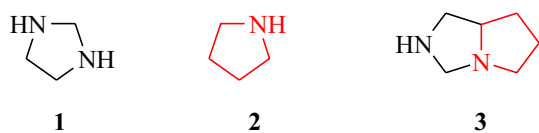
✉ Mar Ríos-Gutiérrez
rios@utopia.uv.es

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

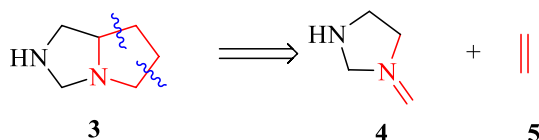
¹ Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria

² Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Dr. Moliner 50, E-46100 Burjassot, Valencia, Spain

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



Scheme 1 Structures of imidazolidine **1**, pyrrolidine **2** and pyrrolo imidazole **3**



Scheme 2 Retrosynthesis of pyrrolo imidazole **3**

three-atom-components (TACs) and their reactivity towards ethylene **5** [11, 12]. Thus, depending on the electronic structure of the TAC, the non-polar 32CA reactions have been classified into *pseudoradical*-type (*pdr*-type) [11, 12], *pseudoradical*-type (*pmr*-type) [12], *carbenoid*-type (*cb*-type) [13] and *zwitterionic*-type (*zw*-type) [11] reactions.

The reactivity trend decreases in the following order: *pseudoradical* > *pseudoradical* > *carbenoid* > *zwitterionic*, in such a manner that while *pdr*-type 32CA reactions take place easily through earlier transition state structures (TSs) even with a very low polar character [11, 12], *zw*-type 32CA reactions demand adequate nucleophilic/electrophilic activations to take place. In general, AYs are very strong nucleophiles, reacting very quickly with either species

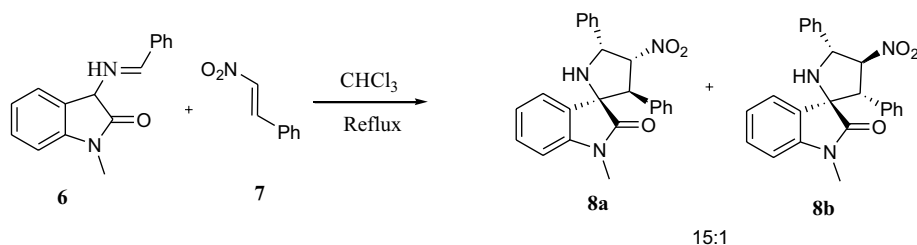
containing a multiple bond, both in non-polar and polar *pdr*-type 32CA reactions [14, 15].

Recently, the 32CA reaction between AY **6** and β -nitrostyrene (NS) **7** was theoretically studied at the ω B97XD/6-31G(d) computational level (Scheme 3). [16] Interestingly, this reaction proceeds through a polar mechanism in which the formation of a hydrogen bond between one nitro oxygen of NS **7** and the AY N–H hydrogen of **6** is responsible for the *meta/endo* selectivity leading to the formation of spiro[pyrrolidin-2,3']oxindole **8a** as the major cycloadduct, as experimentally found.

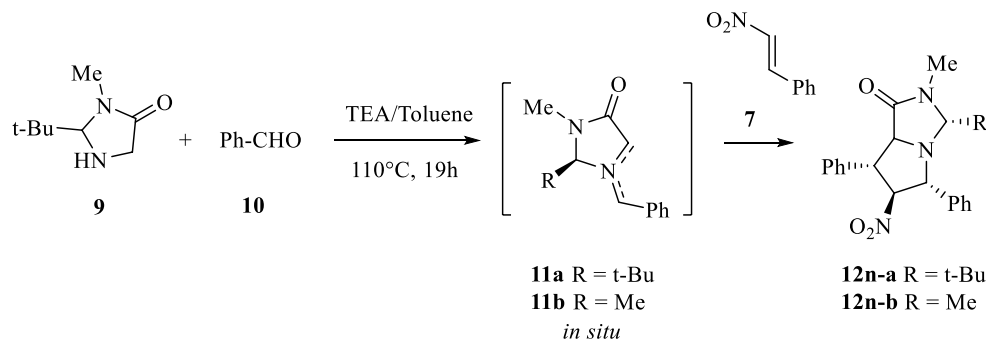
One experimental example of the synthesis of heterocycles containing pyrrolo imidazole **3** subunits is the multi-component reaction (MCR) between 2-tert-butyl-3-methylimidazolidin-4-one **9**, benzaldehyde **10** and NS **7**, in the presence of triethylamine as base, recently reported by Zhang et al. [17] (Scheme 4). This one-pot reaction yields pyrrolo [1,2-*e*] imidazol-1-one **12n-a** as single product, with high yield (99%) and high diastereoselectivity (up to 98:2), through a 32CA reaction of AY **11a**, generated in situ from the condensation of **9** and **10**, with NS **7**.

Our research program is focused on the study of the molecular mechanisms and the origin of the experimental selectivity of cycloaddition reactions within MEDT [18–20]. Herein, we present a MEDT investigation of the molecular mechanism of the 32CA reaction of AY **11a** with NS **7**, providing a rationalisation of the regio- and stereoselectivity experimentally found by Zhang et al. [17]. To this end, the 32CA reaction involving the simpler 2-methyl-3-methylimidazolidin-4-one **11b**, in which the bulky *t*-Bu group was replaced by a methyl group, which was selected as a reduced model of the experimental reaction involving AY

Scheme 3 32CA reaction between 3-(benzylideneamino)oxindole **6** and NS **7**



Scheme 4 MCR between imidazolidinone **9**, benzaldehyde **10** and NS **7** affording pyrrolo imidazole **12n-a**



11a. The reactivity of these substituted AYs in 32CA reactions is analysed.

2 Computational methods

DFT calculations were performed using the MPWB1K functional [21] together with the 6-31G(d) basis set [22]. This functional has been recently used in the study of 32CA reactions [12, 13]. Further single point energy calculations at the MPWB1K/6-311G(d,p)//MPWB1K/6-31G(d) level not produced noticeable changes in relative energies (see Supplementary Material). Optimisations were carried out using the Berny analytical gradient optimisation method [23, 24]. The stationary points were characterised by frequency computations in order to verify that TSs have one and only one imaginary frequency. The IRC paths [25] were traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second order González–Schlegel integration method [26, 27]. Implicit solvent effects of toluene were considered through single point energy calculations using the polarisable continuum model (PCM) developed by Tomasi group [28, 29] in the framework of the self-consistent reaction field (SCRF) [30–32]. Enthalpies, entropies and Gibbs free energies in toluene were calculated with standard statistical thermodynamics at 110 °C and 1 atm from the optimised gas phase structures [22]. CDFT global reactivity indices [33, 34] and Parr functions [34] were computed using the equations given in reference [34]. The global electron density transfer [35] (GEDT) is computed by the sum of the natural atomic charges (q), obtained by a natural population analysis (NPA) [36, 37], of the atoms belonging to each framework (f) at the TSs; $\text{GEDT} = \sum q_f$. All computations were carried out using the Gaussian 09 suite of programs [38].

ELF [39], QTAIM [40] and NCI [41] studies were performed with the TopMod [42], Multiwfn [43] and NCI-plot [44] programs, respectively, using the corresponding MPWB1K/6-31G(d) mono determinantal wave functions. A bonding evolution theory (BET) [45] procedure was used for the characterisation of the bond formation processes of the new C–C single bonds by performing the topological analysis of the ELF, over a grid spacing of 0.1 a.u., for 673 nuclear configurations along the corresponding IRC path.

3 Results and discussion

The present theoretical study has been divided into four parts: (1) first, the electronic structures of the simplest AYs **14** and the methyl-substituted AY **11b** are characterised and compared by ELF and NPA analyses in order to understand the reactivity of these TACs; (2) in the second part, the

CDFT reactivity indices of the reagents are analysed in order to predict their reactivity in these 32CA reactions; (3) third, an analysis of the reaction paths associated with the 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS **7** is performed with the aim of reproducing and explaining the experimental selectivity; and (4) finally, an ELF topological analysis of formation of the new C–C single bonds is carried out.

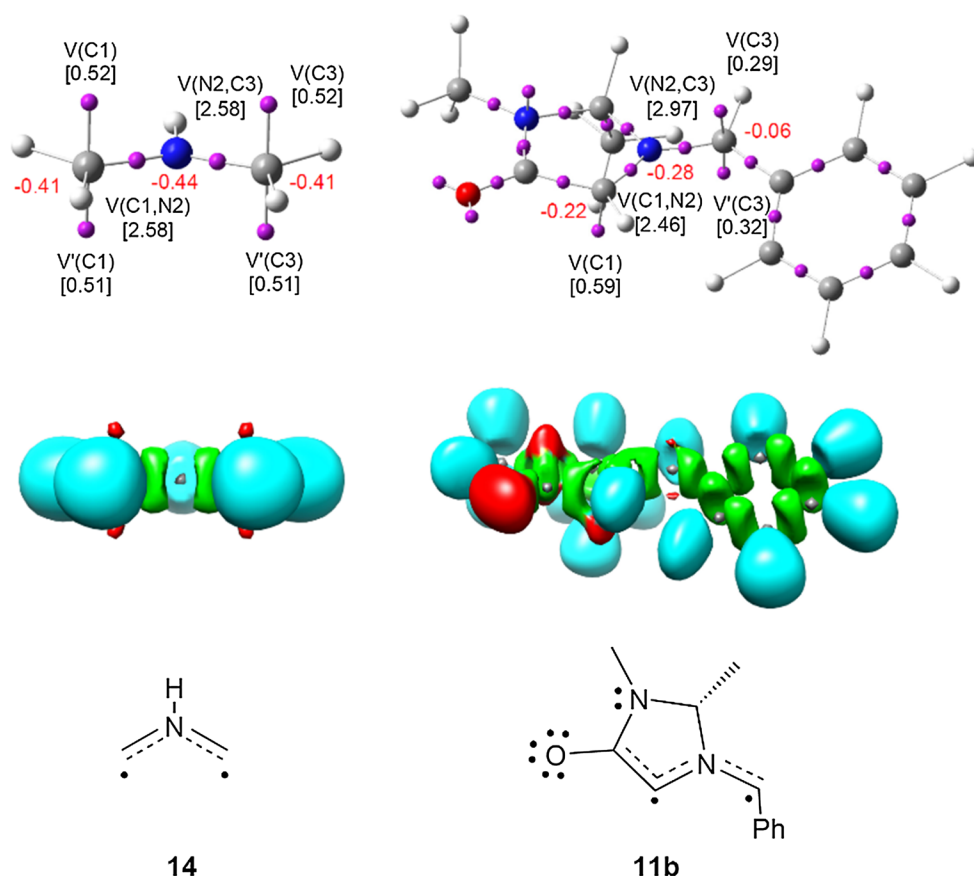
3.1 ELF and NPA characterisation of the electronic structures of AYs **11b** and **14**

In order to characterise the electronic structure of the experimental AY **11a** and thus, to predict its reactivity in 32CA reactions, an ELF [39] topological analysis of the simplest AY **14** and the simpler experimental model AY **11b** were first performed. ELF attractors, including the most representative valence basin populations and natural atomic charges, ELF basins and the proposed ELF-based Lewis structures are shown in Fig. 1.

Due to the symmetry of the simplest AY **14**, ELF topological analysis of this TAC shows a symmetrical distribution of the electron density. Thus, while one V(C, N) disynaptic basin is observed in the two C–N bonding regions with an electron population of 2.58e, a pair of V(C) and V'(C) monosynaptic basins, integrating a total population of 1.03e, is present at both terminal carbons. Consequently, ELF topology of AY **14** indicates that this TAC has a *pseudodiradical* electronic structure that enables its participation in *pdr-type* 32CA reactions. It should be emphasised that the presence of two V(C) monosynaptic basins characterising a *pseudoradical* carbon centre is the consequence of the planar arrangement, i.e. sp^2 hybridisation, around the corresponding carbon atom.

On the other hand, although the substitution at AY **11b** breaks the molecular symmetry, topological analysis of the ELF of this TAC shows a similar electronic structure to that of the simplest AY **14**. One V(C1) monosynaptic basin, integrating 0.59e, and two V(C3) and V'(C3) monosynaptic basins, integrating a total population of 0.61e, are observed at the C1 and C3 carbons, thus characterising two C1 and C3 *pseudoradical* centres, while the two C1–N2 and N2–C3 bonding regions appear described by two V(C1, N2) and V(N2, C3) disynaptic basins with populations of 2.46e and 2.97e. The substitution at AY **11b** has not only provoked a decrease of the electron density of the two C1 and C3 *pseudoradical* centres as a consequence of the delocalisation of part of their electron density towards the carbonyl and phenyl substituents, respectively, but also a slight pyramidalisation of C1 due to the ring tension so that only one V(C1) monosynaptic basin appears. Despite these small topological differences relative to AY **14**, AY **11b** also presents a *pseudodiradical* electronic structure that enables its participation in *pdr-type* 32CA reactions. The lower electron density

Fig. 1 ELF attractors together with some valence basin populations and natural atomic charges (negative in red, positive in blue and neutral in green), in average number of electrons (e), ELF basins, represented at iso values of 0.80 (**14**) and 0.74 (**11b**) a.u., and the proposed Lewis structures for AYs **14** and **11b**



populations of the V(C1) and V(C3) monosynaptic basins found in AY **11b** with respect to those found in the simplest AYs **14** may suggest a lower reactivity of the former.

Once the bonding pattern of these TACs was established, the charge distribution was analysed through an NPA. Natural atomic charges of the more relevant atoms are included in Fig. 1. NPA of both AYs reveals that the three C1, N2 and C3 atoms are negatively charged. While in AY **14**, the negative charges of these three atoms are relatively high and very similar, ca. $-0.4e$, in AY **11b**, the C1 and N2 atoms have been depopulated to $-0.22e$ and $-0.28e$, and the negative charge of the C3 carbon has notably decreased to a negligible value of $-0.06e$. Consequently, this charge distribution allows ruling out the common representation of AYs as 1,2-zwitterionic Lewis structures in which a positive charge and a negative charge are entirely localised at the N2 nitrogen and at the C3 carbon, respectively.

3.2 Analysis of the CDFT reactivity indices of the reagents AYs **11a,b** and NS **7**

Numerous studies devoted to polar organic reactions have proven that the analysis of the reactivity indices defined within the CDFT [33, 34] is an effective tool to understand the reactivity of the reagents involved in polar cycloaddition

reactions. Global CDFT indices, i.e. the electronic chemical potential [46, 47], μ , the chemical hardness [46, 47], η , the electrophilicity [48], ω , and the nucleophilicity [49, 50], N , at the ground state of the reagents, were computed according to the equations given in [34] and are displayed in Table 1.

Analysis of the μ of the reagents provides information only about the direction of the GEDT flux along a polar reaction. The electronic chemical potentials μ of AY **11a** and **11b**, -3.06 and -3.09 eV, are higher than that of NS **7**, -4.78 eV. Thereby, along a polar reaction, the GEDT will flux from AYs **11a,b** to NS **7**, in clear agreement with the GEDT computed at the TSs (see later).

Table 1 Global MPWB1K/6-31G(d) electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), electrophilicity (ω) and nucleophilicity (N), in eV, of ethylene **5**, AYs **11a,b** and **14**, and NS **7**

Compound	μ	η	ω	N	pr
NS 7	-4.78	6.27	1.82	2.62	
AY 11b	-3.09	4.73	1.01	5.08	1.07
AY 11a	-3.06	4.67	1.00	5.14	1.10
Ethylene 5	-3.38	10.05	0.57	1.83	
AY 14	-1.70	6.34	0.23	5.36	0.84

The electrophilicity ω and nucleophilicity N indices of simplest AY **14** are 0.23 and 5.36 eV, being classified as a marginal electrophile and as a strong nucleophile based on the electrophilicity [51] and nucleophilicity [52] scales defined employing the MPWB1K functional. Substitution at one terminal carbon and at the nitrogen atom notably increases the electrophilicity ω index to 1.00 (**11a**) and 1.01 (**11b**) eV and slightly decreases the nucleophilicity N index to 5.14 (**11a**) and 5.08 (**11b**) eV, both being classified at the border line of strong electrophiles but remaining strong nucleophiles. Note that the *t*-Bu substituent of **11a** has no significant impact on the electronic features of **11b**, supporting the choice of **11b** as a representative reduced model of **11a**. Thus, in a polar organic reaction, both AYs **11a,b** will behave as strong nucleophiles, showing a very similar reactivity.

Polar cycloaddition reactions require the participation of good electrophiles and good nucleophiles [53, 54]. Ethylene **5** is one of the poorest electrophilic, $\omega = 0.57$ eV, and nucleophilic, $N = 1.83$ eV, species involved in cycloaddition reactions, being classified as a marginal electrophile and a marginal nucleophile. Consequently, ethylene **5** cannot participate in polar reactions. The inclusion of a phenyl substituent at one carbon of ethylene **5** and a nitro group at the other one strongly increases the electrophilicity ω and nucleophilicity N indices of NS **7** to 1.82 and 2.62 eV, respectively, being classified as a strong electrophile and as a moderate nucleophile. Therefore, NS **7** will behave as a strong electrophile when facing the strongly nucleophilic AYs **11a,b**, and accordingly, it is expected that the 32CA reaction between them will proceed via a polar mechanism with low activation energy.

In order to characterise the participation of TACs in *pdr-type* 32CA reactions, the *pr* index has recently been introduced [11, 12]. TACs with *pr* values higher than 0.90 participate in *pdr-type* 32CA reactions and can be related to species having a very soft character, i.e. with low hardness η values, and a low ionisation potential, i.e. with high nucleophilicity N values, while TACs with low *pr* values do not participate

in *pdr-type* 32CA reactions [16]. AYs **14** and **11a,b** have *pr* values of 0.84 (**14**), 1.07 (**11a**) and 1.10 (**11b**), indicating that these TACs will exhibit high *pdr-type* reactivity [11, 12], in clear agreement with their *pseudodiradical* character revealed by the topological analysis of the ELF (see Fig. 1).

In order to predict the most favourable initial electrophile/nucleophile two-centre interaction in these 32CA reactions, the electrophilic P_k^+ Parr functions of NS **7** and the nucleophilic P_k^- Parr functions of AYs **11a,b** were analysed [55]. The 3D representations of the Mulliken atomic spin density (ASD) of the radical cations **11a**⁺ and **11b**⁺, and of radical anion **7**⁻, together with the nucleophilic P_k^- Parr functions of AYs **11a,b** and the electrophilic P_k^+ Parr functions of NS **7** are given in Fig. 2.

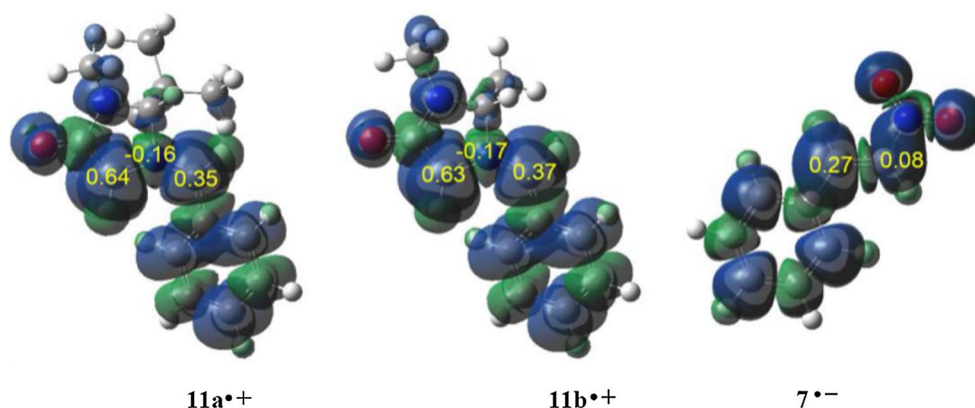
Analysis of the nucleophilic P_k^- Parr functions of AYs **11a,b** indicates that they are mainly gathered at the two AY C1 and C3 carbons (see Scheme 5 for atom numbering), the former being twice as nucleophilically activated as the latter, $P_{C1}^- = 0.64$ and $P_{C3}^- = 0.35$ at **11a**, and $P_{C1}^- = 0.63$ and $P_{C3}^- = 0.37$ at **11b**, while the N2 nitrogen is nucleophilically deactivated, $P_{N2}^- = -0.16$ (**11a**) and -0.17 (**11b**). On the other hand, the electrophilic P_k^+ Parr functions of NS7 indicate that the C5 carbon atom is the most electrophilic centre of this molecule, $P_{C5}^+ = 0.27$, the C4 carbon presenting a negligible electrophilic activation, $P_{C4}^+ = 0.08$.

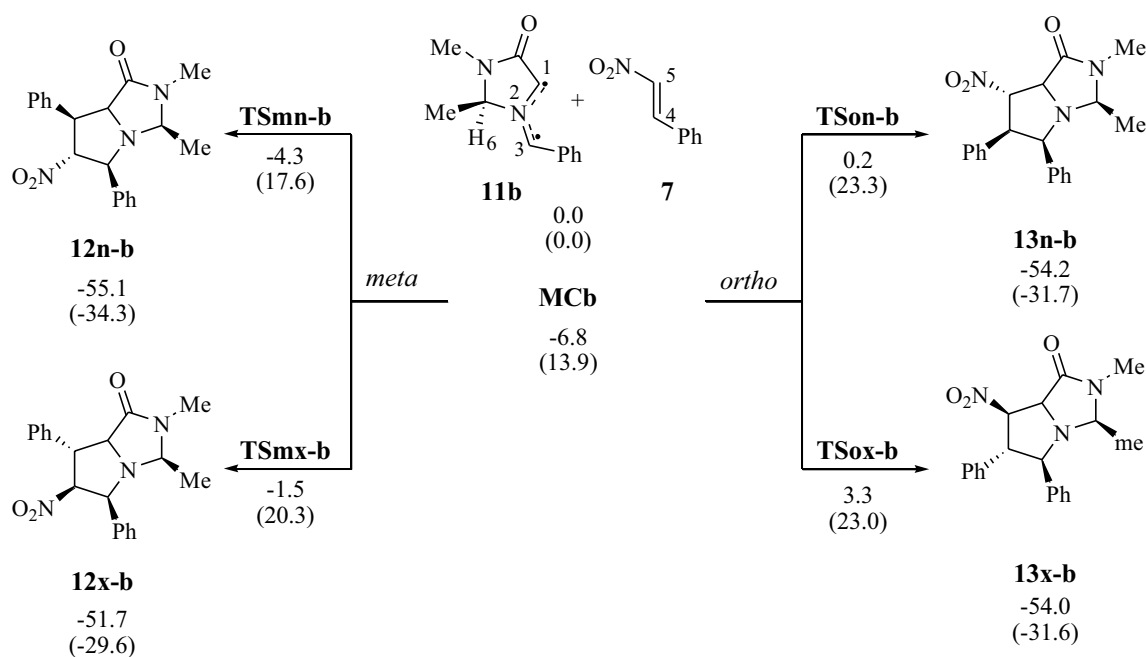
Consequently, the most favourable initial nucleophile/electrophile interaction along the 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS **7** will occur between the most nucleophilic centre of AYs **11a,b**, the C1 carbon, and the most electrophilic centre of NS7, the C5 carbon. Furthermore, the great differences between the nucleophilic P_{C1}^- and P_{C3}^- Parr functions of AYs **11a,b** and between the electrophilic P_{C4}^+ and P_{C5}^+ Parr functions of NS **7** clearly suggest a high regioselectivity, in good agreement with the experimental outcomes.

3.3 Energy profile and geometry analyses

Due to the chiral character of AYs **11a,b** and the non-symmetry of NS **7**, the 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS

Fig. 2 3D representation of the Mulliken ASD of radical cations **11a**⁺ and **11b**⁺ and radical anion **7**⁻, including the nucleophilic P_k^- Parr functions of AYs **11a,b** and the electrophilic P_k^+ Parr functions of NS **7**





Scheme 5 Regio- and stereoisomeric channels associated with the *anti* pathways for the 32CA reactions of AY **11b** with NS **7**. Relative enthalpies and Gibbs free energies, in parentheses, are given in kcal·mol⁻¹

7 can proceed via eight competitive channels, namely two regioisomeric (*ortho* and *meta*), two stereoisomeric (*endo* and *exo*) and two diastereofacial (*syn* and *anti*) channels. The *ortho* and *meta* nomenclature is related to the C1–C4 and C1–C5 interactions, respectively, the *endo* and *exo* terminology is associated with the approach of the nitro group of NS**7** towards or away from the N2 nitrogen of the AY C1–N2–C3 bent framework, respectively, while the *syn* and *anti* terms correspond to the approach of NS**7** towards the two diastereotopic faces of AYs **11a,b** defined by the R– group present in the imidazolidine ring. Due to the high steric hindrance provoked by the *t*-Bu group of **11a**, only the *anti* diastereofacial approach modes were considered for the present study.

3.3.1 32CA reaction of methyl-substituted AY **11b** with NS **7**

The 32CA reaction of the simpler AY **11b** with NS **7** takes place through a one-step mechanism as the reagents, AYs **11b** and NS **7**, one TS, **TSmn-b**, **TSmx-b**, **TSon-b** and **TSox-b**, and the corresponding cycloadduct, **12n-b**, **12x-b**, **13n-b** and **13x-b**, were located and characterised along each one of the four competitive *anti* stereoisomeric pathways (see Scheme 5). Relative enthalpies and Gibbs free energies are given in Scheme 5.

As can be seen in Scheme 5, two of the four TSs are found below the separated reagents considering enthalpies; however, when the formation of a molecular complex (MC),

MCb, which is strongly stabilised by 6.8 kcal·mol⁻¹ with respect to the separated reagents, is considered, the activation enthalpies associated with the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7** become 2.5 (**TSmn-b**), 5.3 (**TSmx-b**), 7.1 (**TSon-b**) and 10.1 kcal·mol⁻¹ (**TSox-b**). On the other hand, reaction energies are very similar, ranging from –44.8 (**12x-b**) to –48.3 (**12n-b**) kcal·mol⁻¹.

Some appealing conclusions can be drawn from these energy results: (1) the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7** presents a relatively low activation enthalpy, 2.5 kcal·mol⁻¹, in reasonable agreement with the high nucleophilic and electrophilic character of the reagents as well as with the suggested *pdr-type* reactivity of **11b** (see Sect. 3.1); (2), the activation enthalpy associated with **TSmn-b** is 5.5 kcal·mol⁻¹ lower than that associated with the non-polar 32CA reaction of AY **11b** with ethylene **5**, 8.0 kcal·mol⁻¹, thus suggesting that the electrophilic activation of the ethylene favours the reaction; (3) the reaction is completely *meta* regioselective and highly *endo* stereoselective as the most favourable **TSmn-b** is 4.6 kcal·mol⁻¹ below *ortho* **TSon-b** and 2.8 kcal·mol⁻¹ below *exo* **TSmx-b**; and (4) when entropies are added to the enthalpies, Gibbs free energies increase by between 19.8 and 23.0 kcal·mol⁻¹. Thus, the activation Gibbs free energy via **TSmn-b** reaches 17.6 kcal·mol⁻¹, while the formation of the corresponding cycloadduct becomes exergonic by –34.3 kcal·mol⁻¹. The strong exergonic character of the reaction, ca. 31 kcal·mol⁻¹, makes this 32CA reaction irreversible. Therefore, this 32CA reaction is under kinetic control only; and (5) accordingly,

a stereoisomeric mixture of *meta* cycloadducts **12n-b** and **12x-b**, in which the *endo* is obtained as the major product, will be kinetically expected for this reaction model.

The geometries of the TSs involved in the 32CA reaction of AY **11b** with NS **7**, including the distances between the interacting carbon atoms, are shown in Fig. 3. The distances between the two C1 and C5 interacting carbons indicate that the more favourable *meta* TSs are geometrically asynchronous, while the *ortho* ones are practically synchronous. Interestingly, **TSmx-b** is slightly more asynchronous than the most favourable **TSmn-b**. In addition, at the *meta* TSs, the distances involving the C5 carbon, which corresponds to the most electrophilic centre of AY **11b** (see Sect. 3.2), are clearly shorter. Therefore, an asynchronous bond formation process in which the C1–C5 bond formation is more advanced than the C3–C4 one can be expected along the more favourable *meta* regioisomeric pathways, in agreement with the previous analysis of the local reactivity by the Parr functions. It is also noteworthy to emphasise that the short distances between one of the oxygen atoms of the nitro group of NS **7** and the H6 or C1–H acidic hydrogens of AY **11b** at the *endo* and *exo* TSs, respectively, i.e. 2.25 Å (**TSmn-b**), 2.53 Å (**TSmx-b**), 2.28 Å (**TSon-b**) and 2.61 Å (**TSox-b**), suggest the presence of stronger O⋯H hydrogen bonds (HB) at the *endo* TSs than at the *exo* ones.

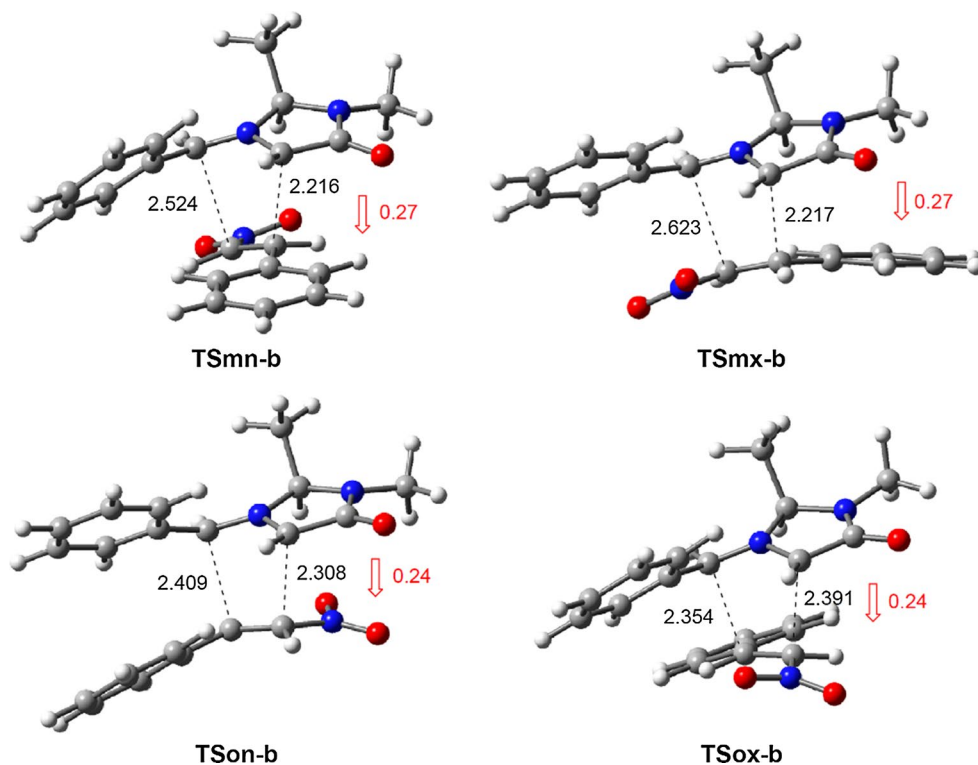
Numerous studies have shown a strong relationship between the polar character and the feasibility of organic reactions; [16] the larger the GEDT at the TS is, the more

polar and thus, faster, the reaction. In order to evaluate the electronic nature, i.e. polar or non-polar of the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7**, the GEDT at the TSs was analysed [35]. The GEDT that fluxes from the nucleophilic AY framework towards the electrophilic NS one at the TSs (see Fig. 3) indicates that the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7** has a considerable polar character, according to the high nucleophilicity of AY **11a** and the high electrophilicity of NS **7**, and account for the complete *meta* regioselectivity predicted by the Parr functions.

3.3.1.1 32CA reaction of *t*-Bu substituted AY **11a with NS **7**** Although the *t*-Bu group of AY **11a** does not produce significant changes in the electronic reactivity of the methyl-substituted AY **11b** (see Sect. 3.2), taking into account that Zhang et al. obtained *meta/endo/anti* pyrroloimidazole **12n-a** as a single stereoisomer (see Scheme 4) instead of a *meta/anti* **12n-a:12x-a** product mixture, the *endolexo* stereoisomeric channels associated with the *metalanti* reaction paths of the experimental 32CA reaction of AY **11a** with NS **7** were further studied in order to reproduce and explain the complete *endo* stereoselectivity experimentally observed.

Along the *meta/anti* pathways associated with the 32CA reaction between AY **11a** and NS **7**, the reagents, two TSs, **TSmn-a** and **TSmx-a**, and two cycloadducts, **12n-a** and **12x-a**, were located and characterised. Consequently, this reaction also takes place through a one-step mechanism (see

Fig. 3 MPWB1K/6-31G(d) geometries of the TSs involved in the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7**. GEDT values, in red, are given in average number of electrons, e



Scheme 6). Relative enthalpies and Gibbs free energies are given in Scheme 6.

As in the 32CA reaction involving AY **11b**, the TSs are found below the separated reagents. However, considering the formation of an MC, **MCa**, stabilised by 8.8 kcal·mol⁻¹, the activation enthalpies associated with **TSmn-a** and **TSmx-a** become 4.1 and 7.3 kcal·mol⁻¹, the reaction being strongly exothermic, -48.4 (**12n-a**) and -43.7 (**12x-a**). The most notable energy change in comparison with the enthalpy profile involving the methyl-substituted counterpart **11b** is the increase of the activation enthalpy related to the more favourable **TSmn-a** by only 1.7 kcal·mol⁻¹, which is significant enough to increase the energy difference between the *endo/exo* pair of **TSmn-a** and **TSmx-a** to 3.2 kcal·mol⁻¹. Note that the similar electronic behaviour of both AYs **11a** and **11b** as strong nucleophiles towards the strongly electrophilic NS **7** accounts for this low energy difference between **TSmn-a** and **TSmn-b**. When entropies are added to the enthalpies, Gibbs free energies increase by between 18.6 and 22.2 kcal·mol⁻¹. Now, a total *endo* stereoselectivity is expected as **TSmn-a** is 4.6 kcal·mol⁻¹ more stable than **TSmx-a**, in complete agreement with the experimental attainment of *meta/endo* pyrrolo imidazole **12n-a** as a single stereoisomer. The strong exergonic character of the reaction, 36 kcal·mol⁻¹, makes this 32CA reaction irreversible.

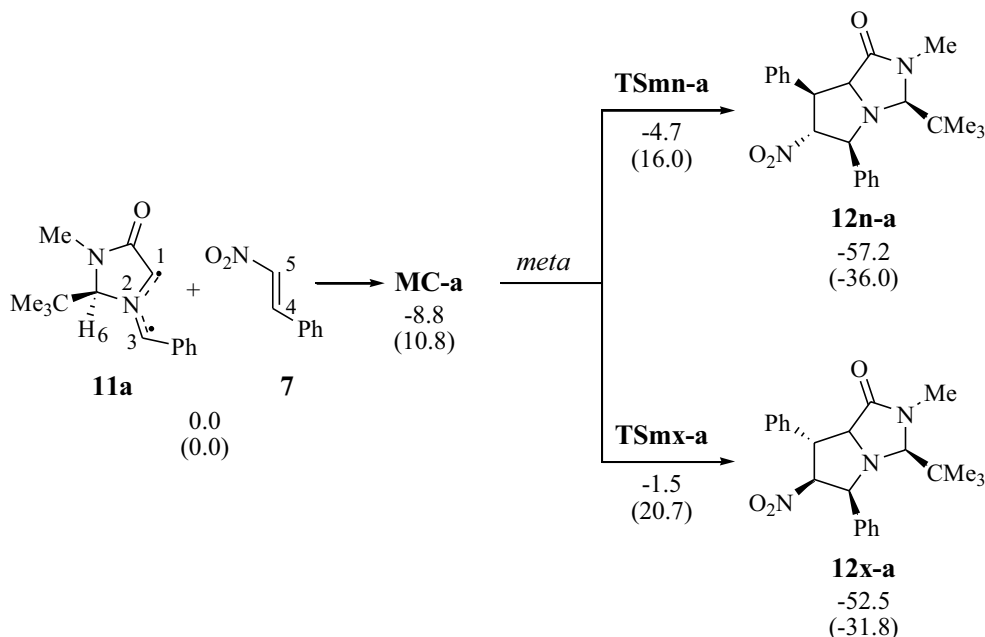
The geometries of the TSs involved in the 32CA reaction of AY **11a** with NS **7**, including the distances between the interacting carbon atoms, are represented in Fig. 4. The distances between the interacting carbons, which are very

similar to those at the *meta* TSs associated with the 32CA reaction involving AY **11b**, indicate that these *meta* TSs are also asynchronous, the C1–C5 bond formation being more advanced than the C3–C4 one. **TSmx-a** remains more asynchronous than the more favourable **TSmn-a**. The great similarity between the geometries of these TSs and those of the *meta* TSs related to the reaction involving AY **11b** accounts for the similar reactivity of both AYs anticipated by the analysis of the CDFT reactivity indices (Sect. 3.2). Accordingly, also short distances between one of the oxygen atoms of the nitro group of NS **7** and the AY H6 (*endo*) or C1–H (*exo*) acidic hydrogens can be found, 2.39 and 2.29 Å, suggesting the presence of O···H HBs.

The high GEDT that fluxes from the nucleophilic AY framework towards the electrophilic NS one (see Fig. 4), which is very similar to that found at **TSmn-b** and **TSmx-b** due to the similar electronic behaviour of both AYs **11a,b** as strong nucleophiles, emphasise the equally high polar character of the 32CA reaction of AY **11a** with NS **7**.

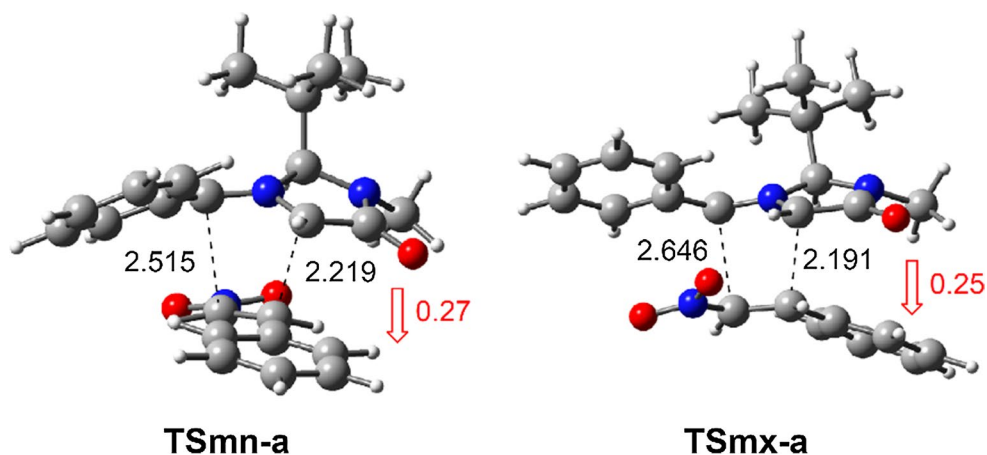
3.3.2 Origin of the *endo* selectivity in the 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS **7**

As the reagents approach each other along a polar reaction, there is an electron density transfer from the nucleophilic towards the electrophilic frameworks, in such a manner that while the former somehow loses electron density, thus being positively charged, the latter somehow gathers electron density, being negatively charged.



Scheme 6 *Endo* and *exo* stereoisomeric channels associated with the *meta/anti* pathways for the 32CA reactions of AY **11a** with NS **7**. Relative enthalpies and Gibbs free energies, in parentheses, are given in kcal·mol⁻¹

Fig. 4 MPWB1K/6-31G(d) geometries of the *meta* regioisomeric TSs involved in the 32CA reaction between AY **11a** and NS **7**. GEDT values, in red, are given in average number of electrons, e



The high GEDT taking place at the more favourable *meta* **TSmn-a** and **TSmx-a** causes these TSs to have a strong zwitterionic character, which is evidenced by an analysis of their molecular electrostatic potential (MEP). Figure 5 shows the MEPs of the reagents as well as *endo* **TSmn-a** and *exo* **TSmx-a**. As can be seen, the C3–H and H6 hydrogen atoms of AY **11a** gather the more intense blue region (positive charge) of the MEP of this TAC, while the MEP region around the nitro group of NS7 is the reddest (negative charge) within this molecule. Interestingly, at both TSs the intensity of the blue and red colours of the MEP around the C3–H and H6 hydrogens, and the nitro group, respectively, is stronger, as a consequence of the GEDT process.

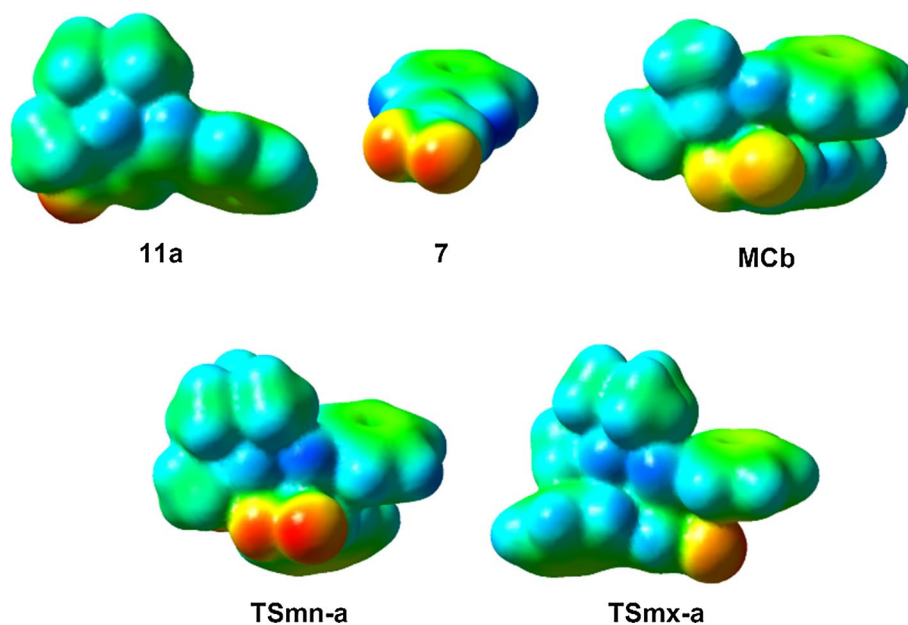
At the *endo* **TSmn-a**, the nucleophilic AY and electrophilic NS fragments are orientated in such a manner that the C3–H and H6 hydrogens are situated above the electron-withdrawing nitro group, while at the *exo* **TSmx-a** they are positioned away (see Figs. 4 and 5). Consequently, this

disposition at the *endo* **TSmn-a** favours the electrostatic interactions between nucleophilic and electrophilic frameworks with respect to the *exo* **TSmx-a**, thus justifying the preference for the *endo* stereoselectivity in the 32CA reaction between AY **11a** and NS **7**.

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

Finally, in order to confirm the *pdr-type* reactivity of AYs **11a,b** and to understand the C–C single bond formation processes along the polar 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS **7**, an ELF topological analysis of the stationary points, as well as of the most relevant points involved in the formation of the new C–C single bonds along the IRC associated with the most favourable *meta/endo/anti* reaction channel of the 32CA reaction involving methyl-substituted AY **11b**, is carried out. A BET procedure was used for the selection of

Fig. 5 MPWB1 K/6-31G(d) MEPs of AY **11a**, NS **7**, the *meta* regio isomeric TSs involved in the 32CA reaction between them and **MCb**

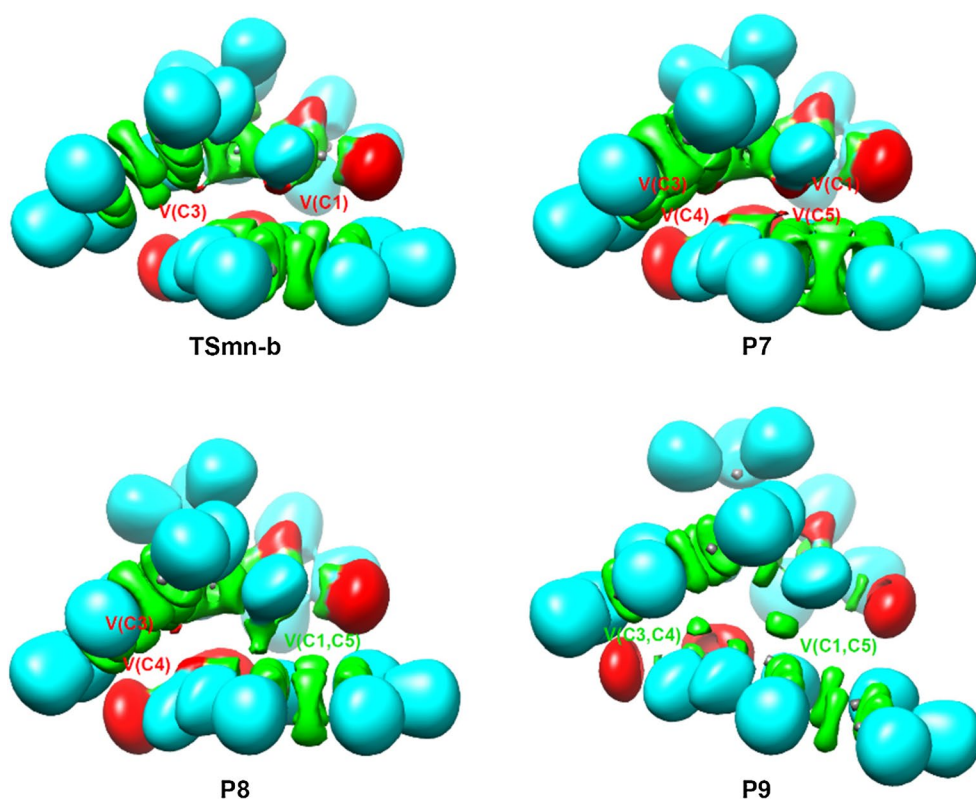


the mentioned points (those defining the phases in which the bond formation takes place and those defining the previous ones). The complete ELF analysis is given in the Supplementary Material.

Some appealing conclusions can be drawn from this ELF topological analysis: (1) formation of the new C1–C5 and C3–C4 single bonds takes place at C–C distances of ca. 2.02 and 2.10 Å, respectively, through the C-to-C coupling of two C1 and C5 *pseudoradical* centres (see Fig. 6); (2) formation of the first C1–C5 single bond involves the most nucleophilic centre of AY **11b**, the C1 carbon, and the most electrophilic centre of NS **7**, in agreement with the previous analysis of the Parr functions (see Sect. 3.2); (3) formation of the two C–C single bonds is asynchronous, in agreement with the previous geometry analysis (see Sect. 3.3.1); (4) formation of the second C3–C4 single bond takes place once the first one has been completed by up to 89.8%, characterising a non-concerted *two-stage one-step* mechanism [56]; (5) while the C1 and C3 *pseudoradical* centres are already present at AY **11b**, the C4 and C5 ones are created along the reaction progress after the rupture of the C4–C5 double bond of NS **7**, thus confirming the *pdr-type* mechanism of this 32CA reaction; (6) while the AY C1 *pseudoradical* participates more in the formation of the first C1–C5 single bond than the C5 one, the C4 *pseudoradical* created at the NS framework along the reaction progress contributes more to the formation of the second C3–C4 single bond than

the C3 *pseudoradical* already present at AY **11b**; (7) as the only topological change at **TSmn-b** with respect to the ELF topological characteristics of **MCmn-b** is the disappearance of one of the two monosynaptic basins that characterise the C3 *pseudoradical* centre, the activation enthalpy associated with **TSmn-b** relative to **MCmn-b**, 2.5 kcal·mol⁻¹, can be mainly associated with the energy cost demanded for the depopulation of the C3 *pseudoradical* centre as well as the loss of the planar sp² hybridisation of the C3 carbon required for the formation of the new C3–C4 single bond; (8) unlike polar Diels–Alder reactions and polar *zw-type* 32CA reactions in which the GEDT favours the bonding changes at the reagents, i.e. the rupture of the double bonds, the high GEDT taking place at **TSmn-b**, 0.27e, does not favour the rupture of the C4–C5 double bond of the NS framework because the electron density coming from the GEDT process is disseminated almost equally between the nitro and phenyl substituents. This fact suggests that the low activation enthalpy associated with **TSmn-b** is not the consequence of a GEDT associated with a polar process, but of the stabilising non-covalent and electrostatic interactions already present at **MCmn-b** (see Section S1 in the Supplementary Material); and (9) the molecular mechanism of this 32CA reaction can be considered a [2n + 2τ] mechanism in which only two non-bonding electrons of AY **11b** and two electrons of the τ bond of NS **7** are involved.

Fig. 6 ELF localisation domains of **TSmn-b** and the points of the IRC **P7–P9** defining *Phases VIII–X* involved in the formation of the new C1–C5 and C3–C4 single bonds along the polar *pdr-type* 32CA reaction between AY **11b** and NS **7**, represented at iso surface values of ELF = 0.71, 0.65, 0.69 and 0.80, respectively



4 Conclusions

The molecular mechanism and selectivity of the 32CA reaction of AY **11a** with NS **7** have been studied within the MEDT using DFT methods at the MPWB1K/6-31G(d) computational level. To this end, a methyl-substituted AY **11b** has been employed as a reduced model of the experimental AY **11a** [17].

ELF topological analysis of the electronic structure of AY **11b** indicates that this TAC has a *pseudodiradical* electronic structure that enables its participation in *pdr-type* 32CA reactions. Analysis of the CDFT global reactivity indices allows classifying AYs **11a,b** as strong nucleophiles and NS **7** as a strong electrophile. The presence of the *t*-Bu group of AY **11a** only increases slightly the nucleophilicity of the AY, thus expecting a similar reactivity for both AYs. In addition, analysis of the Parr functions permits to predict a total C1–C5 regioselectivity.

The *pdr-type* 32CA reactions of AYs **11a** and **11b** with NS **7** present low activation enthalpies, 2.5 and 4.1 kcal·mol⁻¹, respectively, and are irreversible, favouring kinetically the formation of pyrroloimidazoles **12n** generated from the *meta* regioisomeric, *endo* stereoisomeric and *anti* diastereofacial approach modes. While a *meta endo/exo* product mixture is kinetically expected in the reaction involving methyl-substituted AY **11b**, the *meta/endo* product is obtained as the single product in the reaction involving *t*-Bu substituted AY **11a**, in great agreement with the experimental observations.

The geometries of the TSs suggest an asynchronous bond formation processes in which the C1–C5 bond formation is more advanced than the C3–C4 one. In addition, the geometries point out the presence of O···H hydrogen bonds between one of the oxygen atoms of the nitro group of NS**7** and the C1–H or H6 hydrogens of AYs**11a,b**, which are confirmed by NCI and QTAIM topological analyses.

The MEPs of the *meta* TSs involved in the reaction of AY **11a** with NS **7** reveal that the disposition of the C3–H and H6 hydrogens above the electron-withdrawing nitro group at the *endo* **TSmn-a** favours the electrostatic interactions between both nucleophilic and electrophilic frameworks with respect to the *exo* **TSmx-a**, thus justifying the preference for the *endo* stereoselectivity in the 32CA reaction between AY **11a** and NS **7**.

The presence of such non-covalent interactions, as well as additional electrostatic and dipolar interactions at MCs and TSs supports their relevant role in the reaction rate of these polar *pdr-type* 32CA reactions, rather than the GEDT associated with a polar process.

Finally, ELF topological analysis of the C–C bond formation processes indicates that formation of the new C–C single bonds takes place at C–C distances of ca. 2.0–2.1 Å through the C-to-C coupling of two *pseudoradical* carbon

centres. While the C1 and C3 *pseudoradical* centres are already present at AYs **11a, b**, the C4 and C5 ones must be created along the reaction progress from the rupture of the C4–C5 double bond of NS **7**. This ELF topological analysis allows characterising the molecular mechanism of the *pdr-type* 32CA reactions of AYs **11a,b** with NS **7** as a non-concerted *two-stage one-step* mechanism [56]. Moreover, considering the number and nature of electrons involved in the formation of the two new C–C single bonds, these 32CA reactions can be electronically classified as a [2n + 2 τ] process in which only two non-bonding electrons of AY **11b** and two electrons of the τ bond of NS **7** are involved.

5 Supplementary material

Analysis of the strong stabilities of **MCb** and **TSmn-b**. ELF topological analysis of the formation of the new C–C single bonds along the most favourable *meta/endo/anti* reaction channel of the 32CA reaction involving methyl-substituted AY **11b**. Theoretical background of ELF, BET, QTAIM and NCI. Tables with: (1) gas phase MPWB1K/6-31G(d) and MPWB1K/6-311G(d,p)//MPWB1K/6-31G(d) total and relative energies of the stationary points involved in the *anti* diastereoisomeric pathways associated with the 32CA reaction of AY **11b** with NS **7** and MPWB1 K/6-31G(d) total and relative energies of those involved in the *meta/anti* pathways of the 32CA reaction with AY **11a**; (2) MPWB1 K/6-31G(d) thermodynamic data computed at 110 °C and 1 atm in toluene of the stationary points involved in the *anti* diastereoisomeric pathways associated with the 32CA reaction between AY **11b** and NS **7** and in the *meta/anti* pathways of the 32CA reaction with AY **11a**; (3) valence basin populations calculated from the ELF of IRC points defining the eleven phases characterising the molecular mechanism of the polar *pdr-type* 32CA reaction between AY **11b** and NS **7**. MPWB1K/6-31G(d) computed total energies and Cartesian coordinates in gas phase of all the structures.




Reference

1. Coura JR, De Castro SL (2002) Mem Inst Oswaldo Cruz 97:3
2. Franchetti P, Marchetti LS, Cappaellaci JA, Yalowitz HN, Jayaram BM, Glodstein M, Grafantini A (2001) Bioorg Med Chem Lett 11:67
3. Rizk A-FM (1999) In: Rizk A-FM (ed) Naturally occurring pyrrolizidine alkaloids. CRC Press Inc., Boca Raton
4. Xue J, Zhang Y, Wang X-I, Fun HK, Xu JH (2000) Org Lett 2:2583
5. Lin GQ, Li YM, Chan ASC (2001) Principles and applications of asymmetric synthesis. John Wiley & Sons, New York
6. Carrieri A, Muraglia M, Corbo F, Pacifico C (2009) Eur J Med Chem 44:1477

7. Gabrielsen M, Kurczab R, Siwek A, Wolak M, Ravna AW, Kristiansen K, Kufareva I, Abagyan R, Nowak G, Chilmonczyk Z, Sylte I, Bojarski AJ (2014) *J Chem Inf Model* 54:933
8. Padwa A (1984) (Ed.) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, vols. 1 and 2, Wiley/Interscience, New York
9. Pandey G, Banerjee P, Gadre SR (2006) *Chem Rev* 106:4484
10. Domingo LR (2016) *Molecules* 21:1319
11. Domingo LR, Emamian SR (2014) *Tetrahedron* 70:1267
12. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M (2017) *Molecules* 22:750
13. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P (2016) *Tetrahedron* 72:1524
14. Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2010) *Lett Org Chem* 7:432
15. Domingo LR, Aurell MJ (1050) P. Pérez. *Tetrahedron* 2015:71
16. Sobhi C, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M (2017) *L R Domingo J Phys Org Chem* 30:6
17. Zhang X, Wang X, He Y, Liu Y, Liu J, Shi J (2016) *Tetrahedron Lett* 57:1143
18. Nacereddine AK, Layeb H, Chafaa F, Yahia W, Djerourou A, Domingo LR (2015) *RSC Adv* 5:64098
19. Nacereddine AK, Sobhi C, Djerourou A, Ríos-Gutiérrez M, Domingo LR (2015) *RSC Adv* 5:99299
20. Ríos-Gutiérrez M, Chafaa F, Nacereddine AK, Djerourou A, Domingo LR (2016) *J Mol Graph Model* 70:296
21. Zhao Y, Truhlar DG (2004) *J Phys Chem A* 108:6908
22. Hehre WJ, Radom L, Schleyer PVR, Pople JA (1986) *Ab Initio molecular orbital theory*. Wiley, New York
23. Schlegel HB (1982) *J Comput Chem* 3:214–218
24. Schlegel HB (1994) In: Yarkony DR (ed) *Modern electronic structure theory*. World Scientific Publishing, Singapore
25. Fukui K (1970) *J Phys Chem* 74:4161
26. González C, Schlegel HB (1990) *J Phys Chem* 94:5523
27. González C, Schlegel HB (1991) *J Chem Phys* 95:5853
28. Tomasi J, Persico M (1994) *Chem Rev* 94:2027
29. Simkin BY, Sheikhet I (1995) *Quantum chemical and statistical theory of solutions-computational approach*. Ellis Horwood, London
30. Cancès E, Mennucci B, Tomasi J (1997) *J Chem Phys* 107:3032
31. Cossi M, Barone V, Cammi R, Tomasi J (1996) *Chem Phys Lett* 255:327
32. Barone V, Cossi M, Tomasi J (1998) *J Comput Chem* 19:404
33. Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W (2003) *Chem Rev* 103:1793
34. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M, Pérez P (2016) *Molecules* 21:748
35. Domingo LR (2014) *RSC Adv* 4:32415
36. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F (1985) *J Chem Phys* 83:735
37. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) *Chem Rev* 88:899
38. Frisch MJ et al (2009) *Gaussian 09*, revision A.02. Gaussian Inc, Wallingford
39. Becke AD, Edgecombe KE (1990) *J Chem Phys* 92:5397
40. Bader RFW (1990) *Atoms in molecules. A quantum theory*. Clarendon Press, Oxford
41. Johnson ER, Keinan S, Mori-Sanchez P, Contreras-García J, Cohen J, Yang AW (2010) *J Am Chem Soc* 132:6498
42. Noury S, Krokidis K, Fuster F, Silvi B (1999) *Comput Chem* 23:597
43. Lu T, Chen F (2012) *J Comput Chem* 33:580
44. Contreras-García J, Johnson ER, Keinan S, Chaudret R, Piquemal J-P, Beratan DN, Yang W (2011) *J Chem Theory Comput* 7:625
45. Krokidis K, Noury S, Silvi B (1997) *J Phys Chem A* 101:7277–7282
46. Parr RG, Pearson RG (1983) *J Am Chem Soc* 105:7512
47. Parr RG, Yang W (1989) *Density functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, New York
48. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu S (1992) *J Am Chem Soc* 114:121
49. Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) *J Org Chem* 73:4615
50. Domingo LR, Pérez P (2011) *Org Biomol Chem* 9:7168
51. Domingo LR, Aurell MJ, Pérez P, Contreras R (2002) *Tetrahedron* 58:4417
52. Jaramillo P, Domingo LR, Chamorro E, Pérez P (2008) *J Mol Struct* 865:68
53. Domingo LR, Sáez JA (2009) *Org Biomol Chem* 7:3576
54. Domingo LR, Ríos-Gutiérrez M (2017) P. Pérez. *Tetrahedron* 73:1718
55. Domingo LR, Pérez P, Sáez JA (2013) *RSC Adv* 3:1486
56. Domingo LR, Saéz JA, Zaragoza RJ, Arnó M (2008) *J Org Chem* 73:8791

RESEARCH ARTICLE

A molecular electron density theory study of the [3 + 2] cycloaddition reaction between an azomethine imine and electron deficient ethylenes

Mar Ríos-Gutiérrez¹  | Lilia Nasri² | Abdelmalek Khorief Nacereddine^{2,3}  |
Abdelhafid Djerourou² | Luis R. Domingo¹ 

¹Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Burjassot, Valencia, Spain

²Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, Annaba, Algeria

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

Correspondence

Abdelmalek Khorief Nacereddine, Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, BP 12, 23000 Annaba, Algeria.
Email: khorief.abdelmalek@univ-annaba.org; a.khorief@enset-skikda.dz

Luis R. Domingo, Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Dr. Moliner 50, E-46100 Burjassot, Valencia, Spain.

Email: domingo@utopia.uv.es

Funding information

European Social Fund, Grant/Award Number: BES-2014-068258; Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) of the Spanish Government, Grant/Award Number: CTQ2016-78669-P

Abstract

The selectivity and the nature of the molecular mechanism of the [3 + 2] cycloaddition (32CA) reaction of an azomethine imine (AI 12) with *p*-nitrobenzylidenemalononitrile (NBMN, 13) have been theoretically studied within the Molecular Electron Density Theory using DFT methods at the MPWB1K/6-31G(d) computational level. Analysis of the Conceptual DFT reactivity indices indicates that the strong nucleophilic character of AI 12 together with the high electrophilic character of NBMN 13 accounts for the strong polar character of this 32CA reaction, which demands very low activation energy. Analysis of the energy profiles indicates that this polar *zw*-type 32CA reaction proceeds completely with a *meta/exo* selective pathway, in great agreement with the experimental data. Analyses of both molecular electrostatic potential and the non-covalent interactions at the *meta* regioisomeric TSs allow explaining the observed *exo* stereoselectivity. Electron Localisation Function topological analysis indicates that the studied 32CA reaction takes place *via* a non-concerted *two-stage one-step* mechanism as a [2n + 2 τ] process.

KEYWORDS

azomethine imines, cycloaddition, DFT calculations, electron-deficient ethylenes, mechanism, molecular electron density theory, molecular mechanism, selectivity

1 | INTRODUCTION

Heterocycles are an ineludible and integral feature of numerous diverse fields of chemistry.^[1] Nitrogen heterocycles are of special interest because they constitute an important class of natural and synthetic products; many of them exhibit an important biological activities and unique

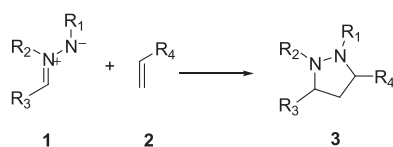
electrical and optical properties.^[2] In particular, the pyrazolidine structural motif is present in several compounds with significant anti-inflammatory, antidepressive, anticancer, antibacterial, and antiviral activities.^[3] In addition, these compounds have the potential to contribute in a significant manner to drug design by reason of their ability to form strong hydrogen bonds at either or both nitrogens.

The [3 + 2] cycloaddition (32CA) reaction between a Three-Atom Component (TAC) and an ethylene derivative is a very useful synthetic method for the preparation of polyfunctional heterocyclic molecules. It provides easy access to 5-membered heterocycles with multiple stereogenic centers, usually with excellent stereocontrol.^[4] The main route for the preparation of pyrazolidine **3** is by the 32CA reaction that involves azomethine imines (AIs) **1**, which are reactive compounds that are easily prepared in situ and react simultaneously with ethylene derivatives **2** by a multi-component reaction in a single manipulation (Scheme 1).^[5]

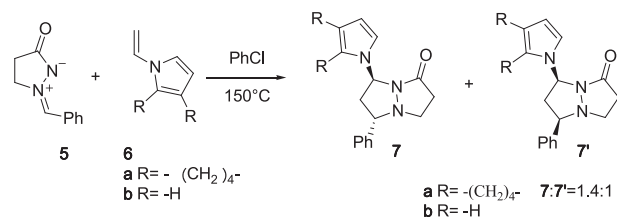
Molecular Electron Density Theory (MEDT)^[6] studies devoted to 32CA reactions have shown a good correlation between the electronic structure of TAC such as (AI) and their reactivity towards ethylenes.^[7,8]

Therefore, from the electronic structure of the TACs, the *non-polar* 32CA reactions may be classified into *pseudodiradical-type* (*pdr-type*), *pseudoradical-type* (*pmr-type*), *carbenoid-type* (*cb-type*), and *zwitterionic-type* (*zw-type*) reactions.^[8] Note that *pdr*- and *pmr*-type 32CA reactions involve TACs with a *pseudo(di)radical* and *pseudo(mono)radical* character, *cb*- and *zw-type* 32CA reactions comprise TACs with a *carbenoid* and *zwitterionic* character, respectively. The reactivity of the TAC decreases in the following order: *pseudodiradical* > *pseudoradical* > *carbenoid* > *zwitterionic*, in which that *pdr-type* 32CA reactions proceeds easily *via* precocious transition states (TSs) and characterised with a very low polar character, while *zw-type* 32CA reactions need good nucleophilic and electrophilic reactive partners to take place.^[8]

Very few studies devoted to the mechanism and selectivities of 32CA reactions of AIs with substituted ethylenes have been reported in the literature.^[9] Very recently, we performed a computational investigation of the mechanism and selectivity of the 32CA reaction between AI **5** with electron-rich ethylenes such as *N*-vinyl pyrrole **6a** and *N*-vinyl tetrahydroindole **6b** (Scheme 2), finding that these 32CA reactions proceed *via* a low polar *two-stage one-step* mechanism, yielding pyrazolidines **7** with full *meta* regioselectivity and poor stereoselectivity.^[10]



SCHEME 1 Synthesis of pyrazolidines **3** by 32CA reactions of AIs **1** with ethylenes **2**

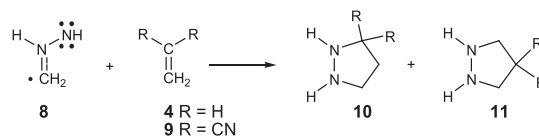


SCHEME 2 32CA reactions of AI **5** with electron-rich alkenes **6**.

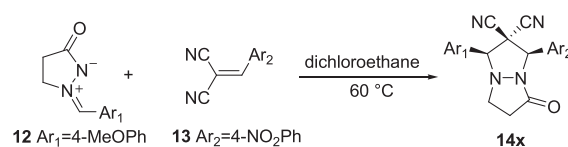
Very recently, Domingo studied the 32CA reaction of the simplest AI **8** with ethylene **4** and dicyanoethylene (DCE, **9**) as a strongly electrophilic ethylene.^[8] The topological analysis of the Electron Localisation Function (ELF)^[11] of the simplest AI **8** showed that this TAC has a *pseudoradical* structure (see the Lewis structure of AI **8** in Scheme 3). The 32CA reaction of the simplest AI **8** with ethylene **4** has an activation energy of 6.3 kcal·mol⁻¹, while with DCE **9** presented a very low activation energy, 0.4 kcal·mol⁻¹, the reaction being highly *meta* regioselective yielding pyrazolidine **11** as the major product.

Recently, Pleshchev and co-workers^[12] performed an experimental study of the 32CA reactions of AI **12** with electron-deficient *p*-nitrobenzylidenemalononitrile (NBMN, **13**). These 32CA reactions were found to be completely regio- and stereoselective, yielding *meta/exo* pyrazolidine **14x** as the single product (see Scheme 4).

As a continuation of our research, an MEDT study of the regio- and stereoselectivities experimentally observed in the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13** yielding pyrazolidine **14x** was carried out at the MPWB1K/6-31G(d) computational level. The main aim of the present study is to shed light on the influence of the electronic effects of the substituent present in the reagents on the molecular mechanism and selectivities.



SCHEME 3 32CA reactions of the simplest AI **8** with ethylenes **4** and **9**.



SCHEME 4 32CA reaction of AI **12** with electron-deficient NBMN **13**.

2 | COMPUTATIONAL METHODS

All structures implanted in this study were optimised using the hybrid meta-GGA MPWB1K^[13] functional, together with the standard 6-31G(d) basis set.^[14] This functional, which allows to give good results for both thermo-chemistry and kinetics in systems owning weak interactions, has recently been well chosen for the study of 32CA reactions.^[15] The stationary points were additionally analysed by frequency calculations, testing that the TSs had solely one imaginary frequency, corresponding to the new forming σ bonds. The intrinsic reaction coordinate (IRC) trajectory^[16] was computed, in which the energy profiles confirm that each TS is connected to the two associated minima (reactants and product).^[17] Solvent effects of dichloroethane were introduced in computations using single-point energy calculations of the optimised gas phase structures through the polarisable continuum model reported by Tomasi^[18] within the framework of the self-consistent reaction field.^[19]

The natural atomic charges were computed using the Natural Population Analysis (NPA).^[20] The topological analyses of the ELF, $\eta(\mathbf{r})$,^[11] and non-covalent interactions (NCI)^[21] were performed with the TopMod^[22] and NCIPLOT^[23] programmes, respectively, evaluating the SCF density from the corresponding MPWB1K/6-31G(d) monodeterminantal wavefunctions. The global electron density transfer^[24] (GEDT) was calculated from the sum of the partial atomic charges (q) of the atoms corresponding to each framework (f) at the TSs ($\text{GEDT} = \Sigma q_f$). The sign of GEDT accounts for the direction of the electron density flux and determines the electrophile or nucleophile character of the reagents. Conceptual DFT (CDFT) global reactivity indices^[25] and Parr functions^[26] were computed at the B3LYP/6-31G level using the equations given in Domingo et al.^[25b] All computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs.^[27]

3 | RESULTS AND DISCUSSION

The present MEDT study is divided into five sections: (1) first, the electronic structure of the AI **12** and the simplest AI **8** is explored in terms of ELF and NPA analyses; (2) then, an analysis of the CDFT reactivity indices at the ground state (GS) of AIs **8** and **12** and NBMN **13** is carried out; (3) in the third part, the reaction paths associated with the 32CA reaction between AI **12** and NBMN **13** are explored and characterised; (4) in the fourth part, the origin of the *exo* stereoselectivity experimentally observed is analysed; and finally, (5) an ELF topological analysis

is performed in order to characterise the formation processes of the two new σ bonds along the most favourable *meta/exo* reaction path.

3.1 | ELF and NPA characterisation of the electronic structure of AIs **8** and **12**

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.^[11] Therefore, for the characterisation of the electronic structure of the AI **12** and its comparison with that of the simplest AI **8** counterpart, we have performed a topological analysis of the ELF of both TACs. ELF localisation domains and their attractor positions, together with the most representative valence basin populations, as well as the proposed ELF-based Lewis structure, together with the natural atomic charges, are given in Figure 1.

The ELF analysis of the simplest AI **8** structure indicates the presence of the following basins: one V(N1) monosynaptic located at the N1 nitrogen, integrating 3.53e, two disynaptic, V(N1,N2) and V(N2,C3), integrating 2.01e and 2.96e, respectively, and two monosynaptic at the C3 carbon, V(C3) and V'(C3), integrating a total electron population of 0.80e. For the experimental AI **12**, ELF topological analysis shows the presence of one V(N1) monosynaptic basin and two V(N1,N2) and V(N2, C3) disynaptic basins, integrating 3.45e, 1.76e, and 3.80e, respectively. In addition, monosynaptic basins are not observed at the C3 carbon.

Within the context of ELF, monosynaptic basins V(X) are corresponding to non-bonding regions, while disynaptic basins V(X,Y) are related to bonding regions.^[28] Thus, by relating the ELF electron populations with Lewis's bonding model,^[29] the V(N1) monosynaptic basin can be associated with N1 nitrogen "lone pairs," the V(N1,N2) disynaptic basin with an N1—N2 single bond, the V(N2,C3) disynaptic basin with a partial N2—C3 double bond in **12** but a strong one in **8**, and the V(C3) and V'(C3) monosynaptic basins present in **8** with a C3 carbon *pseudoradical* center^[30] (see the proposed ELF-based Lewis structures in Figure 1). Consequently, ELF topological analysis reveals that both AIs have different electronic structures and, accordingly, a different reactivity will be expected: while the simplest AI **8** has a *pseudoradical* electronic structure that enables its participation in *pmr-type* 32CA reactions, AI **12** possesses a *zwitterionic* electronic structure that permits its participation only in *zw-type* 32CA reactions.^[8]

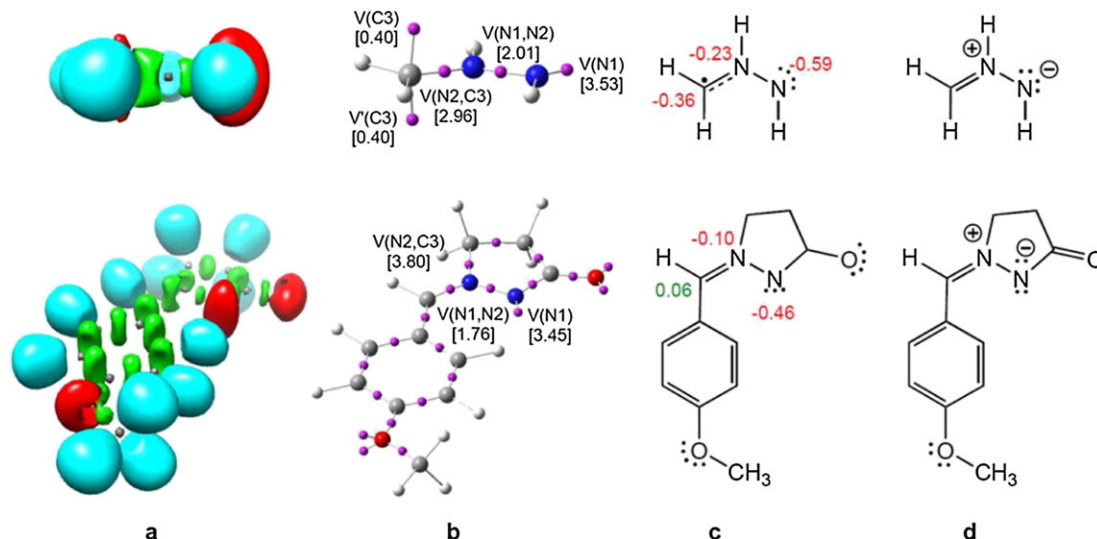


FIGURE 1 (A) ELF localisation domains, represented with an isosurface value of ELF = 0.77; (B) ELF basin attractor positions, together with the most representative valence basin populations; (C) the proposed ELF-based Lewis structures, together with the natural atomic charges of the most relevant atoms; and (D) the commonly used Lewis representation, for AIs **8** (top) and **12** (bottom). Negative charges are coloured in red and negligible charges in green. ELF valence basin populations and natural atomic charges are given as average number of electrons, e.

As has been aforementioned, once the bonding model of these TACs was determined, the completion of electronic structure analyses demands charge distribution analysis. This last was performed through an NPA. Natural atomic charges of the most relevant atoms together with the proposed ELF-based Lewis structure are shown and given in Figure 1. NPA indicates that while the three heavy atoms of the simplest AI **8** are negatively charged by less than 1e, the C3 carbon in AI **12** presents a negligible positive charge. Note that the N2 nitrogen is negatively charged in both TACs. From **8** to **12**, the AI framework in the latter has been depopulated by 0.68e, emphasising the strong electron-withdrawing nature of the substituents present in **12**. However, NPA shows that neither of the two TACs presents the 1,2-zwitterionic Lewis structure proposed by Huisgen to be the major contributor to the resonance hybrid (see Figure 1D). Note, therefore, that the zwitterionic term used to describe the electronic structure of TACs such as AI **12** does not refer to any zwitterionic charge distribution but to the polar character demanded for their reactions.

3.2 | Analysis of the CDFT reactivity indices at the GS of the reactants

The nature of the mechanism of these 32CA reactions was analysed using the CDFT global reactivity indices.^[25] These indices are useful tools which have been used with success in many studies concentrated to Diels-Alder and 32CA reactions to understand the reactivity of molecules at their GS.^[31,32] The values of the global CDFT reactivity

indices, which are the electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω), and nucleophilicity (N), of the reactants engaged in these 32CA reactions are given in Table 1.

The electronic chemical potential μ ^[33] of AI **12**, $\mu = -3.46$ eV, is higher than that of NBMN **13**, $\mu = -5.75$ eV, indicating that during a polar process, the GEDT^[24] will occur from the AI fragment, acting as a nucleophile, towards the NBMN one, acting as an electrophile.

AIs **5** and **12** possess an electrophilicity ω index^[34] of 1.86 and 1.64 eV, respectively, being classified on the borderline of moderate and strong electrophiles based on the electrophilicity scale.^[31] In addition, these TACs present a nucleophilicity N index^[35] of 3.52 and 3.83 eV, respectively, which allowed us to classify them as strong nucleophiles based on the nucleophilicity scale.^[36] The introduction of the electron-releasing methoxy group at the *para* position of the phenyl substituent of AI **5** slightly

TABLE 1 B3LYP/6-31G(d) electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω), and global nucleophilicity (N), in eV, of AIs **8**, **5**, and **12** and ethylenes **9** and **13**

	μ	η	ω	N
NBMN 13	-5.75	3.95	4.18	1.40
DCE 9	-5.64	5.65	2.82	0.65
AI 5	-3.73	3.73	1.86	3.52
AI 12	-3.46	3.66	1.64	3.83
AI 8	-2.70	5.02	0.72	3.92

decreases the electrophilicity of AI **12**, while the nucleophilicity is slightly enhanced. Therefore, the methoxy group does not change the nucleophilic power of AI **5**. On the other hand, the presence of the carbonyl group in AIs **5** and **12** considerably increases their electrophilicity with respect to that of the simplest AI **8** and slightly decreases their nucleophilicity (see Table 1).

DCE **9** has an electrophilicity ω index of 2.82 eV, making the possibility to classify it as a strong electrophile. The introduction of the electron-withdrawing *p*-nitrophenyl group at the β -position of this ethylene notably increases the electrophilicity of NBMN **13** to 4.18 eV. On the other hand, the value of the nucleophilicity N index of NBMN **13**, $N = 1.40$ eV, indicates that it will behave as a marginal nucleophile. Consequently, as AI **12** is a strong nucleophile and NBMN **13** a strong electrophile, therefore, it is expected that the corresponding 32CA reaction will have a strong polar character.

In polar cycloaddition reactions possessing asymmetric reactants, the interaction between the two-centre of the most nucleophilic center of the nucleophile and the most electrophilic center of the electrophile accounts for the most favourable reactive channel. Domingo et al.^[26] proposed a recent quantum chemical method based on the electrophilic and nucleophilic Parr functions which derived from the changes of spin electron-density achieved *via* the GEDT process from the nucleophile to the electrophile. These Parr functions proved to be powerful tools in the study of the local reactivity and the prediction of the regioselectivity in polar processes. Therefore, in order to characterise the most electrophilic/nucleophilic centers of the reactants involved in these 32CA reactions and to explain the regioselectivity observed experimentally, the electrophilic Parr functions for AI **12** and the nucleophilic Parr functions for NBMN **13** have been analysed. The 3D representations of the atomic spin density (ASD) of the radical cation of AI **12** and the radical anion of NBMN **13**, including the nucleophilic Parr functions of AI **12** and the electrophilic Parr functions of NBMN **13**, are illustrated in Figure 2.

Analysis of the nucleophilic P_k^- Parr functions of AI **12** indicates that the N1 nitrogen (see Scheme 5 for atom numbering) is the most nucleophilic center of this molecule presenting the maximum value, $P_k^- = 0.47$, while the C3 carbon presents a negligible nucleophilic index, $P_k^- = 0.03$. In addition, the electrophilic P_k^+ Parr functions of NBMN **13** indicate that the β -conjugated C5 carbon is the most electrophilic center of this molecule, $P_k^+ = 0.24$. Interestingly, the C5 carbon of NBMN **13** is approximately twice as electrophilically activated as the C4 one (see Figure 2). Consequently, in the polar 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**, the most favourable electrophile-nucleophile interaction will occur between the most

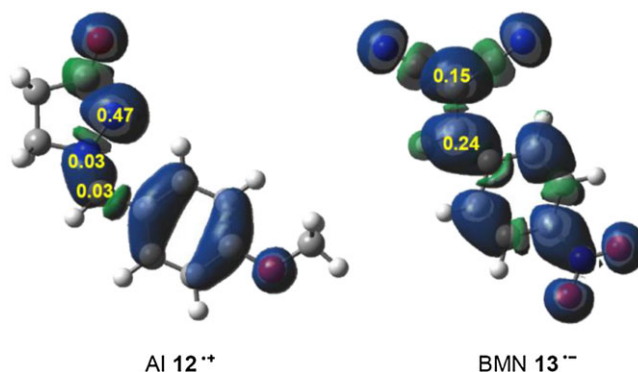


FIGURE 2 3D representations of the ASD of the radical cation **12**^{•+} and the radical anion **13**^{•-}, as well as the nucleophilic and electrophilic Parr functions of AI **12** and NBMN **13**

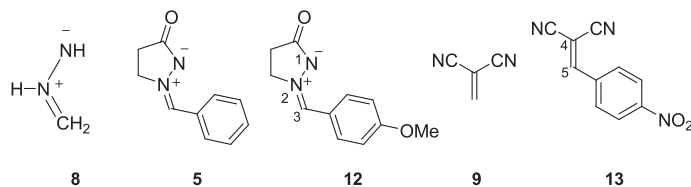
nucleophilic center of AI **12**, the N1 nitrogen, and the most electrophilic carbon center of NBMN **13**, the β -conjugated C5 carbon, leading to the formation of the *meta* regioisomers, in clear agreement with the experimental outcome.^[12]

3.3 | Reaction paths of the 32CA reactions of AI **12** with ethylene **4** and with NBMN **13**

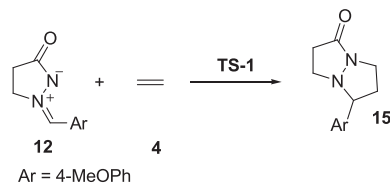
3.3.1 | 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4**

The simpler 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4** yielding pyrazolidine **15** was first studied for comparison (see Scheme 6). Due to the symmetry of ethylene **4**, only one reaction path is feasible for this 32CA reaction. A search for the stationary points involved in the reaction path allowed finding the reagents, **12** and **4**, only 1 TS, **TS-1**, and the corresponding pyrazolidine **15**, which were properly characterised. Therefore, this 32CA reaction will occur through a *one-step* mechanism (Scheme 6). The total and relative energies of the stationary points engaged in the 32CA reaction between AI **12** and ethylene **4** are gathered in Table 2, while total ones are given in Table S1 in Supporting Information.

The activation energy of the 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4** is 14.3 kcal·mol⁻¹, the reaction being exothermic by 45.1 kcal·mol⁻¹. The activation energy associated with this *zw-type* 32CA reaction is 8.0 kcal·mol⁻¹ higher than that associated with the *pmr-type* reaction between the simplest AI **8** and ethylene **4**.^[8] Consequently, as expected, the substitution present in AI **12**, which changes the *pseudoradical* structure of the simplest AI **8** to a *zwitterionic* one in AI **12**, produces a high increase of the activation energy of the non-polar 32CA reaction of the latter with ethylene **4**.



SCHEME 5 Azomethine imines and ethylene derivatives studied in the CDFT reactivity indices section



SCHEME 6 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4**.

TABLE 2 MPWB1K/6-31G(d) relative (ΔE) energies of the stationary points of the 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4**

System	ΔE (kcal·mol ⁻¹)
TS-1	14.3
15	-45.1

The geometry of **TS-1** is given in Figure 3. The lengths of the N—C and C—C new forming σ bonds are 2.184 and 2.157 Å, respectively. It has been well known that the formation of C—C single bonds occur in the short distance in the range of *ca.* 1.9 to 2.0 Å,^[24] while several studies have shown that formation of C—N single bonds begins at a shorter distances, *ca.* 1.8 Å.^[8] Therefore, these distances suggest that **TS-1** corresponds to an asynchronous bond formation process in which the C—C new σ bond formation is more advanced than the N—C one.

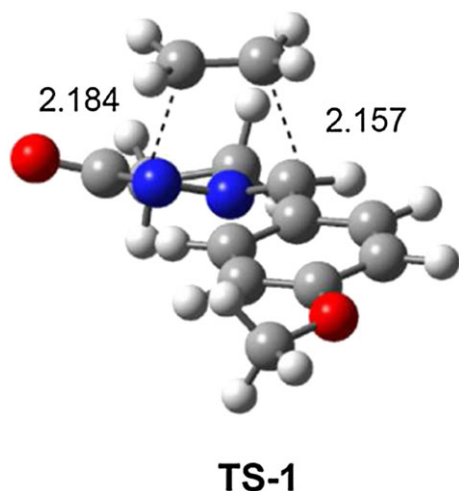


FIGURE 3 MPWB1K/6-31G(d) geometries of **TS-1** of the 32CA reaction between AI **12** and ethylene **4**. The lengths are given in Ångstroms, Å

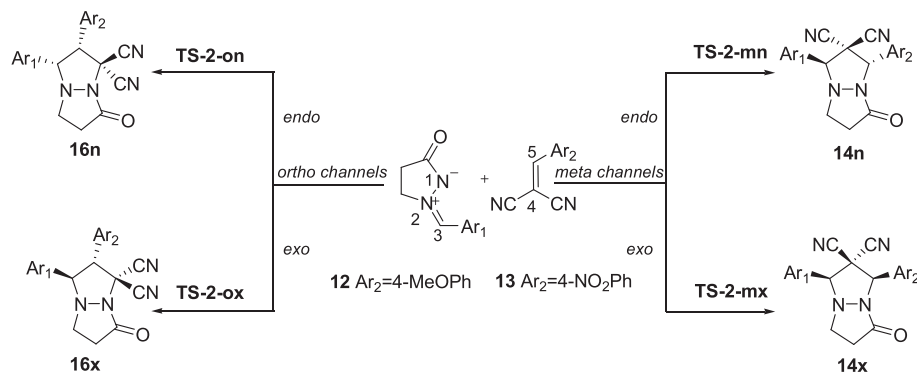
The electronic nature of the 32CA reaction between AI **12** and ethylene **4** was analysed using the computation of the GEDT value^[24] at **TS-1**. Analysis of the GEDT allows establishing the polar character of this CA reaction. Note that cycloadditions with GEDT values in the borderline of 0.0e account for *non-polar* processes, whereas the polar processes possess values higher than 0.2e. In gas phase, the fluxes of GEDT that occur from the ethylene moiety towards the AI one is 0.02e at **TS-1**. This very low value accounts for a *non-polar* character for this *zw-type* 32CA reaction, as a consequence of the fact that ethylene **4** has neither an electrophilic nor a nucleophilic character.

3.3.2 | 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**

Owing to the asymmetry of the two reagents, AI **12** and NBMN **13**, this 32CA reaction can proceed *via* 2 regioisomeric channels and two stereoisomeric approach modes, leading to the formation of four regio- and stereoisomeric pyrazolidines (see Scheme 7). The formation of these pyrazolidines can be related to the *endo* and *exo* stereoisomeric approach modes of the phenyl group of NBMN **13** relative to the N2 nitrogen of AI **12**, and the two possible *meta* and *ortho* regioisomeric reaction paths are related to the modes of interactions of the N1 nitrogen or the C3 carbon of AI **12** with the C5 carbon of NBMN **13**, in such a manner that the *meta* reaction paths are associated to the most favourable N1—C5 bond formation (see Section 3.2).

A search for the stationary points involved in the 4 isomeric reaction paths allowed finding the reagents, **12** and **13**, 4 isomeric TSs, **TS-2-mn**, **TS-2-mx**, **TS-2-on**, and **TS-2-ox**, and the corresponding pyrazolidines **14** and **16**, which were properly characterised; therefore, this 32CA reaction also occurs *via* a *one-step* mechanism (see Scheme 7). The total and relative energies of the stationary points of the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13** in gas phase and in dichloroethane are collected in Table 3, while total ones are given in Table S2 in Supporting Information.

The activation energies corresponding to the 4 possible competitive reactive channels are, respectively, 5.2 (**TS-2-mn**), 0.6 (**TS-2-mx**), 14.7 (**TS-2-on**), and 13.4



SCHEME 7 The possible regio- and stereoisomeric reaction paths for the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**

TABLE 3 Relative (ΔE) energies, in gas phase and in dichloroethane (DCE), of the stationary points involved in the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**

	ΔE (kcal·mol ⁻¹)	ΔE_{DCE} ΔE (kcal·mol ⁻¹)
TS-2-mn	5.2	6.3
TS-2-mx	0.6	4.3
TS-2-on	14.7	18.5
TS-2-ox	13.4	16.8
14n	-28.4	-22.9
14x	-26.4	-19.4
16n	-18.9	-12.4
16x	-17.9	-11.3

(**TS-2-ox**) kcal·mol⁻¹. Formation of the cycloadduct pyrazolidines is exothermic by between 19 and 28 kcal·mol⁻¹. The following conclusions can be extracted from these gas phase energies: (1) the activation energies associated with the most favourable *meta/exo* reactive channel is 12.7 kcal·mol⁻¹ lower in energy than that associated with the *non-polar* 32CA reaction of AI **12** with ethylene **4**, in clear agreement with the polar *zw-type* character of this 32CA reaction. The presence of the electron-withdrawing NO₂ group in NBMN **13** notably favours this *zw-type* reaction, in clear agreement with the strong electrophilic character of this ethylene derivative; (2) this 32CA reaction is entirely *exo* stereoselective as **TS-2-mx** is 4.5 kcal·mol⁻¹ lower in energy than **TS-2-mn**, and completely *meta* regioselective as **TS-2-mx** is 11.2 kcal·mol⁻¹ lower in energy than **TS-2-ox**. These results are in complete agreement with the experimental outcomes^[12] in which only pyrazolidine **14x**, generated from the *meta/exo* approach mode, is obtained; (3) formation of pyrazolidines **14** is ca. 10 kcal·mol⁻¹ more exothermic than that of regioisomers **16**.

The geometries of the TS structures of the four competitive reaction pathways of the 32CA reaction of AI **12**

with NBMN **13**, together with the lengths of the two new forming σ bonds, are given in Figure 4. The lengths of the new C3—C4 and N1—C5 forming single bonds for the *meta* TSs are 2.878 and 1.770 Å at **TS-2-mn** and 2.554 and 1.556 Å at **TS-2-mx**, while at the *ortho* TSs the lengths of the C3—C5 and N1—C4 forming single bonds are 1.906 and 2.364 Å at **TS-2-on** and 1.923 and 2.362 Å at **TS-2-ox**. Some appealing conclusions can be obtained from these geometrical parameters: (1) considering that formation of the C—N single bonds begins at a shorter distance than that of the C—C one, these geometrical parameters indicate that all these TSs correspond to an asynchronous mechanism, in which, at the more favourable *meta* channels, the formation of the C—N single bond is more advanced than the C—C one, whereas at the *ortho* ones we notice the opposite; (2) the more favourable *meta* TSs are more asynchronous than the *ortho* ones; (3) the asynchronicity appears to be controlled by the electrophilic NBMN **13**. In all TSs, the shorter C—C(N) distance involves the C5 carbon of this NBMN, which corresponds to the most electrophilic center of this electron-deficient ethylene; (4) at the most favourable **TS-2-mx**, the very short N1—C5 distance, 1.556 Å, indicates that the N—C single bond is already formed at this TS.

Analysis of the atomic movements corresponding to the single imaginary frequency characterising the most favourable **TS-2-mx**, -166.4 cm⁻¹, indicates that this frequency is associated to the formation of the second C3—C4 single bond. However, the IRC from **TS-2-mx** to the corresponding minima connects this TS with the reagents, AI **12** and NBMN **13**, and with pyrazolidine **14x**, confirming the *one-step* nature of the *exo* pathway.

The electronic nature of the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13** was evaluated using the computation the GEDT^[24] at the TSs corresponding to the four reaction paths. The sign of GEDT, which fluxes from the AI framework to the NBMN one, is 0.44e at **TS-2-mn**, 0.44e at **TS-2-mx**, 0.34e at **TS-2-on**, and 0.34e at **TS-2-ox**. These high

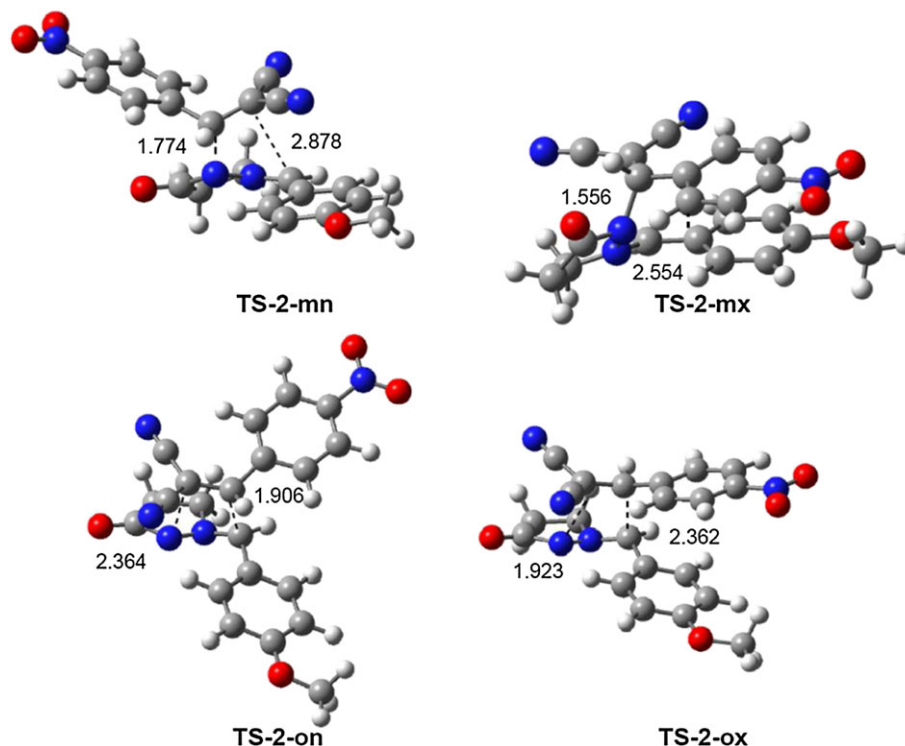


FIGURE 4 Geometries of the TS structures associated with the 32CA reaction between AI **12** and NBMN **13** including the lengths of the new forming bonds in Ångstroms

values indicate that these 32CA reactions have a very strong polar character, in clear agreement with the strong nucleophilic character of AI **12** and the strong electrophilic character of NBMN **13**. The GEDT at the more favourable *meta* TSs is higher than that at the *ortho* ones.

As this 32CA reaction is experimentally carried out in dichloroethane and solvent effects can modify the relative energies in polar reactions, solvent effects of dichloroethane were evaluated by single-point energy calculations over the gas phase structures. Inclusion of dichloroethane effects increases the activation energies in the interval between 1 and 4 kcal·mol⁻¹ and decreases the exothermic character of the reaction by between 5 and 7 kcal·mol⁻¹ as a consequence of a better solvation of the reagents AI **12** and NBMN **13** than the TSs and cycloadducts.^[37] In addition, solvent effects decrease the *exo* stereoselectivity by around 2.0 kcal·mol⁻¹, as a consequence of a better solvation of **TS-2-mn** than **TS-2-mx**, while the *meta* regioselectivity practically remains unchanged.

3.4 | Origin of the *exo* stereoselectivity for the *meta* regioisomeric channel

Previous studies indicate that the stereoselectivity may be the result of several NCI.^{15b} Thus, in order to determine the origin of the *exo* stereoselectivity along the most favourable *meta* regioisomeric channel, the molecular

electrostatic potential (MEP) and the topology of the NCIs at **TS-2-mn** and **TS-2-mx** were analysed.

The strong polar character of the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13** makes the corresponding TSs to have a marked *zwitterionic* character according to the charge separation provoked by the GEDT. Thus, the more favourable relative orientation of both polarised frameworks at the TSs, the stronger the electrostatic interactions. As can be seen in Figure 5, while at *endo* **TS-2-mn** both frameworks are situated in a rather extended way, *exo* **TS-2-mx** presents a more compact structure that enables the establishment of more favourable electrostatic interactions than in the *endo* TS. Analysis of the MEP of both TSs shows that the bluest regions of the AI framework gathering the most positive charge developed through the GEDT process, which correspond to the methylene and methyl hydrogens, precisely face the reddest regions of the NBMN moiety gathering the most negative developed charge, which corresponds to the nitro and cyano groups, at **TS-2-mx** (see Figure 5). Otherwise, at **TS-2-mn**, the overlap between these regions is not as effective. Consequently, the more favourable electrostatic interactions taking place at **TS-2-mx** account for the *exo* stereoselectivity along the *meta* regioisomeric channel.

On the other hand, analysis of the optimised geometries of both TSs also indicate the presence of several hydrogen bonds (HBs); ie, one HB between 1 AI methyl

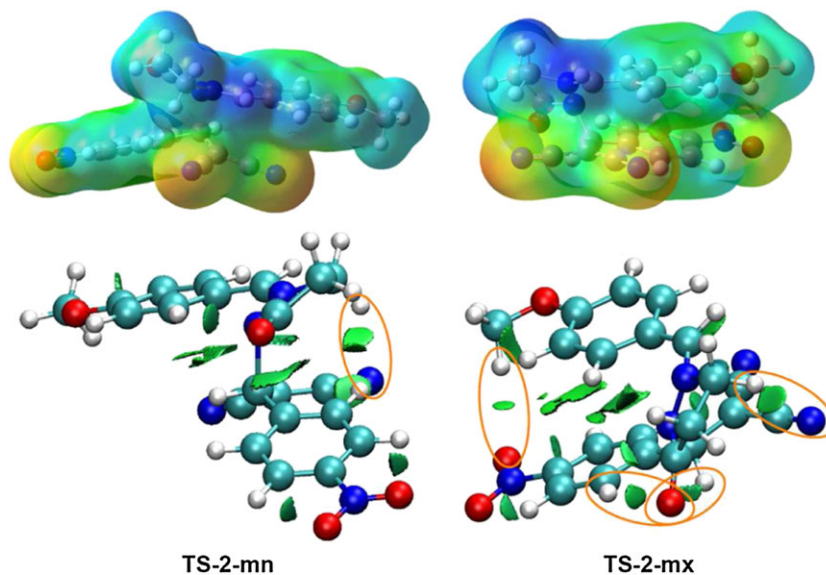


FIGURE 5 MPWB1K/6-31G(d) MEPs, represented at an isovalue of 0.004, and favourable NCI gradient isosurfaces, represented at an isovalue of 0.5 a.u., of the *meta* regioisomeric TSs involved in the 32CA reaction of AI **12** and NBMN **13**. MEP scales range between ± 0.1020 e²·Bohr⁻¹ for **TS-2-mn** and ± 0.0986 e²·Bohr⁻¹ for **TS-2-mx**

hydrogen and an NBMN nitro oxygen, two HBs between the AI carbonyl oxygen and an NBMN phenyl hydrogen and the benzyl hydrogen, and one HB between an AI methylene hydrogen and an NBMN cyano nitrogen. While the latter is present in both TSs, the first three are observed only in *exo* **TS-2-mx**. Thus, for characterising the presence of such HBs, a topological analysis of the favourable NCIs^[21] present at the *meta* TSs was performed (see Figure 5). This analysis shows the presence of small green NCI gradient isosurfaces between the previously mentioned nuclei, thus confirming the presence of such favourable HBs. Consequently, the presence of more HBs in *exo* **TS-2-mx** with respect to *endo* **TS-2-mx** also accounts for the *exo* stereoselectivity along the *meta* regioisomeric channel.

In conclusion, the more favourable electrostatic interactions at the *zwitterionic* **TS-2-mx** is a consequence of the more compact structure, together with the larger number of HBs found at this TS, accounting for the *exo* stereoselectivity experimentally observed.

3.5 | ELF topological analysis of the formation of the N1—C5 and C3—C4 new σ bonds along the *meta/exo* reaction pathway

In order to characterise the formation of the N1—C5 and C3—C4 σ bonds along the most favourable *meta/exo* reaction path corresponding to the polar *zw-type* 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**, an ELF topological analysis of four selected points at the IRC directly involved in these processes was carried out. The populations of the most significant valence basins (those associated with the bonding regions involved in the reaction), among other relevant parameters, of the selected points

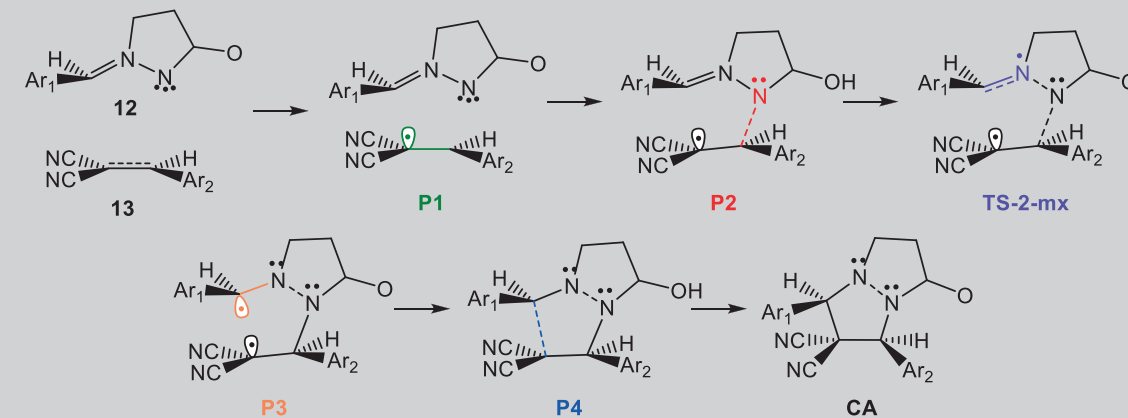
of the IRC are displayed in Table 4, while the corresponding ELF basin attractor positions are shown in Figure 6.

At **P1**, $d(\text{N1—C5}) = 1.720$ Å and $d(\text{C3—C4}) = 2.969$ Å, the AI framework shows slight changes in the ELF basin populations with respect to those at the GS of AI **12** (see Section 3.1). While the $V(\text{N1})$ monosynaptic and $V(\text{N1}, \text{N2})$ disynaptic basins have been slightly depopulated, the population of the $V(\text{N2}, \text{C3})$ disynaptic basin has slightly increased. On the other hand, while the two $V(\text{C4}, \text{C5})$ and $V'(\text{C4}, \text{C5})$ disynaptic basins characterising the C4—C5 bonding region of NBMN **13** have been strongly depopulated by 1.17e, in such a manner that they have merged into one single $V(\text{C4}, \text{C5})$ disynaptic basin integrating 2.25e at **P1**, two $V(\text{C4})$ and $V'(\text{C4})$ monosynaptic basins, integrating a total population of 1.10e, are observed. This topological change indicates that the C4—C5 double bond is already broken giving rise to the formation of a C4 *pseudoradical* center (see **P1**'s Lewis structure in Table 4 and **P1** in Figure 6). At **P1**, the GEDT has already reached its maximum value along the reaction, 0.46e, which emphasises the strong polar character of this *zw-type* 32CA reaction.

At **P2**, $d(\text{N1—C5}) = 1.714$ Å and $d(\text{C3—C4}) = 2.967$ Å, together with the strong depopulation of the $V(\text{N1})$ monosynaptic basin by 1.20e, a new $V(\text{N1}, \text{C5})$ disynaptic basin is created with an initial population of 1.22e (see **P1** and **P2** in Figure 6). These relevant topological changes indicate that formation of the first N1—C5 single bond takes place through the donation of part of the non-bonding electron density of the N1 nitrogen of AI **12** to the C5 carbon of NBMN **13**. Meanwhile, the populations of the other basins remain unchanged.

At **TS-2-mx**, $d(\text{N1—C5}) = 1.556$ Å and $d(\text{C3—C4}) = 2.554$ Å, while the $V(\text{N1}, \text{N2})$ and $V(\text{N2}, \text{C3})$

TABLE 4 ELF valence basin populations of the selected points of the IRC directly involved in the formation of the N1—C5 and C3—C4 single bonds along the most favourable *meta/exo* reaction path associated with the polar *zw-type* 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**. Distances are given in angstroms, Å, relative^a energies in kcal·mol⁻¹ and GEDT values and electron populations in average number of electrons, e



Points	12	13	P1	P2	TS-2-mx	P3	P4	14-x
d(N1—C5)			1.720	1.714	1.556	1.499	1.498	1.423
d(C3—C4)			2.969	2.967	2.554	2.082	2.069	1.574
ΔE			-0.4	-0.4	0.6	-4.5	-4.8	-26.4
GEDT			0.46	0.46	0.44	0.18	0.18	-0.07
V(N1)	3.45		3.38	2.18	2.00	1.95	1.95	1.75
V'(N1)								
V(N1,N2)	1.76		1.59	1.59	1.45	1.34	1.34	1.31
V(N2)					1.31	1.94	1.94	2.31
V(N2,C3)	3.80		3.94	3.95	2.82	2.22	2.21	1.86
V(C4,C5)		1.66	2.25	2.24	2.09	2.08	2.09	1.85
V'(C4,C5)		1.76						
V(C3)						0.31		
V(C4)			0.40	0.40	0.72	0.99		
V'(C4)			0.70	0.70	0.39			
V(N1,C5)				1.22	1.43	1.52	1.52	1.71
V(C3,C4)							1.32	1.85

^aRelative to the separated reagents AI **12** and NBMN **13**.

disynaptic basins have been depopulated by 0.14e and 1.13e, respectively, a new V(N2) monosynaptic basin, associated with the N2 nitrogen lone pair present at pyrazolidine **14x**, is observed with a population of 1.31e. This topological change, which suggests that the rupture of the N2—C3 double bond takes place somewhere between **P2** and **TS-2-mx** leading to the creation of the N2 lone pair, whose population progressively increases until pyrazolidine **14x** is reached. Another relevant topological change observed at **TS-2-mx** is the redistribution of the electron density within the two V(C4) and V'(C4) monosynaptic basins, in such a manner that the former,

which is disposed towards the C3 carbon of the AI framework, becomes the more populated one (see the population of both V(C4) and V'(C4) monosynaptic basins from **P1** to **TS-2-mx** in Table 4). At **TS-2-mx**, the GEDT has slightly decreased to 0.44e.

At **P3**, d(N1—C5) = 1.499 Å and d(C3—C4) = 2.082 Å, two topological changes with respect to **P2** can be noticed. These changes are the V'(C4) monosynaptic basin has disappeared and the V(C4) presents a population (0.99e) almost equivalent to their previous total population (1.11e); this topological change accounts for the loss of the planar rearrangement around the C4 center. On the other hand, as a consequence of the depopulation of the V(N2,C3) disynaptic basin to 2.22e, a new V(C3)

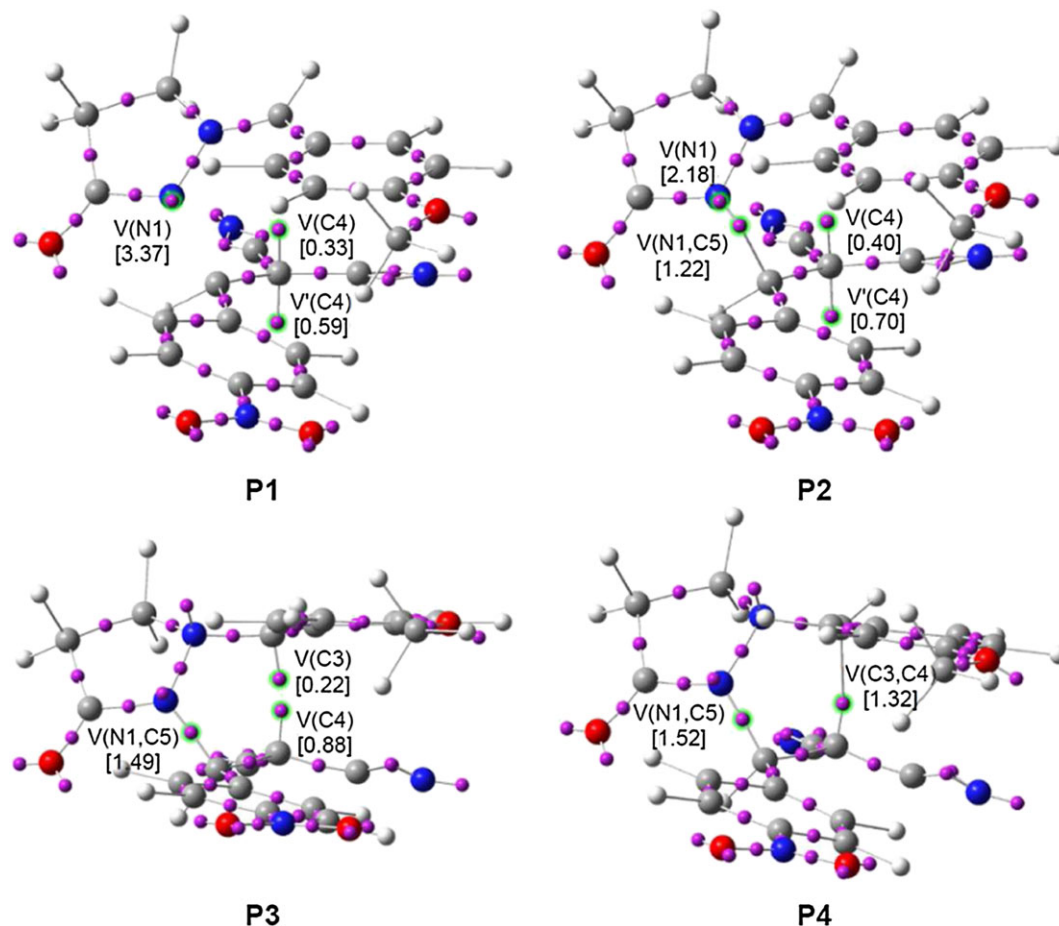


FIGURE 6 ELF basin attractor positions of the selected points of the IRC involved in the formation of the N1—C5 and C3—C4 single bonds along the most favourable *meta/exo* reaction channel associated with the polar *zw-type* 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**

monosynaptic basin, integrating 0.31e, is observed. These topological changes allow concluding that the initial N2—C3 double bond is already broken at **P3**, leading to the formation of a C3 *pseudoradical* center (see **P3**'s Lewis structure in Table 4). Note that the two C3 and C4 *pseudoradical* centers present at **P3** are demanded for the formation of the corresponding C3—C4 single bond.^[23] At **P3**, the GEDT has considerably decreased to 0.18e as a consequence of a retro-donation process, a behaviour maintained until the end of the reaction.

At **P4**, $d(\text{N1—C5}) = 1.498 \text{ \AA}$ and $d(\text{C3—C4}) = 2.069 \text{ \AA}$, the two V(C3) and V(C4) monosynaptic basins present at **P3** merge into a new V(C3,C4) disynaptic basin integrating an initial population of 1.32e. This relevant topological change indicates that formation of the second C3—C4 single bond takes place through the C-to-C coupling of two C3 and C4 *pseudoradical* centers.^[24] At this point, the V(N1,C5) disynaptic basin associated with the new N1—C5 single bond, created at **P2**, reaches a population of 1.52e as the result of its progressive population. Similar to **P2**, the populations of the other basins remain unchanged.

Finally, at pyrazolidine **14x**, $d(\text{N1—C5}) = 1.423 \text{ \AA}$ and $d(\text{C3—C4}) = 1.574 \text{ \AA}$, the two V(N1,C5) and V(C3,C4)

disynaptic basins associated with the two new single bonds reach 1.71e and 1.85e, the two V(N2,C3) and V(C4,C5) disynaptic basins related to the N2—C3 and C4—C5 single bonds end up with ca. 1.85e and the two V(N1) and V(N2) monosynaptic basins related to the N1 and N2 nitrogen lone pairs acquire final populations of 1.75e and 2.31e. The low electron population of the V(N1,N2) disynaptic basin, 1.31e, is particularly noteworthy after decreasing by only ca. 0.3e during the reaction progress, which suggests a quite polarised N2—N3 single bond with somewhat ionic character. At **14x**, the GEDT is negligible, $-0.07e$.

Important conclusions can be extracted from this ELF topological analysis: (1) formation of the first N1—C5 single bond takes place at an N1—C5 distance of ca. 1.71 Å through the donation of part of the non-bonding electron density of the N1 nitrogen of AI **12** to the C5 carbon of NBMN **13**.^[8] (2) this process involves the most nucleophilic center of AI **12**, the N1 nitrogen, and the most electrophilic center of NBMN **13**, the C5 carbon, in agreement with the analysis of the Parr functions at the GS of the reagents (see Section 3.2); (3) formation of the first N1—C5 single bond takes place before reaching

TS-2-mx; (4) formation of the second C3—C4 single bond takes place at a C3—C4 distance of ca. 2.07 Å through the C-to-C coupling of two C3 and C4 *pseudoradical* centers^[24]; (5) while formation of the first N1—C5 single bond demands the heterolytic rupture of the ethylene C4—C5 double bond, formation of the second C3—C4 single bond demands an homolytic rupture of the AI N2—C3 double bond; (6) formation of the second C3—C4 single bond begins when the formation of the first N1—C5 one reaches 89%, characterising a *two-stage one-step* mechanism^[38]; (7) the high asynchronicity found in the formation of the two single bonds, ie, 1.25 Å at **P2**, supports the asynchronicity proposed by geometry analysis at the TS in the case under study; (8) the bonding changes along this 32CA reaction are *non-concerted*, making it possible to rule out a *pericyclic* mechanism^[39]; and finally, (9) analysis of the electron density reorganisation demanded for the formation of the two new single bonds allows characterising the mechanism as a $[2n + 2\tau]$ process rather than $[4\tau + 2\pi]$ as has been suggested.^[38]

4 | CONCLUSIONS

The molecular mechanism, the regioselectivity, and the stereoselectivity of the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13**, experimentally reported by Pleshchev and co-worker,^[12] have been studied by MEDT using DFT methods at the MPWB1K/6-31G(d) computational level.

ELF topological analysis and NPA of AI **12** show that the substitution present in this TAC changes the *pseudo(mono)radical* electronic structure of the AI **5** to a *zwitterionic* one in AI **12**.

Analysis of the CDFT global reactivity indices allows classifying AI **12** as a strong nucleophile and NBMN **13** as a good electrophile. The presence of the *p*-nitrobenzylidene group at NBMN **13** considerably increases its electrophilicity when compared with that of DCE **9**, allowing the corresponding *zw-type* 32CA reaction to have a strong polar character, in clear agreement with the high GEDT computed at the TSs. Analysis of the Parr functions makes it possible to explain the total regioselectivity experimentally found in this polar process.

The 32CA reaction between AI **12** and ethylene **4**, which takes place along a one-step mechanism, presents a high activation energy, 14.3 kcal·mol⁻¹, according to the non-polar character of this *zw-type* 32CA reaction. A drastic acceleration is found in the 32CA reaction of AI **12** with NBMN **13** due to the strong polar character of the reaction. In gas phase, the activation energy along the most favourable *meta/exo* reaction path is 0.6 kcal·mol⁻¹. This polar 32CA reaction is totally *exo*

stereoselective and entirely *meta* regioselective, in good agreement with the experimental data. The more favourable *meta* regioselective channels are associated to the nucleophilic attack of the N3 nitrogen of AI **12** onto the C5 carbon of NBMN **13**, in clear agreement with the analysis of the Parr functions.

Analysis of the geometrical parameters at the most favourable **TS-2-mx** indicates that this TS is associated to a highly asynchronous process, characterising a *two-stage one-step* mechanism. The N3—C5 distance at **TS-2-mx**, 1.556 Å, suggests that the first C—N single bond is already formed at this TS.




Analysis of the MEP and NCI at the more favourable *meta* regioisomeric TSs allows explaining the *exo* stereoselectivity experimentally found in this *zw-type* 32CA reaction, which is a consequence of the more favourable electrostatic interactions found at the more compact zwitterionic **TS-2-mx**, together with the larger number of HBs found at this TS than at **TS-2-mn**.

ELF topological analysis of the formation of the 2 new single bonds along the most favourable *meta/exo* reaction path allows drawing the following conclusions: (1) formation of the first N1—C5 single bond takes place at an N1—C5 distance of ca. 1.71 Å through the donation of part of the non-bonding electron density of the N1 nitrogen of AI **12** to the C5 carbon of NBMN **13**; (2) formation of the second C3—C4 single bond takes place at a C3—C4 distance of ca. 2.07 Å through the C-to-C coupling of 2 C3 and C4 *pseudoradical* centers; (3) formation of the second C3—C4 single bond begins when the formation of the first N1—C5 one is completed by 89 %, supporting a *two-stage one-step* mechanism; (4) the bonding changes along this 32CA reaction are non-concerted, making it possible to rule out a *pericyclic* mechanism^[39]; (5) analysis of the electron density reorganisation demanded for the formation of the two new single bonds allows characterising the mechanism as a $[2n + 2\tau]$ process rather than $[4\pi + 2\pi]$ as has been suggested.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by MINECO for a pre-doctoral contract co-financed by the European Social Fund (BES-2014-068258) and the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government [project CNEPRU Code: E01620140051].

ORCID

Mar Ríos-Gutiérrez  <http://orcid.org/0000-0001-8894-2710>
 Abdelmalek Khorief Nacereddine  <http://orcid.org/0000-0002-1869-8975>
 Luis R. Domingo  <http://orcid.org/0000-0002-2023-0108>

REFERENCES

- [1] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, John Wiley, Chichester, UK **1997**.
- [2] a) M. H. Tsai, Y. H. Hong, C. H. Chang, H. C. Su, C. C. Wu, A. Matoliukstyte, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 862; b) Z. J. Hu, J. X. Yang, Y. P. Tian, H. P. Zhou, X. T. Tao, G. B. Xu, *J. Mol. Struct.* **2007**, *839*, 50; c) S. Park, O. H. Kwon, S. Kim, S. Park, M. G. Choi, M. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10070.
- [3] a) C. H. K. Chantal, W. Maison, *Synthesis* **2010**, 719; b) Y. Rajendra Prasad, A. Rao, L. Prasoon, K. Murali, P. R. Kumar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5030; c) J. R. Goodell, F. Puig-Basagoiti, B. M. Forshey, P.-Y. Shi, D. M. Ferguson, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2127.
- [4] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ **2003**.
- [5] a) Y. B. Koptelov, M. V. Sednev, *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 547; b) T. Hashimoto, M. Omote, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3489.
- [6] L. R. Domingo, *Molecules* **2016**, *21*, 1319.
- [7] L. R. Domingo, S. R. Emamian, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1267.
- [8] L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules* **2017**, *22*, 750.
- [9] M. Ríos-Gutiérrez, F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *J. Mol. Graphics Modell.* **2016**, *70*, 296.
- [10] C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8596.
- [11] A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- [12] I. M. Pleshchev, N. V. Das Gupta, M. I. Struchkova, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, D. V. Khakimova, N. N. Makhova, *Mendeleev Commun.* **2015**, *25*, 188.
- [13] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 6908.
- [14] W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York **1986**.
- [15] a) A. K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou, L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 64098; b) A. K. Nacereddine, C. Sobhi, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99299; c) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1524; d) S. Emamian, *C. R. Chimie* **2015**, *18*, 1277; e) L. Násri, M. Ríos-Gutiérrez, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *Theor. Chem. Acc.* **2017**, *136*, 104; f) L. R. Domingo, M. J. Aurell, J. A. Sáez, S. M. Mekelleche, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 25268.
- [16] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [17] a) C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523; b) C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1991**, *95*, 5853; c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.
- [18] a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027; b) B. Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions—Computational Approach*, Ellis Horwood, London **1995**.
- [19] a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327.
- [20] a) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. J. Weinhold, *Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735; b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- [21] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, A. W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.
- [22] S. Noury, K. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597.
- [23] a) J. R. Lane, J. Contreras-Garcia, J.-P. Piquemal, B. J. Miller, H. G. Kjaergaard, *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 3263; b) J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, W. Yang, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625.
- [24] L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415.
- [25] a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* **2016**, *21*, 748.
- [26] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Saéz, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486.
- [27] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Starov-erov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09 (Revision A.02-SMP)*, Gaussian Inc., Wallingford, CT **2009**.
- [28] B. Silvi, *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 3.
- [29] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762.
- [30] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 432.
- [31] L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
- [32] P. Pérez, L. R. Domingo, M. J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117.
- [33] a) R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512; b) R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University, New York **1989**.
- [34] R. G. Parr, L. Von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- [35] a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615; b) L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7168.
- [36] P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct.* **2008**, *865*, 68.
- [37] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 611.

- [38] L. R. Domingo, J. A. Saéz, R. J. Zaragozá, M. Arnó, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8791.
- [39] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*, Fourth ed., New York **2000**.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

How to cite this article: Ríos-Gutiérrez M, Nasri L, Khorief Nacereddine A, Djerourou A, Domingo LR. A molecular electron density theory study of the [3 + 2] cycloaddition reaction between an azomethine imine and electron deficient ethylenes. *J Phys Org Chem.* 2018;e3830. <https://doi.org/10.1002/poc.3830>