



UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR (ANNABA)
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE
LABORATOIRE DE SYNTHÈSE ET BIOCATALYSE ORGANIQUE

THÈSE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN SCIENCE

Option
CHIMIE ORGANIQUE

Par

FOUAD CHAFAA

Etude théorique des additions nucléophiles sur les dipôles-1,3

Soutenue le 12/Janvier/2017

JURY

Mr. Messaoud LIACHA	Président	Professeur	Université de Annaba
Mr. Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE	Rapporteur	Maître de Conférences	ENSET de Skikda
Mr. Abdelhafid DJEROUROU	Co-encadreur	Professeur	Université de Annaba
Mr. Kadri MEKKI	Examinateur	Professeur	Université de Guelma
Mr. Rachid MERDES	Examinateur	Professeur	Université de Guelma
Mr. Salah-Eddine DJILANI	Examinateur	Professeur	Université de Annaba

Etude théorique des additions nucléophiles sur les
dipôles-1,3

Fouad CHAFAA

© *date d'édition 26 janvier 2017*

26 janvier 2017

Dédicaces

A :

la mémoire de ma soeur.

mes parents.

ma belle-mère.

ma femme, ma fille et mes deux fils.

mes frères et soeurs.

mes collègues de laboratoire.

mes amis.

Tous ceux qui m'ont soutenue pendant ces années

Je dédie ce travail

Remerciements

Le travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé à l'Université Badji Mokhtar Annaba, au sein du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique du département de Chimie.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le docteur KHORIEF NACEREDDINE Abdelmalek pour m'avoir tant apporté durant cette aventure. merci de m'avoir encadré et soutenu pendant ces trois années. Merci de la confiance que tu m'a accordé, de m'avoir fait partager ta passion pour la chimie, de ta grande disponibilité, de ta patience et de tous les conseils que tu as pu me donner.

Tous mes remerciements vont aussi à Monsieur le professeur DJEROUROU Abdelhafid qui a co-dirigé cette thèse. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta patience, pour ta grande disponibilité, pour tes encouragements et pour tes conseils avisés. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés pendant ces trois années.

Je remercie vivement le professeur Messaoud LIACHA pour sa participation à ce jury en tant que président. J'exprime également ma reconnaissance aux Pr.Kadri MEKKI et le professeur Rachid MERDES ainsi que le professeur Salah-Eddine DJILANI pour avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse mes vifs remerciements à tous mes collègues du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique. Nombreuses sont les personnes qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail. C'est aussi à elles que s'adressent mes remerciements et ma sympathie.

Un grand Merci à tous mes amis, HELLAL Djamila, BELAFRIEKH Abderahmane, BOUGHNI Lazhar, BOUAARA Nabil, BOUFENIA Hameza, MAHDJOUR Yazid. Je leur souhaite à tous bon courage pour la suite.

Et enfin un grand merci tout spécial à ma femme qui partage ma vie et qui endure au quotidien les difficultés et les incertitudes de la vie d'un doctorant chercheur notamment sa faible disponibilité et son humeur inégale.

Abbreviations

CA	Cycloaddition
CAIM	cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire
CD-1,3	Cycloaddition dipolaire-1,3
HO	Haute Occupée
BV	Basse vacante
HP	Produit de Hartree
CLOA	Combinaison linéaire des orbitales atomiques
DEI	Demande électronique inverse
DEN	Demande électronique normale
DFT	théorie fonctionnelle de la densité
DZ	Double Zeta
TZ	Triple Zeta
QZ	Quadruple Zeta
5Z	Quintuple Zeta
OTG	Orbitales de type Gaussiennes
HF	Hartree-Fock
BO	Ordre des bonds
IC	Interaction de configuration
ADL	Approximation de la Densité locale
ADSL	Approximation de la Densité du Spin Local
AGG	Approximation de gradient généralisé
Me	Méthyl
MP	Moller-Plesset
UHF	Unrestricted Hartree-Fock
UKS	Unrestricted Kohn-Sham
OA	Orbitale atomique
OM	Orbitale moléculaire
ON	Orbitales naturelles
OMF	Orbitales moléculaires frontières
ONA	Orbitales atomiques naturelles
B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
MPWB1K	Functionals Perdew Wang et Becke modifiés
ESSB	Erreur de superposition de base
RHF	Restreint Hartree-Fock
SCF	Self consistent Field
OTS	Orbitales de type Slater
PGTO	Primitive Gaussian Type Orbitals
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital
TET	Théorie de L'état de transition
TC	Transfert de charge

ملخص

من خلال هذا البحث المخصص لتحضير شهادة الدكتوراه في الكيمياء العضوية قمنا بدراسة نظرية معمقة لتفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب [2+3] بين جزيئين مختلفين (نيترون و ألسين)، و تفاعل إضافة حلقي بين نيترون و ألسين ينتميان الى نفس الجزيئة (تفاعل اضافة حلقي داخلي)، من أجل توضيح و شرح وفهم الاختيارية الموضعية التجريبية و كذا آلية التفاعل و الاختيارية الفراغية. وقد أجريت الدراسة النظرية باستخدام الطرق التالية:

نظرية الحالة الانتقالية - المؤشرات الفعالية المستمدة من نظرية (DFT). تم اجراء العمليات الحسابية باستخدام برنامج W09 Gaussian و المستوى النظري B3LYP/6-31G (d) بالنسبة للتفاعل الأول و المستوى النظري MPWB1K/6-31G (d, p) للتفاعل الثاني. النتائج المتحصل عليها مطابقة للنتائج التجريبية.

الكلمات المفتاحية: الاختيارية الموضعية، الاختيارية الفراغية، تفاعلات الإضافة الحلقية ثنائية القطب، نظرية الحالة الانتقالية.

Résumé Ce travail est consacré à la préparation d'un doctorat en science de chimie organique nous avons présenté une étude théorique approfondie sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire inter- et intramoléculaire entre une nitroène et un alcène, dans le but de comprendre la réactivité, la stéréosélectivité et la régiosélectivité observées expérimentalement dans ces réactions, ainsi que le mécanisme réactionnel. L'étude théorique a été menée à l'aide des approches quantiques, à savoir, théorie de l'état de transition (TET) et indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle. Les calculs ont été effectués en utilisant le programme de calcul théorique Gaussian 09W à travers la méthode B3LYP/6-31G(d) pour la première réaction, et la méthode MPWB1K/6-31G(d,p) pour la deuxième. Les résultats obtenus dans ce travail sont en accord avec les données expérimentales.

Mots-Clés : Régiosélectivité, Stéréosélectivité, réactions de cycloaddition 1,3 dipolaire, théorie de l'état de transition.

Abstract

This work is devoted to the preparation of a PhD in organic chemistry, we presented a detailed theoretical study of an inter- and intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions between a nitroene and an alkene, in order to understand the reactivity, the regio- and stereoselectivities experimentally observed in these cycloaddition reactions in addition to the molecular mechanism nature of these reactions. The theoretical study was performed using quantum approaches such as, transition state Theory (TST) and reactivity Indices derived from conceptual DFT. The calculations were performed with the Gaussian 09W program using the B3LYP/6-31G(d) and MPWB1K/6-31G(d,p) methods for the first and the second reaction, respectively. The results obtained in this work are in agreement with experimental data.

Keywords : Regioselectivity , Stereoselectivity, 1,3 dipolar cycloaddition reactions, transition state Theory.

Table des figures

1	Quelques types de cycloaddition intra- et intermoléculaire	2
2	CD-1,3 entre <i>C</i> -diéthoxyphosphoryl- <i>N</i> -méthylnitrone avec la <i>N</i> -(2-fluorophényl)acrylamide	3
3	Réaction de CD-1,3 intramoléculaires de la nitrone-alcène dérivée du 2-(allylthio) benzaldéhyde	4
1.1	Figure simplifiée de cycloaddition 1,3-dipolaire	8
1.2	Catégories des dipôles-1,3	9
1.3	Les différents types de dipôles-1,3	10
1.4	Stabilisation des nitrones par résonance	11
1.5	Tautomérie nitrone- <i>N</i> -hydroxy-énamine	11
1.6	Différents types de nitrones	11
1.7	Quelques méthodes pour la préparation de nitrones	12
1.8	Obtention d'une isoxazolidine	13
1.9	Répartition des cycloadditions 1,3-dipolaires sur la base des orbitales frontières. type I : interaction HO_d/LU_a ; type II : interactions HO_d/LU_a et LU_d/HO_a ; type III : interaction LU_d/HO_a	14
1.10	Variation de l'énergie des orbitales moléculaires frontières en présence d'un acide de Lewis	15
1.11	Génération d'adduits <i>exo</i> et <i>endo</i>	16
1.12	Réaction de CD-1,3 de la <i>C</i> -diéthoxyphosphorylnitronne avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle	16
1.13	Réaction de CD-1,3 du phényle d'azide avec différentes oléfines	17
1.14	CD-1,3 de la <i>C</i> -méthoxycarbonyl- <i>N</i> -méthyl nitronne avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle	18
1.15	Réaction entre un alcène attaché à un chromone- β -carboxaldéhyde et un aniline	19
1.16	Les voies possibles de la réaction de CAIM de la <i>N</i> - β -alkénylnitronne	20
1.17	Cycloaddition intramoléculaire Diels Alder de triène-amide	20
2.1	Comparaison entre STO et GTO	28
3.1	Interactions favorables selon la règle de Houk	45
3.2	Illustration schématique du chemin de la réaction	46
4.1	Réaction de CD-1,3 entre la <i>C</i> -diéthoxyphosphoryl- <i>N</i> -méthylnitronne et la <i>N</i> -(2-fluorophényl)acrylamide	51
4.2	La géométrie optimisée de la nitronne 1	52

4.3	La géométrie optimisée du dipolarophile 2	52
4.4	Les voies possibles de la réaction de CD-1,3 entre la nitrone 1 et l'alcène 2	53
4.5	Représentation schématique des interactions possibles HO/BV de la réaction de CD-1,3 entre la nitrone 1 et l'alcène 2	55
4.6	Numérotation des atomes de la nitrone 1 et de l'alcène 2	55
4.7	Carte tridimensionnelle de la densité du spin atomique du radical cation 2^+ et du radical anion 1^- et les fonctions de Parr nucléophiles P_k^- et Parr électrophiles P_k^+ pour le dipolarophile 2 et la nitrone 1	58
4.8	Structures de l'état de transition correspondant à la réaction de CD32 entre la nitrone 1 et l'alcène 2	64
4.9	Profils énergétiques, en kcal/mol de la réaction de CD32 entre la nitrone 1 et l'alcène 2	65
4.10	Encombrement stérique défavorable dans la voie régioisomérique <i>méto</i>	66
4.11	Liaison hydrogène favorisant l'approche <i>méto-exo</i>	66
4.12	Profils de l'énergie libre ΔG pour la réaction de CD-1,3 entre la nitrone 1 et l'alcène 2	67
5.1	Synthèse des isoxazolidines tricycliques à partir de 2-(allylthio) benzaldéhyde.	69
5.2	La géométrie optimisée de la nitrone-alcène 5	70
5.3	Les isomères géométriques (<i>Z</i>) et (<i>E</i>)	71
5.4	Les vois possibles de IMDC de nitrone-alcène 5	72
5.5	Profils énergétiques, en kcal/mol de la réaction de CAIM de la nitrone-alcène 5	76
5.6	Structures des états de transition de la réaction IMDC de la nitrone-alcène 5 avec les nouvelles longueurs de liaison en (Å) et l'ordre de liaison en (bleu).	77
5.7	Article page 1	90
5.8	Article page 2	91
5.9	Article page 3	92
5.10	Article page 4	93
5.11	Article page 5	94
5.12	Article page 6	95
5.13	Article page 7	96
5.14	Article page 8	97
5.15	Article page 67	98
5.16	Article page 68	99
5.17	Article page 69	100
5.18	Article page 70	101

Liste des tableaux

4.1	Ecart énergétique des deux combinaisons possibles HO/BV des réactifs	54
4.2	Coefficients atomiques des OMF de la nitroène 1 et de l'alcène 2	56
4.3	Valeurs (en eV) du Potentiel électronique chimique μ , dureté chimique, indices d'électrophilicité ω et indices de nucléophilicité N des réactifs	57
4.4	Les énergies et les énergies relatives des réactifs, états de transition et produits de la réaction de CD-1,3 entre la nitroène 1 et l'alcène 2	59
4.5	B3LYP/6-31G(d) Enthalpies et enthalpies relatives, entropies et l'entropie relatifs, les énergies libres et de l'énergie libre relative, impliqués dans la CD-1,3	60
5.1	Les énergies et les énergies relatives, des points stationnaires impliqués dans la réaction CAIM	73
5.2	Enthalpies et enthalpies relatives, entropies et l'entropie relatifs, les énergies libres et de l'énergie libre relative, de la CAIM de la nitroène-alcène 5	74

Table des matières

Introduction générale	1
I Etude bibliographique	6
1 Vues bibliographiques sur les réactions de cycloaddition	7
1.1 Introduction	7
1.2 Bref historique sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	8
1.3 Les principaux dipôles-1,3	8
1.4 Les nitrones : réactivités et applications	9
1.4.1 Description des nitrones	9
1.4.2 Les différents types de nitrones	10
1.4.3 Synthèse des nitrones	11
1.4.4 Nitrones comme intermédiaires de synthèse	12
1.5 Cycloaddition 1,3-dipolaire	14
1.5.1 Aspect de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	14
1.5.2 Revues bibliographiques de quelques réactions de cycloaddition	16
2 Les méthodes de la chimie quantique	21
2.1 Méthodes de la mécanique quantique	21
2.1.1 Introduction	21
2.1.2 Les méthodes <i>ab-initio</i>	22
2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	26
2.2 Les Bases d'orbitales atomiques	27
2.2.1 Les orbitales internes	28
2.2.2 La zone de valence	29
2.2.3 La zone de diffuse	29
2.2.4 Nomenclature de bases usuelles	29
3 Modèles de la réactivité chimique	30
3.1 Introduction	30
3.2 La théorie des orbitales moléculaires frontières	31
3.2.1 Définition et principe de la théorie OMF	31
3.3 Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	33
3.3.1 Indices globaux	34

3.4	Indices locaux	38
3.4.1	Fonction de Fukui	39
3.4.2	Mollesses locales	42
3.4.3	l'électrophilicité locale	43
3.4.4	La nucléophilicité locale	43
3.4.5	Modèles polaires pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile	44
3.4.6	Prédiction de la régiosélectivité des réactions de cycloaddition	44
3.5	Théorie de l'état de transition (TET)	46
3.5.1	Principe de la TET	46
3.5.2	Difficultés dans l'application de la TET	47
II Résultats et discussion		49
4	Réaction d'une nitrone avec la N-(2-fluorophényl)acrylamide	50
4.1	Introduction	50
4.1.1	Résultats expérimentaux	51
4.2	Géométrie des réactifs	52
4.3	Sélectivité	52
4.3.1	La régiosélectivité <i>ortho</i> / <i>méta</i>	53
4.3.2	Stéréosélectivité <i>endo</i> et <i>exo</i>	58
4.4	Mécanisme moléculaire	61
4.4.1	Géométrie des états de transition	61
4.4.2	Transfert de charge	62
4.5	Conclusion	63
5	Réaction intramoléculaire de la nitrone-alcène	68
5.1	Introduction	68
5.2	Données expérimentales	69
5.3	Géométrie de la nitrone-alcène	70
5.4	Sélectivité	70
5.5	La régiosélectivité et la stéréosélectivité	71
5.5.1	Les énergies électroniques	71
5.5.2	Propriétés Thermodynamiques	72
5.6	Mécanisme moléculaire	73
5.7	Effet du solvant	74
5.8	Conclusion	75
Conclusion générales et perspectives		78
Bibliographie		82
Annexe		88

Introduction générale

Introduction générale

Les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la chimie organique théorique. Cette dernière a connu un développement important au cours des dernières années au niveau des méthodes quantiques utilisées. Par conséquent, l'utilisation des théories quantiques [1] dans l'étude des réactions de chimie organique et plus particulièrement dans la synthèse des hétérocycles par des réactions de cycloaddition est considérée comme l'un des thèmes les plus étudiés par la communauté des chimistes organiciens théoriciens. Aujourd'hui, la recherche dans ce domaine s'articule sur le développement ou la découverte de nouvelles méthodes et modèles efficaces pour la prédiction et la compréhension du processus réactionnel à l'échelle microscopique.

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans notre vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel, c'est pourquoi les chercheurs ont fourni énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces et économiques pour la synthèse d'une grande variété de composés hétérocycliques. Récemment, la synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, notamment celle des molécules biologiquement actives, a souvent recours à des réactions de cyclisation. (Figure 1).

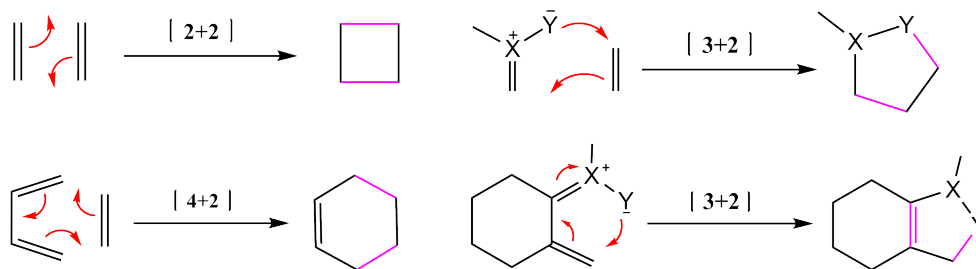


FIGURE 1 – Quelques types de cycloaddition intra- et intermoléculaire

Vu la structure particulière de la plus part des dipôles-1,3 porteuse au moins d'un hétéroatome, ils sont engagé en réaction avec des entités en électrons π pour la préparation des hétérocycles. Les réactions d'addition nucléophiles sur des dipôles-1,3 ont été prouvées d'être une méthode clé pour la synthèse des hétérocycles. [2] Parmi ce genre de réaction, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (CD-1,3) entre un dipolarophile et un dipôle-1,3 (système de 4 électrons π délocalisés sur trois atomes) représente la méthode la plus étudiée que ce soit expérimentalement ou théoriquement [3]. Ceci est dû à leur efficacité et simplicité. Cette réaction qui s'effectue généralement en une seule étape reste l'une des meilleurs outils pour la synthèse d'une manière stéréospécifique de nouvelles

molécules chirales biologiquement actives [4, 5, 6].

Les réactions de cycloaddition [3+2] (CA32) des nitrones avec les alcènes sont les plus importantes [7], car elles conduisent à la formation de cycles isoxazolidiniques. Ces derniers ont été utilisés comme des intermédiaires synthétiques très importants pour la synthèse d'une grande variété de produits naturels et de molécules à intérêt biologique, en particulier, ceux doués d'activité antivirale [8] et cytotoxique [9]. Ces molécules sont aussi utilisées comme des analogues aux nucléosides, ce qui ouvre un grand axe de recherche pour la synthèse des nucléosides modifiés menant à la découverte de nombreux médicaments puissants pour le traitement de diverses infections virales et plusieurs types de tumeurs [10, 11, 12].

Actuellement, la majorité des médicaments sont administrés sous forme isomérique pure à cause aux conséquences pouvant découler de l'utilisation de certains mélanges d'isomères notamment les mélanges d'énantiomères sur l'activité biologique. Par conséquent, l'étude du mécanisme réactionnel, la régiosélectivité et la stéréosélectivité est devenu indispensable pour la synthèse et la conception de nouvelles molécules chirales possédentes une activité biologique .

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement dans les réactions de CD-1,3 suivantes :

1. Cycloaddition dipolaire-1,3 de la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne et la *N*-(2-fluorophényl) acrylamide, réalisée expérimentalement par K.Kokozsa et *al* [13]. (Figure 2).

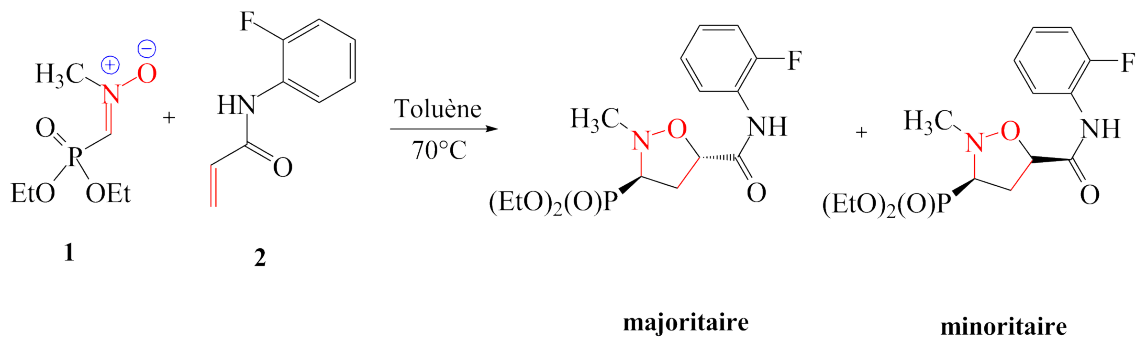


FIGURE 2 – CD-1,3 entre *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne avec la *N*-(2-fluorophényl)acrylamide

2. Cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire de la nitronne-alcène dérivée à partir du 2-(allylthio) benzaldéhyde et conduisant à la formation des tricycles isoxazolidines observées expérimentalement par S.Saubern et *al* [14]. (Figure 3).

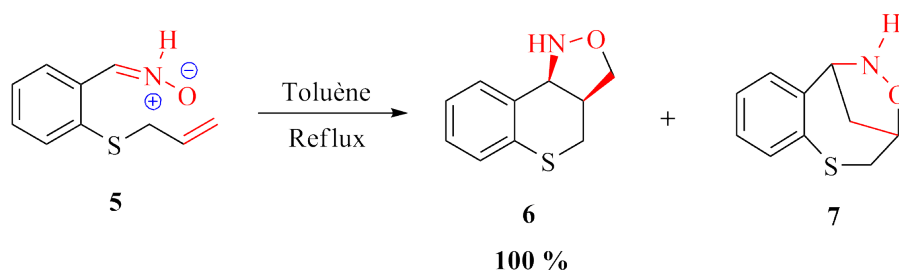


FIGURE 3 – Réaction de CD-1,3 intramoléculaires de la nitronne-alcène dérivée du 2-(allylthio) benzaldéhyde

On a également projeté d'étudier la nature du mécanisme moléculaire et son influence sur la sélectivité de ces réactions .

Le manuscrit de cette thèse est divisé en deux parties :

La première partie intitulée étude bibliographique comporte trois chapitres :

- * Dans le premier chapitre, nous présentons un rappel bibliographique concernant quelques travaux récents effectués pour étudier le mécanisme et la sélectivité des réactions de CD-1,3.
- * Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des méthodes de la chimie quantique, à savoir ; méthode de Hartree-Fock, méthodes post HF de type IC et MP2 et la méthode DFT. Ainsi, nous illustrons une description des bases d'orbitales atomiques.
- * Dans le troisième chapitre, on décrit les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité et la sélectivité, à savoir ; la théorie des orbitales moléculaires frontière (OMF) [15], la théorie de l'état de transition (TET) [16, 17] et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [1].

La deuxième partie intitulée résultats et discussion comporte deux chapitres :

- * Dans le premier chapitre, on présente les résultats théoriques de notre étude concernant la prédiction théorique de la régiosélectivité, la stéréosélectivité, effet du solvant et la nature du mécanisme moléculaire de la réaction entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitro et la *N*-(2-fluorophényl) acrylamide.
- * Dans le deuxième chapitre, on discute les résultats de notre étude computationnelle concernant le mécanisme réactionnel et la sélectivité de la réaction de CD-1,3 intramoléculaire de la nitro-alcène dérivée à partir du 2-(allylthio)benzaldéhyde.

Les différents aboutissements de ce travail et les perspectives sont évoqués dans la conclusion générale à la fin du manuscrit.

Première PARTIE

Etude bibliographique

Chapitre 1

Vues bibliographiques sur les réactions de cycloaddition

Sommaire

1.1	Introduction	7
1.2	Bref historique sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	8
1.3	Les principaux dipôles-1,3	8
1.4	Les nitrones : réactivités et applications	9
1.4.1	Description des nitrones	9
1.4.2	Les différents types de nitrones	10
1.4.3	Synthèse des nitrones	11
1.4.4	Nitrones comme intermédiaires de synthèse	12
1.5	Cycloaddition 1,3-dipolaire	14
1.5.1	Aspect de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	14
1.5.2	Revue bibliographique de quelques réactions de cycloaddition	16

1.1 Introduction

Dans le domaine de la chimie organique, la synthèse des hétérocycles par les réactions de cycloaddition a été largement étudiée, car la structure hétérocyclique constitue le squelette de base pour une grande variété de composés naturels ou synthétiques d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique ou industriel [18].

En effet, la synthèse hétérocyclique utilisant la la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre les nitrones et les alcènes est parmi les approches les plus utilisées, en raison de l'utilité des cycloadduits obtenus en synthèse de composés azotés multifonctionnels possédant plusieurs propriétés physicochimiques très intéressantes.

Notre travail s'articule sur l'étude des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones avec les alcènes. Par conséquent, nous allons décrire un bref rappel sur ces réactions avec les différents travaux théoriques effectués dans ce domaine de recherche.

1.2 Bref historique sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

La cycloaddition 1,3-dipolaire (CD-1,3) est une réaction de cyclisation entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile...etc) et un dipole-1,3 (oxyde de nitrile, azoture, diazo-alcane...etc) conduisant à la formation d'un hétérocycle à cinq chaînons. (Figure 1.1).

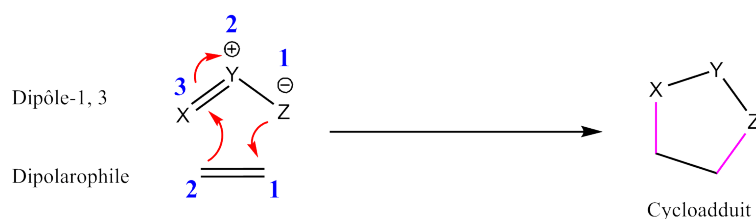


FIGURE 1.1 – Figure simplifiée de cycloaddition 1,3-dipolaire

La réaction de CD-1,3 permet d'obtenir d'une manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété de composés hétérocycliques à cinq chaînons. Par conséquent, ces réactions ont attiré l'attention des chimistes expérimentateurs depuis plusieurs années. En effet, les premiers exemples de CD-1,3 ont été réalisés depuis 1888 sur des composés diazo aliphatiques [19]. Quelques années plus tard, en 1893, des exemples impliquant des azotures organiques ont été publiés [20]. Dans une revue plus récente [21], en 1938, Smith a rassemblé les informations concernant les réactions d'additions, incluant autant les additions de nucléophiles que les cycloadditions. Smith est donc le premier à reconnaître le concept général des cycloadditions dipolaires-1,3 sans toutefois mettre à profit cette découverte. À partir de 1958, Huisgen a consolidé le concept général des cycloadditions dipolaires-1,3 en définissant mieux certains aspects mécanistiques de la réaction dipolaire-1,3. Ainsi, il a montré que la réaction s'effectuait par cyclisation plutôt que par simple addition. Depuis ce temps, le prolifique Huisgen est reconnu comme l'un des pionniers dans le domaine de la cycloaddition 1,3-dipolaire [22].

1.3 Les principaux dipôles-1,3

Il existe deux catégories de dipôles-1,3, ceux qui possèdent quatre électrons répartis dans trois orbitales π parallèles avec l'atome y hybridé sp^2 qui sont appelés des dipôles

de type allylique. D'autres dipôles possèdent une quatrième orbitale π supplémentaire située dans le plan perpendiculaire à l'orbitale moléculaire de type anion allylique et n'est donc pas impliquée dans la réactivité du dipôle. Ces dipôles sont classés en type propargyle et dans ce cas l'atome y est hybridé sp . (Figure 1.2).

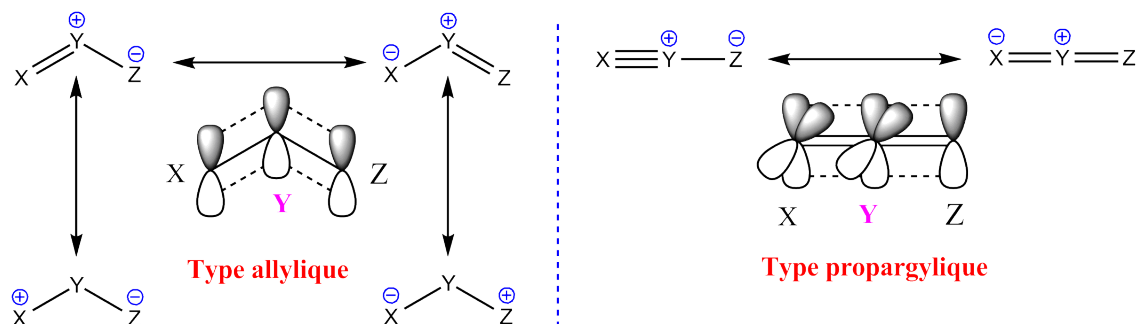


FIGURE 1.2 – Catégories des dipôles-1,3

La présence d'une orbitale supplémentaire impose une géométrie linéaire aux dipôles de type propargylique et l'atome y ne peut être qu'un atome d'azote. Les dipôles de type allylique, ont une structure coudée et l'atome central peut être un azote, un oxygène ou un soufre. Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas des oxydes de nitrile. L'utilisation des dipôles-1,3 en synthèse a été généralisée grâce notamment aux travaux d'Huisgen dans les années 1960 [23], mais aussi avec l'apparition du concept de conservation de la symétrie orbitalaire proposé par Woodward et Hoffman [24], qui leurs a valu le prix Nobel de chimie en 1985. Les travaux de Houk, par la suite, ont énormément facilité les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régiosélectivité dans les réactions de cycloaddition, notamment les 1,3-dipolaires [25]. (Figure 1.3).

1.4 Les nitrones : réactivités et applications

1.4.1 Description des nitrones

Les nitrones, découvertes en 1890 par Beckmann [26], sont des composés présentant une double liaison carbone-azote et une liaison de coordinance azote-oxygène. Elles possèdent un fort caractère 1,3-dipolaire et sont stabilisées par résonance [27]. Leur double liaison $C=N$ est très polarisée et leur confère un caractère d'iminium (Figure 1.4).

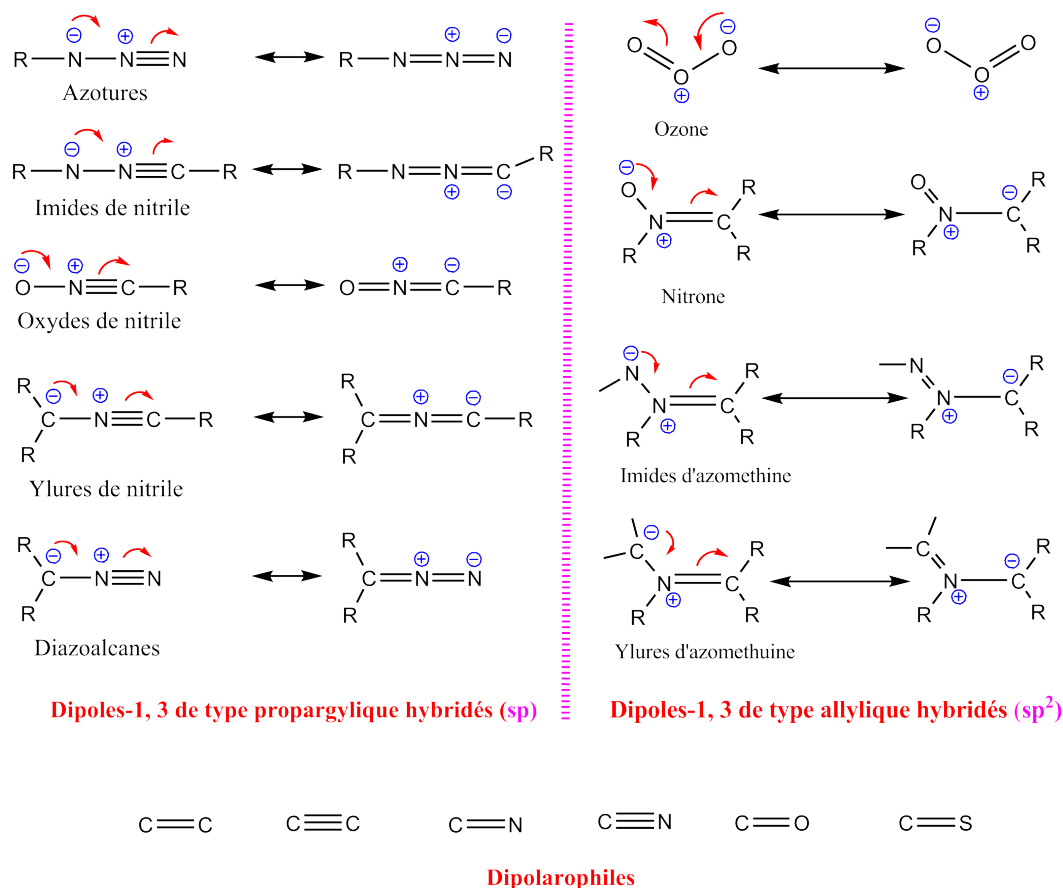


FIGURE 1.3 – Les différents types de dipôles-1,3

Dans la littérature, le terme nitrone provient de la contraction entre nitrogène et cétone, et qui a été nommé en 1916 par P. Pfeiffer pour mettre en valeur la similitude de leurs propriétés chimiques avec celles des composés carbonylés [28]. Par exemple, les nitrones possédant un proton sur l'atome de carbone en position αC peuvent être impliquées dans un équilibre tautomérique entre nitrone et *N*-hydroxy-énamine, similaire aux tautoméries imine-énamine et cétone-énol. La forme *N*-hydroxy-énamine apparaît par traitement avec des bases ou des acides (Figure 1.5). On peut noter d'autres similitudes avec les composés carbonylés, comme le caractère électrophile du carbone de la double liaison, et la possibilité de réduction par des hydrures métalliques [29].

1.4.2 Les différents types de nitrones

On distingue les aldo- et céto-nitrones, dont les premières comportent un proton sur l'atome de carbone de la fonction nitrone (Figure 1.6). Tandis que, les cétonitrones sont réputées d'être moins stables et moins faciles de leur accéder. Les nitrones acycliques

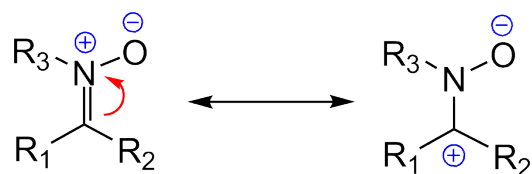
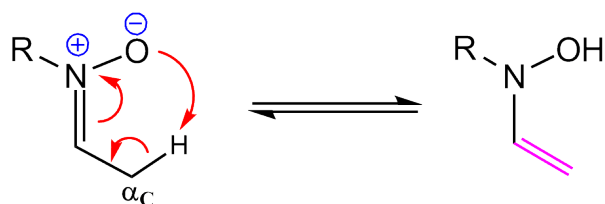


FIGURE 1.4 – Stabilisation des nitrones par résonance


 FIGURE 1.5 – Tautomérie nitronium-*N*-hydroxy-énamine

existent sous la forme d'isomères (*Z*) et (*E*) qui peuvent s'interconvertir à haute température. Les cétonitrones peuvent ainsi présenter les deux types de géométrie [29]. Les aldonitrones acycliques non stabilisées par conjugaison existent uniquement sous la forme (*Z*) [30] et lorsqu'elles sont cycliques elles ne peuvent évidemment présenter que la géométrie (*E*).

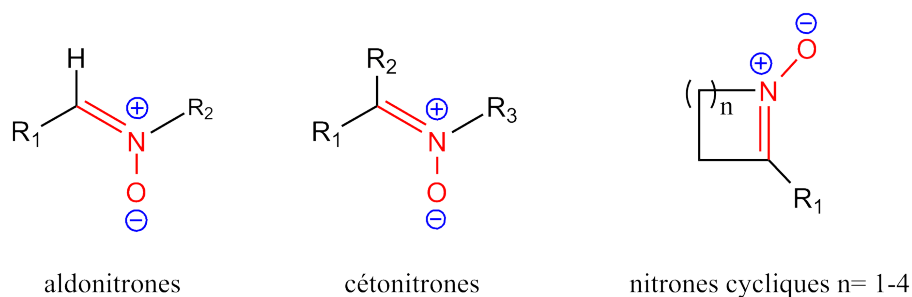


FIGURE 1.6 – Différents types de nitrones

1.4.3 Synthèse des nitrones

Les méthodes principales pour la synthèse des nitrones sont l'oxydation d'amines secondaires, d'imines ou d'hydroxylamines, la condensation d'hydroxylamines primaires avec un aldéhyde ou une cétone et la *N*-alkylation d'oximes (Figure 1.7) [31]. Cette simplicité de préparation et cette richesse des voies de synthèse possibles est un premier

avantage des nitrones par apport aux autres composés comportant une double liaison C=N, en particulier les imines et les oximes. De plus, leur polarité favorisant leur cristallinité, ce sont souvent des composés facilement purifiés.

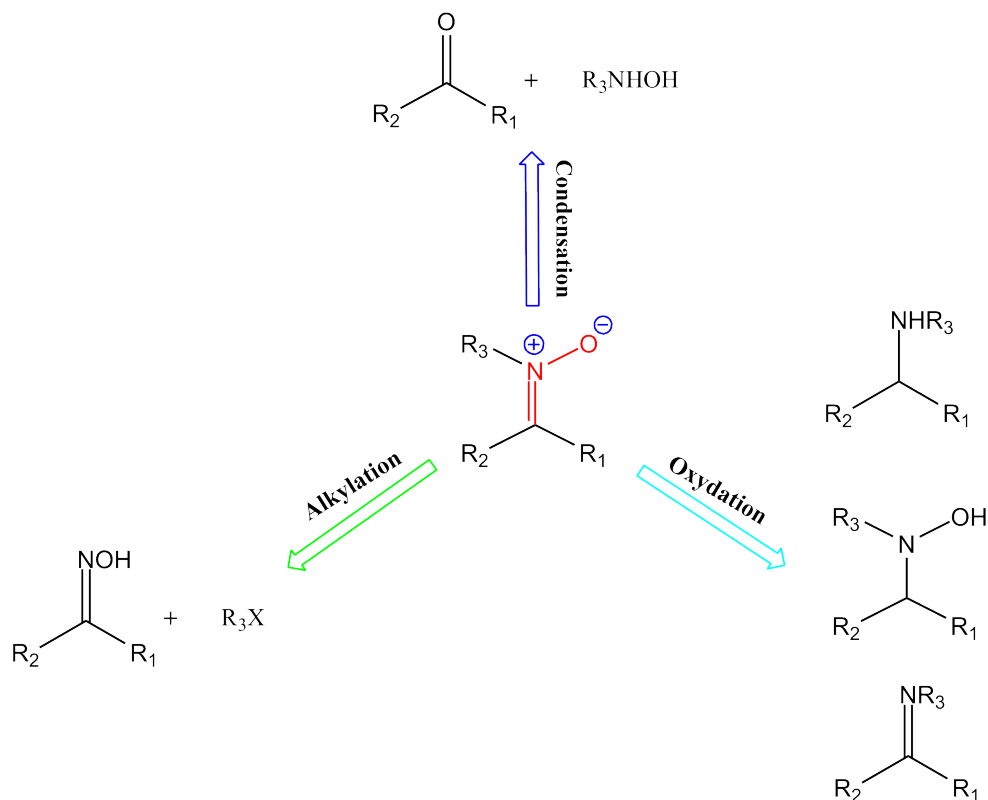


FIGURE 1.7 – Quelques méthodes pour la préparation de nitrones

Une autre particularité des nitrones est leur capacité à réagir avec des radicaux libres en conduisant à des adduits stables, ce qui a mené à leur développement en tant que pièges à radicaux [32]. En plus les nitrones permettent d'accéder à des composés azotés de structure diverse c.-à-d, elles sont utilisées comme des intermédiaires intéressants pour la construction des acides aminés et de molécules azotées complexes possédant une activité biologique. Ces différentes possibilités synthétiques offertes par l'utilisation des nitrones résultent de leur réactivité multiple, permettant la préparation des structures cibles selon différentes voies.

1.4.4 Nitrones comme intermédiaires de synthèse

Parmi tous les composés comportant une double liaison C=N, les nitrones ont la particularité de participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Cette réactivité est

un aspect très développé de la chimie des nitrones. De plus, ces dernières présentent un fort caractère électrophile, ce qui les rend particulièrement réactives dans des réactions d'addition nucléophile. Nous avons vu précédemment que les nitrones présentent la particularité supplémentaire de réagir avec les radicaux libres et ces réactions d'addition radicalaire peuvent également être exploitées en synthèse organique.

1.4.4.1 L'importances des nitrones dans les réactions de cycloaddition

Les nitrones sont des dipôles-1,3 de choix puisque contrairement à beaucoup d'autres, ce sont des composés stables qui ne nécessitent pas d'être préparés *in situ*. Elles réagissent dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 dont les partenaires peuvent être des alcynes, des alcènes, ou encore des composés dont la liaison multiple est reliée à un hétéroatome, en particulier, la réaction d'une nitronne avec un alcène 1,2-disubstitué fournit un isoxazolidine pouvant comporter jusqu'à trois centres asymétriques contigus, créés en une seule étape (Figure 1.8).

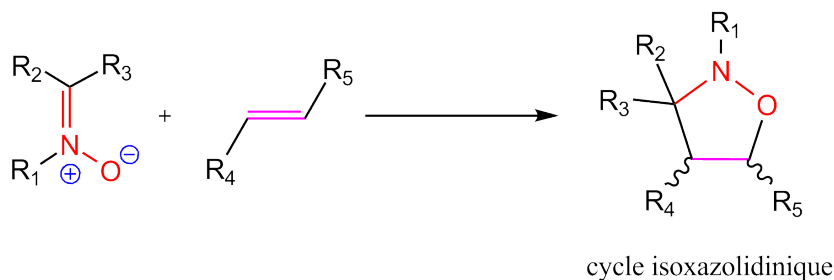


FIGURE 1.8 – Obtention d'une isoxazolidine

Un clivage réducteur de la liaison N-O de l'isoxazolidine conduit à des β -amino alcools, fragments chiraux utilisables en synthèse totale. Il existe de nombreux exemples de préparation de produits naturels ou de produits d'intérêt biologique optiquement actifs qui font appel à cette transformation d'isoxazolidine. On peut notamment citer les alcaloïdes (+)-febrifugine, (-) indolizidine 209B [33] et (+)-sedridine, [34] et les antibiotiques dipeptidiques (+)-négamycine et (-)-épinégamycine [35]. Au cours de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, deux électrons π du dipolarophile et quatre électrons π de la nitronne sont impliqués pour conduire à la création de deux nouvelles liaisons. L'état de transition de la cycloaddition 1,3-dipolaire peut être décrit par la théorie des orbitales moléculaires frontières proposée par Fukui [36]. Il existe une classification, élaborée par Sustman, qui distingue trois catégories de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire selon la différence d'énergie existant entre les orbitales frontières moléculaires du dipôle et de l'alcène (Figure 1.9) [37].

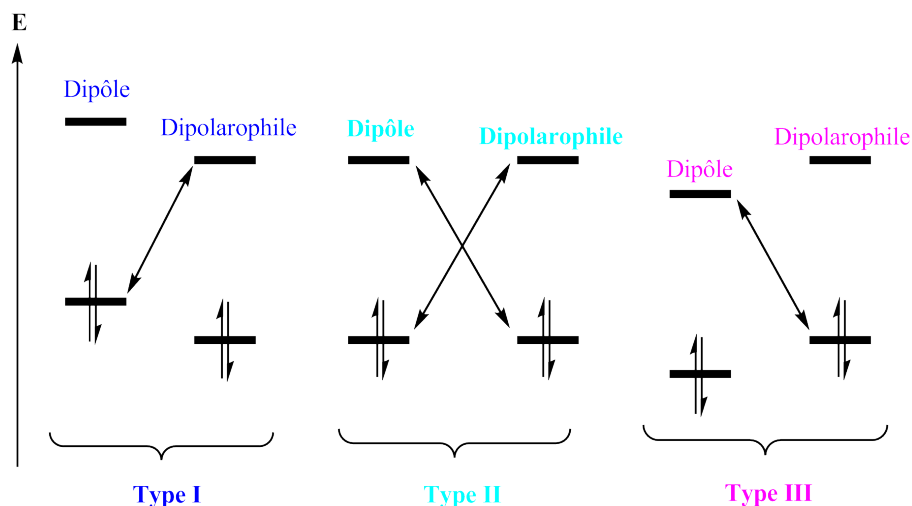


FIGURE 1.9 – Répartition des cycloadditions 1,3-dipolaires sur la base des orbitales frontières. type I : interaction HO_d/LU_a ; type II : interactions HO_d/LU_a et LU_d/HO_a ; type III : interaction LU_d/HO_a

Les réactions impliquant des nitrones appartiennent à la catégorie *II*, qui concerne des dipôles et dipolarophile dont l'énergie des orbitales frontières moléculaires est similaire, de telle sorte que des interactions $LUMO_{diple}/HOMO_{dipolaro}$ et $HOMO_{diple}/LUMO_{dipolaro}$ interviennent au cours de la réaction. Cependant, la présence d'un substituant électrodonneur ou électroattracteur sur l'un ou l'autre des substrats peut modifier de façon importante l'énergie des orbitales frontières et donc le type de la réaction.

L'effet de l'acide de Lewis

La présence d'un acide de Lewis peut influencer l'énergie des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile (Figure 1.10) La coordination de l'un et/ou l'autre des partenaires à l'acide de Lewis conduit à une diminution de la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO impliquées, d'où une réactivité accrue.

1.5 Cycloaddition 1,3-dipolaire

1.5.1 Aspect de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Deux aspects de la réaction gouvernent la structure finale du produit ; la régiosélectivité ortho et méta et la stéréosélectivité *endo/exo*. On peut ajouter que la stéréochimie originale de l'alcène est conservée. Le plus souvent, l'extrémité la moins encombrée du dipolarophile se relie avec l'atome d'oxygène de la nitrone [38]. Cependant, il n'est pas

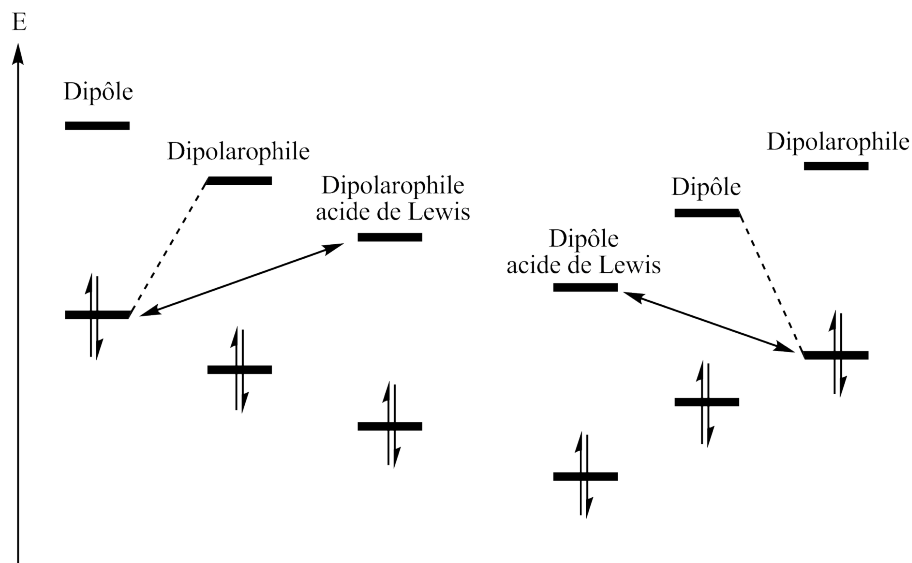
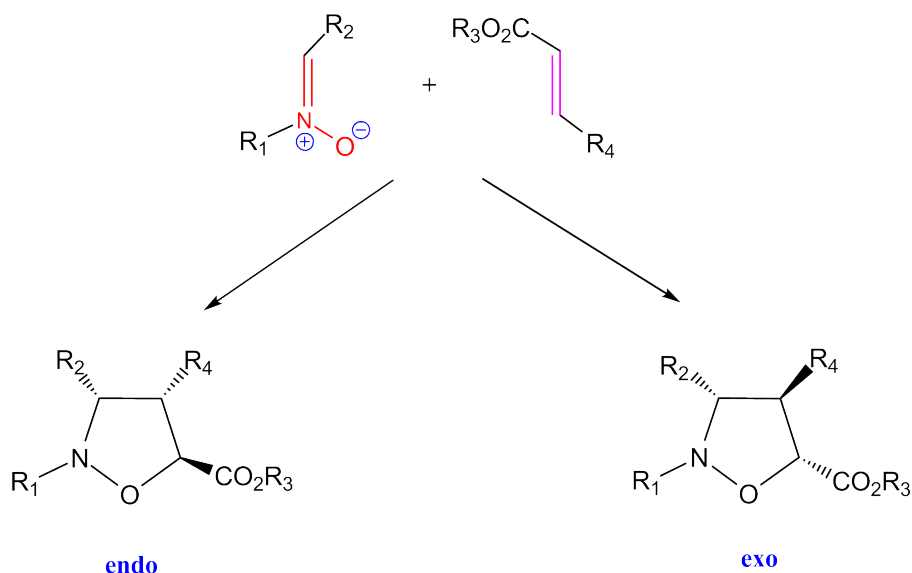


FIGURE 1.10 – Variation de l'énergie des orbitales moléculaires frontalières en présence d'un acide de Lewis

possible d'appliquer cette règle à toutes les cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones, car il existe des exceptions (cas où le dipolarophile est un nitroalcène ou une vinylsulfone par exemple). Ensuite, l'obtention de diastéréoisomères est en fonction de la face du dipolarophile qui par laquelle il s'approche de la nitrone (Figure 1.11).

Par analogie avec la réaction de Diels-Alder [24], on parle d'approche et d'adduits *endo* et *exo* mais dans le cas de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire la stabilisation des orbitales par une interaction π secondaire est faible et ce sont essentiellement des facteurs stériques qui gouvernent cette sélectivité [39].

Ainsi, l'alcène ou la nitrone peuvent contenir un groupement capable d'orienter l'approche par une des faces de l'alcène ou de la nitrone ; on parle alors de la sélectivité diastéréofaciale. Donc, des facteurs stériques entrent en jeu pour le contrôle de celle-ci. [40, 41].

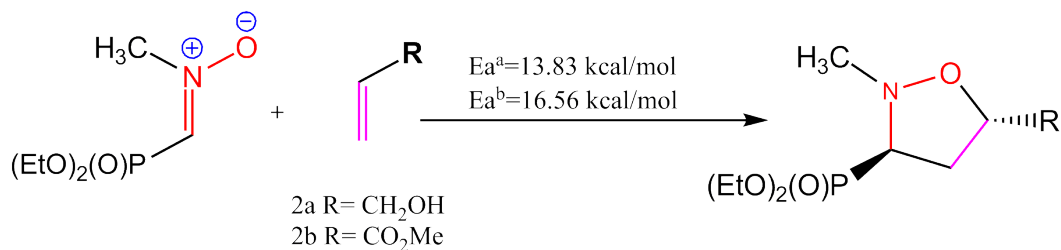

 FIGURE 1.11 – Génération d'adduits *exo* et *endo*

1.5.2 Revues bibliographiques de quelques réactions de cycloaddition

1.5.2.1 Cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire

Etude de la régio et la stéréosélectivité de la réaction de *C*-diéthoxyphosphorylnitrene avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle

Notre équipe en 2010, a étudié la réaction de CD-1,3 de la *C*-diéthoxyphosphorylnitrene avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle, respectivement. (Figure 1.12), en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d,p). L'analyse des OMF et des indices de réactivité dérivant de la DFT confirment la voie régioisomérique *ortho*. L'analyse de la surface d'énergie potentielle montre que ces réactions de cycloaddition favorisent la formation du cycloadduit *ortho-trans* dans les deux cas. [42].


 FIGURE 1.12 – Réaction de CD-1,3 de la *C*-diéthoxyphosphorylnitrene avec l'alcool allylique et l'acrylate de méthyle

Réaction entre un phényle d'azide et de différentes oléfines

En 2013, notre groupe a réalisé une étude théorique de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un phényle d'azide et de différentes oléfines [43], afin de rationaliser la régiosélectivité expérimentale (Figure 1.13). L'étude théorique a été menée à l'aide des approches quantiques suivantes : Théorie de l'état de transition (TST), théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO), indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle. Les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09W en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-31G(d). Cette étude a montré que les calculs DFT peuvent être utilisés efficacement pour décrire cette réaction. La régiosélectivité *ortho*/*méta* a été clarifiée avec les calculs des énergies d'activation et les indices de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle. Les calculs d'énergies d'activation et les indices de la réactivité prédisent avec succès la régiosélectivité (*ortho* comme régioisomère majoritaire et le cycloadduit *méta* comme régioisomère minoritaire).

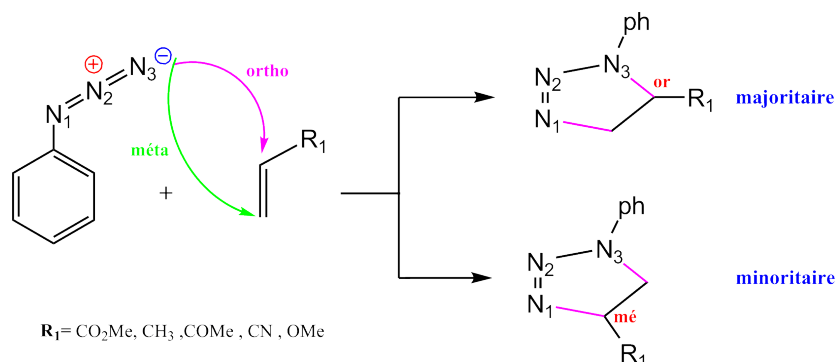


FIGURE 1.13 – Réaction de CD-1,3 du phényle d'azide avec différentes oléfines

Cycloaddition de la *C*-(méthoxycarbonyl)-*N*-méthylnitronne avec l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle

La régiosélectivité de la réaction entre la *C*-(méthoxy-carbonyl) méthyle nitronne et l'acrylate de méthyle et l'acétate de vinyle a été étudiée par W. Benchouk et *al* [44], en utilisant la méthode DFT au niveau B3LYP/6-31G(d). Les deux processus possibles à deux ou à quatre centres ont été considérés pour rationaliser la régiosélectivité expérimentale. L'analyse des potentiels chimiques et le transfert de charge aux TSs indique un caractère nucléophile pour la nitronne pour la réaction avec l'acrylate de méthyle et un caractère électrophile pour la nitronne pour la réaction avec l'acétate de vinyle (Figure 1.14). Les résultats théoriques obtenus ont permis de conclure que le calcul des énergies d'activation et les indices de réactivité dérivant de la DFT prédisent correcte-

ment la régiosélectivité *ortho* comme produits majoritaires pour les deux réactions.

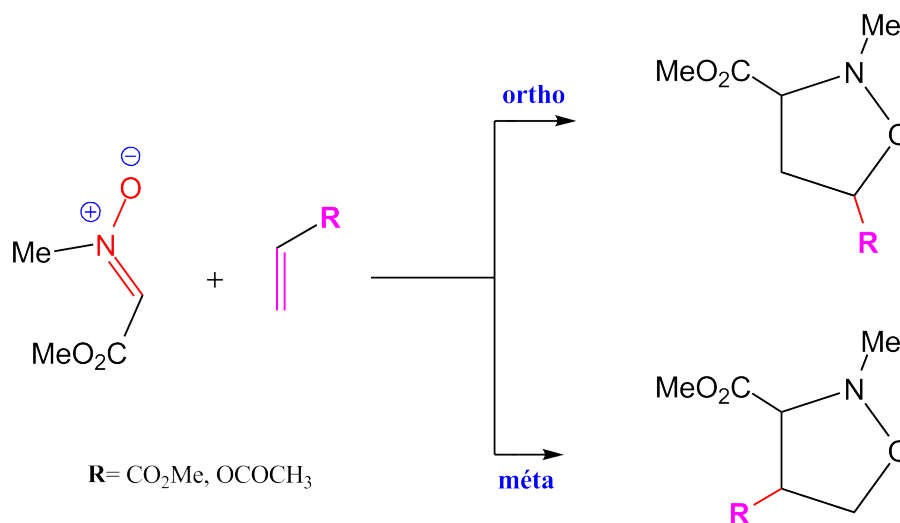


FIGURE 1.14 – CD-1,3 de la *C*-méthoxycarbonyl-*N*-méthyl nitronium avec lacrylate de méthyle et lacétate de vinyle

1.5.2.2 Etude théorique des réactions de cycloaddition intramoléculaire

Etude de la sélectivité des réactions intramoléculaires de Povarov

Les réactions intramoléculaires Povarov (IMP) impliquées dans la synthèse de 5*H*-chroméno [2,3-*c*] dérivés d'acridine [45] ont été étudiées utilisant les méthodes de la modélisation moléculaire [46] basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) et à l'aide du programme Gaussian 09W. L'exploration de la surface d'énergie potentielle dans la réaction (IMP) a été réalisée à l'aide de la fonctionnelle B3LYP au niveau de la base 6-31G(d,p) et la fonctionnelle MPWB1K au niveau de la base 6-31G(d,p). Cette réaction (IMP) suit un processus domino qui comprend deux réactions successives (Figure 1.15).

Ainsi, il ya deux modes de réaction, le mode fusionné ou on trouve le *trans*-fusionné et le *cis*-fusionné, ainsi que le mode ponté, ces modes ont été soigneusement examinés et analysés. L'énergie libre de Gibbs calculée au niveau théorique MPWB1K/6-311G(d,p), montre que la formation du chroméno acridine *trans*-fusionné est favorisée à la fois cinétiquement et thermodynamiquement. En outre, l'analyse par l'IRC indique que la formation du cycloadduit *trans*-fusionné a lieu via un mécanisme non-concerté en deux étapes ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux.

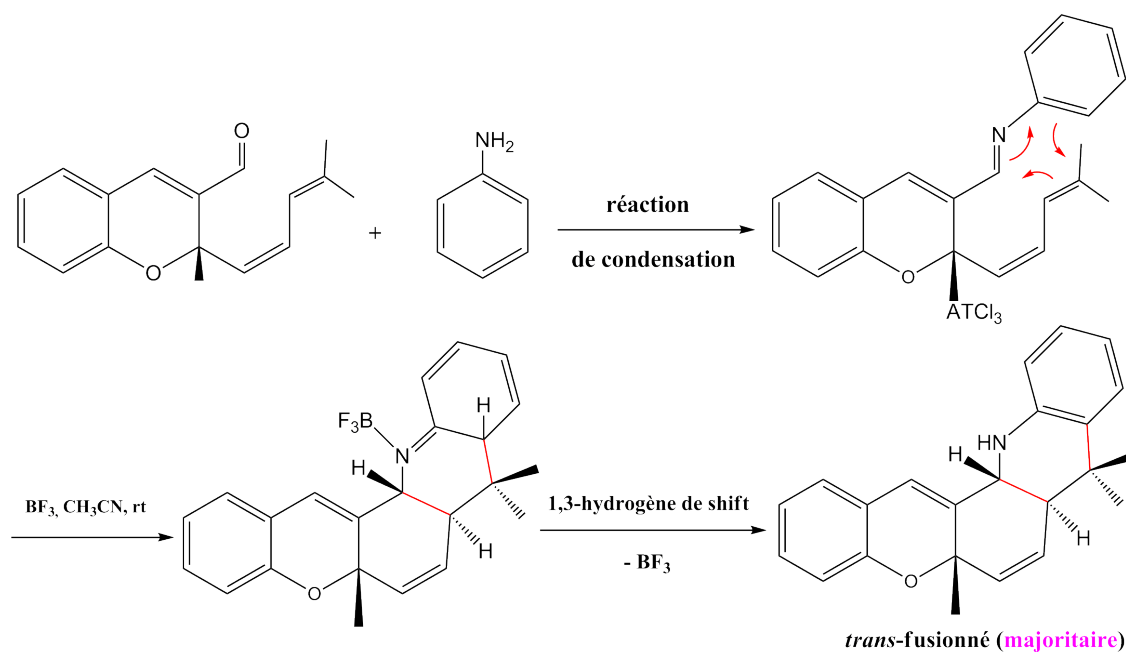


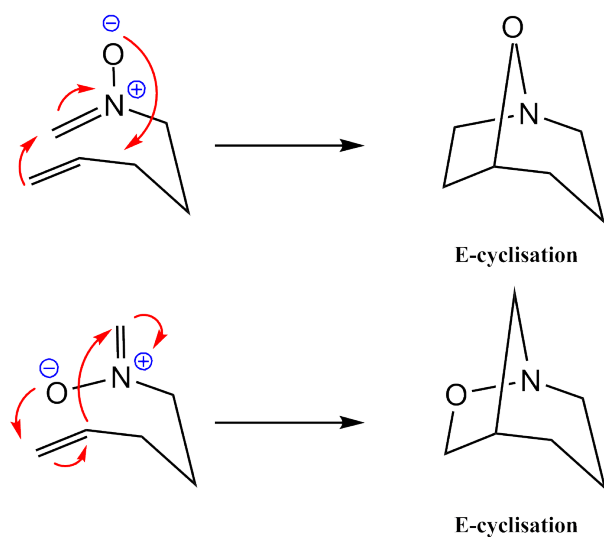
FIGURE 1.15 – Réaction entre un alcène attaché à un chromone-3-carboxaldéhyde et un aniline

Réaction de cycloaddition intramoléculaire du *N*-3-alkénylnitrone

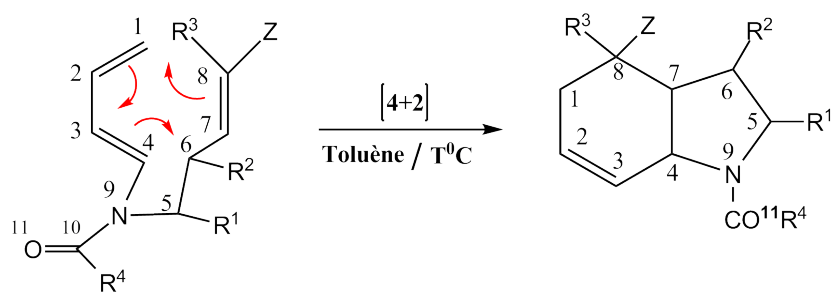
La cycloaddition intramoléculaire nitronne-alcène (CAIM) de la *N*-alkénylnitrone (Figure 1.16) constitue une méthode intéressante pour les synthèses des composés bicycliques et isoxazolidines polycycliques. Z.Xiang [47] a mené une étude théorique sur la régiosélectivité dans les réactions d'CAIM de divers *N*-3-alkénylnitrones en utilisant la méthode DFT. Toutes les structures ont été optimisées par la fonctionnelle hybride B3LYP avec la base 6-31+G(d,p), les structures de transition ont été caractérisées par calcul de fréquence. Ainsi, pour confirmer la nature du mécanisme, un calcul d'IRC a été effectué. Pour le groupe *N*-3-alcényle nitronne, le mode de *Z-endo* cycloaddition est le plus favorable, ce qui est cohérent avec l'expérience. Il est nécessaire de noter que l'introduction du substituant sur une liaison oléfinique diminue la vitesse de la réaction d'CAIM de la *N*-3-alkénylnitrone.

l'effet de la liaison hydrogène sur la cycloaddition intramoléculaire

Le mécanisme de la réaction intramoléculaire Diels-Alder (IMDA) de triène-amide dans un solvant polaire protique (eau) a été étudié théoriquement au moyen de la méthode DFT au niveau 6-31G(d,p) [48], afin de comprendre les effets possibles des interactions de type liaison hydrogène dans le processus catalytique (Figure 1.17). Cette étude est renforcée par l'analyse NBO (Natural Bond Orbital), en utilisant le modèle PCM


 FIGURE 1.16 – Les voies possibles de la réaction de CAIM de la *N*-3-alkenylnitronium

implicite (polarisables Continuum Model) et le modèle explicite. Les résultats montrent que la liaison d'hydrogène générée par la molécule d'eau déstabilise les réactifs, ce qui favorise ainsi un mécanisme faiblement polaire de la réaction triène-amide.



Ha: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = H, R₄ = CH₃, Z = CN
 Hb: R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = H, R₄ = CH₃, Z = CO₂CH₃

FIGURE 1.17 – Cycloaddition intramoléculaire Diels Alder de triène-amide

Chapitre 2

Les méthodes de la chimie quantique

Sommaire

2.1 Méthodes de la mécanique quantique	21
2.1.1 Introduction	21
2.1.2 Les méthodes <i>ab-initio</i>	22
2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	26
2.2 Les Bases d'orbitales atomiques	27
2.2.1 Les orbitales internes	28
2.2.2 La zone de valence	29
2.2.3 La zone de diffuse	29
2.2.4 Nomenclature de bases usuelles	29

2.1 Méthodes de la mécanique quantique

2.1.1 Introduction

Les propriétés électroniques d'un système moléculaire sont calculables avec une très grande précision. Il est donc possible d'avoir accès avec une très grande précision à l'ensemble des propriétés électronique des systèmes chimiques et de calculer leurs variations le long des chemins de réaction. Il est également possible de calculer les énergies des différentes structures moléculaires qui composent les chemins réactionnels, même dans le cas des états électroniques excités. Par conséquent, les surfaces d'énergie potentielle sont visualisables, et les énergies des états de transition sont comparables, ce qui permet de calculer les différentes constantes de vitesse. Toutes les phases physico-chimiques sont accessibles à l'étude [49].

Ce chapitre a donc pour but de présenter les différentes méthodes quantiques qui permettent d'extraire les propriétés électroniques du système.

2.1.2 Les méthodes *ab-initio*

La mécanique quantique stipule qu'un système peut être complètement décrit par sa fonction d'onde multiparticulaire, solution de l'équation de Schrödinger [50]. L'équation de Schrödinger, non relativiste et indépendante du temps décrivant la structure électronique d'une molécule peut s'écrire comme suit :

$$\hat{H}|\psi\rangle = E|\psi\rangle \quad (2.1)$$

où :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^{N_a} -\frac{1}{2M_a} \nabla_a^2 + \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.2)$$

Où les deux premiers termes correspondent aux opérateurs énergies cinétiques associées respectivement aux noyaux et aux électrons, le terme suivant est associé à l'interaction entre noyaux et les deux derniers termes sont dans l'ordre, les interactions noyaux-électrons et entre électrons.

2.1.2.1 Approximation de Born-Oppenheimer

La masse d'un électron étant près de deux mille fois inférieure à celle du noyau, les mouvements des noyaux sont très lents par rapport aux mouvements des électrons, donc les noyaux sont supposés fixes. L'hamiltonien du système dans le cadre de l'approximation de Born-Oppenheimer [51] peut se réduire à la forme suivante :

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{a=1}^{N_a-1} \sum_{b>a}^{N_a} \frac{Z_a Z_b}{r_{ab}} - \sum_{a=1}^{N_a} \sum_{i=1}^n \frac{Z_a}{r_{ai}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.3)$$

La valeur propre E de l'équation (2.3) correspond à l'énergie totale du système et contient l'énergie cinétique (T) des électrons, l'énergie d'interaction (U_{Ne}) entre les noyaux et les électrons, les énergies de répulsion électronique et nucléaire (U_{ee}) et (U_{NN}).

2.1.2.2 Méthode de Hartree-Fock

Une solution exacte de l'équation (2.3) est impossible pour des systèmes polyélectroniques, il est donc nécessaire de mettre en uvre des procédures simplificatrices afin de rendre possible l'obtention d'une solution approchée. Une première approximation consiste à ramener le problème à une seule particule se mouvant au sien d'un potentiel moyen créé par la présence de ses partenaires supposés fixes, cette première simplification appelée principe du champ auto-cohérent, la méthode dite de Hartree [52]. Par conséquent nous pouvant écrire la fonction d'onde totale ψ comme le produit de fonctions d'onde monoélectroniques.

$$\psi = \psi_1(1)\psi_2(2)\dots\psi_n(n) \quad (2.4)$$

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Equation 2.4) ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli [53]. Pour tenir compte de ces deux principes, Fock [54] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [55]. Ce déterminant est constitué de fonctions monoélectroniques appelés spin-orbitale et s'applique aux systèmes à couches fermés (comportant un nombre pair d'électron). Chaque spin orbitale est le produit d'une fonction spatiale ϕ (orbitale) dépendant des coordonnées spatiales de l'électron et d'une fonction de spin pouvant prendre exclusivement deux valeurs opposées notées α et β . La densité de spin étant nulle pour un système à couches fermées. De ce fait le système est symétrique par rapport à ces deux valeurs et il devient possible de décrire une paire d'électrons en fonction d'une même orbitale ϕ_i . De cette manière, le déterminant polyélectronique associé au système est constitué de $N/2$ orbitales $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$ et le principe d'exclusion de Pauli est vérifié car deux spin orbitales du déterminant comportant la même fonction spatiale possèdent des fonctions de spin différentes. La fonction d'onde polyélectronique s'écrit sous la forme résumée comme suit :

$$\psi(1, 2, \dots, n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} |\phi_1(1)\alpha\phi_1(2)\beta \dots \phi_{n/2}(n/2-1)\alpha\phi_{n/2}(n/2)\beta| \quad (2.5)$$

Avec : ϕ orbitale moléculaire monoélectronique et α et β sont les fonctions de spin. Le formalisme permettant l'obtention d'une telle fonction d'onde ψ est appelée Hartree-Fock restreint (RHF). La théorie de Hartree-Fock se base sur le principe variationnel [56] dont l'énoncé peut prendre la forme suivante : pour toute fonction d'onde normalisée, antisymétrique ψ la valeur de l'énergie attendue sera toujours supérieure à l'énergie de la fonction exacte ψ_0 . Où E_0 est la plus basse valeur propre associée à la fonction propre exacte ψ_0 . De cette façon, le déterminant de Slater optimal ψ_{HF} est obtenu en minimisant le terme $\langle \psi | H | \psi \rangle$. A partir de la fonction d'onde définie en (2.5), on aboutit, pour les orbitales ϕ_i , à des équations monoélectroniques de la forme :

$$\hat{H}^{eff}(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad (2.6)$$

$$\hat{H}^{eff}(1) = h(1) + V_{eff}(1) = h(1) + \sum_a^{n/2} [2J_a(1) - K_a(1)] \quad \text{equation } h(1) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{N_a=1}^{N_a} \frac{Z_a}{r_{ia}} \quad (2.7)$$

L'indice 1 représente la position d'un électron et le terme V_{eff} représente le potentiel moyen dans lequel se déplace chaque électron, il est constitué d'une somme d'opérateurs de coulomb \hat{J}_a , et d'échange \hat{K}_a , définies comme suit ou ainsi :

$$\hat{J}_j(1) = \int \frac{1}{r_{12}} \phi_j(2)\phi_j(2)d\tau_2 \quad (2.8)$$

$$\widehat{K}_j(1) = \int \frac{1}{r_{12}} \phi_j^*(2) \phi_i(2) d\tau_2 \quad (2.9)$$

Le facteur 2 signifie qu'il y a deux électrons dans chaque orbitale spatiale.

Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie de la molécule par la méthode Hartree-Fock E^{RHF} comme suit :

$$E^{RHF} = \langle \psi_{HF} | H | \psi_{HF} \rangle = 2 \sum_i^{n/2} \varepsilon_i - \sum_i^{n/2} \sum_j^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.10)$$

Le premier terme est la somme des énergies des orbitales moléculaires occupées, les termes \widehat{J}_{ij} et \widehat{K}_{ij} sont déterminés de l'opérateur de coulomb et d'échange sur $\phi_i(1)$ et multiplions le résultat par $\phi_i^*(1)$ et intégrons sur toute l'espace.

2.1.2.3 Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Les équations de Hartree-Fock sont trop complexes pour permettre une résolution directe par des techniques d'analyse numérique, il est nécessaire d'effectuer une transformation supplémentaire plus adaptée à un traitement numérique, pour ce faire une nouvelle approximation qui consiste à exprimer les orbitales moléculaires (OM) comme des combinaisons linéaires de fonctions monoélectroniques φ_k (appelée approximation CLOA). Ces fonctions de base sont en générale centrées sur le noyau des différents atomes de la molécule. Ainsi les orbitales peuvent s'écrire sous la forme :

$$\phi_i = \sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \varphi_{ik} \quad (2.11)$$

L'indice k réfère la fonction d'onde d'une orbitale atomique, et l'indice i réfère une orbitale moléculaire. Le calcul d'OM se ramène donc à la détermination des coefficients C_{ik} , L'énergie d'un électron ε_i dans une orbitale moléculaire de la molécule est calculée en fonction des coefficients C_{ik} , pour chaque orbitale moléculaire. On aboutit aux équations de Roothaan et Hall [57, 58] qui s'écrivent comme suit selon le modèle (équation) suivant :

$$\sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \widehat{H}^{eff} \varphi_k = \varepsilon_i \sum_{k=1}^{N'} C_{ik} \varphi_k \quad (2.12)$$

Pour calculer \widehat{H}^{eff} , une estimation des coefficients de l'autre orbitale moléculaire ϕ_j doit être faite ou se faire. Multiplions l'équation (2.13) par φ_j^* (Où $j=1,2,3, \dots, N'$) et intégrons, on obtient l'expression suivante :

$$\sum_{k=1}^{N'} C_{ik} (H_{jk}^{eff} - \varepsilon_i S_{jk}) = 0 \quad (2.13)$$

Les termes H_{jk}^{eff} sont nommés matrice de Fock.

$$H_{jk}^{eff} = \langle \varphi_j | \hat{H}^{eff} | \varphi_i \rangle \quad (2.14)$$

Les termes S_{jk} sont nommés matrice de recouvrement.

$$S_{jk} = \langle \varphi_j | \varphi_k \rangle \quad (2.15)$$

Utilisant la théorie de variation, les coefficients sont optimisés en prenant la dérivée de ε_i de chaque coefficient égale zéro.

2.1.2.4 Méthode d'interaction de configuration (IC)

Dans les méthodes IC [59, 60], la corrélation électronique est considérée par utilisation d'une combinaison linéaire de la fonction d'onde HF de l'état fondamental avec un grand nombre de configurations excitées.

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

- (CIS) : Configuration Interaction Single excitation.
- (CID) : Configuration Interaction Double excitation.

2.1.2.5 Méthode de perturbation de Møller-Plesset

La méthode de Møller-Plesset [61], utilise la théorie de perturbation pour corriger la corrélation électronique d'un système poly-électronique. Cette méthode est rapide par rapport aux méthodes IC. Cependant, son inconvénient est de ne pas être variationnelle. Dans la méthode de Møller-Plesset, l'Hamiltonien d'ordre zéro est défini comme une somme des Hamiltoniens mono-électronique \hat{H}_i^{HF} .

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_{i=1}^N \hat{H}_i^{HF} \quad (2.16)$$

La perturbation d'ordre 1 est la différence entre l'Hamiltonien d'ordre zéro et l'Hamiltonien électronique (Équation 2.3).

$$\hat{H}^{(1)} = \hat{H}^{electronique} - \hat{H}^{(0)} \quad (2.17)$$

La fonction d'onde HF de l'état fondamental (Équation 2.4), ψ^{HF} , est une fonction propre de $\hat{H}^{(0)}$, avec une valeur propre $E^{(0)}$ (La somme des énergies de tous les spin-orbitales occupées). L'énergie HF associée avec la fonction d'onde HF de l'état fondamental normalisée est donnée par la relation suivante :

$$E_{HF} = \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{electronique} | \psi^{HF} \rangle = \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{(0)} | \psi^{HF} \rangle + \langle \psi^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi^{HF} \rangle = E^{(0)} + E^{(1)} \quad (2.18)$$

d'où, l'énergie HF est la somme des énergies de l'ordre zéro et de l'ordre 1. La première correction de l'énergie de l'état fondamental du système est un résultat de la corrélation électronique donnée par la théorie de perturbation d'ordre 2.

$$E_0^{(2)} = \sum_{j \neq 0} \frac{\langle \psi_j^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi_0^{HF} \rangle \langle \psi_0^{HF} | \hat{H}^{(1)} | \psi_j^{HF} \rangle}{E_0^{(0)} - E_j} \quad (2.19)$$

La correction de l'énergie de l'ordre 2 est nommée calcul MP2, et les corrections par ordre élevé sont nommées MP3, MP4, ..., etc.

2.1.3 La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

L'étude des propriétés d'un système moléculaire nécessite souvent la prise en compte des effets de corrélation électronique. Au cours des dernières années, la théorie de fonctionnelle de la densité (DFT) avait un important potentiel pour l'étude des systèmes moléculaires et des problèmes chimiques [62]. Il existe plusieurs raisons majeurs qui font de la DFT, une méthode théorique intéressante pour la chimie :

Cette théorie inclut dans son formalisme la majeure partie de la corrélation électronique.

La méthode peut être appliquée à des systèmes covalents, ioniques ou métalliques.

Les études des systèmes moléculaires de plus grande taille deviennent accessibles.

Dans les modèles HF, l'énergie du système E^{HF} (voir équation 2.11) est écrit comme suit :

$$E^{HF} = E^{core} + E^{nuclaire} + E^{coulomb} + E^{change} \quad (2.20)$$

E^{core} est l'énergie d'un seul électron avec les noyaux. $E^{nuclaire}$ est l'énergie de répulsion entre les noyaux pour une configuration nucléaire donnée. Le terme $E^{coulomb}$ est l'énergie de répulsion entre les électrons. Le dernier terme, E^{change} prend la corrélation spin-spin en quantité. Dans la méthode DFT, l'énergie du système est composée des parties core, nucléaire, et coulomb, mais l'énergie d'échange avec l'énergie de corrélation $E_{XC}(\rho)$ est calculée en fonction de la matrice de la densité électronique $\rho(r)$

$$E^{DFT} = E^{core} + E^{nuclaire} + E^{coulomb} + E_{XC}[\rho] \quad (2.21)$$

Dans l'approche la plus simple, nommé **théorie de la densité locale** [63, 64] les énergies d'échange et de corrélation sont déterminées comme un intégrale d'une certaine fonction de la densité électronique totale.

$$E_{XC} = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}[\rho(r)] dr \quad (2.22)$$

La matrice de la densité électronique $\rho(r)$ est déterminée à partir des orbitales de Kohn-Sham [63] ψ_i données dans l'expression suivante pour un système à N électrons.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\psi_i|^2 \quad (2.23)$$

Le terme ε_{XC} représente l'énergie d'échange-corrélation. Les fonctions d'onde de Kohn-Sham sont déterminées à partir des équations de Kohn-Sham.

$$\left\{ -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A \frac{\text{noyaux } Z_A}{r_{A1}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + V_{XC}(r_1) \right\} \psi_1(r_1) = \varepsilon_i \psi_i(r_1) \quad (2.24)$$

Les termes ε_i sont les énergies des orbitales de Kohn-Sham. Le potentiel de corrélation et d'échange V_{XC} est la dérivée de l'énergie de corrélation et d'échange.

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.25)$$

Si E_{XC} est connu, V_{XC} peut être calculé.

2.1.3.1 Fonctionnelle hybride B3LYP

Plusieurs fonctionnelles incluant une partie Hartree-Fock et une partie DFT pour décrire le terme d'échange ont été développées. La fonctionnelle B3LYP a été utilisée au cours de nos études, elle peut s'écrire de la manière suivante :

$$E_{B3LYP}^{XC} = a_0 E_{LDA}^X + (1 - a_0) E_{HF}^{XC} + a_1 \Delta E_{Becke}^X + E_{LDA}^C + a_2 (E_{LYP}^C - E_{LDA}^C) \quad (2.26)$$

avec : $a_0=0,80$, $a_1=0,72$ et $a_2=0,81$.

2.2 Les Bases d'orbitales atomiques

La méthode CLOA exprime les orbitales moléculaires sous la forme d'une combinaison linéaire des orbitales atomiques (OA), appelées fonctions de base. Les OA de l'hydrogène et des hydrogénoides qui sont définies par la relation suivante :

$$\psi_{n,l,m} = N Y_{lm}(\theta, \varphi) P(r)^{n-1} \exp\left(-\frac{2r}{n_{a0}}\right) \quad (2.27)$$

où P est un polynôme en r et Y_{lm} la fonction angulaire classique. Slater [65] proposa des fonctions (STO) qui sont les meilleurs OA analytiques définies de la forme :

$$\psi_{n,l,m} = N r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (2.28)$$

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

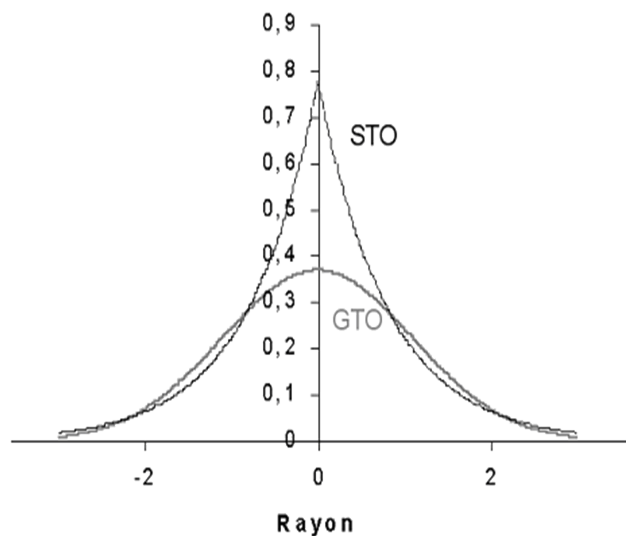


FIGURE 2.1 – Comparaison entre STO et GTO

type de fonction, l'exponentielle pose de grandes difficultés dans le calcul des intégrales dans les systèmes polyatomiques.

Boys [62] a remplacé cette exponentielle par gaussienne(αr^2).

$$g(\alpha, r) = CX^n Y^l Z^m \exp(-\alpha r^2) \quad (2.29)$$

α est une constante déterminant la taille de la fonction.

La dépendance en r^2 du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points. Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau, la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise (voir Figure ??).

Donc elle est remplacée par une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes. Pour comprendre la stratégie d'amélioration des bases, on découpe l'espace en trois zones.

2.2.1 Les orbitales internes

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

2.2.2 La zone de valence

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

- La décomposition de la couche de valence, ou multiple zeta de valence (split valence)

Par exemple, pour le carbone une base DZ utilisera deux orbitales s de valence 2s (intérieur) et 2s' (extérieur) et six orbitales p ; 2p_x, 2p_y, 2p_z (intérieurs) et 2p'_x, 2p'_y, 2p'_z (extérieurs). Les bases usuelles de bonne qualité sont DZ et TZ.

- L'ajout d'orbitales de polarisation ; il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, due à l'environnement.

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

2.2.3 La zone de diffuse

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

2.2.4 Nomenclature de bases usuelles

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

- n désigne le nombre de gaussienne de la couche interne.
- n'n" . . . indiquent le nombre de gaussiennes utilisées dans chaque couche de valence.
- ++ désigne ensembles de diffuses.
- ** désigne des fonctions *d* sur les atomes de la deuxième période et des fonctions *p* sur l'hydrogène. Une notation équivalente est (d,p).

Par exemple, la base très utilisée 6-31G** désigne une base DZ ; comporte pour le carbone six gaussiennes pour l'orbitale 1s, un double ensemble de valence 2s2p décrit par 3 gaussiennes, et 2s'2p' décrit par une gaussienne, avec des orbitales de polarisation *d* sur le carbone et *p* sur les hydrogènes. Une autre famille de bases de bonne qualité a été proposée par Huzinaga et Dunning [66, 67].

Chapitre 3

Modèles de la réactivité chimique

Sommaire

3.1	Introduction	30
3.2	La théorie des orbitales moléculaires frontières	31
3.2.1	Définition et principe de la théorie OMF	31
3.3	Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle	33
3.3.1	Indices globaux	34
3.4	Indices locaux	38
3.4.1	Fonction de Fukui	39
3.4.2	Molleses locales	42
3.4.3	l'électrophilicité locale	43
3.4.4	La nucléophilicité locale	43
3.4.5	Modèles polaires pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile	44
3.4.6	Prédiction de la régiosélectivité des réactions de cycloaddition	44
3.5	Théorie de l'état de transition (TET)	46
3.5.1	Principe de la TET	46
3.5.2	Difficultés dans l'application de la TET	47

3.1 Introduction

Parmi toutes les méthodes de la chimie quantique dont disposent les chimistes théoriciens, ce sont celles basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) qui ont été largement utilisées, pour le bon compromis qu'elles offrent entre fiabilité et effort calculatoire. Au contraire des autres méthodes de chimie quantique qualifiées d'*ab-initio*, les méthodes DFT ne sont pas centrées autour de la fonction d'onde, mais autour de la densité électronique. Ces méthodes, comme toutes les méthodes de la chimie quantique permettent de calculer l'énergie et la structure électronique des systèmes moléculaires modélisés. A partir de ces deux grandeurs, divers indices de réactivité dérivés de modèles

qualitatifs de la réactivité chimique peuvent être évalués, permettant de rationaliser, voire de prédire la réactivité chimique.

Dans ce chapitre on présentera les théories quantiques les plus utilisées pour étudier la sélectivité et la réactivité chimique à savoir :

* La théorie des orbitales moléculaires frontières qui a valu le Prix Nobel de Chimie 1981 à Kenichi Fukui. Ce modèle a permis de rationaliser de nombreuses règles empiriques de sélectivité en chimie organique.

* Les indices de réactivité dérivant de la DFT car la théorie de la fonctionnelle de la densité permet la détermination du potentiel chimique électronique, de l'électronégativité, de la dureté, de la mollesse, et de l'électrophilicité.

* La théorie de l'état de transition, cette dernière et la plus largement utilisée pour le calcul des vitesses des réactions, elle a été développée en 1935 par Eyring [16, 68].

3.2 La théorie des orbitales moléculaires frontières

3.2.1 Définition et principe de la théorie OMF

Les orbitales frontières sont deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières : l'orbitale **HOMO** en français HO (Haute Occupée) qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée par au moins un électron, et l'orbitale **LUMO** en français BV (Basse Vacante) qui est l'orbitale la plus basse en énergie non occupée (vacante). Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels. L'un des exemples les plus courants pour illustrer l'importance des interactions entre ces orbitales est la réaction de Diels-Alder.

Le premier à mettre en évidence le rôle de ces orbitales dans les mécanismes réactionnels en chimie est le chimiste japonais K.Fukui [69]. L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu à l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HO) du nucléophile avec l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (BV) de l'électrophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons doit permettre d'expliquer la réactivité et la régiosélectivité. Par conséquent, la théorie des orbitales frontières (FMO) est basée sur l'approche de Coulson, et de Longuet-Higgins [70]. En utilisant la théorie de perturbation, Klopman [71] et Salem [72] qui ont donné une équation déterminante ainsi l'énergie gagnée ou perdue

lors de l'interaction entre deux molécules. Cette équation s'écrit comme suit :

$$= \underbrace{\sum_{a,b} (q_a + q_b) B_{ab} S_{ab}}_{\text{Premier terme}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{Deuxième terme}} + \underbrace{\sum_r \sum_s^{\text{occupés vacantes}} - \sum_s \sum_r^{\text{occupés vacantes}} \frac{2(\sum_{a,b} c_{r,b} c_{s,b} \beta_{ab})^2}{\epsilon_r - \epsilon_s}}_{\text{Troisième terme}} \quad (3.1)$$

Où :

- * q_a et q_b sont les populations électroniques des orbitales atomiques χ_a et χ_b ;
- * β_{ab} est l'intégrale de résonance entre les orbitales atomiques et χ_a et χ_b ;
- * S_{ab} est le recouvrement entre les orbitales atomiques et χ_a et χ_b ;
- * Q_k et Q_l sont les charges partielles sur les atomes k et l ;
- * ϵ est la constante diélectrique du milieu ;
- * R_{kl} est la distance entre les atomes k et l ;
- * ϵ_r et ϵ_s sont les énergies des orbitales moléculaires ϕ_r et ϕ_s ;
- * $c_{r,a}(c_{s,b})$ est le coefficient de l'orbitale atomique χ_a (χ_b) dans l'orbitale moléculaires ϕ_r (ϕ_s).

* Le premier terme correspond aux interactions à quatre électrons entre les orbitales occupées de chacun des réactifs. On a pu voir avec la théorie de Hückel étendue que ces contributions sont toutes positives. De plus, il y a en général un grand nombre d'orbitales occupées dans les différents réactifs. Ainsi, bien que la déstabilisation soit plutôt modeste, il y a beaucoup de termes répulsifs. Le premier terme sera donc souvent le plus important des trois considérés en terme d'amplitude. On va pourtant ne pas en tenir compte car bien qu'il soit non négligeable, quelle que soit la régiosélectivité ou la stéréosélectivité, ce terme correspond à des termes répulsifs moyens à l'échelle moléculaire. Quelle que soit l'approche envisagée pour les réactifs, le premier terme restera toujours globalement du même ordre de grandeur. Il n'intervient donc pas lorsque l'on considère la réactivité relative selon différents chemins d'approche. Cependant, il faut garder à l'esprit que cette simplification n'est légitime que lorsque les deux réactifs sont similaires. Pour une réactivité relative ou les deux molécules comparées ont une structure chimique très différente, il n'y a à priori aucune raison de pouvoir négliger le premier terme.

* Le deuxième terme correspond à un terme purement électrostatique et cherche à diminuer la répulsion entre les charges de même signe. Ce terme sera non négligeable uniquement pour des composés ioniques ou polaires.

* Le troisième terme est un terme purement orbitalaire et correspond à un terme d'ordre 2 de la théorie des perturbations en $\frac{P_{AB}^2}{\epsilon_A - \epsilon_B}$. La sommation d'une part sur les orbitales occupées et d'autre part sur les orbitales vacantes indique que ce terme correspond aux interactions de deux orbitales et deux électrons. Parmi tous les termes possibles dans la sommation, seuls ceux pour lesquels la différence d'énergie $\epsilon_r - \epsilon_s$ est petite vont avoir une contribution importante. Cette différence est d'autant plus importante que l'on considère une orbitale occupée haute en énergie et une orbitale vacante basse en énergie. On peut alors isoler deux orbitales particulières pour chacun des réactifs : l'orbitale la plus haute occupée (HO ou HOMO pour *Highest Occupied Molecular Orbital* et l'orbitale la plus basse vacante (BV ou LUMO pour *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*).

L'équation de Klopman-Salem néglige encore de nombreux facteurs expérimentaux qui peuvent jouer un rôle non négligeable, en particulier, les effets entropiques et les effets de solvant ne sont pas considérés. Il convient donc de savoir s'en servir tout en étant capable de s'en détacher si nécessaire.

3.3 Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

La théorie de la DFT est une méthode de la mécanique quantique qui utilise la fonction de la densité électronique, $\rho(r)$ (la densité est obtenue en intégrant le Ψ^2 sur toutes les coordonnées de tous les électrons à l'exception d'une seule), à la place de la fonction d'onde usuelle, Ψ , pour décrire un système chimique. Puisqu'un système est une collection quelconque d'électrons et de noyaux, il peut être un atome, une molécule, un ion, un radical ou plusieurs molécules dans un état d'interaction. Hohenberg et Kohn ont prouvé en 1969 que l'énergie de l'état fondamental d'un système chimique est une fonctionnelle uniquement de la densité électronique ceci dans un premier théorème, en suite ils ont généralisé le principe variationnel à la fonctionnelle d'énergie de la densité électronique. Donc à l'aide de ces deux théorèmes on a pu élaborer une théorie dans laquelle la variable de base est la densité électronique $\rho(r)$.

En fin, l'introduction des orbitales par Kohn et Sham a permis de trouver un moyen pour calculer approximativement les propriétés de toute système électronique. La DFT qui est utilisée pour la détermination des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT fondamentale ou computationnelle, c'est une méthode de calcul qui s'est imposée comme une méthode crédible aux méthodes quantiques *ab initio*. Mais il existe un autre aspect qui n'a pas été mentionné. La DFT est pratique pour la détermination de concept. Plusieurs concepts chimiques de base (dureté, électronégativité) apparaissent naturellement. Ainsi la DFT est utile non seulement pour leur calcul mais aussi de les

mieux comprendre, cet aspect de la DFT est la cause d'une nouvelle branche qu'on a nommée DFT conceptuelle.

3.3.1 Indices globaux

3.3.1.1 Electronégativité et potentiel chimique électronique

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

D'autre part la quantité $\chi = -(\frac{\partial E}{\partial N})$ a été introduite dès les années 60 identifiée à l'électronégativité. Parr a défini donc le potentiel chimique électronique par :

$$\mu = -\chi = (\frac{\partial E}{\partial N})_{\nu(r)} \quad (3.2)$$

3.3.1.2 Dureté et Mollesse Chimiques

Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit [73] :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (3.3)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (3.4)$$

I et A sont le potentiel de la 1^{re} ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement. Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} comme suit [73, 74] :

$$\mu = (\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO})/2 \quad (3.5)$$

$$\eta = (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \quad (3.6)$$

3.3.1.3 Electrophilicité globale

L'indice d'électrophilicité ω a été proposé dans le but de savoir combien un électrophile peut acquérir d'électrons, à partir de l'environnement extérieur. Ainsi, on peut savoir la valeur des électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découle. Cela nous permettra aussi de comparer le pouvoir électrophile entre deux molécules. L'énergie totale peut s'écrire sous forme d'un développement de Taylor :

$$E(N) = E(N_0) + \alpha(N - N_0) + \beta(N - N_0)^2 \dots \quad (3.7)$$

Ou α , β , peuvent s'écrire sous la forme :

$$\alpha = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{\nu(r)} = -\chi = \mu$$

$$\beta = \frac{1}{2}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{\nu(r)} = \eta$$

Considérons un électrophile, alors la variation de leur énergie lors d'un transfert de charges à un potentiel externe constant est :

$$\Delta E = \mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta\Delta N^2 \quad (3.8)$$

Donc, la stabilisation énergétique aura lieu lorsque la dérivée par rapport au transfert de charges sera nulle.

$$d(\mu\Delta N + \frac{1}{2}\eta\Delta N^2) = 0$$

$$\mu + \eta\Delta N = 0$$

$$\eta\Delta N = -\mu$$

Par conséquent, on aura un transfert de charge maximale N_{max} qui nous permettra de définir le pouvoir électrophile d'un système défini par :

$$\Delta N_{max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (3.9)$$

La variation de l'énergie devient :

$$\Delta E = \mu\frac{-\mu}{\eta} + \frac{1}{2}\eta\frac{\mu^2}{\eta}$$

$$\Delta E = \frac{-\mu^2}{\eta} + \frac{\mu^2}{2\eta}$$

$$\Delta E = \frac{-2\mu^2}{2\eta} + \frac{\mu^2}{2\eta} = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.10)$$

Le pouvoir électrophilique sera définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charges, que l'on a noté ω :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.11)$$

La comparaison entre deux pouvoirs électrophiliques de deux molécules n'a pas de sens que si les deux molécules sont effectivement des électrophiles. En effet, si le potentiel chimique est positif, ce qui est fréquent pour les anions, la charge acquise est négative, donc, ces substances auront tendances à donner des électrons. Il serait donc logique pour généraliser ce concept, d'utiliser la charge acquise à la place de la stabilisation énergétique.

On note que cet indice d'électrophilicité a été utilisé pour classer une série de réactifs présents dans les réactions Diels-Alder et les cycloadditions 1,3-dipolaire [75]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène-diènophile) ou (dipôle- dipolarophile) et la faisabilité de la réaction de cycloaddition [76].

3.3.1.4 Nucléophilicité globale

Nucléophilie et basicité

Les termes empiriques de **nucléophilicité** et **électrophilicité** sont apparus dans les années trente et désignent les espèces chimiques respectivement riches et pauvres en électrons [77]. A partir des concepts développés par Lewis [78] et Lowry et Bronsted [74], la définition suivante et communément acceptée : un nucléophile est une base de Lewis qui utilise une paire d'électrons disponibles pour former une liaison avec son partenaire réactionnel (électrophile). Les facteurs influençant sa réactivité sont : son énergie de solvatation, la force de la liaison formée, son électronégativité et sa polarisabilité [79].

Il apparaît alors clairement que les concepts de nucléophilicité et basicité sont reliés. Cependant, le terme nucléophilie est généralement employé pour décrire des tendances dans la cinétique des réactions et à quelle vitesse un nucléophile peut former une nouvelle liaison. La basicité est reliée à la position d'équilibre d'un réactif avec un proton ou un autre acide [79]. La nucléophilicité est une grandeur cinétique alors que la basicité est un concept thermodynamique. La différence est clairement établie du moment qu'on utilise des données cinétiques (vitesses de réactions) pour mesurer la nucléophilie et des données thermodynamique (affinité protonique ou énergie libre de Gibbs) pour déterminer la basicité.

Cependant, la distinction entre les deux reste toujours un sujet de débat [80] et les échelles expérimentales établies par les premiers chercheurs utilisent aussi bien les données thermodynamiques que les vitesses des réactions.

Les échelles expérimentales de réactivité

Les échelles de réactivité sont les seules tentatives essayant de relier la nucléophilicité à une observation expérimentale, celle-ci étant généralement une constante de vitesse. Le premier essai d'évaluation de la réactivité a donné l'équation de Hammett 1937, qui inclut la constante du même nom, d'autres relations similaires incluant des paramètres cinétiques ont été proposées dans cette lignée et ont constitué un travail de pionnier dans le domaine des relations structure-réactivité (Johnson 1973 et Waisser 2000).

Un développement d'indice de réactivité qui serait indépendant des partenaires de réactions est réalisé par Mayer en 1994. Il a montré que les vitesses mesurées pour les

réactions de carbocations avec des nucléophiles neutres obéissent à la relation suivante.

$$\log k = S_N(E + N) \quad (3.12)$$

E et N sont les paramètres d'électrophilicité et de nucléophilicité, respectivement. S_N paramètre supplémentaire spécifique au réactif nucléophile.

D'autres travaux expérimentaux ont été élaboré dans le même but, on peut citer les plus importants :

* Mayer 1990 : la force des électrophiles est déterminée par une analyse des réactions de ces composés et des nucléophiles de référence.

* Mayer 2001 : les auteurs ont construit des échelles relatives de l'électrophilicité et de la nucléophilicité pour une grande série de composés organiques et organométalliques. Il faut attendre le développement des méthodes de chimie quantique pour s'affranchir complètement aux observations expérimentales (partenaires de réactions, conditions expérimentales) qui compliquent la quantification de la nucléophilicité. La constante de vitesse expérimentale n'est plus utilisée comme référence et on voit alors apparaître les premiers indices de réactivité purement théoriques.

Il y a eu plusieurs tentatives importantes pour définir une quantité théorique comme l'indice de la nucléophilicité intrinsèque. La première définition consistée à l'utilisation de l'inverse de l'électrophilicité globale $1/\omega$ pour définir la nucléophilicité globale d'un système.

Roy et *al.* [81] ont proposé l'utilisation de l'inverse du pouvoir nucléophilique $1/\omega^-$ pour prédire la nucléophilicité globale d'un système.

Récemment, Domingo et *al.* [82] ont montré que si une molécule est un électrophile faible, alors elle est forcément un nucléophile fort, cela est vrai que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [82]. Par conséquent, l'indice de nucléophilicité ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilicité.

Domingo et *al.* [83] ont défini la nucléophilicité comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse, IP , à savoir, $N_u = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilicité correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et *al.* ont utilisé les énergies des orbitales (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham aboutissant à la définition de l'indice de nucléophilie (N_u) empirique comme suit [83] :

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

Cet indice a été validé avec succès par les données expérimentales cinétiques disponibles pour des amines, des di-imines, des anilines, des alcools, des éthers, des alcènes.

Une étude comparative [84] a été réalisée récemment entre ces trois indices pour l'étude de :

- * Une série d'indoles 5-substitués pour lesquelles les constantes de vitesses sont disponibles.
- * Une série de phénols para-substitués.
- * Une série de composés bicycliques [2.2.1] hepta-2,5-diènes 2,5-disubstitués qui possèdent souvent à la fois un caractère électrophile et nucléophile.

Cette étude a conduit aux conclusions suivantes :

- * L'utilisation de $1/\omega$ comme indice de nucléophilicité conduit généralement à une contradiction avec les données de l'expérience.
- * L'utilisation de l'indice de nucléophilicité de Roy $1/\omega^-$ conduit parfois aux mêmes conclusions que l'utilisation de Nu pour les molécules simple à caractère nucléophile pur ou électrophile pur. Cependant dans le cas des molécules CD , cet indice a échoué dans la prédiction de la nucléophilicité.
- * L'utilisation de l'indice de nucléophilicité Nu conduit dans tous les cas traités aux mêmes conclusions que l'expérience et présente une très bonne corrélation avec les données expérimentales.

3.4 Indices locaux

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'une espèce électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre les molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les orbitales frontières, c'est à dire les interactions Soft-Soft. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [85, 86].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [87, 88] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules et donc pour la réactivité locale.

Nous présenterons brièvement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence, les indices de Fukui, les molleses locales et les fonctions de Parr.

3.4.1 Fonction de Fukui

La fonction de Fukui f_k correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [73].

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

Pour les molécules isolées à la température zéro, la fonction de Fukui est mal définie en raison de la discontinuité de la dérivée [73]. Pour résoudre cette difficulté, des fonctions de Fukui positives et négatives sont définies à l'aide des dérivés séparés à gauche et à droite.

$$f_k^+ = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{\nu(r)}^+ = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\rho_{N+\varepsilon}(r) - \rho_N(r)}{\varepsilon} \quad (3.15)$$

$$f_k^- = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{\nu(r)}^- = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-\varepsilon}(r)}{\varepsilon} \quad (3.16)$$

- * Quand une molécule accepte des électrons, ces derniers tendent à aller au site qui possède la plus grande valeur de f^+ parce que c'est à ce site que la molécule peut stabiliser les électrons additionnels. Par conséquent une molécule est susceptible de subir l'attaque nucléophile à ce site.
- * De même, une molécule est susceptible de subir l'attaque électrophile au site possédant la plus grande valeur de f^- car c'est la région où le déplacement d'électron déstabilise moins la molécule.

Dans la théorie DFT, les fonctions de Fukui présentent la clé de l'étude de la régiosélectivité pour les réactions contrôlées par le transfert de charge.

Origine de la fonction de Fukui

La différentielle totale du potentiel chimique électronique est donnée par :

$$d\mu = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{\nu(r)} dN + \int \left[\frac{\delta \mu}{\delta \nu} \right]_N \delta \nu(r) dr = \eta dN + \int f(r) \delta \nu(r) dr \quad (3.17)$$

L'équation (3.143) conduit à la conclusion suivante :

Un grand changement du potentiel chimique devrait être favorable ($d\mu$ élevée signifie une bonne réactivité), et ainsi les molécules devraient être plus réactives quand $f(r)$ est grand. $f(r)$ est lié au changement de la densité en fonction du changement du nombre d'électrons N . Il est évident qu'on ne puisse pas différencier la densité d'électrons en

fonction de N quand N est un nombre entier. Au lieu de cela, on a les dérivés unilatéraux (approximation des différences finies).

$$f_{\nu,N}^+(r) = [\rho_{\nu,N,+1}(r) - \rho_{\nu,N}(r)] \quad (3.18)$$

$$f_{\nu,N}^-(r) = [\rho_{\nu,N}(r) - \rho_{\nu,N-1}(r)] \quad (3.19)$$

Dans cette approximation les fonctions de Fukui $f^+(r)$ et $f^-(r)$ sont respectivement égales aux densités électroniques des OMF, HOMO et LUMO. Ainsi, les descripteurs utilisés dans la théorie OMF correspondent à des dérivées du second ordre de la fonctionnelle d'énergie.

$$f_{\nu,N}^+(r) = |\phi_{\nu,N}^{LUMO}(r)|^2 = \rho_{\nu,N}^{LUMO}(r) \quad (3.20)$$

$$f_{\nu,N}^-(r) = |\phi_{\nu,N}^{HOMO}(r)|^2 = \rho_{\nu,N}^{HOMO}(r) \quad (3.21)$$

On peut donc définir la fonction de Fukui pour l'attaque radicalaire par :

$$\begin{aligned} f_{\nu,N}^0(r) &= \frac{1}{2}(f_{\nu,N}^+(r) + f_{\nu,N}^-(r)) = \frac{1}{2}(\rho_{\nu,N+1}(r) - \rho_{\nu,N-1}(r)) \\ &\approx \frac{1}{2}(\rho_{\nu,N}^{HOMO}(r) + \rho_{\nu,N}^{LUMO}(r)) \end{aligned} \quad (3.22)$$

Tous ces descripteurs sont appelés fonctions de Fukui.

Indices de Fukui (Fonctions de Fukui condensées aux atomes)

En chimie, la question la plus fréquente pour l'étude de la réactivité locale est souvent quel atome ou groupement fonctionnel est plus réactif ? et non pas quel point de la molécule est plus réactif ? . Pour répondre à cette question, il faudra donc condenser les fonctions de Fukui sur des atomes ou groupement fonctionnels [89]. La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [89] :

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad (3.23)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad (3.24)$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad (3.25)$$

$q_k(N)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule neutre.

$q_k(N+1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule anionique.

$q_k(N-1)$: Population électronique de l'atome k dans la molécule cationique.

Méthodes de calcul des indices de Fukui

Méthode utilisant l'approximation des OMF

Cette approche consiste à utiliser la matrice densité résultante d'un calcul (Hartree-Fock ou Kohn-Sham (DFT)) pour le système neutre (N électrons) et d'appliquer l'approximation des OMF pour la détermination des indices de Fukui en utilisant les équations (3.146) et (3.147). Elle est l'une des outils les plus faciles pour calculer la fonction de Fukui, et elle est habituellement efficace même pour la schématisation des fonctions de Fukui.

On peut dire que cette approche ne peut pas être recommandée car elle néglige les effets de la relaxation d'orbitales, de plus, elle est limitée à la population de Mulliken qui est largement critiquée.

Méthode analytique

Dans le cadre de cette méthode, on utilise des constructions mathématiques qui permettent de calculer exactement [90] ou approximativement [91] les dérivées des équations (3.141) et (3.142). Cette approche est conceptuellement satisfaisante du fait qu'on peut utiliser des $\Delta N = 0, 1; 0.01$ au lieu de se limiter à $\Delta N = 1$. Le principal inconvénient de cette méthode est qu'elle exige une programmation par ordinateur et donc elle peut être très coûteuse pour les grands systèmes. De plus, elle est toujours limitée à l'utilisation de la population de Mulliken.

Méthode utilisant la théorie du propagateur d'électrons

C'est une méthode proposée, mais pas encore mise en application, les fonctions de Fukui sont calculées au niveau *ab initio* en utilisant la théorie du propagateur d'électrons [92] ou le théorème de Koopmans étendu [93]. Ces approches sont coûteuses et difficiles à mettre en application.

Méthode utilisant l'approximation des différences finies

Dans cette approche, on détermine les indices de Fukui des sites k en utilisant les équations (3.149), (3.149) et (3.149) [94, 95]. Les optimisations ne sont réalisées que pour le système neutre (N électrons). La détermination des populations électroniques des systèmes anioniques ($N - 1$ électrons) et cationiques ($N + 1$ électrons) est réalisée par un calcul (single point) en gardant la même géométrie optimisée du système neutre. Cette méthode est la plus utilisée et présente plusieurs avantages en comparaison avec les autres méthodes :

- * Dans le cadre de cette méthode, on peut utiliser n'importe quelle analyse de population, donc, les études comparatives sont réalisables.
- * Le fait d'utiliser une différence entre la population d'un système neutre et d'autres chargés, conduit à mieux exprimer la réactivité. Plutôt de faire un calcul pour un système neutre seulement.
- * Cette méthode est plus pratique et facile à utiliser même par des chimistes qui ne sont pas théoriciens car on n'a pas besoin de faire appel à des développements mathématiques ou informatiques.

Signification des indices de Fukui négatifs

La fonction de Fukui est certainement parmi les indices de réactivité dérivant de la DFT les plus fondamentaux et les plus utiles, et elle continuera certainement à être employée dans des applications courantes.

La question généralement posée par les chimistes est pourquoi on utilise les indices de Fukui si on peut utiliser les descripteurs correspondant à l'OMF ? Étant donné que la plupart des chimistes trouvent la théorie d'OMF plus familière et plus facile à employer que la fonction de Fukui. On peut raisonnablement remettre en cause l'utilité pratique de la fonction de Fukui.

Ici, on peut noter que la fonction de Fukui fonctionne même lorsque la théorie OMF a échoué. En effet, il y a quelques phénomènes chimiques qui ne peuvent pas être expliqués par la méthode d'OMF. Par exemple, il y a eu récemment un intérêt particulier pour les réarrangements électroniques induits par l'oxydo-réduction (RIER : redox-induced electron rearrangements), où l'oxydation d'un complexe métallique induit la réduction d'un ou de plusieurs centres métalliques (ou vice versa) [96]. Ce phénomène ne peut pas être expliqué par la méthode OMF, car, quand on enlève un électron de l'orbitale HOMO, la densité électronique diminue dans tous les sites même ceux qui sont connus d'être réduits expérimentalement. En revanche, ce phénomène est aisément expliqué par la fonction de Fukui ; la perspicacité principale est que des effets de relaxation orbitaire rendent la fonction de Fukui négative dans certains sites [97].

Une étude théorique de la fonction de Fukui a prédit l'existence du RIER même avant que le phénomène soit observé expérimentalement [98] et la meilleure explication du RIER est basée sur des études des fonctions de Fukui négatives [99, 100].

3.4.2 Molleses locales

La mollesse locale est définie par [73] :

$$s_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{\nu(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{\nu(r)} \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{\nu(r)} = S f_k \quad (3.26)$$

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

$$s_k^- = S[q_k(N) - q_k(N - 1)] = S f_k^- \quad (3.27)$$

$$s_k^+ = S[q_k(N + 1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (3.28)$$

3.4.3 l'électrophilicité locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice d'électrophilicité locale [101, 102], défini comme le produit de l'indice d'électrophilicité globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (3.29)$$

Avec

$$\sum \omega_k = \omega$$

3.4.4 La nucléophilicité locale

La nucléophilicité locale d'un site k a été défini par plusieurs indices ; le premier indice utilisé est l'indice de Fukui électrophilique f_k^- . La nucléophilicité a été exprimée aussi en terme de mollesse locale c'est-à-dire par s_k^- ou par $\bar{\omega}_k$ tel que

$$\omega_k^- = \omega f_k^- \quad (3.30)$$

Cependant, l'intégration de (3.156) donne :

$$\begin{aligned} \int \omega_k^-(r) dr &= \int \omega f_k^-(r) dr \\ \int \omega_k^-(r) dr &= \omega \int f_k^-(r) dr \end{aligned}$$

Or

$$\int f_k^-(r) dr = 1$$

donc

$$\int \omega_k^-(r) dr = \omega$$

La somme des nucléophilicités locales est égale à l'électrophilicité globale. Donc, cette définition est incorrecte. Il est de même pour la mollesse locale.

Il a été montré récemment que le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la N_{uk} [103], défini comme le produit de l'indice de nucléophilicité globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_{uk} = N f_k^- \quad (3.31)$$

Avec

$$N_u = \sum N_{uk} \quad (3.32)$$

3.4.5 Modèles polaires pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile

3.4.5.1 Modèle de Chandra

Chandra et ses collaborateurs [104], ont proposé un modèle polaire stipulant que l'interaction la plus favorisée entre un électrophile et un nucléophile aura lieu entre le site le plus électrophile de la molécule électrophile (plus grande valeur de $s+$) et le site le plus nucléophile du réactif nucléophile (plus grande valeur de $s-$).

3.4.5.2 Modèle polaire de Domingo $w+/f-$

Domingo et ses collaborateurs [105] ont proposé un modèle polaire pour la prédiction de l'interaction la plus favorisée lors de l'approche d'un électrophile et un nucléophile. Selon ce modèle, le transfert électronique aura lieu de la molécule possédant la plus petite valeur de ω nucléophile vers la molécule possédant la plus grande valeur de ω électrophile. De plus, l'interaction préférentielle aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de ω_k) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de f^-).

3.4.5.3 Modèle polaire de Chattaraj $w+/w-$

Ce modèle de Chattaraj [106] stipule que lors d'une interaction électrophile-nucléophile, les deux réactifs s'approchent d'une grande distance. L'influence de l'un sur l'autre est effectuée uniquement par son pouvoir électrophile et non pas par leur environnement locale. La molécule possédant la plus grande valeur de ω réagira comme électrophile tandis que l'autre vas réagir comme nucléophile L'interaction préférentielle aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de $\omega_k = \omega^+$) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de ω^-).

3.4.6 Prédiction de la régiosélectivité des réactions de cycloaddition

3.4.6.1 Modèle polaire de Domingo- Pérez $w+/N$

Dans ce modèle proposé par Domingo et al [105], le site le plus électrophile d'une molécule est celui possédant la plus grande valeur de ω_k et le site le plus nucléophile d'une molécule est celui caractérisé par la plus grande valeur de N_k de la molécule nucléophile. Les auteurs utilisent les fonctions de Parr (P_k^+ et P_k^-). Ces dernières sont

basées sur le changement de la distribution de la densité du spin atomique de l'anion radical et du cation radical des molécules neutres.

3.4.6.2 Règle de Houk

En 1973, Houk [25] a donné des généralités sur les énergies et les coefficients des orbitales frontières de plusieurs classes de diènes et diénophiles, basées sur des quantités expérimentales plutôt que calculées. Ces généralités révèlent l'origine de la régiosélectivité et la réactivité des réactions de cycloaddition avec des mécanismes concertés ou non-concertés.

La cycloaddition de deux réactifs dissymétriques peut donner deux cycloadduits possibles résultant respectivement de la cycloaddition (ou l'orientation) "**tête-à-tête**" et la cycloaddition "**tête-à-queue**". Dans la plupart des cas, ces produits sont obtenus en quantités inégales et l'orientation préférentielle ne peut être expliquée ni par des effets stériques ni par des effets électroniques. La formation du produit majoritaire est expliquée par la règle suivante : "le produit majoritaire s'obtient en liant les plus gros lobes (coefficients des orbitales atomiques) des orbitales frontières les plus proches". Cette règle est appelée la règle de la régiosélectivité [107](Figure 3.1).

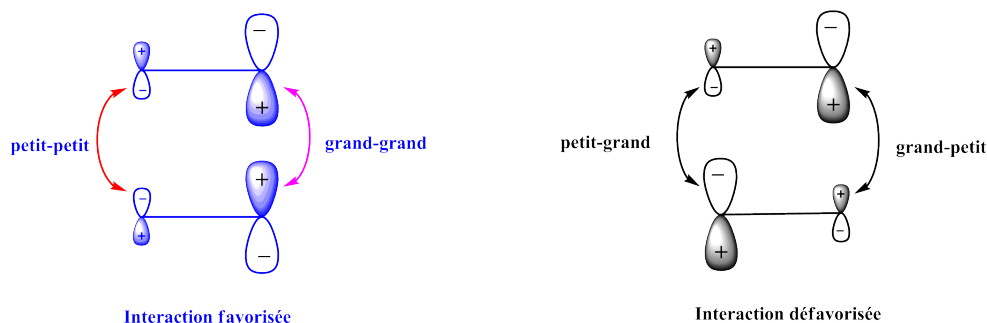


FIGURE 3.1 – Interactions favorables selon la règle de Houk

Critiques de la règle de Houk

Il est bien connu que la fonction d'état n'a pas de signification physique (n'est pas mesurable). De même, les coefficients des orbitales moléculaires HOMO et LUMO n'ont pas une signification physique. Donc, ces coefficients ne peuvent pas être utilisés pour exprimer la polarité (+/-) des atomes d'une molécule. C'est-à-dire le site le plus nucléophile (-) et le site le plus électrophile (+). Par conséquent, la formation de la liaison chimique ne peut pas être prédite par les coefficients HOMO/LUMO comme stipule la règle de Houk.

Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [108], la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile) et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile) et le transfert de charge aura lieu du système possédant la plus petite valeur de ω vers le système possédant la plus grande valeur de ω .

3.5 Théorie de l'état de transition (TET)

3.5.1 Principe de la TET

Tout processus cinétique peut être réduit par l'intermédiaire du mécanisme réactionnel, en une séquence de réactions élémentaires. En général, pour un système contenant des réactifs et des produits de la réaction élémentaire, il est utile d'introduire un diagramme de potentiel multidimensionnel qui reflète la variation de l'énergie du système en fonction de la position des atomes impliqués dans la réaction (Figure 3.2).

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 [16, 68] dans le but

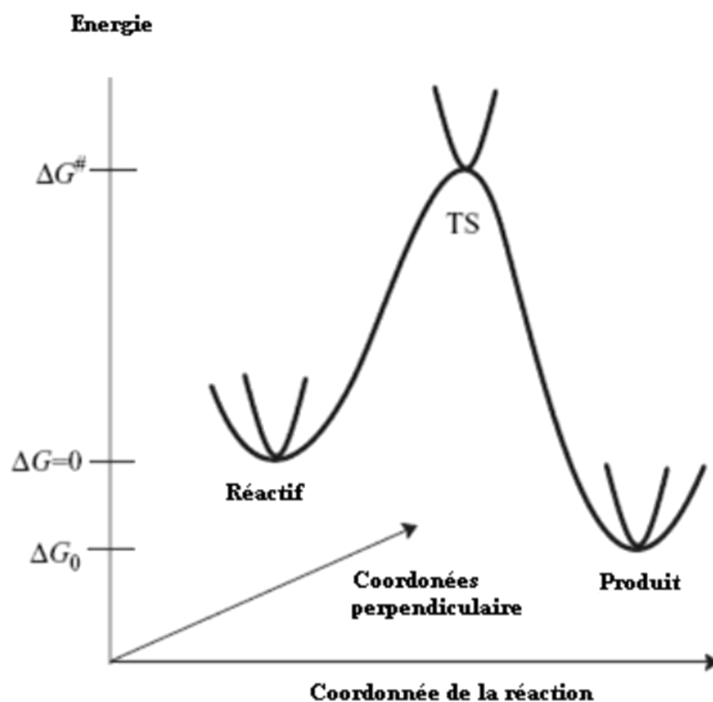
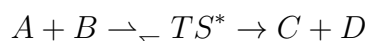


FIGURE 3.2 – Illustration schématique du chemin de la réaction

d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe activé et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.

Soit la réaction chimique suivante :



Au niveau microscopique, la constante de vitesse k dépend des états quantiques des molécules A , B , C et D , c'est-à-dire des états de translation, de rotation et de vibration. A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est prise comme une moyenne des constantes de vitesse microscopiques pondérées par les probabilités de trouver chaque molécule dans un certain état quantique. On note que la thermodynamique statistique permet de relier les états microscopique et macroscopique d'un système.

Selon la théorie de l'état de transition, le passage des réactifs (état initial) aux produits (état final) nécessite le passage par un état de transition c'est-à-dire l'affranchissement d'une barrière d'activation calculée par :

$$\Delta G^* = G(TS) - G(\text{reactifs})$$

Dans la (Figure ??), le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une seule fréquence imaginaire de vibration. A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrit selon l'équation d'Arrhenius selon :

$$k(T) = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right)$$

Avec :

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs. k_B : La constante de Boltzman. T : La température absolue. h : La constante de Planck. R : La constante des gaz parfaits $R=1.9872 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

3.5.2 Difficultés dans l'application de la TET

Les résultats obtenus avec la TET sont avérés très satisfaisantes comparés aux résultats expérimentaux disponibles. Cependant, le domaine d'application de cette théorie reste restreint étant donné que la localisation des états de transition dans certains cas

n'est pas toujours facile. En effet, la présence de substituants trop volumineux, la présence de catalyseurs organiques ou organométalliques et la présence de solvants peuvent rendre la localisation des états de transition très difficile, voire impossible. Plusieurs problèmes numériques peuvent surgir lors de la localisation des états de transition :

- * Problème de temps de calcul élevé. En effet, certains calculs peuvent durer plusieurs jours, voire, plusieurs semaines !
- * Problème de limitation de la capacité de stockage et de la mémoire vive.
- * Problème de divergence de calculs.
- * Problème de calculs des fréquences de vibration

On note que plusieurs solutions ont été proposées pour essayer de surmonter ces contraintes comme les méthodes hybrides (QM/MM). Cependant, de telles techniques n'ont pu résoudre les problèmes de la TET que partiellement. De ce fait, les chimistes théoriciens ont pensé à faire appel à d'autres alternatives et à d'autres théories qui conduisent aux mêmes conclusions que la TET, mais en étant plus pratiques et moins coûteuses en temps. Parmi ces théories, on peut citer la théorie FMO et la théorie de la DFT conceptuelle.

Deuxième PARTIE

Résultats et discussion

Chapitre 4

Réaction d'une nitrone avec la *N*-(2-fluorophényl)acrylamide

Sommaire

4.1	Introduction	50
4.1.1	Résultats expérimentaux	51
4.2	Géométrie des réactifs	52
4.3	Sélectivité	52
4.3.1	La régiosélectivité <i>ortho/méta</i>	53
4.3.2	Stéréosélectivité <i>endo</i> et <i>exo</i>	58
4.4	Mécanisme moléculaire	61
4.4.1	Géométrie des états de transition	61
4.4.2	Transfert de charge	62
4.5	Conclusion	63

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, on se propose d'élucider théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne avec la *N*-(2-fluorophényl)acrylamide en se basant sur les concepts de la réactivité dérivant de la DFT conceptuelle et la théorie de l'état de transition.

Etant donné la plus part des molécules organiques contiennent plus d'un groupement fonctionnel, et que la plupart des groupements fonctionnels peuvent réagir de plusieurs façon, les chimistes organiciens doivent prévoir quel est le groupement fonctionnel qui réagira et de quelle manière. Ces questions constituent ce que nous appelons la sélectivité.

La sélectivité apparaît en trois catégories ; la chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité. La chimiosélectivité est définie par quel groupement a la priorité de réagir. La régiosélectivité est expliquée par le choix du site d'attaque, lorsque la molécule possède au minimum deux sites possibles. La stéréosélectivité est définie par la nature de l'approche stérique (dans l'espace) d'une entité réactive à l'autre. Vu tous ces concepts de sélectivité, il est donc nécessaire de comprendre les facteurs qui induisent les différents types de sélectivité et de les contrôler.

Les réactions de CD-1,3 entre les nitrones et les alcènes ont fait l'objet de nombreuses études théoriques et expérimentales, afin de bien comprendre le mécanisme de ce type de réactions. Ainsi, l'activation des alcènes ou des nitrones dans ces réactions a été étudiée en utilisant des agents activateurs (comme les acides de Lewis), notamment, leurs effets sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité.

4.1.1 Résultats expérimentaux

Récemment, une synthèse hautement régiospécifique et stéréosélective a été réalisée par K. Kokosza et *al* [13]. La série de composés étudiés indique que la stéréosélectivité dépend de la nature du substituant *R* porté par l'alcène (Figure 4.1). Pour étudier les facteurs influents la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces réactions, notre choix s'est porté sur la réaction entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne avec la *N*-(2-fluorophényl) acrylamide. Cette réaction conduit à la formation d'un seul régioisomère ; qui est le produit *ortho*-substitué, dont le stéréoisomère *trans* est toujours obtenu en quantité majoritaire.

Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'étude de la régiosélectivité *ortho* et *méta*, et également à la stéréosélectivité *endo* et *exo*.

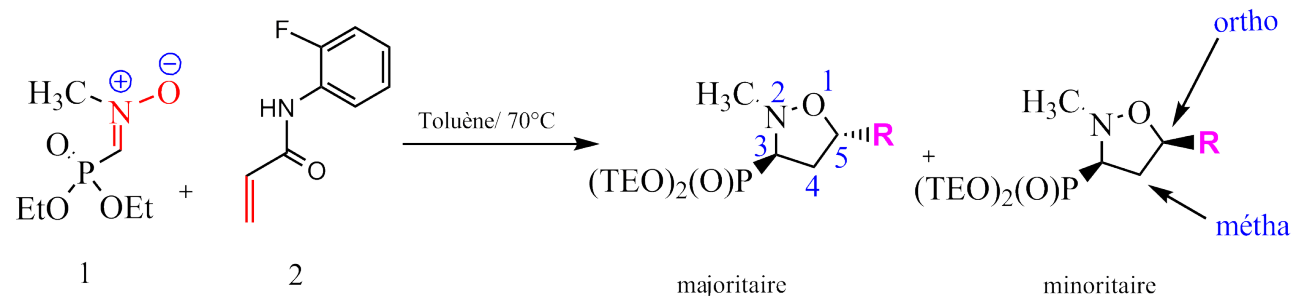


FIGURE 4.1 – Réaction de CD-1,3 entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne et la *N*-(2-fluorophényl) acrylamide

4.2 Géométrie des réactifs

Les réactifs ont été optimisés au niveau B3LYP/6-31G (d). Les figures 4.2 et 4.3 représentent la géométrie de la nitrone **1** et du dipolarophile **2**, respectivement, avec quelques paramètres structuraux. La longueur de liaison N-O est $1,26\text{\AA}$, cette valeur est inférieure à celle d'une liaison N-O simple ($1,31\text{\AA}$). De plus, la longueur de la liaison C=N ($1,32\text{\AA}$) est supérieure à celle de la liaison double C=N ($1,28\text{\AA}$). Ces valeurs indiquent que le doublet électronique de l'atome d'oxygène participe à la conjugaison avec les doubles liaisons C=N et P=O, formant un système fortement conjugué (une molécule stable).

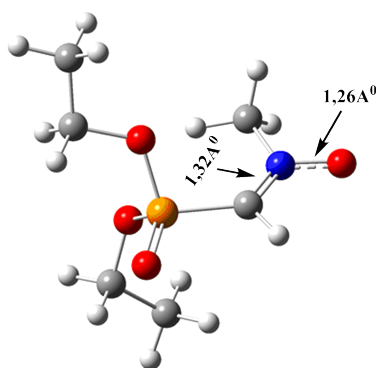


FIGURE 4.2 – La géométrie optimisée de la nitrone **1**

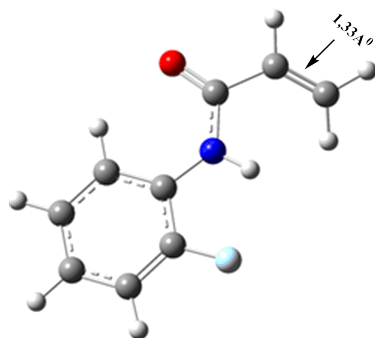


FIGURE 4.3 – La géométrie optimisée du dipolarophile **2**

4.3 Sélectivité

Dans la réaction de CD-1,3, les réactifs suivent deux voies régioisomériques possibles, à savoir, la voie *ortho* et *méta* correspondant à la formation des isoxazolidines substitués en position 5 et 4, respectivement. Dans chaque voie régioisomérique, l'approche des

deux réactifs peut s'effectuer selon deux approches stériques possibles ; l'approche *endo* et *exo*. Par conséquent, quatre états de transition conduisant aux quatre cycloadduits possibles ont été localisés. La nomenclature utilisée pour définir les points stationnaires est illustrée au (Figure 4.4).

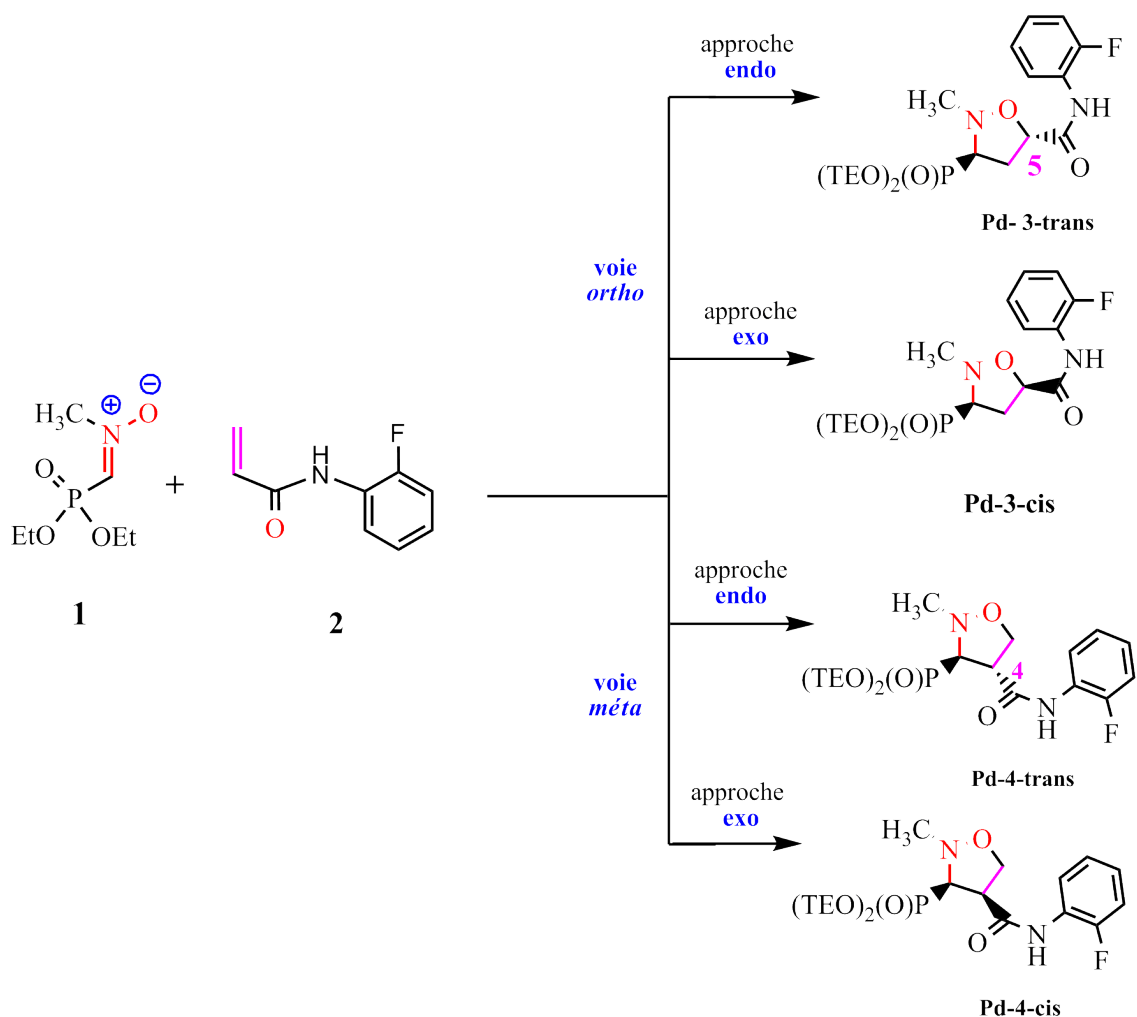


FIGURE 4.4 – Les voies possibles de la réaction de CD-1,3 entre la nitrone **1** et l'alcène **2**

4.3.1 La régiosélectivité *ortho*/*méta*

4.3.1.1 Analyse des orbitales moléculaires frontières

Selon la règle de Houk [109], en général la régiosélectivité de ces réactions peut être interprétée par l'interaction la plus favorable entre les orbitales moléculaires frontières ; celles des centres qui possèdent un grand coefficient du dipôle et dipolarophile. Les interactions de type large-large et small-small sont plus favorisées par rapport aux interactions

TABLE 4.1 – Ecart énergétique des deux combinaisons possibles HO/BV des réactifs

Réaction	DEN	DEI
1+2	5,17	4,60

de type large-small et small-large.

Prédiction du caractère DEN ou DEI

Afin de mettre en évidence le caractère DEN (Demande Electronique Normale) ou DEI (Demande Electronique Inverse), nous avons calculé les écarts énergétiques HOMO-LUMO pour les deux interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières des deux réactifs (Tableau 4.1).

La (Figure 4.5) montre une représentation schématique des interactions possibles entre les orbitales moléculaires frontières ($\text{HO}_{\text{nitrone}} - \text{BV}_{\text{alcne}}$) et ($\text{HO}_{\text{alcne}} - \text{BV}_{\text{nitrone}}$). L'analyse OMF de cette réaction indique que l'écart d'énergie (4,60 eV) correspondant à la combinaison $\text{HO}_{\text{alcne}} - \text{BV}_{\text{nitrone}}$ est plus faible que celui correspondant à la combinaison $\text{HO}_{\text{nitrone}} - \text{BV}_{\text{alcne}}$ (5,17). Par conséquent, la *N*-(2-fluorophenyl) acrylamide **2** se comporte comme un nucléophile (donneur d'électrons) et la *C*-diéthoxyphosphoryl *N*-methylnitronne **1** comme un électrophile (accepteur d'électrons). L'interaction inter-orbitale aura lieu entre la HO de *N*-(2-fluorophenyl) acrylamide et la BV de la nitronne (Demande électronique inverse DEI).

Les coefficients moléculaires des centres atomiques des orbitales moléculaires frontières, sont rassemblés au (Tableau 4.2). Les atomes de carbone et d'oxygène ont été numérotés selon la (Figure 4.6). Le (Tableau 4.2) indique que l'interaction dominante large-large aura lieu entre l'atome du carbone C16 de l'alcène **2** et l'atome du carbone N° O6 de la nitronne **1**, et l'interaction small-small aura lieu entre l'atome C17 de l'alcène **2** et C3 de la nitronne **1** (voie régioisomérique *ortho*). Par conséquent, la règle de Houk basée sur le modèle FMO reproduit correctement la régiosélectivité expérimentale.

4.3.1.2 Utilisation des indices de réactivité dérivant de la DFT

La régiosélectivité de cette réaction a été étudiée également en utilisant les indices globaux et locaux définies au contexte de DFT conceptuelle [1]. Ces indices sont des outils importants pour comprendre la réactivité des molécules à l'état fondamentale, et pour prédire la régiosélectivité et la nature polaire du mécanisme moléculaire [110].

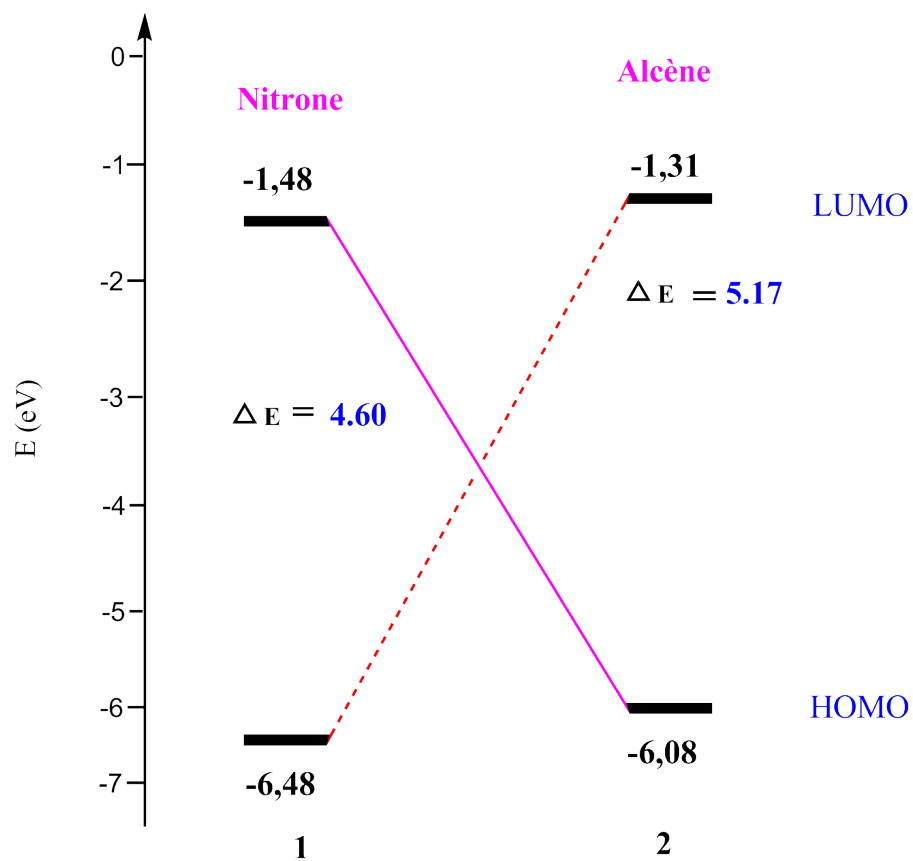


FIGURE 4.5 – Représentation schématique des interactions possibles HO/BV de la réaction de CD-1,3 entre la nitro **1** et l'alcène **2**

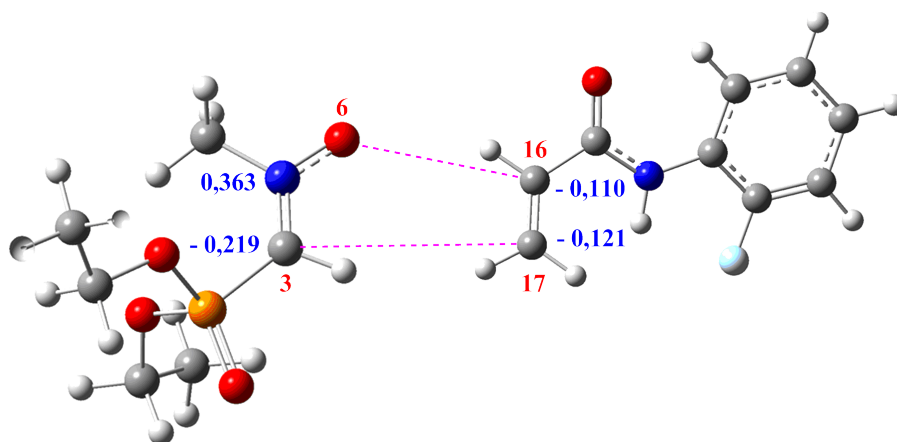


FIGURE 4.6 – Numérotation des atomes de la nitro **1** et de l'alcène **2**

TABLE 4.2 – Coefficients atomiques des OMF de la nitrone **1** et de l'alcène **2**

Réactant	HO		BV	
1	O6	C3	O6	C3
	0,36333	-0,21939	-0,19824	-0,31744
2	C16	C17	C16	C17
	-0,11069	-0,12119	0,36006	-0,51261

Prédiction du caractère de la réaction

Les valeurs des potentiels électroniques chimiques μ et les indices d'électrophilicité global ω , la dureté chimique η et les indices de nucléophilicité global N des réactifs ont été calculés au moyen des relations suivantes :

$$\mu = \frac{\varepsilon_{HO} + \varepsilon_{BV}}{2} \quad (4.1)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{\varepsilon_{BV} - \varepsilon_{HO}} \quad (4.2)$$

$$\eta = \varepsilon_{HO} - \varepsilon_{BV} \quad (4.3)$$

$$N = \varepsilon_{HO_{Nu}} - \varepsilon_{HO_{TCE}} \quad (4.4)$$

Les résultats obtenus sont regroupés dans le (Tableau 4.3).

D'après le (Tableau 4.3), on remarque que le potentiel chimique électronique μ de l'alcène **2** (-3,70 u.a) est supérieur à celui de la nitrone **1** (-3,98 u.a), ce qui montre que le transfert de charge aura lieu de la *N*-(2 fluorophenyl)acrylamide **2** vers la nitrone **1** électro-appauvri, ceci est en accord avec l'analyse OMF. En outre, l'indice d'électrophilicité global de la nitrone **1** (1,59 eV) est supérieur à celui de l'alcène **2** (1,43 eV). Cette valeur élevée indique que cette nitrone est un bon électrophile selon l'échèle de l'électrophilicité [76]. En outre, l'indice de la nucléophilicité global de la nitrone **1** et de l'alcène

TABLE 4.3 – Valeurs (en eV) du Potentiel électronique chimique μ , dureté chimique, indices d'électrophilicité ω et indices de nucléophilicité N des réactifs

Réactant	HO	BV	μ	ω	η	N
1	-6,48	-1,48	-3,98	1,59	4,99	2,64
2	-6,08	-1,31	-3,70	1,43	4,77	3,04

2 sont 2,64 et 3,04 eV, respectivement, ce qui permet de les classer comme des nucléophiles de force moyenne et élevée, respectivement, selon le classement sur l'échelle de la nucléophilicité [111]. De plus, la nitrone **1** agira comme un électrophile, alors que l'alcène **2** agira comme un nucléophile (caractère DEI). De plus, la différence d'électrophilicité faible $\Delta\omega = 0,16\text{eV}$ indique le caractère polaire faible de cette réaction de CD-1,3 et la valeur élevée de l'énergie d'activation (voir plus tard).

Les indices locaux

Récemment, Domingo et ses collaborateurs [105] ont proposé une nouvelle méthode pour étudier la régiosélectivité des réactions de cycloaddition polaires, en utilisant les fonctions de Parr (P_k^+ et P_k^-). Ces fonctions sont basées sur le changement de la distribution de la densité du spin atomique de l'anion radical et du cation radical des molécules neutres associées au processus du transfert de la densité électronique globale. Ainsi, la carte tridimensionnelle de la densité du spin atomique avec les fonctions de Parr nucléophiles ($P_k^- = 0,018$) du radical anion de l'alcène **4** et les fonctions de Parr électrophiles ($P_k^+ = 0,249$) du radical cation de la nitrone **1** sont inclus dans la (Figure 4.7).

L'analyse de la fonction nucléophile de Parr ($P_k^- = 0,018$) de l'alcène **2** indique que l'atome du carbone substitué C16 est l'atome le plus nucléophile dans l'alcène **2**. D'autre part, l'analyse de la fonction électrophile de Parr pour la nitrone **1** indique que l'atome d'oxygène de la fonction nitrone O6 ($P_k^+ = 0,249$) est le centre le plus électrophile. Par conséquent, l'interaction nucléophile/électrophile la plus favorable sera produite aura lieu entre ces centres conduisant à la formation des régioisomères *ortho*, ce qui est en accord avec les données expérimentales.

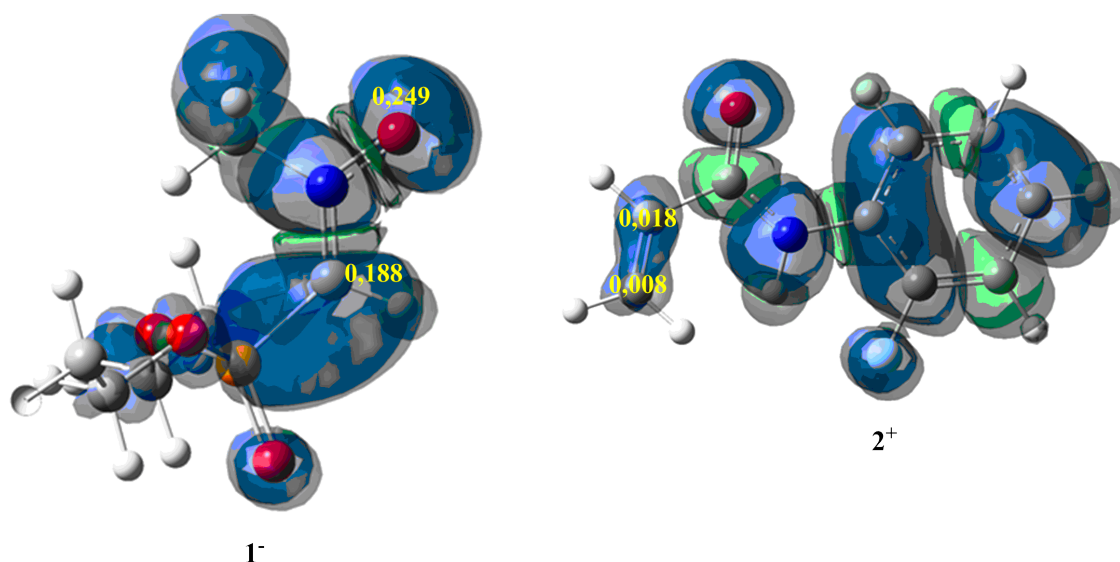


FIGURE 4.7 – Carte tridimensionnelle de la densité du spin atomique du radical cation 2^+ et du radical anion 1^- et les fonctions de Parr nucléophiles P_k^- et Parr électrophiles P_k^+ pour le dipolarophile **2** et la nitrone **1**

4.3.2 Stéréosélectivité *endo* et *exo*

4.3.2.1 Les énergies électroniques

L'analyse de la géométrie des structures des états de transition permet de prédire la stéréosélectivité des réactions compétitives. En raison de l'asymétrie des deux réactifs, la réaction de CD-1,3 entre la nitrone **1** et l'alcène **2** peut avoir lieu le long de quatre voies réactives compétitives correspondantes aux approches *endo* et *exo* par rapport à l'angle C-N-O-nitronne **1** et en deux chemins régioisomériques *ortho* et *méta* (Figure 4.4). Cette réaction de CD-1,3 a lieu selon un mécanisme en une seule étape, par conséquent, nous étudierons quatre états de transition avec ses quatre produits. La géométrie des structures de transition et les longueurs des nouvelles liaisons formées sont illustrées dans la (Figure 4.8). Le (Tableau 4.4), regroupe les énergies E (en u.a) et les énergies relatives ΔE (en kcal/mol) des points stationnaires constituant les différents chemins réactionnels. Les profils énergétiques de ces chemins réactionnels conduisant à la formation des quatre produits sont illustrés dans la (Figure 4.9).

A partir des énergies relatives, nous pouvons remarquer que les approches *ortho* sont favorisées cinétiquement en comparaison avec les autres approches. De plus, on remarque que l'approche *ortho-endo* (ST-3-*endo*) est la plus favorisée, l'énergie d'activation de l'ap-

TABLE 4.4 – Les énergies et les énergies relatives des réactifs, états de transition et produits de la réaction de CD-1,3 entre la nitrone **1** et l'alcène **2**

Système	Phase gaz		Toluène	
	E(u.a)	$\Delta E(kcal/mol)$	E(u.a)	$\Delta E(kcal/mol)$
2	-577,5762617		-577,5797	
1	-934,0533539		-934,0594	
TS3-on	-1511,619658	6,25	-1511,627	7,70
TS3-ox	-1511,618175	7,18	-1511,626	8,18
TS4-mn	-1511,609377	12,70	-1511,617	14,10
TS4-mx	-1511,61529	8,99	-1511,622	10,98
Pt3-o-trans	-1511,677024	-29,75	-1511,684	-28,31
Pt3-o-cis	-1511,67498	-28,47	-1511,681	-26,54
Pt4-m-trans	-1511,674256	-28,01	-1511,681	-26,10
Pt4-m-cis	-1511,668283	-24,26	-1511,675	-22,80

proche *ortho-endo* est supérieure (0,9 kcal/mol) par rapport à celle de l'approche *ortho-exo*. De plus, TS3on est inférieure en énergie par 2,9 kcal/mole que l'approche la plus favorisée de la voie *méta* (TS4mn), ce qui indique que cette réaction est complètement régiosélective. En outre, le cycloadduit Pt-3-*trans* est le plus stable que ses isomères, ce qui favorise leur formation en tant que produit thermodynamique. La formation de ces cycloadduits est exothermique par des valeurs compris entre -24,2 et 29,7kcal/mol indiquant le caractère irréversible de cette réaction. Par conséquent, le produit majoritaire de cette réaction ; l'isoxazolidine **3**, est formé sous contrôle cinétique. La différence d'énergie faible (0,9 kcal/mol) entre Pt-3-*trans* et Pt-3-*cis* peut conduire à la formation d'un mélange de deux diastéréoisomères *cis* et *trans*. Ces résultats confirment les données expérimentales de Kokosza. Les voies regioisomériques *méta* (Figure 4.10), sont défavorisées cinétiquement et thermodynamiquement, ces résultats pourraient s'expliquer par l'effet stérique entre le groupe phosphoryle de la nitrone **1** et le groupe $CONHC_6H_4F$ de l'alcène **2**.

Malgré l'encombrement stérique qui existe dans TS4mx, son énergie est inférieure à celle de TS4mn, en raison de leur stabilité qui est peut être attribuée à la liaison hydrogène qui s'est développé entre l'atome d'oxygène de la fonction amide du dipola-rophile **2** et l'atome d'hydrogène en position α de l'ester de phosphorique de la nitrone **1**, qui devient un atome acide en raison de l'effet inductif attracteur d'un atome d'oxygène(Figure 4.11).

TABLE 4.5 – B3LYP/6-31G(d) Enthalpies et enthalpies relatives, entropies et l'entropie relatifs, les énergies libres et de l'énergie libre relative, impliqués dans la CD-1,3

Système	H(u.a)	$\Delta H(kcal/mol)$	$S(cal\,mol^{-1}\,K^{-1})$	ΔS	G(u.a)	$\Delta G(kcal/mol)$
Alkcène	-577,417758		110,082		-577,477929	
Nitrone	-933,833463		136,849		-933,908266	
	-1511,251221		246,931		-1511,386195	
TS3-on	-1511,237721	8,47	203,394	-43,54	-1511,348897	23,40
TS3-ox	-1511,237227	8,78	196,951	-49,98	-1511,344882	25,92
TS4-mn	-1511,232371	11,83	204,515	-42,42	-1511,34416	26,38
TS4-mx	-1511,228451	14,29	192,781	-54,15	-1511,333826	32,86
CA3-on	-1511,292122	-25,67	200,025	-46,91	-1511,401457	-9,58
CA3-ox	-1511,289368	-23,94	198,566	-48,37	-1511,397905	-7,35
CA4-mn	-1511,288243	-23,23	200,89	-46,04	-1511,398051	-7,44
CA4-nx	-1511,283205	-20,07	194,656	-52,28	-1511,389604	-2,14

4.3.2.2 Propriétés Thermodynamiques

Les valeurs des enthalpies et des enthalpies relatives, entropies et entropies relatives et les énergies libres et les énergies libres relatives de cette réaction de CD-1,3 sont rassemblés dans le (Tableau 5.1). La représentation schématique des profils de l'énergie libre pour les quatre voies possibles est illustrée dans la (Figure 4.12).

La comparaison entre les valeurs d'enthalpie d'activation montre une préférence pour le rapprochement stérique *ortho-endo* en accord avec l'énergie d'activation électronique obtenue dans l'étude en phase gazeuse. Cette réaction de CD-1,3 est entropiquement défavorisée en raison de la géométrie volumineuse des états de transition, qui gêne leurs mouvements. Ainsi, cette réaction possède une entropie d'activation variée entre -42,42 jusqu'à $54.15\,cal\,mol^{-1}\,K^{-1}$, ce qui augmente l'énergie d'activation à partir de 23,4 jusqu'à 32,4 et cela rend cette réaction défavorisée. Cependant, les valeurs négatives de l'entropie d'activation associées à ce processus intermoléculaire est l'origine de la grande énergie libre d'activation. L'ajout de la contribution entropique et les corrections thermiques aux énergies électroniques augmentent les énergies d'activation libres par environ $17\,kcal\,mol^{-1}$, mais ils ne modifier pas la sélectivité.

4.3.2.3 Effet du solvant

La plus grande partie des réactions chimiques est réalisée en solution, et comme le solvant peut avoir une certaine influence sur le mécanisme moléculaire, nous nous sommes intéressés d'élargir notre étude pour bien cerner l'effet des interactions entre solvant et

soluté le long du trajet de la réaction. Nous pouvons remarquer à partir du tableau **1** que l'inclusion des effets du solvant stabilise les réactifs, les états de transition et les cycloadduits par rapport aux résultats de l'étude en phase gazeuse. Le changement le plus remarquable avec l'inclusion des effets de solvant est l'augmentation des énergies d'activation ; les changements sont : 1,4 ; 1,0 ; 1,4 et 1,9 kcal/mol pour les états de transition TS3on ; TS3ox ; TS4mn et TS4mx, respectivement. Les énergies d'activation ont diminué par rapport aux celles obtenues en phase gazeuse autour des valeurs compris entre 1,0 et 1,9 kcal/mol. Ce changement faible de ces valeurs de l'effet du solvant est peut être attribué au caractère polaire faible de cette réaction de CD-1,3 [112]. Par ailleurs, les effets du solvant diminuent légèrement le caractère exothermique de cette réaction ; les changements sont : 1,4, 1,9 ; 1,9 et 1,4 kcal/mol pour 5 ; 6 ; 7 et 8, respectivement. Les changements dans les énergies d'activation et dans le caractère exothermique cette réaction sont attribués à la bonne solvatation de la nitrone **1** et le dipolarophile **2** par rapport aux états de transition et aux cycloadduits dans des solvants polaires comme le toluène [113].

4.4 Mécanisme moléculaire

4.4.1 Géométrie des états de transition

Une analyse des structures des états de transition révèle que dans la voie régiosomérique *ortho*, les longueurs des nouvelles liaisons O-C et C-C sont 2,31 et 2,07 Å à l'état de transition TS3on et sont 2,23 et 2,15 Å à l'état de transition TS3ox, respectivement, tandis que les longueurs de ces liaisons sont 1,92 et 2,30 Å au TS4mx et 1,91 et 2,24 Å au TS4mn. Prenant en considération que la longueur de la liaison C-O est plus courte que celle de la liaison C-C, ces valeurs indiquent que les voies régiosomériques favorables *ortho* sont plus asynchrones que ceux impliquées dans la voie *méta*.

L'ampleur de la formation d'une liaison ou sa rupture le long d'une réaction est fourni par le concept de l'ordre de liaison. Les indices de Wiberg [114]. des nouvelles liaisons ont été calculés au moyen de l'analyse NBO. Pour les états de transition associée à cette réaction de CD-1,3, les valeurs de l'OL des nouvelles liaisons formées O-C et C-C pour les voies *ortho* sont 0,25 et 0,45 pour l'état de transition TS3on et 0,29 et 0,42 pour TS3ox, tandis que l'OL des mêmes liaisons pour les voies *méta* sont 0,47 et 0,37 dans l'état de transition TS4mn et 0,45 et 0,35 dans TS4mx. Ces valeurs révèlent un processus de formation asynchrone des liaisons simples pour la voie la plus favorisée *ortho*, où la formation de liaison C-C est avancée par rapport à la liaison C-O. Pour la voie *méta*, le processus de formation des nouvelles liaisons π est un peu asynchrone dans lequel, la

formation de la liaison C-O est avancée par rapport à la liaison C-C.

4.4.2 Transfert de charge

L'analyse du transfert de charge (TC) effectué aux états de transition de la réaction de CD-13 a été réalisée pour étudier la nature de la polarité du mécanisme moléculaire. L'analyse de la population naturelle nous a permis d'évaluer le TC le long de cette réaction et de déterminer sa polarité. Les valeurs du TC sont évaluées en fonction de la charge résiduelle sur le dipolarophile **2**. Ces valeurs sont 0,050e, 0,012e, 0,025e et 0,028e dans les états de transition TS3on, TS3ox, TS4mn et TS4mx, respectivement. Les valeurs faibles du TC indiquent que ces états de transition ont un caractère polaire très faible, en accord avec les énergies d'activation élevées [115].

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons élucidé théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne avec la *N*-(2 fluorophényl) acrylamide en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d). Les calculs théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux. En effet, la régiosélectivité (voie *ortho méta*) de cette réaction peut être contrôlée par les coefficients des orbitales moléculaires frontières. Nous avons trouvé que l'interaction la plus favorable conduit à la formation du régioisomère *ortho*. Le modèle théorique basé sur les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle indique également une régiosélectivité *ortho* et un caractère polaire faible de cette réaction de CD-1,3.

Cette réaction de CD-1,3 présente une régiosélectivité *ortho* complète et une stéréosélectivité *endo* modérée, et a lieu *via* un mécanisme en une seule étape, par des états de transition asynchrone pour la voie *ortho* et légèrement synchrone pour la voie *méta*.

L'inclusion des effets de solvant augmente légèrement l'énergie d'activation et diminue le caractère exothermique de cette réaction de CD-1,3 en raison de la plus grande solvation des réactifs que les états de transition et les cycloadduits.

L'analyse des enthalpies des états de transition impliquées dans cette réaction montre que l'inclusion des corrections thermiques et la contribution entropique aux énergies électroniques ne modifie pas la stéréochimie trouvée en phase gazeuse.

Les valeurs négatives des entropies d'activation sont dues au caractère bi-moléculaire de cette réaction de CD-1,3.

Les résultats théoriques sont en accord avec les observations expérimentales.

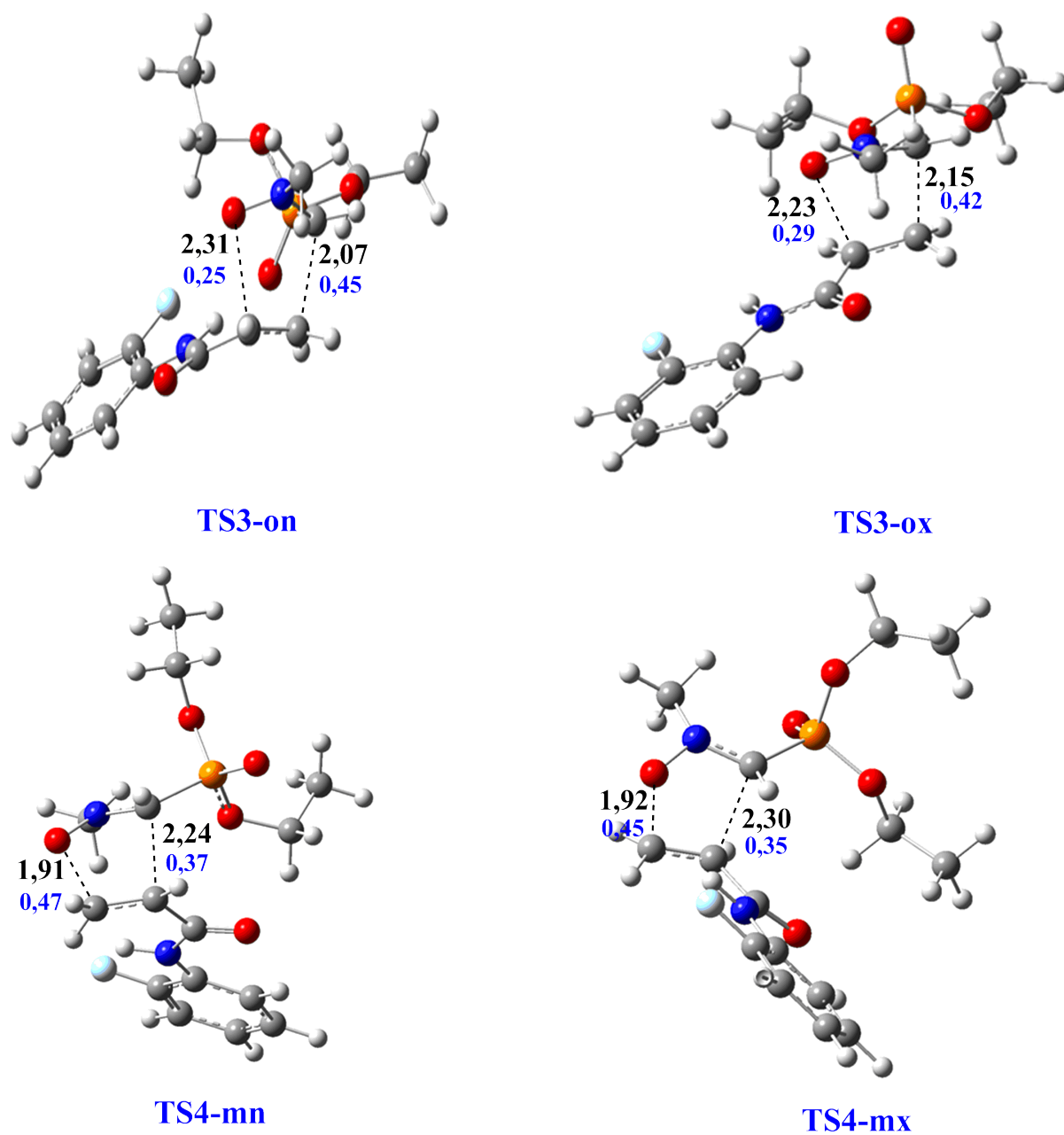


FIGURE 4.8 – Structures de l'état de transition correspondant à la réaction de CD32 entre la nitroene 1 et l'alcène 2

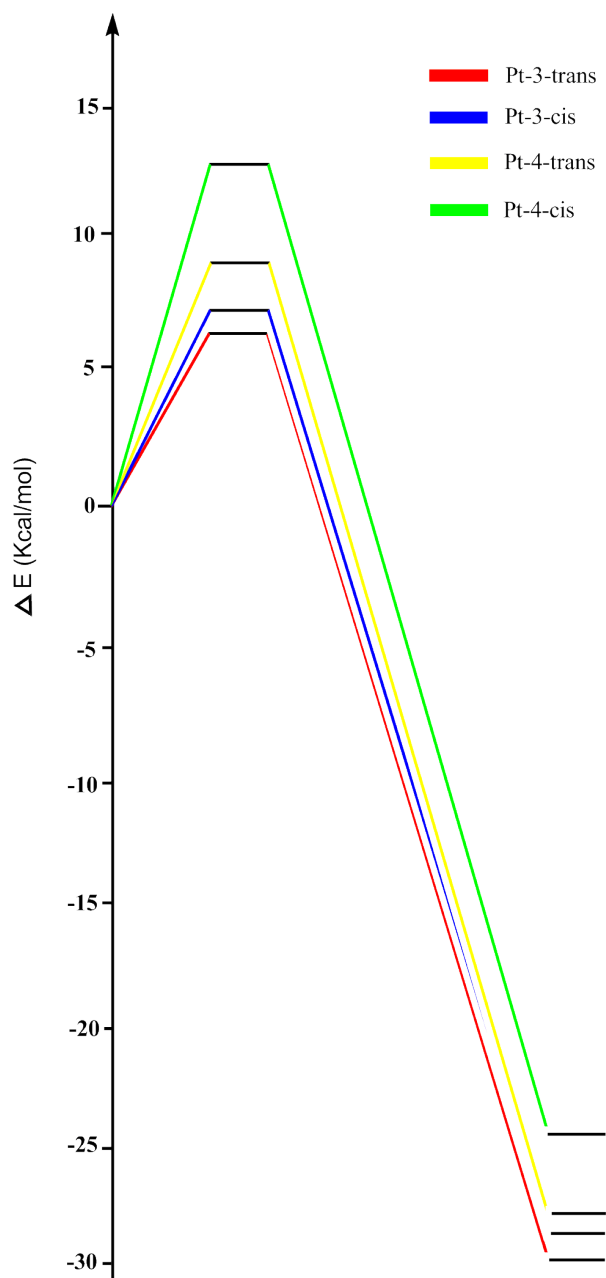


FIGURE 4.9 – Profils énergétiques, en kcal/mol de la réaction de CD32 entre la nitroene **1** et l'alcène **2**

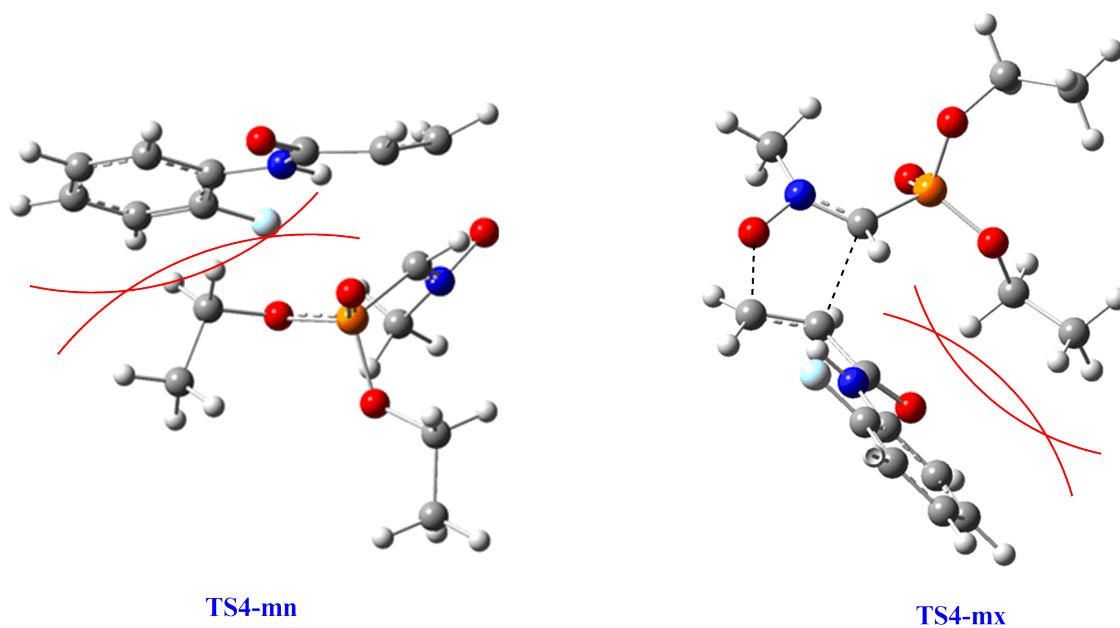


FIGURE 4.10 – Encombrement stérique défavorable dans la voie régioisomérique *mé*ta

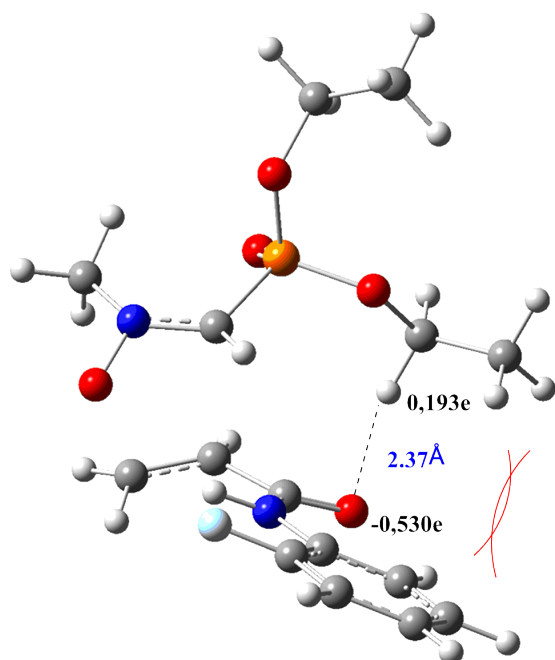


FIGURE 4.11 – Liaison hydrogène favorisant l'approche *mé*ta-*exo*

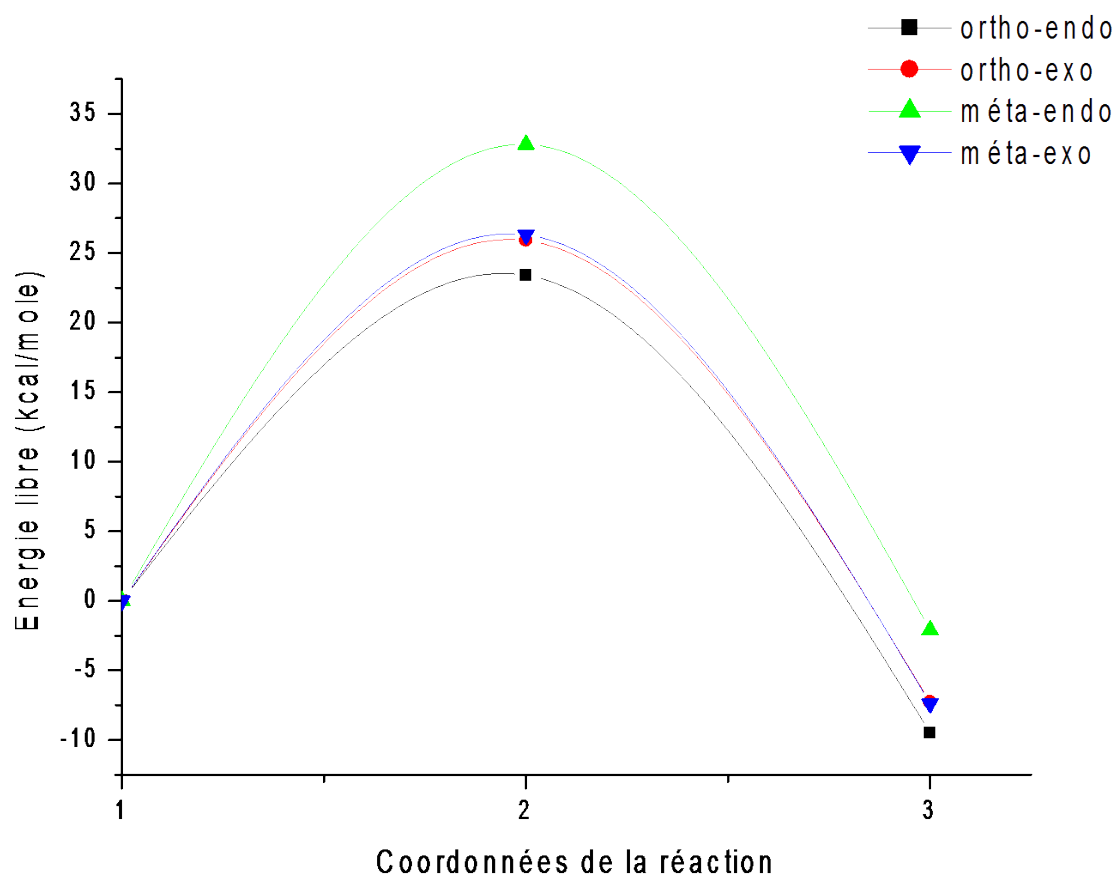


FIGURE 4.12 – Profils de l'énergie libre ΔG pour la réaction de CD-1,3 entre la nitrone **1** et l'alcène **2**

Chapitre 5

Réaction intramoléculaire de la nitrone-alcène

Sommaire

5.1	Introduction	68
5.2	Données expérimentales	69
5.3	Géométrie de la nitrone-alcène	70
5.4	Sélectivité	70
5.5	La régiosélectivité et la stéréosélectivité	71
5.5.1	Les énergies électroniques	71
5.5.2	Propriétés Thermodynamiques	72
5.6	Mécanisme moléculaire	73
5.7	Effet du solvant	74
5.8	Conclusion	75

5.1 Introduction

Au cours des dernières décennies, les composés polyhétérocycliques ont été largement étudiés à cause de leurs applications dans les domaines de la biologie, la science des matériaux et la chimie supramoléculaire [116]. De nombreuses méthodes ont été rapportées dans la littérature pour la synthèse de ce type de molécules, dont la plus part demandent des conditions expérimentales sévères. Cependant, les synthèses courtes et efficaces restent un défi pour les chimistes organiciens. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire (CAIM) d'une molécule porteuse à la fois des fonctions nitrone et un alcène constitue un protocole très efficace pour la synthèse sélective des composés hétérocyclique contenant un atome d'azote et d'oxygène dans un cycle à cinq chaînon [117]. Généralement, ces réactions sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevées.

Malgré les règles mécanistiques de Houk qui sont basées sur les recouvrements orbitaire, la régiosélectivité des réactions de cycloaddition a fait longtemps un sujet de recherche en synthèse organique. Dans le cadre des cycloadditions 1,3-dipolaires, la régiosélectivité est définie par : parmi les atomes des réactifs, quel atome du dipôle se liera avec quel atome du dipolarophile. Par conséquent, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire peut aboutir à la formation des hétérocycles sous forme d'un mélange brut ou pur, tout dépend des facteurs géométriques et électroniques des réactifs de cette réaction.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire peut former des hétérocycles possédant des centres chiraux avec une excellente sélectivité. En plus, dans la littérature, les expériences montrent que les réactions intramoléculaires sont généralement gouvernées par les effets stériques que ceux électroniques. Ainsi, il est possible de prédire la régiosélectivité d'une cycloaddition intermoléculaire, qui n'est pas le cas dans une réaction intramoléculaire.

5.2 Données expérimentales

Saubern et *al* [14] ont réalisé expérimentalement la réaction de cycloaddition intramoléculaire de la nitrone-alcène (**5**), générée à partir de la réaction de condensation entre le 2-(allylthio) benzaldéhyde et la *N*-méthylhydroxylamine, pour la synthèse des isoxazolidines tricycliques par une cyclisation *in situ* de la nitone-alcène (**5**). Ils ont constaté que cette réaction a donné exclusivement un seul cycloadduit provenant de la voie *endo*-fusionnée (Figure 5.1).

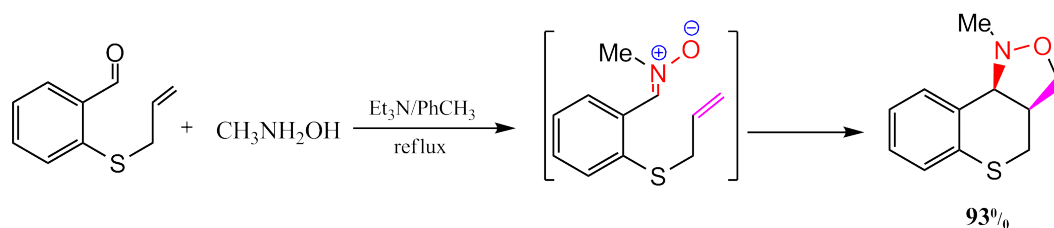


FIGURE 5.1 – Synthèse des isoxazolidines tricycliques à partir de 2-(allylthio) benzaldéhyde.

Dans ce chapitre, nous allons étudier théoriquement la nature du mécanisme moléculaire, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de CAIM, en se basant sur les résultats expérimentaux. L'étude théorique sera menée à l'aide de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau théorique MPWB1K/6-31G(d,p) [118].

5.3 Géométrie de la nitrone-alcène

Une réaction intramoléculaire est une réaction qui se déroule dans la même molécule. Dans notre cas, la nitrone (dipole-1,3) et le dipolarophile (alcène) appartiennent à la même molécule nommée (nitron-alcène).

La figure ?? montre la géométrie optimisée de la nitrone-alkene **5**, avec quelques paramètres structuraux. La longueur de liaison N-O est de l'ordre de 1,25Å, cette valeur est inférieure à celle d'une double liaison N=O (1,29Å) ceci indique que le doublet électronique de l'oxygène participe à la conjugaison avec les doubles liaisons C=N, et formant un système fortement conjugué.

D'une autre part, la faible différence entre les énergies de la (*Z*)-nitron et celle de la (*E*)-nitron (0,004 kcal/mol)(Tableau 5.1), a révélé que la réaction de condensation de l'acide 2-(alkylthio) benzaldéhyde avec du *N*-méthylhydroxylamine pourrait conduire à la formation de deux isomères géométriques (*Z*) et (*E*). (Figure 5.3).

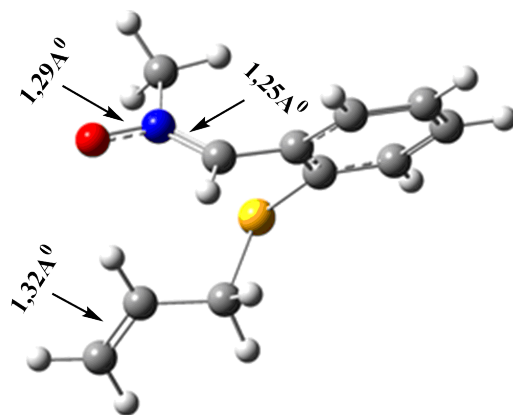
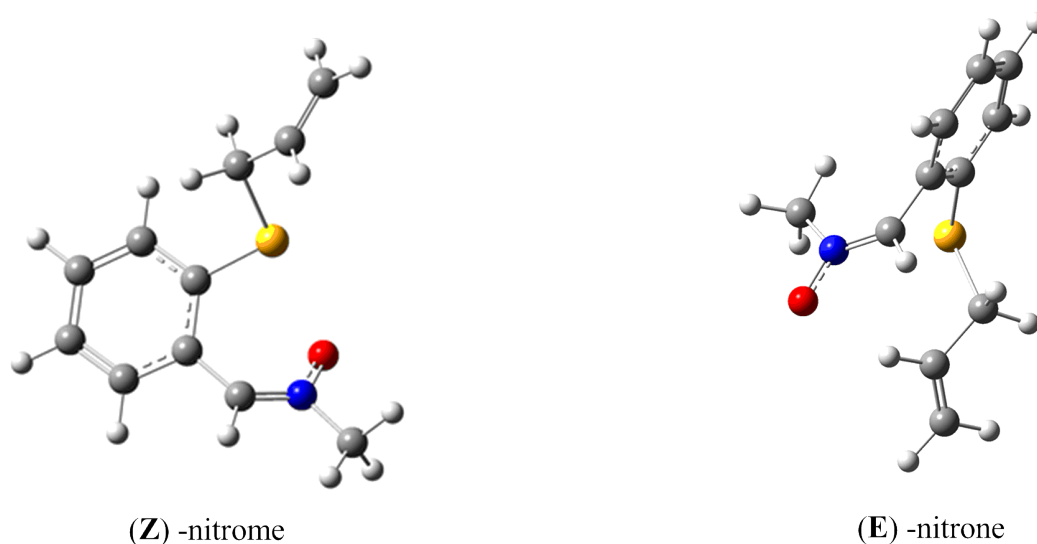


FIGURE 5.2 – La géométrie optimisée de la nitron-alcène **5**

5.4 Sélectivité

Nos études ultérieures ont montré que la grande partie des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 se procèdent *via* un mécanisme en une seule étape [119, 120, 121]. Par conséquent, dans cette étude, on a considéré que la réaction de cycloaddition intramoléculaire IMDC suit un mécanisme en une seule étape. Donc, quatre états de transition conduisant à la formation de quatre cycloadduits possibles ont été étudiés. Ces quatre cycloadduits sont issus de deux voies régioisomériques possibles ; le mode fusionné et le mode ponté

FIGURE 5.3 – Les isomères géométriques (*Z*) et (*E*)

et de deux approches stéréoisomériques possibles, à savoir, l'approche *endo* et *exo*. Ces approches sont nommées *endo* et *exo* selon la direction du substituant porté par l'alcène par rapport à l'angle formé par l'atome d'azote du groupe nitroène. L'approche *endo* correspond à la cycloaddition du (*E*)-nitroène, tandis que l'approche *exo* correspond à la forme (*Z*) de cette nitroène. (Figure 5.4).

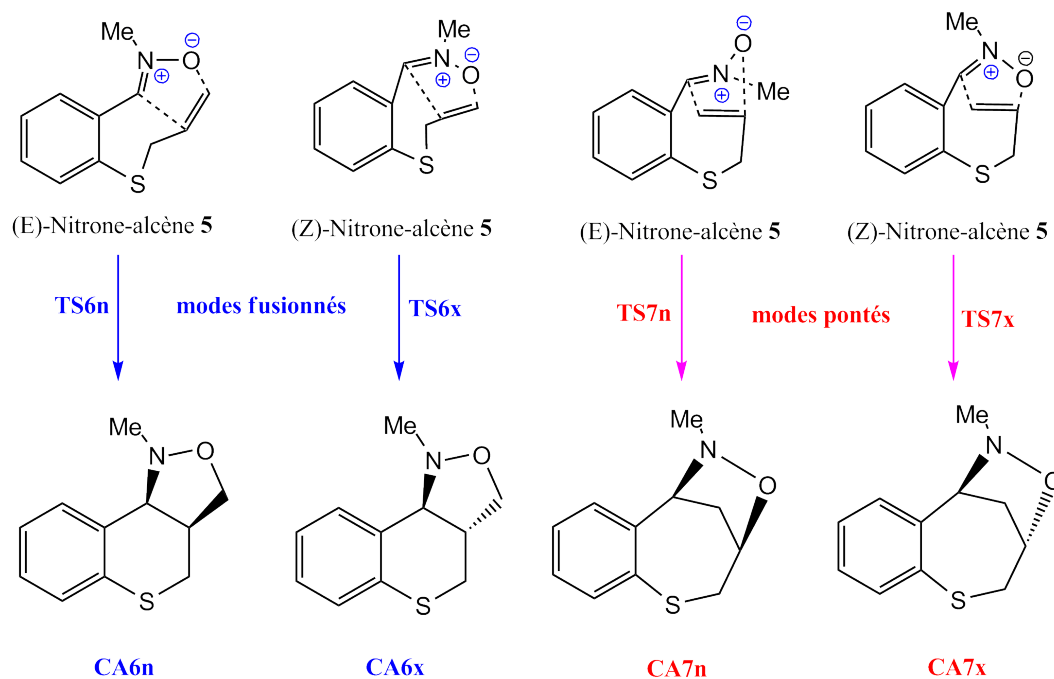
5.5 La régiosélectivité et la stéréosélectivité

5.5.1 Les énergies électroniques

La comparaison entre les énergies des états de transition permet de prédire la stéréosélectivité de cette réaction de cycloaddition intramoléculaire, cette dernière peut avoir lieu le long de quatre voies réactives correspondantes aux approches *endo* et *exo*, et en deux chemins régioisomériques correspondants au mode fusionné et au mode ponté (Figure 5.4). Par conséquent, nous étudierons quatre états de transition et quatre produits possibles.

Le Tableau 5.1, regroupe les énergies E(u.a) et les énergies relatives (kcal/mol) obtenus en phase gazeuse et dans le toluène comme solvant. Les profils énergétiques du chemin réactionnel conduisant à la formation de quatre produits sont illustrés dans la Figure 5.5.

La comparaison entre les énergies d'activation en phase gazeuse associés avec les quatre voies réactives compétitives de cette réaction de cycloaddition interamoléculaire a indiqué que les modes fusionnés (TS6n et TS6x) sont plus favorisés par rapport aux

FIGURE 5.4 – Les voies possibles de IMDC de nitronene-alcène **5**

ceux pontés (TS7n et TS7x), tandis que l'approche fusionnée-*endo*, formant le cycloadduit CA6n, est plus favorisée cinétiquement que l'approche *exo*-fusionnée (5,65 kcal/mol), indiquant que cette réaction possède une stéréosélectivité *endo* élevée, et permet ainsi la formation du cycloadduit CA6n comme un produit cinétique. Ces résultats confirment les données expérimentales.

Nous avons aussi noté que la réaction est exothermique par des valeurs comprises entre 35,43 et 41,03 kcal/mol. Le caractère exothermique élevé de ces voies rend cette réaction irréversible. Donc, cette réaction de cycloaddition intramoléculaire est seulement sous contrôle cinétique. D'autre part, les voies régioisomères pontées sont moins favorisées par rapport aux voies fusionnées. Ceci peut être dû à la tension du cycle associé au mode ponté. En outre, ce mode conduit à la formation d'un cycle à sept chaîons, qui est moins stable qu'un cycle à six chaîons obtenu par le mode fusionné. Les énergies d'activation élevées ont révélé que ces réactions se déroulent *via* un mécanisme de polarité faible.

5.5.2 Propriétés Thermodynamiques

Le Tableau 5.2 rassemble les valeurs des enthalpies H et des enthalpies relatives ΔH , les entropies S et les entropies relatives ΔS , les énergies libres G et les énergies libres relatives ΔG pour la réaction IMDC de nitronene-alcène **5**.

TABLE 5.1 – Les énergies et les énergies relatives, des points stationnaires impliqués dans la réaction CAIM

Système	Phase gazeuse		Toluène	
	E(u.a)	$\Delta E(kcal/mol)$	E(u.a)	$\Delta E(kcal/mol)$
(E)-nitrone-alcène 5	-954,79862		-954,806899	
(Z)-nitrone-alcène 5	-954,803103	-0,004		
TS6n	-954,77173	13,46	-954,781141	16,16
TS6x	-954,768171	19,11	-954,772813	21,39
TS7n	-954,74624	32,87	-954,750056	35,67
TS7x	-954,76557	20,74	-954,770499	22,84
CA6n	-954,86401	-41,03	-954,86742	-37,98
CA6x	-954,85826	-37,42	-954,862349	-34,79
CA7n	-954,85510	-35,44	-954,859069	-32,74
CA7x	-954,85508	-35,43	-954,859058	-32,73

La comparaison entre les enthalpies relatives associées aux quatre voies compétitives révèle que le mode fusionné-*endo* (TS6n) est la voie la plus favorisée ($\Delta E_a = 15,04 kcal/mol$) qui conduisant à la formation de l'isoxazolidine tricyclique CA6n. Cette conclusion est soutenue par les valeurs de l'entropie et l'énergie libre relatives ($\Delta G = 18,29 kcal/mol$). D'autre part, l'enthalpie relative de TS6x, TS7n et TS7 sont 20,02, 34,57 et 21,78 kcal/mol, respectivement. L'ajout de la contribution entropique aux valeurs de l'enthalpie rend les valeurs des énergies libres relatives de l'ordre de 23,25, 20,41, et 25,20 kcal/mol, pour les états de transition TS6n, TS6x, TS7n et TS7, respectivement. Par conséquent, le mode fusionné-*exo* TS6x et les voies pontées (TS7n et TS7x) sont défavorisées. Ainsi, la réaction de cycloaddition intramoléculaire de la nitrone-alcène **5** procède entièrement *via* l'approche *endo*-fusionné. Ces voies réactionnelles sont caractérisées par des valeurs faibles de l'entropie qui est due principalement au processus intramoléculaire de cette réaction.

5.6 Mécanisme moléculaire

L'étude du mécanisme de cette réaction s'articule seulement sur l'analyse de la géométrie des états de transition, car la réaction est de type intramoléculaire, car le transfert de charge s'effectue dans la même molécule. La géométrie des structures de transition et les longueurs des nouvelles liaisons sont regroupées dans la Figure 5.6. D'après les structures des états de transition du mode fusionné, on remarque que les longueurs des nouvelles liaisons formées O-C et C-C sont de l'ordre de 2,08 et 2,20Å pour TS2n et 2,03Å et 2,20Å pour TS6x.

TABLE 5.2 – Enthalpies et enthalpies relatives, entropies et l'entropie relatifs, les énergies libres et de l'énergie libre relative, de la CAIM de la nitrone-alcène **5**

Système	H(u.a)	$\Delta H(kcal/mol)$	S(calmol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔS	G(u.a)	$\Delta G(kcal/mol)$
(E)-nitrone-alcène 1	-954,567434		132,111		-954,648068	
TS6n	-954,543472	15,04	123,623	-8,48	-954,618925	18,29
TS6x	-954,535526	20,02	123,684	-8,43	-954,611016	23,25
TS7n	-954,512348	20,02	121,331	-10,78	-954,586402	20,41
TS7x	-954,532728	21,78	123,184	-8,93	-954,607913	25,20
CA6n	-954,625736	-36,58	118,916	-13,20	-954,698316	-31,53
CA6x	-954,620674	-33,41	119,540	-12,57	-954,693636	-28,59
CA7n	-954,617708	-31,55	119,648	-12,46	-954,690735	-26,77
CA7x	-954,617781	-31,59	120,781	-11,33	-954,691499	-27,55

Les longueurs des nouvelles liaisons formées O-C et C-C en mode ponté sont 2,31 et 1,96Å pour TS7n et 2,14Å pour les deux liaisons en TS7x. Tenant compte du fait que la longueur de la liaison C-O est inférieure à celle de la liaison C-C, dans le mode fusionné, les états de transition associés au mode le plus favorables (fusionné) sont plus synchrones que ceux associés au mode ponté. En outre, l'analyse de l'ordre de liaison (OL, ou BO en anglais) pour le mode fusionné indique que les liaisons O-C et C-C se forment simultanément. Par contre, dans les voies pontées, l'analyse de l'ordre de liaison prouve que la formation de la liaison C-C est plus avancée par rapport à la formation de la liaison O-C.

5.7 Effet du solvant

La réaction de la nitrone-alcène **5** a été réalisée expérimentalement en phase liquide, c'est-à-dire, les réactifs sont solvatés dans le solvant qui est dans ce cas le toluène. Le solvant peut avoir un certain effet sur les valeurs des énergies dû aux interactions structure-solvant. Les valeurs des énergies (en unité atomique) et les énergies relatives (en kcal/mol) des réactifs, états de transition et produits optimisés en prenant compte du solvant sont regroupés dans le Tableau 5.1. Une comparaison entre les énergies en phase gazeuse et en solvant indique que le solvant stabilise tous les structures des points stationnaires. Le changement le plus remarquable dans l'inclusion des effets du solvant est l'augmentation des énergies d'activation. Ces changements sont : 2,71, 2,28, 2,80, et 2,11 kcal/mol pour TS6n, TS6x, TS7n, et TS7x, respectivement.

En outre, l'effet du solvant légèrement diminue le caractère exothermique de la réaction avec des variations de l'ordre de 3,6, 2,63, 2,71 et 2,70 kcal/mol pour CA6n, CA6x, CA7n et CA7x, respectivement. D'autre part, l'augmentation des énergies d'activation et la diminution du caractère exothermique de cette réaction de cycloaddition intramoléculaire sont dues à la bonne solvatation de la nitrone-alcène **5** par rapport à la solvatation des autres structures. Ce changement des énergies n'a aucune influence sur la régiosélectivité et la stéréosélectivité obtenus dans l'étude en phase gazeuse.

5.8 Conclusion

Dans ce chapitre, la régiosélectivité, la stéréosélectivité et le mécanisme moléculaire de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire de la nitrone-alcène **5** a été étudié en utilisant la méthode DFT au niveau théorique MPWB1K/6-31G(d,p).

Les aboutissements suivants sont tirés à partir de nos résultats obtenus.

- * La méthode DFT avec la fonctionnelle hybride MPWB1K et la base 6-31G(d,p) explique avec succès la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement dans la réaction de CAIM de la nitrone-alcène **5**, dans laquelle l'unique cycloadduit obtenu est favorisé cinétiquement.
- * La comparaison entre les énergies des états de transition indique que l'approche fusionnée *endo* est la voie la plus favorisée, car l'effet de la tension du cycle formée lors du rapprochement ponté rend cette voie défavorable.
- * L'analyse géométrique des structures de transition et leurs valeurs de l'ordre de liaison montrent que ces voies de cycloaddition ont lieu à travers un mécanisme synchrone en une seule étape pour le mode fusionné, et *via* un mécanisme asynchrone en une seule étape pour le mode ponté.

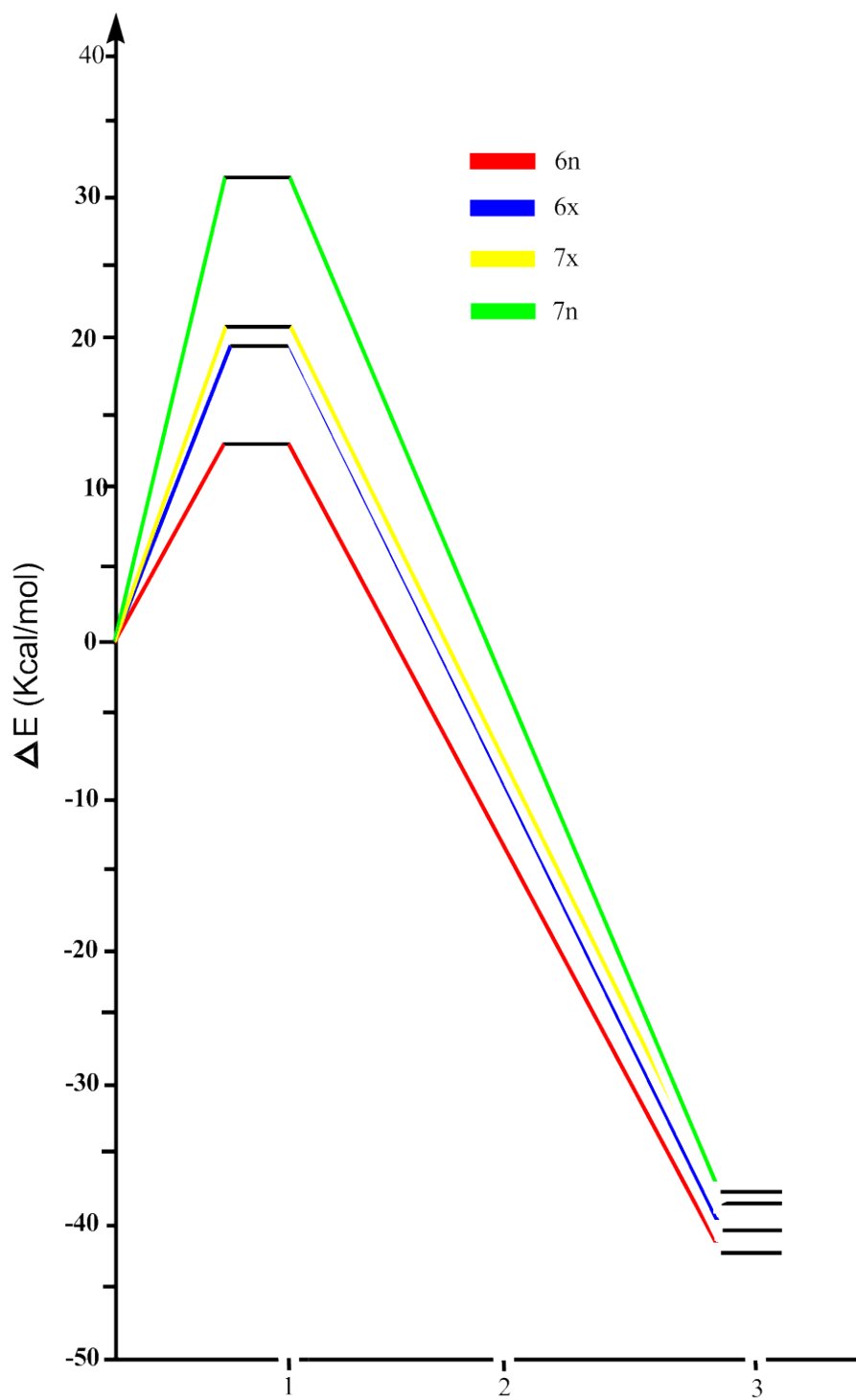


FIGURE 5.5 – Profils énergétiques, en kcal/mol de la réaction de CAIM de la nitrone-alcène 5

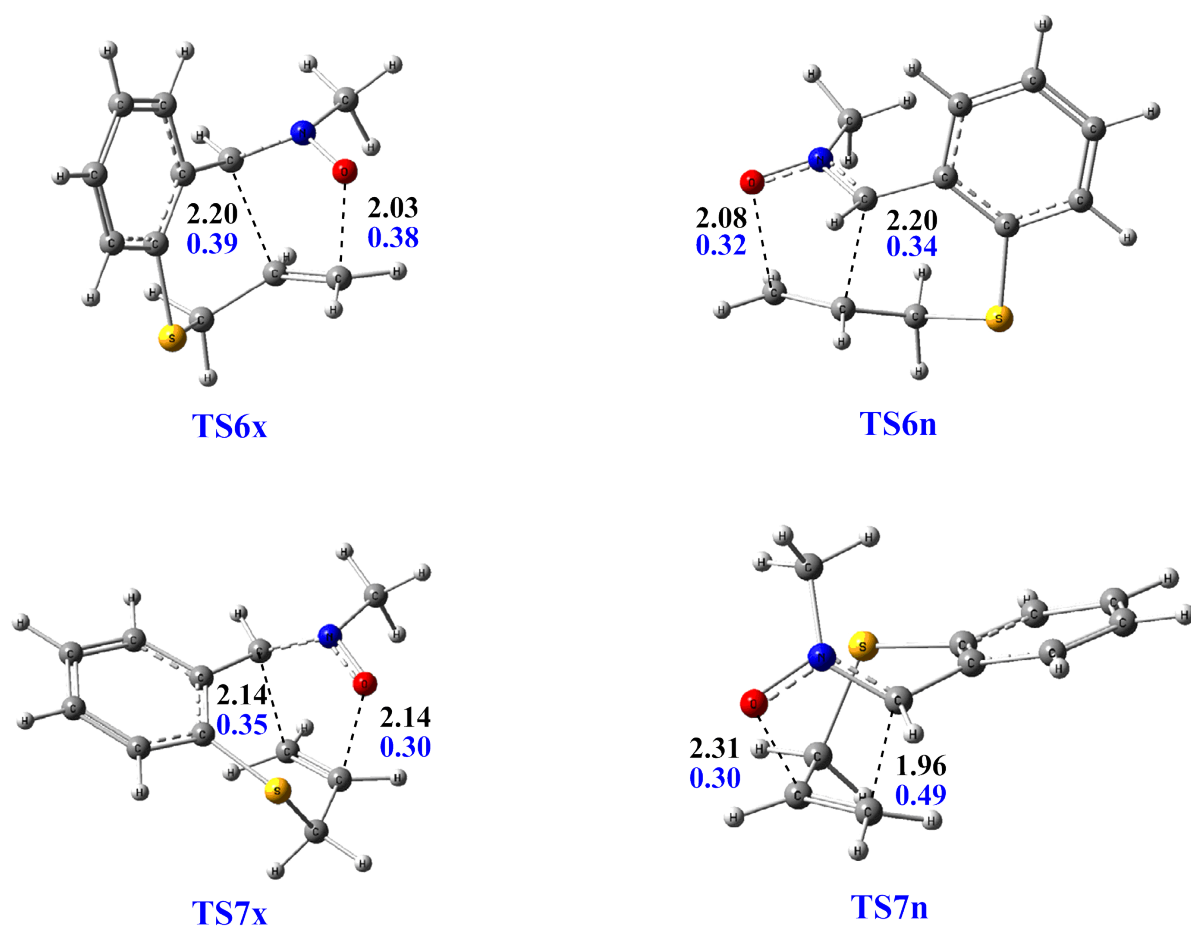


FIGURE 5.6 – Structures des états de transition de la réaction IMDC de la nitrono-alcène **5** avec les nouvelles longueurs de liaison en (Å) et l'ordre de liaison en (bleu).

Conclusion générales et perspectives

Conclusion générale et perspectives

Dans ce travail on a pu étudier théoriquement la nature du mécanisme moléculaire, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de deux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3. La première réaction est de type intermoléculaires entre la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne et la *N*-(2-fluorophenyl) acrylamide. Par contre, la deuxième est de type intramoléculaire de la nitronne-alcène générée *in situ* à partir de la réaction de condensation entre le 2-(allylthio)benzaldéhyde et la *N*-méthylhydroxylamine.

Pour réaliser ce travail, on a utilisé la méthode de la chimie quantique, à savoir, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) utilisant différents fonctionnelles hybrides (B3LYP et MPWB1K) avec la base 6-31G(d). Les résultats théoriques obtenus au cours de notre étude confirment les données expérimentales.

La régiosélectivité a été étudiée on utilisant deux modèles théoriques :

- * Les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle, à savoir, les indices globaux (potentiel électronique chimique μ , et indice d'électrophilicité ω) et les indices locaux en utilisant la fonction de Parr.
- * La règle de Houk basée sur les interactions des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) et les coefficients des OMF (large-large et small-small).

La stéréosélectivité a été étudiée en utilisant la théorie de l'état de transition ; Le produit cinétique est déterminé à partir du calcul des barrières d'activation pour toutes les voies possibles de cyclisation, à savoir ; voie *ortho* ou *méta* ou mode fusionné et mode ponté pour les réaction intramoléculaire et les approches *endo* et *exo*. De plus, le calcul de la différence d'énergie entre les énergies des produits formés permet de déterminer le produit favorisé thermodynamiquement.

Dans la réaction de la *C*-diéthoxyphosphoryl-*N*-méthylnitronne avec la *N*-(2-fluorophényl) acrylamide, l'analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT indique que la réaction est de caractère DEI, où la *N*-(2-fluorophenyl) acrylamide se comporte comme un nucléophile et la nitronne **1** comme un électrophile. L'utilisation des fonctions de Parr interprète correctement la régiosélectivité *ortho*, où, l'oxygène de la nitronne **1** se reliera avec le carbone substitué de l'alcène **2** pour former l'isoxazolidine 5-substitué. De plus, l'utilisation de la théorie des OMF et la règle de Houk conduit au même résultat.

Pour la prédiction de la stéréosélectivité *endo/exo*, la réaction entre la nitronne **1** et l'alcène **2** s'effectue majoritairement par une approche *endo* en conduisant à la formation d'un mélange de deux cycloadduits où, le produit Pt3-*o-trans* est le plus stable. L'obtention d'un mélange est expliquée par la différence faible entre les énergies d'activation des deux voies diastéréoisomériques.

De plus, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Cette réaction de CD-1,3 est caractérisée par une régiosélectivité *ortho* complète et une stéréosélectivité *endo* modérée, elle se procède *via* un mécanisme en une seule étape avec des états de transition *ortho* asynchrones et *méta* un peu synchrones.
- L'inclusion des effets de solvant augmente légèrement les énergies d'activation et diminue le caractère exothermique de cette réaction de CD-1,3 en raison de la grande solvation des réactifs que celle des états de transition et cycloadduits.

- L'analyse des propriétés thermodynamiques indique que l'introduction des conditions expérimentales (Température, Pression et nature du solvant) dans les calculs ne change pas la sélectivité obtenue en phase gazeuse.

Dans la réaction de CD-1,3 intramoléculaire de la nitronne-alcène **5** on peut tirer les conclusions suivantes :

- * La comparaison entre les énergies d'activation en phase gazeuse associés avec les quatre voies réactives de cette réaction de cycloaddition intramoléculaire indique que les modes fusionnés étaient plus favorables par rapport aux celles pontés à cause de la tension du cycle développé au cours de la formation du cycle à sept chaîons. En outre, le mode d'approche fusionné-*endo*, formant le cycloadduit CA6n, est plus favorable cinétiquement que l'approche *exo*, ce qui indique que cette réaction possède une stéréosélectivité *endo*. Ces résultats confirment les données expérimentales.

- * Cette réaction de cycloaddition intramoléculaire se procède seulement sous contrôle cinétique à cause de son caractère exothermique élevé.

- * Le mode ponté conduit à la formation d'un cycle avec sept atomes qui est moins stable qu'un cycle à six chaîons obtenu par le mode fusionné. Les valeurs des énergies d'activation élevées ont révélé que ces réactions se déroulent par un mécanisme à faible polarité.

- * L'ajout de l'effet du solvant dans les calculs indique que ce dernier stabilise les réactifs, l'état de transition et les cycloadduits par rapport au calcul en phase gazeuse.
- * Le solvant diminue légèrement le caractère exothermique de la réaction et ne modifier pas la régiosélectivité et la stéréosélectivité obtenus dans l'étude en phase gazeuse.

Enfin, nous espérons que les résultats computationnels obtenus dans cette étude peuvent être un ajout utile pour les chimistes organiciens expérimentateurs pour la synthèse des structures hétérocycliques souhaitées.

Comme perspectives à ce travail, nous envisageons utiliser la méthode basé sur la théorie de la fonctionnelle de la densité au niveau MPWB1k/6 – 31G** pour :

- * L'étude de la régiosélectivité, la stéréosélectivité et la diastéréosélectivité pour d'autres réactions de cycloaddition que se soit inter- ou intramoléculaires faisant intervenir d'autres dipôles-1,3.
- * Approfondir l'étude de l'effet du solvant et des catalyseurs sur le mécanisme et la sélectivité des réactions de cycloaddition.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] R. G. Pearson. *Inorg. Chem*, 27 :734, 1988.
- [2] P. Merino. *C. R. Chimie*, 8 :775–788, 2005.
- [3] I. Delso M. Thirumalaikumar T. Tejero L. Kovacs P. Merino, P. Padar. *Tetrahedron Letters*, 47 :5013–5016, 2006.
- [4] K. V. Gothelf. *In Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Wiley-VCH : Weinheim, 2002.
- [5] S. E. Denmark. ; L. Gomez. *Inorg. Chem*, 68 :8015, 2003.
- [6] G. Bentabet. ; M. Rahmouni. ; F. Mongin. ; A. Derdour. ; J. Hamelin. ; J. P. Bazureau. *1,3-Dipolar Cycloadditions of Aldehydes or Imines with Carbonyl Ylides Generated from Epoxides*. Classical Heating and Microwave Irradiation, 2007.
- [7] A. Padwa. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Wiley : New York, 1984.
- [8] K. Kokosza et al. *Bioorg. Med. Chem.*, 23 :3135, 2015.
- [9] D. G. Piotrowska. ; M. Cieslak. ; K. Krolewska. ; A. E. Wróblewski. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*, 11 :301, 2011.
- [10] U. Chiacchio. ; A. Padwa. ; G. Romeo. *Curr. Org. Chem*, 13 :422, 2009.
- [11] R. Romeo et al. *Bioorg. Med. Chem*, 20 :3652, 2012.
- [12] R. Romeo et al. *Bioorg. Med. Chem*, 21 :7929, 2013.
- [13] K. Kamil. ; J. Balzarini. ; D. G. Piotrowska. *Bio. Org. Med. Chem*, 21 :1097, 2013).
- [14] S. Saubern et al. *Tetrahedron*, 66 :2761, 2010.
- [15] I. Fleming. ; J. Wiley Sons. New York, 1975.
- [16] H. Eyring. ; M. Polanyi. *Phys. Chem*, 12 :279, 1931.
- [17] H. Eyring. *J. Chem. Phys*, 3 :107, 1935.
- [18] A. Padwa. *Chem. Int. Ed. Engl*, 15 :123, 1976.
- [19] E. Buchner. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 21 :2637, 1888.
- [20] A. Michael. *J. Prakt. Chem*, 48 :94, 1893.

- [21] L. Smith. *Chem. Rev*, 23 :193, 1938.
- [22] R. Huisgen. *1,3-dipolar cycloadditional chemistry*. Pawda A. Ed. Wiley : New York, 1984.
- [23] R. Huisgen. *Angew. Chem*, 75 :604, 1963.
- [24] R. B. Woodward. ; R. Hoffmann. Verlag Chemie :Weinheim/Bergstr, 1970.
- [25] K. N. Houk. ; J. Sims. ; C. R. Watts. ; L. J. Luskus. *J. Am. Chem. Soc*, 95 :7301, 1973.
- [26] E. Beckmann. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 23 :1680, 1890.
- [27] E. Breuer. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*. Z. Ed. Wiley : Chichester, 1989.
- [28] P. Pfeiffer. *Ann. Phys*, 72 :411, 1916.
- [29] J. Hamer. ; A. Malacuso. *Chem. Rev*, 64 :473, 1964.
- [30] J. Thseing. ; W. Sirrember. *Chem. Ber*, 91 :1978, 1958.
- [31] J. Revuelta. ; S. Cicchi. ; A. Goti. ; A. Brandi. *Synthesis*, 485 :67, 2007.
- [32] T. Maryse. ; Y. Pierre. ; B. Véronique, 2010.
- [33] U. Chiacchio. ; A. Corsaro. ; V. Pistarà. ; A. Rescifina. ; G. Romeo. ; R. Romeo. *Tetrahedron*, 52 :7875, 1996.
- [34] C. Louis. ; C. Hootelé. *Tetrahedron : Asymmetry*, 8 :109, 1997.
- [35] K. Kasahara. ; H. Iida. ; C. Kibayashi. *J. Org. Chem*, 54 :2225, 1989.
- [36] K. Fukui. *Acc. Chem. Res*, 4 :57, 1971.
- [37] R. Sustman. *Pure Appl. Chem*, 40 :569, 1974.
- [38] P. Merino. ; A. Padwa. *Science of Synthesis*, 27 :530, 2004.
- [39] A. Rastelli. ; R. Gandolfi. ; M. S. Amadè. *Adv. Quantum Chem*, 36 :151, 1999.
- [40] B. Engels. ; M. Christl. *Angew. Chem. Int. Ed*, 48 :7968, 2009.
- [41] M. Kissane. ; A. R. Maguire. *Chem. Soc. Rev*, 39 :845, 2010.
- [42] A.K. Nacereddine. ; W. Yahia. ; S. Bouacha. ; and A. Djerourou. *Tetrahedron Lett*, 51 :2617, 2010.
- [43] A. H. Djerourou S. Bouacha. *Chem. Soc. Rev*, 39 :845, 2013.
- [44] S.M. Mekelleche W. Benchouk. *Journal of Molecular Structure*, 852 :46, 2008.
- [45] A. Antony B. V. Subba Reddy and J. S. Yadav. *Tetrahedron Lett*, 51 :3071, 2010.
- [46] M. Mekelleche Wa. Benchouk M. José Aurellb M. Awatif, Ma. Sidi and L.R.Domingo. *Royal Society of Chemistry*, 6 :15759, 2016.
- [47] Z. Xiang. *Computational and Theoretical Chemistry*, 992 :128, 2012.

- [48] A. Benallou et al. *Tetrahedron*, 72 :76, 2016.
- [49] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. Wiley-VCH, New York, 2001.
- [50] E. Schrödinger. *Nova Science Publishers*, 4 :1941, 2013.
- [51] M. Born. ; J. R. Oppenheimer. *Ann Physik*, 74 :457, 1927.
- [52] D. R. Hartree. *Proc. Cambridge Phil. Soc*, 24 :98, 1928.
- [53] W.Z. Pauli. *Ann. Physik*, 31 :765, 1925.
- [54] V. Fock. *Physik*, 61 :126, 1930.
- [55] J.C. Slater. *Phys. Rev*, 36 :57, 1929.
- [56] A. Szabo. ; N. S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry*. Mc Graw-Hill, 1982.
- [57] C.C. Roothaan. *Rev. Mod. Phys*, 21 :69, 1951.
- [58] G.G. Hall. *Proc. R. Soc*, 205(A), 1951.
- [59] I. Shavitt. *In Methods of Electronic Structure Theory*. H. F. Shaefer, Ed Plenum Press, New York, 1977.
- [60] A. Julg. *Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique*. 1978.
- [61] C. Møller. ; M.S. Plesset. *Phys. Rev*, 46 :618, 1934.
- [62] S. F. Boys. *Proc. Roy. Soc*, 200(A), 1950.
- [63] W. Kohn. ; L. J. Sham. *Phys. Rev. A*, 140 :1133, 1965.
- [64] J.C. Slater. *The Self-consistent field for Molecules and Solids : Quantum Theory of Molecules and Solids*. Mc Graw Hill New York, 1974.
- [65] J. C. Slater. *Phys. Rev*, 36 :57, 1930.
- [66] S. Huzinaga. *J. Chem. Phys*, 42 :1293, 1965.
- [67] T. H. Dunning. *J. Chem. Phys*, 55 :716, 1971.
- [68] H. Eyring. *J. Chem.Phys*, 3 :107, 1935.
- [69] K. Fukui. ; T. Yonezawa. ;C. Nagata. ; H. Shingu. *J. Chem. Phys*, 22 :1433, 1954.
- [70] M. J. S. Dewar. *J. Mol. Struct*, 200 :301, 1989.
- [71] G. Klopman. *J. Amer. Chem. Soc*, 90 :223, 1968.
- [72] L. Salem. *J. Amer. Chem. Soc*, 90 :543, 1968.
- [73] R. G. Parr. ; W. Wang. *Density Theory for atoms and Molecules*. Oxford University Press : Oxford, 1989.
- [74] T. M. Lowry. *Chem. Ind*, 42 :43, 1923.

- [75] P. Perez.; L .R Domingo.; M. J. Aurell.; R. Contreras. *Tetrahedron*, 59 :3117, 2003.
- [76] L R. Domingo.; M. Arno.; R. Contreras.; P. Perez. *J. Phys. Chem*, 106 :952, 2002.
- [77] C. K. Ingol.; R. Trav. *Chim. Pays-Bas*, 48 :797, 1929.
- [78] G. N. Lewis. *Valence and the structure of atoms and molecules*. New York, 1923.
- [79] F.A. Carey.; R.J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry 3rd ed. Part A*. Springer Science Business Media, LLC, New York,USA, 1990.
- [80] P. Jaramillo.; P. Perez.; P. Fuentealba. *J. Phys. Chem*, 20 :1050, 2007.
- [81] S. Pratihari.; S. Roy. *J. Org. Chem*, 75 :4957, 2010.
- [82] L. R. Domingo.; M.J. Aurell.; P. Perez.; R. Contreras. *Tetrahedron*, 58 :4417, 2002.
- [83] L. R. Domingo.; E. Chamorro.; P. Pérez. *J. Org. Chem*, 73 :4615, 2008.
- [84] L. R. Domingo.; P. Pérez. *Org. Biomol. Chem*, 9 :7168, 2011.
- [85] W. Langenaeker.; K. Demel.; P. Geerlings. *J. Mol. Struct*, 259 :317, 1992.
- [86] P. Geerlings.; F. De Proft.; W. Langenaeker. *Chem. Rev*, 103 :1793, 2003.
- [87] R. G. Pearson. *1999*, 76 :267, 1999.
- [88] K. R. S. Chandrakumar.; Sourav Pal.; *Int. J. Mol. Sci*, 3 :324, 2002.
- [89] W. T. Yang.; W. J. Mortier. *J. Am. Chem*, 108 :5708, 1986.
- [90] P. W. Ayers.; F. De Proft.; A. Borgoo.; P. Geerlings. *J. Chem. Phys*, 126 :224107, 2007.
- [91] A. Michalak.; F. De Proft.; P. Geerlings.; R. F. Nalewajski. *J. Chem. Phys*, 103 :762, 1999.
- [92] J. J. Melin.; P. W. Ayers.; J. V. Ortiz. *J. Chem. Sci*, 117 :387, 2005.
- [93] D. W. Smith.; O. W. Day. *J. Chem. Phys*, 62 :113, 1975.
- [94] P. Mori-Sanchez.; A. J. Cohen.; W. T. Yang. *J. Chem. Phys*, 2006 :201102, 125.
- [95] A. Ruzsinszky.; J. P. Perdew.; G. I. Csonka.; O. A. Vydrov.; G. E. Scuseria. *J. Chem. Phys*, 126 :104102, 2007.
- [96] K. S. Min.; A. G. DiPasquale.; J. A. Golen.; A. L. Rheingold.; J. S. Miller. *J. Am. Chem. Soc*, 129 :2360, 2007.
- [97] J. Melin.; P. W. Ayers.; J. V. Ortiz. *J. Phys. Chem. A*, 111 :10017, 2007.
- [98] P. W. Ayers. *PCCP*, 8 :3387, 2006.
- [99] P. F. S Bultinck.; C. Van Alsenoy.; P. W. Ayers.; R. Carbo-Dorca. *J. Chem. Phys*, 127 :034102, 2007.

- [100] J. Chem. Phys. *J. Chem. Phys*, 116 :8731, 2002.
- [101] P. Perez.; A. Toro-Labbe.; A. Aizman.; R. Contreras. *J. Org. Chem*, 67 :4747, 2002.
- [102] E. Chamorro.; P. K. Chattaraj.; P. Fuentealba. *J. Phys. Chem. A*, 107 :7068, 2003.
- [103] P. Pérez.; L. R. Domingo.; M. Duque-Noreña.; E. Chamorro. *J. Mol. Struct*, 86 :895, 2009.
- [104] A. K Chandra.; M. T. Nguyen. *Int. J. Mol. Sci*, 2 :310, 2002.
- [105] L.R. Domingo.; P. Pérez.; J.A. Sáez. *RSC Adv*, 3 :1486, 2013.
- [106] P. K. Chattaraj.; S. Giri.; S. Duley. *Chem, Rev*, 111 :43, 2011.
- [107] R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc*, 85 :3533, 1963.
- [108] L. R. Domingo.; J. A. Saez. *Org. Biomol. Chem*, 7 :3576, 2009.
- [109] K. N. Houk. *Acc. Chem. Res*, 8 :361, 1975.
- [110] S.M. Mekelleche A. Ghomri. *Mol. Phys*, 112 :566, 2014.
- [111] E. Chamorro P.J. Pérez P. Jaramillo, L.R. Domingo. *Mol. Struct. Theochem*, 68 :865, 2008.
- [112] E. Cancas B. Mennucci and J. Tomasi. *J. Phys. Chem*, 101 :10506, 1997.
- [113] B. Silvi M.J. Aurell W. Benchouk, S.M. Mekelleche and L.R. Domingo. *J. Phys. Org. Chem*, 24 :611, 2011.
- [114] K.B.Wiberg. *Tetrahedron*, 24 :1083, 1968.
- [115] L.R. Domingo and S.R. Emamian. *Tetrahedron*, 70 :1267, 2014.
- [116] C. P. Collier.; G. Mattersteig.; E. W. Wong.; Y. Luo.; K. Beverley.; J. Sampaio.; F. M. Raymo.; J. F. Stoddart.; J. R. Heath. *Science*, 289 :1172, 2000.
- [117] A. E. Koumbis.; J. K. Gallos. *Curr. Org. Chem*, 7 :585, 2003.
- [118] B. J. Lynch.; P. L. Fast.; M. Harris.; D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem*, 104 :4811, 2000.
- [119] H.Layeb A. Khorief Nacereddine A. Djerourou L. R. Domingo. *Journal of Molecular Modeling*, 20 :2347, 2014.
- [120] A. Djerourou M. Rios-Gutiérrez L.R. Domingo A. Khorief Nacereddine, Ch. Sobhi. *RSC Advances*, 5 :99299, 2015.
- [121] F. Chafaa W. Yahia-A. Djerourou L. R. Domingo A. Khorief Nacereddine, H. Layeb. *RSC Advances*, 5 :64098, 2015.

Annexe

Articles

RESEARCH ARTICLE

A theoretical study of the regio- and stereoselectivities of non-polar 1,3-dipolar cycloaddition reaction between C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitrone and N-(2-fluorophenyl)acrylamide

Fouad Chafaa^a, Djamilia Hellel^a, Abdelmalek Khorief Nacereddine^{a,b} and Abdelhafid Djerourou^a

^aLaboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji Mokhtar Annaba, Annaba, Algeria; ^bDépartement de Physique et Chimie, Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique de Skikda, Cité des Frères Boucetta, Skikda, Algeria

ABSTRACT

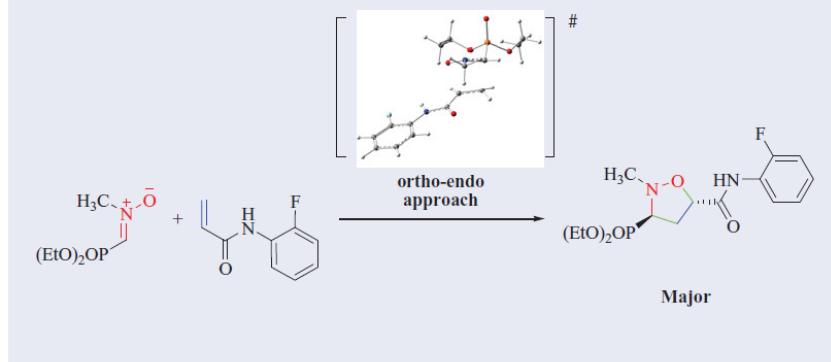
The 1,3-dipolar cycloadditions (13DC) of C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitrone and N-(2-fluorophenyl) acrylamide have been studied using density functional theory (DFT) calculations at B3LYP/6-31G(d) level of theory. Our calculations show that this 13DC reaction takes place with complete *ortho* regioselectivity with *endo* stereoselectivity, which favours kinetically the formation of the *ortho-endo* cycloadduct, in agreement with the experimental observations. The inclusion of solvent effects does not modify the gas-phase selectivities but slightly decreases the reactivity of the reagents. Analysis of the bond order and charge transfer at the transition states indicates that this 13DC reaction takes place *via* a one-step asynchronous mechanism. Analysis of the DFT global reactivity indices and the Parr functions of the reagents allow us to provide an explanation of the regioselectivity of this 13DC reaction.

ARTICLE HISTORY

Received 15 September 2015
Accepted 14 October 2015

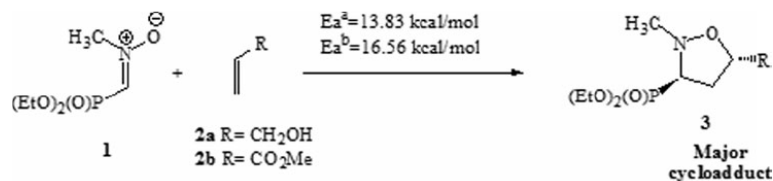
KEYWORDS

1,3-Dipolar cycloaddition; mechanism; selectivity; nitrone; isoxazolidines; DFT calculations

**1. Introduction**

Cycloaddition reactions are among the most useful organic reactions in the synthetic organic chemistry field because of their ability to construct in regio- and/or stereoselectively manner a cyclic or heterocyclic organic molecule [1]. The 13DC reaction is the most important useful process for the construction of heterocyclic five-membered rings in organic chemistry. They provide an easy method to prepare five-membered heterocycles with many stereogenic centres, with excellent stereocontrol [2]. Nitrones are among the most useful and versatile

substrates that have been used in organic synthesis, such as nucleophilic addition, radical addition and cycloaddition [3]. The 13DC reactions of nitrones with alkenes are methods of choice for the construction of the isoxazolidines heterocyclic ring, which can be transformed into many structurally complex and biologically active compounds through reductive cleavage of the nitrogen–oxygen bond [3]. In recent years, the major challenge in organic synthesis is to control the stereochemistry of the addition step. The stereochemistry of these reactions can be controlled either by choosing the appropriate

2  F. CHAFAA ET AL.

Scheme 1. 13DC reaction *C*-diethoxyphosphoryl-*N*-methylnitrone **1** with substituted alkenes **2a,b**.

reactants, or by governing the reaction with a molecular complex acting as catalyst [4]. A considerable amount of theoretical and experimental works have been devoted to the study of the selectivities and mechanism of 13DC reactions can be found in the literature.

Recently, we have studied the 13DC reaction between *C*-diethoxyphosphorylnitrone with allyl alcohol and methylacrylate, respectively. (Scheme 1). We have found that this 13DC reaction favours the formation of the *ortho-endo* cycloadduct in both cases, this fact is due to the favourable interactions in this approach mode [5].

More recently, Kokosza *et al.* [6] have described the 13DC reaction between *C*-diethoxyphosphoryl-*N*-methylnitrone **1** with *N*-(2-fluorophenyl)acrylamide **4** to give a mixture of diastereomeric isoxazolidines (see Scheme 2). This 13DC reaction takes place with a total regioselectivity and *endo* stereoselectivity in ratio of 80:20.

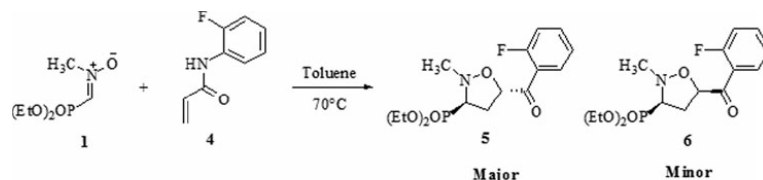
Our research axis has centred on the prediction and the interpretation of the regio- and stereochemical outcome of cycloaddition reactions and studies their molecular mechanism in order to shed light on the factors that influenced the selectivity of 13DC reactions. Herein, a theoretical study for the 13DC reaction, between the *C*-diethoxyphosphoryl-*N*-methylnitrone **1** and *N*-(2-fluorophenyl)acrylamide **4** with solvent effects, has been carried out in order to understand mechanistic details for this cycloaddition.

2. Computational methods

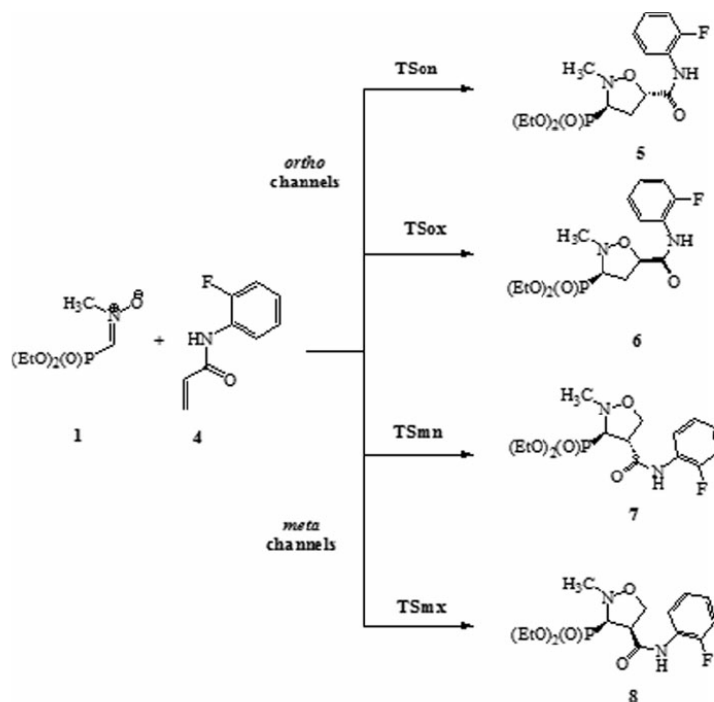
13DC and Diels–Alder reactions have been the object of a wide variety of density functional theory (DFT) studies, indicating that functionals which include

gradient corrections and hybrid functionals, such as B3LYP, together with the 6-31G(d) basis set, lead to potential energy barriers in good agreement with the experimental results [7]. DFT calculations were carried out using the B3LYP [8] functional, together with the standard 6-31G(d) basis set [9]. The optimisations were carried out using the Beryny analytical gradient optimisation method [10]. The stationary points were characterised by frequency calculations in order to verify that transition states (TSs) have only one imaginary frequency. Solvent effects were taken into account through B3LYP/6-31G(d) single-point energy calculations using the polarisable continuum model as developed by Tomasi's group [11] in the framework of the self-consistent reaction field [12]. The electronic structures of the TSs were analysed by the natural bond orbital (NBO) method [13]. Thermodynamic calculations were done with the standard statistical thermodynamics at 343.15 K and 1 atm [9], and harmonic vibrational frequencies were scaled by a factor of 0.96 [14]. All computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs [15].

The global electrophilicity index, ω , is given by the following equation [16] $\omega = (\mu^2/2\eta)$, in terms of the electronic chemical potential μ and the chemical hardness η . Both quantities may be approached in terms of the one-electron energies of the frontier molecular orbitals highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), ε_H and ε_L , as $\mu \approx (\varepsilon_H + \varepsilon_L)/2$ and $\eta \approx (\varepsilon_L - \varepsilon_H)$, respectively [17]. Recently, Domingo introduced an empirical (relative) nucleophilicity index [18] N , based on the HOMO energies obtained within the Kohn–Sham scheme [19] and defined as $N = \varepsilon_{\text{HOMO(Nu)}} - \varepsilon_{\text{HOMO(TCE)}}$. Nucleophilicity is referred to



Scheme 2. 13DC reaction of *C*-diethoxyphosphoryl-*N*-methylnitrone **1** and *N*-(2-fluorophenyl)acrylamide **4**.



Scheme 3. The possible competitive regio- and stereoisomeric pathways associated with the 13DC reaction of nitron 1 with dipolarophile 4.

tetracyanoethylene (TCE). The P_k^+ electrophilic and P_k^- nucleophilic Parr functions [20], which allow for the characterisation of the electrophilic and nucleophilic centres of a molecule, were obtained through the analysis of the Mulliken atomic spin density of the radical anion and the radical cation by single-point energy calculations using optimised neutral geometries of the studied molecules, respectively.

3. Results and discussion

This theoretical study has been divided into two sections: (1) first, the energy profiles of the 13DC reaction of nitron 1 with dipolarophile 4 in term of relative electronic, enthalpy and free energy will be analysed and discussed together with the molecular mechanism in term of bond order (BO) and charge transfer (CT) will be also analysed and discussed; (2) in the second part, the analysis of the DFT reactivity indices at the ground state of the reagents is carried out in order to predict the regioselectivity and to shed light on the mechanism polarity of this 13DC reaction.

3.1. Energies

Due to the asymmetry of both reagents, the 13DC reaction of the nitron 1 with dipolarophile 4 can take place along four reactive channels corresponding to the *endo* and *exo* approaches of the dipolarophile 4 to the nitron 1 with respect to the C–N–O angle of nitron 1 in two possible regioisomeric channels: the *ortho* and *meta* pathways (Scheme 3). This 13DC reaction takes place through a one-step mechanism, therefore, four TSs, T_{Son}, T_{Sox}, T_{Smn} and T_{Smx}, and the corresponding cycloadducts, 5–8, were located and characterised. The relative energies in gas phase and in toluene solvent are given in Table 1, while total energies are collected in Table S1 in Supplementary data.

Analysis of the gas-phase activation energies associated with the four competitive pathways of the 13DC reaction of nitron 1 with dipolarophile 4 reveals that the *ortho* channels are more favourable than the *meta* ones. These energy results indicate that this 13DC is entirely *endo* stereoselective, T_{Son} being 0.9 kcal mol⁻¹ lower in energy than T_{Sox}, and completely *ortho* regioselective, T_{Son} being 2.9 kcal/mol lower in energy than

Table 1. B3LYP/6-31G(d) relative energies (in kcal mol⁻¹) in gas phase and in toluene solvent for the TSs and the cycloadducts involved in the 13DC between nitrone **1** and dipolarophile **4**.

System	Gas phase ΔE (kcal mol ⁻¹)	Toluene ΔE (kcal mol ⁻¹)
TSon	6.2	7.7
TSox	7.1	8.1
TSmn	12.7	14.1
TSmx	8.9	10.9
5	-29.7	-28.3
6	-28.4	-26.5
7	-28.0	-26.1
8	-24.2	-22.8

the most favourable *meta* approach TSmn. Moreover, the cycloadduct **5** is more stable than other cycloadducts. Formation of the cycloadducts is exothermic between -24.2 and -29.7 kcal mol⁻¹ which accounts for the irreversibility of this 13DC reaction, therefore, the major product of the reaction, isoxazolidine **5**, is formed by kinetic control. Although the steric hindrance exists in TSmx, its energy is lower than that of TSmn, as a consequence of its stability that is may be attributed to the favourable secondary hydrogen bond interaction that exists in TSmx, which is developed between the oxygen atom of the amide function of the dipolarophile **4** and the hydrogen in α position of the phosphoryl ester of the nitrone **1**, that becomes acidic hydrogen due to the withdrawing inductive effect of oxygen atom (see Figure 2).

The most part of chemical reactions are carried out in solution, and as solvent effects may have some influence on the reaction mechanism, we are obliged to increase our study about the effect of the interactions between solvent and solute on the selection of the reaction path. We can notice from Table 1 that inclusion of solvent effects stabilises the reactants, TSs and cycloadducts relative to gas-phase results. The most remarkable change with the inclusion of solvent effects is the increase of the activation energies; the changes are 1.4, 1.0, 1.4 and 1.9 kcal mol⁻¹ for TSox, TSox, TSmn and TSmx, respectively. The activation energies are decreasing on going from gas phase to toluene solvent around from 1.0 to 1.9 kcal mol⁻¹. This low solvent effect can be assigned to the low polar character of this 13DC reaction [12]. Moreover, solvent effects decrease slightly the exothermic character of the reaction; the changes are 1.4, 1.9, 1.9 and 1.4 kcal mol⁻¹ for **5**, **6**, **7** and **8**, respectively. These changes of the activation energies and the exothermic character of this 13DC reaction are attributed to the higher solvation of nitrone **1** and dipolarophile **4** than transition states and cycloadducts in polar solvents [21].

The geometries of the TSs associated with the 13DC reaction of nitrone **1** with dipolarophile **4** are shown in

Figure 1. An analysis of these TSs, reveals that at the meta TSs, the lengths of the O-C and C-C new forming bonds are 2.31 and 2.07 Å at TSox and 2.23 and 2.15 Å at TSox, respectively, while at the meta TSs the lengths of the same bonds are 1.92 and 2.30 Å at TSmn and 1.91 and 2.24 Å at TSmx. Take in consideration that the C-O bond is shorter than the C-C one, these length values indicate that the TSs involved in the most favourable *ortho* channels are more asynchronous than those involved in the *meta* ones.

The extent of bond formation or bond breaking along a reaction pathway is provided by the concept of BO. The Wiberg bond indices [22] have been computed using NBO analysis. At the TSs associated with this 13DC reaction, the BO values of the O-C and C-C new forming bonds for the *ortho* channels are 0.25 and 0.45 at TSox and 0.29 and 0.42 at TSox, while the BO of same bonds for the *meta* channels are 0.47 and 0.37 at TSmn and 0.45 and 0.35 at TSmx. These values account for an asynchronous single bond formation processes for the more favourable *ortho* channels, which the C-C forming bond is advanced than the C-O one, and a slightly asynchronous for the *meta* ones, in which the C-O forming bond is advanced than the C-C one.

The CT analysis at the transition states of this 13DC reaction is performed to shed light on the polarity nature of the molecular mechanism. Natural population analysis allows evaluating the CT along this 13DC reaction, and thus to determine the polar nature of this 13DC reaction. The CT values are evaluated in terms of the residual charge on dipolarophile **4**. The CT values are 0.050e, 0.012e, 0.025e and 0.028e at TSox, TSox, TSmn and TSmx, respectively. The low values of CT indicating that these TSs have a very low polar character, in clear agreement with the high activation energies [23].

The values of relative enthalpies, entropies and free energies associated to this 13DC reaction are collected in Table 2, while the values of total ones are gathered in Table S2 in Supplementary data. A schematic representation of the free energy profile for the four possible pathways is depicted in Figure 3.

A comparison between the activation enthalpy values indicated a preference for the *ortho-endo* path in agreement with the predicted activation energy. This 13DC reaction is entropically unfavourable due to the geometry voluminous of the TSs and cycloadducts, which impede its movement. Thus, this 13DC reaction has activation entropy, which varied from -42.42 to -54.15 cal mol⁻¹K⁻¹ that raises the free activation energy from 23.4 to 32.8 kcal mol⁻¹, making this 13DC reaction unfavourable. However, the negative activation entropy values associated with this intermolecular process is responsible for the large activation Gibbs energy. Thereby,

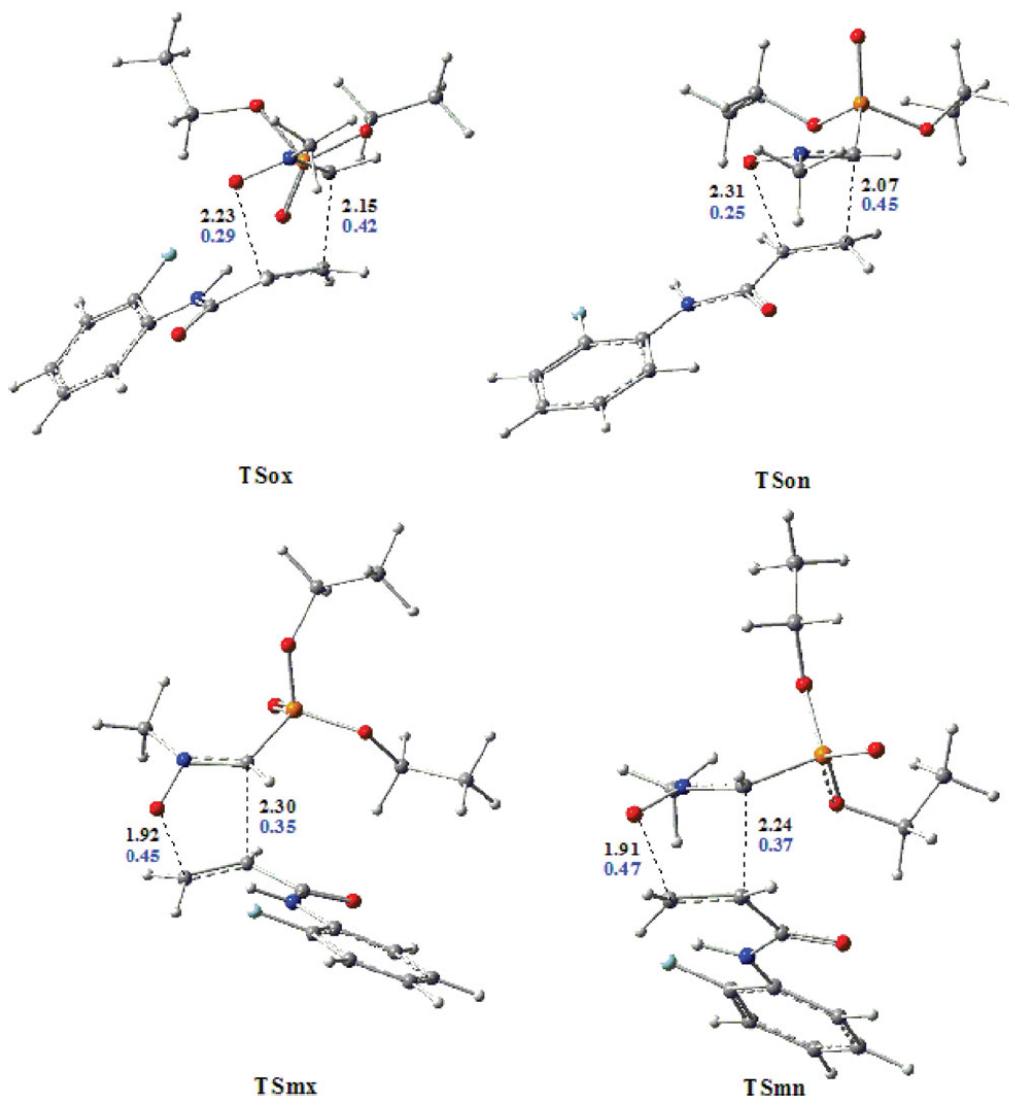


Figure 1. Optimised structures of the TSs of the 13DC reaction of nitron 1 with dipolarophile 4 together with the lengths of the new forming bond (in Å) and BO (in blue).

the addition of thermal corrections and entropic contribution to the electronic energies increases the activation free energies by around 17 kcal mol^{-1} , but it does not modify the selectivity.

3.2. Analysis of the DFT reactivity indices

Recent studies performed on cycloaddition reactions have indicated that the reactivity indices defined, unless the conceptual DFT, are powerful tools for establishing

6 F. CHAFAA ET AL.

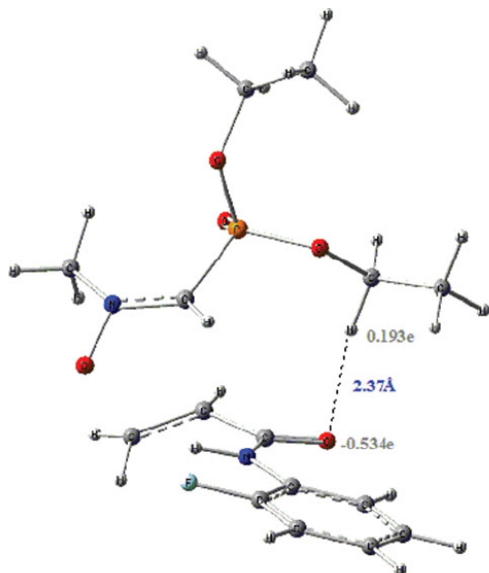


Figure 2. Favourable hydrogen bond interaction in **TSmn**, distance (in blue), Milliken atomic charge (in grey).

the polar character of these reactions [24]. Table 3 summarised the static global properties, including the electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω) and global nucleophilicity, N , in eV, for nitrone **1** and dipolarophile **4**.

The electronic chemical potential μ of dipolarophile **4**, -3.70 eV, is slightly lower than that of nitrone **1**, -3.98 eV. Therefore, along the corresponding 13DC reaction, the net CT will take place from dipolarophile **4** towards electron-deficient nitrone **1**. The electrophilicity index of nitrone **1** is 1.59 eV, a value that lies in the range of strong electrophile on the electrophilicity scale [25]. On the other hand, the nucleophilicity indices of nitrone **1** and dipolarophile **4** are 2.64 and 3.04 eV, being classified as moderate and strong nucleophiles, respectively, on the

Table 2. B3LYP/6-31G(d) relative enthalpies (ΔH , in kcal mol $^{-1}$), relative entropies (ΔS , in cal mol $^{-1}$ K $^{-1}$) and relative Gibbs free energies (ΔG , in kcal mol $^{-1}$), for the TSs and the cycloadducts involved in the 13DC between nitrone **1** and dipolarophile **4**.

	ΔH	ΔS	ΔG
TSon	8.4	-43.5	23.4
TSox	8.7	-49.9	25.9
TSmn	14.3	-54.1	32.8
TSmx	11.8	-42.4	26.3
5	-25.6	-46.9	-9.5
6	-23.9	-48.3	-7.3
7	-20.0	-52.2	-2.1
8	-23.2	-46.0	-7.4

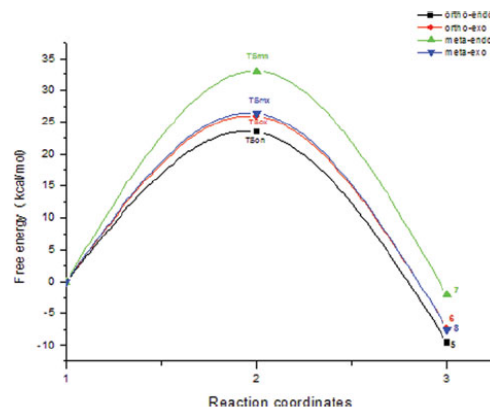


Figure 3. Relative free energy profiles, ΔG , in kcal/mol, for the possible reaction paths of the 13DC reaction between nitrone **1** and dipolarophile **4**.

nucleophilicity scale [26]. The electrophilicity difference $\Delta\omega$ between nitrone **1** and dipolarophile **4**, $\Delta\omega = 0.16$ eV, accounts for the low polar character of this 13DC reaction. Due to these facts, this reaction requires high activation energy and proceeds via a non-polar mechanism, as proved previously in the energies analysis.

Recently, Domingo *et al.* [20] proposed electrophilic, P_k^+ , and nucleophilic, P_k^- , Parr functions, based on the atomic spin density distribution in the radical anion and radical cation of the neutral molecules, to study the regioselectivity in polar cycloaddition reactions. Accordingly, the maps of the atomic spin density (ASD) and nucleophilic P_k^- Parr functions for radical cation of nitrone **1**, together with map of the ASD, and electrophilic P_k^+ Parr functions for radical anion of dipolarophile **4** are given in Figure 4. Along this 13DC reaction, analysis of the nucleophilic P_k^- Parr functions of dipolarophile **4** indicates that the substituent carbon atom is the most nucleophilic one of this molecule, $P_k^- = 0.018$. On the other hand, analysis of the electrophilic P_k^+ Parr functions of nitrone **1** indicated that the oxygen atom of the nitrone function is the most electrophilic centre of this compound, $P_k^+ = 0.249$. Consequently, the most favourable nucleophilic/electrophilic interaction will occur between

Table 3. B3LYP/6-31G(d) electronic chemical potential (μ), chemical hardness (η), global electrophilicity (ω) and global nucleophilicity (N), in eV, of nitrone **1** and dipolarophile **4**.

	HOMO	LUMO	μ	η	ω	N
Nitronne 1	-6.48	-1.48	-3.98	4.99	1.59	2.64
Dipolarophile 4	-6.08	-1.31	-3.70	4.77	1.43	3.04

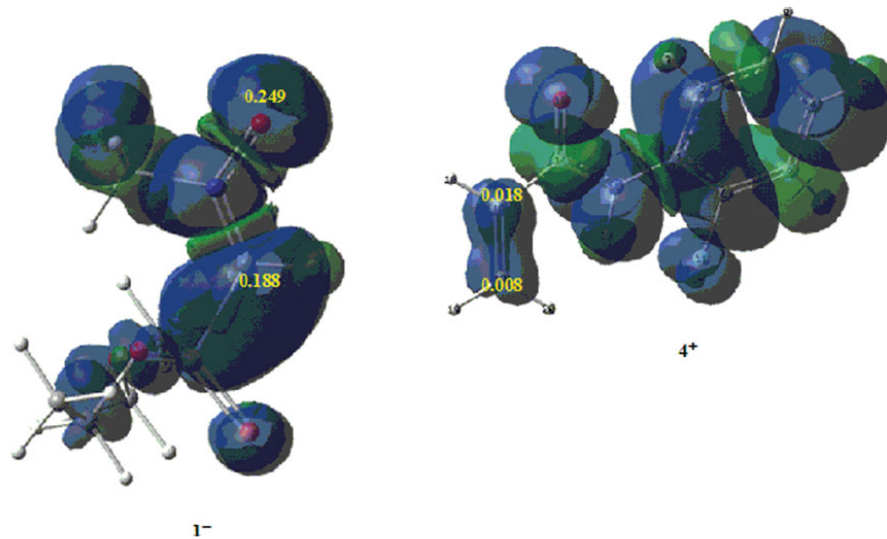


Figure 4. Maps of the ASD of the radical cation 4^+ and the radical anion 1^- , and the nucleophilic P_k^- and electrophilic P_k^+ Parr functions of dipolarophile **4** and nitrene **1**.

these centres leading to the formation of the *ortho* regioisomers, in good agreement with the experimental outcome.

4. Conclusion

The regio- and stereoselectivities of the 13DC reaction of C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitrene **1** with *N*-(2-fluorophenyl) acrylamid **4** have been studied using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) theoretical level. These calculations' results successfully explain the experimental observations. The two possible regioisomeric pathways, *ortho/meta* along with the two stereoisomeric channels, *endo* and *exo*, have been analysed based on the kinetic and thermodynamic parameters, while the regioselectivity has also been interpreted through global and local reactivity indices. This 13DC reaction presents a complete *ortho* regioselectivity and a moderate *endo* stereoselectivity, which take place through a one-step mechanism, *via* asynchronous *ortho*-TSs and slightly synchronous *meta*-TSs. The inclusion of solvent effects slightly increases the activation energy and decreases the exothermic character of this 13DC reaction as a consequence of the larger solvation of reagents than transition states and cycloadducts.

An analysis of the relative enthalpies of the TSs involved in this 13DC reveals that the inclusion of the thermal corrections and entropic contribution to the electronic energies does not modify the stereochemistry

found with the gas-phase electronic energies. The main change is the increase of the activation energies, as a consequence of the better solvation of the reactants and the negative values of entropies associated with the bimolecular character of this 13DC reaction.

The electrophilic, P_k^+ , and nucleophilic, P_k^- , Parr functions confirmed that the *ortho* channels are the most favourable regioisomeric paths, in good agreement with the energy profiles analysis and experimental data.

Acknowledgements

Dr. A. Khorief Nacereddine is grateful to Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique of the Algerian Government (project CNEPRU code: B00L01EN210120140003).

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- [1] W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 2nd ed. (Cambridge University Press, Cambridge, 1978); W. Carruthers. in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, edited by J.E. Baldwin and P.D. Magnus (Pergamon, Oxford, 1990).

- [2] A. Padwa and W.H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. (John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2003); A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol. 1*. (John Wiley & Sons, New York, 1984).
- [3] M. Lombardo and C. Trombini *Synthesis*. **06**, 759 (2000); F.A. Villamena, J.K. Merle, C.M. Hadad, and J.L. Zweier *J. Phys. Chem. A*. **111**, 9995 (2007); P. Runa, G. Subhash, C. Koushik, and B. Amit, *Synlett*, 2321 (2007); F. Cardona and A. Goti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 7832 (2005); K.V. Gothelf and K.A. Jørgensen, *Chem. Comm.* **16**, 1449 (2000).
- [4] K.V. Gothelf and K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **98**, 863 (1998).
- [5] A.K. Nacereddine, W. Yahia, S. Bouacha, and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **51**, 2617 (2010).
- [6] K. Kokosza, J. Balzarini, and D.G. Piotrowska, *Bioorg. Med. Chem.* **21**, 1097 (2013).
- [7] E. Goldstein, B. Beno, and K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6036 (1996); V. Branchadell, *Int. J. Quantum Chem.* **61**, 381 (1997); A. Sbai, V. Branchadell, R.M. Ortuno, and A. Oliva. *J. Org. Chem.* **62**, 3049 (1997); J.I. Garcia, V. Martinez-Merino, J.A. Mayoral, and L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 2415 (1998); L.R. Domingo, M. Arno, and J. Andrés, *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 1617 (1998); L.R. Domingo, M. Arno, and J. Andrés, *J. Org. Chem.* **64**, 5867 (1999); L.R. Domingo and A. Asensio, *J. Org. Chem.* **65**, 1076 (2000); A.K. Nacereddine, W. Yahia, C. Sobhi, and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **53**, 5784 (2012).
- [8] C. Lee, W. Yang, and R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **37**, 785 (1988); A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98**, 5648 (1993).
- [9] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, and J.A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory* (Wiley, New York, 1986).
- [10] H.B. Schlegel, in *Modern Electronic Structure Theory*, edited by D. R. Yarkony (World Scientific Publishing, Singapore, 1994).
- [11] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.* **94**, 2027 (1994); Simkin, B.Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions e a Computational Approach* (Ellis Horwood, London, 1995).
- [12] B. Mennucci, E. Cancas, and J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B* **101**, 10506 (1997); M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, and J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **255**, 327 (1996); V. Barone, M. Cossi, and J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **19**, 404 (1998).
- [13] A.E. Reed, R.B. Weinstock, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **83**, 735 (1985); A.E. Reed, L.A. Curtiss, and F. Weinhold, *Chem. Rev.* **88**, 899 (1988).
- [14] A.P. Scott and L. Radom, *J. Phys. Chem.* **100**, 16502 (1996).
- [15] 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, Jr., F. Ogliaro, 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, and D. Fox, *J. Gaussian 09* (Gaussian, Wallingford, CT, 2009).
- [16] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 1922 (1999).
- [17] R.G. Parr and R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Chem. Soc.* **105**, 7512 (1983); R.G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* (Oxford University Press, New York, 1989).
- [18] L.R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, *J. Org. Chem.* **73**, 4615 (2008); L.R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7168 (2011).
- [19] W. Kohn and L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, 1133 (1965).
- [20] L.R. Domingo, P. Pérez, and J.A. Sáez, *RSC Adv.* **3**, 1486 (2013).
- [21] W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell, and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **24**, 611 (2011).
- [22] K.B. Wiberg, *Tetrahedron*, **24**, 1083 (1968).
- [23] L.R. Domingo and S.R. Emamian, *Tetrahedron*, **70**, 1267 (2014).
- [24] A. Ghomri and S.M. Mekelleche, *Mol. Phys.* **112**, 566 (2014); L.R. Domingo and P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.* **11**, 4350 (2013); L.R. Domingo and S.R. Emamian, *Tetrahedron*. **70**, 1267 (2014); S. Bouacha, A.K. Nacereddine, and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **54**, 4030 (2013); R. Jasinski, *Tetrahedron*. **69**, 927 (2013).
- [25] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, and R. Contreras, *Tetrahedron*. **58**, 4417 (2002).
- [26] P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, and P.J. Pérez, *Mol. Struct. Theochem.* **865**, 68 (2008).



A theoretical study of the mechanism and selectivity of the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reaction of the nitrone-alkene derived from 2-allylthiobenzaldehyde for the synthesis of tricyclic isoxazolidines



Fouad Chafaa^a, Djamila Hellel^a, Abdelmalek Khorief Nacereddine^{a,b,*}, Abdelhafid Djerourou^a

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

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 July 2015
Revised 20 October 2015
Accepted 23 November 2015
Available online 30 November 2015

Keywords:

Cycloaddition
Selectivity
Mechanism
DFT calculations
Intramolecular
Isoxazolidines

ABSTRACT

A computational study of the mechanism as well as the regio- and stereoselectivities of the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition (IMDC) of nitrone-alkene **1**, derived from 2-allylthiobenzaldehyde, has been carried out using DFT methods at the MPWB1K/6-31G(d,p) level of theory. The four possible pathways, fused and bridged regioisomeric modes, and the two stereoisomeric approaches *endo* and *exo* for the IMDC reaction are analyzed and discussed. Analysis of the potential energy surface showed that this IMDC reaction kinetically favors formation of the isoxazolidine generated from the fused-endo pathway. The obtained results corroborate very well with the published experimental data. Analysis of TS geometries and bond order indicate that these IMDC reactions proceeded through a one-step synchronous mechanism for the fused modes and is asynchronous for the bridged modes.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Over the past few decades, polyheterocyclic compounds have been extensively studied for their varied application in the fields of biology, material science, and supramolecular chemistry.¹ Many methods have been reported in the literature for the synthesis of these molecules, however short and efficient syntheses still remain a challenge for synthetic organic chemists. Existing methods require high dilution reaction conditions and long reaction times. The intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition (IMDC) of nitrone-alkene compounds is a versatile and efficient protocol for the stereo- and regioselective construction of complex heterocyclic architectures having both nitrogen and oxygen atoms in a five-membered unit.² The fused and bridged mode of the IMDC which afford fused or bridged isoxazolidines, respectively, are both key intermediates in the syntheses of natural products or analogues with biological importance.³

These reactions are characterized by high regioselectivity and stereoselectivity and are useful in organic synthesis. A tremendous amount of theoretical and experimental work devoted to the study

of the mechanism and selectivities of IMDC reactions can be found in the literature. Xiang theoretically studied,⁴ through DFT methods, the regioselectivity of the IMDC reaction of various *N*-3-alkenyl nitrones and found that the position of the substituent played a major role in both the determination of selectivity and the reaction rate. Purushothaman et al.⁵ have synthesized bicyclic pyrrolidine and pyrrolizidine grafted macrocycles through an IMDC reaction between azomethine ylides and dipolarophiles, of which the alkenyl-aldehydes derived from salicylaldehyde were reacted with secondary amino acids to generate azomethine ylides, which were trapped intramolecularly by suitable dipolarophiles to give the corresponding macrocycles in moderate yields.

Recently, Saubern et al.⁶ reported the intramolecular cycloaddition of nitrone-alkene **1**, generated in situ from the corresponding 2-(allylthio)benzaldehyde, for the synthesis of the corresponding tricyclic isoxazolidines. They found that this reaction exclusively gave a single cycloadduct originating from the fused-endo pathway (Scheme 1).

Our aim of the present letter was to undertake a computational investigation of the regio- and stereoselectivities observed experimentally by Saubern et al. in order to shed light on the factors that controlled the selectivity and influenced the mechanism of this IMDC reaction.

* Corresponding author. Tel.: +213 778781313.

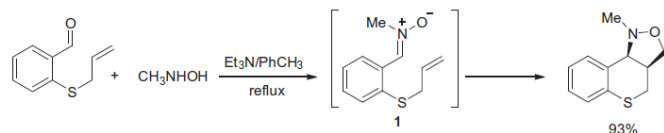
E-mail address: malek_khorief@yahoo.com (A.K. Nacereddine).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.069>

0040-4039/© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

68

F. Chafaa et al./Tetrahedron Letters 57 (2016) 67–70



Scheme 1. Synthesis of tricyclic isoxazolines from 2-(allylthio)benzaldehyde.

Computational methods

DFT computations were carried out using the MPWB1K⁷ exchange–correlation functional, together with the standard 6-31G(d,p) basis set.⁸ The stationary points were characterized by frequency computations in order to verify that TSs only had one imaginary frequency (see ESI for details). Values of enthalpies, entropies and free energies in toluene were calculated using standard statistical thermodynamics at 383.15 K and 1 atm over the optimized gas phase structures⁹ and have been scaled by 0.96.¹⁰ The electronic structures of critical points were analyzed using the natural bond orbital (NBO) method.¹¹ Solvent effects of toluene were considered at the same level of theory by single-point calculations of the gas-phase structures using a self-consistent reaction field (SCRF)¹² based on the polarizable continuum model (PCM) reported by Tomasi.¹³ All computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs.¹⁴

Results and discussion

Previous theoretical studies have indicated that 1,3-dipolar cycloaddition reactions proceed through a concerted mechanism.¹⁵ Therefore, in this letter we only considered the concerted mechanism for the IMDC reaction of nitron–alkene **1**. Consequently, four TSs and the corresponding [3+2] cycloadducts (CAs) were located and characterized related to the possible regio- and stereoselective modes of cyclization. Thus, the studied IMDC reaction can take place via two regioisomeric pathways; the fused or bridged modes and two stereoisomeric approaches; *endo* or *exo* with respect to the nitrogen of the nitron functional group. The *endo* approach corresponded to the cycloaddition of the (*E*)-nitron, whereas, the *exo* approach corresponded to the (*Z*)-nitron (see Scheme 2). Cartesian coordinates of the stationary points are summarized in the ESI.

Total and relative energies of the stationary points associated with the IMDC reaction of nitron–alkene **1** are summarized in Table 1. The energy profiles of the four pathways corresponding

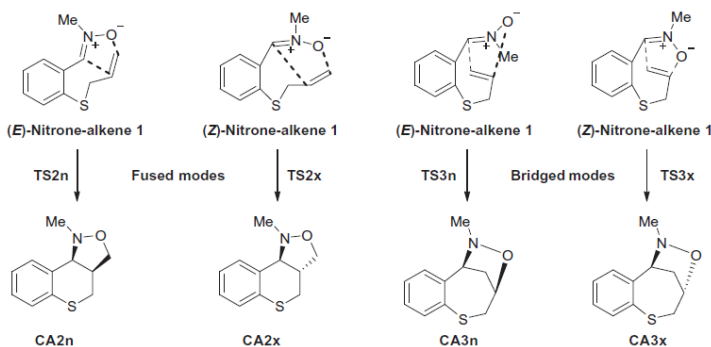
Table 1

Total energies (*E*, in a.u.) and relative energies^a (ΔE , in kcal/mol), in gas phase and in toluene, of the stationary points involved in the IMDC reaction of nitron–alkene **1**

System	Gas phase		Toluene	
	<i>E</i>	ΔE	<i>E</i>	ΔE
(<i>E</i>)-nitron–alkene 1	–954.79862		–954.806899	
(<i>Z</i>)-nitron–alkene 1	–954.803103	–0.004		
TS2n	–954.77173	13.46	–954.781141	16.16
TS2x	–954.768171	19.11	–954.772813	21.39
TS3n	–954.74624	32.87	–954.750056	35.67
TS3x	–954.76557	20.74	–954.770499	22.84
CA2n	–954.86401	–41.03	–954.86742	–37.98
CA2x	–954.85826	–37.42	–954.862349	–34.79
CA3n	–954.85510	–35.44	–954.859069	–32.74
CA3x	–954.85508	–35.43	–954.859058	–32.73

^a Relative to *E*(*E*)-nitron–alkene.

to the fused/bridged regioisomeric paths and *endo/exo* stereoisomeric approaches are illustrated in Figure 1. The low difference between the energies of the (*Z*)-nitron and that of the (*E*)-nitron (0.004 kcal/mol) revealed that the condensation reaction of 2-(allylthio)benzaldehyde with *N*-methylhydroxylamine could lead to the formation of both geometric nitron isomers. From Table 1, a comparison between the gas-phase activation energies associated with the four competitive reactive pathways of this IMDC reaction indicated that the fused modes (TS2n and TS2x) were more favorable than the bridged ones, while the fused-*endo* approach mode, giving CA2n, was more favorable than the fused-*exo* one by 5.65 kcal/mol, indicating that this IMDC reaction was completely *endo* stereoselective, allowing the formation of CA2n as the kinetically favored cycloadduct. These results were in clear agreement with the previous reported experimental data.⁶ We also noted that the reaction was exothermic in the range between 35.43 and 41.03 kcal/mol. The exothermic character of this IMDC reaction makes the cycloaddition irreversible, therefore this IMDC reaction is only under kinetic control. On the other hand, the bridged regioisomeric pathways were less favored than the fused

Scheme 2. Possible IMDC pathways of nitron–alkene **1**.

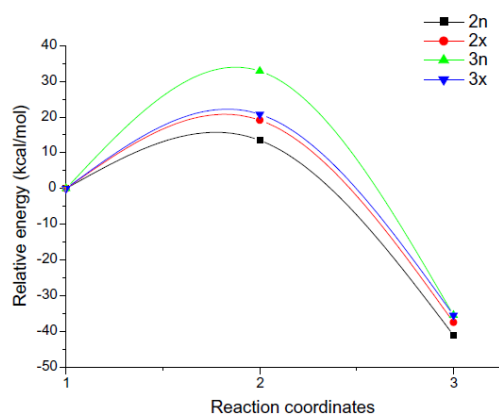


Figure 1. Energy profiles of the possible IMDC pathways of nitrone-alkene 1.

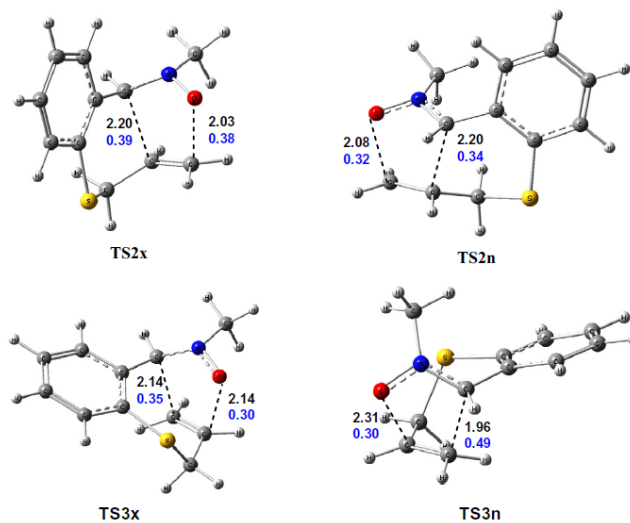


Figure 2. Optimized TS involved in the IMDC reaction of nitrone-alkene 1 together with lengths of the newly forming bonds (Å) and the BO (blue).

Table 2

MPWB1K/6-31G(d) enthalpies H (in a.u.) and relative enthalpies (ΔH , in kcal/mol), entropies S (in cal mol⁻¹ K⁻¹) and relative entropies (ΔS , in cal mol⁻¹ K⁻¹), free energies G (in a.u.) and relative free energy (ΔG , in kcal/mol), for the TS and CA involved in the IMDC of nitrone-alkene 1

System	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
(<i>E</i>)-nitrone-alkene 1	-954.567434		132.111		-954.648068	
TS2n	-954.543472	15.04	123.623	-8.48	-954.618925	18.29
TS2x	-954.535526	20.02	123.684	-8.43	-954.611016	23.25
TS3n	-954.512348	34.57	121.331	-10.78	-954.586402	20.41
TS3x	-954.532728	21.78	123.184	-8.93	-954.607913	25.20
CA2n	-954.625736	-36.58	118.916	-13.20	-954.698316	-31.53
CA2x	-954.620674	-33.41	119.540	-12.57	-954.693636	-28.59
CA3n	-954.617708	-31.55	119.648	-12.46	-954.690735	-26.77
CA3x	-954.617781	-31.59	120.781	-11.33	-954.691499	-27.55

Relative to (*E*)-nitrone-alkene 1.

pathways. This may be due to the strain of the ring associated with the bridged mode. In addition, the bridged mode leads to the formation of a ring with seven atoms which was less stable than the six membered ring obtained through the fused mode. The high activation energies revealed that these IMDC reactions proceeded via a low polar mechanism.^{16,17}

The geometries of the TS involved in the IMDC reaction of nitrone-alkene 1 are given in Figure 2. At the fused mode, the lengths of the newly formed O-C and C-C bonds were 2.08 and 2.20 Å for TS2n and 2.03 Å and 2.20 Å for TS2x, respectively, while the lengths of the newly formed O-C and C-C bonds at the bridged mode were 2.31 and 1.96 Å for TS3n and 2.14 Å for both bonds in TS3x. Taking into account that the length of the C-O bond was lower than that of C-C one, the TS associated with the more favorable fused modes were more synchronous than those associated with the bridged ones.

The nature of the TSs was examined using the Wiberg bond indices.¹⁹ The values of bond order (BO) are given in blue (Fig. 2). For the fused regioisomeric pathways, analysis of the BO indicated that the forming O-C and C-C bonds were formed simultaneously. For the bridged pathways, the C-C forming bond is advanced over the C-O one, showing asynchronicity along the bond formation

process. These BO data were in agreement with the asynchronous mechanism previously predicted.

As the IMDC reaction of nitron–alkene **1** was carried out in toluene, which can have some effect on the energies due to solvent effects, this reaction was considered by single-point calculation of the gas phase geometries and the energy results are summarized in Table 1. Solvent effects stabilize the reactants, TS and CA relative to gas phase calculations. The most noticeable change with the inclusion of solvent effects was the increase in activation energies, with changes of 2.71, 2.28, 2.80, and 2.11 kcal/mol for TS2n, TS2x, TS3n, and TS3x, respectively. Moreover, solvent effects slightly decreased the exothermic character of the reaction, with changes of 3.6, 2.63, 2.71, and 2.70 kcal/mol for CA2n, CA2x, CA3n, and CA3x, respectively. The increase in the activation energies and the decrease in the exothermic character of this IMDC reaction were a consequence of the higher solvation of nitron–alkene **1** than TS and CA in polar solvents.¹⁸ In spite of this, the regio- and stereoselectivities found in the gas phase remained unchanged.

Table 2 summarizes the total and relative enthalpies, entropies, and free energies for the IMDC reaction of nitron–alkene **1**. A comparison between the activation enthalpies associated with the four competitive reactive pathways revealed that the fused-endo mode (TS2n) was the more favorable pathway (15.04 kcal/mol) leading to formation of tricyclic isoxazolidine CA2n. Addition of the entropic contribution to the enthalpy raised the activation free energies to 18.29 kcal/mol. On the other hand, the activation enthalpy of TS2x, TS3n, and TS3x were 20.02, 34.57, and 21.78 kcal/mol, respectively, and addition of the entropic contribution to the enthalpy raised the activation free energies to –23.25, 20.41, and 25.20 kcal/mol, respectively. Therefore, the fused-*exo* and the bridged pathways are unfavorable modes of the present IMDC reaction. Thereby, the IMDC reaction of nitron–alkene **1** proceeds completely by the fused-endo TS. These reaction pathways are characterized by low values of entropies due to the intramolecular process.

Conclusions

Intramolecular dipolar cycloaddition (IMDC) represents a popular method for the synthesis of tricyclic and polycyclic isoxazolidines. In this work, we have performed a systematic theoretical study of the mechanism and the regio- and stereoselectivities of the IMDC reaction of the nitron–alkene **1** which was derived from 2-allylthiobenzaldehyde. The following conclusions can be made from our results:

- (i) DFT method with MPWB1K functional in conjunction with the 6-31G(d,p) basis set successfully explains the experimentally observed regio- and stereoselectivities, in which the single product of the IMDC reaction of nitron–alkene **1** was formed through kinetic control of the reaction.
- (ii) Comparison of the TS energies indicates that the fused-endo is the most reactive pathway in the IMDC of nitron alkene **1**, as a consequence of ring strain developed in the bridged pathways.
- (iii) Analysis of the transition structures and bond order shows that the cycloaddition reactions take place through a one-step synchronous mechanism for the fused modes and via a one-step asynchronous mechanism for the bridged modes

Our results make useful support for experimental chemists in future research on the synthesis of new polyheterocyclic compounds.

Acknowledgement

This work was supported by research funds provided by the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique of the Algerian Government (project CNEPRU Code: B00L01EN210120140003).

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.11.069>.

References and notes

1. (a) Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2725; (b) Hamilton, D. G.; Montalti, M.; Prodi, L.; Fontani, M.; Zanello, P.; Sanders, J. K. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 608; (c) Balzani, V.; Credi, A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3349; (d) Collier, C. P.; Matternsteig, G.; Wong, E. W.; Luo, Y.; Beverley, K.; Sampaio, J.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *Science* **2000**, *289*, 1172.
2. Koumbis, A. E.; Gallos, J. K. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 585.
3. Tufaniello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 2, pp 83–168.
4. Xiang, Z. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *992*, 128.
5. Purushothaman, S.; Prasanna, R.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6450.
6. Saubern, S.; Macdonald, J. M.; Ryan, J. H.; Woodgate, R. C. J.; Louie, T. S.; Fuchter, M. J.; White, J. M.; Holmes, A. B. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2761.
7. Lynch, B. J.; Fast, P. L.; Harris, M.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 4811.
8. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.
9. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
10. (a) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899; (b) Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
11. (a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027; (b) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.
12. Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
13. (a) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *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. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 404.
14. Frisch, M. J. et al *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian: Wallingford, CT, 2009.
15. Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition. Introduction, Survey, Mechanics In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1984; Vol. 1, pp 1–176.
16. Domingo, L. R.; Sáez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3576.
17. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4519.
18. Benchouk, W.; Mekelleche, S. M.; Silvi, B.; Aurell, M. J.; Domingo, L. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, *24*, 611.
19. Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.

Nom : CHAFAA

Prénom : Fouad

Titre de thèse : Etude théorique des additions nucléophiles sur les dipôles-1,3.

Mots clés : DFT, B3LYP, MPWB1K, réactivité chimique.

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'étude théorique de deux réactions de type 1,3-Dipolaires, la première est une cycloaddition intermoléculaires entre la *C*-diethoxyphosphoryl- *N*-methylnitronne et la *N*-(2-fluorophenyl) acrylamide, et la deuxième est une intramoléculaires nitronne-alcène, a fin de maitre en évidence la régio- et la stéréosélectivité observées expérimentalement. Pour cela on a utilisé les méthodes de la modélisation moléculaire bases sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau b3lyp/6-31G(d) pour la première réaction, et au niveau MPWB1K/6-31G(d,p) pour la deuxième. Les résultats obtenus au cours de de cette étude théorique confirme les données expérimentales.

