

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Badji Mokhtar Annaba University
Université Badji Mokhtar – Annaba
Faculté des Sciences



جامعة باجي مختار – عنابة

كلية العلوم

قسم الكيمياء

Département de Chimie

Thèse

Présentée pour obtenir le diplôme de

Doctorat En-Sciences

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Mme. Hamdaoui Houda

Thème :

Etude théorique de l'origine de la sélectivité et de la nature du mécanisme des réactions de cycloaddition

Thèse soutenue le 29 septembre 2024... devant le jury composé de :

Mr. Salah-Eddine DJILANI	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Président
Mr. Abdelmalek KHORIEF Nacereddine	Prof.	ENSET de Skikda	Rapporteur
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Co-rapporteur
Mme. Wassila ATTOUI YAHIA	Prof.	Université Badji Mokhtar -Annaba	Examineur
Mme. Chafia SOBHI	Prof.	Université de Skikda	Examineur
Mr. Fouad CHAFAA	MCA	Université de Batna-2	Examineur

DEDICACES

A mon défunt baba,

A ma bien aimée youma,

*A l'Etoile qui illumine ma vie **Rahma***

A mes enfants A mon mari

A ma famille, mes amis, et collègues.

Remerciements

L'achèvement de ce travail de thèse me donne enfin l'occasion de remercier de manière appropriée tous ceux qui ont mené à bien mon objectif.

Mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance s'adressent en premier à mon directeur de thèse le Professeur Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE « merci de m'avoir intégré au sein de votre groupe doctoral, merci pour l'encadrement qualifié qui combine rigueur, patience et grande maîtrise scientifique. Je vous suis très reconnaissante de votre soutien inestimable et vos encouragements, ainsi que pour votre aide précieuse, sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti.

Je remercie également mon co directeur le Professeur Abdelhafid DJEROUROU, qui m'a accueilli dans le Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique à l'Université Badji Mokhtar Annaba-Algérie, merci pour votre enseignement depuis que j'étais votre étudiante.

Mes vifs remerciements vont vers le Professeur Salah-Eddine DJILANI pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider mon jury de thèse.

Mes sincères remerciements vont à chacun des membres de mon jury de thèse, pour avoir accepté d'évaluer ce travail, le Professeur Wassila ATTOUI YAHIA, le Professeur Chafia SOBHI et le maître de conférences Fouad CHAFAA.

" دراسة نظرية لأصل الإنتقائية وطبيعة آلية تفاعلات الإضافة الحلقية "

ملخص

أجرينا في هذا العمل دراسة نظرية لتفاعل الإضافة الحلقية ثنائية القطب [3 + 2] بين النتريل إمين و البيرولوبيرازين ضمن نظرية الكثافة الإلكترونية الجزيئية (MEDT) و طريقة DFT في المستوى النظري B3LYP/ 6-31G(d,p) و M06-2X/6-31G(d,p).

تظهر هذه الدراسة أن الأكثر نجاعة B3LYP هي الوظيفة المناسبة والأكثر فعالية لإجراء هذه الدراسة.

يشير تحليل معطيات الطاقة إلى أن تفاعل CA32 يفضل حركيا تشكيل ناتج واحد كما لوحظ تجريبيا، بينما يتم تشكيل القناة الحلقية المفضلة (P1) من خلال آلية تدرجية قطبية معتدلة، حيث أن الخطوة الأولى هي الخطوة المحددة التي تتميز بقطبية معتدلة والخطوة الثانية ذات الطابع القطبي العالي، بينما يتم تشكيل الغير المفضل، عبر آلية غير متزامنة، غير قطبية وفي خطوة واحدة.

تأثيرات المذيب لا تغير الانتقائية، ولكن تزيد من طاقات التنشيط. يشير تحليل الخواص الديناميكية الحرارية إلى أن هذا التفاعل CA32 يعد ناشر للحرارة وماص للحرارة بفضل تكوين المركب الحلقي (P1) كما لوحظ تجريبيا. يظهر تحليل مؤشرات الفعالية (CDFT) أن البيرولوبيرازين 2 يتفاعل كنيوكليوفيل، بينما يتفاعل النتريل إمين 3 كإلكتروفيل.

تظهر واصفات التفاعل المحلية، مثل وظائف Parr والواصفات المزوجة، أن تفاعل CA32 هذا يتميز بالانتقالية الموضعية، مما يؤدي إلى تكوين P1. أظهر تحليل كثافة إلكترون ELF أن التفاعل بين المركز ذو كثافة إلكترونية عالية مع مركز ذو كثافة إلكترونية منخفضة يؤدي إلى تكوين P1. النتائج المتحصل عليها باستخدام طريقة MEDT تتوافق إلى حد كبير مع النتائج التجريبية.

كلمات مفتاحية

CDFT، إضافة حلقية، حساب DFT، ELF، آلية التفاعل، MEDT، النتريل إمين، البيرولوبيرازين، الإنتقائية الموضعية

Résumé

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude computationnelle sur la réaction de cycloaddition [3+2] impliquant l'imine nitrile et la pyrrolopyrazine. Nous avons utilisé la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT). Les calculs ont été établis avec les deux fonctionnelles B3LYP et M06-2X, via la base 6-31G(d,p). Cette étude montre que la populaire B3LYP est la fonction appropriée pour réaliser cette étude. L'analyse des profils énergétiques indique que cette réaction 32CA favorise cinétiquement la formation d'un seul produit, comme cela a été observé expérimentalement. Le produit cycloadduit (P1) favorisé est formé par un mécanisme pas à pas polaire, modéré, dans lequel la première étape est déterminante et se caractérise par une polarité modérée et la deuxième étape par un caractère hautement polaire, tandis que le produit défavorisé est formé par un mécanisme non polaire à une étape. Les effets du solvant ne modifient pas la régiosélectivité, mais augmentent les énergies d'activation. L'analyse des paramètres thermodynamiques indique que cette réaction 32CA est caractérisée par un caractère exothermique et endergonique favorisant la formation du cycloadduit (P1), compatible avec ce qui a été observé expérimentalement.

La Réactivité conceptuelle (CDFT) montre que la pyrrolopyrazine 2 se comporte en tant que nucléophile, par contre, la nitrile imine 3 fonctionne comme un électrophile. Les descripteurs de réactivité locaux, parmi lesquels les fonctions de Parr et les descripteurs doubles, montrent que cette réaction 32CA est régiosélective et conduit à la formation de P1.

L'analyse de la densité électronique ELF a indiqué que l'interaction entre le centre réactif à haute densité électronique avec celui de faible densité électronique conduit à la formation du cycloadduit P1.

Les résultats obtenus à l'aide de la méthode MEDT sont en parfait accord avec ce qui a été observé dans les données expérimentales.

Mots-clés : CDFT, cycloaddition, calculs DFT, ELF, mécanisme, MEDT, nitrile imine pyrrolopyrazine, régiosélectivité.

Theoretical study of the origin of selectivity and the nature of the mechanism of cycloaddition reactions

Abstract

In this work, we have performed a computational study on the [3+2] cycloaddition (32CA) reaction between nitrile imine and pyrrolopyrazine within Molecular Electron Density Theory (MEDT) using B3LYP and M06-2X DFT functionals together with 6-31G(d,p) basis set. This study shows that the popular B3LYP is the appropriate functional for performing this study. The analysis of energy profiles indicates that this 32CA reaction favours kinetically the formation of a single product as observed experimentally. The favour cycloadduct (P1) is formed through a moderate polar stepwise mechanism, in which the first step is the determining one that is characterised by a moderate polarity and the second step by a highly polar character, while the unfavoured one is formed via a non-polar one step asynchronous mechanism. Solvent effects do not change the regioselectivity but it increases the activation energies. Thermodynamic parameters analysis indicates that this 32CA reaction is characterized by an exothermic and endergonic characters favouring the formation of cycloadduct (P1), as observed experimentally.

Conceptual DFT (CDFT) reactivity indices analysis shows that pyrrolopyrazine 2 react as a nucleophile, while nitrile imine 3 as an electrophile. Local reactivity descriptors, such as Parr functions and dual descriptors show that this 32CA reaction is regioselective leading to the formation of P1. Analysis of ELF electron density demonstrated that the interaction between the high electron density reactive center with that of low electron density leads to the formation of P 1 cycloadduct. The obtained results using MEDT method are in great agreement with what observed in the experimental data.

Keywords: Cycloaddition; Mechanism; regioselectivity; nitrile imine; pyrrolopyrazine; DFT calculations; MEDT; CDFT; ELF.

Abréviations

ASD	Atomic Spin Density
BCP	Bond Critical Point
B3LYP	Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr
CA	Cycloaddition
CI	Configuration Interaction
32 CA	[3+2] Cycloaddition
CDFT	Density Functional Theory Conceptual
DFT	Density Functional Theory
Ea	Energie d'activation
ED	Electron Density
ELF	Electron Localisation Function FRONTIER Molecular Orbital
FMO	FRONTIER Molecular Orbital
GEDT	Global Electron Density Transfer
GGA	Generalized Gradient Approximation
HF	Hartree-Fock
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
Int	Intermediate
LDA	Local Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MC	Molecular Complex
MEDT	Molecular Electron Density Theory
MPn	Theory Moller Plesset Perturbation Theory
NBO	Natural Bond Orbital
NPA	Natural Population Analysis

Abréviations (suite)

OA	Atomic Orbital
OM	Molecular Orbital
PES	Potential Energy Surface
PCM	Polarisable Continuum Model
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
TAC	Composés triatomiques
TCE	Tétra-Cyano-Ethylène
TS	Transition State
TST	Transition state theory

Liste des figures

	I.4.1	Illustration graphique du théorème d'Hohenberg-Kohn	p. 47
Partie I Chapitre 4	I.4.2	Illustration de la surface d'énergie potentielle d'une réaction qui se déroule en deux étapes	p. 53
	I.4.3	Domaines de localisation de la fonction ELF du benzène et quelques-uns de leurs dérivés	p. 59
	I.4.4	Représentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène.	p. 90
	II.1	Positions des attracteurs du bassin ELF, avec les populations des bassins de valence les plus représentatives ainsi que les charges atomiques naturelles de tous les atomes; du Int-1 . Les charges atomiques naturelles sont données par rapport à la charge de l'électron e .	p. 69
	II.2	Graphique des profils énergétiques relatifs aux deux fonctionnelles M06-2X et B3LYP des voies régioisomériques possibles, associé à la CA32 entre la nitrilimine 3 et la pyrrolopyrazine 2 en phase gazeuse.	p. 71
Partie II			
	II.3	Géométries optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) des états de transition associés à la réaction de CA32 entre la nitrilimine 3 et la pyrrolopyrazine 2 , ainsi que les longueurs (en Å) des nouvelles liaisons en cours de formation (en gris), les indices de liaison de Wiberg (en bleu) et les valeurs de GEDT (en rouge).	p.73
	II.4	Profils énergétiques Kcal/mol, dérivants du calcul (B3LYP/6-31G(d,p)) de la réaction de CA32 entre la nitrile-imine 3 et la pyrrolopyrazine 2 dans le benzène	p.76
	II.5	Représentations 3D de l'ASD de l'anion radical nitrilimine 3⁻ et du cation radical pyrrolopyrazine 2⁺ , ainsi que les fonctions de Parr électrophiliques P^+_k et nucléophiliques P^-_k .	p.80
	II.6	Représentation 3D des descripteurs duals $\Delta f(r)$ pour la nitrile-imine 3 et de la pyrrolopyrazine 2 (les lobes turquoise	p.81

correspondent aux régions nucléophiles, les lobes violets aux régions électrophiles, avec iso valeur = 0,006 a.u).

- II.7 (A) Domaines de localisation ELF, représentés par une valeur d'isosurface $ELF = 0,83$. (B) Positions de l'attracteur du bassin ELF, ainsi que les populations les plus représentatives du bassin de valence. (C) Structures de Lewis proposées, basées sur ELF, pour le nitrile imine **3** et la pyrrolopyrazine **2** p.83

Liste des Schémas

1	Deux types de réactions de cycloaddition [4+2] et [3+2]	3
2	Réaction de CA32	3
3	Réaction de CA32 conduisant à la formation du 1,2,4-triazole	4
4	Synthèse des triazoles par cycloaddition [3+2] entre la nitrilimine 1 et la pyrrolopyrazine 2	4
I.1.1	Quelques composés hétérocycliques présentant une activité anti-coronavirus	7
I.1.2	Structure de certains alcaloïdes	8
I.1.3	Molécule hétérocyclique d'origine naturelle et son dérivé hémisynthétique	8
I.1.4	Représentation structurale de la cytosine, la guanine et l'adénine	9
I.1.5	Structure moléculaire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine	9
I.1.6	Occurrences du pyrrole au sein de divers composés	11
I.1.7	Techniques traditionnelles de la synthèse des pyrroles	12
I.1.8	Représentation des Structures chimiques de quelques azoles	12
I.1.9	Structure de la pyrazine	12
I.1.10	Synthèse de la pyrazine par réaction d'un dicétone avec un diamine.	13
I.1.11	Structures des pyrrolopyrazines	14
I.1.12	Synthèse du dérivé du pyrrolo [1-2-a] pyrazine.	14
I.2.1	Structure des triazoles	16
I.2.2	Structures des tautomères correspondants aux deux triazoles.	17
I.2.3	Propriétés électroniques du cycle 1,2,3-triazole	17
I.2.4	Les deux formes tautomères du 1,2,3-triazole	18
I.2.5	Les dérivés de 1,2,3 triazoles	19
I.2.6	Structure de NTO	20
I.2.7	Quelques dérivés de 1,2,3-triazoles biologiquement actifs	21
I.2.8	Structure de quelques médicaments à base de 1,2,3 triazole	22
I.2.9	Structure des dérivés de 1,2,3 triazole anti-covid.	22
I.2.10	Structure chimique de dérivés de 1,2,4 –triazole à activité antifongique	23
I.2.11	Structure chimique de quelques médicaments dérivés de 1,2,4 –triazole	23
I.2.12	Les quatre voies de synthèse vers le 1,2,4-triazole	24
I.2.13	Synthèse de nitroamino-1,2,4- triazoles	25
I.2.14	Synthèse de -1,2,4- triazole par réaction de N-aminophthalimidine avec les esters imidiques	25
I.2.15	Synthèse de 1,2,4-triazoles N-substitués par réaction du formamide et d'hydrazines.	26
I.2.16	Synthèse de 1,2,4-triazoles par voie de l'hydrazine avec la diacylamine	26
I.2.17	Synthèse de 1,2,4-triazoles par voie des chlorhydrates d'amidines avec l'hydrazones.	27
I.2.18	Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative.	27

I.2.19	Réaction du 2-aminopyridines avec le nitrile pour la formation 1,2,4-triazol	28
I.2.20	Synthèse des 1,2,3-triazoles par réaction de cycloaddition thermique	28
I.3.1	Principe de la réaction de CA32.	29
I.3.2	Mécanisme de la cycloaddition [3+2].	30
I.3.3	Formes de résonance des deux dipôles.	31
I.3.4	Géométrie spatiale du dipôle-1,3 type d'anion allylique.	32
I.3.5	Structure spatiale du dipôle-1,3 type d'anion propargylique	32
I.3.6	Classification et nomenclature des différents types de dipôles-1,3.	33
I.3.7	Structure de l'imine d'azométhine.	34
I.3.8	Quelques exemples de dipolarophiles .	34
I.3.9	Mécanisme décrivant la régiosélectivité de la réaction de CA32.	35
I.3.10	Schéma mécanistique élucidant les approches stériques <i>endo</i> et <i>exo</i> .	36
I.3.11	Types d'interaction dans l'approche <i>endo</i>	36
I.3.12	Encombrement stérique défavorable dans l'approche <i>endo</i>	36
I.3.13	Stabilisation de l'approche stérique par l'effet d'une liaison hydrogène.	37
I.3.14	Processus de la réaction de CA32 selon un mécanisme concerté.	38
I.3.15	Mécanisme synchrone et asynchrone de la réaction de CA32	38
I.3.16	Les différentes étapes du mécanisme di-radicalaire de la réaction de CA32.	39
I.3.17	Evolution du mécanisme zwitterionique de la réaction de CA32.	39
I.3.18	Structure électronique des TACs et leurs réactivités correspondantes dans les réactions de CA32.	40
II.1	Structures des triazoles	60
II.2	Synthèse du dérivé pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrazine	63
II.3	Formation du dipole1,3 et sa réaction (32CA) avec la pyrrolopyrazine 2 pour la synthèse du triazole P ₁	63
II.4	Voies régioisomériques possibles pour la réaction de CA32 entre la nitrile imine 3 et la pyrrolopyrazine 2.	68

Liste des tableaux

Partie I Chapitre 2	I.2.1	Quelques caractéristiques des triazoles	19
Partie I Chapitre 4	I.4.1	Classification des bassins ELF selon l'ordre synaptique	58
Partie II Résultats et discussions	II.1	Energies totales et relatives des points stationnaires associés à la réaction de CA32 de la nitrile imine 3 avec la pyrrolopyrazine 2 , calculées par (B3LYP/6-31G(d))	67
	II.2	Energies totales et relatives des points stationnaires associés à la réaction de CA32 entre la nitrile imine 3 et la pyrrolopyrazine 2 calculées par (M06-2X/6-31G(d))	67
	II.3	Energies totales et relatives obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d,p) des points stationnaires associés aux deux voies régioisomériques possibles de la réaction de CA32 de la nitrile-imine 3 avec la pyrrolopyrazine 2 en solution de benzène.	75
	II.4	Valeurs des paramètres thermodynamiques calculées à 353,15 K et 1atm, pour les points stationnaires impliqués dans les différentes voies de la réaction de CA32 entre la nitrile-imine 3 et la pyrrolopyrazine 2 .	77
	II.5	Valeurs des indices de réactivité globale CDFT (en eV) de la nitrile-imine 3 et de la pyrrolopyrazine 2 .	79

SOMMAIRE

Introduction générale	1
Partie I : Recherche bibliographique	
Chapitre 1 : La chimie hétérocyclique	
1. Généralités	6
2. Les hétérocycles azotés et leurs Activités biologiques	7
2.1. Azoles	10
2.1.1. Pyrrole	10
2.1.2. Pyrazines	12
2.1.3. Pyrrolopyrazine	14
2.1.4. Triazoles	15
Chapitre 2 : Triazoles	
1. Introduction	16
2. Caractéristiques physico-chimiques des triazoles	16
2.1. Aspect chimique	16
2.2. Stabilité thermique	
2.3. Complexation avec les ions métalliques	20
3. Propriétés biologiques et domaines d'applications des triazoles	20
3.1. Applications des 1,2,3-triazoles	21
3.2. Applications des 1,2,4-triazoles	22
3.3. Synthèse des 1,2,4-triazoles	24
3.3.1. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction entre l'hydrazide et la guanidine	25
3.3.2. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de cyclisation des N- aminoamidines	25
3.3.3. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction du formamide avec l'hydrazine.	26
3.3.4. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction d'hydrazines avec la diacylamine	26

3.3.5. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction d'amidines avec les chlorhydrates d'imidates	27
3.3.6. Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative	27
3.3.7. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction du 2-aminopyridines avec le nitrile	27
3.4. Synthèse des 1,2,3-triazoles	28

Chapitre 3 : Réactions de cycloaddition [3+2]

1. Introduction	29
2. Les réactions de cycloaddition [3+2]	29
2.1. Principe	29
2.2. Historique des cycloadditions dipolaires-1,3	30
2.3. Intérêt et utilisation de la réaction de CA32	31
3. Les principaux dipôles	31
3.1. Type anion allyle	32
3.2. Type anion propargyle-allényle	32
4. Les imines d'azométhine (nitrile-imine)	33
5. Les principaux dipolarophiles	34
6. La sélectivité de la réaction de CA32	34
6.1. La régiosélectivité ortho/méta	35
6.2. La stéréosélectivité endo/exo	35
7. Nature du mécanisme moléculaire	37
7.1. Mécanisme concerté	37
7.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone	38
7.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire	39
7.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique	39
8. Mécanisme basé sur la densité électronique	40

Chapitre 4 : Méthodes et modèles de calculs computationnels

1. Introduction	41
2. Méthodes de la chimie quantique	42
2.1. L'équation de Schrödinger et la fonction d'onde	42
2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer	43
2.3. Approximations basées sur la fonction d'onde	43
2.3.1. Approximation de Hartree	43
2.3.2. Méthode de Hartree-Fock	44
2.3.3. Méthode Hartree-Fock-Roothaan	44

2.4.	Les méthodes Post-Hartree-Fock	45
2.4.1.	Méthode d'Interaction de configurations (IC)	45
2.4.2.	Méthode de perturbation de Möller-Plesset	46
2.5.	Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	46
2.5.1.	Fondements de la DFT	46
2.5.2.	Différentes classes de fonctionnelles	
1)	Fonctionnelle de l'approximation de la densité locale LDA	48
2)	Fonctionnelle de l'approximation du gradient généralisé GGA	49
3)	Les fonctionnelles méta-GGA	49
4)	Les fonctionnelles hybrides méta	49
	a) La fonctionnelle B3LYP	50
	b) La fonctionnelle M06	50
3.	Inclusion de l'effet du solvant	50
4.	Théorèmes de la réactivité et de la sélectivité chimique	51
	4.1. Introduction	51
	4.2. Théorie de l'état de transition	52
	4.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	53
	4.3.1. Les indices globaux	53
	4.3.1.1. L'électronégativité χ	53
	4.3.1.2. Le potentiel chimique μ	54
	4.3.1.3. La dureté η	54
	4.3.1.4. Indice d'électrophilie globale ω	54
	4.3.1.5. Indice de nucléophilie globale N	54

4.3.2. Les Indices locaux	54
4.3.2.1. Fonctions de Fukui	54
4.3.2.2. Les fonctions de Parr	55
4.3.2.3. Les descripteurs duals de réactivité	55
5. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF	56
5.1. La fonction ELF	56
5.2. Bassins de la fonction ELF	57
Partie II : <i>Résultats et discussions</i>	
1. Introduction	60
2. Résultats expérimentaux	62
3. Méthodes de calcul quantique	63
4. Résultats et discussion	66
4.1. Choix de la fonctionnelle DFT appropriée	66
4.2. Comportement mécanistique de la réaction	67
4.3. Comparaison entre les fonctionnelles B3LYP et M06-2X	70
4.4. Analyse des énergies	71
4.5. Analyse des géométries des états de transitions	72
4.6. Analyse de la GEDT	74
4.7. Effets des solvants	74
4.8. Analyse thermochimique	76
4.9. Analyse des indices de réactivité CDFT	78
4.9.1. Descripteurs globaux	78
4.9.2. Descripteurs locaux	79
4.9.2.1. Fonctions de Parr	79
4.9.2.2. Descripteurs duals	80
4.10. Analyse ELF (electron localisation function) des réactifs et interprétation	81
CONCLUSION GENERALE	86
Références bibliographiques	88
Annexe	

Introduction générale

Introduction Générale

La réaction chimique est issue de la modélisation d'une transformation chimique à l'échelle macroscopique, selon un processus unique où les réactifs deviennent des produits. Au fil de la dernière décennie, d'importantes avancées ont été réalisées dans les techniques expérimentales et théoriques, facilitant la caractérisation et la compréhension à l'échelle atomique des processus physico-chimiques. On observe une tendance croissante à l'utilisation des prévisions théoriques comme support à l'expérimentation.

Un dialogue fructueux entre les domaines théoriques et expérimentaux, encourage les chercheurs à entreprendre des calculs de chimie quantique sur les systèmes d'intérêt, et vice versa. Ces calculs arrivent à décrire dans un cadre structural, atomique et moléculaire, les données expérimentales, incluant les propriétés des molécules et des matériaux.

La chimie assistée par ordinateur est appelée chimie computationnelle ou modélisation moléculaire. Elle est largement utilisée comme support pour interpréter les résultats expérimentaux, elle guide même les expériences dans de nouvelles directions et aide à concevoir de nouveaux produits possédant des propriétés souhaitables, d'autre part, les calculs établis en chimie computationnelle peuvent apporter des solutions appropriées aux problèmes dans le domaine de la chimie, comme les propriétés structurales, liées à la géométrie des molécules et thermodynamiques, les fréquences de vibration, les chemins suivis lors d'une réaction chimique, ainsi que d'autres grandeurs inaccessibles via l'expérience, tels que les propriétés de l'état de transition des réactions chimiques [1].

En réalité, une telle avancée technologique fait, déjà partie des recherches des chimistes théoriciens. En 1981, Kenichi Fukui et Roald Hoffmann ont été honorés pour leurs avancées révolutionnaires sur les théories des réactions en chimie et en 1992, Rudolph A. Marcus a été récompensé pour ses travaux sur le transfert d'électrons,

De même, en 1998, le prix Nobel de Chimie a été attribué à John A. Pople et Walter Kohn pour leurs travaux dans le domaine de la chimie quantique et particulièrement la modélisation moléculaire, et en 2013, Martin Karplus, Michel Levitt et Arieh Warshel ont

été aussi honorés du prix Nobel pour le développement de modèles multi-échelles des systèmes chimiques complexes.

En 2023, le prestigieux prix Nobel de Chimie a été la récompense des travaux des scientifiques Mounqi Bawendi (Institut de Technologie du Massachusetts, Etats-Unis), Louis Brus (Université de Colombie, Etats-Unis) et Alexei Ekimov (Technologie des nano-cristaux Inc.), pour leurs exploits sur les boîtes quantiques (atomes artificiels et confinement des électrons à l'échelle du nanomètre). Les théories décrivant le comportement des atomes et des molécules ont donc considérablement évolué au cours des 20 dernières années, rendant les études théoriques désormais incontournables.

La compréhension de la réactivité intrinsèque des systèmes moléculaires est cruciale en chimie, de ce fait, étudier une réaction chimique dans un cadre théorique incite à utiliser les programmes numériques de chimie quantique, qui non seulement, étudient les molécules isolées, mais surtout explorent l'interaction spécifique qui commande le processus entre les molécules réactives, que ce soit en phase gazeuse ou en solution. Dotés d'algorithmes d'optimisation précis, ces programmes minimisent l'énergie globale à partir des paramètres structuraux et parviennent à prédire ainsi la conformation la plus stable des systèmes étudiés, ainsi, les états de transition sont localisés. Toutes ces données sont la base pour décrire complètement une réaction chimique sous les trois aspects fondamentaux qui sont thermodynamique, cinétique et mécanisme réactionnel, ceci permet à la fois la prédiction de propriétés inaccessibles par l'expérience et l'interprétation des résultats expérimentaux.

Les travaux de thèse présentés ici sont au cœur de cette étude théorique. Notre choix s'est porté sur une méthode de calculs spécifique et adaptée à notre but, qui est la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) [2], son efficacité se situe dans son temps de calcul moindre, la qualité de ses résultats et sa fiabilité pour nos systèmes moléculaires.

Le modèle DFT est actuellement le meilleur compromis qualité/temps.

La formation de cycles et d'hétérocycles par cycloaddition, regroupant des séquences comme la réaction de Diels-Alder [4+2] et les cycloadditions [3+2] (Schéma 1), est une méthode largement utilisée.

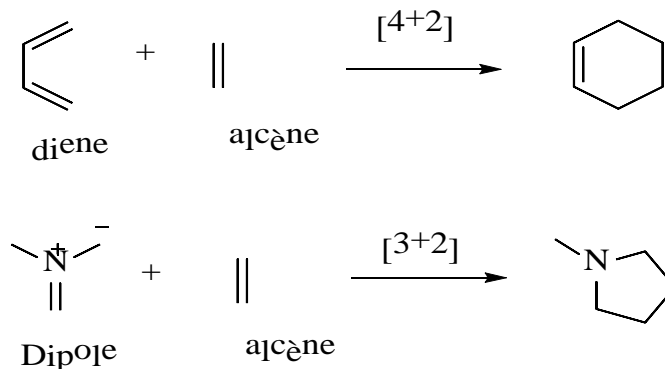


Schéma 1. Deux types de réactions de cycloaddition [4+2] et [3+2]

La réaction de cycloaddition [3+2] (abrégée en CA32), est l'une des méthodes les plus pratiquées pour synthétiser les hétérocycles à cinq chaînons. Elle résulte de l'interaction entre un dipôle-1,3 et un alcène, donnant lieu à la formation d'un cycloadduit [3].

(Schéma 2).

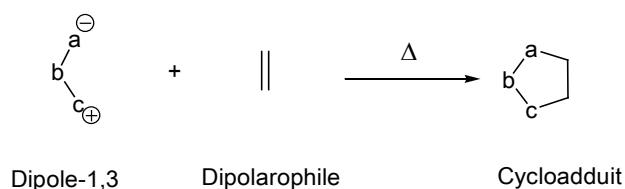


Schéma 2. Réaction de CA32.

Les réactions [3+2] sont essentielles en synthèse organique. La recherche vise à perfectionner la réaction pour obtenir une régiochimie et une stéréochimie contrôlée. La régiochimie, autrefois mystérieuse, a été clarifiée par les explications mécanistiques de Houk basées sur les recouvrements des orbitales moléculaires frontières [4]. Pour élucider la stéréochimie des réactions étudiées [5], les interactions les plus favorables et non favorables entre les molécules, issues du recouvrement entre les deux espèces, doivent être déterminées.

Il est possible de prédire la sélectivité ainsi que les caractéristiques mécanistiques des différents types de cycloadditions grâce aux simulations des réactions [6]. Notre étude se concentre particulièrement sur la réaction de CA32, formant un composé pentacyclique azoté, de la famille des triazoles, ce sont les : 1,2,4-triazole et 1,2,3-triazole (Schéma 3).

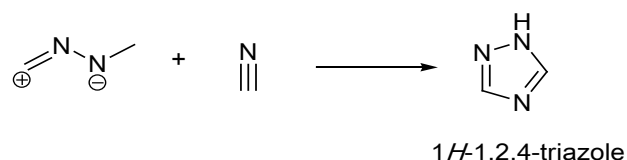


Schéma 3. Réaction de CA32 conduisant à la formation du 1,2,4-triazole

En raison de l'importance des triazoles sur le plan chimique et pharmacologique, de nombreuses recherches ont été menées sur ces espèces et leurs dérivés [7-9].

Les pyrazoles substitués, ou pyrazolines, ainsi que le 1,2,4-triazole, peuvent être préparés simplement par réaction CA32 [10] entre les nitrilimines et les alcynes, les alcènes ou bien les imines (C=N).

Dans la réaction choisie, le dipôle-1,3 est représenté par la nitrilimine **1**, tandis que le dipolarophile est le pyrrolopyrazine **2** (Schéma 4).

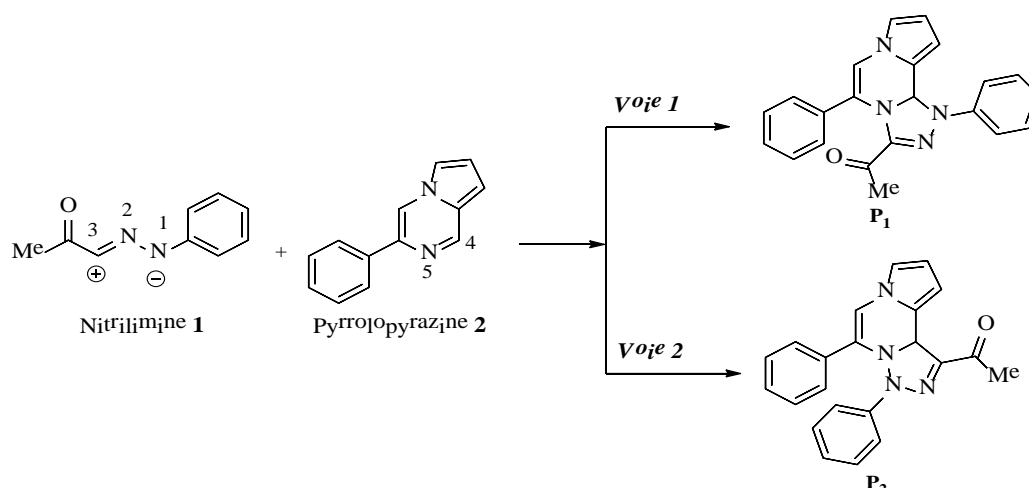


Schéma 4. Synthèse des triazoles par cycloaddition [3+2] entre la nitrilimine **1** et le pyrrolopyrazine **2**.

Cette étude a pour objectif d'étudier théoriquement, en utilisant les deux fonctionnelles B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2X/6-31G(d,p), le mécanisme moléculaire, la sélectivité, et l'effet du solvant au cours de cette réaction de CA32. Cette dernière a été récemment expérimentées par Huang et son équipe [11], impliquant la mise en réaction de la nitrilimine, en tant que dipôle 1,3, généré *in situ* à partir de précurseurs stables (Bromure de (Z)-N-aryl-2-oxopropanehydrazonoyl et Et₃N), avec la 3-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine, donnant la 1-(1,5-diaryl-1,10b-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrazin-3-yl)éthanones avec des rendements modérés.

Ce manuscrit est composé de deux parties ; en premier, une étude bibliographique qui est divisée en quatre chapitres.

- Le premier chapitre aborde la chimie hétérocyclique, mettant en lumière les hétérocycles, leurs structures, et caractéristiques, ainsi que leur intérêt biologique, et thérapeutique.
- Le deuxième chapitre est dédié à la présentation des cycloadduits issus de la réaction 32CA "hétérocycles triazoles ", en particulier leurs structures, et caractéristiques physicochimiques, principales méthodes de synthèse et leurs activités biologiques et industriels.
- Le troisième chapitre explore la réaction de CA32, en se penchant sur les concepts pertinents, comme la sélectivité et la nature du mécanisme moléculaire.
- Le quatrième chapitre présente différentes méthodes de chimie quantique et les théories utilisées pour élucider le mécanisme réactionnel.

La seconde partie rassemble les calculs théoriques obtenus, cette section est explicative et interprétative de tous les résultats concernant le mécanisme de la réaction, et la compréhension de la sélectivité décrite dans l'expérience.

Une conclusion générale résume les principaux résultats, leurs implications, et propose des perspectives pour de futures recherches dans le domaine.

Partie I

Rappel bibliographique

Chapitre 1

Chimie hétérocyclique

1. Généralités

Les hétérocycles sont des éléments structurels essentiels dans les essais chimiques et biologiques, leur structure cyclique est constituée d'au moins deux éléments différents, communément du carbone et d'un hétéroatome, le plus fréquemment l'azote [12,13], le soufre [14,15], l'oxygène [16], et d'autres éléments [17].

La cyclisation donne lieu à de nouvelles propriétés, qui attribuent aux molécules hétérocycliques un caractère spécifique au sein d'un ensemble original aux multiples applications.

Les composés hétérocycliques forment probablement la famille de fragments moléculaires la plus vaste et diversifiée utilisée par les chimistes en synthèse organique [18]. En effet, les statistiques de 2009 ont montré que parmi les 65 millions de composés chimiques existants, plus des deux tiers sont des systèmes hétérocycliques ; de ce fait, l'industrie chimique et technologique utilisent de manière intensive les hétérocycles synthétiques, surtout en tant qu'herbicides, fongicides, pesticides [19], ou colorants [20]. La chimie pharmaceutique utilise aussi les hétérocycles de synthèse, aussi bien dans l'imagerie médicale [21] que dans le domaine pharmacologique [22] (vitamines, hormones, antibiotiques, etc.).

Créer une nouvelle structure hétérocyclique est devenu la cible des nouvelles techniques de synthèse qui doivent être sélectives, efficaces et d'un coût moindre, et surtout avec un intérêt biologique important.

Le rôle anticipé des composés hétérocycliques dans la conception et la découverte de la thérapie anti-SARS-CoV-2 est souligné pendant la situation pandémique (Schéma I.1.1). Le SARS-CoV-2, responsable de la Covid-19, a suscité un intérêt particulier dans la recherche, avec plusieurs articles décrivant différents composés hétérocycliques ciblant les coronavirus SARS, MERS et SARS-CoV-2 [23].

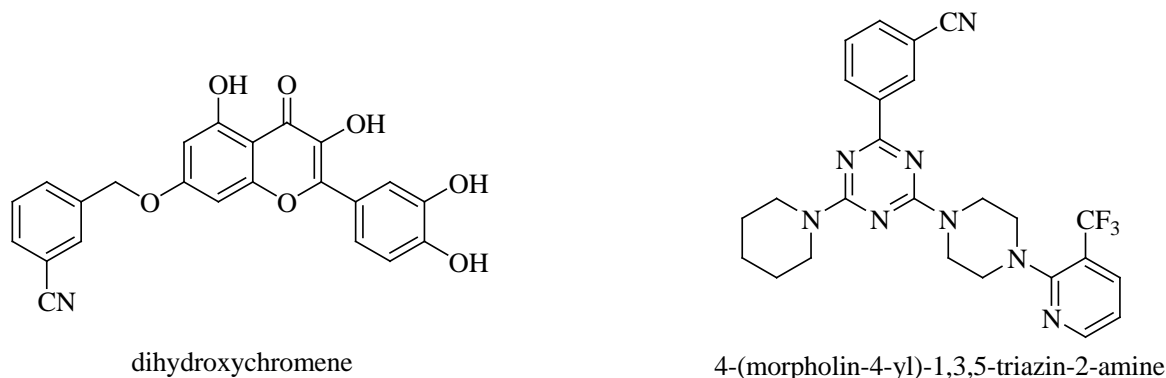


Schéma I.1.1. Composés hétérocycliques présentant une activité anti-coronavirus

On remarque que ces structures sont diversifiées regroupant des motifs cycliques saturés, partiellement saturés, aromatiques, et aussi des groupements fonctionnels incluant des hétéroatomes.

2. Les hétérocycles azotés et leurs Activités biologiques

Entre les différentes catégories de composés hétérocycliques, émergent les structures principalement azotées, désignées sous le terme d'hétérocycles azotés (N-hétérocycles). Ce sont des molécules cycliques dont le squelette contient au moins un atome d'azote [24]. La chimie des composés azotés se positionne comme une source privilégiée pour de nombreuses études à travers le monde, ayant vu l'émergence de multiples méthodes pour la synthèse d'hétérocycles simples et condensés comportant au moins un atome d'azote. Ces motifs cycliques se déploient au sein de diverses familles de produits naturels, qu'ils soient issus du règne animal ou végétal, et sont présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives (Schéma I.1.2 et Schéma I.1.3), ce qui rend leurs importances capitales en chimie médicinale. Au sein du règne naturel, ils ont la structure de base des composés appelés alcaloïdes dont l'origine est végétale, ils sont azotés et basiques [25]. Citons aussi la nicotine qui en fait partie, elle est reconnue pour sa toxicité, la morphine étant connue pour son effet analgésique, qui arrête la douleur, la pénicilline G5 fait partie aussi des alcaloïdes, représente un antibiotique naturel.

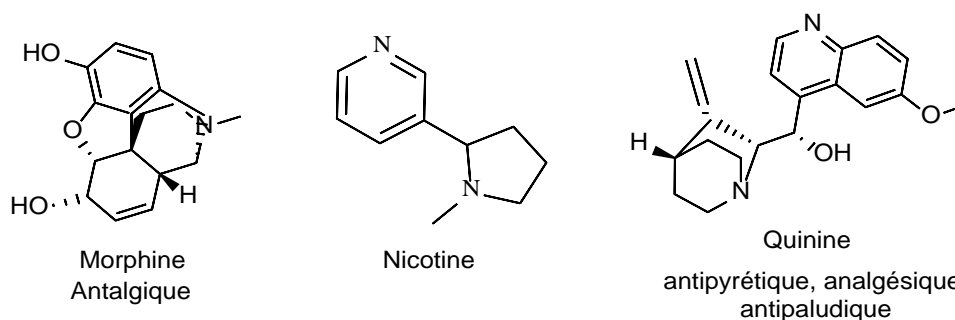


Schéma I.1.2. Structures de certains alcaloïdes

Les composés hétérocycliques peuvent être d'origine purement naturelle, hémisynthétique ou entièrement synthétique. La camptothécine en est un exemple, composée d'un extrait de produits naturels, tandis que l'irinotécan, un dérivé hémisynthétique de la camptothécine, a prouvé une activité anti-tumorale [26] (Schéma I.1.3).

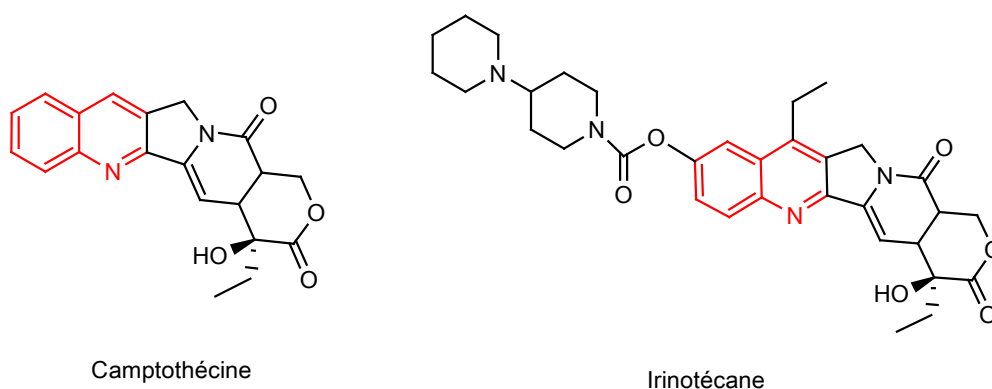


Schéma I.1.3. Molécule hétérocyclique d'origine naturelle et son dérivé hémisynthétique.

La cytosine, la guanine et l'adénine sont des composés hétérocycliques présents dans la composition de l'ARN et l'ADN (Schéma I.1.4). Ces composés sont également présents dans l'adénosine triphosphate (ATP), les acides aminés et les phéromones [27].

Un grand nombre de composés hétérocycliques contenant de l'azote sont reconnus pour présenter une vaste gamme d'activités pharmacologiques [28], englobant des propriétés anticancéreuses, antimicrobiennes, anti-VIH, antipaludiques, antituberculeuses [29-34], et antidiabétiques [35]. De plus, une étude récente a démontré que plus des deux tiers des 200

médicaments à petites molécules les plus vendus (en 2018) et approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis contenaient au moins un squelette N-hétérocyclique [36].

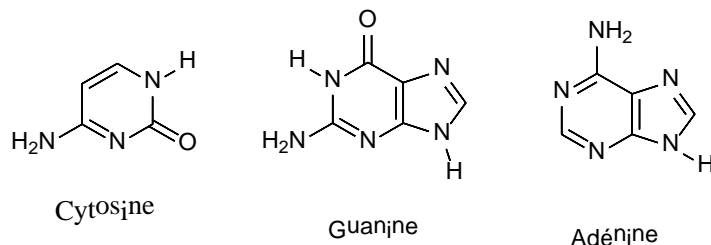


Schéma I.1.4. Représentation structurale de la cytosine, la guanine, et l'adénine.

L'hydroxychloroquine et la chloroquine (HCQ/CQ), ces deux hétérocycles azotés, initialement utilisés comme antipaludéens, ont démontré leur efficacité en tant que traitements de la lutte contre la COVID-19 (Schéma I.1.5).

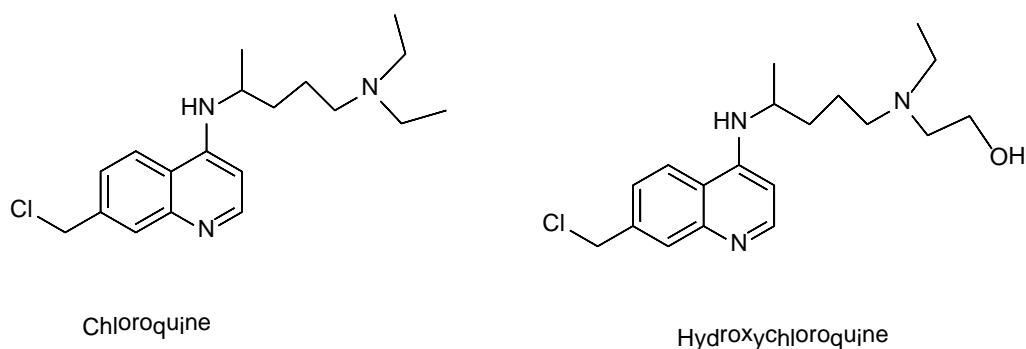


Schéma I.1.5. Structure moléculaire de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine.

De nouvelles méthodes de synthèse ont été développées concernant les hétérocycles, ayant pour objectif de les rendre plus sélectives, efficaces et économiques en termes d'atomes, permettant ainsi d'obtenir une grande variété de réactions associées [37]. Il est également aisé d'anticiper la vaste diversité de dérivés possibles, c'est pourquoi nous nous limiterons ici aux cas qui nous intéressent. Nous examinerons en priorité des dérivés monocycliques pentagonaux, en citant quelques exemples particulièrement significatifs.

2.1. Les azoles

Comprenant un hétérocycle insaturé, ces composés organiques ont un cycle de cinq atomes, le nombre de carbone peut varier de 0 à 4, et pour l'atome d'azote entre 1 à 5. Ainsi, le pyrrole représente le membre le plus simple de cette famille avec un seul atome d'azote (Figure I.1.6).

2.1.1. Pyrrole

Il s'agit d'un motif majeur en chimie organique, omniprésent dans de nombreux produits naturels, inspirés par ces structures d'origine naturelle, les chimistes organiciens se sont intéressés aux composés ayant cette molécule dans leurs structures, pour exploiter ses diverses propriétés biologiques. On le retrouve dans les anti-cancéreux [38], des agents anti-cholestérol [39], des anti-inflammatoires [40], ainsi que dans des substances indispensables tant pour notre organisme que celui des plantes (Schéma I.1.6).

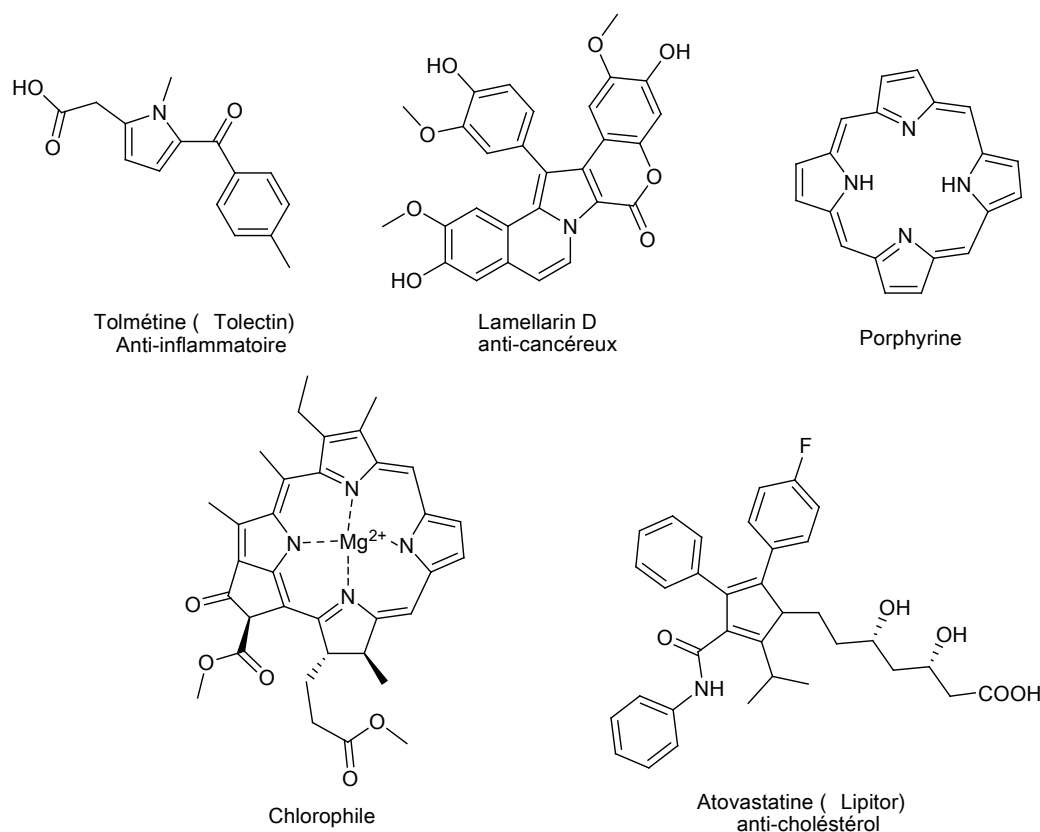


Schéma I.1.6. Occurrences du pyrrole au sein de divers composés

En effet, le noyau pyrrolique intervient dans la composition de deux substances naturelles particulièrement importantes. Il est présent dans les pigments du sang, tels que l'hémine, constituant de l'hémoglobine. Cette dernière renferme quatre cycles pyrroliques en chaîne fermée, dont les atomes d'azote servent de ligands à un complexe. Le pyrrole est également présent dans la chlorophylle, le pigment vert des végétaux, dont la structure tétrapyrrolique cyclique est stabilisée par la complexation d'un atome de magnésium (Schéma I.1.6), ainsi que dans la vitamine B12.

En raison de sa prépondérance dans les molécules organiques, la synthèse du noyau pyrrole a été l'objet de nombreux travaux de recherche. Les premières synthèses de pyrroles polyfonctionnalisés ont été développées à la fin du 19^{ème} siècle par les chimistes allemands Ludwig Knorr, Carl Paal et Arthur R. Hantzsch [41]. Ces réactions permettent la formation de pyrroles diversement substitués à partir d'amines, d'ammoniac et de composés qui ont 2 fonctions carbonyles. (Schéma I.1.7).

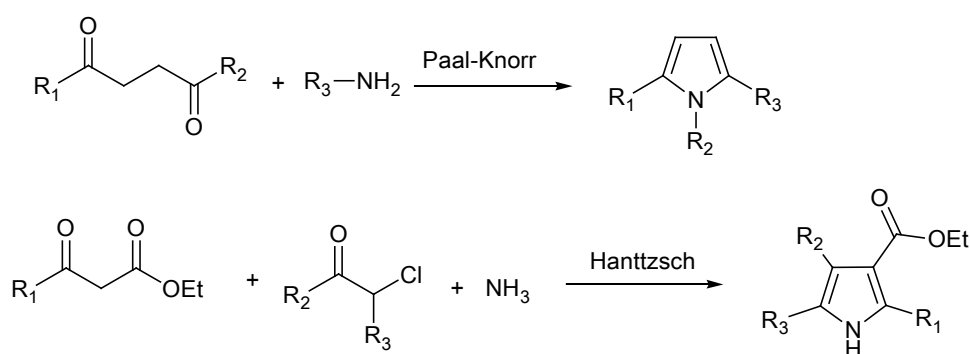


Schéma I.1.7. Techniques traditionnelles de la synthèse des pyrroles

Entre les azoles, se démarquent les diazoles qui forment des cycles avec deux atomes d'azote et trois atomes de carbone, leurs structures aromatiques sont dotées de deux doubles liaisons (Schéma I.1.8).

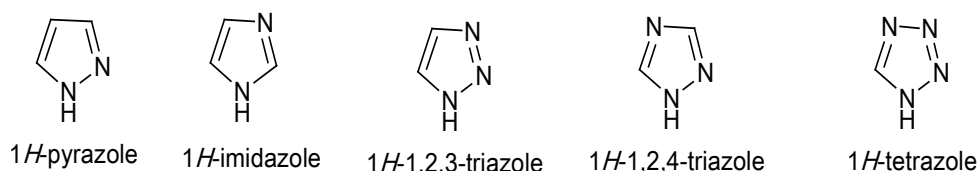


Schéma I.1.8. Représentation des structures chimiques de quelques azoles.

2.1.2. Pyrazines

Les pyrazines, également appelées 1,4-diazines, sont des composés aromatiques hétérocycliques contenant deux atomes d'azote en positions 1 et 4, avec la formule chimique $C_4H_4N_2$ (Schéma I.1.9). Ces molécules symétriques sont stables, combustibles, et incompatibles avec les acides et les oxydants. Elles se présentent sous forme de cristaux ou de poudre blanche, dégageant une odeur et un goût caractéristiques. Ces substances sont responsables de la saveur « rôtie » que l'on retrouve dans la viande grillée ou les grains de café torréfiés.

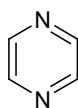


Schéma I.1.9. Structure de la pyrazine

On trouve cette molécule dans les végétations [42], la biodiversité animale terrestre ou marine [43], ainsi que dans les créatures microscopiques tels que champignons et les bactéries [44]. La pyrazine et ses dérivés trouvent également leur utilité dans les secteurs des parfums, des arômes et des produits chimiques agricoles (pesticides, insecticides, ...etc). Elles agissent comme un signal olfactif pour repousser les prédateurs nuisibles à la végétation et aux fruits immatures. En raison de leurs diverses actions biologiques, les molécules renfermant le groupement pyrazine suscitent également un intérêt médical important [45]. L'incorporation d'un cycle pyrazine dans une molécule pentacyclique peut renforcer son activité biologique [46].

Les pyrazines ont attiré l'attention de l'industrie alimentaire en tant qu'ingrédients essentiels dans les aliments, en particulier les pyrazines alkylées, car elles possèdent des propriétés olfactives particulières. Elles peuvent être extraites de sources naturelles telles que les pommes de terre, les noix et les grains de café. Ces pyrazines formées biogénétiquement sont très importants compte tenu de la tendance actuelle de l'industrie vers des arômes entièrement naturels dans les aliments. Elles peuvent également être synthétisées par des méthodes chimiques ou par certains micro-organismes.

La pyrazine est synthétisée par une méthode majoritaire qui fait réagir les 1,2-dicétones en présence d'ammoniac afin d'avoir comme produit des diamines ou des aminocétones [47], cependant, la réaction de dicétones avec des diamines dans du méthanol, à température ambiante, dans des conditions sèches en présence de tert -BuOK (tert -butoxyde de potassium), donne un haut rendement puisqu'elle produit plus de 70 % de pyrazines alkylées [48]. Ce procédé économique s'avère être une excellente alternative respectueuse de l'environnement (Schéma I.1.10).

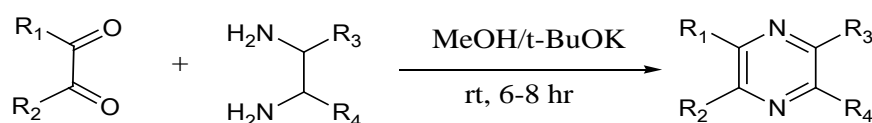


Schéma I.1.10. Synthèse de la pyrazine par réaction d'un dicétone avec une diamine.

La production de pyrazines est répandue chez les plantes, cependant, à ce jour, seules quelques bactéries ont été identifiées comme étant capables de synthétiser des pyrazines, notamment *Pseudomonas* sp., *Bacillus* sp., *Chondromyces* sp., et *Streptomyces* sp. [49,50].

2.1.3. Pyrrolopyrazine

La cycloaddition dipolaire [1,3] constitue l'une des méthodes les plus efficaces pour synthétiser des dérivés de type pyrrolopyrazine (Schéma I.1.11).

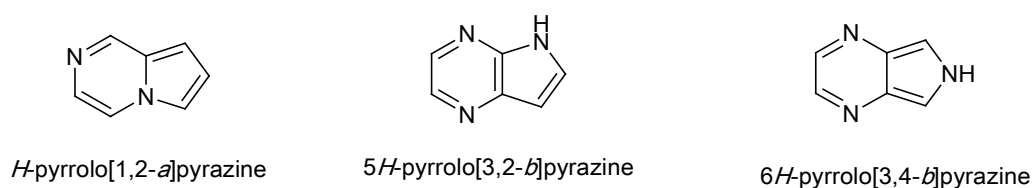


Schéma I.1.11. Structures des pyrrolopyrazines.

La pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine présente une vaste gamme d'activités biologiques, notamment des propriétés antitumorales, anti-angiogéniques et antioxydantes [51]. Cette dernière a démontré son pouvoir à piéger ou réduire la quantité de radicaux libres. En résumé, un antioxydant est susceptible de jouer un rôle crucial dans la prévention et le traitement des maladies chroniques.

Parmi les différentes voies de synthèse de cette molécule, celle à partir du dérivé du pyrrole (Schéma I.1.12) [52,53].

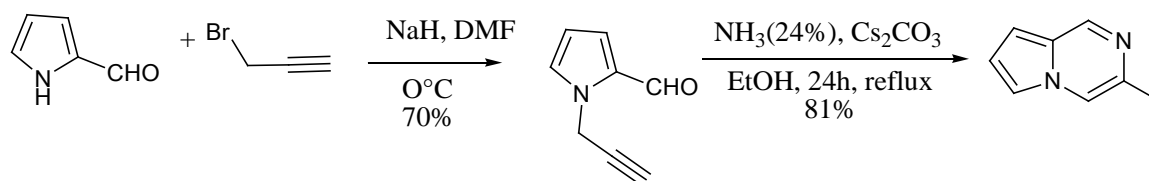


Schéma I.1.12. Synthèse du dérivé du pyrrolo [1-2-*a*] pyrazine

2.1.4. Triazoles

Les triazoles sont définis comme des molécules à structure cyclique, insaturée, le cycle est constitué de cinq atomes, dont trois atomes d'azote et deux atomes de carbone, ces composés peuvent être issus du pyrrole par une réaction qui consiste à remplacer deux isométhine (=CH-) par deux atomes d'azote. On les trouve sous forme de deux isomères ; le 1,2,3-triazole et le 1,2,4-triazole. Ces produits sont généralement issus à partir de la réaction de cycloaddition 1,3-dipôle, qui est le sujet de notre recherche. Ce groupe d'hétérocycles azotés sera exploré dans le chapitre 2.

Chapitre 2

Les triazoles

1. Introduction

En 1885, J. A. Bladin a été le premier scientifique à dénommer "triazole" aux systèmes cycliques carbone-azote, à cinq chaînons, comportant deux doubles liaisons et trois atomes d'azote, de formule brute $C_2H_3N_3$ [54]. Ces composés sont aromatiques et font partie des cycles excédentaires en électrons. On ne trouve pas les triazoles à l'état naturel, ils sont donc synthétisés par la réaction classique de Huisgen de type 1,3-dipolaire, qui est d'une très grande efficacité pour former des 1,2,3-triazoles, ou parfois des tétrazoles, leurs caractéristiques ainsi que leurs multitudes applications seront décrites dans ce qui suit

2. Caractéristiques physico-chimiques des triazoles

2.1. Aspect chimique

La structure des triazoles est dite "pseudo-aromatique". Dans leurs édifices, il existe une interaction entre les liaisons pi, et un moment dipolaire considérable, et ils peuvent former facilement les liaisons hydrogène [55,56]. Dans les conditions standard, ces composés sont d'une grande stabilité vis-à-vis d'autres réactifs chimiques, ainsi que vis-à-vis de l'oxydation et de la réduction [57,58].

Le noyau triazole est issu d'une réaction 1,3-dipolaire entre un dipôle (l'azoture) et un dipolarophile (l'alcyne), tout en précisant l'atome d'azote porteur d'hydrogène, les deux formes isomères qui en résultent sont ; le 1,2,4-triazole et le 1,2,3-triazole [59] (Schéma I.2.1).



Schéma I.2.1. Structure des triazoles

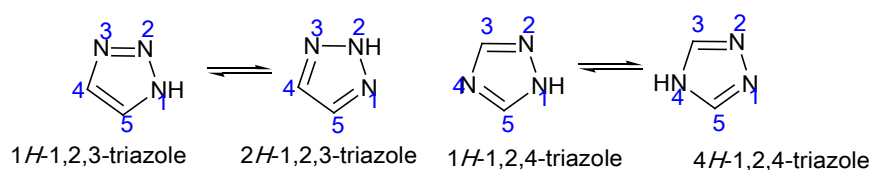


Schéma I.2.2. Structures des tautomères correspondants aux deux triazoles.

Le phénomène de tautomérie caractérisant la structure des triazoles (Schéma I.2.2) s'avère crucial étant donné qu'il détermine leurs propriétés les plus importantes, ainsi que leur mode de réactivité. La proportion de chaque tautomère dépend d'un certain nombre de paramètres, tels que la nature du milieu et des conditions expérimentales, et aussi celle du substituant et sa capacité à établir des liaisons hydrogènes, cependant, la chimie des triazoles est une chimie de mélange où chacun des deux tautomères réagit individuellement sur les mêmes réactifs.

D'un point de vue électronique, le triazole peut être considéré comme un mélange entre un pyrrole et une pyridine, ce qui lui confère des propriétés acido-basiques très particulières, faisant de lui un groupement amphotère (Schéma I.2.3).

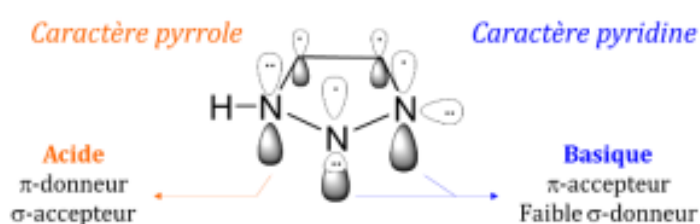


Schéma I.2.3. Propriétés électroniques du cycle 1,2,3-triazole

Elguero et al. [60] se sont penchés sur l'étude de deux facteurs importants qui sont l'équilibre acido-basique et la tautomérie du composé 1,2,3-triazole, ces facteurs sont à l'origine de la majorité de ses multiples propriétés. Par ailleurs, à l'état gazeux, les

tautomères du 1,2,3-triazole prédominent sous la forme (b), par contre à l'état liquide et solide, ils sont à la fois selon la forme (a et b) [55] (Schéma I.2.4).

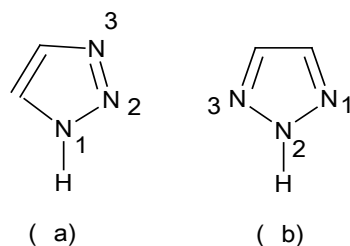


Schéma I.2.4. Les deux formes tautomères du 1,2,3-triazole

En général, les 1,2,3-triazoles sont divisés en trois classes principales, à savoir, les 1,2,3-triazoles (monocycliques), les benzotriazoles et les sels 1,2,3-triazolium (1,2,3-triazoliumsalts) (Schéma I.2.5). Les triazoles présentant un seul cycle [61] et les composés benzotriazoles sont particulièrement stables vis-à-vis de l'hydrolyse, des conditions d'oxydoréductions et de la dégradation enzymatique, mais le clivage réducteur se produit dans des conditions obligatoires conduisant à la formation de sels de triazolium [62,63].

Les triazoles ont des moments dipolaires relativement élevés (environ 3.17 D pour les 1,2,4-triazoles contre 1.77 D pour les 1,2,3-triazoles). Les 1,2,4-triazoles sont d'une grande solubilité dans les solvants polaires, mais d'une faible solubilité quand ils sont dans les milieux apolaires.

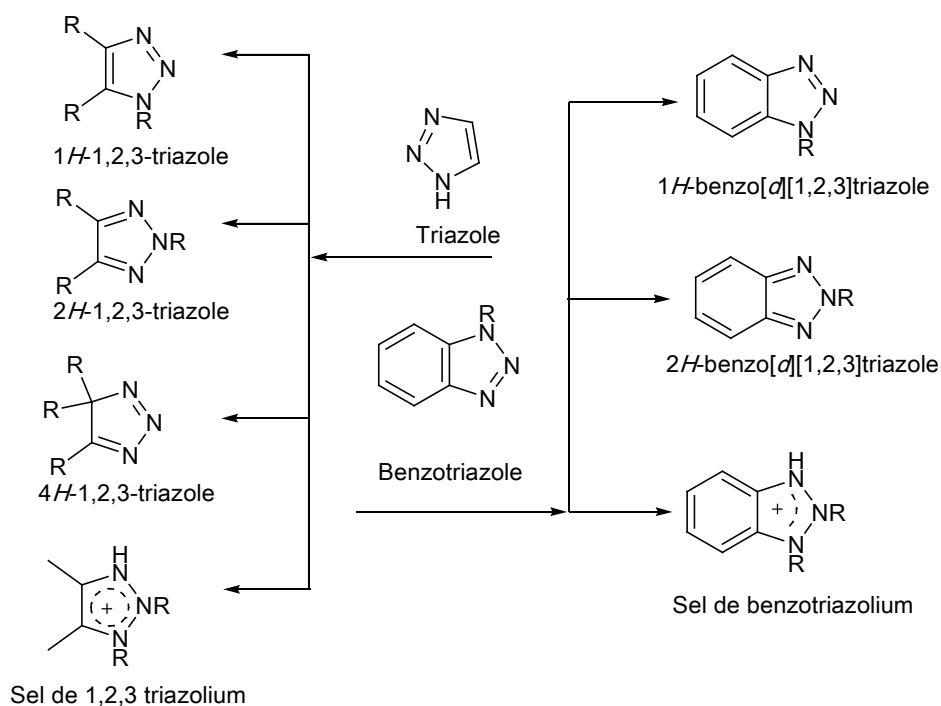


Schéma I.2.5. Les dérivés de 1,2,3 triazoles

2.2. Stabilité thermique

Les composés azoles sont généralement stables en température élevée (Tableau I.2.1). Cependant, il existe quelques dérivés triazoliques qui sont thermiquement instables, allant parfois jusqu'à l'explosivité. Ainsi, certains complexes métalliques du triazole sont explosifs au-dessus de leurs températures de fusion [64]. Certains dérivés nitrés des 1,2,4-triazoles, comme le 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one (NTO) (Schéma I.2.6), hautement énergétiques, sont utilisés pour la synthèse d'explosifs [65].

Tableau I.2.1. Quelques caractéristiques physico-chimiques et thermodynamique des triazoles

Isomère	%N	T _f (°C)	T _{eb} (°C)	ΔH _f (Kj/Kg)	pKa	μ (10 ⁻³ c.m)
1,2,3-triazole	61	23	203	2690	9,4	3,23
1,2,4-triazole	61	121	260	2345	10,1	9,61

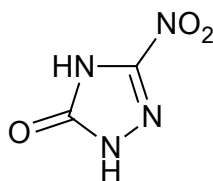


Schéma I.2.6. Structure moléculaire de NTO

2.3. Complexation avec les ions métalliques

La présence d'un atome d'azote de type pyridinique dans les composés azoles leur confère la possibilité de se coordonner avec d'autres substances, notamment avec des ions métalliques [64]. En particulier, les triazoles peuvent former des complexes avec des cations divalents tels que Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} ...etc. Cette aptitude à la complexation entraîne des applications intéressantes pour améliorer les propriétés de l'interface métaux/polymères.

Les études faites sur l'évaluation des activités biologiques des triazoles, ont noté que l'activité des ligands à base de Schiff sont plus actifs quand ils sont pris sous l'allure d'un complexe métallique. [66,67]. Cette classe de composés pourrait être un meilleur modèle pour développer de nouvelles pistes dans le traitement du cancer.

3. Propriétés biologiques et domaines d'applications des triazoles

Les structures du cycle triazole central avec une énergie de stabilisation aromatique plus élevée, sont modifiées pour améliorer la solubilité et la sélectivité avec le site de liaison interactif de l'enzyme, agissant ainsi comme des lieurs parmi divers pharmacophores. Ainsi, il a été démontré qu'ils jouent un rôle vital dans un large éventail d'activités biologiques, y compris la conception de médicaments à base de fragments, les mimétiques biomoléculaires et les méthodologies bioorthogonales. En plus des médicaments à base de triazole disponibles, les chercheurs s'engagent à explorer et à développer de nouvelles molécules basées sur les noyaux de triazole avec d'énormes applications dans d'autres domaines.

3.1. Applications des 1,2,3-triazoles

Plus particulièrement, le 1,2,3-triazole est largement présent dans de nombreux systèmes pharmacophores avec des propriétés biologiques telles que, antituberculeuses [68], anticancéreuses [69,70], antibactériennes [71,72], antioxydantes [73,74], anti-leishmaniennes (leishmanicides) [75], antifongiques [76], contre la maladie d'Alzheimer [77], antipaludéennes [78,79], et anti-inflammatoires [80] (Schéma I.2.7).

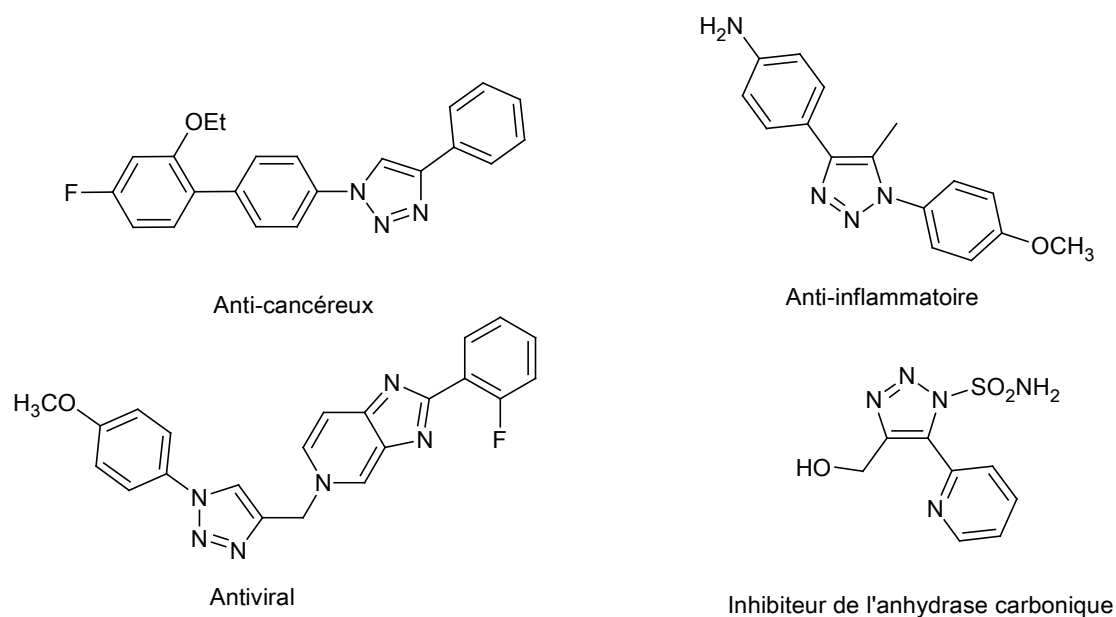


Schéma I.2.7. Quelques dérivés de 1,2,3-triazoles biologiquement actifs

Le noyau de triazole se retrouve également dans les dérivés de la classe des nucléosides, dans lesquels le cycle triazolique remplace une base pyrimidique, conférant ainsi des propriétés antivirales (notamment anti-VIH) [81,82]. Parmi les structures les plus connues, on peut citer le tazobactam [83], inhibiteur de la β -lactamase, commercialisé en combinaison avec la pipéracilline, antibiotique à large spectre. En antibiothérapie, les triazoles ont également été utilisés pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de certains médicaments. Par exemple, la céfatrizine [84] et le rufinamide qui a été approuvé par la FDA pour le traitement de l'épilepsie pédiatrique (Schéma I.2.8).

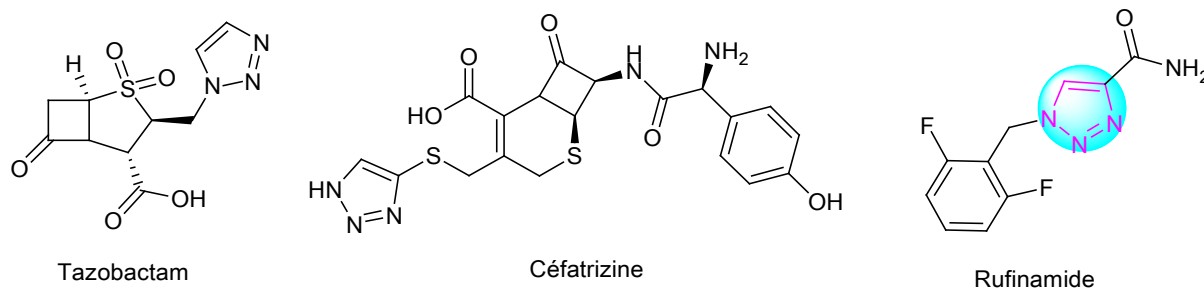


Schéma I.2.8. Structure de quelques médicaments à base de 1,2,3 triazole

Ils se trouvent également dans de nombreuses molécules bioactives, telles que les inhibiteurs de coronavirus [85,86] (Schéma I.2.9).

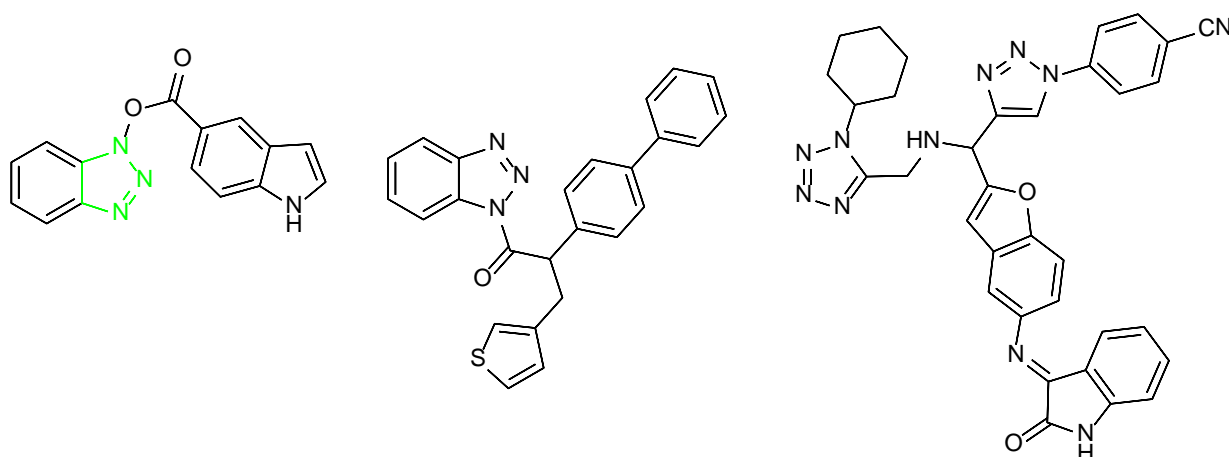


Schéma I.2.9. Structure des dérivés de 1,2,3 triazole anti-covid.

3.2. Applications des 1,2,4-triazoles

Les 1,2,4-triazoles sont également impliqués dans le domaine curatif, comme médicaments anti mycoses (Figure I.2.10) [87], les antituberculeux [88,89], les antioxydants [90], les antitumoraux [91, 92], les antidouleurs [93], les médicaments qui soulagent les inflammations [94,95], les bactéricides [96], et les anti-HIV [97] (Schéma I.2.11). Des chercheurs ont pu découvrir que leurs activités biologiques se doit à la liaison azométhine N=C.

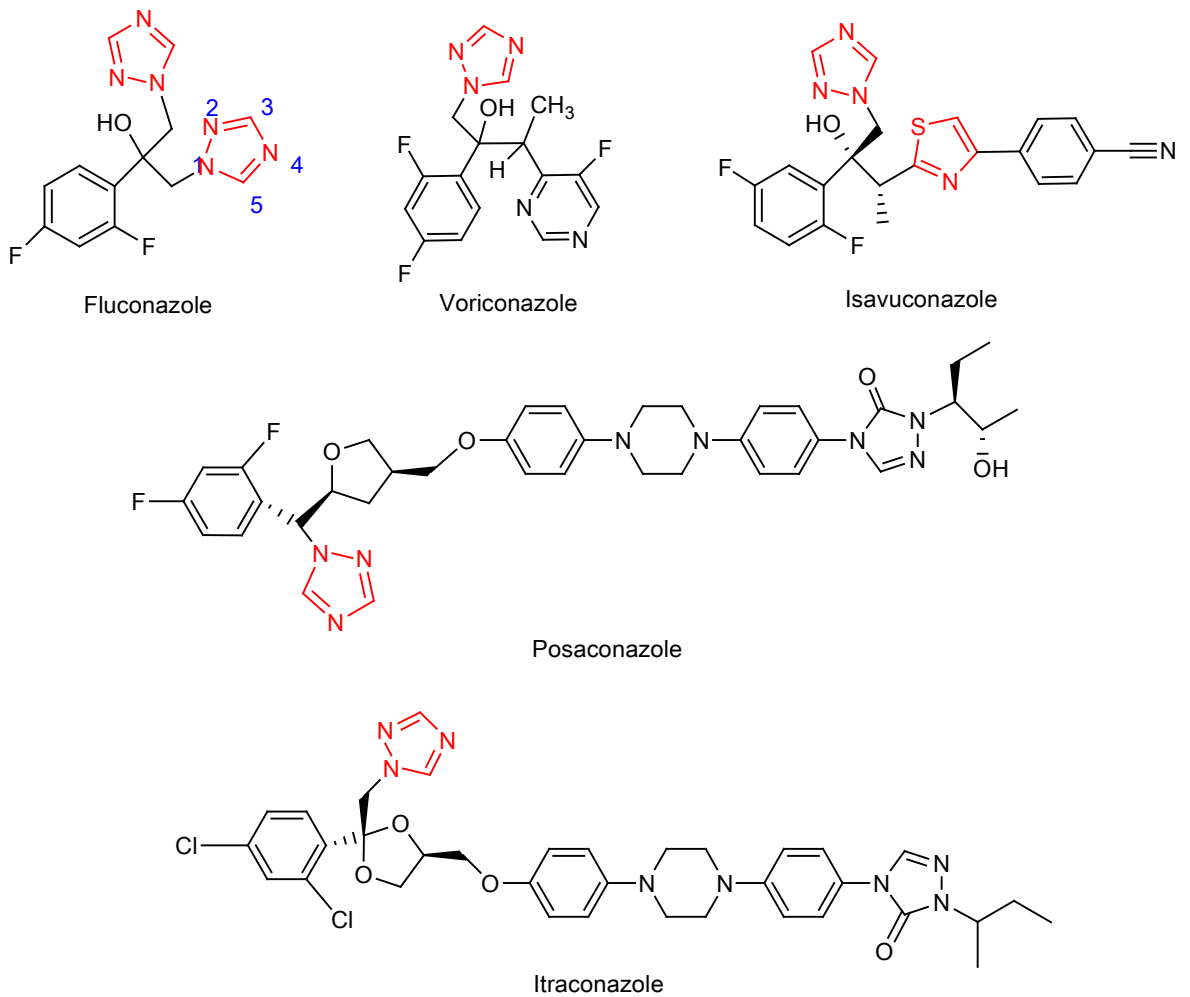


Schéma I.2.10. Structure chimique de dérivés de 1,2,4 –triazole à activité antifongique.

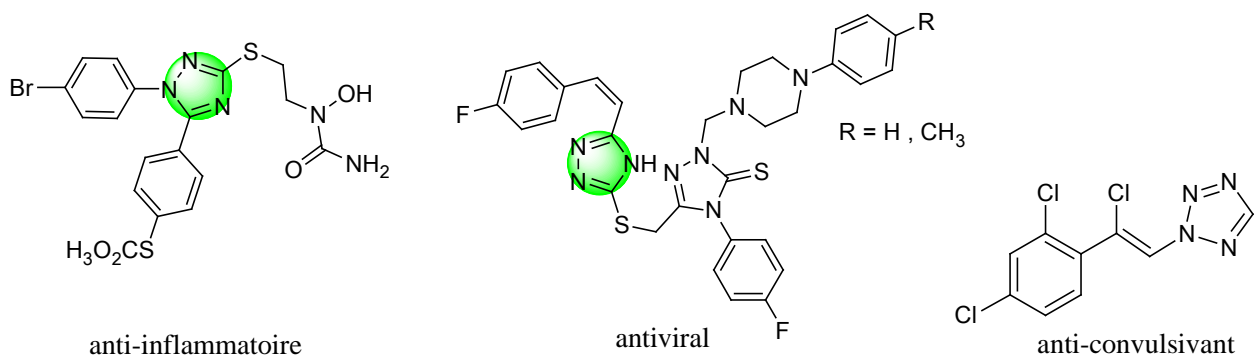


Schéma I.2.11. Structure chimique de quelques médicaments dérivés de 1,2,4 –triazole

D'autres de leurs dérivés se trouvent dans la composition des anticonvulsifs. Wingrove et ses collègues [98] ont hypothèse concernant l'activité du loréclezole (antiépileptique de deuxième génération). Abou-Zeid *et al.* [99] ont découvert l'activité antivirale des produits dérivants de 1,2,4-triazoles.

De plus, les triazoles ont des applications dans les liquides ioniques, les inhibiteurs de corrosion, les polymères, la science supramoléculaire et la science des matériaux. Ils sont également utilisés en agrochimie en tant que produits phytosanitaires, tels que les herbicides et les fongicides, qui incluent les triazoles dans la lutte contre les maladies des céréales notamment du blé [100-105].

3.3. Synthèse des 1,2,4-triazoles

Les techniques de préparation du cycle triazolique sont classées selon quatre voies A, B, C et D, (Schéma I.2.12). Nous citons dans ce qui suit celles les plus appropriées de toutes les méthodes.

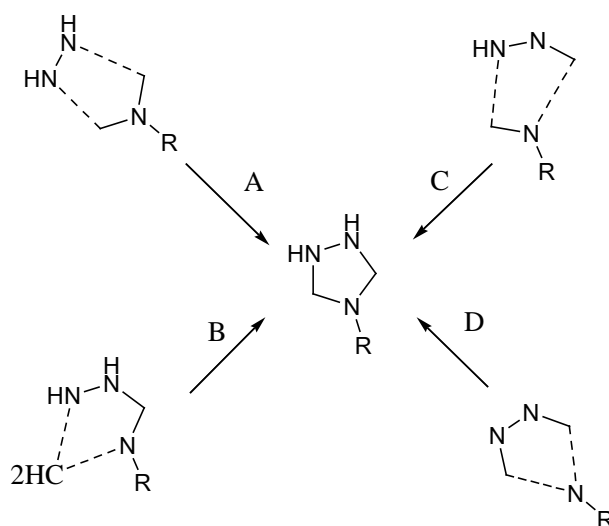


Schéma I.2.12. Les quatre voies de synthèse vers le 1,2,4-triazole

3.3.1. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction entre l'hydrazide et la guanidine

Selon le [Schéma I.2.13](#), la réaction entre 2-nitroguanidine et l'hydrazide se fait en présence d'une quantité équimolaire de KOH, et acidification par l'acide chlorhydrique, pour aboutir à la formation du 3-nitroamino-1,2,4-triazoles 5-substitués [\[106\]](#).

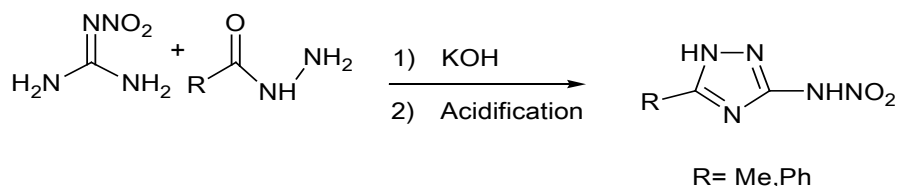


Schéma I.2.13. Synthèse de nitroamino-1,2,4-triazoles.

Cette méthode a pour inconvénient l'accès difficile à des hydrazides fonctionnalisés, ce qui limite le nombre de triazoles synthétisés selon cette voie à deux seulement.

3.3.2. Synthèse des 1,2,4-triazoles par réaction de cyclisation des N-aminoamidines

En 2002, Voitenko *et al.* ont proposé [\[107\]](#) une condensation de la N-aminophtalimidine appliquée sur les esters imidiques. Après formation d'une amidine intermédiaire instable, une cyclisation dans le toluène, en présence d'une source de chaleur, conduit aux 2-R-5H-1,2,4-triazolo[5,1-a] isoindoles ([Schéma I.2.14](#)).

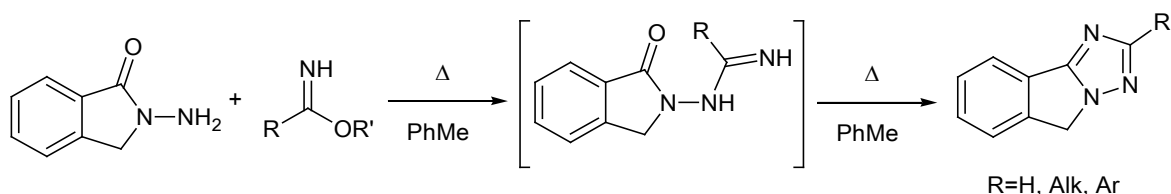


Schéma I.2.14. Synthèse de 1,2,4-triazole par la réaction de N-aminophtalimidine avec les esters imidiques

L'inconvénient de cette réaction réside dans le fait qu'elle ne donne pas accès à une gamme diversifiée de triazoles N-substitués, ceci même si à chaque fois le groupement R est changé pour un autre.

3.3.3. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction du formamide avec l'hydrazine

Il s'agit d'une réaction qui se fait entre le formamide et l'hydrazines, sous irradiation micro-ondes sans catalyseur. Les conditions opératoires adoptées au cours de cette réaction conviennent à de nombreux groupes fonctionnels et forment 1,2,4-triazoles substitués avec des rendements satisfaisants (Figure I.2.15) [108].

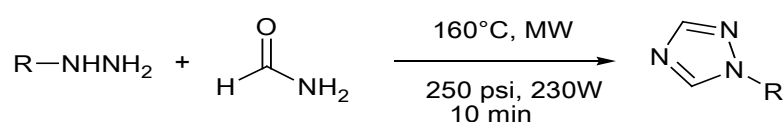


Schéma I.2.15. Synthèse de 1,2,4-triazoles N-substitués par réaction du formamide et d'hydrazines.

3.3.4. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction d'hydrazine avec la diacylamine

Einhorn [109] a suggéré cette réaction en 1905, puis en 1914, elle fut développée par Brunner [110]. Elle consiste à condenser l'hydrazine ou (semicarbazide) avec la diacylamine, en présence d'un catalyseur acide. Dans le cas où les deux chaînes latérales de la diacylamine sont différentes, on arrive à obtenir les deux formes isomères des triazoles. (Schéma I.2.16) [111,112].

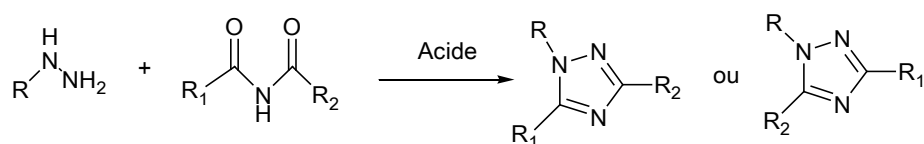


Schéma I.2.16. Synthèse de 1,2,4-triazoles par voie de l'hydrazine avec la diacylamine.

3.3.5. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction d'amidines avec les chlorhydrate d'imidates

La mise en réaction d'amidines et d'imidates en présence de I_2/CS_2CO_3 conduit à la formation des dérivés de 1H-1,2,4-triazoles 3,5-disubstitués [113]. Ce procédé a pour avantage l'accessibilité aux réactifs, ainsi que leurs coûts moindres, et il est possible de l'appliquer à une large gamme de substrats. Au cours de la réaction, il se forme des liaisons séquentielles C–N et N–N, caractérisée par une bonne sélectivité et un rendement élevé (Schéma I.2.17).

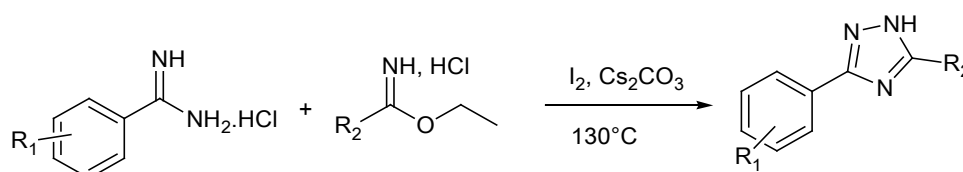


Schéma I.2.17. Synthèse de 1,2,4-triazoles par voie des chlorhydrates d'amidines avec l'hydrazones

3.3.6. Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative

Le 1,2,4-triazole-3-thiones 4,5-disubstitués peut être synthétisé à partir d'arylidène aryl thio semi carbazides en présence du Cu(I) comme étant catalyseur. Ils sont obtenus par transformation des thiones, générés in-situ, et ayant subi une désulfuration (Schéma I.2.18) [114].

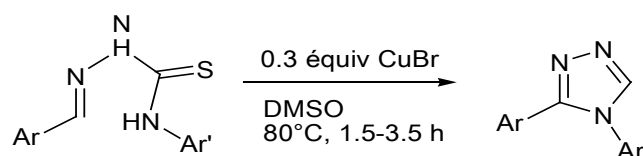


Schéma I.2.18. Synthèse de 1,2,4-triazoles par hétérocyclisation oxydative

3.3.7. Synthèse de 1,2,4-triazoles par réaction du 2-aminopyridines avec le nitrile

La réaction se fait en additionnant les 2-aminopyridines ou des amidines avec des nitriles, la réaction nécessite un catalyseur hétérogène qui est le complexe de cuivre(I). La

réaction nécessite l'oxygène de l'air et donne une gamme considérable de dérivés 1,2,4-triazoles, aussi, ses rendements sont considérables (Schéma I.2.19) [115].

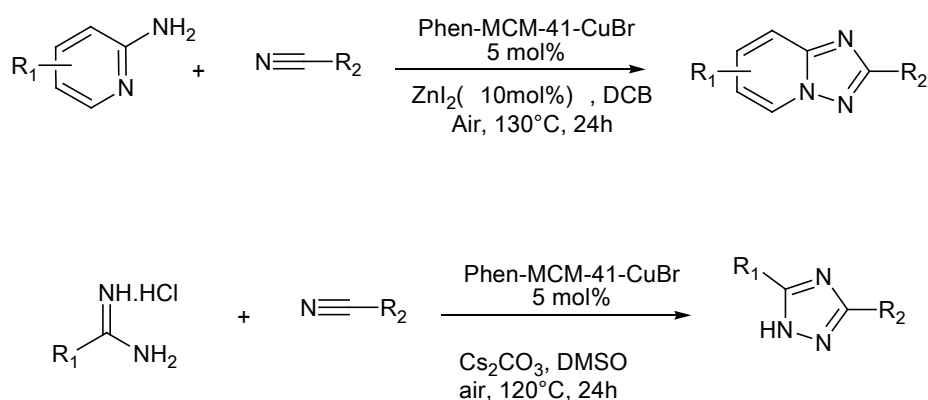


Schéma I.2.19 Addition du 2-aminopyridines avec le nitrile pour la formation du 1,2,4-triazol.

3. 4. Synthèse des 1,2,3-triazoles

La cycloaddition 1,3-dipolaire ou [3+2] entre des groupes azoture et des alcynes aboutit à la formation du 1,2,3-triazole cyclique. La réaction originale de Huisgen se fait à haute température (60-120°C) et aboutit à un mélange des deux régio-isomères 1,4- et 1,5-triazoles (Schéma I.2.20).

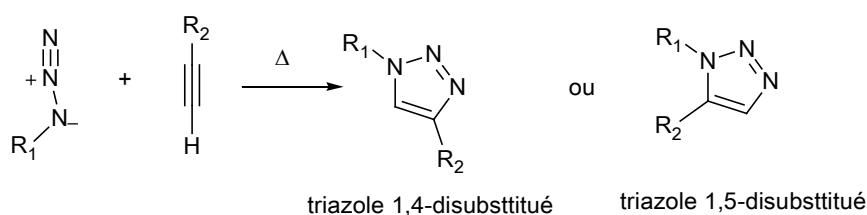


Schéma I.2.20. Synthèse des 1,2,3-triazoles par réaction de cycloaddition thermique

Les études récentes sont beaucoup plus orientées vers le développement de méthodologies sans métal pour la synthèse de triazoles. Des approches organocatalytiques impliquant la cycloaddition [3+2] ont été rapportées pour la synthèse de 1,2,3-triazoles fonctionnalisés [116-118].

Chapitre 3

Les réactions de cycloaddition [3+2]

1. Introduction

La réaction de cycloaddition est considérée comme l'une des méthodes les plus appliquées pour réaliser des cyclisations, du fait de la diversité des hétérocycles formés, son rendement élevé, de son bon contrôle de la sélectivité ainsi que son économie. Dans cette réaction deux molécules ayant des liaisons (π) se combinent entre elles pour former un adduit cyclique avec l'apparition de deux nouvelles liaisons (σ) [119].

Les plus fréquemment utilisées sont : Les réactions de Diels-Alder ou cycloaddition [4+2] ainsi que les réactions 1,3-dipolaire ou cycloaddition [3+2].

2. Les réactions de cycloaddition [3+2]

2.1. Principe

Le mécanisme repose sur l'addition d'un dipôle-1,3 sur un système insaturé appelé dipolarophile, qui est généralement soit un alcène ou un alcyne, conduisant à la formation d'un cycloadduit à cinq chaînons. Lors de cette réaction deux liaisons σ sont formées en impliquant quatre électrons π du dipôle et deux électrons π du dipolarophile, conduisant ainsi à la formation d'un cycloadduit (Schéma I.3.1). La notation [m+n] qui accompagne l'appellation de ces réactions, indique le nombre d'atomes ayant des électrons pi, ainsi dans notre réaction CA [3+2], qui fait intervenir un dipole-1,3, il y a quatre électrons pi repartis entre trois atomes adjacents.

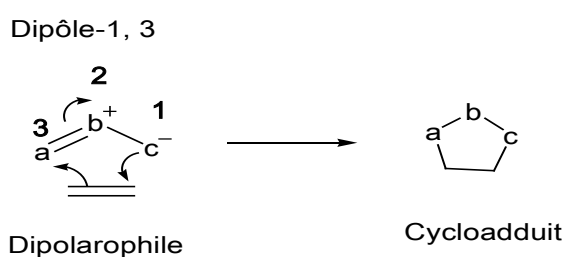


Schéma I.3. 1. Principe de la réaction de CA32.

2.2. Historique des cycloadditions dipolaires-1,3

Le premier dipôle a été découvert par le chimiste allemand Curtius en 1883 est l'ester diazoacétique [120]. En 1893, la réaction de l'ester diazoacétique avec les esters α,β -insaturés, fut étudiée par Buchner, puis il finit par réaliser la toute première réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire [121]. Dans une revue de la littérature [122] de 1938, Smith a collecté tous les détails concernant les réactions d'additions, Il a reconnu le concept général des CA32, mais il n'a pas pu mettre à profit cette découverte.

La cycloaddition entre un azoture et un alcène donnant le cycle de triazole est d'une grande importance, car ce dernier a de nombreuses applications dans divers domaines, en particulier, chimie des matériaux et la chimie médicinale. Cette réaction est connue depuis plus d'un siècle puisqu'en 1893 le premier triazole a été synthétisé par A. Michael [123]. Dans la période entre 1950 et 1970, Huisgen a pu étudier en détail la réaction de CA32, et a réussi à mieux définir certains de ses aspects mécanistiques [124-126]. Ainsi, il a indiqué que ce type de réaction s'effectuait par une cyclisation plutôt que par une simple addition et affirma que le mécanisme de la réaction entre un dipôle et un dipolarophile est concerté [127,128], cependant son mécanisme fut longtemps un sujet de débat entre chimistes (Schéma I.3.2) [130],

Plus tard la chimie des CA32 a rapidement évolué avec la découverte d'autres dipôles-1,3, en particulier les nitrones et les oxydes de nitriles [129]. L'usage des dipôles-1,3 en synthèse s'est généralisé grâce à Huisgen [127,128], puis vint le concept de conservation de la symétrie orbitalaire, qui fut proposé par Woodward et Hoffmann [131], suivi par les travaux de Houk, qui ont énormément contribué dans la prédiction de la réactivité et la régiosélectivité réactionnelles [132].

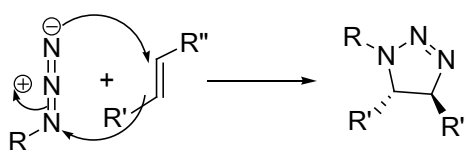


Schéma I.3.2. Mécanisme de la réaction cycloaddition [3+2]

2.3. Intérêt et utilisation de la réaction de CA32

La nature polyvalente et convergente de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a conduit à son développement en tant que méthode de synthèse des composés pentacycliques [133]. Ces réactions jouent un rôle également dans la synthèse des produits naturels, comme les dérivés du sucre [134], les β -lactames [135], les aminoacides [136], les alcaloïdes [137] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines dont les activités biologiques sont diverses [138].

3. Les principaux dipôles

Un dipôle 1,3 est un composé caractérisé par une structure zwitterionique à trois atomes x-y-z, ayant deux sites d'attaques en position 1 et 3, l'un électrophile et l'autre nucléophile. (Schéma I.3.3). L'atome central est souvent un hétéroatome, généralement, azote ou oxygène. Ce sont des structures possédant quatre électrons de type π délocalisés sur trois atomes adjacents. [139].

Ces dipôles subissent les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire avec un système insaturé appelé dipolarophile [140].

Les dipôles-1,3 [141] peuvent être divisés en deux types et classés selon la géométrie qu'ils adoptent (Schéma I.3.3).

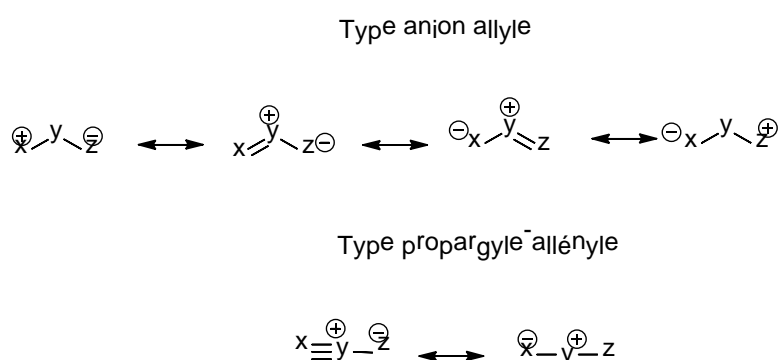


Schéma I.3. 3. Formes de résonance des deux dipôles.

3.1. Type anion allyle

Ce type possède quatre électrons répartis en trois orbitales Pz du dipôle. Il est caractérisé par une structure coudée dans laquelle l'atome central y peut être soit l'azote (N), l'oxygène (O) ou le soufre (S) (Schéma I.3.4).

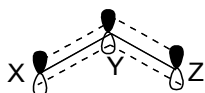


Schéma I.3.4. Géométrie spatiale du dipôle-1,3 type d'anion allylique.

3.2. Type anion propargyle-allényle

Ce type a une orbitale π supplémentaire par rapport à celui du type allylique. Ainsi, la géométrie est linéaire et l'atome central (y) ne peut être que l'azote (Schéma I.3.5).

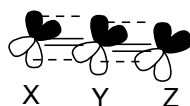


Schéma I.3.5. Structure spatiale du dipôle-1,3 type anion propargylique.

Il existe douze dipôles de type anion allyle et six dipôles de type anion propargyle sont obtenus (Schéma I.3.6).

L'une des caractéristiques de certains dipôles est la stabilité, exemple : les azides (azotures), leur durée de conservation est de plusieurs mois, d'autres dipôles ne sont pas stables, ils doivent être synthétisés mais, non conservés, cependant, ils existent d'autres qui sont formés *in situ* à partir de précurseurs stables, comme le cas des oxydes de nitrile. Ces derniers présentent une stabilité suffisante dans le cas où ils possèdent des groupements électroattracteurs (stabilisation due à la délocalisation électronique de leur charge), ce sont donc des outils de synthèse précieux pour les chimistes organiciens.

Les dipôles 1,3 ayant un enchaînement d'azote, carbone et d'oxygène dans leurs structures sont de fait des outils majeurs pour la création de nouvelles structures moléculaires.

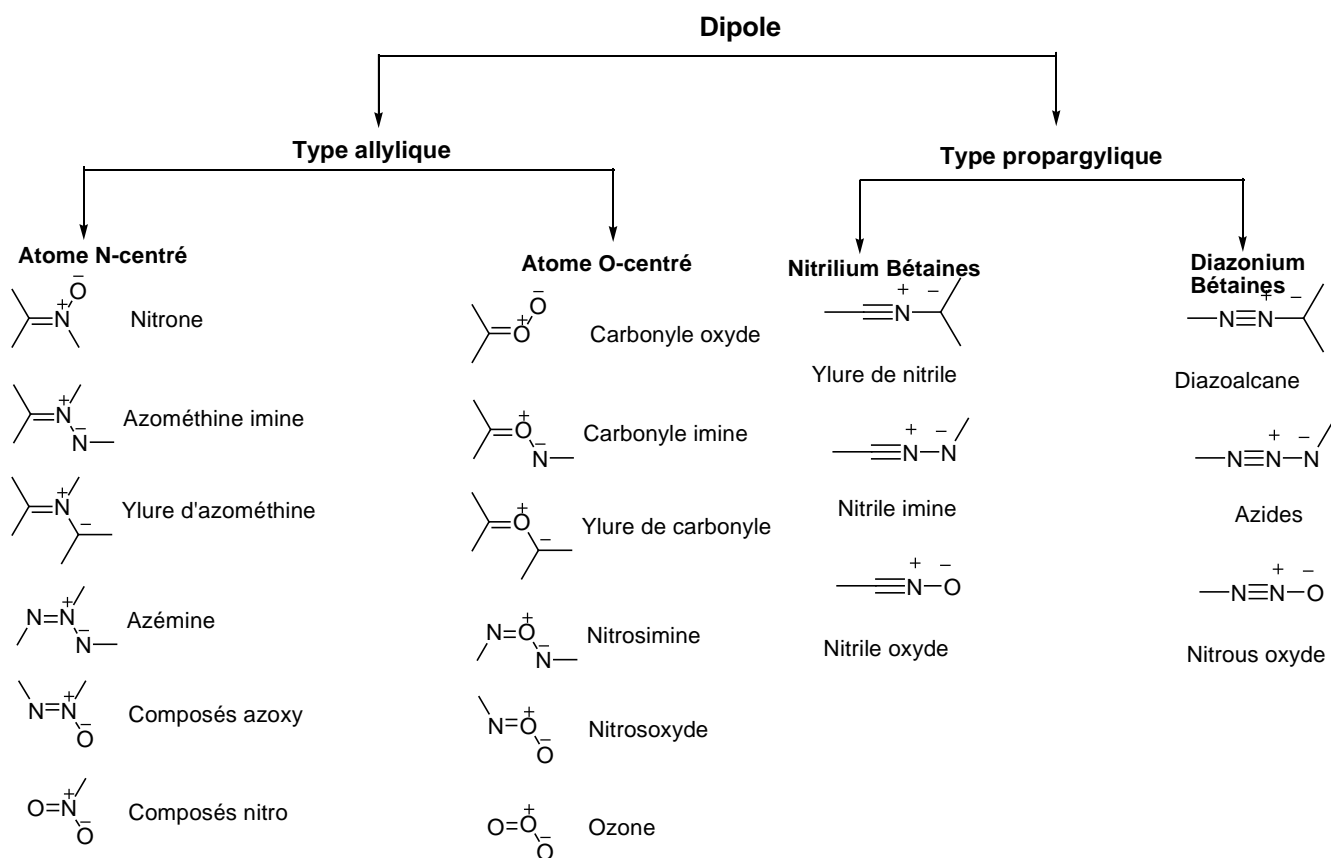


Schéma I.3.6. Classification et nomenclature des différents types de dipôles-1,3

4. Les imines d'azométhine (nitrile-imine)

Les nitrile-imines font partie des dipôles-1,3 de type allylique [142,146] (Schéma I.3.7). A cause de leur stabilité et leurs accessibilité facile, ils sont très sollicités pour synthétiser divers hétérocycles azotés dans des conditions thermiques ou catalysées [143]. Les composés 1,2,4- triazoles peuvent être préparés par la CA32 de N-hétérocycles avec les nitrile-imines [146]. Plusieurs produits de différents secteurs pharmaceutiques, agrochimiques ... peuvent être issus de cette réaction, particulièrement avec des alcènes et des alcynes [145].

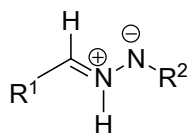


Schéma I.3.7. Structure de l'imine d'azométhine.

5. Les principaux dipolarophiles

Les différents dipolarophiles utilisés en CA32 sont généralement des alcènes substitués ou des alcynes, les imines, les composés carbonyles...etc (Schéma I.3.8). Leur réactivité dépend à la fois des substituants présents sur la double liaison et aussi de la nature électronique du 1,3- dipôle impliqué dans la réaction.



Schéma I.3.8. Quelques exemples de dipolarophiles

Parmi les facteurs qui jouent un rôle dans le mécanisme des réactions de CA32, nature des substituants [147], la polarité du solvant [147], les catalyseurs comme les acides de Lewis [148] ou les catalyseurs enzymatiques [149].

6. La sélectivité de la réaction de CA32

Les réactions de CA32 sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevée. En effet, dans la plupart des cas, ces réactions aboutissent à la formation d'un seul isomère. D'autre part, quelques réactions donnent un mélange constitué de deux isomères parmi lesquels se trouve celui qui est majoritaire, résultat de l'approche favorable des réactifs entre eux. Généralement, ces approches décrivent la régiosélectivité *ortho/méta* et la stéréosélectivité *endo/exo*.

6.1. La régiosélectivité ortho / méta

Dans le cas où le dipôle et le dipolarophile sont asymétriques, la régiosélectivité ortho/méta des réactions de CA32 est définie selon l'atome du dipôle qui se reliera à l'atome substitué ou porteur de la fonction principale du dipolarophile [150]. Théoriquement, ces deux voies régioisomériques, réactives conduisent à la formation d'un mélange d'isomères, *ortho* ou *méta* (Schéma I.3.9).

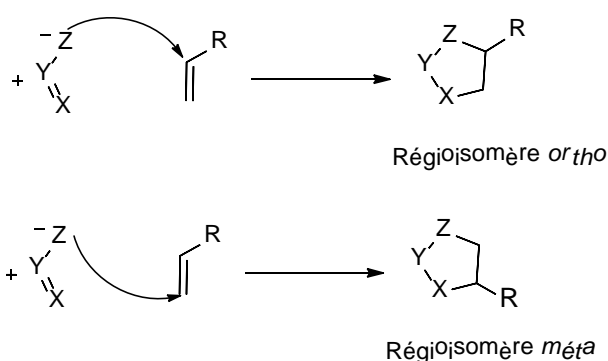


Schéma I.3.9. Mécanisme décrivant la régiosélectivité de la réaction de CA32.

6.2. La stéréosélectivité *endo/exo*

Dans le cas des réactifs substitués, la réaction de cycloaddition s'effectue par deux rapprochements stériques possibles, à savoir, l'approche *endo* et *exo* (Schéma I.3.10). Chaque type de rapprochement conduit respectivement à la formation du stéréoisomère correspondant. Généralement, l'approche *endo* est stabilisée par des interactions entre les orbitales *p* secondaires (Schéma I.3.11) [151]. Cependant, les facteurs stériques peuvent également influencer la stéréosélectivité *endo/exo*, conduisant à la formation du cyclo adduit issu de l'approche *exo* (Schéma I.2.12), 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 I.2.13) [152].

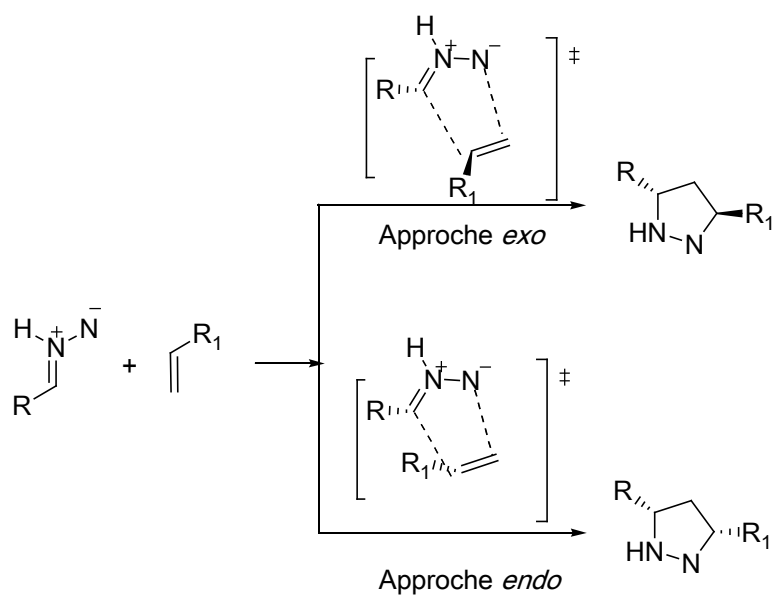


Schéma I.3.10. Schéma mécanistique élucidant les approches stériques *endo* et *exo*.

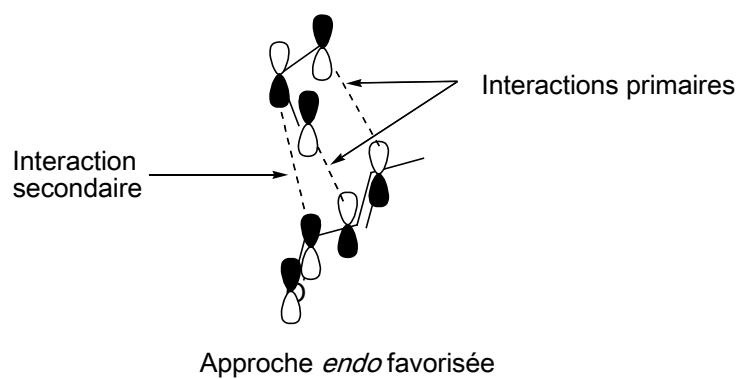


Schéma I.3.11. Types d'interaction dans l'approche *endo*

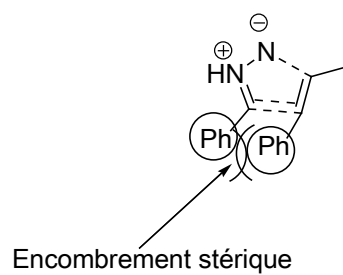


Schéma I.3.12. Empêchement stérique défavorable dans l'approche *endo*

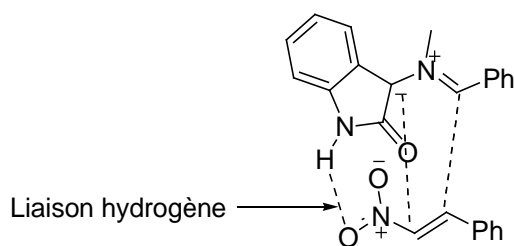


Schéma I.3.13. Stabilisation de l'approche stérique par l'effet d'une liaison hydrogène

7. Nature du mécanisme moléculaire

La nature du mécanisme est liée au changement de son caractère concerté en caractère en deux étapes, dès lors, la réaction n'est plus stéréospécifique d'où l'apparition des stéréoisomères non souhaités.

Généralement, le mécanisme de cette réaction se fait en une seule étape, mais il n'est pas concerté, ceci veut dire que les deux nouvelles liaisons sigma sont formées au cours d'une seule étape, mais pas en même temps.

La présence des groupes attracteurs ou donneurs d'électrons dans le dipôle ou dans le dipolarophile ont pour effet d'accroître la vitesse de la réaction de cycloaddition, d'où un changement du type de son mécanisme. De ce fait, ce mécanisme a été le sujet de plusieurs recherches [153], selon laquelle certains facteurs comme : le caractère électronique en zwitterionique ou bi-radical, ainsi que la nature des liaisons, qui font que la molécule est polaire ou non polaire, tous ces facteurs définissent le mécanisme moléculaire des réactions de CA32 et celle de Diels-Alder.

7.1. Mécanisme concerté

Huisgen fut le premier à proposer le premier mécanisme de cette réaction. C'est un mécanisme concerté en une seule étape associée à une réaction stéréospécifique [154], suite à cela, vint la théorie de Woodward-Hofmann [131] pour compléter et soutenir les propos de Huisgen, en se basant sur la conservation de la symétrie des orbitales dans les réactions

péricycliques. Ces dernières se définissent généralement comme réactions concertées, dans laquelle les deux nouvelles liaisons se forment partiellement au sein d'un même état de transition (Schéma I.3.14).

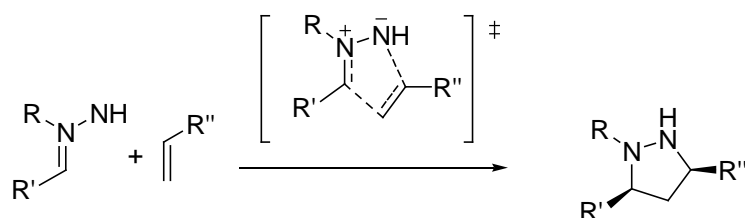


Schéma I.3.14. Processus de la réaction de CA32 selon un mécanisme concerté.

7.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

Un mécanisme réactionnel concerté synchrone se passe lorsque deux ou plusieurs liaisons sont créées ou rompues non seulement en même temps mais aussi dans une même mesure dans la structure de transition. Autrement dit, les étapes de transitions au cours de laquelle apparaissent les deux nouvelles liaisons, doivent avancer identiquement, donc leurs degrés d'avancement relatifs seront similaires ou proches, si non, il est considéré comme asynchrone (Schéma I.3.15).

Cette caractéristique peut être acquise à partir des longueurs des nouvelles liaisons apparues au cours des étapes de transitions, ou par l'analyse de l'ordre de liaison, au moyen des indices de Wiberg [155]. Les structures de transition synchrones caractérisent les réactifs symétriques et les régioisomères non-favorables [156].

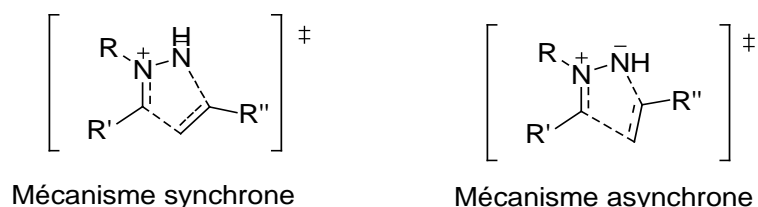


Schéma I.3.15. Mécanisme synchrone et asynchrone de la réaction de CA32.

7.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

D'après Firestone[157] qui a étudié différemment le mécanisme différent de la réaction de CA32, il s'avère qu'au cours de la réaction, il se forme un intermédiaire entre les réactifs et les produits di-radicalaire, cela confirme que le mécanisme réactionnel se fait en deux étapes [158], au cours de la première étape, une seule simple liaison σ apparait entre le dipôle et le dipolarophile, et en conséquence, un composé intermédiaire se forme pendant cette étape, par contre au cours de la deuxième étape, les deux radicaux s'unissent pour former la deuxième liaison σ (Schéma I.3.16).

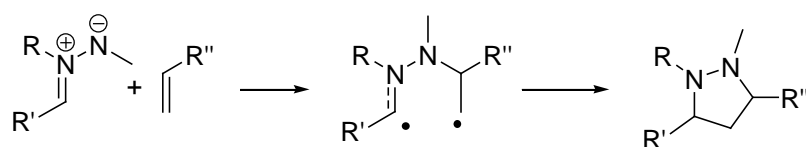


Schéma I.3.16. Les différentes étapes du mécanisme di-radicalaire de la réaction de CA32

7.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

D'après Huisgen et Mlostoń, la réaction CA proposée entre un ylure de thiocarbonyle (riche en électrons) avec un tétracyano-alcène (pauvre en électrons), se fait en deux étapes *via* un intermédiaire zwitterionique [159], et fait intervenir pour cela l'attaque nucléophile du dipôle sur le dérivé éthylénique. L'intermédiaire subit une réaction de cyclisation intramoléculaire qui conduit au composé cyclique (Schéma I.3.17).

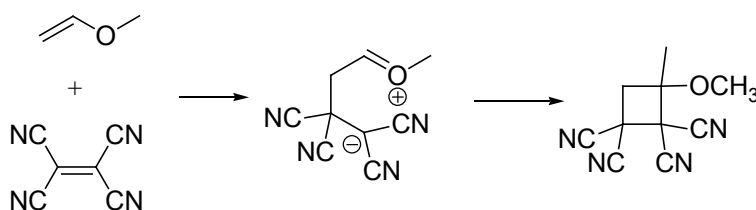


Schéma I.3.17. Evolution du mécanisme zwitterionique de la réaction de CA32.

8. Mécanisme basé sur la densité électronique

D'après les études qui ont exploré la réactivité des dipôles-1,3 dans les réactions de CA32, la structure électronique de ces composés triatomiques (TAC) et leurs réactivités sont parfaitement corrélées. 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 carbenoïde comme les ylures de nitrile, ou zwitterionique comme les nitrones.

Comme exemple, la réaction de CA32 entre ces TACs avec l'éthylène simple est du type pseudodiradical (type pdr) [160], type pseudoradical (type pmr), type carbenoïde (type cb) et type zwitterionique (type zw) (Schéma I.3.18).

La réactivité tend à diminuer selon l'ordre décroissant suivant : pseudodiradical > pseudoradical > carbenoïde > zwitterionique, en effet, les états de transition anticipés des réactions CA32 "pdr" la rendent facile même si elle est faiblement polaire [161]. Par contre, pour celles du type zw, les réactifs en tant que bons nucléophiles et électrophiles sont indispensables.

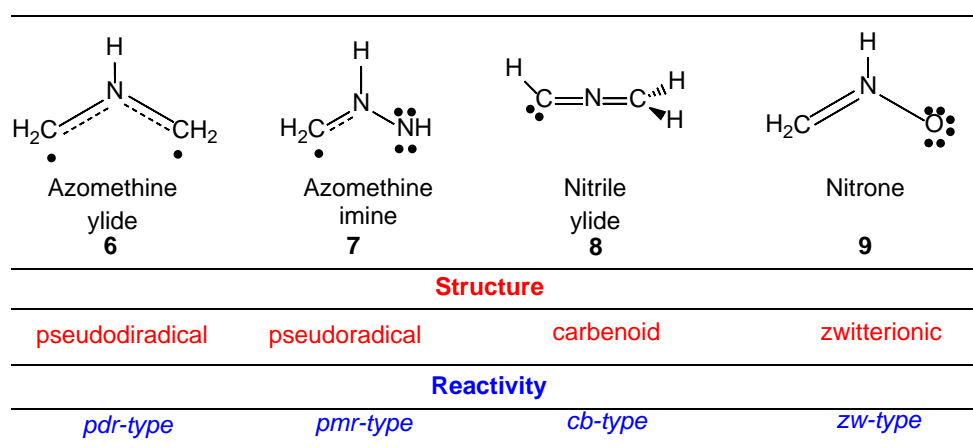


Schéma I.3.18. Structure électronique des TACs et leurs réactivités correspondantes dans les réactions de CA32.

Chapitre 4

Méthodes et modèles de calculs computationnels

1. Introduction

La modélisation moléculaire est un outil de la chimie quantique utilisé par les chimistes, elle repose sur des techniques qui visent à construire des modèles moléculaires afin de prévoir la structure des édifices moléculaires, leurs propriétés chimiques et physiques, leurs réactivités et pouvoir aussi l'interpréter. Le chimiste chercheur peut ainsi comprendre profondément les phénomènes et résoudre les problèmes liés au domaine moléculaire, pour cela différentes formulations et méthodes ont été développées c'est la chimie computationnelle [162].

Dans les années vingt, Erwin Schrödinger (prix Nobel de physique en 1933), établit un modèle de l'atome dans lequel les électrons sont décrits sous forme d'onde, il en découle sa fameuse équation de base de la mécanique quantique.

L'équation de Schrödinger du système à plusieurs électrons doit être résolue, afin d'en tirer une solution qui se rapprochant au maximum de la solution de l'édifice réel [163].

Les méthodes de chimie quantique consistent à déterminer la fonction d'onde du système polyélectronique moléculaire à étudier.

En chimie quantique, la structure moléculaire n'est autre qu'un noyau situé au centre, autour duquel tournent des électrons à très grande vitesse, c'est la probabilité de présence.

La chimie quantique considère que le comportement électronique et nucléaire des molécules est responsables de leurs caractéristiques chimiques.

De nombreuses propriétés moléculaires peuvent en découler, parmi lesquelles : diagramme énergétique, fréquences de vibration, propriétés liées aux échanges de la chaleur, énergies de liaisons moléculaires, chemins de la réaction, potentiels électrostatiques, densités électroniques et orbitales moléculairesetc

Actuellement, la chimie quantique nous permet de voir le déroulement d'une réaction chimique sous un autre angle, en ayant comme fondements plusieurs théories parmi lesquelles : FMO, DFT TST... Elles sont considérées comme les plus importantes des outils de modélisation moléculaire, ce qui justifie notre choix dans cette étude.

2. Méthodes de la chimie quantique

2.1. L'équation de Schrödinger et la fonction d'onde

Les méthodes de chimie quantique sont basées sur l'équation de Schrödinger [164].

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

Où :

Ψ est la fonction d'onde, \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien et E est l'énergie totale du système étudié.

L'expression de l'hamiltonien total \hat{H} (en unités atomiques) d'un système à n électrons et M noyaux (de masses M_A et de charges Z_A), est égale à la somme de cinq termes, (équation 2).

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

$\underbrace{\hspace{10em}}_{T_{elect}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{T_{nucl}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{\hat{V}_{Ze}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{\hat{V}_{ee}}$
 $\underbrace{\hspace{10em}}_{\hat{V}_{ZZ}}$

\hat{T}_{elect} : Représente l'énergie cinétique des électrons, \hat{T}_{nucl} celle des noyaux.

\hat{V}_{Ze} : Représente l'énergie potentielle électrostatique due à la répulsion noyau-électron,

\hat{V}_{ee} : celle de répulsion électron-électron et \hat{V}_{ZZ} : celle de répulsion noyau-noyau.

Les indices i et j indiquent les électrons, A et B sont les indices pour les noyaux, M_A étant la masse et Z_A est la charge du noyau pris en considération.

r_{Ai} est la distance entre noyau et électron, r_{ij} est celle entre deux électrons, r_{AB} est la distance entre deux noyaux.

En dépit des simplifications, l'équation (1) ne peut être résolue de manière exacte que pour l'atome d'hydrogène ou les hydrogénoïdes ainsi, pour décrire des systèmes plus complexes, la mise au point d'approximations [165] s'avère indispensable pour s'approcher de la

solution exacte de cette équation. La plus importante des approximations est celle de Born-Oppenheimer.

2.2. L'approximation de Born-Oppenheimer

En 1927 Max Born et Robert Oppenheimer ont simplifié le calcul de la fonction d'onde pour un état d'un électron, en ayant pour objectif de résoudre l'équation (1), pour cela ils ont proposé une approximation qui porte leurs noms, dite de Born-Oppenheimer [166].

Elle consiste à traiter séparément le mouvement des noyaux atomiques et celui des électrons, ceci était justifié par le fait que les noyaux atomiques étant tellement denses et donc leurs mouvements lents, qu'ils peuvent être considérés comme stationnaires par rapport à la dynamique des électrons. En effet, la masse des protons étant bien plus grandes que celle des électrons ($M_P = 1836 m_e$).

Afin d'étudier les électrons en mouvement, les noyaux sont considérés comme immobiles (Energie cinétique $\hat{T}_{nucl} = 0$) et l'énergie potentielle est constante.

Ainsi, l'hamiltonien complet donné dans l'équation (2) se réduit à l'Hamiltonien appelé électronique \hat{H}_{elec} , décrivant le mouvement des n électrons dans le champ des M noyaux fixes, on peut donc écrire :

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

2.3. Approximations basées sur la fonction d'onde

2.3.1. Approximation de Hartree

L'approximation de Hartree consiste à ramener le problème à un seul électron, en remplaçant l'interaction d'un électron avec les autres électrons du système, par son interaction avec le champ moyen créé par les autres électrons (approximation de champ moyen) [167-169].

La fonction d'onde polyélectronique est considérée comme un produit de fonctions d'onde monoélectronique.

$$\Psi(\vec{r}_1 \vec{r}_2 \vec{r}_N \dots \vec{r}_N) = \phi_i(\vec{r}_1) \phi_j(\vec{r}_2) \dots \phi_k(\vec{r}_N) \dots \dots \dots (4)$$

$$n(s_i) \phi_i(n_i) = \phi_i(r_i) \cdot n(s_i) \dots \dots \dots (5)$$

α et β : spin-orbitale mono-électronique; α ($m_s = +1/2$) et β ($m_s = -1/2$).

Cette fonction d'onde ne prend pas en compte l'indiscernabilité des électrons, donc, elle ne satisfait pas le principe d'exclusion de Pauli [170].

2.3.2. Méthode de Hartree-Fock

Pour respecter le principe d'exclusion de Pauli et l'indiscernabilité des électrons, selon Fock [171,172], la fonction d'onde polyélectronique ψ_{HF} peut s'écrire sous la forme d'un déterminant appelé de Slater [173].

$$\psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_n(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_n(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(n) & \phi_2(n) & \dots & \phi_n(n) \end{vmatrix} \dots \dots \dots (6)$$

$\frac{1}{\sqrt{n!}}$: est le facteur de normalisation

2.3.3. Méthode Hartree-Fock-Roothaan

Il s'agit d'une autre approximation introduite par Roothaan [174] dans les équations de HF, appelée approximation OM-CLOA, et qui consiste à exprimer les orbitales moléculaires (OM), comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques (fonctions monoélectroniques) ϕ_μ .

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

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

Dans cette méthode, les meilleurs coefficients $C_{i\mu}$ sont celles qui minimisent l'énergie E.

Dans les systèmes polyélectroniques, les mouvements des électrons sont corrélés ; les électrons ne peuvent donc pas être traités indépendamment. Par conséquent, il faut introduire d'autres approximations en tenant compte de l'énergie de corrélation des électrons.

2.4. Les méthodes Post-Hartree-Fock

Dans le but de tenir compte de l'énergie de corrélation des électrons, plusieurs méthodes ont été développées, appelées méthodes post Hartree-Fock, parmi lesquelles on trouve les deux familles les plus utilisées par les chimistes théoriciens, ce sont celles d'interaction de configurations (CI), et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn) [175].

2.4.1. Méthode d'interaction de configurations (IC)

Dans la méthode IC, pour inclure la corrélation électronique, la fonction d'onde d'un système polyélectronique s'écrit sous forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater décrivant chacun une configuration possible du système étudié.

Les deux types de ces corrélations électroniques sont la corrélation statique, qui provient de la nature multi-configurationnelle de la fonction d'onde, et la corrélation dynamique, qui est due aux interactions instantanées électron-électron.

Ces déterminants sont construits en provoquant l'excitation d'un électron à partir d'une orbitale moléculaire occupée vers une autre orbitale moléculaire vacante.

$$\psi = \sum_k^A C_k \phi_k \dots \dots \dots (8)$$

Où les déterminants Φ_k , $k = 1, 2, 3, \dots$, sont les déterminants obtenus par excitation simple, double, triple, etc.

C_k : les coefficients des déterminants excités.

A : est le nombre de configurations prises en compte.

2.4.2. Méthode de perturbation de Möller-Plesset

Pour la résolution de l'équation de Schrödinger et en tenant compte de la corrélation électronique, la méthode de Møller-Plesset [175] utilise la théorie des perturbations. L'hamiltonien électronique H_{elec} du système s'écrit comme suit :

$$\hat{H}_{ele} = \hat{H}_0 + \hat{V} \dots \dots \dots (09)$$

Avec \hat{H}_0 l'hamiltonien de référence et \hat{V} l'hamiltonien de perturbation.

$$E^{MPn} = E^0 + E^1 + E^2 + \dots + E^n \dots \dots \dots (10)$$

2.5. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

2.5.1. Fondements de la DFT

Les principes de la théorie DFT ont été élaborées par Thomas et Fermi en 1927. Pour décrire les systèmes moléculaires, cette théorie utilise la fonction de la densité électronique $\rho(r)$ au lieu de la fonction d'onde Ψ , L'énergie d'un système à plusieurs électrons peut donc être exprimée à l'aide de cette densité électronique qui a une signification physique.

Les deux théorèmes établis par Hohenberg et Kohn en 1964 [176], permettent d'utiliser la densité électronique comme variable pour résoudre l'équation de Schrödinger. En effet, il a été démontré qu'un seul potentiel externe attribué à une densité donnée existe (Figure I.4.1).

La théorie de Thomas-Fermi [177] stipule que l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E_0 = E[\rho(r)] \dots \dots \dots (11)$$

L'intégration de la densité électronique du système sur tout l'espace est égale au nombre total d'électrons.

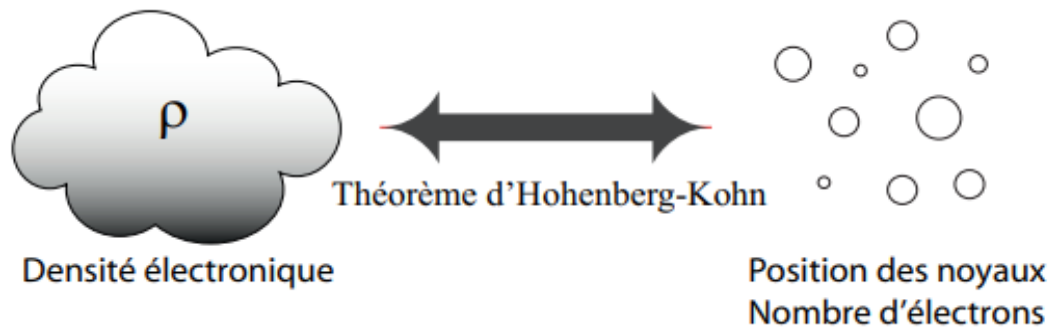


Figure I.4.1. Illustration graphique du théorème d'Hohenberg-Kohn

Malheureusement, pour calculer l'énergie de l'état fondamental E_0 à partir de ρ_0 , dans les théorèmes de Hohenberg et Kohn, il faut déterminer en premier lieu la fonction d'onde, de plus l'interaction entre les électrons n'est pas introduite dans ce théorème.

En 1965, Kohn et Sham [178] ont pu appliquer la méthode DFT en chimie quantique. En effet, la densité électronique s'écrit sous la forme d'une somme des densités des particules libres. Ils ont pu déterminer l'énergie de l'état fondamental à partir de la densité introduisant la fonctionnelle d'échange et de corrélation $E_{XC}[\rho]$.

$$F[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \dots \dots \dots (12)$$

La fonctionnelle d'échange et de corrélation : Exc contient deux termes, la fonctionnelle d'échange qui est associée à l'interaction électron-électron de même spin $E_x[\rho]$. Le second est la fonctionnelle de corrélation associée à l'interaction électron-électron de spin opposé $E_c[\rho]$.

$$E_{XC} = E_x[\rho] + E_c[\rho] \dots \dots \dots (13)$$

2.5.2. Différentes classes de fonctionnelles

Les fonctionnelles les plus utilisées en DFT sont classifiées en trois types :

1) Fonctionnelle de l'approximation de la densité locale LDA

L'approximation de la densité locale (LDA) (Local Density Approximation) est l'approche la plus simple pour exprimer $\epsilon_x(r)$. Cette approximation est basée sur le modèle du gaz homogène en électrons. Dans cette approximation, la contribution $\epsilon_x(r)$ pour ce gaz homogène est exprimée par la fonctionnelle d'échange donnée par Dirac [179].

$$\epsilon_x(\rho(r)) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \rho(r)^{\frac{1}{3}} \dots \dots \dots (14)$$

L'approximation LDA stipule que la densité est localement constante. L'énergie d'échange et de corrélation est donnée par l'équation suivante :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \epsilon_{xc}(\rho(r)) dr \dots \dots \dots (15)$$

2) Fonctionnelle de l'approximation du gradient généralisé GGA

Les expériences indiquent que pour les systèmes chimiques, les fonctionnelles LDA qui sont basées sur l'uniformité de la densité électronique ne donnent pas des bons résultats. Pour tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique, il convient d'ajouter le gradient de la densité électronique dans le formalisme du terme d'échange-corrélation (approximation du gradient généralisé (GGA) [180,181].

$$E_{xc} = \int \epsilon_{xc}^{GGA}(\rho, \nabla\rho) dr \dots \dots \dots (16)$$

Parmi les fonctionnelles de type GGA, qui corrigent les défauts des fonctionnelles locales : la fonctionnelle d'échange de Becke, (B88) [182] et de Perdew et Wang (PW91) [183]. D'autre part, pour la corrélation, on a des fonctionnelles de Perdew (P86) [184], de Lee, Yang et Parr (LYP) [185].

Ces fonctionnelles arrivent à améliorer plusieurs des propriétés des systèmes étudiés, comme l'énergie totale et les géométries des molécules, notamment, ceux qui ont des liaisons hydrogènes, mais, elle reste insuffisante pour certaines propriétés.

3) Les fonctionnelles méta-GGA

Pour incorporer la description de la densité électronique, d'autres fonctionnelles ont été créées, qui incorporent le laplacien de la densité électronique $\nabla^2 \rho_\sigma(r)$ ou de la densité de l'énergie cinétique $\tau_\sigma(r)$ appelées méta-GGA, [186], comme la fonctionnelle B95.

$$\tau_\sigma(r) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla \psi_i(r)|^2 \dots \dots \dots (17)$$

4) Les fonctionnelles hybrides méta

Dans les fonctionnelles précédentes, l'énergie d'échange et de corrélation est calculée à partir d'un système d'électrons indépendants puis ajoutée à l'énergie totale. Becke a proposé de connecter les deux systèmes (connexion adiabatique). La connexion adiabatique est un changement dans laquelle on convertit un système sans interaction en un système avec interaction. Dans ces nouvelles fonctionnelles, dites hybrides, l'énergie d'échange est calculée par la méthode de Hartree-Fock, tandis que l'énergie de corrélation est calculée par la méthode DFT [187].

$$E_{XC} = E_{XC}^{DFT} + a_0(E_X^{HF} + E_X^{DFT}) \dots \dots \dots (18)$$

Ces fonctionnelles donnent de bons résultats, en particulier dans la description des structures électroniques moléculaires. La fonctionnelle hybride B3LYP est considérée comme la plus utilisée [188]. Ainsi, d'autres nouvelles fonctionnelles hybrides ont été développées, comme M06-2X développée par Zhao et Truhlar [189] qui fournit des calculs très précis du bilan énergétique.

a) La fonctionnelle B3LYP

Cette fonctionnelle réunit la fonctionnelle d'échange B88 de Becke pour l'échange, et la fonctionnelle de corrélation LYP produite par Lee, Yang et Parr [188]. Cette fonctionnelle inclut 20% de l'énergie Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange. Elle est décrite comme suit :

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_{xc}^{LSDA} + a_0(E_x^{HF} - \varepsilon_x^D) + a_x(E_x^{B88} - \varepsilon_x^D) + a_c(E_c^{LYP} - E_c^{VWN}) \dots \dots \dots (19)$$

3 signifie les trois paramètres $a_0=0,20$, $a_x=0,72$ et $a_c=0,81$ [190].

b) La fonctionnelle M06

Une autre série de fonctionnelles méta-GGA a été développée par le groupe de Truhlar (Université du Minnesota) en 2005 (M05 [191], 2006M06 [192], et 2008 M08 [193]). Ces fonctionnelles possèdent chacune une valeur propre d'échange Hartree-Fock, comme exemple, la part d'échange de Hartree-Fock pour la fonctionnelle M06 est égale à 27%. Par contre pour M06-2X [194,195], le pourcentage est de l'ordre de 54% [196], où 2X indique que l'échange Hartree-Fock est doublée par rapport à celui de la fonctionnelle M06.

Plusieurs fonctionnelles de type M06 ont été élaborées, comme la M06-L, M06-2X, et M06-HF. Chaque fonctionnelle est utilisée selon le type de problème à résoudre ; chimie organique, organométallique, physique, ...etc.

La plupart des systèmes chimiques et biologiques présentent des interactions non-covalentes, qui sont des interactions à longue distance (forces de dispersion), ainsi ce paramètre a été ajouté à ces fonctionnelles pour les décrire [197].

Au cours de ces travaux de thèse, nous avons opté pour les fonctionnelles B3LYP et M06-2X car elles donnent des meilleurs résultats aux problèmes de chimie organique.

3. Inclusion de l'effet du solvant

Une grande partie des réactions chimiques et biologiques ont lieu en présence d'un solvant (en solution). En calcul, il faut donc tenir compte des effets du solvant car les molécules du réactif entrent en interaction avec les molécules du solvant, ce qui va agir sur

la structure et l'énergie des systèmes étudiés. Ainsi, la nature du solvant (apolaire, polaire ou polaire protique) a un rôle important sur la valeur de l'énergie d'activation d'une réaction chimique, et par conséquent sur son processus.

La solvation change la structure topologique de la surface d'énergie potentielle des systèmes. Donc, pour bien mener les calculs computationnels, il est nécessaire de représenter précisément les molécules du solvant en interaction avec les solutés.

Kirkwood [198] et Onsager [199] ont proposé des modèles pour décrire les interactions électrostatiques du solvant avec les molécules polaires.

La façon la plus simple pour décrire le solvant est de le décrire d'une manière explicite en mettant directement en contact ses molécules avec le système étudié, ainsi, les interactions possibles entre solvant-soluté comme les liaisons hydrogène sont bien élucidées.

Une deuxième approche est de représenter les interactions solvant-soluté d'une manière implicite. En introduisant le système dans une cavité d'un continuum (milieu continu) de solvant qui a une constante diélectrique inchangeable. Le champ électrique du soluté interagit avec le milieu continu (solvant), engendrant une polarisation. Plusieurs modèles ont été proposés sur ce thème [200], en outre la méthode SCRF (Self-Consistent Reaction Field), le modèle PCM (Polarizable Continuum Model) et le modèle COSMO-PCM (CPCM).

4. Théorèmes de la réactivité et de la sélectivité chimique

4.1. Introduction

Les molécules chimiques se transforment au cours d'une réaction chimique peuvent être explorées par le biais d'une modélisation à l'échelle microscopique. La géométrie et l'énergie des systèmes chimiques sont parmi les propriétés importantes à extraire. Au cours d'une réaction chimique il y a rupture des liaisons au niveau des réactifs et formation de nouvelles liaisons dans les produits. Toutes ruptures d'une liaison nécessitent une absorption d'une quantité d'énergie, tandis que la formation d'une nouvelle liaison s'accompagne d'une émission d'énergie, toutefois, pour initier le processus réactionnel, l'apport d'énergie est indispensable.

Les théories quantiques, permettent de déterminer la structure moléculaire ainsi que le bilan énergétique, à partir desquelles on étudie la sélectivité des réactions chimiques et leurs mécanismes réactionnels.

A l'échelle industrielle, les moyens de contrôle de la sélectivité dans les réactions chimiques doivent être précis et efficaces pour cibler un produit de qualité et éviter la production des sous-produits sans intérêt, ou nocifs.

Dans la littérature, il existe plusieurs théories exploitées avec succès dans l'étude des transformations chimiques, on cite, la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité qui découlent de la DFT conceptuelle [201].

4.2. Théorie de l'état de transition

On définit une réaction chimique comme étant le passage d'un minimum (réactifs) vers un autre (produits). Dans cette transformation, les réactifs passent par un état métastable appelé état de transition (complexe activé).

La théorie de l'état de transition a été développée en 1935 par Eyring [202], pour expliquer des concepts de la chimie cinétique, comme les vitesses des réactions en fonction des paramètres thermodynamiques. Cette théorie stipule qu'atteindre l'état de transition nécessite une énergie d'activation "Ea". En effet, selon Eyring, la constante de vitesse de la réaction k dépend de la température et des valeurs des grandeurs thermodynamiques d'activation comme le montre la formule suivante

$$K = \frac{K_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) = \frac{K_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \dots \dots \dots (20)$$

K: constante de Boltzmann

L'énergie d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs} \dots \dots \dots (21)$$

La courbe de l'énergie potentielle en fonction des coordonnées géométrique est appelée surface d'énergie potentielle (Figure I.4.2).

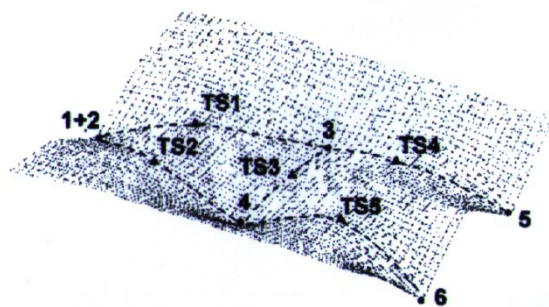


Figure I.4.2. Illustration de la surface d'énergie potentielle d'une réaction qui se déroule en deux étapes.

4.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

La DFT Conceptuelle (CDFT) [203,204] est un sous-champ de la DFT fondamentale, ou on s'intéresse à la détermination du comportement réactif du système étudié à l'aide des indices extraits à partir de la densité électronique. Ces indices permettent d'interpréter et de comprendre la réactivité des molécules à l'état isolé.

4.3.1. Les indices globaux

4.3.1.1. L'électronégativité χ

L'électronégativité [205] est donnée par la relation suivante :

$$\chi = \frac{1}{2}(\varepsilon_{HOMO} - \varepsilon_{LUMO}) \dots \dots \dots (22)$$

4.3.1.2. Le potentiel chimique μ

Le potentiel chimique est utilisé pour déterminer le sens du transfert de charge entre deux molécules [206].

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \dots \dots \dots (23)$$

4.3.1.3. La duresse η

La duresse chimique η est utilisée pour mesurer la stabilité du système étudié, où le système le plus stable est celui qui a la duresse maximale.

La duresse globale η [207] est calculée à partir de l'énergie des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} selon la formule suivante :

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \dots \dots \dots (24)$$

4.3.1.4. Indice d'électrophilie globale ω

Cet indice mesure l'énergie de stabilisation d'une molécule suite à l'ajout d'une charge électronique supplémentaire externe ΔN ou de sa résistance pour échanger l'électron avec un système externe [208].

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \dots \dots \dots (25)$$

Le système avec un indice élevé est le système le plus électrophile.

4.3.1.5. Indice de nucléophilie globale N

Domingo et al [209] ont proposé un indice de nucléophilie (N) empirique (relatif) pour un système donné défini comme suit :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (26)$$

On se réfère à la molécule de tétracyanoéthylène (TCE) dans l'échelle de la nucléophilie.

4.3.2. Les Indices locaux

4.3.2.1. Fonctions de Fukui

La fonction de Fukui [210] est donnée par :

Pour une attaque nucléophile :

$$f_k^+ = [q_k(N + 1) - q_k(N)] \dots \dots \dots (27)$$

Pour une attaque électrophile :

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N - 1)] \dots \dots \dots (28)$$

$q_k(N + 1)$: Charge négative de l'atome k dans le cas d'une molécule anion.

$q_k(N - 1)$: Charge positive de l'atome k dans le cas d'une molécule cation.

Le site ayant la plus grande valeur de la fonction Fukui est le centre le plus réactif dans la molécule étudiée [211].

4.3.2.2. Les fonctions de Parr

Afin de déterminer simplement et efficacement les sites réactifs, Domingo [212] a utilisé les fonctions de Parr $P(r)$ basés sur le changement de la densité électronique du spin au cours du processus du transfert de charge.

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \dots \dots \dots (29)$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \dots \dots \dots (30)$$

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

4.3.2.3 Les descripteurs duals de réactivité

Les descripteurs duals de nucléophilie et d'électrophilie ont été développés par Morell *et al* [213] pour repérer simultanément le site nucléophile et électrophile d'une région atomique donnée dans une molécule. Ces descripteurs sont calculés à partir de la différence entre les fonctions de Fukui nucléophiles et électrophiles comme suit :

$$\Delta f(r) \approx f^+(r) - f^-(r) = \rho_{N+1}(r) + \rho_{N-1}(r) - 2\rho_N(r) \dots \dots \dots (31)$$

5. Analyse topologique de la fonction de localisation électronique ELF

5.1. La fonction ELF

La première définition de la fonction ELF (Electron localization Function) notée η , a été proposée par Becke et Edgecombe [214]. Cette fonction a été établie en considérant la probabilité de trouver un électron qui se trouve en un point de l'espace r_2 à proximité d'un autre électron possédant le même spin mais qui se trouve en r_1 , c'est la probabilité conditionnelle de paires, elle décrit donc le repérage dans l'espace des paires électroniques dans les atomes, les molécules et les cristaux.

$$P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2) = \frac{\pi^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)}{\rho^\sigma(r_2)} \dots \dots \dots (32)$$

En raison de la répulsion de Pauli, cette fonction est égale à zéro pour $r_1=r_2$.

La fonction ELF est définie de telle sorte que ses valeurs sont dans le domaine de l'intervalle [0,1] et a tendance à augmenter avec la localisation électronique jusqu'à la valeur maximale de 1 qui correspond à une localisation parfaite des électrons.

Lorsque les électrons sont seuls ou forment des paires de spin antiparallèles, le principe de Pauli influe faiblement sur leur comportement, dans ce cas la valeur de l'excès d'énergie cinétique locale est proche de 0, donc elle n'est pas élevée, mais, s'il est fort probable de trouver des spins parallèles proches les uns des autres, donc la valeur de l'excès d'énergie cinétique locale sera élevée, donc proche de 1.

L'expression de la fonction ELF est la suivante :

$$ELF = \eta(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D\sigma}{D\sigma^0}\right)^2} \dots \dots \dots (33)$$

Où $D\sigma^0$ est $\frac{3}{10}(3\pi^2)^{5/3}\rho_\sigma^{5/3}$ est la densité d'énergie cinétique d'un gaz d'électrons homogène de densité de spin égale à $\rho_\sigma(r)$.

Pour $ELF > 0.5$, les électrons sont plus localisés que dans le gaz homogène d'électron de même densité.

Si $ELF = 0.5$, ceci signifie que l'effet de la répulsion de Pauli est identique à celui qui se produira à l'intérieur d'un gaz ayant une même densité d'électrons.

Une valeur de $\eta(r)$ proche de 1 indique que dans la zone considérée les électrons sont fortement appariés comme dans les liaisons covalentes, paires d'électrons non liants ou cœurs atomique.

5.2. Bassins de la fonction ELF

Silvi et Savin ont développé la topologie de la fonction ELF [215]. Cette dernière permet de visualiser l'appariement électronique dans l'espace réel et permet d'identifier facilement les nouveaux concepts de la liaison chimique émanant de modèle de Lewis.

Elle consiste à partitionner l'espace moléculaire en bassins classés en différentes familles selon le type d'attracteur qui leur est associé. Les bassins ELF correspondent à des régions dans lesquelles l'excès d'énergie cinétique est minimal; les zones d'appariement électronique maximal. Les maximas de cette fonction sont de deux types; les attracteurs de ELF peuvent se produire au niveau des positions nucléaires (bassins de cœur notés $C(X)$ pour un atome X), pour lesquels le bassin contient un noyau lourd, ou non nucléaires (bassins de valence).

Les bassins de cœur sont repérés dans une portion restreinte de l'espace qui entoure les noyaux lourds, c'est donc la position des électrons de cœur ; il est donc normal de ne pas avoir de bassins similaires dans les atomes d'hydrogènes.

Ces deux types de bassins sont classés en fonction de leur connectivité avec les bassins de cœur, c'est ainsi que l'ordre synaptique est défini (Tableau I.4.1) [216].

Tableau I.4.1. 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

L'ordre synaptique permet de différencier les différentes catégories de bassins de valence, il y'a ceux qui ont les attracteurs connectés à un attracteur unique de cœur, ils sont dits bassins monosynaptiques et ils représentent les paires libres de l'atome associé, par contre, les bassins de valence ayant les attracteurs connectés à deux attracteurs de cœur, ceux-là représentent la liaison chimique entre les deux atomes. Ils sont appelés bassins disynaptiques ou bassins de liaison. Il existe aussi des domaines ayant à la fois les attracteurs de valence et de cœur d'une molécule, ceux sont les domaines parents.

Il convient d'intégrer une quatrième famille, pour cerner le cas de l'hydrogène, comme il ne possède pas de bassins de cœur, les liaisons entre un hydrogène et un atome lourd ne sont pas décrites par les bassins précédents mais par des bassins protonés.

Afin que les bassins ELF puissent être visualisés, les domaines de localisation sont colorés et chaque point de l'isosurface est spécifié par une couleur, selon l'ordre synaptique du bassin auquel il appartient, ainsi, le bleu foncé est attribué aux bassins de cœur, tandis que le rouge, le vert et le bleu ciel indiquent respectivement les bassins de valence, les bassins de liaison et les bassins de liaisons protonées (Figure I.4.3).

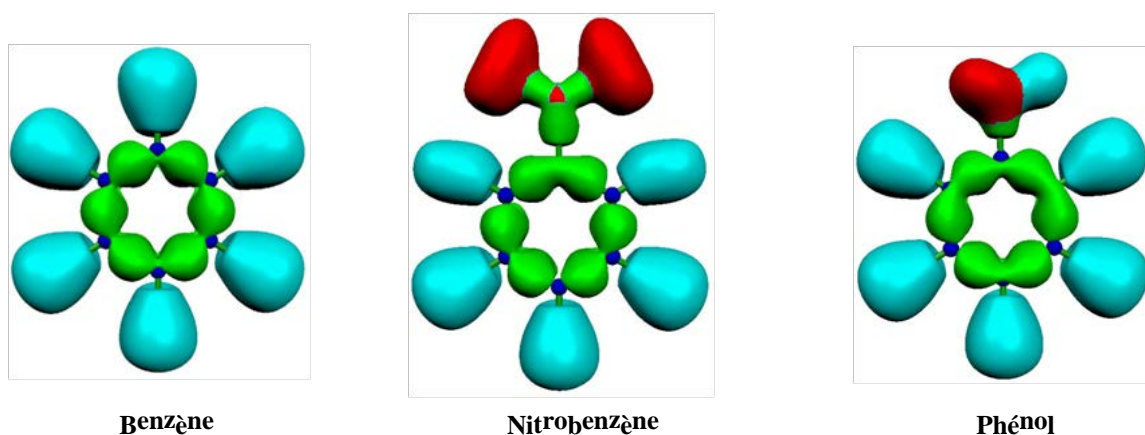


Figure I.4.3. Domaines de localisation de la fonction ELF du benzène et quelques-uns de leurs dérivés.

La Figure I.4.4 montre les valeurs de la fonction ELF du benzène, visiblement il apparaît en bleu les bassins de cœur autour des noyaux, ceux de liaison au milieu des liaisons C-C et les bassins de liaisons protonées au niveau des liaisons C-H.

Etant donné que la majorité des molécules ne sont pas planes, il est plus approprié de représenter en trois dimensions la fonction ELF et les isosurfaces.

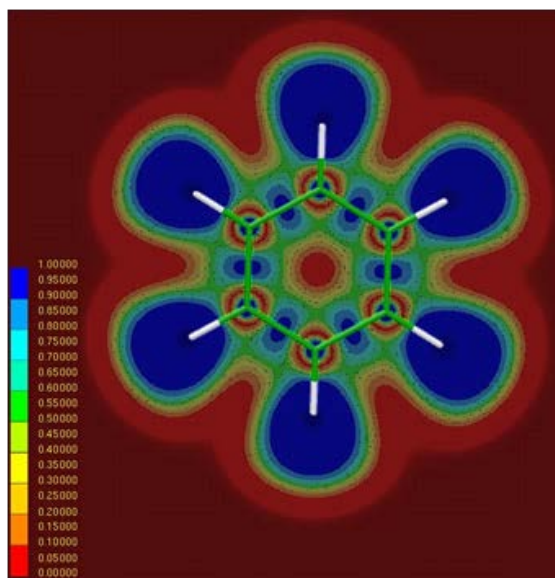


Figure I.4.4. Présentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène

La représentation graphique de la fonction ELF donne des informations sur les interactions atomiques, et plus particulièrement, sur la liaison chimique, ainsi que des caractérisations quantitatives issues des analyses des propriétés topologiques de manière similaire aux propriétés atomiques introduites grâce à l'analyse topologique de la densité.

La population des bassins ELF (x) est obtenue en intégrant la densité électronique :

$$N(x) = \int \rho(r) dr^3 \dots \dots \dots (34)$$

La population électronique du système étudié est obtenue par la somme des populations des bassins. 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.

$$N_v(x) = \sum_i (V_i(A) + \sum_{B \neq A} \sum [V_i(A, B, \dots)]) \dots \dots \dots (35)$$

Partie II

Résultats et discussion

Réactions de CA32 entre la nitrile imine et la pyrrolopyrazine

1. Introduction

Le concept de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été développé, à la fin des années 1950, en grande partie par Rolf Huisgen et ses étudiants à Munich, où, il a conduit à l'une des méthodes les plus polyvalentes pour la construction des hétérocycles à cinq chaînons [217,218].

Aujourd'hui, ces composés hétérocycliques et leurs dérivés suscitent un vif intérêt dans le domaine de la recherche pharmaceutique en raison de leurs précieuses activités biologiques et pharmacologiques.

Dans le domaine de la synthèse organique, de grands efforts ont été faits pour développer des méthodes synthétiques performantes pour l'obtention de ces structures, surtout les hétérocycles contenant de l'azote (N-hétérocycles) parmi lesquelles les triazoles qui font l'objet de notre étude (Schéma II.1).



Schéma II.1. Structures des triazoles

Huisgen a été le premier à étudier en profondeur la synthèse des 1,2,3-triazoles dans les années 1960 [219], ce qui a donné lieu à la réaction de CA32 de Huisgen [220] qui implique la réaction d'un alcyne et d'un azide pour donner des régioisomères de triazole 1,4 et 1,5-disubstitués. Leurs motifs structurels sont présents dans de nombreuses cibles médicamenteuses.

Diverses voies de synthèse ont été rapportées pour la synthèse des triazoles; cependant, la plupart de ces réactions nécessitent des catalyseurs coûteux, des conditions de réaction difficiles et des réactifs toxiques [221]. Pour surmonter ces problèmes, la cycloaddition [3+2] d'alcyne avec des azides, offre divers avantages, notamment des conditions de réaction

douces, une efficacité élevée, une grande chimiosélectivité, régiosélectivité et énantio-sélectivité, et ne nécessite généralement pas de produits chimiques dangereux [222].

Il est évident que le potentiel des réactions de 32CA à base de nitrilimines (NI) qui sont des dipôles linéaires, a évolué au fil des ans en tant qu'outil précieux pour un large éventail de chercheurs, déployant ses ailes à la chimie médicinale et à la chimie des matériaux. Bien que la chimie des NI soit connue depuis plus de six décennies, les deux dernières décennies ont vu un regain d'intérêt dans ce domaine. L'une des propriétés uniques des nitrilimines par rapport aux autres dipôles 1,3 est leur profil de réactivité diversifié avec un certain nombre de substrats distincts, associée à la diversité des méthodes disponibles pour leur génération.

Dans les CA32, lorsque les nitrilimines réagissent avec des dipolarophiles qui peuvent être des alcynes, des alcènes et des imines (possédant des liaisons C=N), ils produisent des pyrazoles (1,2,4-triazoles substitués) [223]. L'appariement électronique approprié du précurseur dipolaire et du dipolarophile est crucial pour assurer à la fois la réactivité et la régiosélectivité.

Les molécules d'alcène réagissent avec des substances électrophiles lors de réactions d'addition. Si les réactifs sont symétriques, ils se combinent au cours de la réaction d'addition et produisent un seul type de produit. Les molécules d'alcène peuvent subir différents types de réactions d'addition de type hydrogénation, hydrohalogénéation, halogénéation, hydratation et cycloaddition.

Afin de bien comprendre le mécanisme de ce type de réactions, nous nous sommes penchés sur l'étude computationnelle de la régiosélectivité observée expérimentalement dans la réaction de CA32 entre l'imine nitrile et la pyrrolopyrazine [224]. Cette réaction conduit à la formation d'un seul cycloadduit qui est le triazole **P₁** (Schéma II.2).

Dans tous les cas, l'étude d'une réaction chimique nécessite l'usage de méthodes quantiques d'évaluation de l'énergie du système prenant en compte la nature de la liaison chimique.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functionnal Theory) parce qu'elle est caractérisée par un bon compromis entre précision et temps de calcul.

Cette étude théorique a été menée à l'aide de :

La théorie de l'état de transition TST, les indices globaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle et aussi en utilisant les propriétés thermodynamiques, en particulier, l'enthalpie libre, l'entropie et l'énergie libre de Gibbs.

Les méthodes usuelles fondées sur l'optimisation de structures donnent accès aux réactifs et produits d'une réaction chimique ainsi qu'aux états de transition possibles.

La donnée des structures et énergies des réactifs, produits et états de transition possibles est fondamentale pour comprendre un mécanisme moléculaire d'une réaction chimique.

2. Résultats expérimentaux

Récemment, Huang et ses collaborateurs [224] ont étudié expérimentalement la réaction de CA32 de la nitrilimine, générée *in situ* à partir du bromure de (*Z*)-*N*-aryl-2-oxopropanehydrazonoyle et de Et₃N, avec la 3-arylprrrolo[1,2-*a*]pyrazine. Cette réaction de CA32 a permis d'obtenir de nouvelles 1-(1,5-diaryl-1,10b-dihydroprrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*c*]pyrazin-3-yl) éthanones avec des rendements modérés. Cette dernière se caractérise par une régiosélectivité complète conduisant à la formation d'un seul cycloadduit triazole P₁ (Schéma II.2).

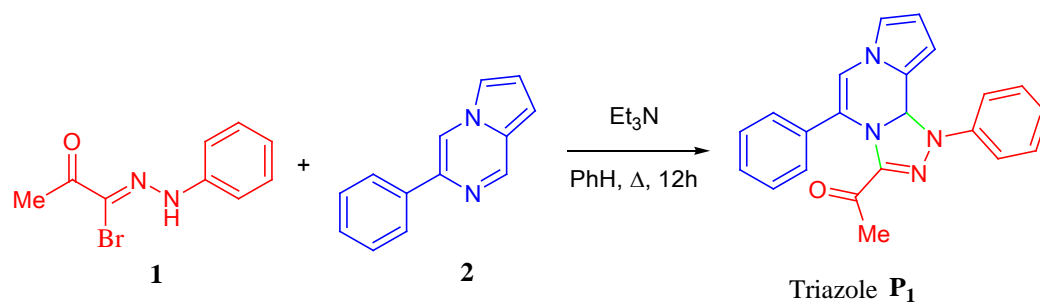


Schéma II.2. Synthèse du dérivé pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrazine.

Le nitrile imine **3**, généré *in situ* par l'une des méthodes les plus pratiques et les plus évolutives qui est la déhydrohalogénéation favorisée par une base des halogénures d'hydrazonoyle correspondants [225]. Le dipôle est généré *in situ* à l'aide d'une base telle que la triéthylamine, réagit ensuite spontanément avec la liaison C=N de la pyrrolopyrazine **2**, ce qui permet d'obtenir le produit cyclique correspondant P₁ (Schéma II.3).

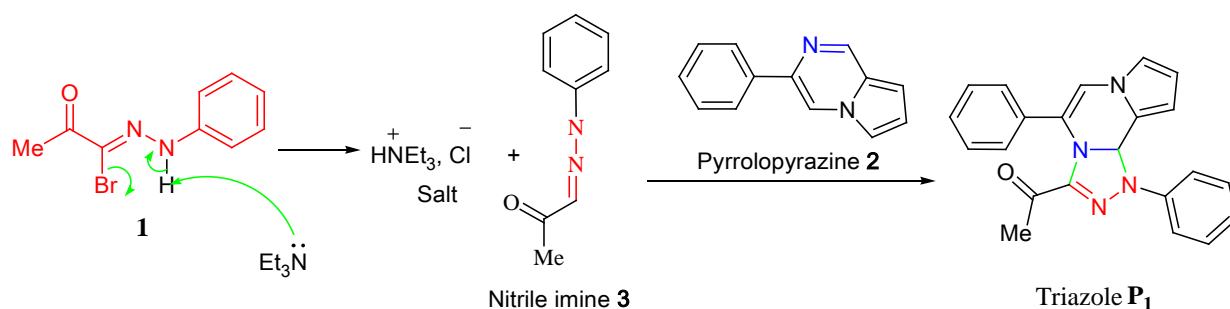


Schéma II.3. Formation du dipôle 1,3 et sa réaction (32CA) avec la pyrrolopyrazine **2** pour la synthèse du triazole P₁

3. Méthodes de calcul quantique

Dans ce travail, nous avons mené une étude computationnelle en utilisant des calculs quantiques. Toutes les structures implantées dans cette étude ont été construites à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView 05 [226] et optimisées à l'aide du programme Gaussian 09 [227]. Les calculs présentés dans la suite de cette partie ont été

réalisé en utilisant la méthode de la chimie quantique DFT au niveaux théoriques B3LYP/6-31G(d,p) [228] et M06-2X/6-31G(d,p) [229].

La localisation des états de transition a été confirmée par l'existence d'une et une seule fréquence imaginaire correspondante à la formation des nouvelles liaisons, tandis que les réactifs, les intermédiaires et les cycloadduits ne doivent en avoir aucune. La visualisation des géométries des états de transition et l'animation des vibrations correspondant aux fréquences imaginaires ont été faites avec le programme GaussView. En outre, pour confirmer la nature du mécanisme (une seule étape ou par étapes), des calculs de coordonnées de réaction intrinsèque (IRC) [230] ont été effectués, dans lesquels le mécanisme par étapes est caractérisé par l'obtention d'un intermédiaire au dernier point de la courbe IRC, tandis que, pour une étape unique, ce point correspond à un cycloadduit final.

Les effets du solvant ont été évalués par des calculs single point (job type : energy) à partir des structures optimisées en phase gazeuse en utilisant le champ de réaction auto-constitué (SCRFF) [231] dans le cadre du modèle de continuum polarisable (PCM) [232].

Les propriétés thermodynamiques telles que les enthalpies, les entropies et les énergies libres ont été calculées dans les conditions standards ; 298 K et 1 atmosphère dans le benzène [233].

Les structures électroniques des points stationnaires ont été analysées par la technique d'analyse de la densité électronique NBO (Natural bond orbital) [234].

Les descripteurs conceptuels DFT de réactivité globale (CDFT) [235], en particulier, le potentiel électronique (μ), la dureté chimique (η) [236], l'indice d'électrophilie (ω) [237] et l'indice empirique de nucléophilie (N) [238], ont été calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières (FMO), c'est-à-dire l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) et l'orbitale moléculaire la plus basse, vacante (LUMO), selon les équations suivantes

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \dots\dots\dots (36)$$

$$\eta = (\epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}) / 2 \dots\dots\dots (37)$$

$$\omega = (\mu^2/2\eta) \dots\dots\dots (38)$$

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \epsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \dots\dots\dots (39)$$

Où, (Nu) indique le nucléophile et le TCE est l'abréviation du tétracyanoéthylène utilisé comme référence, car il a l'énergie HOMO la plus basse parmi plusieurs molécules éthyliniques.

Les fonctions de Parr P^+_k électrophile et P^-_k nucléophile [239] qui permettent de caractériser les centres électrophiles et nucléophiles d'une molécule ont été obtenues par analyse de la densité de spin atomique de Mulliken de l'anion radical et du cation radical, respectivement, de la molécule étudiée.

Les descripteurs duels de nucléophilie et d'électrophilie ont été utilisés pour détecter simultanément le comportement nucléophile ou électrophile d'une région atomique donnée dans une molécule, qui peut être approximée comme la différence entre les fonctions nucléophiles et électrophiles de Fukui [240] comme suit :

$$\Delta f(r) \approx f^+(r) - f^-(r) = \rho_{N+1}(r) + \rho_{N-1}(r) - 2\rho_N(r) \dots\dots (40)$$

Où $\rho_{N+1}(r)$, $\rho_N(r)$ et $\rho_{N-1}(r)$ sont les densités électroniques au point r pour un système avec $(N + 1)$, (N) et $(N - 1)$ électrons, respectivement. Lorsque $\Delta f(k) > 0$, le processus est piloté par une attaque nucléophile sur l'atome k et, par conséquent, l'atome agit comme un centre électrophile ; inversement, lorsque $\Delta f_k < 0$, le processus est piloté par une attaque électrophile sur l'atome k et, par conséquent, l'atome k agit comme une région nucléophile.

L'analyse du synchronisme du mécanisme a été effectuée sur la base des indices de liaison de Wiberg [241]. Le transfert global de densité électronique (GEDT) [242] a été calculé à partir de la somme des charges atomiques naturelles obtenues par une analyse de la population naturelle (NPA) des atomes constituant les réactifs [243]. L'analyse topologique

de la fonction de localisation des électrons (ELF) [244] a été réalisée à l'aide du programme Multiwfn [245] en utilisant la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d,p).

4. Résultats et discussion

Cette section a été divisée en quatre sous-sections ; la première est consacrée à la recherche de la meilleure fonctionnelle DFT pour réaliser cette étude. La deuxième est dédiée à l'analyse des profils énergétiques, en phase gazeuse, en solution et les différents paramètres thermodynamiques. Dans la troisième sous-section, nous analysons la réactivité et la régiosélectivité de cette réaction 32CA à travers l'analyse des indices de réactivité CDFT et des descripteurs locaux de réactivité. Enfin, dans la quatrième sous-section, nous essayons de déterminer la régiosélectivité de cette réaction de 32CA en utilisant la distribution de la densité électronique obtenue par l'analyse ELF des réactifs séparés, ainsi que leurs charges atomiques naturelles.

4.1. Choix de la fonctionnelle DFT appropriée

Sur la base des études antérieures sur les réactions de cycloaddition [246], nous avons sélectionné deux fonctionnelles DFT candidates pour mener cette étude, à savoir la fonctionnelle hybride la plus célèbre B3LYP [228] et la fonctionnelle méta-GGA M06-2X [229]. Ainsi, les valeurs énergétiques totales et relatives obtenues en utilisant la méthode B3LYP/6-31G(d,p) sont rassemblées dans le [Tableau II.1](#), tandis que celles obtenues dans le cadre de la fonctionnelle M06-2X sont données dans le [Tableau II.2](#).

Un graphique des profils énergétiques réactionnels pour les deux méthodes quantiques M06-2X et B3LYP, correspondant aux voies réactives régioisomériques possibles de la réaction de CA32 entre la nitrilimine **1** et la pyrrolopyrazine **2** est représenté dans la [Figure II.2](#).

Tableau II.1 Energies totales et relatives des points stationnaires associés à la réaction de CA32 de la nitrile imine **3** avec la pyrrolopyrazine **2**, calculées par (B3LYP/6-31G(d)).

Système	E (u.a)	ΔE
Nitrile imine 3	-532.420608	
Pyrrolopyrazine 2	-610.911340	
TS ₁₋₁	-1143.32800	2.48
TS ₂	-1143.30827	14.86
Int-1	-1143.32943	1.58
TS ₁₋₂	-1143.35089	-13.47
P ₁	-1143.36476	-20.59
P ₂	-1143.33797	-3.78

Tableau II.2. Energies totales et relatives des points stationnaires associés à la réaction de CA32 entre la nitrile imine **3** et la pyrrolopyrazine **2** calculées par (M06-2X/6-31G(d)).

Système	E(u,a)	ΔE^a (kcal/mol)	ΔE^b (kcal/mol)
Nitrile imine 3	-532,173698		
Pyrrolopyrazine 2	-610,640603		
MC	-1142,82021		
TS ₁₋₁	-1142,82756	-8,32	-4,61
TS ₂	-1142,81830	-2,51	1,20
Int-1	-1142,85987	-28,60	-24,89
TS ₁₋₂	-1142,87380	-37,34	-33,63
P ₁	-1142,88090	-41,80	-38,09
P ₂	-1142,85278	-24,15	-20,44

Note :

a: La somme des énergies des deux réactifs a été prise comme référence.

b: L'énergie du complexe moléculaire a été prise comme référence.

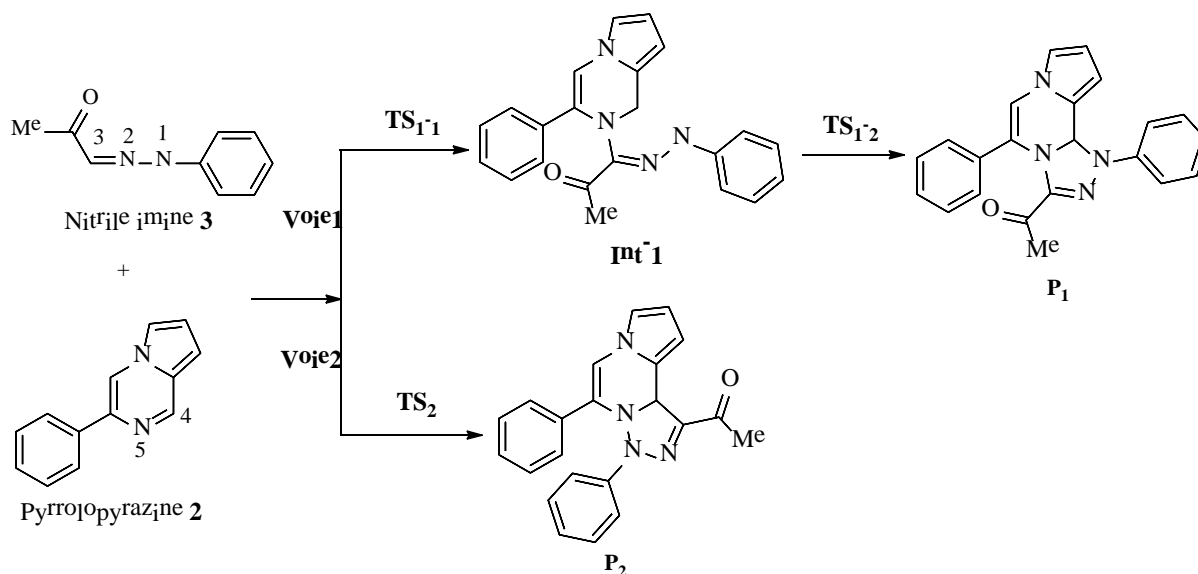


Schéma II.4. Voies régioisomériques possibles pour la réaction de CA32 entre la nitrile imine **3** et le pyrrolopyrazine **2**.

4.2. Comportement mécanistique de la réaction

Dans cette réaction de CA32, les deux réactifs la nitrile imine **3** et la pyrrolopyrazine **2** peuvent s'approcher l'un de l'autre *via* deux voies réactives régioisomériques possibles.

(Schéma II.4). La première voie de réaction se déroule selon un mécanisme en deux étapes caractérisées par la formation d'un intermédiaire zwitterionique (**Int-1**). Ce caractère zwitterionique est confirmé par la présence d'un bassin monosynaptique $V(N1)$ intégrant 3.14e, indiquant la présence d'une région de densité électronique (DE) non liante, dans laquelle cet atome est caractérisé par une charge négative. Ce comportement est confirmé par l'analyse de la charge des centres atomiques réactifs, N1 et C4, dans lesquels l'atome N1 est chargé négativement et l'atome de carbone C4 est chargé positivement (voir Figure II.1).

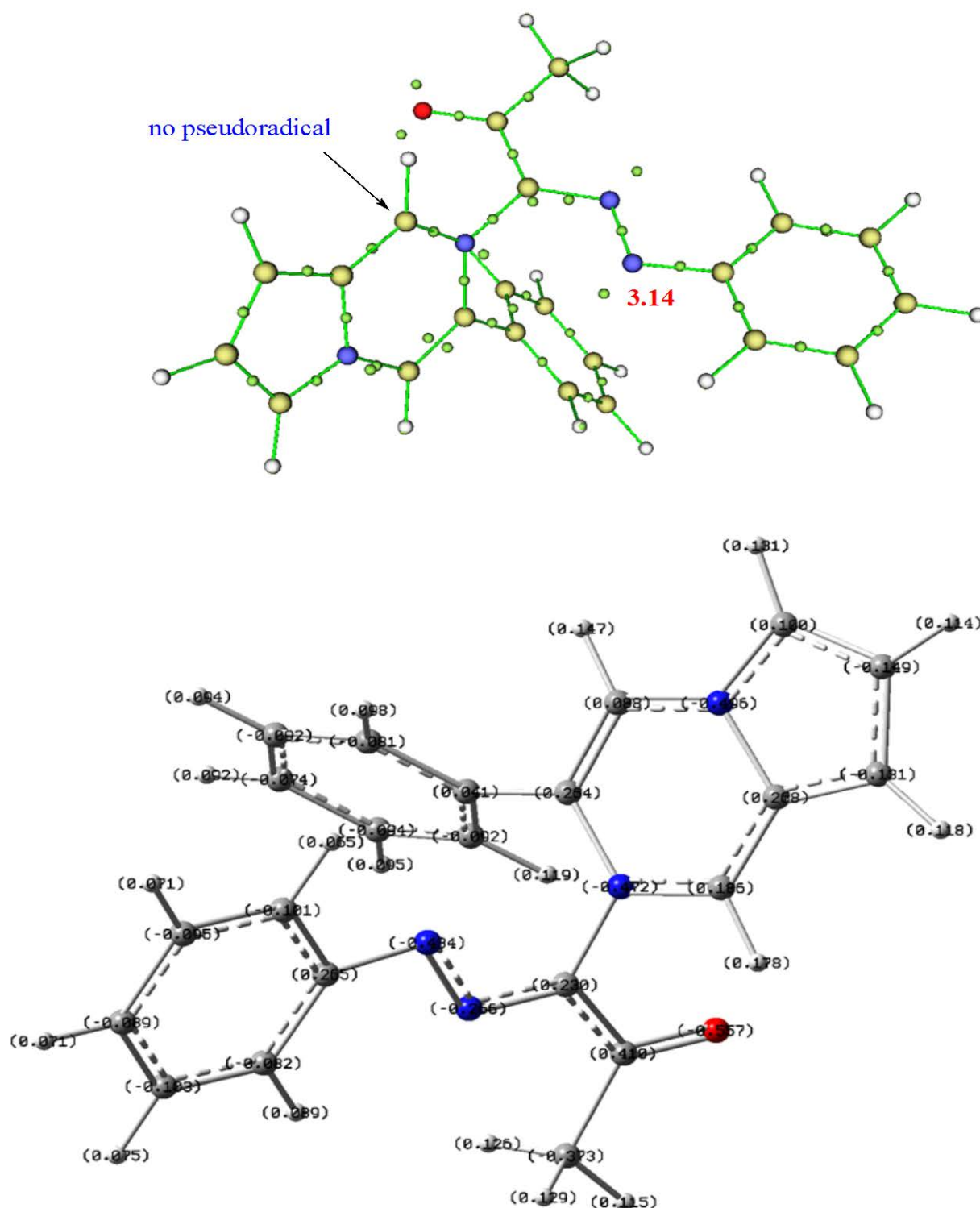


Figure II.1. Positions des attracteurs du bassin ELF, avec les populations des bassins de valence les plus représentatives ainsi que les charges atomiques naturelles de tous les atomes ; du **Int-1**. Les charges atomiques naturelles sont données par rapport à la charge de l'électron e .

La courbe IRC de la voie 1 (obtenue à partir du TS-1) indique que cette voie réactive régioisomérique procède par un mécanisme par étapes, dans lequel un intermédiaire stable est formé après la fin de la formation d'une nouvelle liaison C–N. D'autre part, la voie 2 procède par un mécanisme en une seule étape [247] (voir Schéma II.4). Ces comportements mécanistiques ont été confirmés par l'utilisation des deux fonctionnels.

4.3. Comparaison entre les fonctionnelles B3LYP et M06-2X

A partir d'une analyse comparative entre les énergies électroniques relatives obtenues avec la fonctionnelle B3LYP (Tableau II.1) et celui du M06-2X (Tableau II.2), nous pouvons conclure que par l'utilisation de la fonctionnelle M06-2X, les deux voies réactives sont spontanées, car ils ont une énergie d'activation négative (les états de transition sont plus stables que les réactifs séparés), ainsi, cette réaction de CA32 devient non sélective conduisant à la formation des deux régioisomères **P**₁ et **P**₂, en contradiction avec les données expérimentales. Par ailleurs, si l'on considère comme référence le complexe moléculaire (MC) qui se forme à la première étape de la réaction, et qui est plus stable que les réactifs séparés, l'énergie d'activation de la voie 2 devient positive, mais celle de la voie 1 reste négative. Par conséquent, cette réaction de CA32 entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2** est caractérisée par un comportement spontané conduisant à la formation du cycloaduit généré à partir de la voie 1 (interaction C4–N1 et N5–C3), comme observé expérimentalement, mais elle est en contradiction avec les exigences énergétiques, dans lesquelles elle se déroule sous reflux de benzène (T°=80°C), ce qui explique qu'elle nécessite une certaine énergie d'activation pour se dérouler. Cette contradiction n'est pas observée avec l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP, dans laquelle toutes les énergies d'activation sont positives. Ce bilan comparatif permet de valider la fonctionnelle B3LYP comme étant la fonctionnelle DFT appropriée pour réaliser cette étude. Par conséquent, dans la suite de notre étude, nous n'utiliserons que la fonctionnelle B3LYP.

Cette conclusion a déjà été documentée dans certaines publications quelques années précédentes [248].

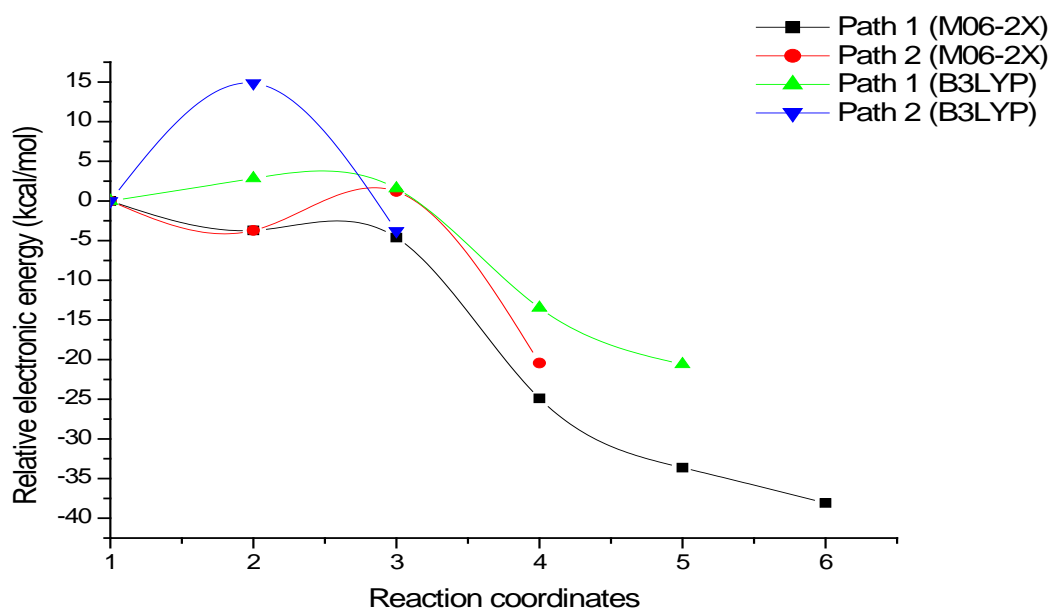


Figure II.2. Graphique des profils énergétiques relatifs aux deux fonctionnelles M06-2X et B3LYP des voies régioisomériques possibles, associé à la CA32 entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2** en phase gazeuse.

4.4. Analyse des énergies

D'après le [Tableau II.1](#), en comparant les énergies d'activation de la première étape (ΔE_{TS1-1}) et de la seconde (ΔE_{TS1-2}) associées à la voie réactive 1, nous pouvons remarquer que l'énergie d'activation de la première étape (2,48 kcal.mol⁻¹) est plus élevée que celle de la seconde (-13.47 kcal.mol⁻¹). Cette dernière étant inférieure à zéro, ce qui indique que cette étape est spontanée, et comme l'énergie d'activation est un paramètre purement cinétique, la première étape de la voie 1 est donc l'étape déterminante de la vitesse de la réaction, ce qui nous a permis de l'utiliser comme moyen comparatif avec l'autre voie réactive compétitive (voie 2).

D'autre part, en comparant entre les énergies d'activation des deux voies 1 et 2, nous remarquons que la voie 1 est plus favorisée cinétiquement par 12,38 kcal.mol⁻¹, indiquant que cette réaction 32CA conduit à la formation d'un seul cycloadduit (**P**₁) qui est généré à

partir de la voie 1. En outre, une deuxième note remarquable est que les deux cycloadduits sont plus stables que les réactifs séparés, ce qui explique l'irréversibilité de cette réaction de CA32 et qu'elle est seulement sous contrôle cinétique. De plus, on peut remarquer que le cycloadduit **P**₁ est plus stable que **P**₂ par une valeur de 16,81 kcal.mol⁻¹. Par conséquent, cette réaction de CA32 entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2** favorise cinétiquement la formation du cycloadduit **P**₁, en bon accord avec les données expérimentales [224].

4.5. Analyse des géométries des états de transitions

Les structures des états de transition (TSs) optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) des voies réactives correspondantes à la réaction de CA32 entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2** sont représentées dans la Figure II.3, notamment les longueurs des nouvelles liaisons en cours de formation (en Å).

Une analyse de la structure des états de transition associés à la voie régioisomérique 1 indique clairement que le mécanisme se fait en deux étapes, à chacune d'elle, des liaisons se rompent ou se créent.

A la première étape, la longueur de la nouvelle liaison **C4-N1** est de l'ordre de 2,15Å, tandis que la longueur de la deuxième nouvelle liaison pour la deuxième étape vaut 2,02Å. Ces longueurs de liaisons C-N indiquent que leur formation à la deuxième étape est plus rapide qu'à la première. En outre, les indices de Wiberg confirment également ces comportements mécanistiques, dans lesquels leur valeur à la première étape (0,24) étant inférieure à celle de la seconde (0,41).

Pour la seconde voie réactive, qui est une voie énergétiquement défavorable, on remarque que la formation de la nouvelle liaison **C3-C4** est plus avancée que celle de la liaison **N1-N5**, puisque, $\Delta d = d_{N1-N5} - d_{C3-C4} = 1.81\text{Å}$, indiquant un mécanisme asynchrone pour cette voie régioisomérique. De plus, l'analyse des indices de Wiberg confirme ce postulat, dans lequel lorsque la formation de la nouvelle liaison **C3-C4** atteint 46%, celle de la seconde liaison **N1-N5** est de l'ordre de 9%.

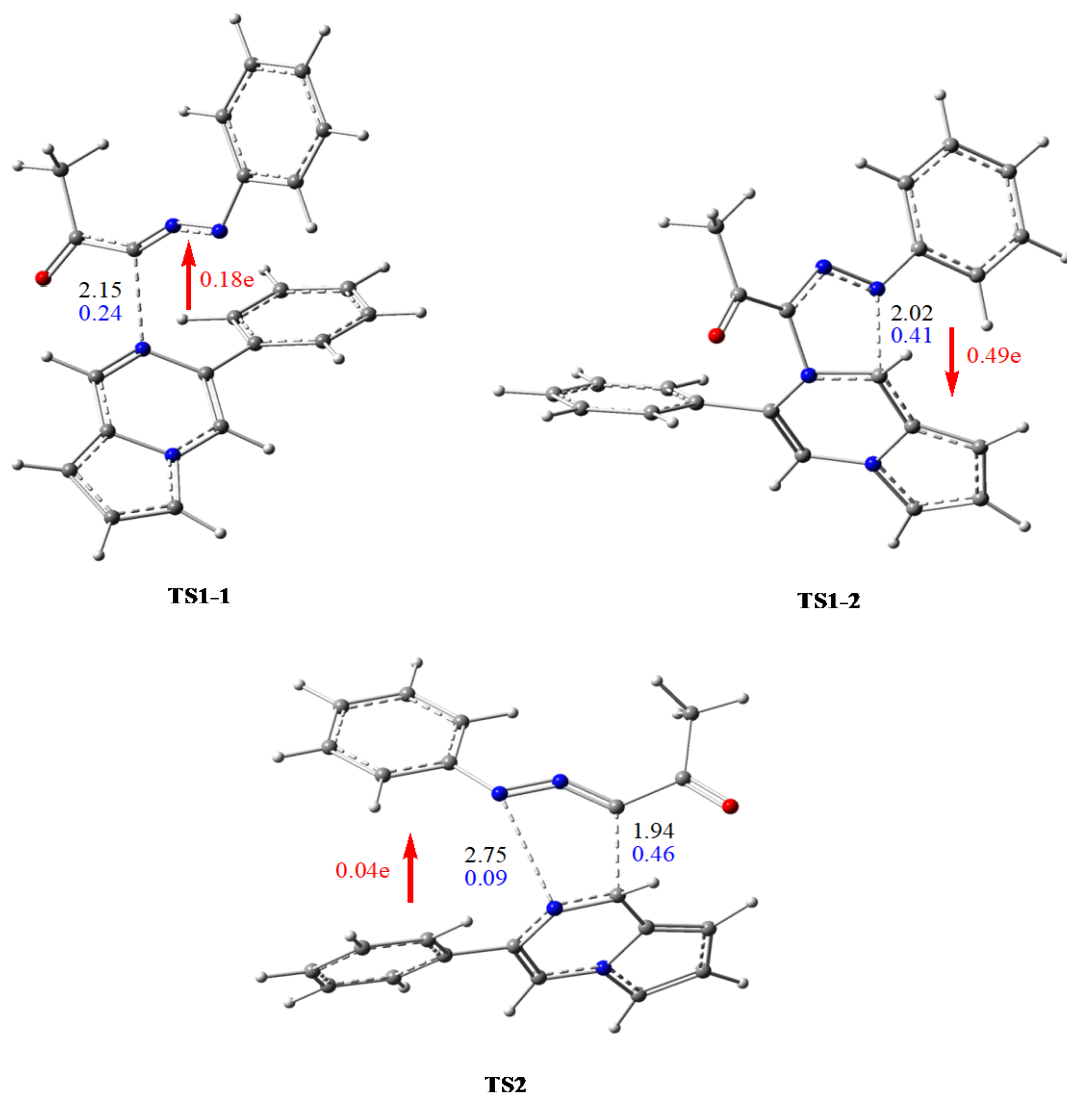


Figure II.3. Géométries optimisées par la méthode B3LYP/6-31G(d) des états de transition associés à la réaction de CA32 entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2**, ainsi que les longueurs (en Å) des nouvelles liaisons en cours de formation (en gris), les indices de liaison de Wiberg (en bleu) et les valeurs de GEDT (en rouge).

4.6. Analyse de la GEDT

Afin d'étudier la polarité de notre réaction, un calcul du transfert global de la densité électronique "GEDT" [242] a été élaboré sur la base de l'analyse de la population "NPA".

Il existe plusieurs études antérieures [249] qui montrent que les réactions polaires ayant des énergies d'activation faibles [250] sont plus réalisables et se déroulent plus rapidement. Ainsi, pour la réaction de CA32 étudiée, la GEDT a été effectuée sur le fragment nitrilimine **3** sachant que les valeurs négatives sont un indicateur pour le sens du flux de la densité électronique, il est donc parti de la pyrrolopyrazine **2** vers la nitrilimine, en accord avec l'analyse des indices CDFT globaux de réactivité (voir ci-dessous).

La valeur de GEDT au TS associé à la voie réactive 1 est de 0,18e pour la première étape. Selon la relation entre les valeurs de polarité et la GEDT des réactions de cycloaddition [250], cette valeur indique que cette réaction de CA32 s'effectue par un caractère polaire.

L'état de transition associé à la seconde voie régioisomérique 2 est caractérisé par une très faible valeur de GEDT (0.04e), ce qui explique le caractère non polaire de cette voie et justifie son énergie d'activation élevée. D'autre part, le signe de la valeur de GEDT a été obtenu négatif pour la nitrilimine **3** et positif pour la pyrrolopyrazine **2**, indiquant que la direction de GEDT va de la pyrrolopyrazine **2** qui réagit en tant que nucléophile (donneur de densité électronique), vers la nitrilimine **3** considérée comme électrophile (accepteur de DE).

Il convient de noter que pour la deuxième étape de la voie réactive favorable 1, le signe positif de la GEDT a été obtenu au niveau du fragment de de nitrile imine3, ce qui indique que dans cette étape, le flux de la densité électronique s'est produit de la nitrilimine **3** vers la pyrrolopyrazine **2**.

4.7. Effets des solvants

Comme cette réaction de CA32 de la nitrimine **3** avec la pyrrolopyrazine **2** a été réalisée dans une solution de benzène, dans laquelle ce dernier peut souvent avoir des effets sur la

réactivité et le mécanisme de cette réaction, ainsi, une étude approfondie prenant en compte la nature du solvant dans les calculs a été réalisée. Les énergies totales et relatives obtenues dans le benzène en utilisant la fonctionnelle B3LYP des points stationnaires associés à la réaction de CA32 de la nitrimine **3** avec la pyrrolopyrazine **2** sont rassemblés dans le [Tableau II.3](#). Les profils énergétiques de cette réaction sont illustrés dans la [Figure II.4](#).

Par comparaison entre les énergies d'activation dans le benzène (voir [Tableau II.3](#)) et celles de la phase gazeuse (voir [Tableau II.1](#)), nous pouvons remarquer que le solvant augmente les énergies d'activation, en particulier pour la voie favorisée (**TS₁₋₁**), dans lequel la différence d'énergie est de 6,20 kcal.mol⁻¹. De plus, l'intermédiaire (**Int-1**) devient plus stable ($\Delta E = -17.63$ kcal.mol⁻¹). Ceci peut être dû aux interactions stabilisantes qui se sont développées entre les molécules de solvant et les réactifs séparés, en particulier la nitrile-imine **3**, et également avec l'intermédiaire zwitterionique (**Int-1**) [251]. D'autre part, la deuxième étape demande également une énergie d'activation, mais la première étape reste toujours l'étape déterminante de la vitesse. De plus, les effets du solvant ne changent pas la régiosélectivité de cette réaction, mais ils modifient légèrement son mécanisme moléculaire.

Tableau II.3. Energies totales et relatives obtenues par la méthode B3LYP/6-31G(d,p) des points stationnaires associés aux deux voies régioisomériques possibles de la réaction de CA32 de la nitrile-imine **3** avec la pyrrolopyrazine **2** en solution de benzène.

System	E (a,u)	ΔE (kcal.mol ⁻¹)
Nitrile imine 3	-532,424203	
Pyrrolopyrazine 2	-610,914274	
TS₁₋₁	-1143,32476	8,61
TS₂	-1143,31319	15,87
Int-1	-1143,36657	-17,63
TS₁₋₂	-1143,33404	2,79
P₁	-1143,36915	-19,25
P₂	-1143,34241	-2,47

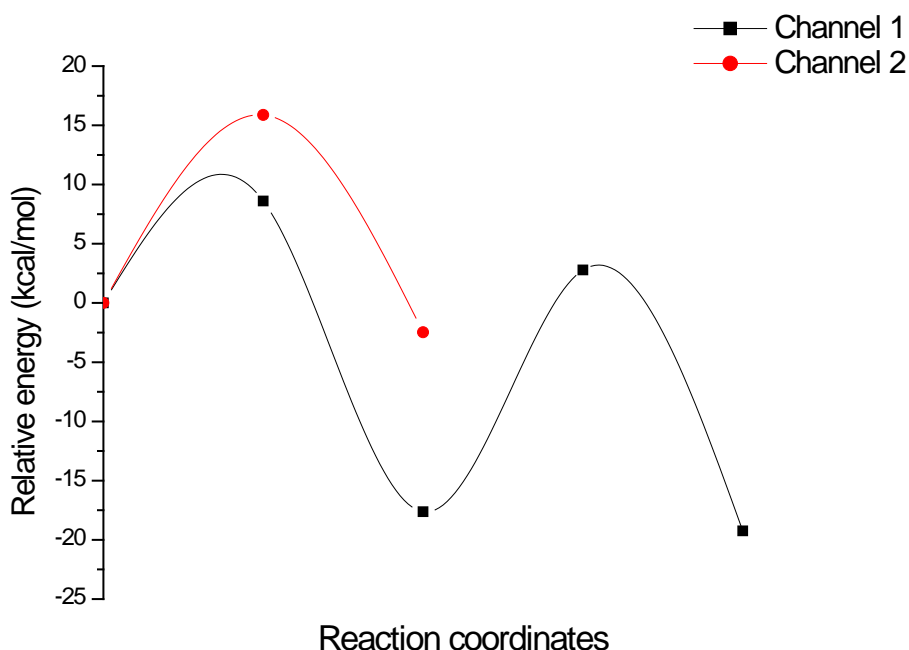


Figure II.4. Profils énergétiques Kcal/mol, dérivants du calcul (B3LYP/6-31G(d,p)) de la réaction de CA32 entre la nitrile-imine **3** et la pyrrolopyrazine **2** dans le benzène.

4.8. Analyse thermochimique

La présente réaction 32CA a été réalisée dans certaines conditions expérimentales (reflux du solvant benzène et pression = 1 atmosphère), qui peuvent avoir une influence déterminante sur l'énergie des points stationnaires et par conséquent sur son mécanisme et sa régiosélectivité. Ainsi, les valeurs des paramètres thermodynamiques totaux et relatifs des points stationnaires impliqués dans les différentes voies de cette réaction entre la nitrilimine **3** et la pyrrolopyrazine **2** calculées à 80°C, 1 atm et dans le benzène sont données dans le [Tableau II.4](#).

Tableau II.4. Valeurs des paramètres thermodynamiques calculées à 353,15 K et 1 atmosphère, pour les points stationnaires impliqués dans les différentes voies de la réaction de CA32 entre la nitrile-imine **3** et la pyrrolopyrazine **2**.

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
Pyrrolopyrazine 2	-610.706876		113.797		-610.770919	
Nitrilimine 1	-532.262105		118.194		-532.328622	
TS₁₋₁	-1142.95807	6.85	175.313	-56.678	-1143.05673	26.87
TS₂	-1142.94366	15.89	187.793	-44.198	-1143.04934	31.50
Int-1	-1142.99391	-15.64	183.728	-48.263	-1143.09731	1.40
TS₁₋₂	-1142.96688	1.32	165.786	-66.205	-1143.06018	24.70
P₁	-1142.9956	-16.70	178.727	-53.264	-1143.09618	2.11
P₂	-1142.96929	-0.20	178.892	-53.099	-1143.06997	18.56

Remarque : La somme des paramètres des réactifs séparés nitrile-imine **3** et pyrrolopyrazine **2** a été prise comme référence.

D'après le [Tableau II.4](#), nous remarquons que l'inclusion des effets thermiques dans le calcul de l'énergie, les énergies d'activation diminuent par rapport à celles obtenues en solution de benzène pour la voie favorisée (voie C–N). Tandis que, pour la voie défavorable, un très léger changement est observé (0,02 kcalmol⁻¹). De plus, le caractère exothermique de cette réaction est également diminué par des valeurs autour de 2 kcalmol⁻¹. D'autre part, le signe négatif des valeurs d'entropie relative est un indicateur du caractère désordonné de la réaction étudiée, qui peut être dû à son système bimoléculaire et à l'existence simultanée de plusieurs systèmes de points stationnaires, à savoir les deux réactifs séparés, les intermédiaires, les états de transition et les cycloadduits. Ainsi, les valeurs négatives de ΔS augmentent les valeurs de l'énergie libre de Gibbs d'activation ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), par rapport à celles de ΔH d'environ 20 kcalmol⁻¹. Ces valeurs élevées expliquent bien les conditions expérimentales telles que l'utilisation du benzène à reflux (température élevée (80°C)) pour réaliser l'expérience. Bien que les valeurs des énergies libres de Gibbs soient élevées, la

régiosélectivité ne change pas, dans laquelle le cycloadduit généré par la voie réactive C-N (voie 1) est toujours le plus favorisé par 4,63 kcalmol⁻¹. En outre, nous pouvons remarquer que ces voies de réaction de CA32 sont caractérisées par un caractère endergonique, dans lequel le cycloadduit **P**₁ est plus stable que **P**₂. Par conséquent, cette réaction de CA32 est sous contrôle thermodynamique favorisant cinétiquement et thermodynamiquement la formation du régioisomère **P**₁, comme observé expérimentalement.

4.9. Analyse des indices de réactivité CDFT

4.9.1. Descripteurs globaux

La théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) [252] a été proposée comme une nouvelle théorie de la réactivité en chimie organique. Cette théorie indique que la réactivité des molécules est due à la densité électronique (ED) dans leurs structures et non à l'interaction entre leurs orbitales moléculaires frontières. Ainsi dans cette section, nous utiliserons quelques outils de chimie quantique basée sur l'analyse de la densité électronique moléculaire. Parmi ces outils, les descripteurs CDFT [253], qui permettent de déterminer la réactivité de n'importe quel réactif et de la comparer à celle du second réactif, à savoir, les indices globaux d'électrophilie et de nucléophilie, le potentiel chimique (μ), la dureté chimique (η), l'indice d'électrophilie (ω) et l'indice de nucléophilie (N). Les valeurs de ces descripteurs ont été calculées à l'aide des équations ci-dessus (voir section 3) et rassemblées dans le [Tableau II.5](#).

Le [Tableau II.5](#) montre que le potentiel chimique de la pyrrolopyrazine **2** est plus élevé que celui de la nitrile-imine **3**, ce qui indique que le GEDT se produit à partir de la pyrrolopyrazine **2** vers la nitrile-imine **3**, conformément à ce qui a été observé précédemment dans l'analyse des valeurs du GEDT. Ainsi, dans cette réaction CA32 polaire, la nitrile-imine **3** est considérée comme un électrophile, tandis que la pyrrolopyrazine **2** est un réactif nucléophile. Ces comportements sont confirmés par les valeurs obtenues des deux indices d'électrophilie, dans lesquels la nitrile-imine **3** a la valeur la plus élevée (1,96 eV) et

les indices de nucléophilie dans lesquels la pyrrolopyrazine **2** a la valeur la plus élevée avec $N=3,69$ eV.

Tableau II.5. Valeurs des indices de réactivité globale CDFT (en eV) de la nitrile-imine **3** et de la pyrrolopyrazine **2**.

Reactifs	μ	η	ω	N
Nitrilimine 3	-3.92	3.94	1.96	3.23
Pyrrolopyrazine 2	-3.27	4.31	1.24	3.69

4.9.2. Descripteurs locaux

Dans les réactions de cycloaddition polaire impliquant la participation de réactifs non symétriques, la voie réactionnelle la plus favorable est celui qui implique l'interaction initiale à deux centres ; entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du réactif nucléophile [254]. Ainsi, dans cette étude, nous avons utilisé les descripteurs locaux de réactivité pour déterminer la régiosélectivité de cette réaction de CA32, à savoir, la densité de spin atomique (ASD) qui utilise les fonctions de Parr proposées par Domingo *et al* [239] et les descripteurs duels proposés par Morell *et al* [240].

4.9.2.1. Fonctions de Parr

La Figure II.5 illustre la représentation tridimensionnelle de l'ASD et les valeurs des fonctions de Parr nucléophilie P_{κ} du cation pyrrolopyrazine **2** et les fonctions de Parr d'électrophilie P_{κ}^+ de l'anion nitrile-imine **3**. Pour la pyrrolopyrazine **2**, nous remarquons clairement que l'atome du carbone C4 de la région réactive C=N est le centre le plus nucléophile ($P_{\kappa}=0,04$). Pour la nitrilimine **3**, l'analyse des valeurs des indices des fonctions

de Parr montre que le centre le plus électrophile est situé au niveau de l'atome d'azote N₁ ($P_{1^+}=0,04$). Par conséquent, l'interaction entre le centre le plus nucléophile au niveau du nucléophile et le centre le plus électrophile dans l'électrophile ($C4 \rightarrow N1$) conduit à la formation du régioisomère **P₁** obtenu à partir de la voie réactive 1, comme observé expérimentalement et en accord avec l'analyse des profils énergétiques.

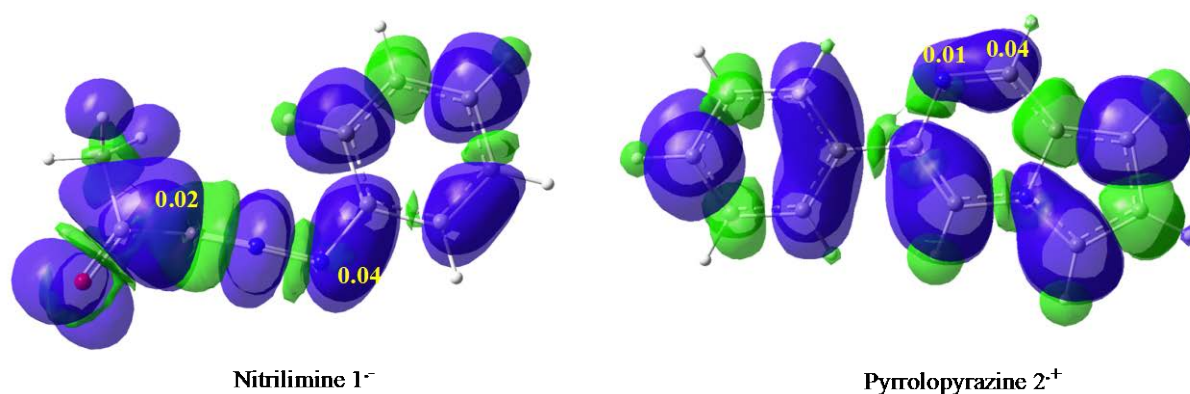


Figure II.5. Représentations 3D de l'ASD de l'anion radical nitrilimine **3⁻** et du cation radical pyrrolopyrazine **2⁺**, ainsi que les fonctions de Parr électrophiliques P_{k^+} et nucléophiliques P_{k^-} .

4.9.2.2. Descripteurs duals

Les représentations tridimensionnelles des descripteurs duals de réactivité de la nitrile-imine **3** et de la pyrrolopyrazine **2** sont présentées dans la [Figure II.6](#). La couleur violette est un indicateur des régions électrophiles, tandis que la couleur turquoise représente les régions nucléophiles. Ainsi, pour le réactif nitrile-imine **3**, l'analyse des descripteurs duals correspondant à la région réactive $N1=N2=C3$ de la nitrilimine **3** montre que les atomes N1 et C3 ont un caractère nucléophile dans lequel l'atome de carbone C3 est plus nucléophile que l'atome d'azote N1. D'autre part, pour la pyrrolopyrazine **2**, les atomes réactifs C4 et N5 ont un caractère électrophile dans lequel le centre le plus électrophile de la région réactive $C4=N5$ est situé sur l'atome d'azote N5.

Ces comportements indiquent que l'interaction plausible se réalise entre le centre réactif C3 de la nitrile-imine **3** et l'atome N5 de la pyrrolopyrazine **2**, conduisant à la formation du **P1**, en accord avec les données expérimentales, l'analyse des profils énergétiques et les analyses des fonctions de Parr.

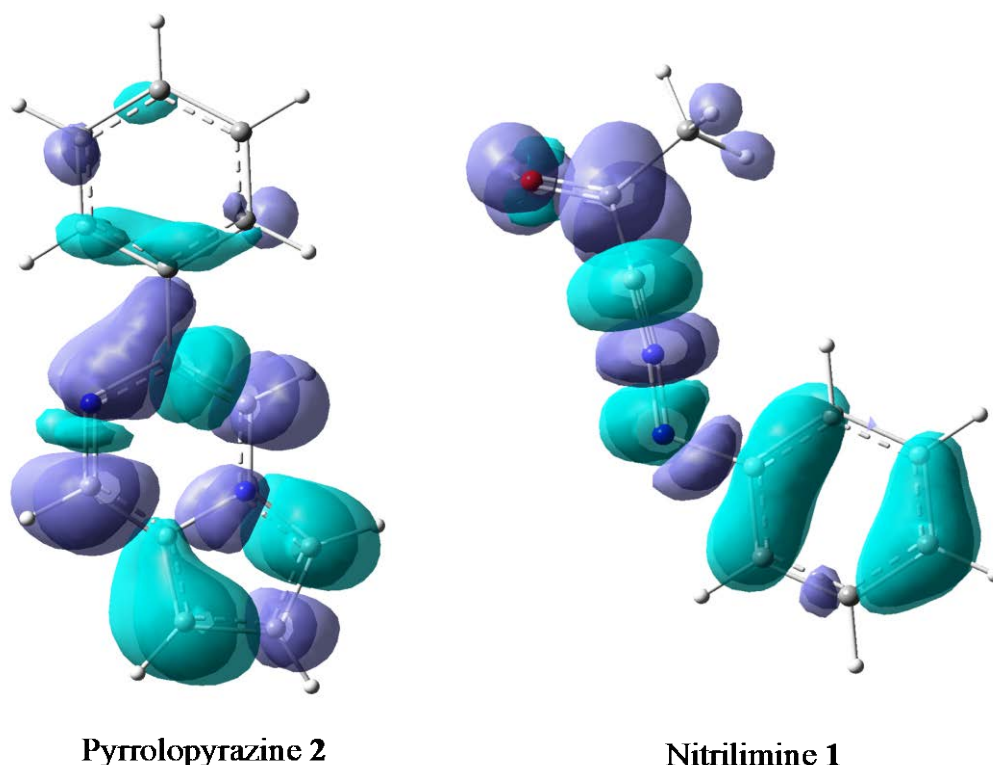


Figure II.6. Représentation 3D des descripteurs duals $\Delta f(r)$ pour la nitrile-imine **3** et de la pyrrolopyrazine **2** (les lobes turquoise correspondent aux régions nucléophiles, les lobes violets aux régions électrophiles, avec iso valeur = 0,006 a.u.).

4.10. Analyse ELF (electron localisation function) des réactifs et interpretation

Afin d'étudier d'une manière profonde la relation entre la régiosélectivité et la densité électronique moléculaire avant le déroulement de la réaction, nous avons utilisé un autre outil de la chimie quantique basé sur l'analyse de la densité électronique moléculaire, à savoir l'analyse ELF [243] des réactifs séparés. Des études récentes [255] indiquent que

l'analyse ELF est un outil puissant pour comprendre la distribution de la densité électronique (DE) sur la structure des réactifs séparés, des TS, des complexes moléculaires, des intermédiaires, ...etc, par le biais de la localisation des attracteurs et bassins ayant des significations chimiques importantes dans la caractérisation des phénomènes de liaison chimique au moyen de calculs quantiques.

Dans cette section, nous avons effectué une analyse ELF des réactifs séparés afin de comprendre la distribution de la DE sur les structures des réactifs avant la réaction, et ainsi, définir les centres réactifs avec une DE élevée et ceux avec une DE faible.

Les ELF des deux réactifs, les domaines de localisation des ELF et leurs positions d'attraction, ainsi que la population des bassins de valence les plus représentatives, et la structure de Lewis proposée basée sur l'analyse ELF, ainsi que les charges atomiques naturelles, sont indiqués dans la [Figure II.7](#).

Une procédure intéressante qui est l'analyse topologique ELF, établie par Becke et Edgecombe [244], nous a permis d'établir un lien direct entre la distribution de la densité électronique et la structure chimique.

Par conséquent, nous avons effectué cette analyse topologique ELF pour les deux réactifs afin de caractériser rigoureusement la structure électronique de la nitrile-imine **3** et de la pyrrolopyrazine **2**.

Dans le même contexte de l'ELF, notant que, les bassins monosynaptiques $V(X)$ correspondent à des régions de non-liaison, tandis que les bassins disynaptiques $V(X,Y)$ sont liés à des régions de liaison [256].

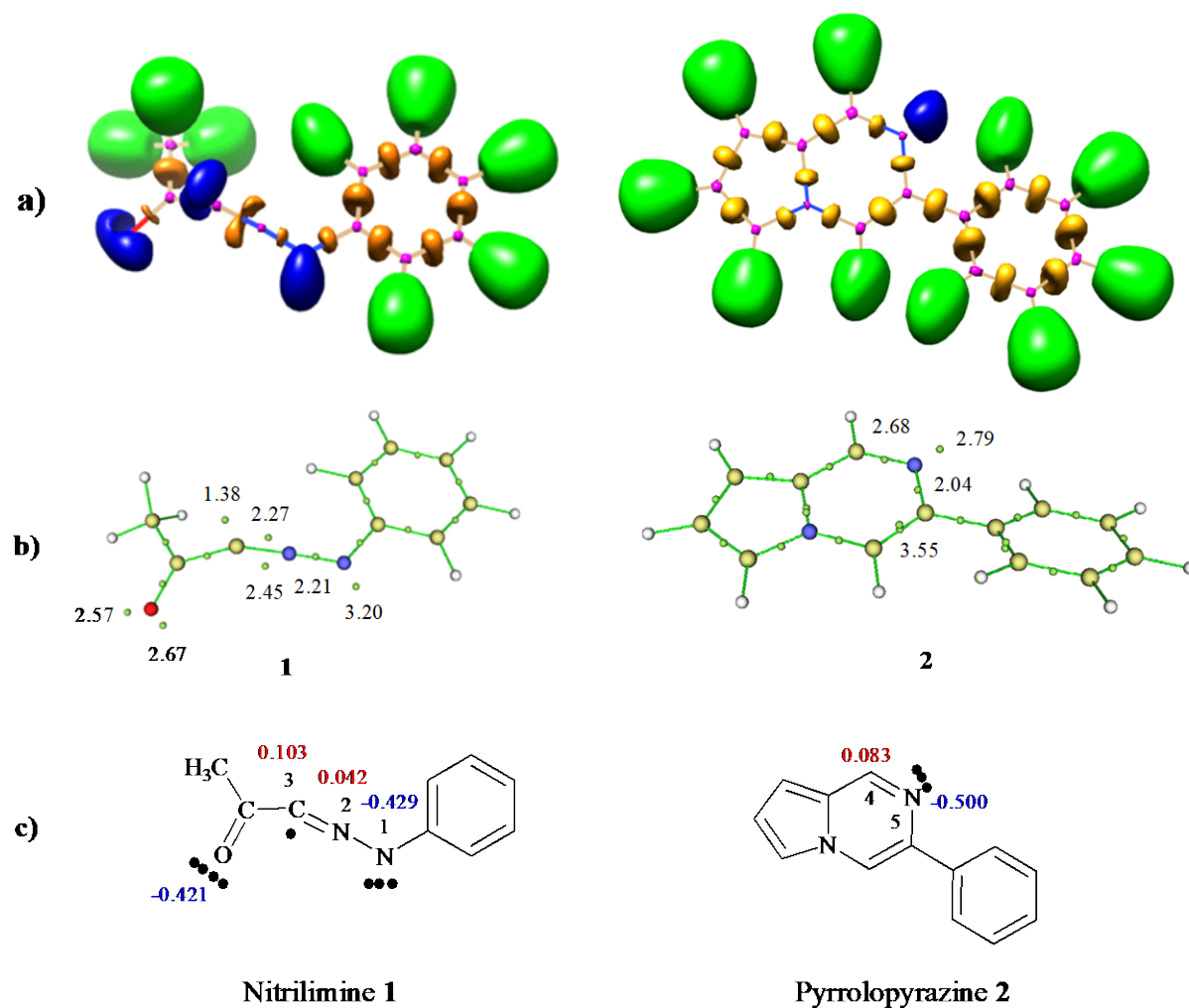


Figure II.7.

- (A) Domaines de localisation ELF, représentés par une valeur d'isosurface ELF = 0,83.
- (B) Positions de l'attracteur du bassin ELF, ainsi que les populations les plus représentatives du bassin de valence.
- (C) Structures de Lewis proposées, basées sur ELF, pour le nitrile imine 3 et la pyrrolopyrazine 2.

D'après la Figure II.7, on remarque que la nitrile-imine 3 présente deux bassins monosynaptiques $V(O)$ et $V'(O)$, intégrant 2,57e et 2,67e, un bassin monosynaptique $V(N1)$ avec une population de 3,21e, et un bassin monosynaptique $V(C3)$ intégrant 1,38e, ce qui

indique que ce réactif **3** se caractérise comme une espèce carbénoïde [257]. De plus, nous remarquons que cette structure est caractérisé également par la présence de deux bassins disynaptiques $V(C3,N2)$ et $V'(C3,N2)$ avec une population de 2,27 et 2,45e.

Un bassin disynaptique $V(N1,N2)$ est aussi présent avec une population de 2,21e. Ce comportement suggère que dans la région réactive de cette structure, le centre N1 a une densité électronique plus élevée que le centre C3. Par conséquent, le centre réactif N1 est le centre le plus nucléophile et le centre C3 est le plus électrophile.

Ainsi, en reliant les populations électroniques ELF par le modèle de Lewis de la liaison [258], les bassins monosynaptiques $V(O)$ et $V'(O)$ peuvent être associés à des doublets électroniques non liants de l'atome d'oxygène. D'autre part, les bassins disynaptiques $V(C3,N2)$ et $V'(C3,N2)$ sont associés à une double liaison $N2=C3$. Le bassin monosynaptique $V(N1)$ est associé à un doublet électronique non liant de l'atome d'azote et le bassin disynaptique $V(N1,N2)$ est lié à une liaison simple $N1-N2$. Enfin, un centre pseudo-radicalaire à l'atome C3 (voir les structures de Lewis proposées basées sur l'ELF dans la Figure II.7).

D'autre part, la topologie ELF de la région réactive de la pyrrolopyrazine **2** montre la présence d'un bassin monosynaptique, $V(N5)$, intégrant une population de 2,79e, indiquant l'existence d'un doublet électronique non liant sur l'atome d'azote N5. En outre, le centre réactif C4 n'est caractérisé par aucun bassin monosynaptique, ce qui explique la faible densité électronique dans cette région réactive. Par conséquent, selon l'analyse topologique ELF, l'atome d'azote N5 est considéré comme un centre réactif nucléophile, tandis que l'atome de carbone C4 sera considéré comme un centre réactif électrophile.

A partir de cette analyse ELF, si les deux réactifs réagissent en tant que nucléophile ou électrophile dans cette réaction de CA32, l'interaction la plus plausible est toujours celle entre le centre le plus nucléophile du nucléophile et le centre le plus électrophile de l'électrophile. Ainsi, dans le cas où la nitrile-imine **3** est considérée comme un électrophile et la pyrrolopyrazine **2** comme un nucléophile, l'interaction principale se produit entre l'atome d'azote N5 de la pyrrolopyrazine **2** et l'atome de carbone C3 de la nitrile-imine **3**,

ce qui conduit à la formation du cycloadduit **P₁**. Dans le cas où la nitrile-imine **3** est le nucléophile et la pyrrolopyrazine **2** est l'électrophile, l'interaction principale se produit entre l'atome d'azote N3 de la nitrile-imine **3** et l'atome de carbone C4 de la pyrrolopyrazine **2**, ce qui conduit toujours à la formation du cycloadduit **P₁**. Par conséquent, dans tous les cas, l'interaction principale conduisant à la formation du cycloadduit **P₁**, comme observé expérimentalement et en grande conformité avec ce qui a été obtenu précédemment avec l'utilisation de différents outils de chimie quantique MEDT.

D'autre part, l'analyse de la charge atomique naturelle des centres atomiques réactifs ; N1 et C3 de la nitrile-imine **3** et C4 et N5 de la pyrrolopyrazine **2** indique que N1 et N5 sont chargés négativement (-0,500e et -0,429e, respectivement), ce qui explique la forte densité électronique au niveau de ces centres (caractère nucléophile), tandis que C3 et C4 sont chargés positivement, leurs valeurs étant respectivement de 0,103 et 0,083 e, ce qui explique la faible densité électronique dans ces centres (caractère électrophile). Ainsi, si l'on considère que l'interaction principale se produira entre le centre réactif négatif et le centre réactif le plus positif, conduisant à la formation du cycloadduit **P₁**, comme indiqué précédemment par différentes analyses théoriques et observé expérimentalement.

Conclusion

Conclusion

Dans ce travail, nous avons effectué une étude théorique en utilisant la méthode de mécanique quantique DFT aux niveaux théoriques B3LYP/6-31G(d,p) et M06-2X-6-31G(d,p).

Avec la fonctionnelle M06-2X-6-31G(d,p), toutes les voies réactives ont été obtenues spontanément, ce qui indique que la réaction de CA32 étudiée devient non sélective et conduit à la formation des deux régioisomères, ce qui est en désaccord avec les données expérimentales.

Avec l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP/6-31G(d,p), cette réaction de CA32 nécessite une certaine énergie d'activation qui favorise uniquement la formation du cycloadduit généré par les interactions C3-N5 et N1-C4 (produit P₁), en accord avec les données expérimentales.

L'analyse des profils énergétique électronique indique que la voie régioisomérique favorisée (voie 1) procède par un mécanisme en deux étapes, dans lequel la première étape est l'étape déterminante de la vitesse de la réaction, tandis que la seconde voie (voie 2) procède par un mécanisme asynchrone en une seule étape.

L'analyse de la GEDT montre que la voie privilégiée a un caractère polaire modéré pour la première étape et un caractère pseudo-ionique pour la deuxième étape, ce qui justifie bien les faibles énergies d'activation obtenues, tandis que la deuxième voie régioisomérique a un caractère non polaire avec une énergie d'activation élevée.

Les effets du solvant ne modifient pas la régiosélectivité obtenue en phase gazeuse, mais augmentent les énergies d'activation, ce qui peut être attribué aux interactions stabilisantes qui se sont développées entre les molécules de solvant et les réactifs séparés.

Avec l'inclusion des conditions expérimentales dans les calculs, les paramètres thermodynamiques indiquent que cette réaction de CA32 est sous contrôle cinétique et thermodynamique et caractérisée par des caractères exothermiques et endergoniques avec

Conclusion

des énergies d'activation libres légèrement élevées, ce qui explique bien le reflux du benzène utilisé dans les conditions expérimentales.

L'analyse des indices de réactivité globale CDFT indique que la nitrilimine réagit comme un électrophile tandis que la pyrrolopyrazine réagit comme un nucléophile, en accord avec l'analyse de la GEDT.

L'analyse des indices de réactivité locale à l'aide des fonctions de Parr et des descripteurs duals montre que les principales interactions sont : C3...N5 et N1...C4, conduisant à la formation du cycloadduit **P₁** comme observé expérimentalement.

La distribution de la densité électronique à l'aide de l'analyse ELF des réactifs séparés a démontré que l'interaction entre les centres ayant une densité électronique élevée et ceux ayant une densité électronique faible conduit à la formation du cycloadduit **P₁**.

L'analyse des charges atomiques naturelles dans la région réactive des réactifs montre que l'interaction entre l'atome ayant une charge négative élevée et celui ayant une charge positive élevée conduit également à la formation du cycloadduit **P₁**.

Les calculs DFT complètent les travaux expérimentaux de Huang et fournissent une meilleure compréhension des résultats.

En perspective, nous allons étudier les propriétés physico-chimiques et biologiques de quelques noyaux triazoliques, pour possible application dans le domaine de l'industrie électronique et médicamenteuse.

Références bibliographiques

Références

- [1]. D. A. Mc Quarrie, J. D. Simon, "Chimie Physique Approche Moléculaire", Dunod, Paris, **2000**.
- [2]. Claude Le Bris, Eric Cancès, Yvon Maday, Méthodes mathématiques en chimie quantique, une introduction, Berlin Heidelberg, Springer, **2006**.
- [3]. R. Huisgen, J. Org. Chem. **1976**, 41, 403.
- [4]. K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier et J. K. George, Journal of the American Chemical Society, **1973**, 95, 7287-7301.
- [5]. K. Fukui, Theory of orientation and stereo selection, Berlin, Springer, **1975**.
- [6]. a) Barama, L., Bayoud, B., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., &Djerourou, A. (**2018**). Structural Chemistry, 29(6), 1709-1721.; b) Hellel, D., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., &Vrancken, E. (**2017**). RSC advances, 7(48), 30128-30141.; c) Yahia, W., KhoriefNacereddine, A., Liacha, M., &Djerourou, A. (**2018**). International Journal of Quantum Chemistry, 118(11), e25540.; d) Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., &Djerourou, A. (**2016**). Tetrahedron Letters, 57(1), 67-70.; e) Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., &Djerourou, A. (2016). Molecular Physics, 114(5), 663-670.
- [7]. Wang, Y.; Zhou, C.H. Scientia Sinica Chemica, **2011**, 41, 1429- 1456 (in Chinese).
- [8]. Aggarwal R., Sumran G., Eur. J. Med. Chem., **2020** Nov 1,205, 112652.
- [9]. Mi. J.L., Wu, J., Zhou, C.H. West China J. Pharm. Sci., **2008**, 23, 84-86 (in Chinese).
- [10]. Lauria, A., Guarcello, A., Macaluso, G., Dattolo, G., Almerico, A. M. Tetrahedron Lett. **2009**, 50, 7333.
- [11]. Y.Huang, D. Ren, X. Yu, J. L. Zeng, X. Li, Chemistry of Heterocyclic Compounds **2020**, 56(1), 84-87.
- [12]. Ahmad S. et al. Pyrrole, An insight into recent pharmacological advances with structure activity relationship, Eur. J. Med. Chem. **2018**, 157, 527-561.
- [13]. Parker W.B., Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer, Chem. Rev., **2009**, 109(7), 2880-2893.
- [14]. Bozorov K., et al., 2-Aminothiophene scaffolds, Diverse biological and pharmacological attributes in medicinal chemistry, Eur. J. Med. Chem., **2017**, 140, 465-493.
- [15]. Bozorov K., et al., Recent developments regarding the use of thieno [2, 3-d] pyrimidin-4-one derivatives in medicinal chemistry, with a focus on their synthesis and anticancer properties, Eur. J. Med. Chem., **2015**, 102, 552-573.
- [16]. Naik R., et al., Bioactive benzofuran derivatives, Moracins A-Z in medicinal chemistry, Eur. J. Med. Chem., **2015**, 90, 379-393.

- [17]. Majumdar P., et al., Acid hydrazides, potent reagents *for synthesis of oxygen-, nitrogen-, and /or sulfur-containing heterocyclic rings*, Chem Rev., **2014**, 114(5), 2942–2977
- [18]. N. Kaur, J. Heterocycl. Chem., **2015**, 52, 953–973.
- [19]. Fournier, J. Actualité chimique, **2006**, 298, 43.
- [20]. Cao H., Chang V., Hernandez, R., Heagy, M. D., J. Org. Chem., **2005**, 70, 4929.
- [21]. Meunier, J. P. , Schorsch G. , Zimmermann R., Actualité Chimique, **2003**, 11, 49.
- [22]. Montalban A. G., Heterocycles in Natural Product Synthesis, (Eds.; Wiley-VCH), New York **2011**, 299- 339;
- [23]. Negi M, Chawla PA, Faruk A, Chawla V., Role of heterocyclic compounds in SARS and SARS CoV-2 pandemic, Bioorg Chem., **2020**, 104, 104315.
- [24]. Medway A.M., Sperry J., Green Chem., **2014**, 16 (4), 2084–2101.
- [25]. Gutiérrez Grijalva, E.P., López-Martínez, L.X., Contreras-Angulo, L.A., Elizalde-Romero, C.A., Heredia, J.B., Plant alkaloids structures and bioactive properties, Swamy, M.K. (Ed.), Springer Nature Singapore Singapore **2020**, 85–117.
- [26]. Wall M. E., Wani M. C., Cook C. E., Palmer K. H., McPhail A. T. & Sim G. A., The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*, J. Amer. Chem., **1966**, 88, 3888–3890.
- [27]. De Paula J., Pheromones Atkins, Physical Chemistry for the Life Sciences, Oxford University Press, USA, **2011**.
- [28]. Platon M., Amardeil R., Djakovitch L., Hierso J., **2012.**, Chem. Soc., 41 (10), 3929–3968.
- [29]. Akhtar J., Khan A.A., Ali Z., Haider R., Yar M.S., Structure-activity relationship study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities, Eur. J. Med. Chem., **2017**, 125, 143–189.
- [30]. Martins P., Jesus J., Santos S., Raposo L.R., Rodrigues C.R., Heterocyclic anticancer compounds: Recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine’s toolbox, Molecules, **2015**, 20, 16852–16891.
- [31]. Patel R.V., Keum Y.S., Park S.W., Sketching the historical development of pyrimidones as the inhibitors of the HIV integrase, Eur. J. Med. Chem., **2015**, 97, 649–663.
- [32]. Chaudhari K., Surana S., Jain P., Patel H.M., Mycobacterium tuberculosis, An attractive approach for developing novel drugs against TB., Eur. J. Med. Chem., **2016**, 124, 160–185.
- [33]. Sameem B., Saeedi M., Mahdavi M., Shafiee A., A review on tacrine-based scaffolds as multi-target drugs for Alzheimer’s disease, Eur. J. Med. Chem., **2017**, 128, 332–345.
- [34]. Ma X., Lv X., Zhang J., Exploiting polypharmacology for improving therapeutic

- outcome of kinase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 143, 449–463.
- [35]. Kaur R., Dahiya L., Kumar M., A new valid approach for management of type 2 diabetes mellitus, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 141, 473–505.
- [36]. Li H., Guo H., Fang Z., Aida T.M., Smith, R.L., Cycloamination strategies for renewable N-heterocycles, *Green Chem.*, **2020**, 22 (3), 582–611.
- [37]. Heravi, M.M., Rohani, S., Zadsirjan, V., Zahedi, N., *RSC Adv.*, **2017**, 7 (83), 52852–52887.
- [38]. Fan H., Peng J., Hamann M. T., Hu J-F., *Chem. Rev.*, **2007**, 108, 264-287.
- [39]. Bellina F., Rossi R., *Tetrahedron* **2006**, 62, 7213-7256.
- [40]. Marino A., Federico C., Silvio M., Giorgio S., *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, 19, 1493-1495.
- [41]. Knorr L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1884**, 17, 1635-1642.
- [42]. K.E. Murray, F.B. Whitfield, *J. Sci. Food Agric.*, **1975**, 26, 973.
- [43]. T. Guilford, C. Nicol, M.Rothschild, B.PMoore, *Biol. J.Linn. Soc.* 1987, 31, 113.
- [44]. T. Nawrath, J.S. Dickschat, B. Kunze, S. Schulz, *Chem. Div.*, **2010**, 7, 2129.
- [45]. M. Dolezal, J. Zitko, *Exp. Avis. Là. Brevets*, **2015**, 25, 33.
- [46]. PranabGhosh, AmitavaMandal, Approche plus verte vers une voie de synthèse de pyrazine en pot, *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2012**, 5, 2, 127-134.
- [47]. K. M. Klinger F., Liebner I., Fritz A., *J. Agr., Chimie alimentaire*, **2013**, 61, 9004.
- [48]. P. Ghosh, A. Mandal, *Green Chim. Lett. Rév.*, **2012**, 5, 127.
- [49]. J.S. Dickschat, H. Reichenbach, I.WagnerDöbler , S.Schulz,*Eur.J.Org. Chim.* **2005**, 4141.
- [50]. K.S. Rajini, P. Aparna, Ch. Sasikala, Ch. V. Ramana, Métabolisme microbien des pyrazines, *Critical Reviews in Microbiology*, **2011**, 37, 2, 99-112.
- [51]. Ser H.L, Palanisamy U.D, Yin W.F., Abd Malek SN, Chan KG, Goh BH, Lee LH. Presence of antioxidative agent, Pyrrolo[1,2-a] pyrazine-1,4-dione, hexahydro- in newly isolated *Streptomyces mangrovisoli* sp. nov. *Front Microbiol*, **2015**, 6, 854.
- [52]. Terenin V.I., Kabanova E.V., Feoktistova E.S., Synthèse et propriétés des pyrrolo[1,2- a]pyrazines (revue). *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1991**, 27, 1037-1048.
- [53]. Mínguez J.M., Castellote M.I., Vaquero J.J., García-Navio J.L., Alvarez-Builla J., Castaño O., Andrés J.L., Pyrrolodiazines. 2. Structure and Chemistry of Pyrrolo[1,2-a] pyrazine and 1,3-Dipolar Cycloaddition of Its Azomethine Ylides. *J. Org.Chem.*, 1996, 61(14), 4655-4665.
- [54]. Jawad K., Shneine, Yusra H., Alaraji, Chemistry of 1, 2, 4- Triazole, A Review Article *IJSR*, **2016**, 23, 19-7064.
- [55]. Abboud J. L. M., Foces Foces C., Notario R., Trifonov R. E., Volovodenko A. P., Ostrovskii V. A., Alkorta I., Elguero J., Basicity of N-H-and N-Methyl-1,2,3-

- Triazoles in the Gas Phase, in Solution and in the Solide State- an Experimental and Theoretical Study, *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 3013-3024.
- [56]. Li C., Finn M. G., Click Chemistry in Materials Synthesis. Ii. Acid-Swellable Crosslinked polymers made by Copper-Catalysed azide-alkyne cycloaddition, *Journal of Polymer Science Part A, Polymer Chemistry*, **2006**, *44*, 5513-5518.
- [57]. (a)K. Schofiel, M. R. Grimmet, B. R. T. Keene, Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds, *The Azoles*, **1976**, 437. (b) Y. Zhang, D. A. Parrish, J. M. Shreeve, *J. Mater. Chem. A*, **2013**, *1*, 585-593.
- [58]. K.S.S. Praveena, N.Y.S. Murthy, S. Pal, Synthesis and biological activities of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles, *J. Chem. Pharm. Res.* **2015**, 506–522.
- [59]. Y.H. Lau, P.J. Rutledge, M. Watkinson, M.H. Todd, Chemical sensors that incorporate click-derived triazoles, *Chem. Soc. Rev.*, 2011,*40*, 2848–2866.
- [60]. Javier. Catalan,RosaMaria. Claramunt, José. Elguero, José. Laynez, Marguerite. Menéndez, Frédéric. Anvia, J.H. Quian, Mare. Taagepera et Robert W. Taft *Journal de l'American Chemical Society* 1988 *110* (13), 4105-4111.
- [61]. Y.H. Lau, P.J. Rutledge, M. Watkinson, M.H. Todd, Chemical sensors that incorporate click-derived triazoles, *Chem. Soc. Rev.*, 2011,*40*, 2848–2866.
- [62]. A.H. El-Sagheer, T. Brown, Click nucleic acid ligation: applications in biology and nanotechnology, *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 1258–1267
- [63]. Yacob, Z., Liebscher, J., Chemistry of 1,2,3-Triazolium Salts, In: Dehaen, W., Bakulev, V. (eds) *Chemistry of 1,2,3-triazoles, Topics in Heterocyclic Chemistry*, vol 40. Springer, **2014**, 7081.
- [64]. Schofield K., Grimmet M. R., Keene B. R. T., Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds: The Azoles, **1976**, 437.
- [65]. Ostrovskii V. A., Pevzner M. S., Kofman T. P., Shcherbinin M. B., Tselinskii I. V., Energetic 1,2,4-Triazoles and Tetrazoles Synthesis, Structure and Properties, *Targets in heterocyclic systems*, **1999**, *3*, 467- 526.
- [66]. R. Antony, S.T. David, K. Saravanan, K. Karuppasamy, S. Balakumar, *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *103*, 423.
- [67]. Hassan A.M., Heakal B.H., Younis A., Bedair M.A., Elbially Z.I., Abdelsalam M.M., Synthesis of some triazole schiff base derivatives and their metal complexes under microwave irradiation and evaluation of their corrosion inhibition and biological activity, *Egyptian Journal of Chemistry*, **2019**, (9), 1603-1624.
- [68]. Chaikh, M.H, Nawale, L., Sarkar, D., Khan, F, Sangshetti, J., 1,2,3-Triazole derivatives as antitubercular agents: synthesis, biological evaluation, *Méd. Chim. Commun.* **2015**, *6*, 1104.

- [69]. B. V. V. Satish Kumar, S. Paul Douglas, Sadanandam Palle, L. Krishnakanthreddy, Design, synthesis and anticancer evaluation of 1,2,3-triazole linked thiazolo[5,4-d]pyrimidine derivatives as anticancer agents, *Chemical Data Collections*, **2022**, 42, 2405-8300
- [70]. Reddy, T.B., Reddy, T.S., Nayak V.L., Prasad, B.; Reddy, AP; Ravikumar, A.; Taj, S.; Kamal, A.; *EUR. J. Med. Chim.* **2016**, 122, 164.
- [71]. Tan W., Li, Q., Wang, H., Liu, Y., Zhang, J., Dong, F., Guo, Z., *Glucides, Polym.*, **2016**, 142, 1.
- [72]. Xu, Z., Zhang, S., Chanson, X., Qiang, M., Zaosheng, L., *Bioorg. Méd. Chim. Lett.* **2017**, 27, 3643.
- [73]. Tan, W., Li, Q., Li, W., Dong, F., Guo, Z., *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, 82, 404.
- [74]. Saraiva, Montana, Kruger, R., Baldinotti, RSM, Lenardão, EJ, Luchese, C., Savegnago, L., Guillaume, E.A., Alves, D., *J. Braz. Chim. Soc.* **2016**, 27, 41.
- [75]. Almeida-Souza, F., Silva, V.D.d., Silva, G.X., Taniwaki, N.N., Haroim, D.d.J., Buarque, C.D., Abreu-Silva, A.L., Calabrese, K.d.S. 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazole Compounds Induce Ultrastructural Alterations in *Leishmania amazonensis* Promastigote, *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, 21, 6839.
- [76]. Gonzalez-Calderon, D., Mejia-Dionicio, M.G., Morales-Reza, MA, Aguirre-de-Paz, JG, Ramírez-Villalva, A., Morales-Rodríguez, M., Fuentes-Benites, A., Gonzalez-Romero, C., *Bioorg. Chim.*, **2016**, 69, 1.
- [77]. Carreiro, E.P., Costa, A.R., Antunes, C.M., Ernesto, S., Pinto, F., Rodrigues, B., Burke, A.J., *Quercetin-1,2,3-Triazole Hybrids as Multifunctional Anti-Alzheimer's Agents*, *Molecules*, **2023**, 28, 7495.
- [78]. Manohar, S., Khan, SI., Rawat, DS., *Chim. Biol. Drogues Dés.* **2011**, 78, 124.
- [79]. Raj, R., Gut, J., Rosenthal, PJ; Kumar, V., *Bioorg. Méd. Chim. Lett.* **2014**, 24, 75
- [80]. Assis SP, da Silva MT, de Oliveira RN, Lima VL., *Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1H-1,2,3-triazole derivatives*, *Scientific World Journal.* **2012**, 2012, 925925.
- [81]. Y.S. Sanghvi, B. K. Bhattacharaya, G. D. Kini, S. S. Matsumoto, S. B. Larson, W. B. Jolley, R. K. Robins, G. R. Revankar, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 336-344.
- [82]. A. Contreras, R. M. Sanchez-Pérez, G. Alonso, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **1978**, 1, 243-247.
- [83]. Bennett I., Broom N.; Bruton G., Calvert, S., Clarke, B., Coleman, K., Edmondson, R., Edwards, P., Jones, D., Osborne, N. and Walker, J. *Antibiotics*, **1991**, 44, 331-337.
- [84]. Kume M., Kubota T., Kimura Y., Nakashimizu K., Motokawa M. and Nakano, M. *J. Antibiotics*, **1993**, 46, 177-192.
- [85]. Seck I., Nguemo F. *Triazole, imidazole, and thiazole-based compounds as*

- potential agents against coronavirus. *Results Chem.* 2021, 3,100132.
- [86]. Cortés-García C.J., Chacón-García L., Mejía-Benavides J.E., Díaz-Cervantes E. Tackling the SARS-CoV-2 main protease using hybrid derivatives of 1,5-disubstituted tetrazole-1,2,3-triazoles: an in silico assay. *PeerJ Phys. Chem.* **2020**, 2(e10), 1–16.
- [87]. Sumangala V, Poojary B, Chidananda N, Arulmoli T, Shenoy S. *Med Chem Res.*, **2013**, 22, 2921-8.
- [88]. Yan, M., Xu, L., Wang, Y., Wan, J., Liu, T., Liu, W., Wan, Y., Zhang, B., Wang, R. Opportunities and challenges of using five-membered ring compounds as promising antitubercular agents, *Drug Dev. Res.*, **2020**, 81, 402–418.
- [89]. Mohan Krishna K, Inturi B, Pujar GV, Purohit MN, Vijaykumar GS. Design, *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 84, 51629.
- [90]. Aktas-Yokus O., Yuksek H., Gursoy-Kol O., *Medicinal Chemistry Research*, **2015**, 24(7), 2813-24.
- [91]. Li X, Li X-Q, Liu H-M., Zhou X-Z, Shao Z-H., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 2, 1-5.
- [92]. Bekircan O, Kahveci B, Kucuk M. *Turk J Chem* **2006**, 30, 29.
- [93]. Vijesh AM, Isloor AM, Shetty P, Sundershan S, Fun HK. *Eur J Med Chem*, **2013**, 62,410-5.
- [94]. Upmanyu N, Gupta JK, Shah K, Mishra P. Synthesis of new 1,2,4-triazoles as anti-inflammatory and anti-nociceptive agents. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2011**,45(7), 433–439.
- [95]. Hunashal RD, Ronad PM, Maddi VS, Satyanarayana D, Kamadod MA. *Arab J Chem* **2014**, 7,1070-8.
- [96]. Gao, F., Wang, T., Xiao, J., Huang, G. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 173, 274–281.
- [97]. El-Barbary A, Abou-El-Ezz A, Abdel-Kader A, El-Daly M, Nielsen C Synthesis of some new 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anti-HIV and anti-HBV, *Phosphore, silicium soufré Relat Elem.*, **2004**, 179, 1497–1508.
- [98]. Wingrove, P.B., Wafford, K.A., Bain, C., Whiting. P.J., *Proc. Nat. Sci., USA*, **1999**, 91, 4569-4573.
- [99]. El-Feky, S.M., Abou-zeid, L.A., Massoud, M.A., Shokralla, S.G., Eisa, H.M., *Acta Pharmaceutica Scientia.*, **2010**, 52, 353-364.
- [100]. Zhang W., Yuan J. Poly(1-vinyl-1,2,4-triazolium) poly (liquide ionique) : synthèse et comportement unique dans le chargement des ions métalliques, *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, 37, 1124–1129.
- [101]. Swathi NP, Alva VDP, Samshuddin S. Un examen des dérivés de 1,2,4-triazole comme inhibiteurs de corrosion. *J. Bio TriboCorros.* **2017**,3, 42.

- [102]. Bello-Vieda NJ, Murcia RA, Muñoz-Castro A., Macías MA, Hurtado J.J. Coordination polymers contains 1,3-phenylenebis-((1 *H* -1,2,4-triazol-1-yl)methanone) ligand : synthèse et comportement de polymérisation de caprolactone, *Molécules*, **2017**, 22, 1860.
- [103]. Cáceres D., Cebrián C., Rodríguez AM, Carrillo JR, Díaz-Ortiz Á., Prieto P., Aparicio F., García F., Sánchez L. Guides d'ondes optiques de 4-aryl-4 *H* -1,2 Structures supramoléculaires à base de ,4-triazole. *Chim. Commun.* **2013** ,49, 621–623.
- [104]. Rodrigues LD, Sunil D., Chaithra D., Bhagavath P. 1,2,3/1,2,4-Triazole containing liquid crystalline materials: An up-to-date review of their synthetic design and mesomorphic behavior. *J.Mol. Liquide.* **2020**, 297, 111909.
- [105]. D. Andes, H.vanOgtrop, *Antimicrob Agents Chemother.*, **1999**, 43, 2116-2120.
- [106]. Metelkina, E. L., Novikova, T. A. *Russ. J. Org. Chem.*, **2004**, 40, No. 4, 593.
- [107]. Voitenko, Z. V., Egorova, T. V., Kovtunencko, V. A. *Khim. Geterostsiki. Soedin*, **2002**, 38, 9, 1019-1039.
- [108]. Ganesh M. Shelkea, V. KameswaraRaoa Mukund Jhab T. Stan Cameronc Anil Kumar, *Synlett*, **2015**, 26, 404– 407.
- [109]. Einhorn, A., *Ann.*, **1905**.
- [110]. Brunner, K., *Ber.*, **1914**, 47, 2671.
- [111]. Brunner, K., *Monatsh.*, 1915.
- [112]. Lin, Y.-I, Lang, S. A., Lovell, M. F. and Perkinson, N. A., *J. Org. Chem.*, **1979**,44, 4160–4164.
- [113]. Surendra Babu Inturi, Biswajit Kalita, A. Jafar Ahamed, *Tetrahedron Letters*, **2016**.
- [114]. Gogoi, A., Guin, S., Rajamanickam, S., Rout, S. K., Patel, B. K. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 9016-9027.
- [115]. Xia, J., Huang, X., Cai, M. *Synthesis*, **2019**, 51, 2014-2022.
- [116]. Jalani H., Karagöz A., Tsogoeva S., Synthèse de 1,2,3-triazoles substitués via des réactions de cycloaddition sans métal et des méthodes de cyclisation alternatives. La synthèse. **2016**, 49, 29–41.
- [117]. Belkheira M., El Abed D., Pons J.-M., Bressy C. Synthèse organocatalytique de 1,2,3-triazoles à partir de cétones et d'arylazides non activés. *Chim. EUR. J.*, **2011**, 17, 12917–12921.
- [118]. R. Sangwan Javed, A. Dubey, P. K. Mandal, Organocatalytic [3+2] Cycloadditions Toward Facile Synthesis of Sulfonyl-1,2,3-Triazolyl and Fully Substituted 1,2,3-Triazolyl Glycoconjugates, *Chemistry Select*, **2017**, 2, 4733.
- [119]. Herndon, W. C. *Chemical Reviews* 72.2 **1972**, 157-179.
- [120]. T. Curtius. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **1883**, 16, 2230.

- [121]. Buchner, E. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1888**,21,2637.
- [122]. Smith, L. I. Chem. Rev. **1938**,23, 193.
- [123]. Michael, A. J. Prakt. Chem. **1893**, 48, 94-95.
- [124]. Huisgen, R. Proc. Chem. Soc. **1961**, 357.
- [125]. a) Huisgen, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1963, 2, 565.; b) Huisgen, R Angew. Chem. Int. Ed. **1963**, 2, 604.
- [126]. a) Huisgen, R Angew. Chem. Int. Ed. **1963**,2, 633. b) Huisgen, R J. Org. Chem. **1968**, 33, 2291.; c) Bihlmaier, W.; Geittner, R; Huisgen, R; Reissing, H.-V. Heterocycles **1978**, 10, 147.
- [127]. Rüchard, c.; Sauer, J.; Sustmann, R Helv. Chim. Acta **2005**, 88, 1154.
- [128]. a) R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. 1963, 10, 565. ; b) R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1963**, 11, 633.
- [129]. E. Bechmann. Ber. Dtsch. Chem. Ges, **1890**, 23 ,3331,.
- [130]. D. S. Wolfman.; G. Linstrumelle.; C. F. Cooper. The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups. John Wiley and Sons, New York, **1978**.
- [131]. Woodward, R. B., & Hoffmann, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl, **1969**, 8(11), 781-853.
- [132]. a) K. N. Houk.; J. Sims.; R. E. Duke.; R. W. Strozier.; J. K. George. *J. Am. Chem. Soc*, 95 :7287, 1973. b) K. N. Houk.; J. Sims.; C. R. Watts.; L. J. Luskus. *J. Am. Chem. Soc*, **1973**,65,7301.
- [133]. B. Lejczak. ;P.Kafarski. Biological Activity of AminophosphonicAcids and Their Short Peptides, volume 20. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2009**.
- [134]. A. Padwa. Synthetic Applications of 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry To ward Heterocycles and Natural Products. Eds., Wiley Sons: Hoboken, NJ, **2003**.
- [135]. P. De Shong, J. M.Leginus, S. W.Lander, *J OrgChem*, **1986**, 51, 574.
- [136]. (a) D. P. Curran, Ed, « Advances in Cycloaddition», JAI: Greenwich, **1988**, 1, 1990, 2. (b) A. Padwa, « Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition», B. Trost, I. M. Fleming, Eds, « In Comprehensive Organic Synthesis», Pergamon: Oxford, **1991**, 4, 1069.
- [137]. T. Kametani, S.-D.Chu, T. Honda, *J Chem Soc Perkin Trans*. **1988**, 1, 1598.
- [138]. R. Annuziata, M.Chinquini, F. Cozzi, L.Raimondi, *Tetrahedron*. **1987**, 43, 4051.
- [139]. (a) J. Tufariello, *J Acc Chem Res* 1979, 11, 369. (b) S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron*. **1988**, 44, 5911. (c) A. Hall, K. P.Meldrum, P. R. Therond, R. H. Wightman, *Synlett* **1997**, 123.(d) A. Goti, V. Fedi, L.Nanneli, F. De Sarlo, A. Brandi, *Synlett* .**1997**, 577.
- [140]. (a) Elugero, «In Comprehensive Heterocyclic Chemistry», A. R, Katritzky, C. W. Rees, Eds, Pergamon Press: Oxford 1984, 5. (b) N. Araino, J. Miura, Y. Oda, H. Nishioka, *Chem Abstr* 1996, 125, 300995. (c) C. R. Harrison, R. M. Lett, S. F.Mccann,

- R. Shapiro, T. M. Stevenson, Chem Abstr **1996**, 124, 202246. (d) N. I. Gusar, L. I. Gulko, N. R. Gorodetskova, B. M. Klebanov, Chem Abstr **1995**, 122, 290766. (e) P. Pankaj, K. Sushil, S. Manish, P. Hansa, IL FARMACO **1995**, 50.
- [141]. A. Padwa, « In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry », Wiley-Interscience: New York, **1984**, 1-2
- [142]. I. Coldham, R. Hufton, Chem. Rev. **2005**, 105, 2765.
- [143]. W. O. Godfredsen et S. Vangedal, Acta Chem. Scand., **1995**, **9**, 1498
- [144]. R. Huisgen, R. Grashey, P. Lauret H. Leitermann, *Angew. Chem.*, **1960**, **72**, 416
- [145]. N. Nishiwaki. *Méthodes et applications des réactions de cycloaddition dans la synthèse organique*, ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, **2014**
- [146]. J. G. Schantl, Azomethine Imines, dans *Science of Synthesis*, éd. A. Padwa, G. Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2004**, vol. 27, pp. 731-738
- [147]. [40] (a) Y. Hu and K. N. Houk, Tetrahedron, **56** (**2000**) 8239; (b) L. R. Domingo., Eur. J. Org. Chem., (**2000**) 2265.
- [148]. (a) D. P. Curran, B. H. Kim, H. P. Piyasena, R. J. Loncharich, K. N. Houk, J. Org. Chem., **52** (1987) 2137; (b) M. Kawamura, S. Kobayashi, Tetrahedron Lett., **40** (1999) 3213.; (c) L. R. Domingo., Eur. J. Org. Chem., (2000) 2265; (d) S. Kanemasa, N. Ueno, and M. Shirahase, Tetrahedron Lett., **43** (**2002**) 657.
- [149]. (a) S. Laschat, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **35** (**1996**) 289; (b) H. Oikawa, K. Katayama, Y. Suzuki, A. Ichihara, J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1995) 1321; (c) K. R. Rao, T. N. Srinivasan, N. Bhanumathi, Tetrahedron Lett., **31** (**1990**) 5959;
- [150]. R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, **33**, 2291.
- [151]. M. L. Kuznetsov, *Russian Chemical Reviews*, **2006**, **75**, 935-960.
- [152]. K. N. Houk, K. Yamaguchi, and A. Padwa. 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry. Vol. 2 Wiley, New York, **1984**, p451.
- [153]. (a) Lamri, S., Heddami, A., Kara, M., Yahia, W., & Khorief Nacereddine, A. (2021). *Organics*, **2**(1), 57-71.; (b) Khorief Nacereddine, A., Merzoud, L., Morell, C., & Chermette, H. (2021). *Journal of computational chemistry*, **42**(18), 1296-1311; (c) Khorief Nacereddine, A. **2020**. *Journal of Molecular Modeling*, **26**, 1-12. ; (d) Chafaa, F., Khorief Nacereddine, A., & Djerourou, A. (2019). *Theoretical Chemistry Accounts*, **138**, 1-11.
- [154]. Huisgen, R. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, **2**(11), 633-645.
- [155]. K. B. Wiberg, *Tetrahedron*. **1968**, **24**, 1083-1096.
- [156]. B. R. Beno, K. N. Houk, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, **118**, 9984-9985.
- [157]. R. A. Firestone, *J. Chem. Soc., A*, **1970**, **92**, 1570.
- [158]. (a) R. A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1972**, **37**, 2181. (b) R. A. Firestone, *Tetrahedron*, **1977**, **33**, 3009.
- [159]. Huisgen, R. *Accounts of Chemical Research*, **1977**, **10**(4), 117-124.

- [160]. a) L. R. Domingo and S. R. Emamian, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 1267. b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *RSC. Adv.***2017**.
- [161]. L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez and P. Pérez, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 1524.
- [162]. Christopher J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, John Wiley & Sons Ltd, England, **2004**.
- [163]. K. I. Ramachandran · G. Deepa · K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2008**.
- [164]. E. Schrödinger, « Quantisierung des Eigenwertproblem », *Ann. Physik* **1926**, 384, 361-376.
- [165]. T. Epstein, *The Variation Method in Quantum Chemistry*, Academic Press: New-York, **1974**.
- [166]. M. Born et R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **84**, 489.
- [167]. D. R. Hartree. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 98.
- [168]. D. R. Hartree, « The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods », *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 89-110.
- [169]. D.R.Hartree, «The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part II. Some Results and Discussion », *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, 24, 111-132.
- [170]. Pauli, W. *Zeits. Phys.* **1925**, 31, 765–783.
- [171]. V.Fock,
Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems
Zeits. f. Physik, **1930**, 61, 126-148.
- [172]. V.Fock, *Z. Physik*, **1930**, 61, 126.
- [173]. J. C. Slater, « Atomic Shielding Constants », *Phys. Rev.* **1929**, 36, 57-64.
- [174]. C.C. Roothaan, *Rev.Mod.Phys.***1951**,23, 69.
- [175]. C. C. Møller, M. S. Plesset; *Phys. Rev.*, **1934**,46, 618
- [176]. P. Hohenberg and W. Kohn, « Inhomogeneous electron gas » *Phys. Rev B.* **1964**, 136, 846.
- [177]. (a) Thomas, L.H. *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1927**, 23, 452. (b) Fermi, E. *Rend. Accad.* **1927**, 6, 602. (c) Fermi, E. *Z. Phys.* **1928**, 48, 73. (d) Fermi, E. *Rend. Accad.* **1928**, 7, 342
- [178]. W. Khon and L. J. Sham, *Phys. Rev A.* **1965**, 140, 1133.
- [179]. Dirac, P. a. M. Note on Exchange Phenomena in the Thomas Atom. *Math. Proc. Camb. Philos. Soc.* **26**, 376–385 (1930).
- [180]. J.P. Perdew, K. Burke and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **77**, 3865 **1996**.
- [181]. P. Perdew, *Phys. Rev. Lett.*, **1985**, 55, 16, 1665.
- [182]. A. D. Becke; *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098.
- [183]. J. P. Perdew, P. Ziesche and H. Eschrig, In *Electronic Structure of Solids*,**1991**. 91.

- [184]. J. P. Perdew; Phys. Rev. B; 33, 8822, **1986**.
- [185]. C. Lee; W. Yang; R. G. Parr; Phys. Rev. B.,**1988**, 37, 785.
- [186]. (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.
- [187]. A. D. J. Chem. Phys. **1993**, 98, 1372-1377.
- [188]. Becke, A. D. "A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories". The Journal of chemical physics, **1993**, 98(2), 1372-1377.
- [189]. Zhao, Y., Truhlar, D.G. Chem. Acc, **2008**, 120, 215.
- [190]. (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.
- [191]. Yan Zhao, Nathan E. Schultz et Donald G. Truhlar : "Exchange-correlation functional with broad accuracy for metallic and nonmetallic compounds, kinetics, and noncovalent interactions". J. Chem. Phys., **2005**, 123, 161130.
- [192]. Yan Zhao et Donald G. Truhlar: "A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions". J. Chem. Phys., **2006**, 125, 194101.
- [193]. Yan Zhao et Donald G. Truhlar: "Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions". J. Chem. Theory Comput., **2008**, 4, 1849- 1868.
- [194]. Yan Zhao et Donald G. Truhlar: "The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals". Theor. Chem. Account, **2008**, 120, 215-241.
- [195]. Yan Zhao et Donald G. Truhlar: "Erratum - The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals". Theor. Chem. Account, **2008**, 119, 525-525.
- [196]. Zhao, Y., Truhlar, D.G. Chem. Acc, **2008**,120, 215.
- [197]. Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D., J. Chem. Theory Comput., **2008**,4, 1996.
- [198]. Kirkwood, J.G. J. Chem. Phys. **1934**, 2, 351.
- [199]. Onsager, L. J. Am. Chem. Soc. **1936**, 58, 1486.
- [200]. C. Adamo and V. Barone: Exchange functionals with improved long-range behavior and adiabatic connection methods without adjustable parameters: The MPW1PW models. J. Chem. Phys., **1998**, 108, 664-675.

- [201]. Steven M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
- [202]. 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.
- [203]. H. Chermette, *J. Comp. Chem.*, **1999**, 20,129.
- [204]. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**,103, 1793.
- [205]. R. P. Iczkowski. J. L. Margave. *J. Am. Chem. Soc*, **1961**, 83, 3457.
- [206]. R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, **1989**.
- [207]. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512.
- [208]. R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc*, **1983**, 105, 7512.
- [209]. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez; R. Contreras. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417
- [210]. W. Yang, W.J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5708.
- [211]. P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 9143.
- [212]. 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.
- [213]. a) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 205; b) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, 425, 342.
- [214]. A. D. Becke et K. E. Edgecombe, *The Journal of chemical physics*. **1990**, 92. 5397-5403.
- [215]. Savin, A., Becke, A. D., Flad, J., Nesper, R., Preuss, H., von Schnering, H. G. *Angewandte Chemie-International Edition in English*, **1991**, 30, 409-412.
- [216]. A. Savin, B. Silviet F. Coionna. *Can.J. Chem.* **1996**, 74, 1088-1096.
- [217]. (a) D. P. Curran, Ed, « *Advances in Cycloaddition*», JAI., Greenwich, **1988**, 1, 1990, 2. (b) A. Padwa, « *Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition*», B. Trost, I. M. Fleming, Eds, « *In Comprehensive Organic Synthesis*», Pergamon, Oxford, **1991**, 4, 1069.
- [218]. P. De Shong, J. M. Leginus, S. W. Lander, *J. Org. Chem*, **1986**, 51, 574.
- [219]. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 656.
- [220]. Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, **1984**, 1–176.
- [221]. a) Conde, S., Corral, C., Madroñero, R. *Synthesis* **1974**, 28; b) Nakka, M., Tadikonda, R., Nakka, S., Vidavalur, S. *Adv.Synth. Catal.* **2016**, 358, 520. ; c) Kumar, D., Sekhar, K. V. G. C., Dhillon, H., Rao, V. S., Varma, R. S. *Green Chem.* **2004**, 6,

- 156.; d) Padalkar, V. S., Patil, V. S., Phatangare, K. R., Umape, P. G., Sekar, N. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 925.
- [222]. a) V. D. da Silva, B. M. de Faria, E. Colombo, L. Ascari, G. P. A. Freitas, L. S. Flores, Y. Cordeiro, L. Romao, C. D. ~ Buarque, *Bioorg. Chem.* **2019**, 83, 87e97; b) K. S. Raju, S. AnkiReddy, G. Sabitha, V. S. Krishna, D. Sriram, K. B. Reddy, S. R. Sagurthi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, 29, 284e290; c) S. Burra, V. Voora, C. P. Rao, P. V. Kumar, R. K. Kancha, G. L. D. Krupadanam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 4314e4318.
- [223]. a) Lauria, A.; Guarcello, A.; Macaluso, G.; Dattolo, G.; Almerico, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7333.; b) Liu, B., Li, X., Liu, H., Yu, X. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6952.
- [224]. Huang, Y., Ren, D., Yu, X., Zeng, J. L., & Li, X., Synthesis of Novel 1-(1, 5-Diaryl-1, 10b-Dihydropyrrolo- [1, 2-A] [1, 2, 4] Triazolo [3, 4-C] Pyrazin-3-Yl) Ethanones Via 1, 3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimine. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2020**, 56(1), 84-87.
- [225]. Su, Y., Zhao, Y., Chang, B., Zhao, X., Zhang, R., Liu, X., Huang, D., Wang, K.-H., Huo, C., Hu, Y., *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 6719; b) Voronin, V. V., Ledovskaya, M. S., Gordeev, E. G., Rodygin, K. S., Ananikov, V. P. *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3819.
- [226]. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *GaussView, version 5*; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, **2009**.
- [227]. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, Jr., F. Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts,

- R.,Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A.,Salvador, P., Dannenberg, J.J.,Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O.,Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.Gaussian 09, Revision A.02,Gaussian, Wallingford, CT, **2009**.
- [228]. a) Lee C, Yang W, Parr RG. Phys Rev. **1988**, 37,785, b) Becke AD. J Chem Phys. **1993**,98,5648, c) Hehre WJ, Radom L, Schleyer PVR, Pople J.A. Ab initio molecular orbital theory. Wiley, New York.**1986**.
- [229]. a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, Theor. Chem. Acc.**2008**, 120, 215; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar,Acc. Chem. Res. **2008**, 41, 157.
- [230]. Fukui K., J. Phys. Chem.,**1970**, 74,4161.
- [231]. a) Cancès E, Mennucci B, Tomasi J. Chem. Phys., **1997**,107,3032.; b) Cossi M, Barone V,Cammi R, Tomasi J. Chem. Phys. Lett., **1996**,255,327.; c) Barone V, Cossi M, Tomasi, J. Comput. Chem., **1998**,19,404.
- [232]. Tomasi J, Persico M., Chem. Rev., **1994**, 94,2027.
- [233]. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F., Chem. Rev. **1988**, 88,899
- [234]. Becke AD, Edgecombe KE. J. Chem Phys 92 ,**1990**, 5397–5403
- [235]. a) Parr, R.G.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules; Oxford University Press: Oxford, UK, **1989**; b) Domingo, L.R.; Ríos-Gutiérrez, M.; Pérez, P. Molecules **2016**, 21, 748.
- [236]. a) Parr RG, Pearson RG, J. Am. Chem. Soc. **1983**,105,7512 ; b) R.G. Parr, Yang W., Density functional theory of atoms and molecules. Oxford University Press, New York. **1989**.
- [237]. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu, S. J. Am. Chem. Soc. **1922**, 1999,121.
- [238]. Domingo LR, Chamorro E, Pérez P **2008**, J. Org. Chem. 73,4615.
- [239]. L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, RSC Adv. **2013**, 3, 1486.
- [240]. a) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbe, J. Phys. Chem. A **2005**, 109, 205 ; b) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, Chem. Phys. Lett. **2006**, 425, 342.
- [241]. Wiberg KB Tetrahedron, **1968**, 24,1083.
- [242]. Domingo LR, RSC Adv., **2014**, 4, 32415–32428.

- [243]. Reed AE, Weinstock RB, Weinhold F., **1985**. J. Chem. Phys. **1985**, 83,735–746.
- [244]. A.D. Becke, K.E. Edgecombe, J. Chem. Phys. **1990**, 92, 5397–5403.
- [245]. Lu, T, F.Chen, J. Comput. Chem. **2012**, 33, 580.
- [246]. a) P. Yu, A. Patel, K. N. Houk, J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 13518; b) A. Duan, P. Yu, F. Liu, H. Qiu, F. L. Gu, M. P. Doyle, K. N. Houk, J. Am.Chem. Soc. **2017**, 139, 2766; c) P. Yu, T. Q. Chen, Z. Yang, C. Q. He, A. Patel, Y. H. Lam, C.Y. Liu, K. N. Houk, J. Am. Chem.Soc. **2017**, 139, 8251.; d) H. Layeb, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez and L. R. Domingo, J. Mol. Model. **2015**, 21,104.; e) Nacereddine, AK., Layeb, H., Chafaa, F., Yahia, W., Djerourou, A, Domingo, L. R. RSC Advances, **2015**, 5(79), 64098.
- [247]. a) Jasiński, R. Computational and Theoretical Chemistry, **2018**, 1125, 77-85; b) Jasiński, R. RSC advances, **2015**, 5(122), 101045-101048.; c) Jasiński, R. Tetrahedron Letters, **2015**, 56(3), 532.
- [248]. Jasiński, R. Computational and Theoretical Chemistry, **2014**, 1046, 93-98.
- [249]. a) Sobhi, C., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., Aurell, M. J., Domingo, L. R. Tetrahedron, **2012**, 68(40), 8457-8462. ; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Tetrahedron **2017**, 73,1718.; c) J. Soto-Delgado, L. R. Domingo, R. Contreras, J. Mol. Struct. THEOCHEM **2009**, 902, 103. ; e) Sadi, S., KhoriefNacereddine, A., & Djerourou, A. Journal of Physical Organic Chemistry, e4311.
- [250]. L.R. Domingo, J.A. Sáez, Org. Biomol. Chem. **2009** ,7, 3576.
- [251]. Benchouk, W., Mekelleche, S. M., Silvi, B., Aurell, M. J., & Domingo, L. R. Journal of Physical Organic Chemistry, **2011**, 24, 611-618.
- [252]. Domingo, L. R. Molecules, **2016**, 21, 1319.
- [253]. a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev. **2003**, 103,1793. ; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, Molecules, **2016**, 21, 748. ; c) H. Chermette, J. Comput. Chem. **1999**, 20, 129.
- [254]. L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Sáez, Org. Biomol. Chem. **2012**,10, 3841. 24
- [255]. a) Chafaa, F., Khorief Nacereddine, A., Djerourou, A. (**2019**). Theoretical Chemistry Accounts, 138(12), 1-11.; b) Chafaa, F., Nacereddine, A. K.; Djerourou, A. (**2020**).

Letters in Organic Chemistry, 17(4), 260-267.; c) Lachtar, Z., KhoriefNacereddine, A., & Djerourou, A. (2020). Structural Chemistry, 31(1), 253-261.; d) Chouit, H., Sobhi, C., Bouasla, S., Messikh, S., Kheribeche, A.; Khorief Nacereddine, (2022). Journal of Molecular Modeling, 28(4), 1-15.; e) Nasri, L., Ríos-Gutiérrez, M., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., & Domingo, L. R. (2017). Theoretical Chemistry Accounts, 136(9), 1-12.; f) Ríos-Gutiérrez, M., Nasri, L., KhoriefNacereddine, A., Djerourou, A., Domingo, L. R. (2018). Journal of Physical Organic Chemistry,31(6), e3830.

- [256]. B. Silvi, J. Mol. Struct. **2002**, 614, 3.
- [257]. Ríos-Gutiérrez, M., & Domingo, L. R.. Tetrahedron, **2019**, 75, 1961-1967.
- [258]. G. N. Lewis, J. Am. Chem. Soc. **1916**, 38, 762.

ANNEXE

RESEARCH ARTICLE

Understanding the origin of reactivity, mechanism and regioselectivity of the [3+2] cycloaddition reaction between nitrile imine and pyrrolopyrazine

Houda Hamdaoui¹ | Abdelmalek Khorief Nacereddine²  | Abdelhafid Djerourou¹

¹Synthesis and Biocatalysis Organic Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria

²Laboratory of Physical Chemistry and Biology of Materials, Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School of Technological Education-Skikda, Skikda, Algeria

Correspondence

Abdelmalek Khorief Nacereddine, Laboratory of Physical Chemistry and Biology of Materials, Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School of Technological Education-Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria.
Email: a.khorief@enset-skikda.dz

Funding information

Ministry of Higher Education and Scientific Research

Abstract

In this work, we have performed a computational study on the [3+2] cycloaddition (32CA) reaction between nitrile imine and pyrrolopyrazine within molecular electron density theory (MEDT) using B3LYP and M06-2X DFT functionals together with 6-31G(d,p) basis set. This study shows that the popular B3LYP is the appropriate functional for performing this study. The analysis of energy profiles indicates that this 32CA reaction favours kinetically the formation of a single product as observed experimentally. The favour cycloadduct (**P**₁) is formed through a moderate polar *stepwise* mechanism, in which the first step is the determining one that is characterised by a moderate polarity and the second step by a highly polar character, while the unfavoured one is formed via a nonpolar *one-step* asynchronous mechanism. Solvent effects do not change the regioselectivity, but it increases the activation energies. Thermodynamic parameters analysis indicates that this 32CA reaction is characterised by an exothermic and endergonic characters favouring the formation of cycloadduct (**P**₁), as observed experimentally. Conceptual DFT (CDFT) reactivity indices analysis shows that pyrrolopyrazine **2** reacts as a nucleophile, while nitrile imine **3** as an electrophile. Local reactivity descriptors, such as Parr functions and dual descriptors, show that this 32CA reaction is regioselective leading to the formation of **P**₁. Analysis of ELF electron density demonstrated that the interaction between the high electron density reactive centre with that of low electron density leads to the formation of **P**₁ cycloadduct. The obtained results using MEDT method are in great agreement with what observed in the experimental data.

KEYWORDS

CDFT, cycloaddition, DFT calculations, ELF, mechanism, MEDT, nitrile imine, pyrrolopyrazine, regioselectivity

1 | INTRODUCTION

Today heterocyclic compounds and their derivatives have become strong interest in pharmaceutical research field

due to their valuable biological and pharmacological activities. Heterocycles are abundant in nature and are important because their structural subunits are present in numerous natural products like vitamins, hormones,

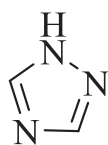
and antibiotics. Heterocyclic compounds play major roles in pharmaceuticals and biological processes. As many drugs contain heterocycles as core structures, great efforts have been made to develop improved synthetic methods for these structures.^[1] Nitrogen-containing heterocycles (N-heterocycles) are cyclic molecules with at least one nitrogen atom in the cyclic skeleton, and they represent one of the largest classes of heterocycles.^[2] They are ubiquitous in natural products and participate in many important pathways of biological growth and metabolism, such as nucleic acids, adenosine triphosphate (ATP), amino acids and pheromones^[3] They can also be found in synthetic pharmaceutical products,^[4] natural drugs, such as quinine, camptothecin, morphine, papaverine and catharanthine,^[5] synthetic drugs^[6] In addition, a recent survey demonstrated that more than two-thirds of the 200 best-selling (2018) small-molecule drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration contained at least one N-heterocyclic skeleton^[7] Chemical synthesis of N-heterocycles has been a research objective for over a century, and a variety of name reactions are available.^[8] Triazoles are heterocyclic compounds featuring a five-membered ring of two carbon atoms and three nitrogen atoms as part of the aromatic five-membered ring (Figure 1).

Triazoles are mostly applied in medicinal,^[9] pharmaceutical,^[10] biological^[11] and material sciences.^[12] Huisgen was the first who study in depth manner the synthesis of 1,2,3-triazoles in the 1960s^[13] giving rise to the Huisgen 32CA reaction^[14] which involves the reaction of an alkyne and an azide to give 1,4- and 1,5-disubstituted-triazole regioisomers. A variety of synthetic routes have been reported for the synthesis of triazoles; however, most of these reactions require expensive catalysts, harsh reaction conditions and toxic reagents.^[15] To overcome these problems, growing attention is turning to being one of the most popular the 32CA reaction of alkynes with azides, which offers various advantages, including mild reaction conditions; high reaction efficiencies; high chemo-, regio- and enantio-selectivity; and generally no need for hazardous chemicals.^[16] The 32CA reaction of nitrile imines with alkynes, alkenes and C=N bond provides a simple method for the construction of substituted 1,2,4-triazole

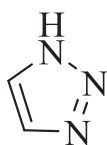
compounds.^[17] Recently, Huang and co-workers studied experimentally the 32CA reaction of nitrile imine, generated in situ from (Z)-N-aryl-2-oxopropanehydrazonoyl bromide and Et₃N, to 3-arylpyrrolo[1,2-a]pyrazine afforded novel 1-(1,5-diaryl-1,10b-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[3,4-c]pyrazin-3-yl)ethanones in moderate yields.^[18] This reaction is characterised by a complete regioselectivity led to form one triazole cycloadduct (**P**₁) as a single regioisomer (Scheme 1).

Nitrile imine **3**, generated in situ by base-promoted dehydrohalogenation of the corresponding hydrazonoyl halides,^[19] then reacts immediately with the C=N bond of pyrrolopyrazine **2** afforded the corresponding cycloadduct **P**₁ (Scheme 2).

For the continuation of our researches on the prediction and interpretation of the mechanism and selectivity of different types of cycloaddition reactions, such as the mechanism of the competitive Lewis acid catalysed [4+2]/[2+2] cycloaddition reactions of 1-methyl-1-phenylallene with methylacrylate,^[20a] that is found to be nonconcerted *two-stage one-step* through a formation of *pseudodiradical* intermediate. The 32CA reactions of C-phenyl-N-methylnitrone with different substituted alkenes were also studied in which we have found that they are characterised by *one-step* synchronous and non-polar mechanism as a consequence of the nucleophilic character of all reagents.^[20b] Recently, we have also studied the mechanism of the 32CA reaction of phenyl-nitrile-oxide with enamines tautomers,^[20c] and we have found that this 32CA reaction proceeds via nonconcerted (*two-stage*) *one-step* mechanism because the formation of the second new bond begins at the last stage of the process, when the first single bond is formed. The 32CA reaction C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitrone and N-(2-fluorophenyl) acrylamide and the intramolecular 32CA reaction of nitrone-alkene derived from 2-allylthiobenzaldehyde have been studied, in which we have found that these reactions take place via a *one-step* asynchronous mechanism for the favoured regioisomeric channels.^[20d,e] Herein, we have planned to study computationally the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**^[18] in order to shed light on the factors controlling the selectivity and mechanism of this 32CA reaction.



1H-1,2,4-triazole



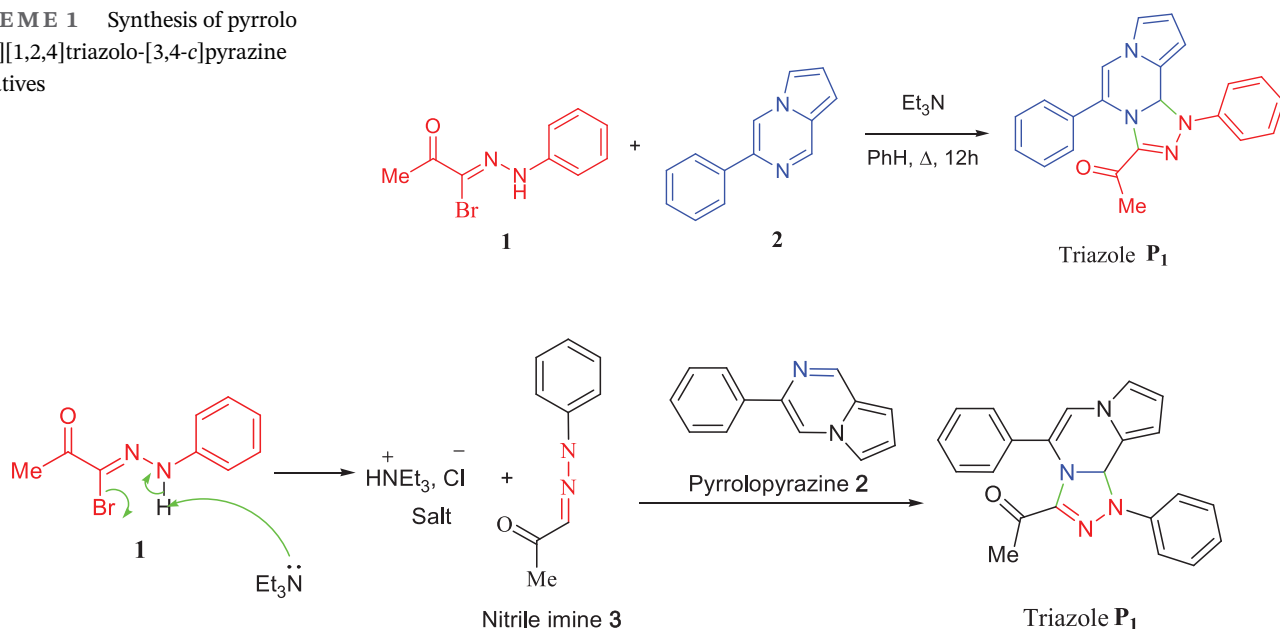
1H-1,2,3-triazole

FIGURE 1 Structures of triazoles

2 | COMPUTATIONAL DETAILS

All structures implanted in this study were optimised using the Gaussian 09 programme,^[21] through DFT method at the B3LYP/6-31G(d,p) level^[22] and the M06-2X/6-31G(d,p).^[23] The calculations of frequency were used to confirm the obtaining of the desired

SCHEME 1 Synthesis of pyrrolo [1,2-*a*][1,2,4]triazolo-[3,4-*c*]pyrazine derivatives



SCHEME 2 Formation of nitrile imine **3** and its 32CA reaction with pyrrolopyrazine **2** for the synthesis of the corresponding triazole **P₁**

structures, in which the transition states (TSs) should have only one imaginary frequency, whereas reagents, intermediates and cycloadducts should have not any one. In addition, to confirm mechanism nature (*one-step* or *stepwise*), intrinsic reaction coordinates (IRC) calculations^[24] were performed, in which the *stepwise* mechanism is characterised by obtaining the intermediates at the last point of IRC curve, while for a single step, this point corresponds to a final cycloadduct.

The effects of solvents have been evaluated by a single-point calculation of the gas phase optimised structures using the self-consistent reaction field (SCRFF)^[25] within the polarisable continuum model (PCM).^[26]

The conceptual DFT (CDFT) global reactivity descriptors,^[27] that is, the electronic potential (μ), the chemical hardness (η),^[28] the electrophilicity index (ω)^[29] and the empirical nucleophilicity index (N)^[30] have been calculated from the energies of the frontier molecular orbitals (FMO), that is, the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), according to the following equations:

$$\mu = (\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})/2 \quad (1)$$

$$\eta = \epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}} \quad (2)$$

$$\omega = (\mu^2/2\eta) \quad (3)$$

$$N = \epsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \epsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (4)$$

where TCE is the abbreviation of tetra-cyano-ethylene, which is taken as reference, because it has the lowest HOMO energy among several ethylinic molecules.

The P_K^+ electrophilic and P_K^- nucleophilic Parr functions^[31] which enable characterisation of the electrophilic and nucleophilic centres of a molecule were obtained by analysis of the Mulliken atomic spin density of the radical anion and the radical cation, respectively, of the studied molecule.

The dual nucleophilicity and electrophilicity descriptors were used to detect simultaneously the nucleophile or electrophile behaviour of a given atomic region in a molecule, which can be approximated as the difference between nucleophilic and electrophilic Fukui functions^[32] as follows:

$$\Delta f(r) \approx f^+(r) - f^-(r) = \rho_{N+1}(r) + \rho_{N-1}(r) - 2\rho_N(r) \quad (5)$$

where $\rho_{N+1}(r)$, $\rho_N(r)$ and $\rho_{N-1}(r)$ are the electronic densities at point r for a system with $(N + 1)$, (N) and $(N - 1)$ electrons, respectively. When $\Delta f_k > 0$, the process is driven by a nucleophilic attack on atom k and, thereby, atom acts as an electrophilic centre; conversely, when $\Delta f_k < 0$, as a consequence, the process is driven by an electrophilic attack over atom k , and therefore, atom k acts as a nucleophilic region.

The analysis of the synchronicity of mechanism was performed on the basis of Wiberg bond indices.^[33] The global electron density transfer (GEDT)^[34] was calculated of the sum of the natural atomic charges obtained by a natural population analysis (NPA) of the atoms

constructing the reagents.^[35] Electron localization function (ELF)^[36] topological analysis was realised using the Multiwfn^[37] programme through the corresponding B3LYP/6-31G(d,p) monodeterminantal wave function.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

This section has been divided into four subsections; the first one is dedicated to the research of the best DFT functional for performing this study. The second one is dedicated to analysis of energetic profiles, namely, in gas phase, in solution and the different thermodynamic parameters. In the third subsection, we analyse the reactivity and the regioselectivity of this 32CA reaction through the analysis of CDFT reactivity indices and local reactivity descriptors. Finally, in the fourth subsection, we try to determine the regioselectivity of this 32CA reaction using electronic density distribution obtained through ELF analysis of the separated reagents, as well as their natural atomic charges.

3.1 | Choice of the appropriate DFT functional

Based on previous studies on cycloaddition reactions,^[38] we have selected two candidate DFT functional, namely, the most famous hybrid functional B3LYP^[22] and the meta GGA M06-2X one.^[23] Thus, the obtained B3LYP/6-31G(d,p) relative energy's values together are collected in Table 1, while total ones are given in Table S1 in the supporting information. The total and relative energies obtained within the M06-2X one are given in Table S2 in the supporting information. The energetic M06-2X and B3LYP profiles of the possible regioisomeric channels of the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** are illustrated in Figure 2.

TABLE 1 B3LYP/6-31G(d) relative energies of TSs, intermediate and cycloadducts associated to the 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2**

System	ΔE (kcal/mol)
TS ₁₋₁	2.48
TS ₂	14.86
Int ₁	1.58
TS ₁₋₂	-13.47
P ₁	-20.59
P ₂	-3.78

Abbreviation: TS, transition state.

3.1.1 | Mechanistic behaviour of the reaction

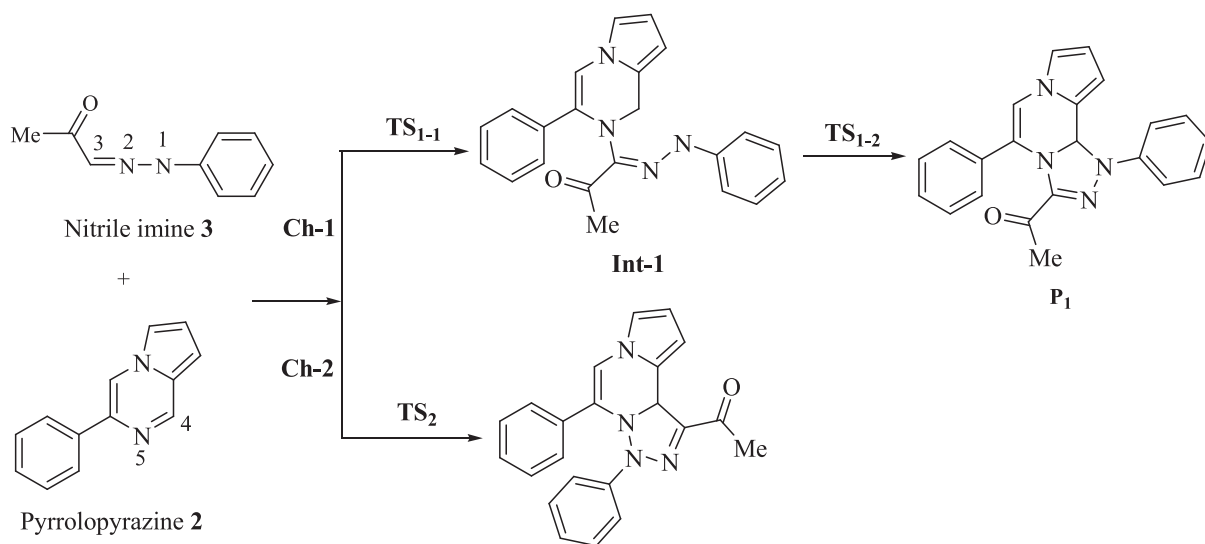
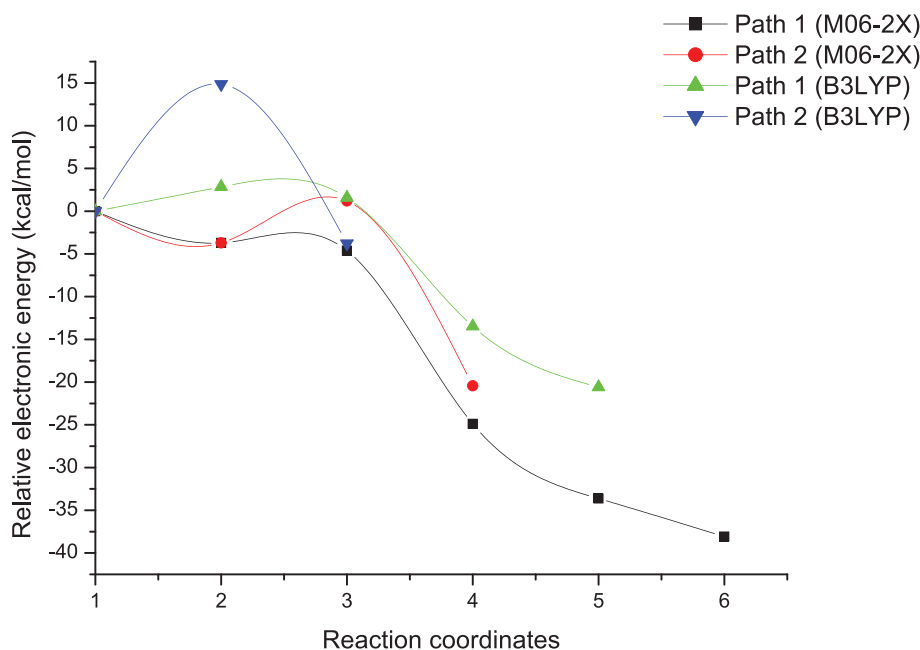
In this 32CA reaction, the nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** can approach one to the other via two regioisomeric reactive channels. Indeed, the first channel (1) corresponds to the interaction between the N1 atom of the nitrile imine **3** reactive's region with the C4 carbon atom of the C4=N5 reactive double bond of the pyrrolopyrazine **2** (interactions C4-N1 and N5-C3), while for the second channel (2), the main interactions are C3-C4 and N1-N5 (see Scheme 3). The first reaction path proceeds through a two-step mechanism characterised by a formation of a zwitterionic intermediate **Int-1**. The zwitterionic character of this intermediate is confirmed by the presence of a V(N1) monosynaptic basin integrating 3.14e, indicating the presence of a nonbonding electron density (ED) region, in which this atom is characterised by a negative charge. This behaviour is supported by analysis of natural atomic charges at the reactive atomic centres, N1 and C4, in which N1 atom is negatively charged and C4 carbon atom is positively charged (See Figure S1 in the supporting information).

The IRC curve of channel 1 (obtained from **TS-1**) indicates that this regioisomeric reactive pathway proceeds through a *stepwise* mechanism, in which a stable intermediate is formed after the end of new C-N bond formation. On the other hand, channel 2 is proceeding via a *one-step* mechanism^[39] (see Scheme 3). These mechanistic behaviours were confirmed by the use of both functionals.

3.1.2 | Comparison between B3LYP and M06-2X functionals

From a comparison analysis between the relative electronic energies obtained with B3LYP (Table 1) and M06-2X (Table S2 in the supporting information), we can conclude that by the use of the M06-2X functional, the two reactive channels are spontaneous because they have a negative activation energies (The TSs are more stable than the separated reagents). Thereby, this 32CA reaction becomes nonselective leading to the formation of both regioisomers **P₁** and **P₂**, in contradiction with experimental data. On the other hand, when we consider as reference the molecular complex (**MC**) that form at the first stage of the reaction which is more stable than the separated reagents, the activation energy of channel 2 becomes positive, but that of channel 1 is still negative. Therefore, this 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** is characterised by a spontaneous behaviour leading to the formation of the cycloadduct

FIGURE 2 M06-2X and B3LYP relative gas phase energetic profiles of the possible regioisomeric reactive channels associated with the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**



SCHEME 3 The possible regioisomeric channels for the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**

generated from channel 1 (interaction C4–N1 and N5–C3), as observed experimentally, but it is in contradiction by the energetic demands, in which it occurs under refluxing benzene ($T^{\circ} = 80^{\circ}\text{C}$) account that needs some activation energy to occur. This contradiction is not observed with the use of the B3LYP functional, in which all activation energies are positive. Therefore, we can conclude that the B3LYP functional is the appropriate DFT functional for performing this study. Consequently, in the rest of our study, we will only use the B3LYP functional. This fact was already documented a few years ago.^[40]

3.2 | Analysis of energies

From Table 1 and by a comparison between the activation energies of the first step ($\Delta E_{\text{TS1-1}}$) and second one ($\Delta E_{\text{TS1-2}}$) associated with reactive channel 1, we can notice that the activation energy of the first step ($2.48 \text{ kcal mol}^{-1}$) is higher than that of the second one ($-13.47 \text{ kcal mol}^{-1}$), that is less than zero, indicating that this second step is spontaneous. Therefore, the first step of channel 1 is the rate-determining step, in which we used it in further comparison with other competitive reactive channel, namely, channel 2.

On the other hand, by a comparison between the activation energies of both channels (1 and 2), we notice that channel 1 is more favoured kinetically by $12.38 \text{ kcal mol}^{-1}$, indicating that this 32CA reaction leads to the formation of a single cycloadduct (\mathbf{P}_1) which is generated from channel 1. In addition, a second remarkable notice is that the two cycloadducts are more stable than the separated reagents, accounting for the irreversibility and the alone kinetic control of this 32CA reaction. Moreover, the \mathbf{P}_1 cycloadduct is more stable than \mathbf{P}_2 by $16.81 \text{ kcal mol}^{-1}$. Consequently, this 32 CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** favours kinetically the formation of \mathbf{P}_1 cycloadduct, as observed experimentally.^[18]

3.3 | Geometries analysis

The B3LYP optimised TSs structures of the possible channels corresponding to the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** are given in Figure 3,

together with the lengths of the new forming bonds (in Å). An analysis of TSs associated of channel 1 clearly indicates that it proceeds via a two-step mechanism, in which at the first one, the length of the new C4–N1 forming bond is 2.15 Å , while the length of the second new C3–N5 at the second step is 2.02 Å . These C–N bond lengths indicate that its formation at the second step is faster than that at the first one. Furthermore, the Wiberg indices also confirm these mechanistic behaviours, in which their value at the first step (0.24) is lower than that at the second one (0.41).

For the unfavoured channel 2, we notice that the formation of the new C3–C4 forming bond is more advance than the N1–N5 one, since $\Delta d = d_{\text{N1-N5}} - d_{\text{C3-C4}} = 1.01 \text{ Å}$, which account for an asynchronous mechanism for this regioisomeric channel. In addition, the analysis of Wiberg bond indices confirm this postulate, in which when the formation of the C3–C4 new bond reaches 46%, that of the second N1–N5 new bond is still 9%.

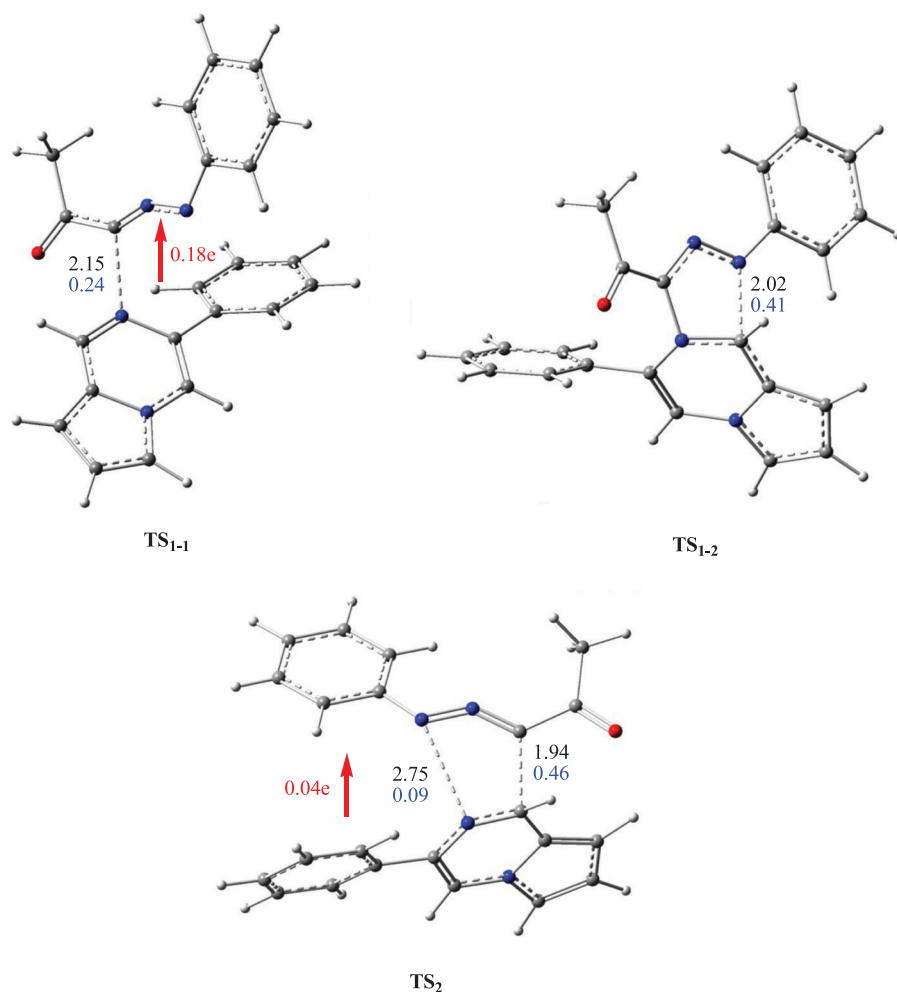


FIGURE 3 B3LYP optimised geometries of transition states (TSs) associated with the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**, together with the lengths of the new forming bonds (in grey, unit is Å), Wiberg bond indices (in blue) and global electron density transfer (GEDT) values (in red)

3.4 | GEDT analysis

The analysis of GEDT values allows us to determine the polar character of this 32CA reaction. Indeed, several previous studies^[41] establish that the polar reactions are more feasible and preceding faster with low activation energies.^[42] Thus, for the studied 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**, the computed GEDT values were calculated at the nitrile imine **3** fragment, in which the negative values are an indicator for the way flux of GEDT that comes from pyrrolopyrazine **2** towards the nitrile imine **3**, in agreement with the CDFT reactivity indices analysis (see later discussion).

The value of GEDT at the TS associated with the favourable channel 1 is 0.18e for the first step. According to the relationship between the polarity and GEDT values of cycloaddition reactions,^[42] this value indicates that this 32CA reaction proceeds by polar character.

The TS associated with the second regioisomeric channel 2 is characterised by a very low value of GEDT (0.04e), which accounts for a nonpolar character for this channel and justifying its high activation energy. On the other hand, the sign of GEDT values was obtained negative for the nitrile imine **3** and positive for pyrrolopyrazine **2**, indicating that the GEDT direction started from pyrrolopyrazine **2** which reacts as nucleophile, by other term, donor of ED towards nitrile imine **3** which reacts as electrophile (acceptor of ED). Note that for the second step of the favourable reactive channel 1, the negative sign of GEDT was obtained at nitrile imine **3** fragment which indicates that in this step, the flux of ED occurred from nitrile imine **3** towards pyrrolopyrazine **2**.

3.5 | Solvent effects

Because this 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2** was carried out in benzene solution, in which this may often have an effect on the reactivity and mechanism of this reaction, further deep study that takes into account the nature of solvent in calculations was performed. The obtained single point relative B3LYP energies in benzene of stationary points associated to the 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2** are given in Table 2, while the total ones are given in Table S3 in the supporting information. The energy profiles of the 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2** in benzene solution are illustrated in Figure 4.

By a comparison between activation energies in benzene (see Table 2) and that of the gas phase ones (see Table 1), we can remark that the solvent increases the activation energies, especially for the favoured channel (**TS**₁₋₁), in which the difference is 6.20 kcal mol⁻¹. In

TABLE 2 B3LYP/6-31G(d,p) single point relative energies in benzene solution of the of TSs, intermediate and cycloadducts with the two possible regioisomeric channels of the 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2**

System	ΔE (kcal mol ⁻¹)
TS ₁₋₁	8.61
TS ₂	15.87
Int. ₁	-17.63
TS ₁₋₂	2.79
P ₁	-19.25
P ₂	-2.47

Abbreviation: TS, transition state.

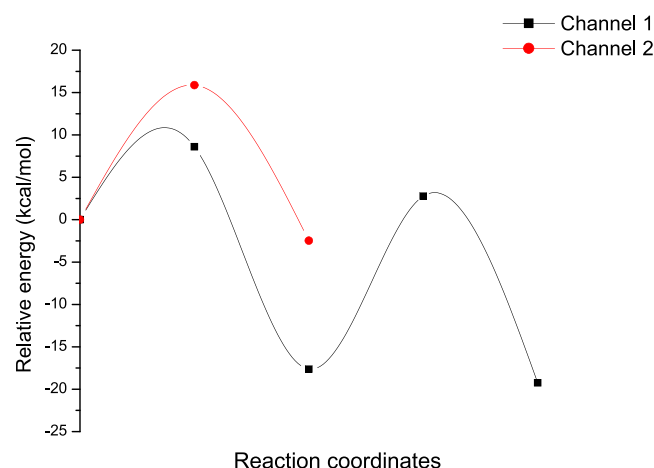


FIGURE 4 B3LYP/6-31G(d,p) single point profiles of the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** in benzene solvent

addition, the intermediate (**Int**₁) becomes more stable ($\Delta E = -17.63$ kcal mol⁻¹). This fact may be due to the stabilised interactions that developed between the solvent molecules with the separated reagents, especially the nitrile imine **3**, and also with the zwitterionic intermediate.^[43] On the other hand, the second step also becomes the activation energy but always remains the first step as the rate-determining one. Also, the solvent effects do not change the regioselectivity of this 32CA reaction, but it changes slightly its molecular mechanism.

3.6 | Thermochemistry analysis

The present 32CA reaction was carried out in certain experimental conditions (refluxing benzene solvent and pressure = 1 atm) that may have a determining influence on the energy of the stationary points energy and

consequently on the mechanism and the regioselectivity. Thus, relative thermodynamic parameters values of the stationary points involved in the different pathways of the 32CA reaction of nitrile imine **3** with pyrrolopyrazine **2** calculated at 80°C, 1 atm and in benzene are given in Table 3, while total ones are given in Table S4 in the supporting information.

From Table 3, we notice that the inclusion of thermal effects to the electronic energy decreases the activation energies with respect to the benzene solution ones for the favoured pathway (path C–N), whereas, for the unfavoured one, a very slight change is only observed (0.02 kcal mol⁻¹). In addition, the exothermic character of this 32CA reaction also decreases by values around 2 kcal mol⁻¹. On the other hand, the negative sign of relative entropy's values is an indicator for the disorder character of the studied 32CA reaction, which may be due to its bimolecular system, and several stationary points systems exist in the same time, namely, separated reagents, intermediate, TSs and cycloadducts. Thus, the negative values of ΔS increase the values of the activation free Gibbs energy ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$), in comparison with those of ΔH by around 20 kcal mol⁻¹. These high values explain well the experimental conditions such as the use of refluxing benzene (high temperature [80°C]) for performing the experience. Although the values of Gibbs free energies are high, the regioselectivity do not change, in which the cycloadduct generated from the reactive C–N path is always the more favoured by 4.63 kcal mol⁻¹. In addition, we can notice that these 32CA reaction pathways are characterised by an endergonic character, in which the cycloadduct **P**₁ is more stable than **P**₂ one. Consequently, this 32CA reaction is under thermodynamic control favouring kinetically and thermodynamically the formation of **P**₁ regioisomer, as experimentally observed.

TABLE 3 B3LYP/6-31G(d,p) relative thermodynamic parameters values calculated at 353.15 K and 1 atm, for the stationary points involved in the different pathways of the 32CA reaction between nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**

	ΔH	ΔS	ΔG
TS ₁₋₁	6.85	-56.678	26.87
TS ₂	15.89	-44.198	31.50
Int ₁	-15.64	-48.263	1.40
TS ₁₋₂	1.32	-66.205	24.70
P ₁	-16.70	-53.264	2.11
P ₂	-0.20	-53.099	18.56

Note: Relative to the sum of separated reagents nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2** parameters.

3.7 | CDFT reactivity indices analysis

3.7.1 | Global descriptors

Molecular electron density theory (MEDT)^[44] has been established as a new theory of reactivity in organic chemistry. This theory indicates that the reactivity of molecules is due to ED in their structures and not to the interaction between their frontier molecular orbitals. Thus, in this section, we have used a quantum chemical tools based on the analysis of the molecular ED, namely, the CDFT descriptors.^[45] These indices allow us to determine the reactivity of any reagent and to compare it with that of the second reagent, namely, the global electrophilicity and nucleophilicity indices. Thus, the values of chemical potential (μ), chemical hardness (η), electrophilicity index (ω) and nucleophilicity index (N) have been calculated using the above equations and gathered in Table 4.

From Table 4, we notice that the chemical potential of pyrrolopyrazine **2** is higher than that of nitrile imine **3**, indicating that the GEDT will occur from pyrrolopyrazine **2** towards nitrile imine **3**, in accordance with what was observed previously in the GEDT values analysis section. Thus, in this polar 32CA reaction, nitrile imine **3** is considered as an electrophile, while pyrrolopyrazine **2** as nucleophile reagent. These behaviours are confirmed by the obtained values of both electrophilic indices, in which nitrile imine **3** has the high value (1.96 eV) and the nucleophilic indices where pyrrolopyrazine **2** has the high value with $N = 3.96$ eV.

3.7.2 | Local descriptors

In polar cycloaddition reactions involving the participation of nonsymmetric reagents, the most favourable reactive channel is that involving the initial two-centre interaction between the most electrophilic centre of the electrophile and the most nucleophilic centre of the nucleophile.^[46] Thus, in this study, we have used local reactivity descriptors to determine the regioselectivity of this 32CA reaction, namely, that atomic spin density (ASD) which is used for Parr functions proposed by

TABLE 4 Values of CDFT global reactivity indices (in eV) of nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**

Reagent	μ	η	ω	N
Nitrile imine 3	-3.92	3.94	1.96	3.23
Pyrrolopyrazine 2	-3.27	4.31	1.24	3.69

Abbreviation: CDFT, conceptual DFT.

Domingo et al.^[31] and that of dual descriptors proposed by Morell et al.^[32]

Parr functions

Figure 5 illustrates the tridimensional representation of the ASD and the values of nucleophilic Parr functions P_k^- of pyrrolopyrazine 2 cation and electrophilic Parr functions P_k^+ of nitrile imine 3 anion. For pyrrolopyrazine 2, we notice clearly that the C4 carbon atom of the C=N reactive region is most nucleophilic centre ($P_6^- = 0.04$). For the nitrile imine 3, from the analysis of Parr functions indices values, we can notice that the most electrophilic centre is located at the N1 nitrogen atom ($P_1^+ = 0.04$). Therefore, the interaction between the most nucleophilic centre at the nucleophile with the most

electrophilic centre at the electrophile ($C4 \rightarrow N1$) leads to the formation of the P_1 cycloadduct regioisomer obtained from reactive channel 1, as observed experimentally and in agreement with the analysis of energy profiles.

Dual descriptors

The tridimensional representations of the dual reactivity descriptors of nitrile imine 3 and pyrrolopyrazine 2 are given in Figure 6. The purple colour is an indicator for electrophilic regions, while the turquoise colour presents the nucleophilic ones. Thus, for the nitrile imine 3 reagent, analysis of dual descriptors corresponding to the reactive region $N1=N2=C3$ of nitrile imine 3 shows that N1 and C3 have a nucleophilic characters in which the C3 carbon atom is more nucleophilic than the N1

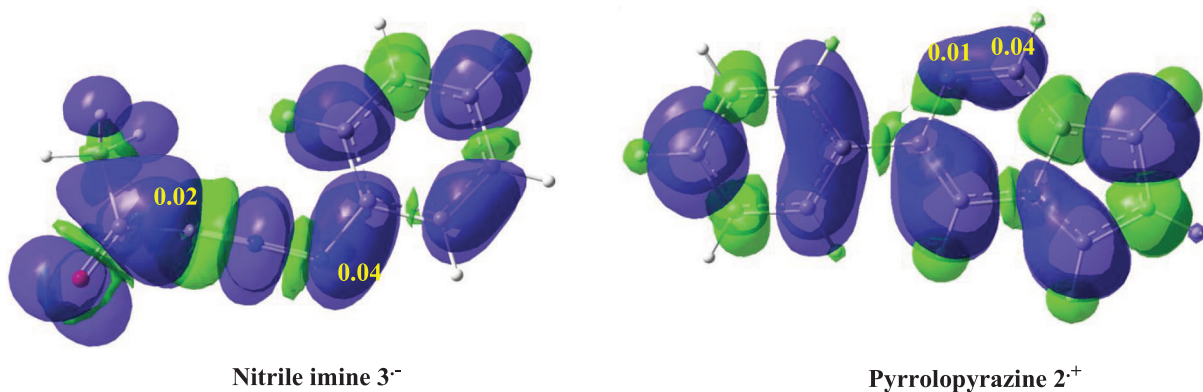


FIGURE 5 The 3D representations of the atomic spin density (ASD) of the radical anion nitrile imine $3^{\cdot-}$ and the radical cation pyrrolopyrazine $2^{\cdot+}$, as well as the electrophilic P_k^+ of 3 and nucleophilic P_k^- Parr functions of 2

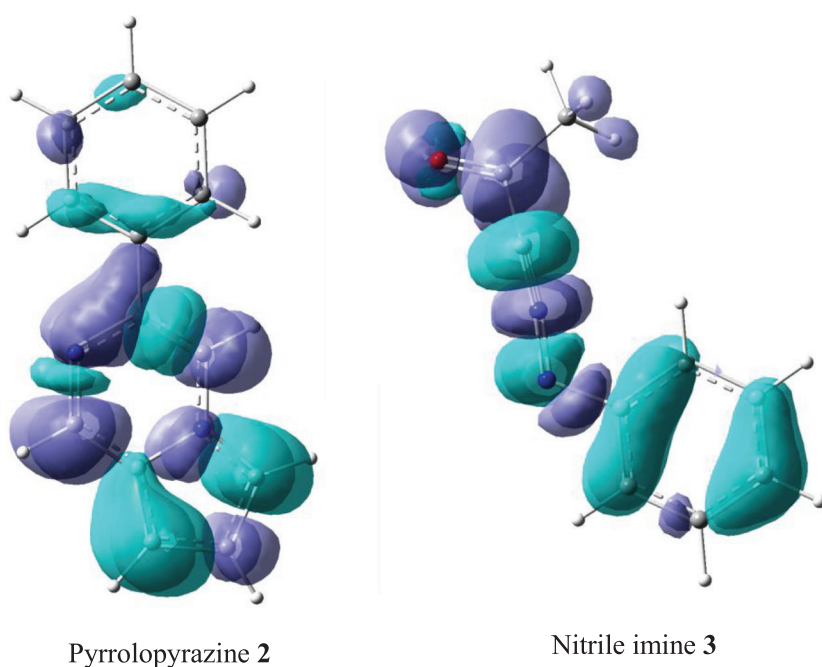


FIGURE 6 Maps of $\Delta f(r)$ dual descriptors for nitrile imine 3 and pyrrolopyrazine 2 (turquoise lobes correspond to nucleophilic regions, purple lobes correspond to electrophilic regions, with isovalue = 0.006)

nitrogen atom. On the other hand, for the pyrrolopyrazine **2**, the C4 and N5 reactive atoms have an electrophilic character in which the most electrophilic centre of the reactive C4=N5 is located at the N5 nitrogen atom. These behaviours indicate that the most plausible interaction will occur between C3 reactive centre of the nitrile imine **3** and the N5 atom of the pyrrolopyrazine **2**, leading to the formation of the P_1 as observed experimentally and in agreement with energy profiles and Parr functions analyses.

3.8 | ELF analysis of the separated reagents

In order to study with deep manner the relationship between the regioselectivity and the molecular electronic density before the reaction course, we have used another

quantum chemical tools based on the analysis of the molecular ED, that is, ELF analysis^[36] of the separated reagents. Our recent studies^[47] indicate that the ELF analysis is a powerful tool to understanding the distribution of the ED on the structure of the separated reagents, TSs, MCs, intermediates and so on. Thus, in this section, we have performed an ELF analysis of the separated reagents in order to understand the distribution of ED at the structures of the reagents before the reaction and thereby define the reactive centres with high ED and that with low ED.

ELF of both reagents, ELF localisation domains and their attractor positions, together with the most representative valence basin populations, and the proposed ELF-based Lewis structure, together with the natural atomic charges, are given in Figure 7.

An attractive procedure that has given us a direct link between the distribution of ED and the chemical

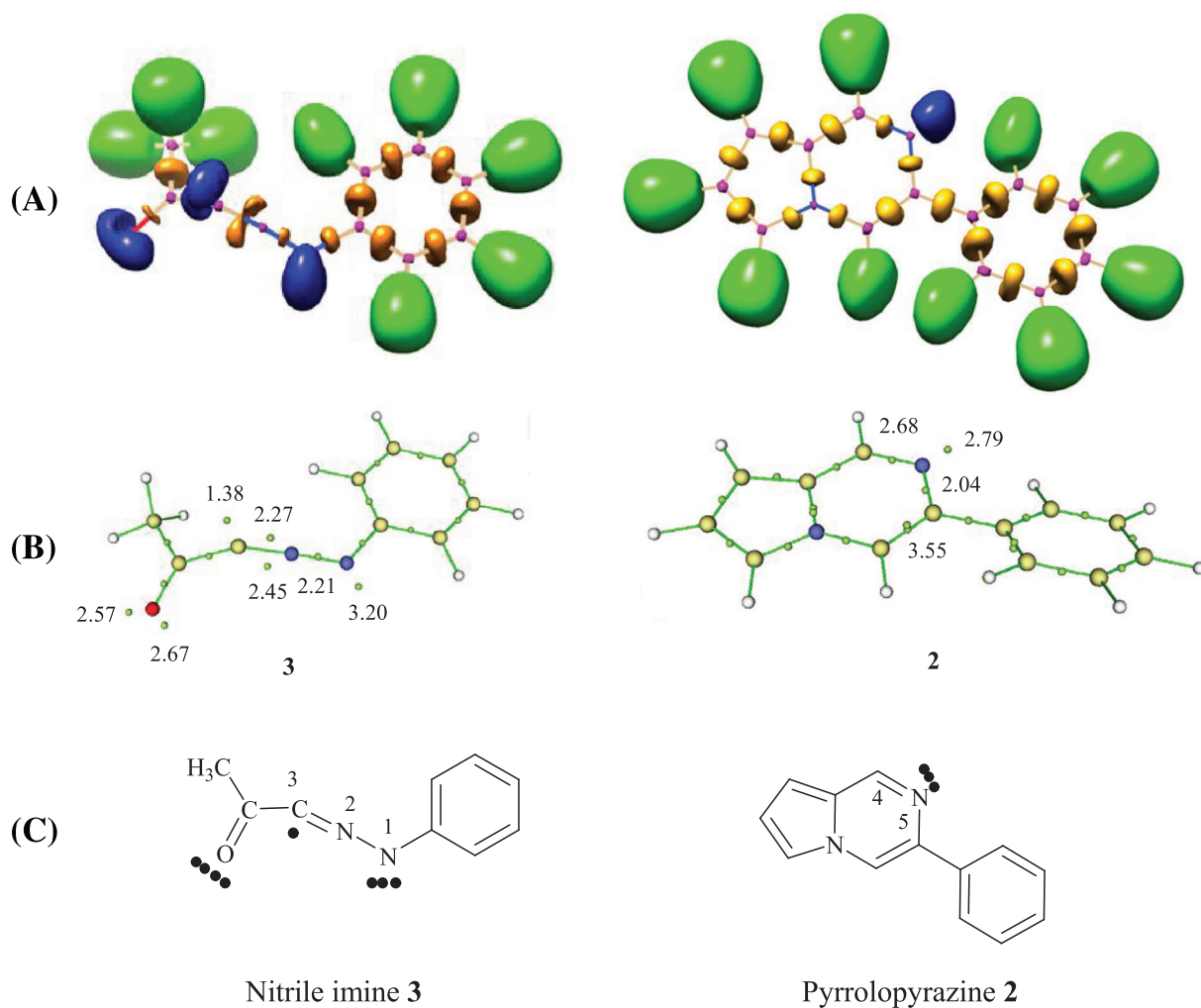


FIGURE 7 (A) Electron localization function (ELF) localisation domains, represented with an isosurface value of ELF = 0.83; (B) ELF basin attractor positions, together with the most representative valence basin populations; (C) the proposed ELF-based Lewis structures for nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**

structure is the quantum chemical topological analysis of ELF established by Becke and Edgecombe.^[36] Therefore, for the characterisation of the electronic structure of both nitrile imine **3** and pyrrolopyrazine **2**, we have performed a topological analysis of the ELF of both reagents.

Within the context of ELF, monosynaptic basins $V(X)$ are corresponding to nonbonding regions, while disynaptic basins $V(X,Y)$ are related to bonding regions.^[48]

From Figure 7, the nitrile imine **3** presents two $V(O)$ and $V'(O)$ monosynaptic basins, integrating 2.57 and 2.67e, and one $V(N1)$ monosynaptic basin with a population of 3.21e, and one $V(C3)$ monosynaptic basin integrating 1.38e characterises this nitrile imine **3** as a carbenoid species.^[49] In addition, we notice that this structure is characterised by the presence two $V(C3,N2)$ and $V'(C3,N2)$ disynaptic basins with a population of 2.27 and 2.45e. Additionally, a $V(N1,N2)$ disynaptic basin is present with a population of 2.21e. This behaviour suggests that at the reactive region of this framework, the N1 centre has high ED than the C3 one. Therefore, the N1 reactive centre will be the more nucleophilic centre and the C3 one is the more electrophilic one.

Thus, by relating the ELF electron populations with Lewis's bonding model,^[50] the $V(O)$ and $V'(O)$ monosynaptic basins can be associated with oxygen 'lone pairs', the $V(C3,N2)$ and $V'(C3,N2)$ disynaptic basins with an $N2=C3$ double bond, and $V(N1)$ monosynaptic basin with nitrogen lone pair and the $V(N1,N2)$ disynaptic basin is related to a $N1-N2$ single bond and a pseudo-radical centre at C3 atom (see the proposed ELF-based Lewis structures in Figure 7).

On the other hand, the ELF topology of the reactive region of pyrrolopyrazine **2** shows the presence of monosynaptic basin, $V(N5)$, integrating a population of 2.79e, indicating the existence of a nonbonding ED at the N5 nitrogen atom. In addition, the C4 reactive centre is not characterised by any monosynaptic basin, which accounts for a low ED at this reactive region. Therefore, according to the ELF topological analysis, N5 nitrogen atom will be considered as a nucleophilic reactive centre, whereas C4 carbon atom is considered as an electrophilic one. Consequently, if both reagents react as nucleophile or electrophile in this 32CA reaction, always the most plausible interaction is that between the most nucleophilic centre of the nucleophile with the most electrophilic centre of the electrophile. Thus, in the case of nitrile imine **3**, it is considered as an electrophile and the pyrrolopyrazine **2** as a nucleophile; the main interaction will occur between N5 nitrogen atom of pyrrolopyrazine **2** with C3 carbon atom of nitrile imine **3**, leading to the formation of **P₁** cycloadduct. In the case of nitrile imine **3**, it is the nucleophile and the pyrrolopyrazine **2** is the electrophile;

the main interaction will occur between N3 nitrogen atom of nitrile imine **3** with C4 carbon atom of pyrrolopyrazine **2**, leading always to the formation of **P₁** cycloadduct. Consequently, in all cases, the main interaction leads to the formation of **P₁** cycloadduct, as observed experimentally, and in great accordance with what was obtained previously with the use of different MEDT quantum chemical tools.

4 | CONCLUSION

In this work, we have studied theoretically using DFT quantum mechanical method at the B3LYP/6-31G(d,p) and M06-2X-6-31G(d,p) theoretical levels.

With the use of M06-2X-6-31G(d,p) method, all reactive pathways were obtained spontaneous indicating that the studied 32CA reaction becomes unselective leading to the formation of both regioisomers, which is in disagreement with experimental data.

With the use of B3LYP/6-31G(d,p) method, this 32CA reaction needs some activation energy which favours only the formation of the cycloadduct generated from the C3-N5 and N1-C4 interactions (product **P₁**), in great agreement with experimental data.

Analysis of electronic energy profiles indicates that the favoured regioisomeric pathway (channel 1) proceeds via a *stepwise* mechanism in which the first step is the rate-determining step, while the second pathway (channel 2) proceeds through *one-step* asynchronous mechanism.

GEDT analysis shows that the favoured channel has a moderate polar character for the first step and a highly polar character for the second step justifying well the corresponding obtained low activation energies, while the second regioisomeric channel has nonpolar character with high activation energy.

Solvent effects do not change the obtained gas phase regioselectivity, but it increases the activation energies that may be attributed to the stabilised interactions which developed between the solvent molecules and the separated reagents.

With the inclusion of the experimental condition in calculations, the thermodynamic parameters indicate that this 32CA reaction is under thermodynamic control and characterised by an exothermic and endergonic characters with slightly high free activation energies explaining well the used refluxing benzene in the experimental conditions.

CDFT global reactivity indices analysis indicates that nitrile imine **3** reacts as an electrophile while pyrrolopyrazine **2** reacts as a nucleophile, in agreement with GEDT analysis.


Local reactivity indices analysis using Parr functions and dual descriptors show that the main interactions are as follows: C3 ... N5 and N1 ... C4, leading to the formation of the P_1 cycloadduct as observed experimentally.

ED distribution using ELF analysis of the separated reagents demonstrated that the interaction between the centres having the high electron density with that with low electron density leads to the formation of the P_1 cycloadduct.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government (project PRFU Code: B00L01EN210120220001).

ORCID

Abdelmalek Khorief Nacereddine  <https://orcid.org/0000-0002-1869-8975>

REFERENCES

- [1] a) N. Kaur, *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 953; b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1e35; c) M. R. Shaaban, R. El-Sayed, A. H. M. Elwahy, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6095e6130.
- [2] A. M. Medway, J. Sperry, *Green Chem.* **2014**, *16*(4), 2084.
- [3] P. Atkins, J. De Paula, *Physical chemistry for the life sciences*, Second ed., Oxford University Press, USA **2011**.
- [4] M. Platon, R. Amardeil, L. Djakovitch, J.-C. Hierro, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*(10), 3929.
- [5] E. P. Gutiérrez-Grijalva, L. X. López-Martínez, L. A. Contreras-Angulo, C. A. Elizalde-Romero, J. B. Heredia, Plant alkaloids: structures and bioactive properties, in *Plant-derived bioactives*, (Ed: M. K. Swamy), Springer Nature Singapore Pte Ltd., Singapore **2020**, 85.
- [6] a) K. Cusi, S. Kashyap, A. Gastaldelli, M. Bajaj, E. Cersosimo, *Am. J. Physiol. Endoc. M.* **2007**, *292*(6), E1775; b) V. R. Sirivolu, S. K. V. Vernekar, T. Ilina, N. S. Myshakina, M. A. Parniak, Z. Wang, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*(21), 8765.
- [7] H. Li, H. Guo, Z. Fang, T. M. Aida, R. L. Smith, *Green Chem.* **2020**, *22*(3), 582.
- [8] a) M. M. Heravi, S. Rohani, V. Zadsirjan, N. Zahedi, *RSC Adv.* **2017**, *7*(83), 52852; b) A. Balakrishna, A. Aguiar, P. J. Sobral, M. Y. Wani, J. Almeida e Silva, A. J. Sobral, *Catal. Rev.* **2019**, *61*(1), 84; c) L. M. Nainwal, S. Tasneem, W. Akhtar, G. Verma, M. F. Khan, S. Parvez, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter, M. M. Alam, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2019**, *112*(12), 3704.
- [9] D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30.
- [10] C. D. Hein, X.-M. Liu, D. Wang, *Pharm. Res. (N. Y.)* **2008**, *25*, 2216.
- [11] S. K. Mamidyala, M. G. Finn, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252.
- [12] S. Kantheti, R. Narayan, K. V. S. N. Raju, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 3687.
- [13] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 656.
- [14] R. Huisgen, *In 1,3-dipolar cycloaddition chemistry*, Wiley, New York **1984**, 1.
- [15] a) K. Kuczynska, B. bonczak, L. Barova, M. Kvasnikova, M. Strnad, Z. Pakulski, P. Cmoch, M. Fialkowski, *J. Mol. Struct.* **2022**, *1250*, 131751; b) J. Totobenazara, A. J. Burke, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2853; c) J. S. Neto, G. Zeni, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *409*, 213217; d) S. Conde, C. Corral, R. Madroñero, *Synthesis* **1974**, *1974*, 28; e) M. Nakka, R. Tadikonda, S. Nakka, S. Vidavalur, *Adv.Synth. Catal.* **2016**, *358*, 520; f) D. Kumar, K. Sekhar, H. Dhillon, V. S. Rao, R. S. Varma, *Green Chem.* **2004**, *6*, 156; g) V. S. Padalkar, V. S. Patil, K. R. Phatangare, P. G. Umape, N. Sekar, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 925.
- [16] a) V. D. da Silva, B. M. de Faria, E. Colombo, L. Ascari, G. P. A. Freitas, L. S. Flores, Y. Cordeiro, L. Romão, C. D. Buarque, *Bioorg. Chem.* **2019**, *83*, 87e97; b) K. S. Raju, S. AnkiReddy, G. Sabitha, V. S. Krishna, D. Sriram, K. B. Reddy, S. R. Sagurthi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* *29*(2019), 284e290; c) S. Burra, V. Voora, C. P. Rao, P. V. Kumar, R. K. Kancha, G. L. D. Krupadanam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4314e4318.
- [17] a) A. Lauria, A. Guarcello, G. Macaluso, G. Dattolo, A. M. Almerico, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7333; b) B. Liu, X. Li, H. Liu, X. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6952.
- [18] Y. Huang, D. Ren, X. Yu, J. L. Zeng, X. Li, *Chem Heterocyclic Compound* **2020**, *56*(1), 84.
- [19] a) Y. Su, Y. Zhao, B. Chang, X. Zhao, R. Zhang, X. Liu, D. Huang, K.-H. Wang, C. Huo, Y. Hu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6719; b) V. V. Voronin, M. S. Ledovskaya, E. G. Gordeev, K. S. Rodygin, V. P. Ananikov, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3819.
- [20] a) L. Barama, B. Bayoud, F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Struct. Chem.* **2018**, *29*(6), 1709; b) D. Hellel, F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, E. Vrancken, *RSC Adv.* **2017**, *7*(48), 30128; c) W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, M. Liacha, A. Djerourou, *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, *118*(11), e25540; d) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*(1), 67; e) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Mol. Phys.* **2016**, *114*(5), 663.
- [21] 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, J. E. Peralta, F. Ogliaro Jr., M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. Fox, *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Wallingford, CT **2009**.
- [22] a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Ther. Rev.* **1988**, *37*, 785; b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio molecular orbital theory*, Wiley, New York **1986**.

- [23] a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215; b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157.
- [24] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
- [25] a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032; b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *255*, 327; c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.
- [26] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
- [27] a) R. G. Parr, W. Yang, *Density functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, Oxford, UK **1989**; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Molecules* **2016**, *21*, 748.
- [28] 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 Press, New York **1989**.
- [29] R. G. Parr, L. Von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1922**, *1999*, 121.
- [30] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4615.
- [31] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1486.
- [32] a) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbe, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 205; b) C. Morell, A. Grand, A. Toro-Labbé, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *425*, 342.
- [33] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.
- [34] L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 32415.
- [35] A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
- [36] A. D. Becke, K. E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
- [37] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.
- [38] a) P. Yu, A. Patel, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13518; b) A. Duan, P. Yu, F. Liu, H. Qiu, F. L. Gu, M. P. Doyle, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2766; c) P. Yu, T. Q. Chen, Z. Yang, C. Q. He, A. Patel, Y. H. Lam, C. Y. Liu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8251; d) H. Layeb, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *J. Mol. Model.* **2015**, *21*, 104; e) A. K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou, L. R. Domingo, *RSC Adv.* **2015**, *5*(79), 64098.
- [39] a) R. Jasiński, *Computat Theor Chem* **2018**, *1125*, 77; b) R. Jasiński, *RSC Adv.* **2015**, *5*(122), 101045; c) R. Jasiński, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*(3), 532.
- [40] R. Jasiński, *Computat Theor Chem* **2014**, *1046*, 93.
- [41] a) C. Sobhi, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2012**, *68*(40), 8457; b) L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1718; c) J. Soto-Delgado, L. R. Domingo, R. Contreras, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**, *902*, 103; d) S. Sadi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, *J Phys Org Chem* **2022**, *35*, e4311.
- [42] L. R. Domingo, J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3576.
- [43] W. Benchouk, S. M. Mekelleche, B. Silvi, M. J. Aurell, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 611.
- [44] L. R. Domingo, *Molecules* **2016**, *21*, 1319.
- [45] a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793; b) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* **1999**, *20*, 129.
- [46] L. R. Domingo, P. Pérez, J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3841.
- [47] a) F. Chafaa, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, *Theor. Chem. Acc.* **2019**, *138*(12), 1; b) F. Chafaa, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*(4), 260; c) Z. Lachtar, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, *Struct. Chem.* **2020**, *31*(1), 253; d) H. Chouit, C. Sobhi, S. Bouasla, S. Messikh, A. Kheribeche, A. Khorief Nacereddine, *J. Mol. Model.* **2022**, *28*(4), 1; e) L. Nasri, M. Ríos-Gutiérrez, A. K. Nacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *Theor. Chem. Acc.* **2017**, *136*(9), 1; f) M. Ríos-Gutiérrez, L. Nasri, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, L. R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, *31*(6), e3830.
- [48] B. Silvi, *J. Mol. Struct.* **2002**, *614*, 3.
- [49] M. Ríos-Gutiérrez, L. R. Domingo, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1961.
- [50] G. N. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: H. Hamdaoui, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, *J Phys Org Chem* **2022**, e4462. <https://doi.org/10.1002/poc.4462>