

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2022

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT EN SCIENCES

Option : Chimie Organique

Par:

Mr. Brahim BAYOUD

Réactivité et sélectivité dans les réactions de Diels-Alder

Composition du jury :

| | | | |
|------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------------|
| Mr. Messaoud LIACHA | Président | Professeur | Université d'Annaba |
| Mr. Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE | Directeur de thèse | Professeur | ENSET de Skikda |
| Mr. Abdelhafid DJEROUROU | Co-directeur de thèse | Professeur | Université d'Annaba |
| Mr. Salah-Eddine DJILANI | Examineur | Professeur | Université d'Annaba |
| Mme. Chafia SOBHI | Examinatrice | MCA | Université de Skikda |
| Mr. Fouad CHAFAA | Examineur | MCA | Université de Batna-2 |

Dédicaces

À la mémoire de mon très cher papa

À ma très chère maman que dieu la protège

À ma femme leïla et à mes enfants

Jawed et Iyed

À mes frères et à mes sœurs

À mes collègues

À toute ma famille

À tous mes amis

Remerciements

*Je voudrais remercier en premier lieu, Monsieur le Professeur **Abdelmalek KHORIEF NACEREDDINE** pour m'avoir permis de réaliser cette thèse de doctorat sous sa direction. Merci pour sa très grande disponibilité, sa pédagogie, sa patience, sa rigueur, et ses encouragements qui m'ont permis de progresser dans les meilleures conditions pendant cette thèse. Je lui suis extrêmement reconnaissant de l'aide considérable. Qu'il trouve aussi ici bien plus encore que des remerciements de circonstance, cette thèse lui doit beaucoup.*

*Je voudrais exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur **DJEROUROU Abdelhafid** directeur du laboratoire de synthèse et biocatalyse organique pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et qui a codirigé cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre générosité et le partage de vos connaissances. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés pendant toutes ces années.*

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

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

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

Abréviations

| | |
|-------------|--|
| ASD | Atomic Spin Density |
| AIM | approche Atoms in Molecules |
| BCP | Bond critical point |
| BV | Basse vacante |
| bcps | Bond Critical Points |
| CA | Cycloaddition |
| CIP | Cahn, Ingold et Prelog |
| CI | Configuration Interaction |
| CCP | Cage critical point |
| CLOA | Combinaison linéaire d'orbitales atomiques |
| CCP | Cage critical point |
| DA | Diels-Alder |
| DFT | Théorie de la fonctionnelle de la densité |
| DD | Drug Design |
| DZ | Double zêta |
| DCM | Dichlorométhane |
| DMF | Diméthyleformamide |
| DME | 1,2diméthoxyétane |
| ELF | Electron Localisation Function |
| GEDT | Global Electron Density Transfer |
| GGA | Generalized Gradient Approximation |
| HDA | Hétéro-Diels-Alder |
| HOMO | Highest occupied molecular orbital |
| HF | Hartree-Fock |
| HO | Haute occupée |
| ICZs | Indolocarbazoles |
| LUMO | Lowest unoccupied molecular orbital |
| LDA | Local Density Approximation |
| LSDA | Local Spin Density Approximation |
| MEDT | Molecular Electron Density Theory |
| MPn | Méthodes perturbation d'ordre n |
| NCI | Non-Covalentes Interactions |
| NBO | Natural bond orbital |

Abréviations

| | |
|--------------|--------------------------------------|
| NCP | Nuclear critical point |
| OMF | Orbitales moléculaires frontières |
| OA | Orbitales atomiques |
| OM | Orbitales moléculaires |
| PES | Surface d'énergie potentielle |
| PCM | Polarized continuum model |
| QTAIM | Quantum Theory of Atoms in Molecules |
| RCP | Ring critical point |
| RDA | Rétro-Diels-Alder |
| SCRf | Self-Consistent Reaction Field |
| STO | Orbitales de type Slater |
| TC | Transfert de charge |
| TCE | Tetracyanoéthylène |
| TST | Transition state theory |
| TS | Transition State |
| TZ | Triple zêta |
| VWN | Vosko, Wilk et Nusair |

ملخص:

الهدف من العمل المقدم في هذه الأطروحة هو دراسة حاسوبية للانتقائية الموضعية و الفراغية لتفاعل الإضافة الحلقية لديالس-ألدير بين 2-بيريدونات و الألكينات المستبدلة و التي تنتج اللاكتامات الموافقة لها. أجريت هذه الدراسة ضمن إطار نظرية الكثافة الإلكترونية الجزيئية (MEDT) باستخدام طريقة الكثافة الوظيفية (DFT) في المستوى النظري B3LYP/6-31G(d). بينت مؤشرات الفعالية العامة أن البيريدينون 1 و البنزويل أوكسايثين 4 هما نيوكليوفيلان جيدان و أن البيريدينون 2 و النيتروألكين 3 يتفاعلان كإلكتروفيلات جيدة. تتميز هذه التفاعلات بطاقات تنشيط منخفضة مفضلة تكوين المركب أرتو-أكسو (ortho-exo) وفقاً لآلية غير متزامنة و قطبية نسبياً. هذه الدراسة بينت أيضاً أن المذيب يقلل من طاقات التنشيط و يزيد في الطابع الناشر للحرارة لجميع المسارات التنافسية، لكن لا يغير في الانتقائية الموضعية و الفراغية لهذه التفاعلات. بين تحليل التأثيرات غير التكافئية (NCI) و التحليل باستخدام النظرية الكمية للذرات في الجزيئات (QTAIM) إلى أن وجود عدة تأثيرات مساعدة على الاستقرار من نوع فاندرالس (Van der Waals) هو السبب الرئيسي للانتقائية أرتو-أكسو الملاحظة تجريبياً.

الكلمات المفتاحية: الإضافة الحلقية، 2-بيريدون، لاكتامات، طريقة MEDT، حساب DFT، تحليل QTAIM، تحليل NCI

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour but l'étude computationnelle de la régiosélectivité et la stéréosélectivité de la réaction de cycloaddition Diels-Alder entre les 2-pyridones et des éthylènes diversement substitués pour donner les lactames correspondants. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d). L'analyse des indices de réactivité globaux nous permet de classer la pyridinone 1 et le benzyloxyéthène 4 comme de bons nucléophiles et le nitroéthène 3 et pyridinone 2 comme des électrophiles puissants. Ces réactions possèdent des énergies d'activation faibles favorisant la formation du cycloadduit *ortho-exo* selon un mécanisme asynchrone relativement polaire. L'inclusion de l'effet du solvant diminuent les énergies d'activation, et augmente le caractère exothermique de toutes les voies compétitives, mais la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces réactions de cycloaddition restent inchangées. Les analyses NCI et QTAIM indiquent que la présence de nombreuses interactions stabilisantes de type Van der Waals est la principale raison de la sélectivité *ortho-exo* observée expérimentalement.

Mots-clés: Cycloaddition, 2-pyridones, Lactames, Méthode MEDT, Calculs DFT, Analyse QTAIM, Analyse NCI.

Abstract

The aim of the work presented in this thesis is a computational study of the regioselectivity and the stereoselectivity of the Diels-Alder cycloaddition reaction between substituted 2-pyridones and ethylenes affording the corresponding lactams. This study was performed within the molecular electron density theory using DFT method at the B3LYP / 6-31G (d) theoretical level. Analysis of the global reactivity indices allows us to classify pyridinone 1 and benzyloxyethene 4 as good nucleophiles and nitroethene 3 and pyridinone 2 as strong electrophiles. These reactions characterized by low activation energies, favoring the formation of the *ortho-exo* cycloadduct according to a relatively polar asynchronous mechanism. Inclusion of the solvent effects decreases the activation energies and increases the exothermic character of all competitive pathways, but the regioselectivity and stereoselectivity of these cycloaddition reactions remain unchanged. The NCI and QTAIM

analyses indicate that the presence of Van der Waals stabilizing interactions is the main reason for the *ortho-exo* selectivity observed experimentally.

Keywords: Cycloaddition, 2-pyridones, Lactams, MEDT method, DFT calculations, QTAIM analysis, NCI analysis

Liste des figures

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | Les différents types des lactames | 5 |
| 1.2 | Structure des β -lactamines | 6 |
| 1.3 | Molécules bioactives à base du motif γ -lactame | 6 |
| 1.4 | Composés synthétisés à partir du γ -lactame | 7 |
| 1.5 | Composés naturels à base du γ -lactame | 9 |
| 1.6 | Composés naturels possédant le motif δ -lactamique | 9 |
| 1.7 | Molécules synthétiques à base de δ -lactames à visée thérapeutique | 10 |
| 1.8 | Structures de quelques médicaments comportant le cycle 2-pyridone | 11 |
| 1.9 | Structure générale de la 2-pyridone | 11 |
| 1.10 | Plante de la ricine | 13 |
| 1.11 | Structure de la ricinine | 13 |
| 1.12 | Plante médicinale indienne (<i>Ceropegia juncea</i>) | 13 |
| 1.13 | Structure de la cerpigine | 13 |
| 1.14 | Structure de la pyridoxatine | 14 |
| 1.15 | Structure d'Amrinone. | 14 |
| 1.16 | Structure de la milrinone | 14 |
| 2.1 | Les différentes catégories de diènes | 24 |
| 2.2 | Diènes avec conformation <i>s-trans</i> | 24 |
| 2.3 | Structure de dienophiles utilisés dans la réaction de DA | 24 |
| 2.4 | Exemple d'alcènes, de cyclène et de dérive éthylénique | 25 |
| 2.5 | Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation | 33 |
| 2.6 | Type de mécanismes des réactions de CA de DA polaire en une seule étape | 33 |
| 2.7 | Interactions de type liaison hydrogène | 37 |
| 2.8 | Interactions de type liaison halogène | 37 |
| 2.9 | Interaction de type cation- π | 38 |
| 3.1 | Comparaison entre les bases de type STO et GTO | 48 |
| 3.2 | Représentation de la méthode de solvation explicite | 55 |
| 3.3 | Représentation de la méthode de solvation implicite | 56 |
| 3.4 | Représentation du modèle PCM de la solvation | 57 |
| 3.5 | Surface d'énergie potentielle au cours d'une réaction chimique | 58 |
| 3.6 | Diagramme de l'évolution de l'énergie d'une réaction élémentaire | 59 |
| 3.7 | Présentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène | 66 |

Liste des figures

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 3.8 | Présentation tridimensionnelle de la fonction ELF du benzène avec une isosurface de la fonction $ELF = 0,85$ | 67 |
| 3.9 | Topologie ELF de la molécule CH_3OH | 67 |
| 3.10 | Caractérisation des interactions non-covalentes | 69 |
| 3.11 | Points critiques de l'analyse QTAIM | 71 |
| 4.1 | Représentation 3D de l'ASD des anions radicaux de nitroéthène 2 et pyridinone 3 avec les cations radicaux de la pyridinone 1 et du benzyloxyéthène 4 , ainsi que les indices de nucléophilie P^-_k et d'électrophilie P^+_k | 82 |
| 2.2 | Structures optimisées des états de transition de la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone 1 et le nitroéthène 3 | 87 |
| 4.3 | Structures des états de transition optimisées de la cycloaddition de DA entre la pyridinone 2 et le benzyloxyéthène 4 | 92 |
| 4.4 | Gradient d'isosurfaces des interactions non covalentes des approches <i>ortho-exo</i> | 94 |
| 4.5 | Graphs moléculaires QTAIM des approches <i>ortho-exo</i> | 95 |

Table des schémas

| | | |
|-------------|---|----|
| 1 | Réaction de cycloaddition de DA des pyridinones avec des éthylènes substitués | 2 |
| 1.1 | Synthèse de β -lactames par la réaction de Staudinger entre un cétène et une imine | 7 |
| 1.2 | Quelques méthodes de la synthèse des γ -lactames | 8 |
| 1.3 | Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Hidetomo Imanse | 15 |
| 1.4 | Synthèse des 2-pyridones par la méthode de blaise | 15 |
| 1.5 | Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Smith | 16 |
| 1.6 | La synthèse des 2-pyridones par la méthode de Patel | 16 |
| 1.7 | Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Tej Narayan poudel | 16 |
| 1.8 | Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Hairui Bai | 17 |
| 1.9 | Réaction de N-alkylation des 2-pyridones | 17 |
| 1.10 | Alkylation des 2-pyridones de Xin Hao | 18 |
| 1.11 | Synthèse de pirfinidone de Seo-jung | 18 |
| 2.1 | Quelques réactions de cycloaddition | 21 |
| 2.2 | Réaction de cycloaddition de Diels-Alder | 22 |
| 2.3 | Réaction de cycloaddition d'hétéro-Diels-Alder | 22 |
| 2.4 | Equilibre entre les conformations <i>s-cis</i> et <i>s-trans</i> des diènes conjugués | 23 |
| 2.5 | Régiosélectivité de la réaction de DA entre un diène et un alcène substitués | 26 |
| 2.6 | Approches stériques <i>endo</i> et <i>exo</i> dans la réaction de DA | 28 |
| 2.7 | Approches stériques <i>endo</i> et <i>exo</i> dans la réaction de DA | 29 |
| 2.8 | Cycloaddition de Huisgen d'azoture-alcyne | 30 |
| 2.9 | Mécanisme concerté de la réaction de DA | 30 |
| 2.10 | Mécanisme synchrone et asynchrone | 31 |
| 2.11 | Mécanisme en deux étapes di-radicalaire | 31 |
| 2.12 | Mécanisme en deux étapes zwitterionique | 32 |
| 1.13 | Types de mécanismes des réactions de cycloaddition de DA polaires | 34 |
| 2.14 | Réaction de cycloaddition de DA en absence et en présence du catalyseur | 35 |
| 2.15 | Réaction de cycloaddition de DA entre le furane et l'acrylate de méthyle en absence et en présence du catalyseur | 35 |
| 4.1 | Réaction de cycloaddition de DA de pyridinones avec des éthylènes substitués | 78 |
| 4.2 | Interaction favorable entre les centres réactifs dans la réaction de DA entre la pyridinone 1 et le nitroéthène 3 | 83 |
| 4.3 | Interaction favorable entre les centres réactifs dans la réaction de DA entre la pyridinone 2 et le benzyloxyéthène 4 | 83 |

Table des schémas

- 4.4** Les quatre voies réactives possibles pour la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **1** et le nitroéthylène **3** 84
- 4.5** Les voies réactives possibles pour la cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** 89

Liste des tableaux

| | | |
|-----|--|----|
| 1.1 | Caractéristiques des 2-pyridones | 12 |
| 3.1 | Points critiques dans la théorie QTAIM | 70 |
| 4.1 | Valeurs des indices de réactivité globaux dérivés de la CDFT calculées, en eV, de la pyridinone 1 , de la pyridinone 2 , du nitroéthène 3 et du benzyloxyéthène 4 . | 81 |
| 4.2 | Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs, des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition de DA de la pyridinone 1 avec le nitroéthène 3 . | 85 |
| 4.3 | Énergies relatives, en solution de dichlorométhane des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition de DA de la pyridinone 1 avec le nitroéthène 3 . | 86 |
| 4.4 | Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs, TSs et cycloadduits de la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone 2 et le benzyloxyéthène 4 | 89 |
| 4.5 | Énergies totales et relatives, en solution de dichlorométhane des réactifs, TSs et cycloadduits correspondant à la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone 2 et le benzyloxyéthène 4 | 90 |
| 4.6 | Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de TS1ox | 95 |
| 4.7 | Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de TS2ox | 96 |

Table des matières

| | |
|-----------------------|---|
| Introduction générale | 1 |
| Références | 4 |

Partie I: Etude bibliographique

Chapitre I: Les lactames et les 2-pyridones

| | |
|--|----|
| 1. Généralités sur les lactames | 5 |
| 1.1. Introduction | 5 |
| 1.2. Les β et γ -lactames | 5 |
| 1.3. Les γ -lactames naturels | 8 |
| 1.4. Les δ -lactame naturel | 9 |
| 1.5. Molécules δ -lactamiques à visée thérapeutique | 10 |
| 2. Les pyridones | 10 |
| 2.1. Introduction | 10 |
| 2.2. Généralités sur les 2-pyridones | 11 |
| 2.2.1. Caractéristiques des pyridones | 12 |
| 2.2.2. Propriétés biologiques des 2-pyridones | 13 |
| 2.2.3. Synthèses des 2-pyridones | 14 |
| 2.2.4. Réactivité des 2-pyridones | 16 |
| Références | 19 |

Chapitre 2 : Les réactions de cycloaddition de Diels-Alder

| | |
|--|----|
| 2.1. Introduction | 21 |
| 2.2. La réaction de cycloaddition [4+2] | 22 |
| 2.2.1. Généralités | 22 |
| 2.3. Les diènes et les composés éthyléniques | 23 |
| 2.3.1. Les diènes | 23 |
| 2.3.2. Les composés éthyléniques | 25 |
| 2.4. La sélectivité | 25 |

Table des matières

| | |
|---|----|
| 2.4.1. La régiosélectivité | 26 |
| 2.4.2. La stéréosélectivité | 27 |
| 2.5. Nature du mécanisme | 29 |
| 2.5.1. Mécanisme concerté | 30 |
| 2.5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone | 30 |
| 2.5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire | 31 |
| 2.5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique | 32 |
| 2.6. Polarité des réactions de DA | 32 |
| 2.7. Les catalyseurs dans les réactions de DA | 34 |
| 2.8. Le solvant dans les réactions de DA | 35 |
| 2.9. Les interactions non-covalentes | 36 |
| 2.9.1. La liaison hydrogène | 36 |
| 2.9.2. La liaison halogène | 37 |
| 2.9.3. Les interactions électrostatiques | 37 |
| 2.9.4. Interaction cation- π | 37 |
| Références | 39 |
| Chapitre 3 : Méthodes de la chimie quantique et théories de la réactivité chimique | |
| 3.1. Méthodes de la chimie quantique | 43 |
| 3.1.1. Introduction | 43 |
| 3.1.2. L'équation de Schrödinger | 43 |
| 3.1.3. L'approximation de Born-Oppenheimer | 44 |
| 3.1.4. Approximation du champ moyen de Hartree | 45 |
| 3.1.5. Méthode de Hartree-Fock | 45 |
| 3.1.6. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan | 46 |
| 3.1.6.1. Les bases d'orbitales atomiques | 47 |
| a. Les orbitales internes | 48 |
| b. La zone de valence | 48 |
| c. La zone de diffuse | 49 |
| 3.1.7. Méthodes Post-HF | 49 |
| 3.1.7.1. Méthode d'interaction de configuration | 49 |
| 3.1.7.2. Méthode de perturbation de Möller-Plesset d'ordre n | 50 |
| 3.1.8. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) | 50 |
| 3.1.8.1 Principe | 50 |

Table des matières

| | |
|--|----|
| 3.1.8.2. Approximation de la densité locale | 52 |
| 3.1.8.3. Approximation de la densité de spin locale | 52 |
| 3.1.8.4. Approximation du Gradient Généralisé | 52 |
| 3.1.8.5. Les fonctionnelles méta-GGA | 53 |
| 3.1.8.6. Les fonctionnelles hybrides | 53 |
| a. La fonctionnelle B3LYP | 54 |
| 3.1.9. Inclusion de l'effet du solvant | 55 |
| 3.1.9.1. Méthodes explicites | 55 |
| 3.1.9.2. Méthodes implicites | 56 |
| a. Modèle SCRF | 56 |
| a. Le Modèle PCM (Polarized continuum model) | 57 |
| 3.2. Théories de la réactivité chimique | 57 |
| 3.2.1. Introduction | 57 |
| 3.2.2. Théorie de l'état de transition | 58 |
| 3.2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT | 59 |
| 3.2.3.1. Indices globaux | 59 |
| a. Potentiel chimique électronique | 60 |
| b. Dureté globale et mollesse globale | 60 |
| c. Indice d'électrophilie globale | 61 |
| d. Indice de nucléophilie globale | 61 |
| 3.2.3.2. Indices locaux | 62 |
| 3.2.4. La Fonction de Localisation Electronique (ELF) | 64 |
| 3.2.4.1. Probabilité conditionnelle | 64 |
| 3.2.4.2. La fonction ELF | 64 |
| 3.2.4.3. Bassins de la fonction ELF | 65 |
| 3.2.4.4. Présentation des bassins électroniques | 66 |
| 3.2.5. La théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) | 67 |
| 3.3. Analyse NCI | 68 |
| 3.4. Analyse QTAIM | 69 |
| 3.4.1. Principe | 69 |
| 3.4.2. La densité électronique au point critique de liaison (3,-1) | 71 |
| 3.4.3. Laplacien de la densité électronique au BCP | 71 |

Table des matières

| | |
|---------------------------------|----|
| 3.4.4. Densité d'énergie au BCP | 72 |
|---------------------------------|----|

Partie II: Résultats et discussion

| | |
|--|-----|
| 1. Introduction | 78 |
| 2. Méthodes de calcul | 79 |
| 3. Analyse des indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle | 80 |
| 3.1. Analyse des indices globaux | 80 |
| 1.1. Analyse des indices locaux | 82 |
| 4. Réaction de cycloaddition de DA entre la pyrodinone 1 et le nitroéthylène 3 | 84 |
| 4.1. Analyse des profils énergétiques | 84 |
| 4.1.1. En phase gazeuse | 84 |
| 1.1.1. En solution | 86 |
| 1.1. Analyse géométrique | 87 |
| 1.1. Transfert de charge | 88 |
| 5. Réaction de cycloaddition DA entre la pyridinone 2 et le benzyloxyéthène 4 | 88 |
| 5.1. Analyse des profils énergétiques | 88 |
| 5.1.1. En phase gazeuse | 88 |
| 1.1.1. En solution | 90 |
| 1.1. Analyse géométrique | 91 |
| 5.2. Transfert de charge | 92 |
| 6. Origine de la sélectivité | 93 |
| 6.1. Analyse NCI | 93 |
| 1.1. Analyse QTAIM | 94 |
| Références | 97 |
| CONCLUSION GENERALE | 100 |
| Annexe | |

Introduction générale

Introduction générale

La chimie théorique est une discipline qui devenue aujourd'hui un outil important pour plusieurs chercheurs travaillant dans divers domaine de recherche, en particulier, les chimistes, les biologistes, les pharmaciens, ...etc. Les premières fondations de la chimie théorique naître au début du XX^{ème} siècle avec les premiers postulats de la mécanique quantique. Cependant, ce domaine de la chimie a subi une incroyable expansion vers la fin du XX^{ème} siècle avec le développement des ordinateurs, permettant de mettre en pratique les calculs de structures électroniques sur des systèmes étendus. Le calcul par ordinateur des propriétés des différents systèmes atomiques ou moléculaires en utilisant les différentes méthodes de la chimie théorique s'appelle aujourd'hui la chimie computationnelle [1].

L'objectif de la chimie organique théorique a toujours été de corréler la variation systématique des propriétés physico-chimiques des molécules organiques avec la variation de leur structure moléculaire [2].

D'autre part, l'utilisation des méthodes théoriques pour l'obtention de modèles mathématiques ou moléculaires qui puissent prédire et comprendre la réactivité, les propriétés physico-chimiques des molécules, ainsi de déterminer les interactions moléculaires et leurs type est connue sous le nom de la modélisation moléculaire. Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, dans le domaine de réactivité chimique, la modélisation moléculaire permettre de se faire une idée précise sur la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible par la chimie expérimentale. [3]

Les théories de la réactivité chimique permettent, actuellement, de justifier et de prédire d'une façon rationnelle la régiosélectivité et la stéréosélectivité expérimentale. En effet, notre groupe a récemment utilisé avec succès ces théories pour l'étude du mécanisme et de la sélectivité des réactions de cycloaddition [4].

Les réactions de cycloaddition constituent l'un des processus les plus importants en chimie organique pour la formation des cycles ou des hétérocycles avec des applications dans les domaines de la médecine et de l'industrie [5]. L'une des plus grandes familles des réactions de cycloaddition est celle de type [4+2], aussi appelée réaction de Diels-Alder (DA).

La cycloaddition de DA est une méthode très fiable pour la construction, d'une manière régiosélective et stéréosélective des cycles ou d'hétérocycles à six chaînons. [6]

La recherche sur cette réaction afin de développer de nouvelles méthodes de synthèse et améliorer simultanément aussi bien le rendement, la régiosélectivité et la stéréosélectivité ne cessent de se développer. [5]

Un très grand nombre de substances naturelles et des médicaments sont des composés hétérocycliques, ils sont très intéressants dans les recherches scientifiques en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines.

Des classes importantes de composés naturels, tels que les alcaloïdes, les vitamines, les hormones et les antibiotiques comportent dans leur structure un noyau hétérocyclique. [7]

Les lactames sont une famille de composés organiques hétérocycliques caractérisés par une fonction amide incluse dans un cycle carboné. Vue leurs propriétés biologique très importante plusieurs méthodes de synthèses ont été développées pour la préparation de ces hétérocycles. [8,9]

L'une des méthodes utilisées pour la synthèse de ce genre de composés, on trouve la réaction de cycloaddition [4+2] entre le 2-pyridones riches en électrons et les alcènes pauvres en électrons. [10]

Récemment, Conyers *et al* [11] ont effectué expérimentalement la réaction de cycloaddition de Diels-Alder entre les 2-pyridones et des éthylènes pour donner les lactames correspondants.

Ils ont constaté que cette réaction de cycloaddition est caractérisée par une régiosélectivité stéréosélectivité élevée conduisant à la formation des lactames bicycliques *endo* avec des bons rendements de 77 à 89% (Schéma 1). [11]

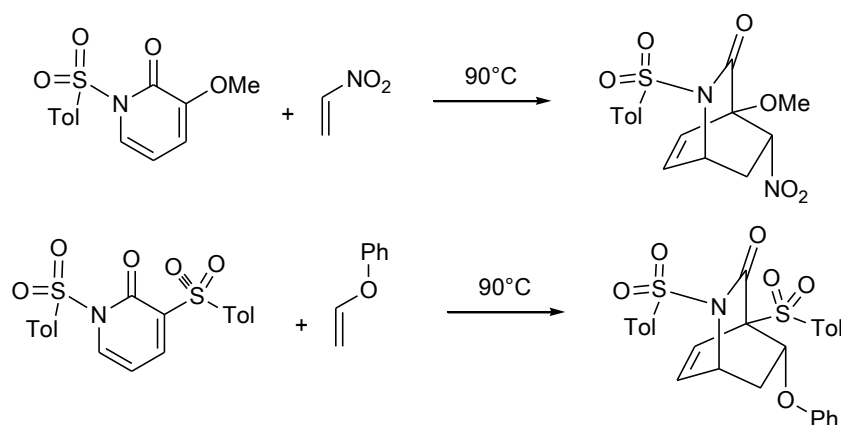


Schéma 1. Réaction de cycloaddition de DA des pyridinones avec des éthylènes substitués

Dans ce travail de thèse, on se propose d'élucider théoriquement la régiosélectivité et la stéréosélectivité observées expérimentalement par Conyers *et al* [10], en se basant sur la

théorie MEDT (Molecular Electron Density Theory), en particulier, les descripteurs de la réactivité dérivant de la DFT, l'analyse ELF (Electron Localisation Function) et la théorie de l'état de transition (TST) afin de mettre en évidence les facteurs contrôlant la régiosélectivité *ortho* et la stéréosélectivité *exo* observés expérimentalement par Conyers et ses collaborateurs.

Les calculs ont été effectués en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/631G(d) [12,13]. L'analyse topologique de la fonction de localisation électronique (ELF) [14] a été réalisée à l'aide du logiciel Multiwfn à partir de la fonction d'onde mono-déterminante [15] au niveau B3LYP/6-31G (d) des points pertinents sélectionnés à partir du diagramme de l'IRC (Intrinsic Reaction Coordinates).

Ce manuscrit comporte deux parties :

La première partie est dédiée à une étude bibliographique qui est divisée en trois chapitres.

Le premier chapitre, est consacré à une généralité sur les lactames et les pyridones, les propriétés biologiques des 2-pyridones, les différentes méthodes de leur synthèse, ainsi que la réactivité de ces composés (2-pyridones).

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des réactions de cycloaddition, les diènes et les composés éthyléniques, la régiosélectivité et la stéréosélectivité, la nature du mécanisme, la polarité des réactions de DA et les interactions non-covalentes.

Le troisième chapitre fera le point sur les méthodes de la chimie théorique utilisées en modélisation moléculaire, ainsi les différentes théories quantiques qui sont utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition, la théorie de la DFT conceptuelle et la méthode MEDT. Une description de l'analyse topologique ELF, l'analyse NCI et l'analyse QTAIM sont également présentées dans ce chapitre.

La deuxième partie est consacrée à la présentation des résultats et discussion du mécanisme de la réaction de CA entre les 2-pyridones et les éthylènes pour donner les lactames correspondants. Cette étude nous a permis de comprendre la nature du mécanisme et l'origine de la sélectivité *ortho-exo* observée expérimentalement dans cette réaction de cycloaddition.

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

Références

- [1]. Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*. Springer Science & Business Media.
- [2]. Toro-Labbé, A. (2006). *Theoretical aspects of chemical reactivity*. Elsevier.
- [3]. Rivail, J. J. (1994). Éléments de chimie quantique à l'usage des chimistes. *InterEditions/Éditions du CNRS, Paris*, 169-193.
- [4]. Khorief Nacereddine, A., Merzoud, L., Morell, C., & Chermette, H. (2021). *Journal of Computational Chemistry*, 42(18), 1296-1311.; b) Nacereddine, A. K., Yahia, W., Sobhi, C., & Djerourou, A. (2012). *Tetrahedron Letters*, 53(43), 5784-5786.; c) Bouacha, S., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2013). *Tetrahedron Letters*, 54(31), 4030-4033.; d) Barama, L., Bayoud, B., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2018). *Structural Chemistry*, 29(6), 1709-1721.
- [5]. Carruthers, W. (2013). *Cycloaddition reactions in organic synthesis*. Elsevier.
- [6]. (a) F. Fringuelli, A. Taticchi. *Dienes in the Diels Alder reaction*. Wiley, New York. **1990**.
(b) P.L. Paquette. *In comprehensive organic synthesis*. **1991**, vol 5. Pergamon Press, Oxford.
- [7]. Krishna C. M, Shital K. C. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. vol. 12. Wiley-VCH. Verlag & Co. KGaA, Boshstr; 2011: 99-152.
- [8]. Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity; Janecki, T., Ed.; Weinheim: Wiley-VCH, 2014; pp 147–192.
- [9]. (a) Jarvis, C. L., Hirschi, J. S., Veticatt, M. J., & Seidel, D. (2017). *Angewandte Chemie International Edition*, 56(10), 2670-2674.; (b) Yin, Z., Zhang, Z., Zhang, Y., Dixneuf, P. H., & Wu, X. F. (2019). *Chemical Communications*, 55(32), 4655-4658; (c) Coussanes, G., Vila, X., Diaba, F., & Bonjoch, J. (2017). *Synthesis*, 49(07), 1481-1499.
- [10]. Posner, G. H.; Vinader, V.; Afarinkia, K. J. *Org. Chem.* 1992, 57, 4088–4097.
- [11]. Conyers, R. C., Mazzone, J. R., Siegler, M. A., & Posner, G. H. (2016). *Tetrahedron Letters*, 57(30), 3344-3348.
- [12]. Lee C, Yang W, Parr RG (1988). *Phys Rev B* 37:785
- [13]. Tomasi J, Persico M (1994). *Chem Rev* 94:2027
- [14]. Lu T, Chen F (2012). *J Comput Chem* 33:580–592
- [15]. Parr RG, Von Szentpaly L, Liu S (1999). *J Am Chem Soc* 121:1922–1924

Partie I
Etude bibliographique

Chapitre I
Les lactames et les 2-pyridones

1. Généralités sur les lactames

1.1.Introduction

Les lactames sont des composés hétérocycliques azotés que l'on retrouve dans un très grand nombre de molécules naturelles et synthétiques. Par son impressionnante richesse et sa complexité, la nature offre aux chercheurs une multitude de composés naturels avec des propriétés biologiques intéressantes à étudier. Parmi toutes ces substances naturelles, les lactames constituent une grande famille de molécules cycliques azotées naturelles. Les lactames sont très diversifiés au niveau de leur structure, qui pouvant être de petits cycles azotés à 4, 5, 6, 7... chaînons, dans lesquels, en fonction de la taille du cycle, un préfixe leur est attribué. Ainsi un cycle à quatre aura la dénomination β -lactame, un cycle à cinq γ -lactame, un cycle à six δ -lactames,... etc (Figure 1.1) [1]

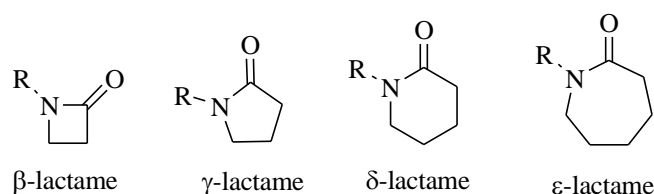


Figure 1.1. Les différents types des lactames

1.2.Les β et γ -lactames

Les β et γ -lactames sont des motifs présents dans la structure de nombreux composés naturels bioactifs et de médicaments [2]. En effet, depuis la découverte de la pénicilline G en 1928, le motif β -lactame est sans doute, l'hétérocycle le plus étudié dans les domaines de la chimie, de la biologie et de la médecine [3]. La pénicilline G constitué du motif clé β -lactame, est la première classe d'antibactériens naturels à avoir été introduite en thérapie pour le traitement des infections bactériennes, durant la seconde guerre mondiale [4,5]. Ainsi, il appartient à la grande famille des β -lactamines caractérisée par un noyau β -lactame. Cette famille regroupe les pénames, les céphèmes, les pénèmes, les monobactames, les carbapénèmes et les trinèmes (Figure 1.2).

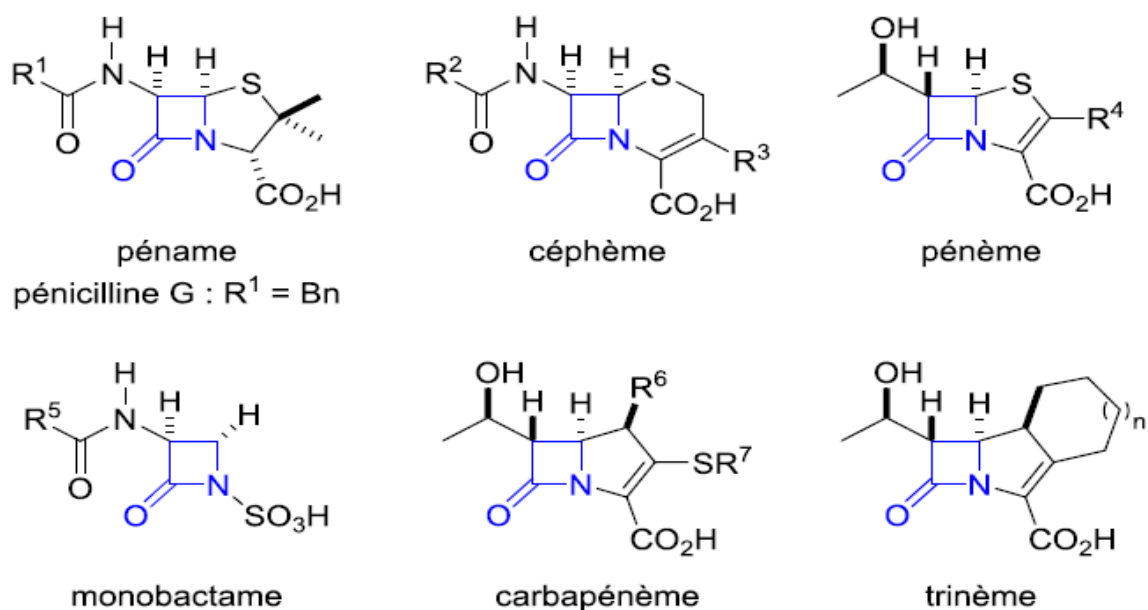


Figure 1.2. Structure des β -lactamines

Le motif γ -lactame est également retrouvé dans les squelettes de molécules naturelles bioactives, et plus particulièrement dans les alcaloïdes (Figure 1.3) [6]. Ces composés peuvent avoir des activités antibiotiques, anticancéreuses ou antifongiques. On peut citer la pramanicine (antifongique) [7], la salinosporamide A (anticancéreux) [8] et les dérivés de stemona (insecticides) [9].

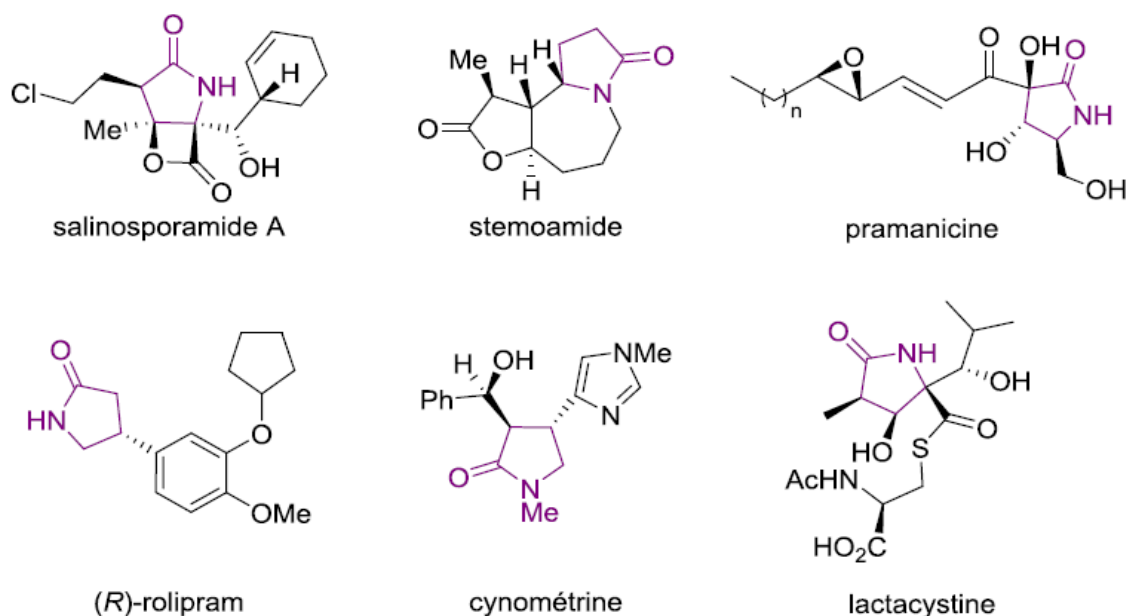


Figure 1.3. Molécules bioactives à base du motif γ -lactame

Le motif γ -lactame est souvent le fragment responsable à l'activité biologique de plusieurs molécules, il est aussi utilisé comme pharmacophore en Drug Design (DD) [10]. En plus de leur importance dans le domaine de la chimie médicinale, les γ -lactames sont aussi utilisés comme des intermédiaires synthétiques dans diverses synthèses (Figure 1.4).

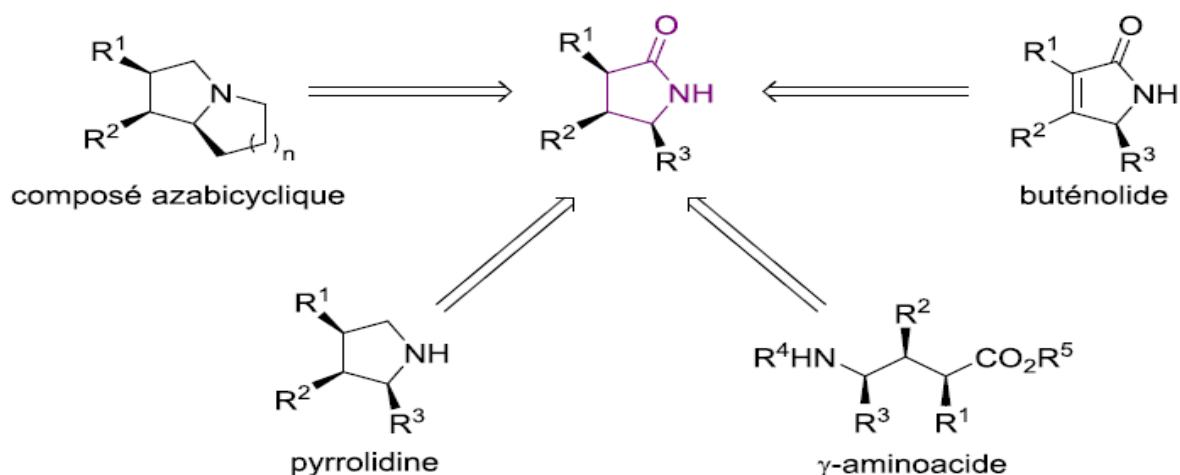


Figure 1.4. Composés synthétisés à partir du γ -lactame

De nombreuses stratégies ont ainsi été développées pour la construction des motifs β -et γ -lactames. En effet, les β -lactamines, avec pour motif clé le β -lactame, constituent la famille d'antibiotiques la plus fréquemment utilisée dans le traitement des maladies infectieuses. Cependant, étant donné l'émergence de souches bactériennes résistantes aux β -lactamines, la synthèse de nouveaux antibiotiques de type β -lactame est devenu indispensable. Parmi toutes les voies de synthèses développées, celle qui reste encore de nos jours la plus utilisée est la réaction de cycloaddition [2+2] entre une imine et un cétène, connue sous le nom de réaction de Staudinger (Schéma 1.1) [11]. Cette réaction de cycloaddition a été découverte en 1907 par Staudinger, où il a décrit la première synthèse du motif β -lactame [12]. Après cela, cette réaction a été largement développée, notamment en version asymétrique [13].

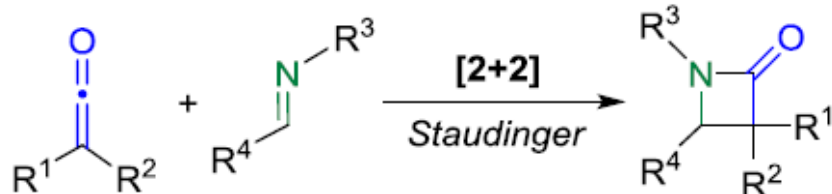


Schéma 1.1. Synthèse de β -lactames par la réaction de Staudinger entre un cétène et une imine

La réaction de cycloaddition [2 + 2] de Staudinger nécessite l'implication de cétènes, qui sont des intermédiaires de synthèse découverts en 1905[14]. Les cétènes sont utilisés en

synthèse dans deux grandes classes de réactions, à savoir, les réactions d'addition et les réactions de cycloaddition, largement dominées par la cycloaddition [2+2] [15,16].

Plusieurs stratégies ont été développées pour la construction du motif γ -lactame. Parmi les plus méthodes classiques, on trouve les expansions de cycle, les cyclisations radicalaires ou électrophiles, les cycloadditions formelles, les insertions C–H catalysées par le rhodium, les cyclisations catalysées par l'or ou le palladium, les réactions multicomposantes, ou encore les réactions d'addition-cyclisation d'une aziridine avec un énoïl (Schéma 1.2) [17,18]. Chacune de ces réactions a ses propres substrats et se font souvent en plusieurs étapes.

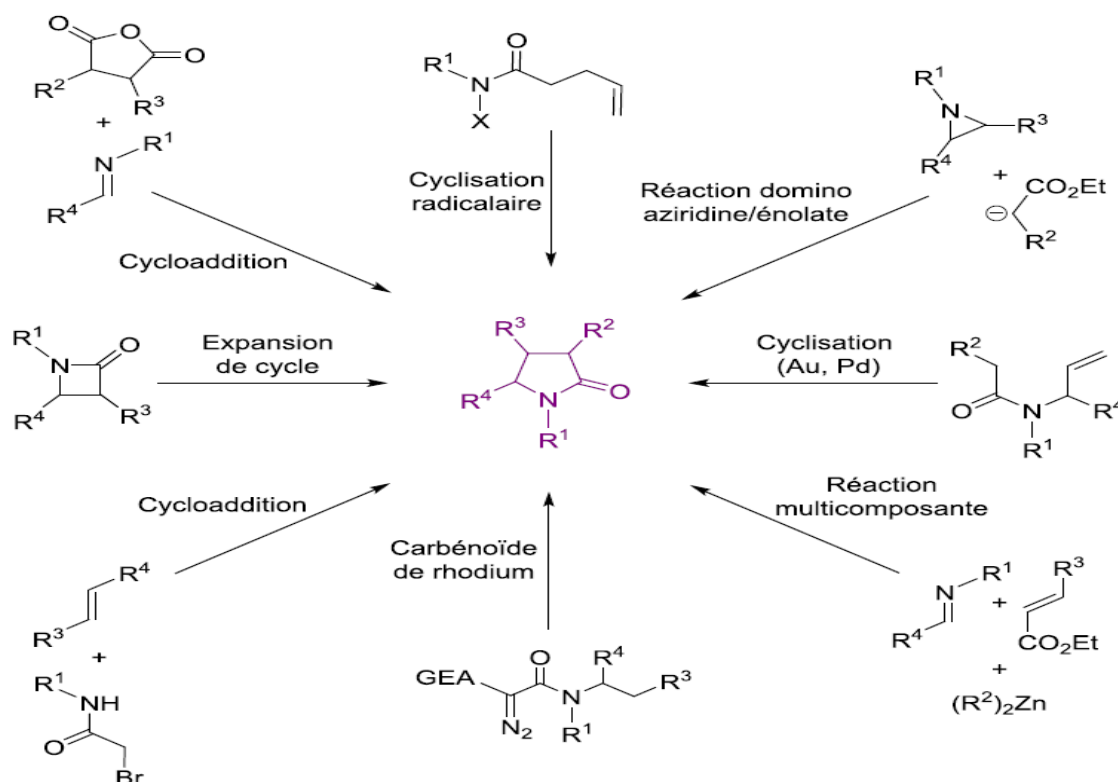


Schéma 1.2 : Quelques méthodes de la synthèse des γ -lactames

1.3. Les γ -lactames naturels

Il existe un très grand nombre de molécules naturelles présentant le motif γ -lactamique au sein de leurs structures (Figure 1.5). La Staurosporine, est le premier composé de la famille des indolocarbazoles (ICZs), qui a été isolée en 1977 à partir de la bactérie *Streptomyces staurosporeus* [19]. Cette famille de composés est connue pour leurs activités antifongiques et d'hypotenseurs. Ainsi, d'autres études ont ensuite montré que cette famille de composés possédait aussi un fort potentiel anticancéreux.

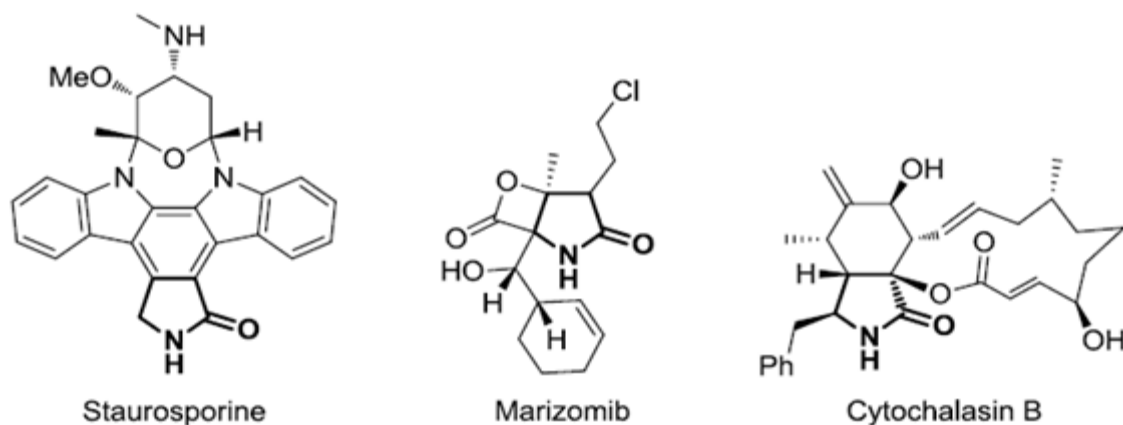


Figure 1.5. Composés naturels à base du γ -lactame

1.4. Les δ -lactame naturel

L'unité δ -lactamique peut être trouvée dans plusieurs composés avec une structure très complexe (Figure 1.6). La Strychnine est un alcaloïde qui fut isolé en 1818 à partir de l'arbre *Strychnos nux-vomica* par Pelletier et Caventou [20]. Ce composé a montré plusieurs activités biologiques. En effet, il a été utilisé à faible dose pour la stimulation du système nerveux central ce qui aura pour effet d'exacerber l'acuité cognitive ainsi que d'augmenter l'amplitude respiratoire. En outre, à des doses plus élevées, il s'avère être un poison très puissant provoquant une mort douloureuse par asphyxie.

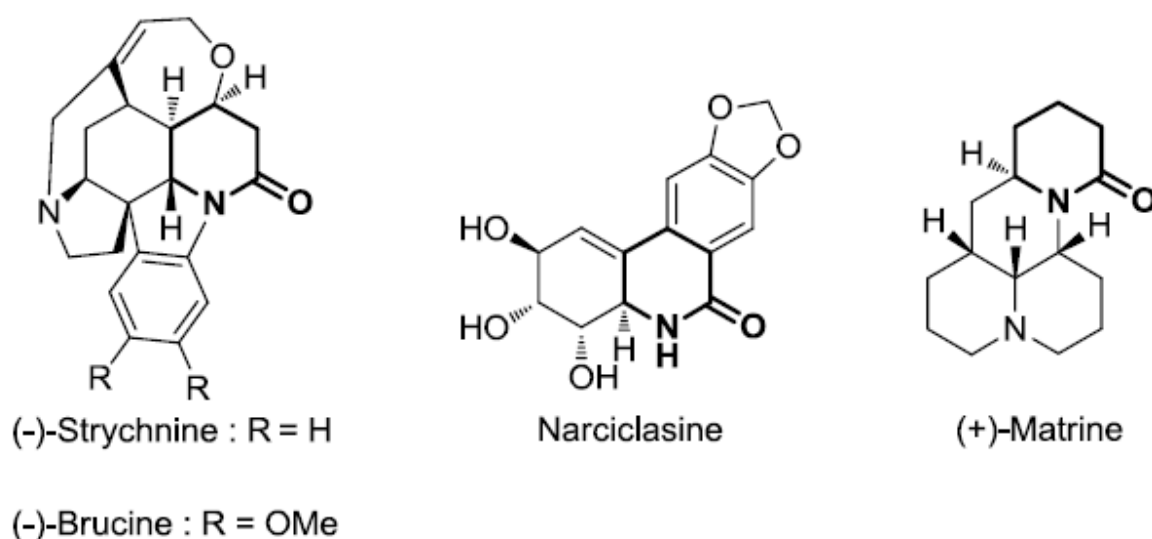


Figure 1.6. Composés naturels possédant le motif δ -lactamique

1.5. Molécules δ -lactamiques à visée thérapeutique

Le motif δ -lactamique est présent dans un certain nombre de molécules synthétiques biologiquement actives. Ce motif se trouve également dans les dérivés des molécules naturelles.

La Figure 1.7 présente des exemples de composés bioactifs possédant le motif δ -lactamique. L'AMG 232 est un inhibiteur d'interactions entre les protéines MDM2 et p53. La protéine p53 agit sur le cycle cellulaire en induisant la mort programmée de la cellule concernée. Il est activé dans le cas de présence des activités pouvant entraîner la dégradation cellulaire telle que le cancer. En temps normale cette protéine est désactivée par une interaction avec la protéine MDM2 et est libérée en situation de stress. L'AMG 232 en inhibant ce type d'intégration permet d'avoir une plus grande quantité de protéine p53 sous sa forme libre et ainsi d'accroître son activité anticancéreuse. L'AGN 205203 est un composé développé pour traiter les problèmes d'irritation du colon.

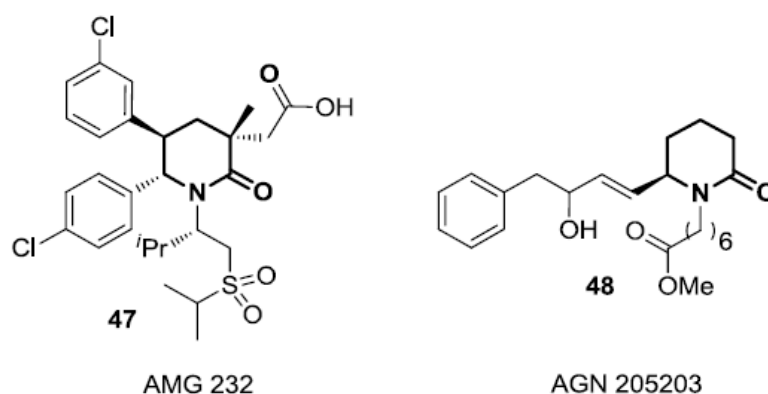


Figure 1.7. Molécules synthétiques à base de δ -lactames à visée thérapeutique

2. Les pyridones

2.1. Introduction

Les dérivés de 2-pyridones constituent une classe très importante de composés hétérocycliques, car ils constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiquement actifs. Ainsi, plusieurs composés naturels et synthétiques contenant le cycle 2-pyridone [21], dont certains entre eux sont des agents cardiotoniques utilisés pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, tandis que d'autres possèdent des activités anti-tumorales et antibactériennes. Parmi les médicaments qui possèdent le noyau 2-pyridone on a

le perempenel[22] , le milrinone [23] , la pyridone L-697,661 [23] et l'amrinone [23] (Figure 1.8).

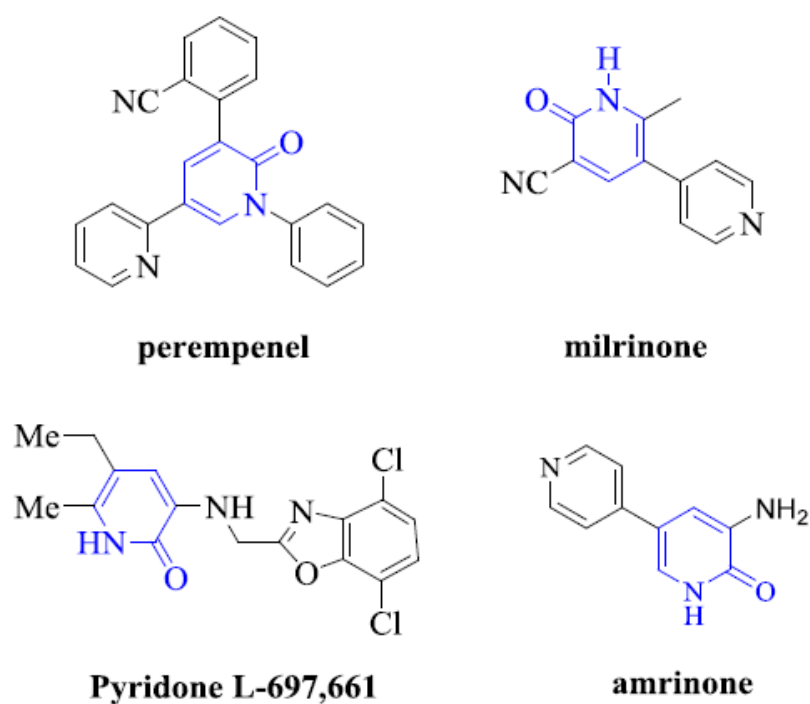


Figure 1.8. Structures de quelques médicaments comportant le cycle 2-pyridone

2.2. Généralités sur les 2-pyridones

Les 2-pyridones (Figure 1.9) constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issues de plusieurs composés naturels ou synthétiques.

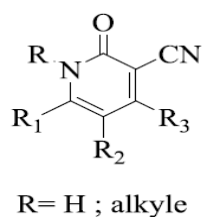
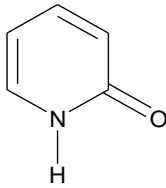


Figure 1.9 : Structure générale de la 2-pyridone

2.2.1. Caractéristiques des pyridones

Les principales caractéristiques des 2-pyridones sont résumées dans le [Tableau 1.1](#).

Tableau 1.1. Caractéristiques des 2-pyridones

| | |
|------------------------|---|
| Nom | 2-Pyridone |
| Structure générale |  |
| Autres nomenclatures | 2 (1H)-Pyridinone 2 (1H)-Pyridone 1-H-Pyridine-2-one 1,2 Dihydro-2-oxopyridine 1H-2-Pyridone, 2-Oxopyridone 2- Pyridinol, 2-Hydroxypyridine |
| Numéro de CAS | 142-08-5 |
| Formule générale | C ₅ H ₅ NO |
| Poids moléculaire | 95.0993 g.mol ⁻¹ |
| Densité | 1.39 g.cm ³ |
| Point de fusion | 107.8 °C |
| Point d'ébullition | 280 °C |
| Solubilité | Soluble dans l'eau, chloroforme, méthanol, acétone |
| pKa | 11.65 |
| λ maximum | 293 nm |
| Risque | Irritation |
| Point d'inflammabilité | 210 °C |
| Composés relatifs | Pyridine, thymine, cytosine, uracile, benzène |

2.2.2. Propriétés biologiques des 2-pyridones

L'intérêt élevé des 2-pyridones est lié à la présence du noyau 2-pyridone, ainsi que la nature et la position du substituant sur l'hétérocycle. Parmi les composés naturels et synthétiques comportant les noyaux 2-pyridone sont :

- a. **La Ricinine** : La ricinine est un produit naturel, isolé d'une plante qui s'appelle la ricine (Figure 1.10). Cet alcaloïde est utilisé pour guérir les angines et les douleurs musculaires et possède des activités antidiabétiques et anti inflammatoires [24] (Figure 1.11).



Figure 1.10. Plante de la ricine

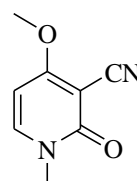


Figure 1.11. Structure de la ricinine

- b. **Cerpegine** : La cerpegine (Figure 1.13) est un alcaloïde naturel lactonique extrait d'une plante médicinale indienne (*Ceropegia juncea*) (Figure 1.12), il possède des propriétés tranquillisantes, anti-inflammatoires, analgésiques et anti ulcéral [25].



Figure 1.12. Plante médicinale indienne
(*Ceropegia juncea*)

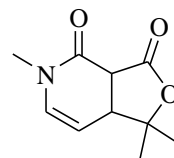


Figure 1.13. Structure de la cerpegine

- c. **Pyridoxatine** : La pyridoxatine (Figure 1.14) est un composé isolée à partir d'*acremonium* sp BX86 [26].

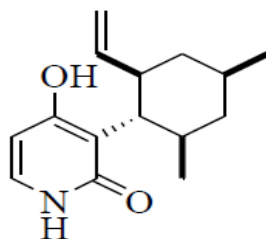


Figure 1.14. Structure de la pyridoxatine

- d. **Amrinone** : L'amrinone (Figure 1.15) est un médicament qui peut améliorer le pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il est commercialisé sous forme d'injection [27].

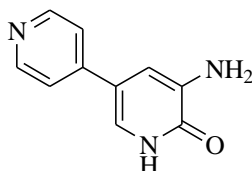


Figure 1.15. Structure d'Amrinone.

- e. **Milrinone** : La milrinone (Figure 1.16) est un médicament en perfusion intraveineuse, inhibiteur de la phosphodiesterase 3, utilisé comme inotrope positif (augmentation de la contraction cardiaque) dans les cas d'insuffisance cardiaque grave [27].

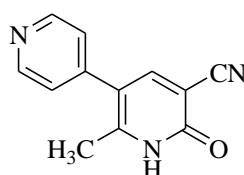


Figure 1.16. Structure de la milrinone

2.2.3. Synthèses des 2-pyridones

La littérature a dévoilé plusieurs méthodes et stratégies de synthèse permettant l'accès aux 2-pyridones, dont les propriétés sont particulièrement intéressantes.

En 2008, Hidetomo Imanse et ses collaborateurs ont mis au point une nouvelle méthode de synthèse des 2-pyridones substituées en utilisant le *N*-alcényle alkynylamides [28] (Schéma 1.3).

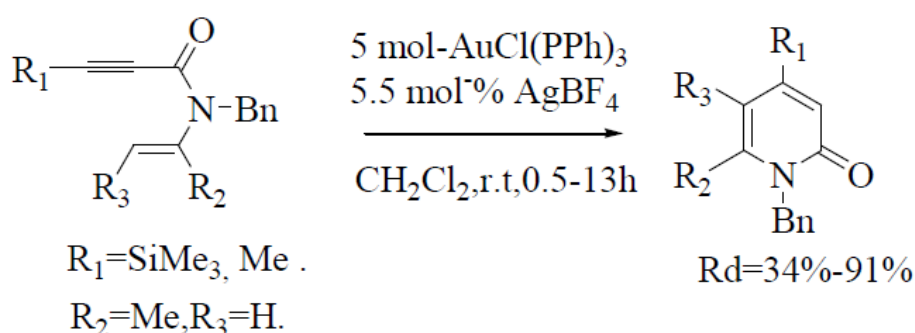


Schéma 1.3. Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Hidetomo Imanse

En 2009, blaise *et al.* ont préparé un intermédiaire à partir du réactif de Reformatsky et du nitrile, qui réagit par la suite avec les propiolates pour donner des dérivés de 2-pyridones avec des bons rendements [29] (Schéma 1.4).

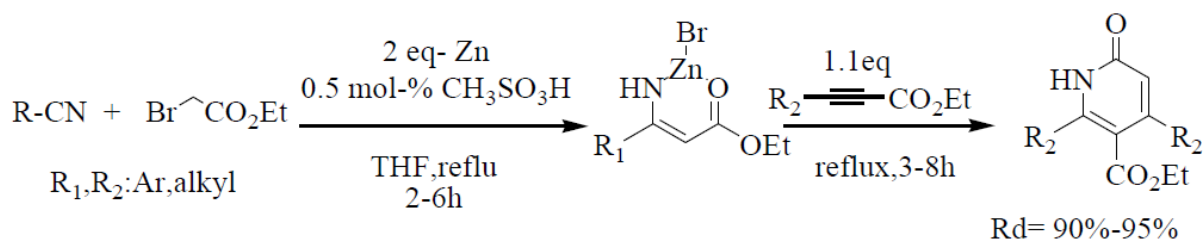


Schéma 1.4. Synthèse des 2-pyridones par la méthode de blaise

En 2009, Smith *et al.* ont développé un protocole efficace à partir de la condensation de la propiolamide avec des β-cétométhylesters cycliques suivie d'une cyclisation, déshydratation et une décarboxylation pour former des 2-pyridones fusionnées [24] (Schéma 1.5).

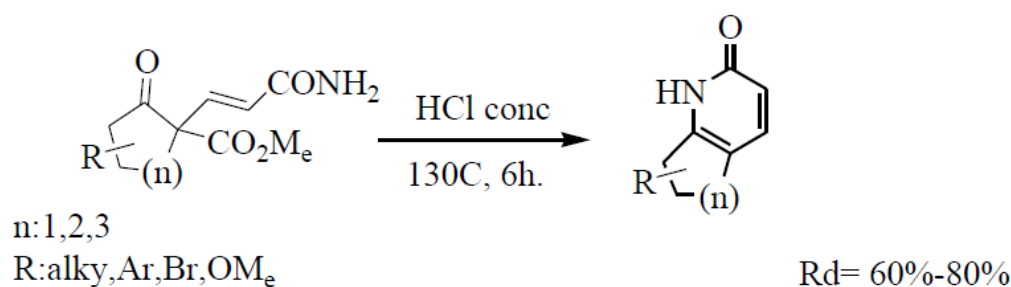


Schéma 1.5. Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Smith

En 2011, Patel *et al.* ont synthétisé des 4-hydroxy-2-pyridone substituées en position 6, à partir de la formation d'énamine de céto-dioxinone qui subit ensuite une réaction de condensation croisée de Claisen pour donner les produits désirés [30] (Schéma 1.6).

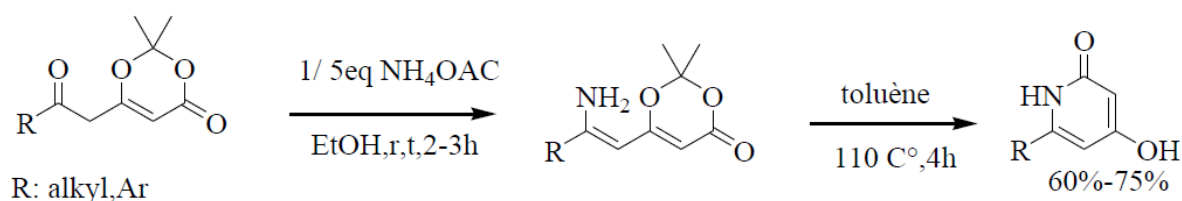


Schéma 1.6 : La synthèse des 2-pyridones par la méthode de Patel

En 2015, Tej Nrayan Poudel a publié une synthèse efficace sans-solvant des 2-pyridones fonctionnalisés avec un bon rendement par la réaction multicomposante du 4-oxo-4H-chromène-3-carbaldéhydes, des 1,3-dicétoesters et des anilines ou des amines primaires sous irradiations micro-onde [31] (Schéma 1.7).

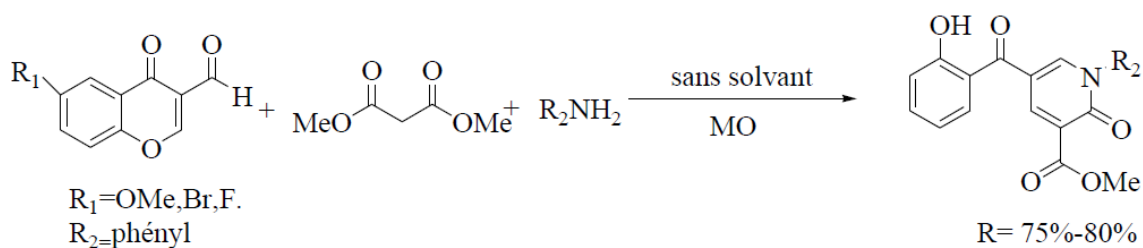


Schéma 1.7. Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Tej Narayan poudel

En 2018, Hairui Bai *et al.* ont développé une nouvelle méthode pour synthétiser des dérivés de 2-pyridone en utilisant le composé 1,3-dicarbonyle, l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle et des amines primaires sous irradiations micro-ondes et sans-solvant [32] (Schéma 1.8).

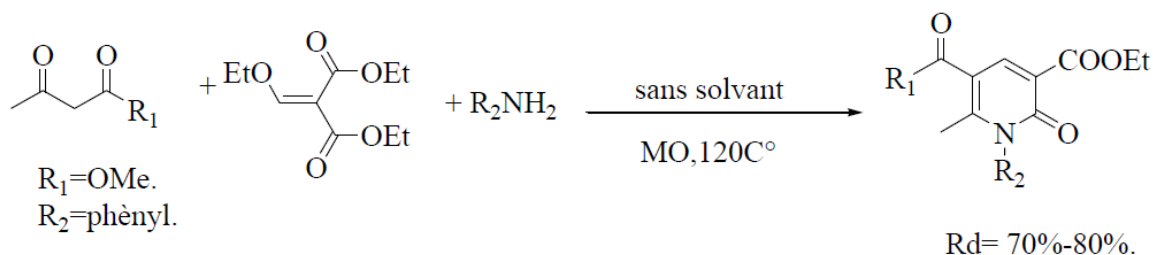


Schéma 1.8. Synthèse des 2-pyridones par la méthode de Hairui Bai

2.2.4. Réactivité des 2-pyridones

La pyridone possède des positions réactives intéressantes pour faire des réactions et générer d'autres nouvelles molécules hétérocycliques. Les 2-pyridones *N*-alkylés et leurs

analogues sont des composés importants à la fois dans les produits naturels ou synthétiques.

En 2000, Liu *et al.* ont démontré que les 2-pyridones 4,6-disubstituées peuvent être sélectivement *N*-alkylées par un traitement avec NaH / LiBr dans un mélange de DMF et de DME. [33] (Schéma 1.9).

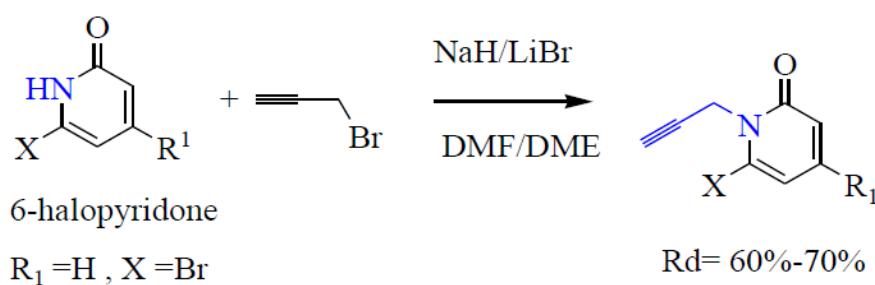
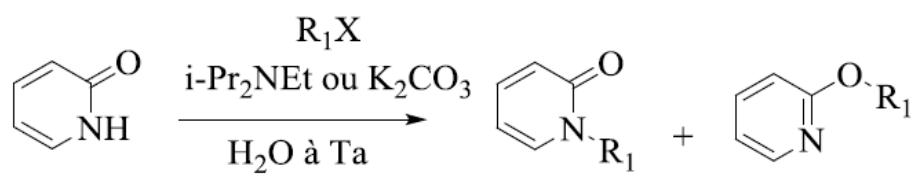


Schéma 1.9. Réaction de *N*-alkylation des 2-pyridones

En 2015, Xin Hao *et al.* ont pu réaliser la réaction de *N*-alkylation des 2-pyridones en milieu aqueux. Le protocole a démontré une large simplicité avec de bons rendements [34] (Schéma 1.10).



$R_1 =$ Bromure de benzyl, Iodure de propyle. Rd= 40%-94%

Schéma 1.10. Alkylation des 2-pyridones de Xin Hao.

En 2016, Seo-jung *et al.* ont découvert une nouvelle approche pour la *N*-alkylation des 2-pyridones avec des sels de diaryliodonium. La plupart des réactions se déroulent facilement à température ambiante en présence de chlorure de cuivre (10%). Cette méthode nous permet de synthétiser rapidement et doucement un médicament antifibrotique, qui s'appelle pirfinidone en 30 minutes et à température ambiante [35] (Schéma 1.11).

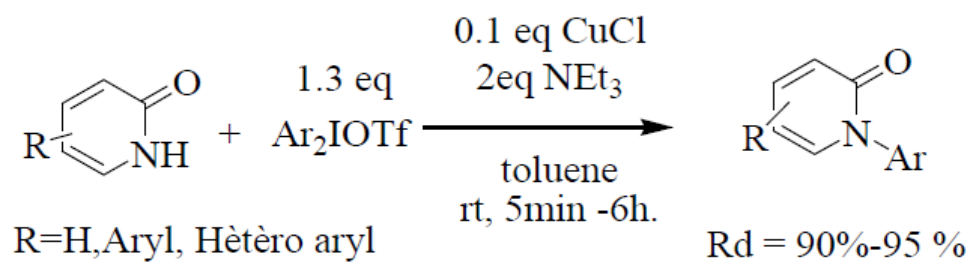


Schéma 1.11. Synthèse de pirfinidone de Seo-jung

Références

- [1]. T. Janecki, *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [2]. G. S. Singh ; Sudheesh, S. *In Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*, Janecki, T., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, pp. 101-146.
- [3]. F. V. Nussbaum; M. Brands; B. Hinzen; S. Weigand; D. Häbich. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5072-5129.
- [4]. A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226-236.
- [5]. P. I. Lerner, *N. Engl. J. Med.* **2004**, 351, 524.
- [6]. B. Nay; N. Riache; L. Evanno. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 1044-1062.
- [7]. A. G. M. Barret ; J. Head; M. L. Smith; N. S. Stock; White, A. J. P.; D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6005-6018.
- [8]. T. A. M. Gulder ; B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9346-9367
- [9]. R. A. Pili,; M. da C. Ferreira de Oliveira. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 117-127.
- [10]. Yoon, C. H.; Nagle, A.; Chen, C.; Gandhi, D.; Jung, K. W. *Org. Lett.* 2003, 5, 2259-2262.
- [11]. C. R. Pitts; T. Leckta. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7930-7953.
- [12]. H. Staudinger. *Chem. Ber.* **1907**, 40, 1145-1148.
- [13]. R. K. Orr; M. A. Calter, *Tetrahedron.* **2003**, 59, 3545-3565.
- [14]. H. Staudinger. *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1735-1739.
- [15]. D. H. Paull; A. Weatherwax; T. Lectka. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 6771-6803.
- [16]. A. D. Allen; T. T. Tidwell. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 7287-7342.
- [17]. J. Ceccon, A. E. Greene, J.-F Poisson. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739-4742.
- [18]. J. Ceccon, G. Danoun, A. E. Greene, J.-F Poisson. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2029-2031.
- [19]. S. Omura; Y. Iwai; A. Hirano; A. Nakagawa; J. Awaya; H. Tsuchiya; Y. Takahashi; R. J Masuma. *Antibiot.* **1977**, 30, 275.
- [20]. Pelletier et Caventou. *Annales de Chimie et de Physique* .**1818**, 8, 323.
- [21]. A. B. Smith III, O. Atasoylu, D. C. Beshore. *Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry.* **2009** (16), 2643-2646.
- [22]. M. Fujii, T. Nishimura, T. Koshiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama. *Organic letters* **2012**, 15 (1), 232-234.
- [23]. N. Y. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe. *Tetrahedron* **2004**, 60 (39), 8633-8644.

- [24]. R. Ilavarasan, M. Mallika, S. Venkataraman. *Journal of Ethnopharmacology* **2006**, 103 (3), 478-480.
- [25]. Y. Jong, E. E. Snell. *Journal of Biological Chemistry* **1986**, 261 (32), 15112-15114.
- [26]. B. B. Snider, Q. Lu. *The Journal of organic chemistry* **1994**, 59 (26), 8065-8070.
- [27]. P. Fossa, G. Menozzi, P. Dorigo, M. Floreani, L. Mosti. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2003**, 11 (22), 4749-4759.
- [28]. H. Imase, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka. *Organic letters* **2008**, 10 (16), 3563-3566.
- [29]. Y. S. Chun, K. Y. Ryu, Y. O. Ko, J. Y. Hong, J. Hong, H. Shin,; S.-g. Lee. *The Journal of organic chemistry* **2009**, 74 (19), 7556-7558.
- [30]. B. H. Patel, A. M. Mason, A. G. Barrett. *Organic letters* **2011**, 13 (19), 5156-5159.
- [31]. T. N. Poudel, Y. R. Lee, S. H. Kim. *Green Chemistry* **2015**, 17 (9), 4579-4586.
- [32]. H. Bai, R. Sun, X. Chen, L. Yang, C. Huang. *ChemistrySelect* **2018**, 3 (17), 4635-4638.
- [33]. H. Liu,; S.-B. Ko, H. Josien, D. P. Curran. *Tetrahedron letters* **1995**, 36 (49), 8917-8920.
- [34]. X. Hao, Z. Xu, H. Lu, X. Dai, T. Yang, X. Lin, F. Ren. *Organic letters* **2015**, 17 (14), 3382-3385.
- [35]. S.-H. Jung, D.-B. Sung, C.-H. Park, W.-S. Kim. *The Journal of organic chemistry* **2016**, 81 (17), 7717-7724.

Chapitre II

Les réactions de cycloaddition de Diels- Alder

2.1. Introduction

Une cycloaddition (CA) est une réaction chimique de cyclisation au cours de laquelle deux molécules (ou parties d'une même molécule) insaturées ou plus se combinent pour former un adduit cyclique dans lequel il y a une réduction de la multiplicité de liaison. Ces réactions possèdent une importance particulière en chimie organique, elles sont caractérisées par un rendement élevé, diverses fonctionnalités et un bon contrôle de la stéréochimie [1].

Les cycloadditions peuvent être différenciées entre eux par le nombre des atomes porteurs d'électrons π dans chaque espèce, d'où la nomenclature $[p+q]$. (Schéma 2.1).

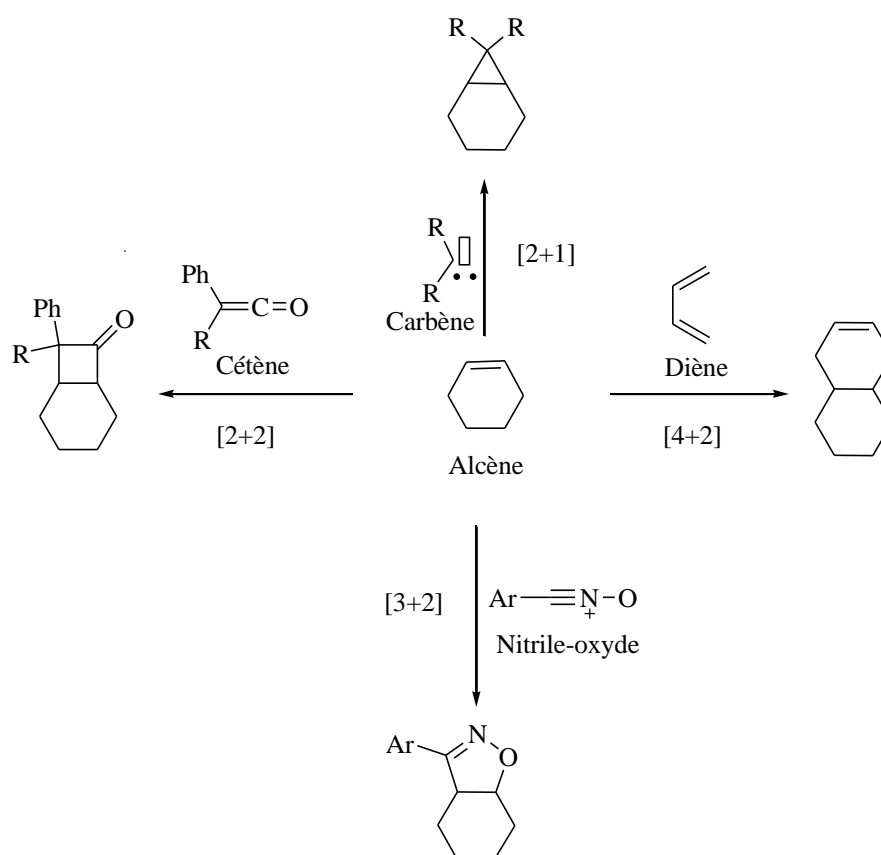


Schéma 2.1. Quelques réactions de cycloaddition

Les réactions de CA les plus importantes sont les réactions de Diels-Alder (ou $[4+2]$) et 1,3-dipolaire (ou $[3+2]$). Les réactions de CA $[4+2]$ permettent la création d'un cycle à six chaînons par un simple chauffage d'un mélange de diène et d'un diénophile. Les réactions de cycloaddition $[3+2]$, impliquent un diénophile et un dipôle-1,3. Ce dernier est une espèce

chimique possédant une charge positive et une autre négative distribué sur un enchaînement de trois atomes avec quatre électrons π délocalisés sur ces atomes adjacents. [2]

2.2. La réaction de cycloaddition [4+2]

2.2.1. Généralités

La réaction de Diels-Alder (DA) est une réaction chimique largement utilisée en chimie organique, dans laquelle un alcène (diénophile) s'additionne à un diène conjugué pour former un dérivé du cyclohexène (Schéma 2.2). Cette réaction a été découverte en 1928 par deux chimistes allemands, Otto Diels et Kurt Alder, de l'université de Cologne [3]. Pour leurs travaux sur la réaction entre le cyclopentadiène et le furanne ou l'anhydride maléique, Diels et Alder ont reçu le Prix Nobel de chimie en 1950. Leur découverte a facilité la synthèse de nombreux médicaments possédant des cycles à six atomes du carbone (Schéma 2.2).[4]

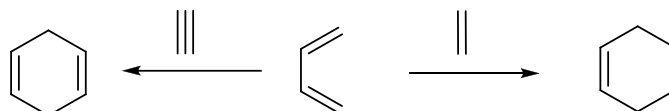


Schéma 2.2. Réaction de cycloaddition de Diels-Alder

Quant l'un ou les deux réactifs possédant un hétéroatome, la cycloaddition est appelée réaction hétéro-Diels-Alder (HDA). Cette réaction peut être réalisée par différentes conditions expérimentales d'une manière inter- ou intramoléculaire (Schéma 2. [5]).

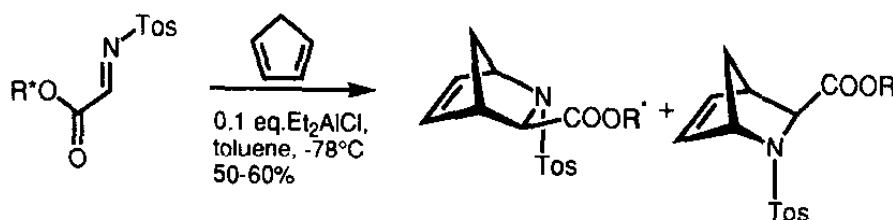


Schéma 2.3. Réaction de cycloaddition d'hétéro-Diels-Alder

Le bilan de cette réaction péricyclique étant la formation de deux liaisons σ et la rupture de deux liaisons π , permettant la formation d'un cycle en une seule manipulation, ce qu'est la raison de son immense succès synthétique. De plus, le processus de rétro-Diels-Alder (RDA)

est possible lors d'une élévation de la température; l'adduit se dissocie alors, redonnant le diène et le diénophile.[6]

La réaction de DA est influencée par la nature des substituant portés par le diène ; elle est plus rapide et donne un meilleur rendement dans le cas de substituant donneurs d'électrons (groupes alkyles). D'autre part, l'encombrement stérique a tendance, pour les diènes à chaîne ouverte, à déplacer l'équilibre vers la conformation E de l'isomère.

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

2.3. Les diènes et les composés éthyléniques

2.3.1. Les diènes

Les diènes sont des hydrocarbures qui contiennent deux doubles liaisons. Les diènes conjugués sont les plus importants, ils portent un système à quatre électrons π distribuent sur quatre atomes où, les doubles liaisons sont en position-1,3. Ces dernières ne peuvent réagir qu'en conformation *s-cis*, c'est le cas entre autres des diènes cycliques. Cette conformation est essentielle pour obtenir un recouvrement convenable des orbitales entre le diène et le diénophile afin de former des liaisons. La plupart des diènes acycliques se trouvent sous la forme *s-trans*, mais la barrière de conversion en *s-cis* est faible (de l'ordre de 5 kcal/mol). Ainsi, les deux conformations *s-cis* et *s-trans* sont possibles [7], elles se trouvent souvent en équilibre (Schéma 2.4).

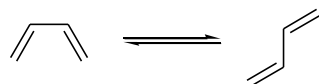


Schéma 2.4. Equilibre entre les conformations *s-cis* et *s-trans* des diènes conjugués

Les diènes peuvent être classés en différentes catégories (Figure 2.1), car la fonction peut se trouver sur une chaîne ouverte, à l'extérieur d'un cycle, à l'extérieur et l'intérieur du cycle, à l'intérieur du cycle ou entre les deux cycles.

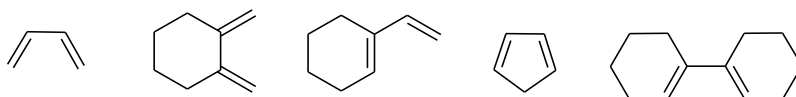


Figure 2.1. Les différentes catégories de diènes.

Par contre, ils existent d'autre type de diènes (Figure 2.2), qui n'ont aucune réactivité *vis-à-vis* de diénophiles dans les réactions de DA, en raison de leur conformation *s-trans*.

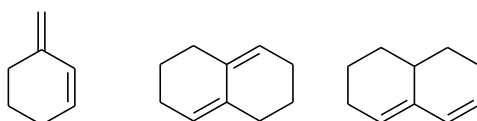


Figure 2.2. Diènes avec conformation *s-trans*

Les dipolarophiles sont des molécules insaturées (contenant au moins une liaison π) et possédant un dipôle-1,2, ils sont plus nombreux et bigarrés que les diènes (Figure 2.3). Ainsi, selon la structure du diène utilisé, la réactivité et le caractère électronique de la réaction dépendent de sa structure. D'autre part, la nature électronique du groupement porté par le dipolarophile joue un rôle important pour la détermination de la réactivité et la sélectivité des réactions dans les quelles il est engagé.

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

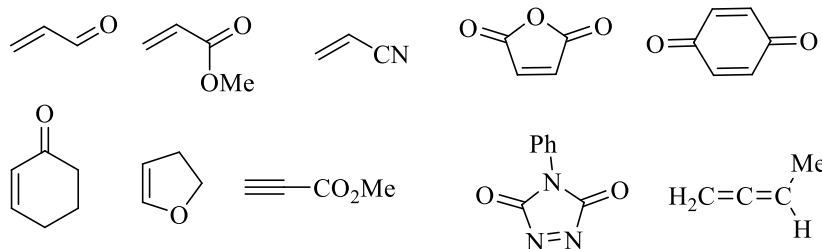


Figure 2.3. Structure de dienophiles utilisés dans la réaction de DA

2.3.2. Les composés éthyléniques

La double liaison carbone-carbone ($C = C$) se rencontre notamment au sein des alcènes et plus généralement des dérivés éthyléniques. Ces derniers sont des composés dont la structure possède au moins une double liaison $C=C$ (Figure 2.4).

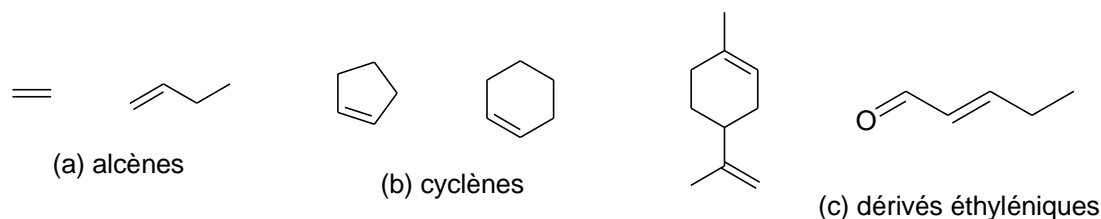


Figure 2.4. Exemple d'alcènes, de cyclène et de dérive éthylénique

Un dérivé éthylénique peut posséder d'autres groupes fonctionnels (alcool, aldéhyde, ...). Les propriétés des liaisons doubles $C = C$ des dérivés éthyléniques sont généralement les mêmes que celles des alcènes et des cyclènes, c'est pourquoi on considèrera indifféremment les différentes familles éthyléniques.

On trouve un groupe important de composés éthyléniques naturels à savoir les terpènes [9]. Ils dérivent formellement de l'isoprène.

2.4. La sélectivité

La réaction de Diels-Alder sont caractérisées par une régiosélectivité et une stéréosélectivité élevées, menant à la formation de deux liaisons carbone-carbone et la création jusqu'à quatre centres chiraux [10]. En effet, la littérature nous rapporte que la majorité des réactions de DA entre les diènes-1,3 et les alcènes conduit à la formation d'un seul isomère et dans d'autres cas d'un mélange constitué de deux isomères, d'où un est majoritaire parmi quatre stéréoisomères possibles. En raison de l'importance particulière et la diversité des réactions de Diels-Alder, il y a eu des efforts considérables qui ont été fournis pour contrôler la vitesse, la régiosélectivité et la stéréosélectivité *endo/exo* de ces réactions. Ainsi, une quantité énorme de travaux expérimentaux et théoriques ont été consacrés à l'étude de cette réaction de cycloaddition, en particulier entre des diènes cissoïdes conjugués et des alcènes [11].

2.4.1. La régiosélectivité

Lorsque les deux réactifs impliqués dans la réaction de Diels-Alder sont asymétriques et portants des substituants donneurs ou accepteurs d'électrons, deux isomères peuvent être formés, dépend de la position du substituant dans le cycloadduit. Cette sélectivité pour la formation d'un adduit par rapport à l'autre est appelée «régiosélectivité», et ce genre d'isomère est un régioisomère (Schéma 2.5). [12] Les régioisomères sont généralement nommés par analogie avec la nomenclature classique du benzène disubstitué.

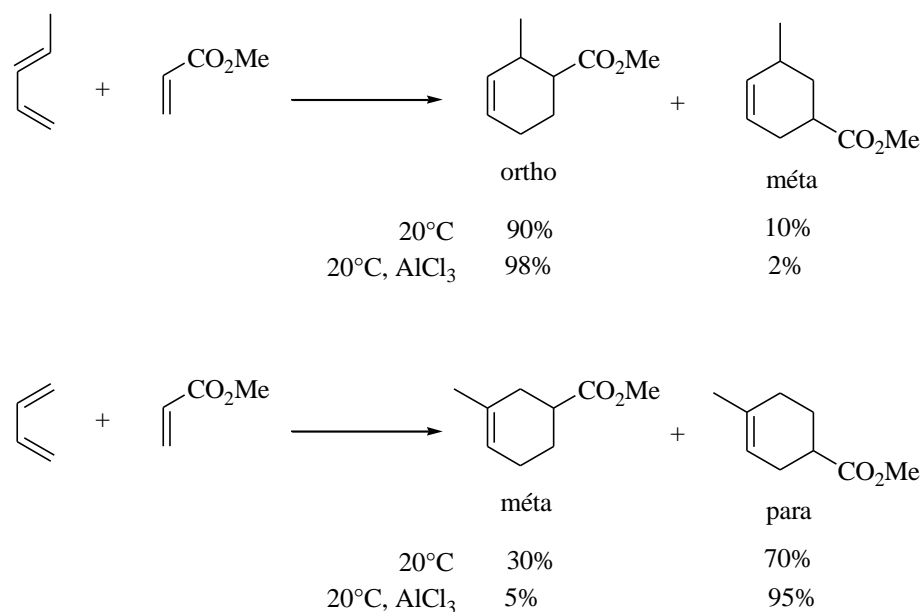


Schéma 2.5. Régiosélectivité de la réaction de DA entre un diène et un alcène substitués

La régiosélectivité des réactions de cycloaddition de Diels-Alder a été étudié théoriquement en utilisant plusieurs approches théoriques à savoir, la théorie des orbitales moléculaires frontières (OMF) [13] et les indices de réactivité dérivant de la DFT [14]. Pour la méthode des OMF, les liaisons s'effectuent entre les atomes de carbone possédant les coefficients les plus élevés dans les orbitales moléculaires frontières. Les atomes à gros coefficients du diène et du diénophile se lient entre eux et les deux atomes à petits coefficients entre eux.

En général, ces réactions sont répertoriées en trois catégories en fonction de leurs nature électroniques.

- Une réaction de Diels-Alder à demande électronique normale nécessite un diène riche en électrons, contenant un substituant donneur d'électrons et un diénophile pauvre en électrons (contenant un substituant accepteur d'électrons). Cette réaction est donc contrôlée par l'interaction HOMO (diène) –LUMO (diénophile) [15].

- Une réaction de Diels-Alder à demande électronique inverse a des exigences opposées, c'est-à-dire un diène pauvre en électrons, contenant un substituant attracteur d'électrons et un diénophile riche en électrons, contenant un substituant donneur d'électrons. Cette réaction est contrôlée par l'interaction $LUMO_{(diène)}-HOMO_{(diénophile)}$ [16].

La réaction de Diels-Alder neutre est une réaction dans laquelle les deux interactions des orbitales moléculaires frontières sont importantes, par exemple dans le cas des dimérisations [17].

La présence de groupements donneurs ou attracteurs d'électrons sur le diène et le diénophile, pouvant stabiliser les charges électriques, et le mécanisme moléculaire dans ce cas peut être par étapes (Stepwise en anglais), passant par un intermédiaire zwitterionique [18]. Par conséquent, la régiosélectivité de la réaction de DA est sensible à la nature des substituant portés par le diénophile et le diène. La combinaison d'un donneur d'électrons sur le diène et d'un attracteur d'électrons sur le diénophile donne la meilleure interaction orbitalaire HOMO-LUMO. Cependant, la cycloaddition de DA à demande électronique inverse a pris récemment une importance croissante, tant théoriquement qu'expérimentalement [19].

D'autre part, des études récentes sur les réactions de DA utilisant les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle, ont montré que l'indice global d'électrophilie est un outil efficace pour la classification du pouvoir électrophilique des réactifs, et qui peut être utilisé pour prédire la faisabilité des processus de cycloaddition. De plus, l'utilisation des indices d'électrophilie locaux permet d'identifier le site le plus électrophile, ce qui nous aide de prédire la régiosélectivité [20].

2.4.2. La stéréosélectivité

Le contrôle de la stéréochimie des réactions de cycloaddition de Diels-Alder dépend du type de rapprochement du diène vers le dipolarophile dans l'espace (Schéma 2.6). Ainsi, vu la structure planaire du diène et du diénophile, il y a deux mode de rapprochement stérique à savoir, l'approche *endo* et l'approche *exo*, conduisant respectivement à la formation de deux diastéréoisomères, *trans* et *cis*. L'approche dans laquelle le substituants du diénophile, le plus prioritaire dans le classement de Cahn, Ingold et Prelog (CIP), se placent sous le diène, est appelé approche *endo*. Dans l'approche *exo*, les substituants du diénophile, les plus prioritaires dans le classement CIP, se placent à l'extérieur du diène.

Dans l'état de transition *endo*, les molécules sont l'une au-dessus de l'autre, ce qui peut faire apparaître des interactions secondaires entre les orbitales atomiques des atomes non liés du diène et du diénophile, ceci peut favoriser l'approche *endo*, conduisant à l'état de transition le plus stable (Schéma 2.7) [21]. Cependant, d'autres facteurs peuvent avoir aussi une influence majeure sur la stéréosélectivité *endo/exo* tels que les facteurs stériques qui peuvent souvent outrepasser cet effet stabilisant aboutissant à la formation du produit issu de l'approche *exo*. L'adduit *endo* est généralement le produit cinétique, et une fois formé, il souffre le plus souvent de l'encombrement stérique, en particulier dans le cas des substituants volumineux [22]. L'adduit *exo*, où la plupart de ses substituants sont en position *trans* souffre moins d'encombrement stérique, il représente le produit thermodynamique (le plus stable) [23].

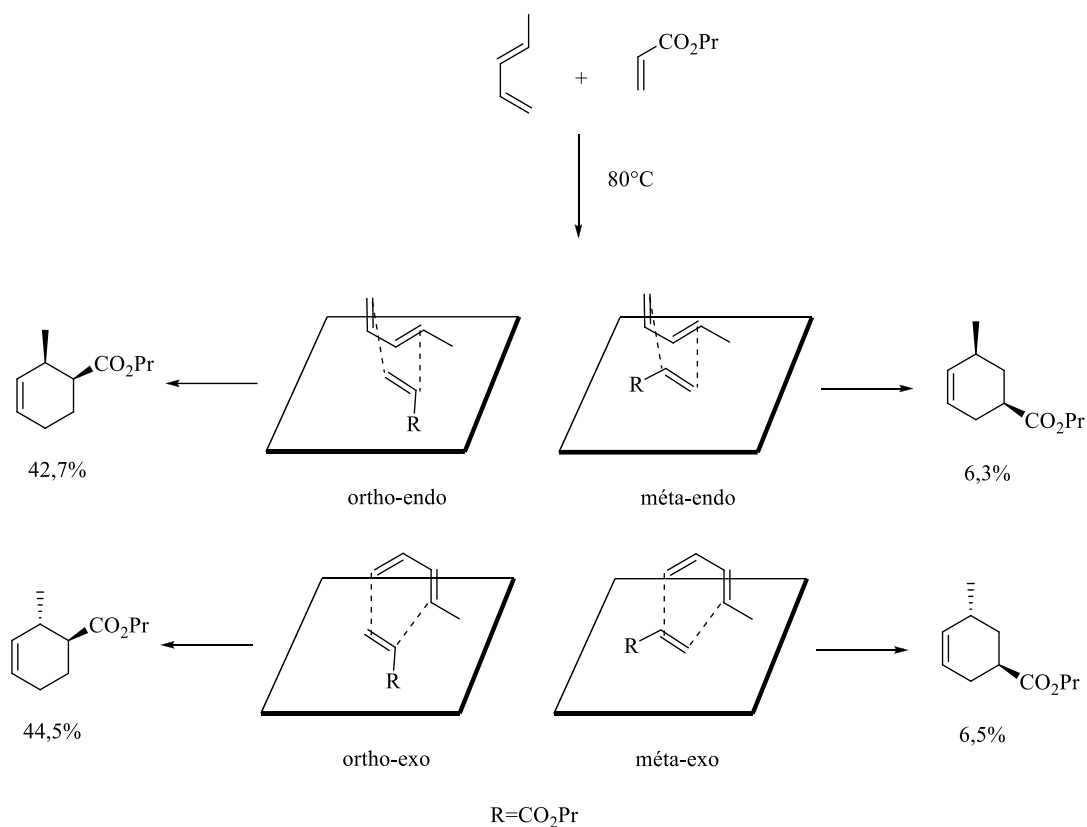


Schéma 2.6. Approches stériques *endo* et *exo* dans la réaction de DA

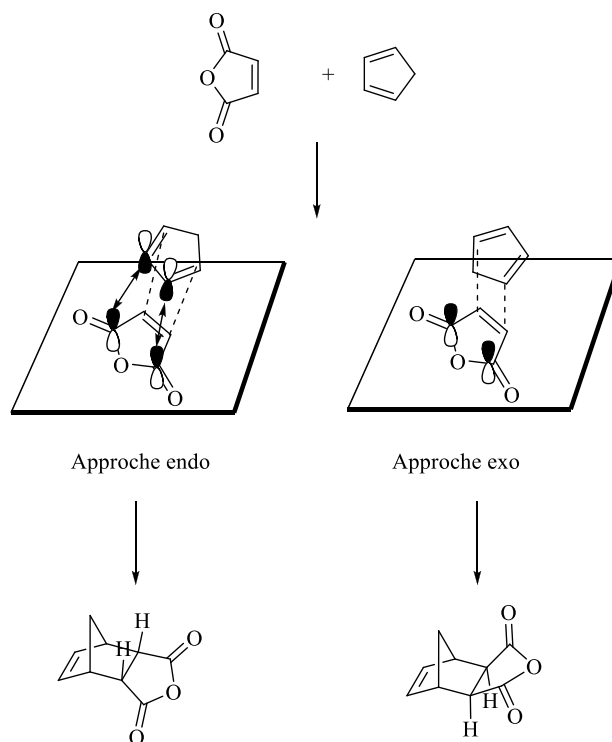


Schéma 2.7. Approches stériques endo et exo dans la réaction de DA

2.5. Nature du mécanisme

Les réactions de Diels-Alder inter- et intramoléculaires sont largement étudiées et documentées. Malgré que la théorie de conservation de la symétrie des orbitales permette des prédictions importantes, le mécanisme des réactions de Diels-Alder reste toujours un sujet de intéressant, de controverses entre les chercheurs, de beaucoup de discussions et de débats [24]. La réaction de Diels-Alder, malgré qu'elle soit très ancienne, elle reste encore largement étudiée en raison de sa large utilisation en synthèse organique et ses intérêts [25].

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

Néanmoins, la présence de groupes attracteurs d'électrons ou donneurs d'électrons dans le diène ou dans le dipolarophile peut accélérer le processus de la cycloaddition et également peut changer la nature de son mécanisme. Selon des études récentes [26], le mécanisme

moléculaire des réactions de Diels-Alder peut être déterminé selon le caractère électronique en *zwiterionique* ou bi-radicalaire à partir de la polarité de ces réactions.

2.5.1. Mécanisme concerté

Rolf Huisgen fut le premier à effectuer des recherches sur les réactions de cycloaddition péricyclique concertée. Il a proposé un mécanisme concerté en une seule étape ce qui rend cette réaction stéréospécifique (Schéma 2.8). [27].

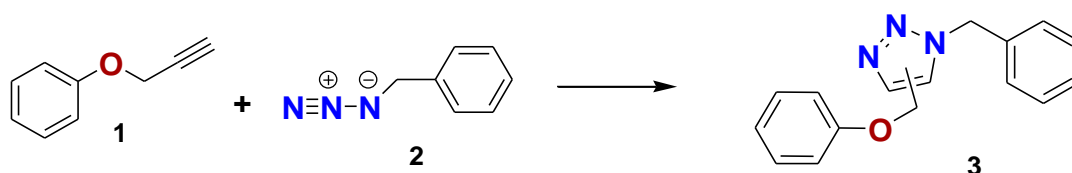


Schéma 2.8. Cycloaddition de Huisgen d'azoture-alcyne

La théorie de Huisgen sur le mécanisme de la réaction de cycloaddition a été soutenue par la théorie de Woodward-Hofmann sur les réactions péricycliques [28]. De plus, elle a été également soutenue par la théorie de Fukui qui a défini les orbitales moléculaires frontières (OMF) [29]. Cette réaction peut se dérouler d'une manière concertée, avec formation partielle de deux nouvelles liaisons dans un seul état de transition (Schéma 2.9).

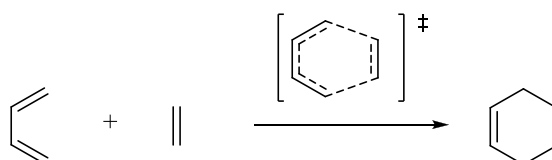
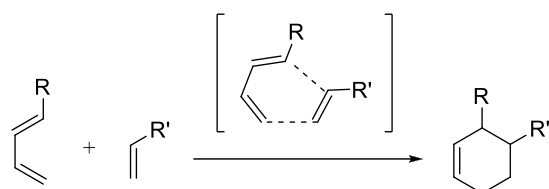


Schéma 2.9. Mécanisme concerté de la réaction de DA

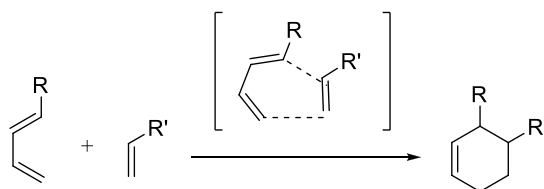
2.5.2. Mécanisme concerté synchrone ou asynchrone

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

Pour un mécanisme synchrone, l'état d'avancement de la formation des deux nouvelles liaisons aux états de transition a la même valeur ou des valeurs très proches. Si l'écart entre les degrés d'avancement des deux nouvelles liaisons est considérable, le mécanisme est devenu asynchrone (Schéma 2.10). Cette propriété peut être déterminée à partir des longueurs des nouvelles liaisons à l'état de transition ou par l'analyse des indices de Wiberg [30] (ordre de liaison).



Mécanisme synchrone



Mécanisme asynchrone

Schéma 2.10. Mécanisme synchrone et asynchrone

2.5.3. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

Basant sur des résultats expérimentaux, Firestone propose que les réactions de cycloaddition se déroulent selon un mécanisme en deux étapes. Il a suggéré que la réaction passe par la formation d'un intermédiaire di-radicalaire entre les réactifs et les produits [31]. Dans la première étape, la création de l'intermédiaire résultant de la formation d'une seule simple liaison entre le diène et le dipolarophile. Dans la deuxième étape, les deux radicaux se réunissent donnant la formation de la deuxième liaison et par conséquent, la formation du cycloadduit final (Schéma 2.11).

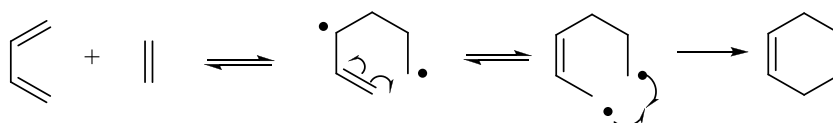


Schéma 2.11. Mécanisme en deux étapes di-radicalaire

2.5.4. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

Plusieurs études ont indiqué que dans le cas de réactions entre des diènes fortement électrophiles et des éthylènes riches en électrons en tant que diénophiles, le mécanisme en une seule étape peut entrer en compétition avec le mécanisme zwitterionique en deux étapes [32]. Cette réaction se procède par l'attaque nucléophile du diénophiles sur le diène pour donner un intermédiaire zwitterionique. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire donne le cycloadduit. Dans ce cas, la réaction de cycloaddition perd son caractère stéréospécifique (Schéma 2.12).

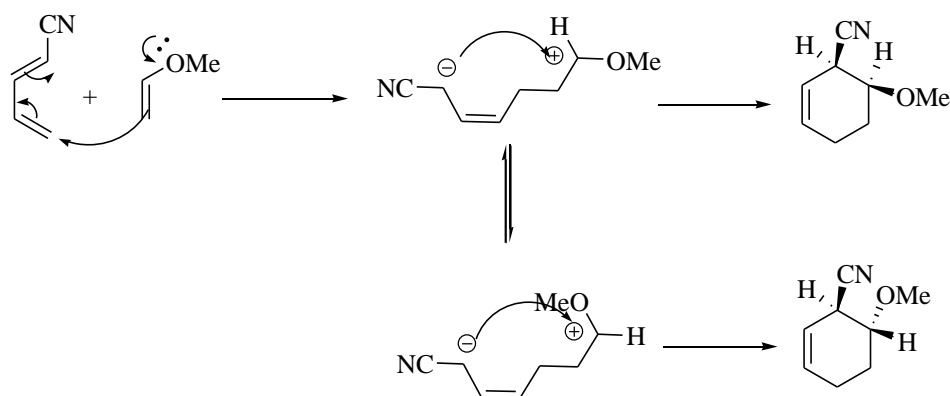


Schéma 2.12. Mécanisme en deux étapes zwitterionique

2.6. Polarité des réactions de DA

A partir de plusieurs études sur les réactions de cycloaddition de DA, Domingo a montré qu'il y a une relation entre l'énergie d'activation et le transfert de charge qui se transmet aux états de transition de ces réactions de cycloaddition (Figure 2.5) [33]. Egalement, à partir d'autres études, il a trouvé que la nature électronique du groupement porté par les réactifs a une influence déterminante sur la synchronicité de ces réactions (Figure 2.6). Les résultats de ces études indiquent qu'il existe une relation directe entre la diminution de l'énergie d'activation des réactions de cycloaddition de Diels-Alder et le transfert de charge (TC) qui ait lieu aux cours du processus de formation de nouvelles liaisons [34]. Ainsi, l'augmentation du caractère donneur en électrons du diène (la nucléophilie), avec l'augmentation du caractère déficient en électrons du diénophile (l'électrophilie), entraîne une augmentation du TC qui s'accompagne avec un abaissement de l'énergie d'activation. De plus, il a prouvé que la

polarité des réactions de cycloaddition dépend de la nature électronique des substituants et de la symétrie des réactifs de départ (Schéma 2.13) [35].

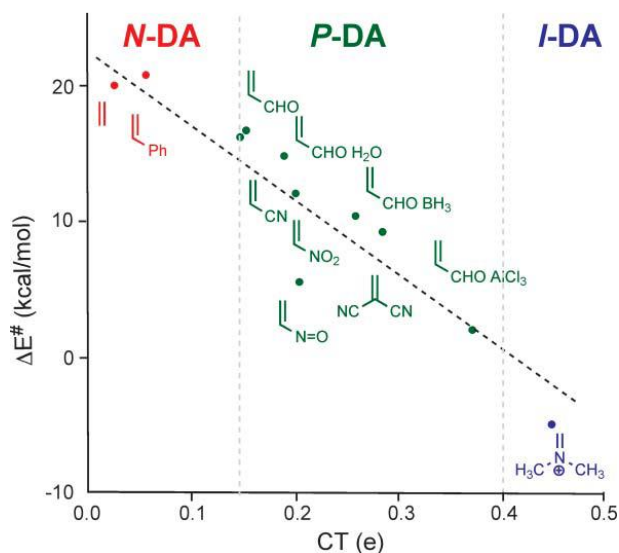


Figure 2.5. Relation entre la polarité des réactions de cycloaddition et l'énergie d'activation

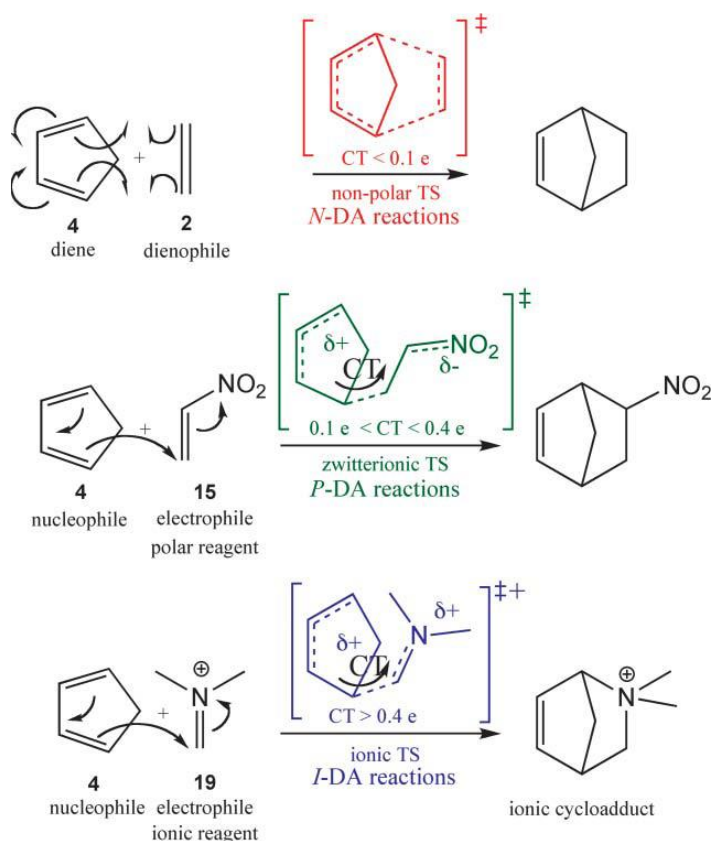


Figure 2.6. Type de mécanismes des réactions de CA de DA polaire en une seule étape

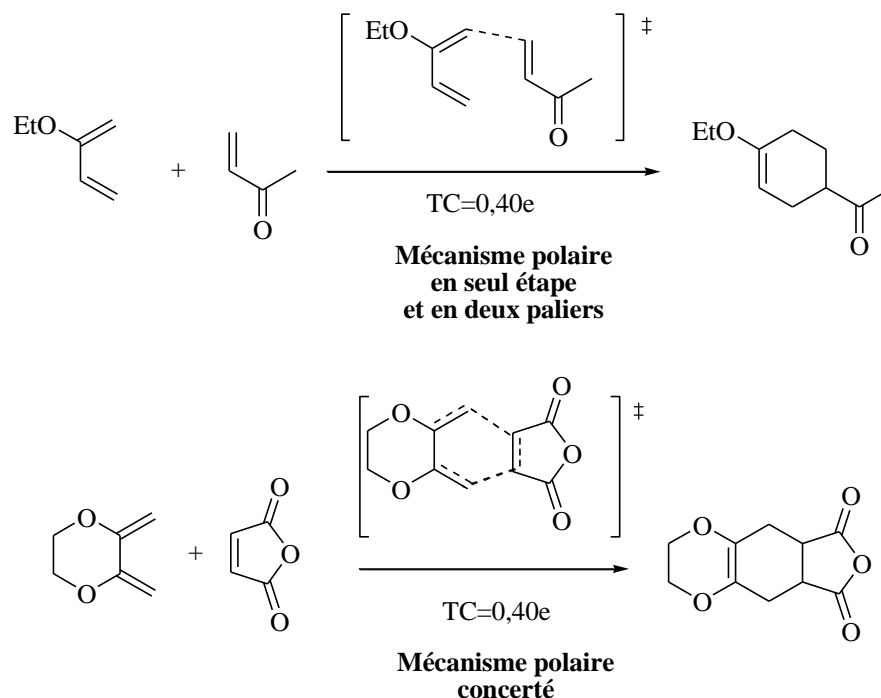
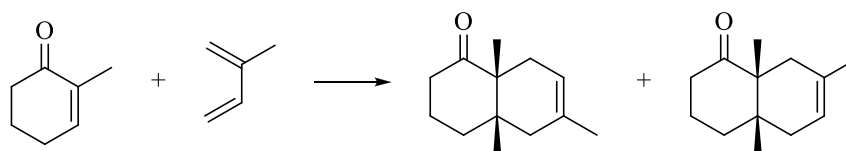


Schéma 1.13. Types de mécanismes des réactions de cycloaddition de DA polaires

2.7. Les catalyseurs dans les réactions de DA

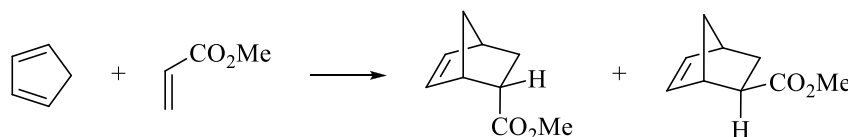
La réaction de Diels-Alder peut être catalysée par différents catalyseurs, en particulier les acides de Lewis et de Brønsted. Ceux-ci forment généralement un complexe avec le dièneophile plus réactif vis-à-vis du diène que le dièneophile seul, permettant ainsi une forte accélération de la réaction (Schéma 2.14) [36]. Les catalyseurs agissent non seulement sur la vitesse de réaction mais également sur la stéréochimie des adduits résultants (Schéma 2.15). Ainsi, le catalyseur permet l'augmentation du rendement et l'amélioration de la sélectivité. Les acides de Lewis tel que $AlCl_3$, $ZnCl_2$, Tf_2NH , $SnCl_4$ et $B(C_6F_6)_3$, BF_3 , $TiCl_4$ sont les plus employés dans ce type de réaction. D'autre part, les catalyseurs organométalliques permettent d'effectuer des réactions asymétriques avec des substrats non chiraux. Ce sont surtout des sels d'acides de Lewis associés à des ligands chiraux qui sont utilisés afin d'obtenir des cycloadduits avec une énantiosélectivité élevée.

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



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

Schéma 2.14. Réaction de cycloaddition de DA en absence et en présence du catalyseur



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

Schéma 2.15. Réaction de cycloaddition de DA entre le furane et l'acrylate de méthyle en absence et en présence du catalyseur

2.8. Le solvant dans les réactions de DA

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

L'étude établie par Huisman *et al.* [42] a été la première à mettre en évidence l'effet accélérateur du milieu aqueux sur la réaction de Diels-Alder. En effet, les auteurs ont testé

plusieurs solvants lors de la réaction entre le furanne et l'acide maléique et ont pu observer qu'ils obtiennent une plus grande vitesse de réaction dans l'eau. La revue établie par Otto et ses collaborateurs [43] résume les différentes études concernant la réaction de Diels-Alder en milieu aqueux.

2.9. Les interactions non-covalentes

Les interactions non covalentes se produisent dans plusieurs systèmes moléculaires; que ce soient réactifs, complexes moléculaires, états de transition, produits et intermédiaires. Ces interactions peuvent également exister entre molécules dans les liquides et les matériaux solides, et aussi entre les parties de grosses molécules telles que les protéines.

Pour comprendre et prédire le comportement de tel système, cela nécessite une compréhension physique détaillée de la nature de ces interactions et de leur comportement en fonction de l'orientation relative des molécules.[44]

2.9.1. La liaison hydrogène

La liaison hydrogène ou pont hydrogène est une force intra- ou intermoléculaire impliquant un atome d'hydrogène et un atome électronégatif comme l'oxygène, l'azote et le fluor. L'intensité d'une liaison hydrogène est située entre celle d'une liaison covalente et celle des forces de van der Waals.

Dans cette interaction, l'électron de l'atome d'hydrogène est partagé entre les molécules liées, et donc que cette liaison hydrogène est quasi-covalente [45,46]. Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur et d'un accepteur d'électron. L'accepteur possédant une case vide est généralement c'est un composé à un hydrogène labile (acide), c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome comme dans les amines, les alcools, ...etc. Le donneur est constitué d'un hétéroatome (uniquement azote, oxygène ou fluor) porteur d'un doublet non liant.

Lorsqu'une liaison hydrogène s'établit, les deux hétéroatomes se trouvent à une distance d'environ 0,25 nm. Les liaisons hydrogènes habituelles sont montrées dans la (Figure 2.7) [47,48].

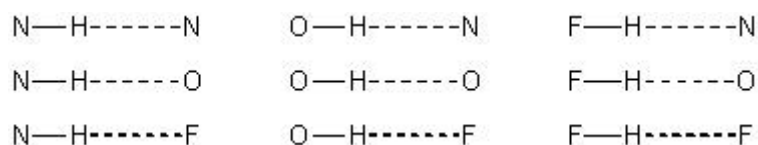


Figure.2.7. Interactions de type liaison hydrogène

2.9.2. La liaison halogène

Une liaison halogène (X...B) est une interaction électrostatique entre un halogène appauvri en électrons (polarisé δ^+), c'est-à-dire un acide de Lewis, et une base de Lewis (polarisée δ^-) [49]. L'appellation liaison halogène (Figure 2.8) est introduite pour faire l'analogie avec la liaison hydrogène. Par ailleurs, les halogènes sont aussi connus pour former des liaisons covalentes avec les autres atomes comme le carbone, l'azote, l'oxygène,... etc. Une liaison halogène (interaction halogène) fait essentiellement référence à une interaction non covalente où l'atome d'halogène agit comme entité électrophile [50].

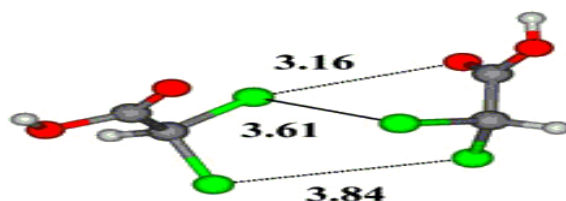


Figure.2.8. Interactions de type liaison halogène

2.9.3. Les interactions électrostatiques

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

2.9.4. Interaction cation- π

L'interaction cation- π est une interaction moléculaire non-covalente entre la face d'un système π riche en électrons comme le benzène et un cation adjacent comme les cation

alcalin Li^+ ou Na^+ (Figure 2.9). Cette interaction est un exemple de liaison non-covalente entre un monopôle (cation) et un quadripôle (système π). Les énergies de liaison sont significatives, les valeurs de la phase de solution sont du même ordre de grandeur que les liaisons hydrogène. De manière similaire à ces autres liaisons non covalentes, les interactions cation- π jouent un rôle important dans la nature, en particulier dans la structure des protéines, la reconnaissance moléculaire et la catalyse enzymatique. Cet effet a également été observé dans des systèmes synthétiques [52,53].

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

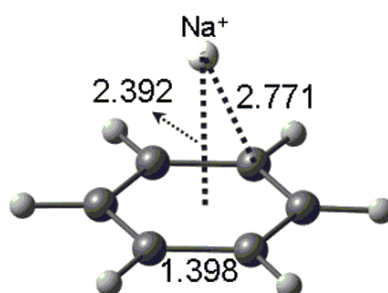


Figure.2.9. Interaction de type cation- π

Références

1. M. Santelli. ; J. M. Pons. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*. CRC Press, Boca Raton, **1996**.
2. K. V. Gothelf. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Eds.wiley: New York edition, **2001**.
3. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98, 468.
4. O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, 62, 54.
5. H. Woldmann. *Asymetric hetero diels-alder reaction*. **1994**,535,551.
6. J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779.
7. F. Fringuelli, A. Taticchi. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*. John Wiley & Sons, **2002**.
8. R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, 2, 633. b) M. Sh. Singh , S. Chowdhury, S. Koley *Tetrahedron* **2016**, 72, 1603-1644.
9. Paulot, F., Crouse, J. D., Kjaergaard, H. G., Kürten, A., Clair, J. M. S., Seinfeld, J. H. et Wennberg, P.O. **2009**, Unexpected epoxide formation in the gas-phase photooxidation of isoprene, *Science*, 325(5941), 730-733.
10. a) W. R. Roush, *Intramolecular Diels-Alder reactions Comprehensive Organic Synthesis*. Ed. B. M. Trost. **1993**, 5, 315. b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford. **1990**.
11. J. March, *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms and Structure, seconded*. McGraw-Hill Book. **2007**.
12. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Part A, Structure and Mechanisms*, 4th ed.; Kluwer Academic: New York. **2000**, Chapitre 11.
13. K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361.
14. Steven M. Bachrach, *Computational Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
15. J. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: New York, **1976**, 95.
16. F. A. Carey, R. Sundberg, *Les réactions concertées; Chimie Organique Avancée*. Tome 1; De Boeck et S.A. Larcier, ed. Bruxelles. **1997**, 595.
17. a) M. J. S. Dewar and C. Jie, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 537: b) N. Noorizadeh, H. Maihami, *J. Mol. Struct (THEOCHEM)*. **2006**, 763, 133.
18. L. R. Domingo, M. T. Picher, R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9183.

19. a) C. Spino, H. Rezaei, Y. L. Dory, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 757 ; b) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron*. **2002**, 58, 4417.
- a) R. G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922; b) L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Pérez, *J. Phys. Chem. A*. **2002**, 106, 952. ; c) Yahia, Wassila, Abdelmalek Khorief Nacereddine, Messaoud Liacha, and Abdelhafid Djerourou. *International Journal of Quantum Chemistry* 118, no. 11 (**2018**): e25540. ; d) Ríos-Gutiérrez, Mar, Fouad Chafaa, Abdelmalek Khorief Nacereddine, Abdelhafid Djerourou, and Luis R. Domingo. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 70 (**2016**): 296-304.
20. D. Ginsburg, *Tetrahedron*. **1983**, 39(13), 2095-2135.
21. M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiwiet, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1469.
22. T. S. Powers, W. Jiang, J. Su, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6438.
23. a) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford. **1990**; b) K. N. Houk, J. Gonzalez and Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 81.
24. K. -I, Takao, R. Munakata, K. -I. Tadano, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4779.
25. a) K. N. Houk, J. Gonzalez and Y. Li, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 81–90; b) O. Wiest, D. C. Montiel and K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A*, **1997**, 101, 8378–8388.
26. a) R. Jasiński, M. Kubik, A. Łapczuk-Krygier, A. Kačka, E. Dresler, A. Boguszewska-Czubarą. *React Kinet Mech Catal.* **2014**, 113:333–345; b) AK. Nacereddine, W. Yahia, C. Sobhi, A. Djerourou. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53:5784.
27. R. Huisgen, R. Grashey and J. Sauer. *The Alkenes*, **1964**, 1, 739.
28. R.B. Woodward and R. Hoffmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 781.
29. a) K. Fukui, T. Yonezawa, C. Nagata and H. Shingu. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 1433. b) F.E. Harris. *Adv. Quantum Chem.* **1967**, 3, 61.
30. K. B. Wiberg. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1083–1096.
31. R.A. Firestone. *J. Chem. Soc., A*, **1970**, 92, 1570.
32. a) R. Jasiński, M. Kwiatkowska, A. Baranski. *Wiad Chem.* **2007**, 61:485–514; b) Y. Tohda, N. Yamawaki, H. Matsui, T. Kawashima. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 461–465. c) R. Jasiński, M. Kubik, A. Łapczuk-Krygier, A. Kačka, E. Dresler, A. Boguszewska-Czubarą. *React Kinet Mech Catal.* **2014**, 113: 333–345; d) J. S. Chen, K. N. Houk, C. S. Foote. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(47), 12303-12309 ; e) A. Ajaz, A. Z. Bradley, R. C. Burrell, W. H. Li, K. J. Daoust, L. B. Bovee, R. P. Johnson. *J. Org. Chem.* **2011**, 76(22), 9320-9328.
33. L. R. Domingo, M. Arno and J. Andres, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5867–5875.

34. a) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-arques, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8739–8748; (b) L. R. Domingo, R. A. Jones, M. T. Picher and J. Sepulveda-Arques, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1996**, 362, 209–213; (c) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres, V. Moliner and V. S. Safont, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10693–10704; (d) L. R. Domingo, M. T. Picher, J. Andres and V. S. Safont, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 1775–1778; (e) L. R. Domingo, M. T. Picher and R. J. Zaragoza, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9183–9189; (f) L. R. Domingo, M. T. Picher and M. J. Aurell, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 11425–11430.
35. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3884–3890.
36. A. I. Konovalov et V. D. Kiselev. *Diels-Alder Reaction. Effect of Internal and External Factors on the Reactivity of diene-dienophile systems*. Russian Chemical Bulletin, vol. 52, no. 2, **2003**, p. 293-311.
37. A.S. Olson, W.J. Seitz, *Tetrahedron letters*, **1992**, 33, 7755-7758.
38. J.M. Adams, S. Dyer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1994**, 45, 35-40.
39. C. Reichardt, *In Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*; VCH: Weinheim, **1988**.
40. (a) D. C. Rideaout, R. Breslow. *J. Am. Chem. SOC.* **1980**, 102, 7816. (b) R. Breslow, U. Maitra, D.C. Rideaout. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1901. (c) P.A. Grim, P. Garner, Z. He. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1897. (d) P.A. Grim, K. Yoshida, P. Garner. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3137. (e) R. Breslow, U. Maitra. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1239. (f) S. D. Larsen, P.A. Grim. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1768. (g) A. Lubineau, Y. Quenau. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2653. (h) P. A. Grieco, P. Galatsis, R. Spohn. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2847. (i) R. Breslow, T. Guo. *J. Am. Chem. SOC.* **1988**, 110, 5613. (j) R. Breslow. *Arc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159.
41. C. Cativiela, J.I. Garcia, J.A. Mayoral, A.J. Royo, L. Salvatella, X. Assfeld, M. F. Ruiz-Mpez. *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 230.
42. T. A. Eggelte, H. de Koning, H. O. Huisman. *Tetrahedron*, vol. 29, no. 16, janv. **1973**, p. 2491-2493.
43. S. Otto, J. B. F. N. Engberts. *Diels_Alder reactions in water, Pure and Applied Chemistry*, vol. 72, no. 7, **2000** p. 1365-1372.
44. Granger, P. Panorama des liaisons chimiques, Paris, Elsevier-Masson, **1997**, 198.

45. E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1637–1641.
46. E. Arunan, G.R. Desiraju, R.A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R.H. Crabtree, J.J. Dannenberg, P. Hobza, H.G. Kjaergaard, A.C. Legon, B. Mennucci, D.J. Nesbitt, *Pure Appl. Chem.* **83** (2011) 1619–1636.
47. A.D. Buckingham, P.W. Fowler, *Can. J. Chem.* **63** (1985) 2018–2025.
48. A.D. Buckingham, P.W. Fowler, A.J. Stone, *Int. Rev. Phys. Chem.* **5** (1986) 107– 114.
49. P.A. Kollman et L.C. Allen, « *Theory of the Hydrogen Bond* », *Chem. Rev.*, vol. 72, n° 3, 1972, p. 283-303.
50. P. Metrangolo et G. Resnati, « *Halogen Bonding: A Paradigm in Supramolecular Chemistry* », *Chem. Eur. J.*, vol. 7, n° 12, 2001, p. 2511 – 2519.
51. Elie Levy, *Dictionnaire de physique*, Paris, Presses universitaires de France, 1988, 892 p. (ISBN 978-2-130-39311-5, notice BnF n° FRBNF34928543), p. 193.
52. Eric V. Anslyn; Dennis A. Dougherty (2004). *Chimie organique physique moderne*. Livres de sciences universitaires. ISBN 978-1-891389-31-3 .
53. Dougherty, DA ; JC Ma (1997). "L'interaction Cation- π ". *Examens chimiques.* **97** (5) : 1303-1324. doi : [10.1021 / cr9603744](https://doi.org/10.1021/cr9603744) . PMID [11851453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11851453/) .
54. Tsuzuki, Seiji ; Yoshida, Masaru ; Uchimaru, Tadafumi ; Mikami, Masuhiro(2001). "L'origine de l'interaction cation / π : l'importance significative de l'induction dans les complexes Li + et Na +". *The Journal of Physical Chemistry A.* **105** (4): 769-773. Bibcode : [2001JPCA..105..769T](https://doi.org/10.1021/jp003287v) . doi : [10.1021 / jp003287v](https://doi.org/10.1021/jp003287v) .
55. S. Mecozzi; AP Owest; DA Dougherty (1996). "Interactions Cation- π en aromatique simples : l'électrostatique fournit un outil prédictif". *JACS.* **118** (9) : 2307-2308. doi: [10.1021 / ja9539608](https://doi.org/10.1021/ja9539608) .
56. S. E. Wheeler; KN Houk. *Confiture. Chem. Soc.* (2009)**131** (9): 3126.

Chapitre III

Méthodes de la chimie quantique et théories de la réactivité chimique

3.1. Méthodes de la chimie quantique

3.1.1. Introduction

La chimie assistée par ordinateur ou également appelée chimie numérique ou encore chimie computationnelle (Computational Chemistry en anglais) est le domaine de la chimie qui fait intervenir l'ordinateur. Le progrès des ordinateurs a permis le développement de cette branche de chimie ; ses applications peuvent être de différente nature, telles que l'élucidation et l'analyse de structures chimiques, le traitement d'informations chimiques...etc.

Les méthodes de la chimie computationnelle sont très nombreux, à savoir, la méthode de la chimie quantique, la mécanique moléculaire, la dynamique moléculaire ...etc [1, 2].

Le choix de la méthodologie à employer est imposé par la taille du système, la problématique, et les moyens de calculs disponibles. En chimie quantique qui est basée sur la mécanique quantique, le système moléculaire ne doit pas dépasser plusieurs centaines d'atomes, autres que les atomes d'hydrogène. Ces méthodes permettent l'interprétation des résultats expérimentaux et la prédiction des propriétés avec une grande précision.

La mécanique moléculaire qui est basée sur la mécanique classique est utilisée lorsque le nombre d'atomes devient très important (plusieurs milliers d'atomes). Cette méthode permet de déterminer les propriétés thermodynamiques, elle décrit les atomes comme des particules classiques (sans expliciter les électrons).

La dynamique moléculaire a pour but de visualiser comment se comporte la molécule pour une température donnée. Elle consiste à simuler l'évolution du système avec le temps.

Notre étude computationnelle des réactions rentre dans le cadre de la chimie quantique, pour cela, nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à décrire les méthodes les plus importantes de la chimie quantique à savoir, la méthode de Hartree-Fock (HF), post-Hartree-Fock (post-HF) ; interaction de configuration (IC) et méthodes perturbation d'ordre n (MPn) et la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

3.1.2. L'équation de Schrödinger

L'équation de Schrödinger a été conçue par le physicien autrichien Erwin Schrödinger en 1925. Cette équation décrit l'évolution dans le temps d'une particule massive non relativiste, et remplit ainsi le même rôle que la relation fondamentale de la dynamique en mécanique classique. Toutes les informations que l'on peut obtenir sur un système constituent un ensemble de particules extrait à partir de la fonction d'onde de ce

système ψ . La fonction d'onde d'un système moléculaire composé de N atomes et de n électrons est obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger [3] indépendante du temps suivante :

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

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

Une molécule est un système quantique constitué de N noyaux de masse M_a , de charge $+Z_{ae}$ repérés par les vecteurs de position R_a et de n électrons de masse m_e , de charge $-e$ et de position r_i . L'hamiltonien électronique de ce système moléculaire s'écrit sous la forme d'une somme de cinq termes ; termes cinétiques des électrons et des noyaux, termes potentiels des répulsions inter-électroniques et internucléaires et terme potentiel d'attraction électrons-noyaux (Equation 2).

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

3.1.3. L'approximation de Born-Oppenheimer

L'approximation de Born-Oppenheimer constitue la première étape pour la simplification de l'équation de Schrödinger. Elle consiste à découpler le mouvement des électrons de celui des noyaux, du fait des masses très différentes entre les deux types de particules. En effet, à cause de leur masse plus élevée d'un facteur environ 2000 (~ 1836) par rapport à celle de l'électron, les noyaux ont un mouvement beaucoup plus lent que les électrons [4]. Dans le cadre de cette approximation, l'énergie cinétique des noyaux est considérée nulle et l'énergie potentielle due à la répulsion noyau-noyau n'est qu'une constante. Ainsi, l'hamiltonien complet donné dans l'équation (2) se réduit à l'Hamiltonien appelé électronique qui a la forme suivante :

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

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

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

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

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

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

3.1.4. Approximation du champ moyen de Hartree

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

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

3.1.5. Méthode de Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock est une méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à multi-corpusculaire utilisant le principe variationnel pour approximer la fonction d'onde et l'énergie du niveau fondamental stationnaire[6,7]. La méthode suppose habituellement que la fonction d'onde du système à plusieurs multicorpusculaire peut être approximativement écrite sous la forme d'un déterminant de Slater [8].

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

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

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

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

3.1.6. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

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

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

Le principe de variation peut être exploité pour trouver les valeurs des coefficients C_i . $C_{i\mu}$ sont les coefficients à faire varier et N étant le nombre d'OA combinées. Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant :

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

avec:

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

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

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

Où r, s, p et q symbolisent les OA. P_{pq} est l'élément de la matrice densité. Les termes $\langle rs|pq \rangle$ et $\langle rq|ps \rangle$ représentent les intégrales bioélectroniques coulombienne et d'échange respectifs. Srs

est une intégrale de recouvrement. Ainsi, il est possible d'écrire l'expression de l'énergie électronique en fonction de h , J , et K comme suit [9]:

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

3.1.6.1. Les bases d'orbitales atomiques

Afin de définir précisément les caractéristiques électroniques des atomes, nous avons besoin d'un jeu de fonctions permettant de définir le plus précisément possible les orbitales atomiques. Il existe deux types de fonctions de base, celles de type Slater [10], et celles de type gaussien [11]. Le choix de ces fonctions provient d'un compromis entre la qualité des résultats et la rapidité des calculs.

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

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

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

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

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

La dépendance en r^2 du terme exponentiel rend les fonctions gaussiennes moins performantes que les orbitales de type Slater (STO) sur deux points. Si cette base donne une assez bonne description de la densité électronique aux distances éloignées du noyau, la description du comportement de la fonction d'onde exacte au voisinage du noyau est assez mauvaise (Figure 3.1). Donc, il est nécessaire de la remplacer par une combinaison linéaire de plusieurs gaussiennes. Pour comprendre la stratégie d'amélioration des bases, on découpe l'espace en trois zones.

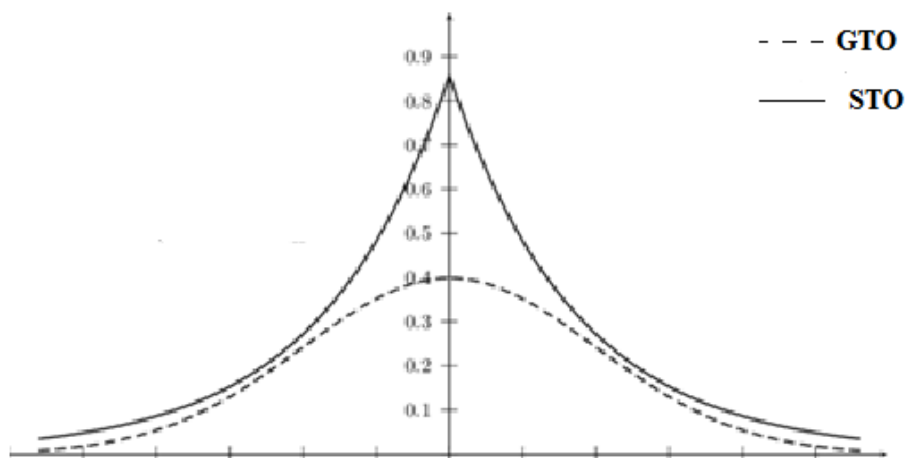


Figure. 3.1. Comparaison entre les bases de type STO et GTO

a. Les orbitales internes

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

b. La zone de valence

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

- La décomposition de la couche de valence, ou multiple zeta de valence (split valence), par exemple, pour le carbone une base DZ utilisera deux orbitales s de valence $2s$ (intérieur) et $2s'$ (extérieur) et six orbitales p ; $2p_x, 2p_y, 2p_z$ (intérieurs) et $2p'_x, 2p'_y, 2p'_z$ (extérieurs). Les bases usuelles de bonne qualité sont DZ et TZ.

- L'ajout d'orbitales de polarisation : il faut tenir compte du fait que dans la molécule, les atomes subissent une déformation du nuage électronique, due à l'environnement. Ce phénomène peut être pris en compte par l'introduction de fonctions supplémentaires dans la base atomique, dit de polarisation. L'ajout de ces fonctions est très utile dans le but d'avoir une bonne description des grandeurs tels que l'énergie de dissociation, les moments dipolaires,.....etc. Ces fonctions nous permettent d'augmenter la flexibilité de la base en tenant compte de la déformation des orbitales de valence lors de la déformation de la

molécule. Ces orbitales sont de type p , d pour l'hydrogène, d , f et g pour les atomes de la 2^{ème} et 3^{ème} période, . . . etc.

c. La zone de diffuse

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

3.1.7. Méthodes Post-HF

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

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

3.1.7.1. Méthode d'interaction de configuration

La méthode d'interaction de configuration (CI) [12] présuppose que le déterminant permettant d'obtenir les OM dans la théorie HF n'est pas complet et que l'on doit tenir compte de l'importance des orbitales virtuelles. D'autres déterminants vont donc être construits en échangeant certaines OM occupées par d'autres virtuelles et en recherchant l'interaction de ces différentes configurations. Plusieurs nouveaux déterminants qui correspondent à des états excités peuvent alors être construits en intervertissant une spin-orbitale « virtuelle » (non-occupée) par une autre initialement utilisée dans le déterminant de l'état fondamental.

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

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

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

3.1.7.2. Méthode de perturbation de Möller-Plesset d'ordre n

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

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

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

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

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

3.1.8. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

3.1.8.1 Principe

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

Cette théorie a été développée selon les deux théorèmes de Hohenberg et Kohn, qui stipule que l'énergie électronique peut être déterminée par la densité électronique ρ [15]. En effet, en 1964, Hohenberg et Kohn inspirés du modèle de Thomas-Fermi, ont montré que le potentiel

externe, dans lequel se meuvent des particules en interaction, est déterminé par la densité électronique. De ce fait, l'énergie est une fonctionnelle de la densité.

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

La Fonctionnelle est une entité mathématique de première importance dans la théorie DFT. Mathématiquement, on désigne par « fonctionnelle » une entité qui fait correspondre un nombre à chaque fonction provenant d'une classe définie. En d'autres termes, c'est une fonction de fonction. La notation d'une fonctionnelle est $F[f(r)]$, où r est une variable de la fonction f .

La fonctionnelle de Hohenberg et Kohn a alors comme expression :

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

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

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

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

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

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

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

$$E_{XC} = E_X[\rho] + E_C[\rho] \dots \dots \dots (24)$$

3.1.8.2. Approximation de la densité locale

Dans le cas du gaz uniforme d'électrons (correspondant assez bien aux électrons de la bande de conduction d'un métal), on connaît les expressions exactes ou avec une excellente approximation des termes d'échange et de corrélation respectivement. Dans cette approximation LDA (Local Density Approximation), la densité électronique est supposée localement uniforme. La forme de la fonctionnelle d'énergie d'échange corrélation est connue exactement. Hohenberg et Kohn ont montré que si ρ varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{xc}[\rho_s]$ peut s'écrire comme suit :

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

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

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

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho(r))$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk et Nusair [17]. Il existe dans la littérature plusieurs expressions qui ont été en suite proposées [18].

3.1.8.3. Approximation de la densité de spin locale

Dans un cas plus général, où les densités en α et β ne sont pas équivalente, la méthode LDA a été remplacée par LSDA (Local Spin Density Approximation) dans laquelle on tient compte de la polarisation de spin. Dans l'approximation LDA, les électrons ayant des spins opposés ont les mêmes orbitales KS spatiales. En revanche, l'approximation LSDA distingue entre les orbitales des électrons de spins opposés. Dans ce cas, la densité électronique a l'expression suivante :

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

Par conséquent :

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

3.1.8.4. Approximation du Gradient Généralisé

Une augmentation de la précision des méthodes LDA et LSDA passe alors par l'utilisation d'un gaz d'électrons non uniforme. Dans ce cadre, la fonctionnelle décrivant l'échange-corrélation ne dépend plus seulement de la densité électronique mais aussi des dérivées de la densité.

La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient afin de considérer l'inhomogénéité de la densité électronique.

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

Où ε_{XC}^{GGA} est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dans la recherche de l'expression analytiques de ε_{XC}^{GGA} . Toutefois, les fonctionnelles GGA ne sont pas des méthodes non-locales car elles dépendent de la densité et de ses dérivées premières en un point donné uniquement.

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

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

Où :

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

S étant le paramètre d'inhomogénéité local.

3.1.8.5. Les fonctionnelles méta-GGA

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

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

3.1.8.6. Les fonctionnelles hybrides

Une fonctionnelle hybride est un élément d'une classe d'approximations à la fonctionnelle d'échange-corrélation, introduite en 1993 par Axel Becke, utilisé au sein de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les fonctionnelles hybrides visent à corriger l'erreur de self-interaction (interaction de l'électron avec lui-même) et la mauvaise représentation des phénomènes de corrélation non-locale des approximations classiques de la DFT (LDA et GGA), dans lesquelles elles ne sont pas prises en compte.

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

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

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

a. La fonctionnelle B3LYP

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

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

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

3.1.9. Inclusion de l'effet du solvant

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

computationnelles. Deux grandes stratégies se distinguent pour représenter le solvant en modélisation, les méthodes explicites, qui représentent le solvant de façon microscopique, et les méthodes implicites, qui représentent les effets du solvant de façon macroscopique.

3.1.9.1. Méthodes explicites

Les méthodes explicites de solvation représentent chaque molécule de solvant autour du soluté de charges et rayons atomiques donnés (Figure 3.2). L'avantage de cette méthode est que le soluté et le solvant sont représentés de façon cohérente, par une description atomique. Cette méthode permet d'étudier précisément la trajectoire de toutes les molécules de solvant en parallèle avec l'évolution de la structure du soluté. De plus, elle permet d'observer directement les interactions possibles entre les molécules du solvant et celle du soluté [22].

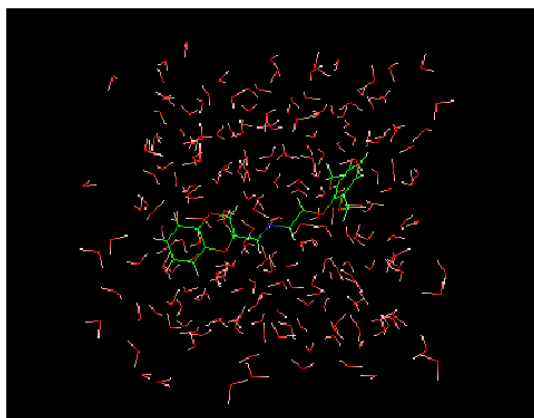


Figure 3.2. Représentation de la méthode de solvation explicite

Dans cette méthode de solvation, le calcul des interactions solvant-solvant va prendre la majorité du temps de calcul par rapport aux interactions soluté-solvant et soluté-soluté, alors que la trajectoire exacte de toutes les molécules de solvant n'est pas l'information la plus intéressante des simulations. De plus, en ce qui concerne les propriétés diélectriques et thermodynamiques, comme par exemple l'énergie libre de solvation, il est nécessaire de faire des moyennes sur un très grand nombre de configurations différentes afin d'avoir une statistique suffisante pour obtenir une moyenne représentative des systèmes étudiés, pour calculer les grandeurs thermodynamiques. Par conséquent, l'étude des propriétés thermodynamiques d'un système moléculaire à grande taille par les méthodes de solvation explicites sera donc assez peu précise et très coûteuse en temps de calcul [23].

3.1.9.2. Méthodes implicites

Les grandeurs thermodynamiques peuvent être calculées également d'une façon rigoureuse par des méthodes de solvation appelées implicite [24]. Ces méthodes reposent sur le fait que les effets du solvant sur les molécules sont principalement d'ordre électrostatique, et qu'ils peuvent être moyens dans le temps et l'espace. Le solvant est alors représenté comme un milieu continu, sans structure microscopique, de constante diélectrique ϵ_s élevée, dont les propriétés diélectriques sont obtenues à partir des lois de l'électrostatique [25]. Dans ces méthodes, le soluté est une cavité de faible constante diélectrique immergée dans le solvant, avec des charges partielles fixées (Figure 3.3).

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

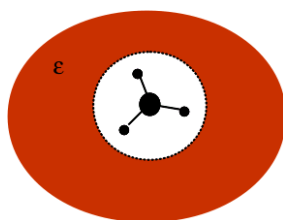


Figure 3.3. Représentation de la méthode de solvation implicite

a. Modèle SCRF

Dans le modèle de Self-Consistent Reaction Field (SCRF), la cavité est construite à partir d'un ensemble de sphères centrées sur les noyaux et ayant un rayon de type van der Waals dans laquelle, le soluté est placé dans cette cavité [26]. La formation de cette cavité nécessite une certaine énergie ΔG_{cav} , appelée l'énergie libre de cavitation. Cette quantité dépend de la nature du solvant ainsi que de la topologie de la cavité. On distingue trois types d'interactions soluté-cavité ; interactions électrostatiques ΔG_{elec} , répulsives et dispersives. Les deux dernières sont calculées en utilisant des relations empiriques. La distribution de charge de ce soluté polarise la surface de la cavité du continuum. Des charges apparaissent donc à l'interface de la cavité. Ces dernières induisent un potentiel de réaction qui modifie la densité électronique du soluté. Ensuite, la cavité doit s'adapter provoquant une nouvelle modification de la distribution de charges à l'interface soluté-continuum, et ainsi de suite jusqu'à

l'obtention d'une convergence électrostatique entre la distribution de charges propre au soluté et celle de la surface de la cavité.

L'énergie totale d'interactions s'exprime en un terme électrostatique et en trois termes non-électrostatiques.

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

b. Le Modèle PCM (Polarized continuum model)

Le modèle PCM [27] permet de travailler avec des cavités de forme plus réaliste, avec une surface découpée en aires élémentaires constituée de petits polygones sphériques assez petites pour considérer constant le $\sigma(s)$ de chacun de ces sphères. Dans ce modèle, la molécule se trouve dans une cavité formée par des sphères emboîtées et centrées sur les atomes (Figure 3.4). Chaque sphère est calculée en fonction du rayon de van der Waals de chaque atome et la densité de charge est répartie sur la surface de la cavité. L'intersection de deux ou plusieurs sphères sont modifiées avec un algorithme qui conserve les caractéristiques de la surface de la cavité et la distribution de charge [28].

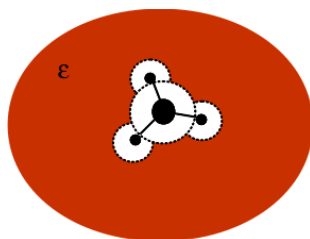


Figure 3.4. Représentation du modèle PCM de la solvatation

3.2. Théories de la réactivité chimique

3.2.1. Introduction

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

de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle [29].

3.2.2. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition TST est une théorie qui permet d'estimer les constantes de vitesse de réactions chimiques en plusieurs étapes et des réactions chimiques élémentaires (Figure 3.5). Cette théorie postule l'existence d'un équilibre chimique, entre les réactifs et un complexe de transition activé [30].

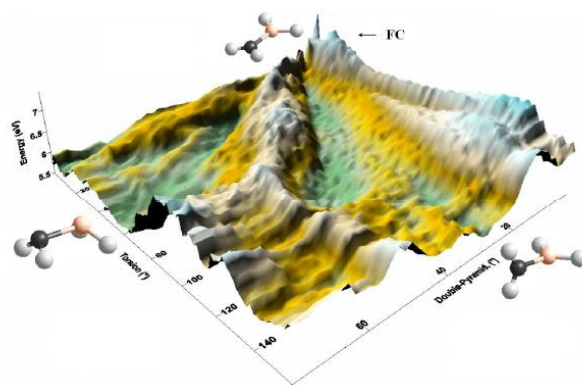


Figure 3.5. Surface d'énergie potentielle au cours d'une réaction chimique

La théorie TST a été utilisée en premier lieu pour comprendre de manière qualitative le déroulement des réactions chimiques. La théorie a connu moins de succès dans son but initial de calculer des constantes cinétiques absolues pour les réactions. Ces calculs nécessitent la connaissance précise des surfaces d'énergies potentielles [31], mais permet de calculer efficacement l'enthalpie standard d'activation (ΔH°), l'entropie standard d'activation (ΔS°), et l'énergie standard d'activation de Gibbs (ΔG°) pour une réaction donnée si sa constante cinétique a été déterminée expérimentalement (Figure 3.6). Cette théorie a été développée en 1935 par Henry Eyring *et al* [32,33]. Cette théorie est aussi connue sous les noms de théorie du complexe activé, théorie de la cinétique absolue ou théorie des cinétiques de réaction absolues [34].

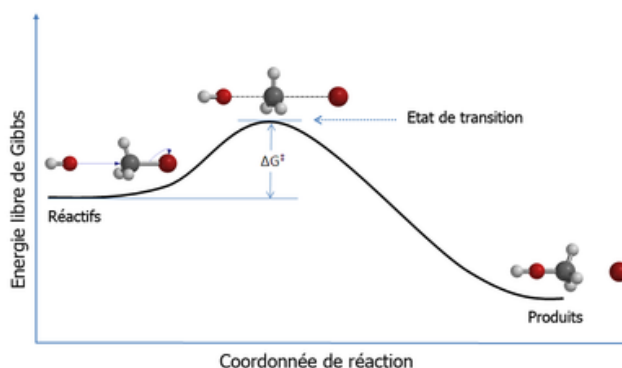


Figure 3.6. Diagramme de l'évolution de l'énergie d'une réaction élémentaire

3.2.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT

3.2.3.1. Indices globaux

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle.

La DFT constitue une vraie source de concepts chimiques comme le potentiel chimique électronique, l'électronégativité, la dureté, la mollesse, l'électrophilicité, ...etc. Dans cette théorie, l'énergie d'un système est une fonctionnelle de la densité électronique.

$$E = f[\rho] \dots \dots \dots (35)$$

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

$$\int \rho(r) dr = n \dots \dots \dots (36)$$

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

$$\delta[E - \mu\rho] = 0 \dots \dots \dots (37)$$

Où μ est le multiplicateur de Lagrange, donc :

$$\mu = V(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} \dots \dots \dots (38)$$

$V(r)$: Potentiel externe

F_{HK} : Fonctionnelle de Hohenberg et Kohn contenant les opérateurs de l'énergie cinétique des électrons et des répulsions inter-électroniques [35].

a. Potentiel chimique électronique

Le potentiel chimique permet de décrire la capacité d'une molécule à gagner ou perdre des électrons. Selon Parr [36], le multiplicateur de Lagrange peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ . Cette définition est exactement la même déduite par Pearson (Equation 39).

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_V = -\chi \dots \dots \dots (39)$$

b. Dureté globale et mollesse globale

La dureté chimique représente la résistance de la molécule au changement du nombre total d'électrons ou la résistance d'un système au transfert de charge. Dans le cas inverse il s'agit de la mollesse chimique S .

L'expression fondamentale de la DFT correspondant à la variation de l'énergie d'un état stationnaire à un autre est donnée par l'équation 40.

$$dE = \mu dN + \int \rho(r) \delta V(r) dr \dots \dots \dots (40)$$

μ : Potentiel chimique,

$\rho(r)$: Densité électronique

$v(r)$: potentiel externe du système

Les quantités μ et $\rho(r)$ peuvent être considérées comme la fonction de réponse aux perturbations dN et $\delta V(r)$, respectivement. La première dérivée partielle de μ par rapport à N (le nombre total d'électrons) est définie comme la dureté globale du système η (hardness en anglais) [37] avec la quantité S étant la mollesse (softness en anglais) globale du système.

$$2\eta = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{V(r)} = \frac{1}{S} \dots \dots \dots (41)$$

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η [36,37] peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières ε_{HOMO} et ε_{LUMO} comme suit :

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

$$\eta = (\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}) \dots \dots \dots (43)$$

c. Indice d'électrophilie globale

L'indice d'électrophilie ω [38] est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante:

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \dots \dots \dots (44)$$

Cet indice exprime la capacité d'un électrophile d'acquérir une charge électronique supplémentaire. On note que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer une série de réactifs intervenant dans les réactions de Diels-Alder et les réactions de cycloaddition 1,3 dipolaires [39]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilie pour les couples (diène/diènophile) ou (dipôle/dipôlarophile) et la faisabilité de la cycloaddition a été trouvée [40].

d. Indice de nucléophilie globale

L'indice de nucléophilie ne peut pas être défini par une procédure variationnelle, parce qu'il n'y a pas une stabilisation électronique moléculaire le long de la soustraction de la densité électronique d'une molécule. En absence d'un descripteur de nucléophile, Domingo *et al.* [41] ont proposé que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vraie que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [42]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie. Récemment, Domingo *et al.* [43] ont prouvé que le caractère nucléophile d'une molécule peut être lié à l'aptitude de céder sa densité électronique. La plus simple approche de nucléophilie est de la considérer comme une valeur négative des potentiels d'ionisation (IP) en phase gazeuse, à savoir, $N = -IP$. Pour des valeurs élevées de nucléophilie correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo *et al.* ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N) empirique [43] (relatif) est défini par l'équation suivante :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (45)$$

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

3.2.3.2. Indices locaux

Le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule sont des propriétés globales caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique locale.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors d'une approche électrophile, nucléophiles ou radicalaires, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon descripteur pour décrire les interactions entre molécules. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [44,45]. Pour cette raison, plusieurs indices locaux ont été proposé pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence, les fonctions de Fukui et les fonctions de Parr.

a. Fonctions de Fukui

Une fonction de Fukui f_k est une fonction définie en chaque point de l'espace et dépendant des coordonnées spatiales. Elle sert à décrire l'évolution de la densité électronique sous l'effet d'un ajout ou d'un retrait d'électrons. Elle 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 [46].

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta V(r)} \right]_N \dots \dots \dots (46)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier, pour une attaque nucléophile (Equation 47) et électrophile (Equation 48) [47].

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \dots \dots \dots (47)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \dots \dots \dots (48)$$

Avec :

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

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

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

La grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site [48].

- Mollesse locale

La mollesse locale S_k est définie par la relation 49[49].

$$S_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{V(r)} = S f_k \dots \dots \dots (49)$$

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

$$S_k^- = S[q_k(N) - q_k(N - 1)] = S f_k^- \dots \dots \dots (50)$$

$$S_k^+ = S[q_k(N + 1) - q_k(N)] = S f_k^+ \dots \dots \dots (50)$$

- Électrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [41]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrochimique f_k^+ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \dots \dots \dots (51)$$

Avec $\sum \omega_k = \omega$

- Nucléophilie locale

Le site le plus nucléophile est obtenu à partir de l'indice de la nucléophilie locale, N_k [50]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N et l'indice de Fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \dots \dots \dots (52)$$

Avec $N = \sum N_k$

b. Les fonctions de Parr

Pour la détermination des sites réactifs d'une manière simple et efficace, Domingo [45] a proposé d'utiliser les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de la densité électronique du spin qui se produit au cours du processus du transfert de la densité électronique globale (GEDT) à partir du nucléophile vers l'électrophile.

$$P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \dots \dots \dots (53) \text{ pour la molécule électrophile}$$

$$P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \dots \dots \dots (54) \text{ pour la molécule nucléophile}$$

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

3.2.4. La Fonction de Localisation Electronique (ELF)

3.2.4.1. Probabilité conditionnelle

En chimie quantique, la fonction de localisation électronique (en anglais *electron localization function* (ELF)) est une mesure de la possibilité de trouver un électron de spin σ en un point r_2 de l'espace dans le voisinage d'un électron de référence à un point donné r_1 et avec le même spin ; on note cette probabilité conditionnelle $P_{cond}^{\sigma\sigma}(r_1, r_2)$. [51]

Cette fonction mesure, d'un point de vue physique, l'augmentation de la localisation spatiale de l'électron (on parle alors de bassin de localisation) et apporte une méthode de cartographie pour la probabilité de présence d'une paire électronique pour un dispositif multi-électronique.

On note D_σ le Laplacien de cette fonction de r_2 ; qui donne une indication sur la courbure de la fonction, c'est-à-dire sur la probabilité de trouver un électron σ au voisinage d'un autre électron σ situé en r_1 .

$$D_\sigma = \sum_i |\nabla_{\varphi_i}|^2 - \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} \dots \dots \dots (55)$$

Où $T_\sigma = \sum_i |\nabla_{\varphi_i}|^2$ représente la densité d'énergie cinétique locale et $T_\sigma^W = \frac{1}{4} \frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma}$ est l'énergie cinétique d'un système de même densité électronique mais sans répulsion de Pauli [52]. D_σ peut donc être réinterprété comme un excès d'énergie cinétique dû à la répulsion de Pauli par rapport à un gaz d'électrons de même densité mais sans interaction [53]. Cette fonction permet ainsi d'écrire l'appariement des électrons; plus un électron de référence est fortement localisé, plus la probabilité de trouver un deuxième électron de même spin proche de celui-ci est faible et donc plus D_σ est faible. L'utilisation de D_σ n'est cependant pas aisée, c'est une fonction non bornée, qui varie comme l'inverse de la localisation.

3.2.4.2. La fonction ELF

Pour palier les défauts de D_σ , la fonction ELF a été proposée ; elle s'écrit comme suit:

$$ELF = \eta(r) = \frac{1}{1 + \left(\frac{D_\sigma}{D_\sigma^0}\right)^2} \dots \dots \dots (56)$$

Ou $D_\sigma^0 = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{5/3} \rho_\sigma^{5/3}$ est la valeur de D_σ pour un gaz d'électrons homogène de même densité de spin σ que le système. La fonction ELF est bornée entre 0 et 1, si elle est proche de 1, la répulsion de Pauli est minimale et la probabilité de trouver des paires d'électrons est maximale; les électrons sont ainsi parfaitement localisés. Lorsqu'elle vaut 0,5 on retrouve la même probabilité qu'un gaz homogène d'électrons [54].

Ces méthodes topologiques constituent une approche efficace et robuste pour l'analyse des propriétés de liaisons qui est adaptée à l'étude de systèmes chimiques complexes. Cette fonction permet aussi d'écrire très efficacement les couches atomiques, là où la théorie AIM montrait ses limites.

3.2.4.3. Bassins de la fonction ELF

L'analyse topologique de la fonction ELF a été particulièrement développée par Silvi et Savin [55]; celle-ci fait intervenir les maxima de la fonction ELF; les zones d'appariement électronique maximal. Les bassins de ELF correspondent aux domaines de répulsion de Pauli minimale autour d'un maximum local (attracteur). Contrairement aux maxima de la densité, les attracteurs ELF peuvent être non atomiques. Ces attracteurs sont généralement ponctuels mais peuvent être circulaires. Les maxima de la fonction ELF sont de deux types, les attracteurs de cœur pour lesquels le bassin contient un noyau lourd et les attracteurs de valence. L'espace est alors décomposé en bassins qui appartiennent à différentes familles selon le type d'attracteur qui leur est associé. Les bassins de cœur sont localisés dans une faible portion de l'espace autour des noyaux lourds et représentent la position des électrons de cœur; il est donc normal de ne pas avoir de tels bassins sur les hydrogènes.

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

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

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

En intégrant la densité électronique dans un bassin donné, on peut connaître le nombre d'électrons dans une liaison. L'intégration de la densité électronique des bassins ELF (x), permet de connaître leur population.

$$N(x) = \int \rho(r) dr^3 \dots \dots \dots (57)$$

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

$$N_v(x) = \sum_i (V_i(A) + \sum_{B \neq A} \sum [V_i(A, B, \dots)]) \dots \dots \dots (58)$$

3.2.4.4. Présentation des bassins électroniques

La [Figure 3.7](#) montre les valeurs de la fonction ELF du benzène dans le plan. On distingue clairement en bleu les bassins de cœur autour des noyaux, ceux de liaison au milieu des liaisons C-C et les bassins protonés au niveau des liaisons C-H. Comme la plupart des molécules ne sont pas planes, il est plus commode de travailler avec des représentations tridimensionnelles de la fonction ELF dont on trace des isosurfaces. Celle du benzène pour une valeur ELF=0,85 est présentée dans la [Figure 3.8](#).

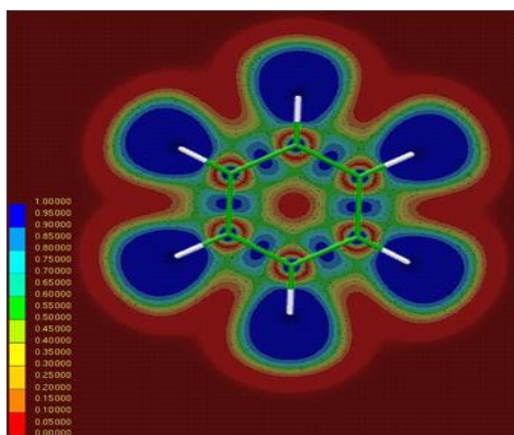


Figure 3.7. Présentation dans le plan et valeurs de la fonction ELF du benzène

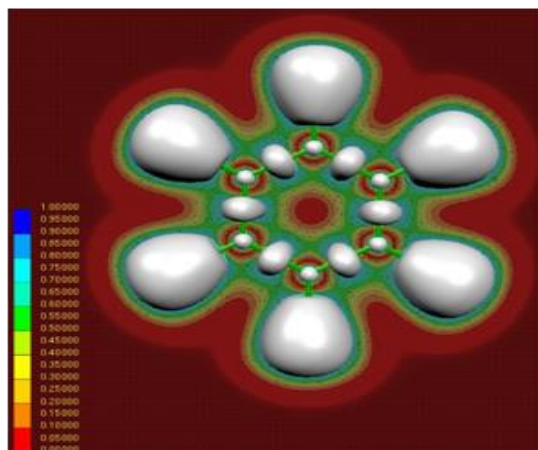


Figure 3.8. Présentation tridimensionnelle de la fonction ELF du benzène avec une isosurface de la fonction $ELF = 0,85$

Afin de simplifier la détermination et l'analyse des bassins, un code couleur a été attribué dans lequel le magenta signifie des bassins de cœurs, rouge pour les paires non liantes, vert pour les bassins de liaison et le bleu pour les bassins de liaisons protonées (Figure 3.9).

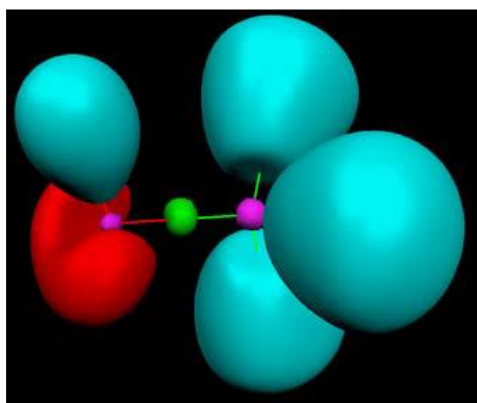


Figure 3.9. Topologie ELF de la molécule CH_3OH .

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

Récemment, sur la base de plusieurs travaux réalisés au cours de la dernière décennie qui ont été consacré à l'étude de la réactivité moléculaire dans les réactions organiques, basés sur l'analyse topologique quantique des modifications de la densité électronique le long d'un chemin réactionnel, Domingo a proposé une nouvelle théorie pour l'étude de la réactivité moléculaire dans les réactions organiques, appelée la théorie de la densité électronique moléculaire (Molecular Electron Density Theory) [56].

Cette théorie est basée sur l'idée que si la distribution de la densité électronique à l'état fondamental est responsable aux propriétés physiques et chimiques des molécules, selon le

principe de la DFT [57], ainsi, la capacité de modification de la densité électronique est responsable de la réactivité moléculaire [58]. Cependant, la réactivité moléculaire en chimie organique ne peut être caractérisée uniquement par une étude énergétique et géométrique simple des points stationnaires, mais par une analyse chimie quantique des modifications de la densité électronique ainsi que des énergies associées à ces modifications le long du chemin réactionnel, afin de comprendre les résultats expérimentaux et d'expliquer le mécanisme moléculaire.

Outre l'exploration et la caractérisation de la surface d'énergie potentielle (PES) associée à la réaction étudiée, dans la méthode MEDT, la réactivité moléculaire dans les réactions organiques est étudiée à l'aide des outils de la chimie quantique basés sur l'analyse de la densité électronique tels que l'analyse des indices de la réactivité à l'état fondamental des molécules [59], l'analyse topologique ELF [60] de la densité électronique basée sur l'évolution du changement de la liaison le long du chemin réactionnel et l'analyse des interactions non-covalentes (NCI) [61] de la densité électronique au niveau des TS afin de caractériser les interactions non-covalentes déterminant la sélectivité dans les réactions organiques.

3.3. Analyse NCI

La méthode NCI est un descripteur basé sur la densité électronique ρ permettant la visualisation des interactions non-covalentes intervenant dans la structure du système étudié [62]. Ainsi, l'analyse NCI facilite l'identification des liaisons hydrogènes, des π -stacking et également des liaisons halogène, des interactions cation- π ,... etc.

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

$$s(\rho) = \frac{|\nabla\rho|}{2(3\pi^2)^{\frac{1}{3}}\rho^{\frac{4}{3}}} \dots \dots (59)$$

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

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

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \dots \dots \dots (60)$$

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

La fonction $s(\rho)$ permet d'obtenir des isosurfaces dont les faibles interactions sont visualisables en utilisant le programme NCIplot. Une échelle de couleur permet de les différencier, où, les liaisons hydrogène seront représentées en bleu, les interactions de type van der Waals seront en vert et les interactions type répulsion seront indiquées en rouge (Figure 3.10).

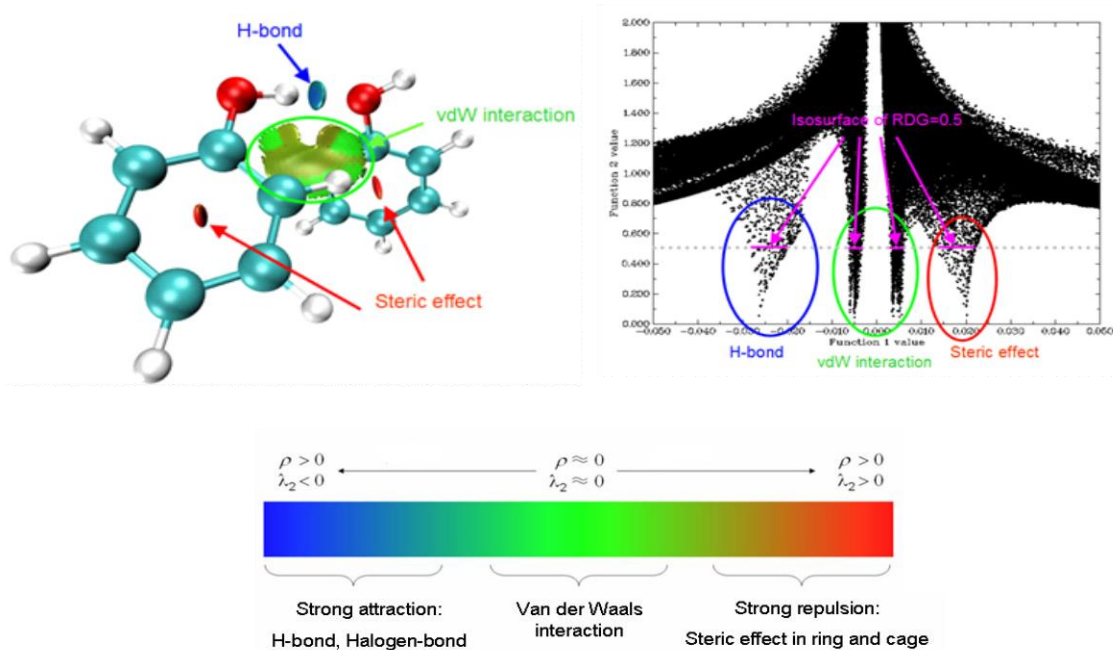


Figure 3.10. Caractérisation des interactions non-covalentes

3.4. Analyse QTAIM

3.4.1. Principe

L'application des principes de la topologie en chimie a été faite en premier par Richard Bader, dans sa théorie des atomes dans les molécules (QTAIM) [63]. La fonction que Bader utilise dans sa théorie est la densité électronique $\rho(r)$. Les positions nucléaires d'un système

moléculaire correspondent à des maxima locaux de la distribution de charge, ces points (3,-3) nommés NCP (Nuclear critical point), définissent des attracteurs dans le champ de gradient de la densité, où chaque attracteur est associé à un bassin. Bader a introduit la notion de surface de flux nul (propriété générale des systèmes dynamiques gradients) pour définir les séparatrices entre les bassins atomiques, cette surface, satisfait l'équation suivante:

$$\nabla\rho(r)n(r) = 0 \dots \dots \dots (61)$$

Pour r appartenant à la surface interatomique.

Anderson *et al* [64] ont montré que la définition de l'atome topologique (attracteur nucléaire et le bassin associé) dans le cadre de l'approximation de Zora reste inchangée, ainsi la théorie QTAIM peut être utilisée dans sa forme originale telle qu'elle est introduite par Bader.

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

$$H(r) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \dots \dots \dots (62)$$

Où λ_1 , λ_2 et λ_3 représentent les courbures de la densité par rapport aux trois axes cartésiens. La trace de la matrice Hessienne de la densité est le Laplacien de la densité. Les points critiques et leur connections caractérisent la topologie du gradient de la densité (Figure 3.11), dont les quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres (λ_i) non-nulles sont regroupés dans le Tableau 3.1.

Tableau 3.1. Points critiques dans la théorie QTAIM

| Objet topologique | Signe de λ_i | $(n(\lambda_i), \sum \lambda_i)$ | Nomenclature |
|----------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------|
| Maximum local (attracteur) | -, -, - | (3,-3) | Noyaux (NCP) |
| Minimum local | +, +, + | (3,+3) | Cage critical point (CCP) |
| Point selle 1 | +, +, - | (3,+1) | Ring critical point (RCP) |
| Point selle 2 | -, -, + | (3,-1) | Bond critical point (BCP) |

direction le long du chemin de liaison, les deux autres, λ_1 et λ_2 , sont négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$) sont associées à la direction selon la surface interatomique. En fonction des valeurs relatives de λ_1 , λ_2 et λ_3 , le Laplacien au BCP peut être soit positif ou négatif. Pour un Laplacien négatif les valeurs propres dominantes sont λ_1 et λ_2 , indiquant que la densité de charge est concentrée entre les deux atomes liés, pour un Laplacien positif, λ_3 sera la courbure dominante et la charge dans ce cas est concentrée loin de la région internucléaire.

En analysant la densité et son Laplacien au BCP, les interactions atomiques peuvent être classées en interaction avec ou sans partage d'électrons [68]. On parle d'une interaction avec partage d'électrons quand le Laplacien au BCP est négatif, comme pour le cas typique des liaisons covalentes. Dans le cas d'un Laplacien positif, la densité est environ dix fois plus faible au BCP (0.01 ua), on a une interaction sans partage d'électrons, propres aux liaisons ioniques, liaisons hydrogène ou de Van der Waals. Dans le cas d'une liaison fortement polarisée, (C-X, où X= O, N ou F), le Laplacien peut être positif car l'accumulation de la densité de charge se déplace vers les atomes les plus électronégatifs et non pas au point critique de liaison.

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

3.4.4. Densité d'énergie au BCP

Le Laplacien de la densité au point critique de liaison est lié aux densités d'énergie potentielle V_b , et cinétique G_b , selon le théorème du Viriel local [69].

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right) \nabla^2 \rho(r) = 2G_b + V_b \dots \dots \dots (64)$$

Comme on a toujours $G_b > 0$ et $V_b < 0$, le Viriel total appliqué au point critique de liaison implique que les interactions pour lesquelles $\nabla^2 \rho(r) < 0$, sont dominées par une décroissance locale de l'énergie potentielle, tandis que les interactions pour lesquelles $\nabla^2 \rho(r) > 0$, sont dominées par un excès local de l'énergie cinétique. Pour comparer les densités d'énergie cinétique et potentielle à égalité (au lieu du rapport de Viriel 2 :1), Cremer et Kraka [70] ont proposé d'évaluer la densité d'énergie électronique totale du système ($H(r) = G(r) + V(r)$) au point critique de liaison : $H_b = G_b + V_b$. Cette densité d'énergie totale, quand elle est intégrée

sur tout l'espace, donne l'énergie électronique totale. H_b est négative pour des interactions avec partage d'électrons, son ordre de grandeur reflète le caractère covalent [71].

Références

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

- [25]. (a) B. Honig, K. Sharp, et A. Yang. *J. Phys. Chem.* 97:1101–1109, **1993**. (b) T. Simonson. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 11:243–253, **2001**. (c) T. Simonson. *Rep. Prog. Phys.*, 66:737–787, 2003.
- [26]. (a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107.1997.3032;(b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 255. **1996**. 327;(c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 19. **1998**. 404.
- [27]. S. Miertuš, E. Scrocco, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, 55. **1981**. 117.(b) J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.*, 94.1994. 2027.(c) R. Cammi and J. Tomasi, *J. Comp. Chem.*, 16 .**1995**. 1449.
- [28]. S. Miertus, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chemical Physics* , 55. **1981**.117.
- [29]. Steven M. Bachrach. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. **2007**.
- [30]. a) H. Eyring. ; M. Polanyi. *Phys, Chem*, **1931**, 12, 279. b) H. Eyring. *J. Chem. Phys*, **1935**, 3, 107, c) H. Eyring, *Chem. Rev.*, **1935**, 17, 65-77.
- [31]. D.G. Truhlar,; B.C. Garrett, S.J. Klippenstein. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, (31), 12771-12800.
- [32]. K. Laidler, C. King. *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, (15), 2657.
- [33]. K. Laidler, C. King. *The chemical intelligencer*. **1998**, 4, (3), 39
- [34]. K.J. Laidler. *Theories of Chemical Reaction Rates*. McGraw-Hill Series in Advanced Chemistry. **1969**, p 234 pp.
- [35]. R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palk. *J. Chem. Phys.*, 68, **1978**, 3801.
- [36]. R. G. Parr, W. Wang. *Density Theory for atoms and Molecules*. Oxford University Press: Oxford. **1989**.
- [37]. R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.* 105, **1983**, 7512.
- [38]. R G. Parr, L V .Szentpaly , S Liu. *J. Am.Chem. Soc.* 121, **1999**, 1922.
- [39]. P. Perez, L .R Domingo, M J Aurell R .Contreras. *Tetrahedron*. 59, **2003**, 3117.
- [40]. L R. Domingo, M Arno, R .Contreras , P. Perez. *J. Phys. Chem.* A106, **2002**, 952.
- [41]. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras. *Tetrahedron*. 58 , **2002**, 4417.
- [42]. a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. *J. Org. Chem.* 73, **2008**, 4615.
b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. *J. Mol. Struct.* 865, **2008**, 68.
- [43]. L. R. Domingo, M. Duque-Norena, E. Chamorro. *J. Mol. Struct.* 895, **2009**, 86.
- [44]. R. G. Pearson, J. Songstad. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827.
- [45]. R. G. Pearson. *Hard and Soft Acids and Base*. Dowden. Hutchinson et Ross: Stroudenburg, PA, **1973**.

- [46]. R. G. Parr, W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4049.
- [47]. W. Yang, W. J. Mortier. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [48]. P. K. Chattaraj, S. Nath, A. B. Sannigrahi. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 9143.
- [49]. W. Yang, R. G. Parr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1985**, 82, 6723.
- [50]. L. R. Domingo, J. A. Saez. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576.
- [51]. Axel D. Becke et Kenneth E. Edgecombe. *J. Chem. Phys.* **1990**, Vol. 92, pages 5397–5403.
- [52]. C. F. von Weizsäcker. *Z. Phys.* **1934**, Vol. 96, pages 431.
- [53]. A. Savin, O. Jepsen, J. Flad, O.K. Andersen, H. Preuss, H. G. von Schnering. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, Vol. 31, pages 187–188.
- [54]. A. Savin, A.D. Becke, J. Flad, R. Nesper, H. Preuss, H. G. von Schnering, *Angewandte Chemie-International Edition in English.* **1991**, 30, 409-412.
- [55]. B. Silvi et A. Savin. *Nature.* **1994**, Vol. 371, pages 683–686.
- [56]. L.R. Domingo. *Molecules.* **2016**, 21:1319.
- [57]. P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864–B871.
- [58]. L.R. Domingo. *RSC Adv.* **2014**, 4, 32415–32428.
- [59]. a) Geerlings, P.; de Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793–1873 ; b) Domingo, L.R.; Ríos-Gutérrez, M.; Pérez, P. *Molecules.* **2016**, 21, 748.
- [60]. a) A. Savin, B. Silvi, F. Colonna. *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 1088–1096 ; b) A. Savin, R. Nesper, S. Wengert, T.F. Fassler. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1808–1832.
- [61]. E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, A.W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6498–6506.
- [62]. Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6498-6506. (b) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J. P.; Beratan, D. N.; Yang, W. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 625-632. (c) Contreras-García, J.; Yang, W. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 12983-12990.
- [63]. R. F. Bader. Atoms in molecules: a quantum theory. **1990**. International series of monographs on chemistry 22.
- [64]. J. S. Anderson et P. W. Ayers. **2011**. The Journal of Physical Chemistry A. 115. P. 13001-13006.
- [65]. R. Bader et al. **1983**. Journal of the American Chemical Society. 105. P. 5061-5068. (b) D. Cremer et E. Kraka. **1984**. Croat. Chem. Acta. 57. P. 1259-1281.

- [66]. R. J. Boyd et S. C. Choi. 1986. *Chem.Phys.Lett.*. 129. P. 62-65. (b) M. T. Carroll et R. F. Bader. **1988**. *MolecularPhysics*. 65. P. 695-722. (c) M. Domagala et S. J. Grabowski. **2005**. *The Journal of Physical Chemistry A*. 109. P. 5683{5688.
- [67]. R. Bader, P. MacDougall et C. Lau. **1984**. *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1594-1605.
- [68]. (a) R. F. Bader. **1991**. *Chem.Rev.* 91. 893-928. (b) P. Popelier. **2000**. *Atoms in Molecules*, an introduction,
- [69]. R. Bader, T. Nguyen-Dang et Y. Tal. **1981**. *Reports on Progress in Physics*. 44. P. 893.
- [70]. D. Cremer et E. Kraka. **1984**. *Croat. Chem. Acta*. 57. P. 1259-1281.
- [71]. E. Espinosa et al. **2002**. *Journal of Chemical Physics*. 117. P. 5529-5542. (b) P. Macchi, D. M. Proserpio et A. Sironi. **1998**. *Journal of the American Chemical Society*. 120. P. 13429-13435.

Partie II

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Introduction

Les hétérocycles sont des composés très importants du fait de leur activité biologique et de leur application dans des divers domaines. Ainsi, ils constituent plus de la moitié des composés organiques connus. Les groupements hétérocycliques sont très fréquemment présents dans des classes importantes de composés naturels, tels que les alcaloïdes, les vitamines, les hormones et les antibiotiques [1].

Les lactames sont l'une des classes les plus reconnues des produits naturels hétérocycliques qui peuvent être trouvés dans de nombreuses sources naturelles avec des structures très diversifiées donnant un large spectre d'activités biologiques [2]. Par conséquent, plusieurs méthodes de synthèse correspondantes ont été développées pour la synthèse de ce type de molécules [3]. Parmi ces méthodes, la réaction de cycloaddition [4+2] entre les 2-pyridones riches en électrons et les alcènes pauvres en électrons [4]. Dans ce contexte, récemment, Conyers *et al* [5] ont réalisé la réaction de cycloaddition de Diels-Alder des 2-pyridones électrophiles avec des éthylènes riches en électrons donnant les cycloadduits lactamiques correspondants. Les auteurs ont constaté que ces réactions de DA sont caractérisées par une grande régiosélectivité et stéréosélectivité, donnant les lactames *endo* bicycliques. En outre, ils ont signalé que ces cycloadduits sont avec des bons rendements de 77 à 89% (Schéma 4.1).

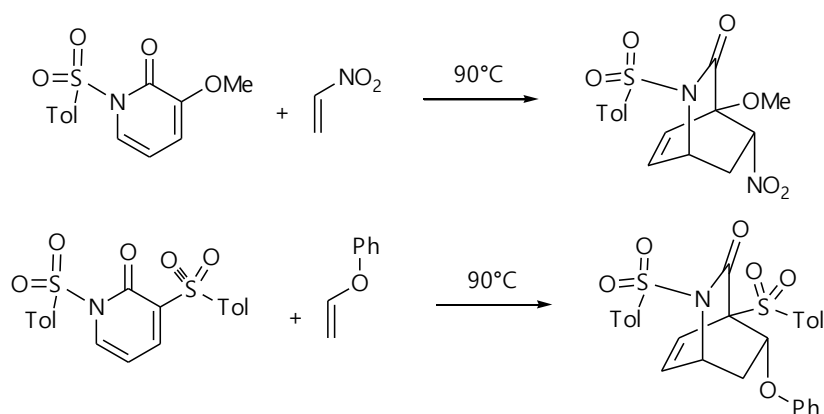


Schéma 4.1. Réaction de cycloaddition de DA de pyridinones avec des éthylènes substitués

L'axe de recherche de notre groupe est basé sur l'étude de la nature du mécanisme moléculaire et élucidé l'origine de la sélectivité observée expérimentalement dans les réactions de cycloaddition [6]. En effet, nos collègues ont étudié la réaction de Diels-Alder entre le furane et le difluorométhylènenecyclopropane, constatant que la réaction s'est déroulée

via un mécanisme synchrone en une seule étape avec une énergie d'activation élevée et un caractère non polaire. Cette réaction favorise la formation du cycloadduit *endo* en raison de l'interaction favorable le long de ce mode d'approche [7]. Récemment, nous avons également étudié les réactions compétitives de cycloaddition [4+2]/[2+2] catalysée par l'acide de Lewis (AlCl₃) entre le 1-méthyl-1-phényllallène et l'acrylate de méthyle [8]. Nos résultats ont montré que cette réaction favorise la formation des régioisomères *méta* de la réaction [4+2], en accord avec les observations expérimentales. Ainsi, cette réaction se déroule *via* un mécanisme zwitterionique en une seule étape et en deux paliers.

L'une des théories chimiques les plus importantes et les plus récentes qui a été consacrée à l'étude de la réactivité des molécules organiques est la théorie de la densité électronique moléculaire (MEDT) proposée en 2016 par Domingo [9]. Cette dernière est basée sur le fait que la réactivité des molécules organiques est attribuée aux changements de la densité électronique et non à l'interaction entre les orbitales moléculaires frontières des réactifs.

Nous avons donc ici établi un travail théorique on se basant sur la théorie MEDT afin de mettre en évidence les facteurs contrôlant la régiosélectivité *ortho* et la stéréosélectivité *exo* observés expérimentalement par Conyers et ses collaborateurs [5].

2. Méthodes de calcul

Les structures moléculaires ont été construites à l'aide de l'interface graphique du programme GaussView 05 [10] puis entièrement optimisé à l'aide du programme Gaussian 09 [11]. Le calcul a été effectué en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d) [11-12].

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

Les calculs de l'IRC (Intrinsic Reaction Coordinates) ont été effectués à la fois direct vers les cycloadduits et inversement vers les réactifs pour confirmer que chaque état de transition (TS) est lié aux deux minima associés [13].

L'effet du solvant du dichlorométhane (DCM) a également été évalué à l'aide du modèle de continuum polarisable (PCM) [14] dans le champ de réaction auto-cohérent (SCRFF) [15].

Les structures électroniques des points stationnaires ont été analysées par la méthode des orbitales de liaison naturelle (NBO) [16].

L'analyse d'interaction non covalente (NCI) a été réalisée en évaluant le gradient réduit de la densité et le gradient faible des iso-surfaces [17], Ceci a été fait en utilisant le tracé de NCI [18].

L'analyse QTAIM [19] a été réalisée avec le programme Multiwfn [20], en utilisant les fonctions d'onde mono déterminantes correspondantes au niveau de B3LYP / 6-31G (d).

L'indice d'électrophilicité global ω [21] est donné par l'expression :

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

Où μ est le potentiel chimique électronique et η la dureté chimique. [21,22] Ces deux quantités sont calculées en utilisant les énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ϵ_H et ϵ_L , respectivement, sous la forme:

$$\mu = (\epsilon_H + \epsilon_L) / 2$$

$$\eta = (\epsilon_L - \epsilon_H)$$

L'indice de nucléophilicité global N [23] est également calculé à base des énergies HOMO [24] selon l'équation suivante :

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

Où, (Nu) indique le nucléophile et le TCE est le tétracyanoéthylène utilisé comme référence.

Les fonctions de Parr nucléophiles et électrophiles [25] indiquant les centres réactifs locaux de la molécule étudiée ont été extraites à partir de l'analyse de la densité du spin atomique de Mulliken (ASD) des radicaux anioniques des structures électrophiles et des radicaux cationiques des fragments nucléophiles.

Comme modèle de calcul, nous avons substitué le groupe tosyle des pyridinones par un atome d'hydrogène pour les deux réactions de cycloaddition de DA.

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

3.1. Analyse des indices globaux

Les valeurs des potentiels électroniques chimiques (μ) et les indices d'électrophilie global (ω), la dureté chimique (η) et les indices de nucléophilie globale N des réactifs pyridinone **1**, pyridinone **2**, nitroéthène **3** et le benzyloxyéthène **4** sont calculés selon les équations ci-dessus et rassemblés dans le [Tableau 1](#).

Tableau 4.1. Valeurs des indices de réactivité globaux dérivés de la CDFT calculées, en eV, de la pyridinone **1**, de la pyridinone **2**, du nitroéthène **3** et du benzyloxyéthène **4**.

| Réactif | HOMO | LUMO | μ | η | ω | N |
|--------------------------|-------|-------|-------|--------|----------|------|
| Pyridinone 1 | -6,05 | -1,38 | -3,71 | 4,66 | 1,48 | 3,07 |
| Pyridinone 2 | -7,30 | -2,69 | -4,99 | 4,61 | 2,70 | 1,82 |
| Nitroethene 3 | -8,05 | -2,61 | -5,33 | 5,44 | 2,61 | 1,07 |
| Benzyloxyethene 4 | -6,04 | -0,13 | -3,09 | 5,91 | 0,81 | 3,08 |

On remarque à partir du [Tableau 1](#) que le potentiel chimique électronique (μ) présente les valeurs les plus élevées pour le benzyloxyéthène **4** (-3,09 eV) par rapport aux celui des autres réactifs. Ainsi, pour la réaction entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**, le flux de la densité électronique globale (GEDT) [26] aura lieu du benzyloxyéthène **4** vers la pyridinone**2**.

D'autre part, la pyridinone **1** a la deuxième valeur élevée du potentiel chimique électronique (-3,71eV), indiquant que pour sa réaction avec le nitroéthène **3**, le flux de la densité électronique globale (GEDT) [26] aura lieu de la pyridinone **1** vers le nitroéthène **3**. Par conséquent, la pyridinone **1** et le benzyloxyéthène **4** réagira en tant que nucléophiles, tandis que le nitroéthène **3** et la pyridinone **2** sont considérés comme des électrophiles.

De plus, l'indice d'électrophilie global du nitroéthène **3** (2,61 eV) et de la pyridinone **2** (2.70 eV) sont supérieur à celui de la pyridinone **1** (1,48 eV) et du benzyloxyéthylène **4** (0,81 eV), respectivement. Ces valeurs élevées indiquent que le nitroéthène **3** et la pyridinone **2** sont classés selon l'échelle absolue de l'électrophilie en tant que électrophiles puissants [27]. En revanche, les indices globaux de nucléophilie de la pyridinone **1** et du phénoxyéthène **4** sont respectivement 3,07eV et 3,08eV, ce qui nous permet de les classer comme de bons nucléophiles [22].

On peut déduire que la substitution du groupement donneur d'électrons tel que le méthoxy par un groupe électro-attracteur sur les pyridinones augmente leur électrophilie et diminue dans le même temps leur nucléophilie, dans lequel, en présence d'éthènes riches en électrons, ces pyridinones réagissent comme des électrophiles, tandis que les éthènes deviennent des nucléophiles.

3.2. Analyse des indices locaux

Pour prédire la régiosélectivité de ces réactions de CA, des études indiquent que la voie réactive la plus favorable est celle qui implique la plus grande interaction qui se produit entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile [28-30].

Domingo et ses collaborateurs [28] ont découvert une nouvelle méthode basée sur les fonctions de Parr électrophiles et nucléophiles P_k^+ et P_k^- , respectivement, qui sont obtenus à partir du changement de la densité électronique de spin qui se produit *via* le processus GEDT. Cette méthode s'est révélée être un outil très important pour l'étude de la réactivité locale, et par conséquent, l'interprétation de la régiosélectivité observée expérimentalement.

La représentation tri-dimensionnelle (3D) de la densité du spin atomique (ASD) des cations radicaux de la pyridinone **1** et du benzyloxyéthène **4** et des anions radicaux du nitroéthène **2** et du pyridinone **3**, ainsi que les valeurs des indices de Parr nucléophile de la pyridinone **1** et du benzyloxyéthène **4** et les indices de Parr électrophiles du nitroéthène **3** et de la pyridinone **2** sont illustrées dans la Figure 4.1.

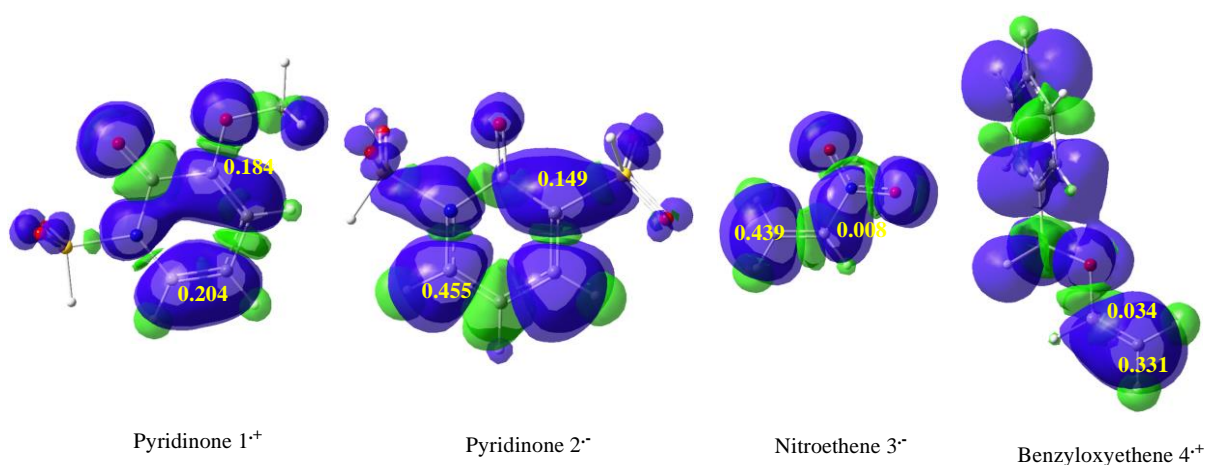


Figure 4.1. Représentation 3D de l'ASD des anions radicaux de nitroéthène **2** et pyridinone **3** avec les cations radicaux de la pyridinone **1** et du benzyloxyéthène **4**, ainsi que les indices de nucléophilie P_k^- et d'électrophilie P_k^+

L'analyse de la fonction de Parr d'électrophilie local P_K^+ du nitroéthène **3** indique que l'atome du carbone non substitué C5 (voir les Schéma 2 pour la numérotation des atomes) est le centre le plus électrophile avec, $P_K^+ = 0,439$. Ainsi, pour la pyridinone **2**, l'atome du carbone C4 est le centre le plus électrophile dans cette molécule avec $P_K^+ = 0,455$.

D'autre part, la fonction de Parr de nucléophilie local P_K^- la plus élevée de la pyrodinone **1** et du benzyloxyéthène **4** est concentrée à l'atome de carbone C4 ($P_K^- = 0,204$) et C5 ($P_K^- = 0,331$), respectivement.

Par conséquent, l'interaction nucléophile/électrophile la plus favorable est celle entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile du nucléophile [31], dans cette réaction de cycloaddition DA l'interaction favorable aura lieu entre l'atome du carbone C4 de la pyrodinone **1** et l'atome C5 du nitroéthène **3** conduisant à la formation des régioisomères *ortho* (Schéma 4.2). Pour la réaction entre la pyrodinone **2** et le benzyloxyéthène **4**, l'interaction favorable entre les centre les plus réactifs aura lieu aussi entre carbone C5 du benzyloxyéthène **4** et le carbone C4 du pyrodinone **2** (Schéma 4.3), justifiant la régiosélectivité *ortho* totale pour les deux réactions de CA, qui est en accord avec les résultats observé expérimentalement.

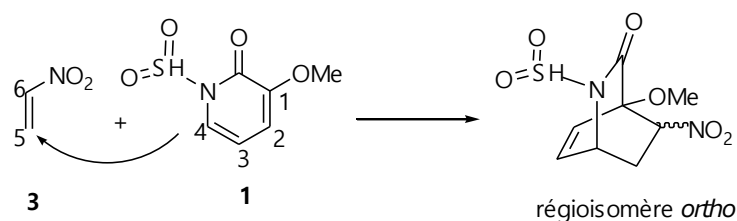


Schéma 4.2. Interaction favorable entre les centres réactifs dans la réaction de DA entre la pyrodinone **1** et le nitroéthène **3**

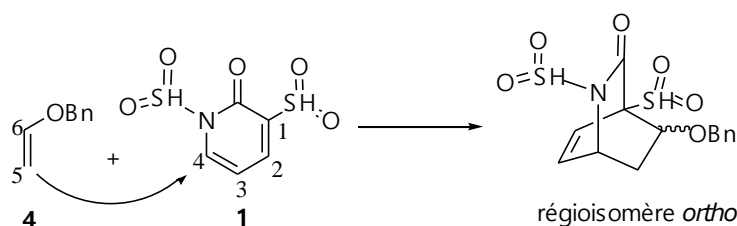


Schéma 4.3. Interaction favorable entre les centres réactifs dans la réaction de DA entre la pyrodinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

4. Réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **1** et le nitroéthylène **3**

4.1. Analyse des profils énergétiques

4.1.1. En phase gazeuse

En raison de l'asymétrie des deux réactifs, la réaction de CA [4+2] de la pyridinone **1** avec le nitroéthène **3** pourraient se dérouler le long de quatre voies réactives, à savoir, les deux voies régioisomérique possibles, *ortho* et *para*, et deux approches stéréoisomériques possibles *endo* et *exo*. Ainsi, il y a quatre états de transition, conduisant aux quatre cycloadduits possibles correspondants, qui ont été localisés et caractérisés (Schéma 4.4).

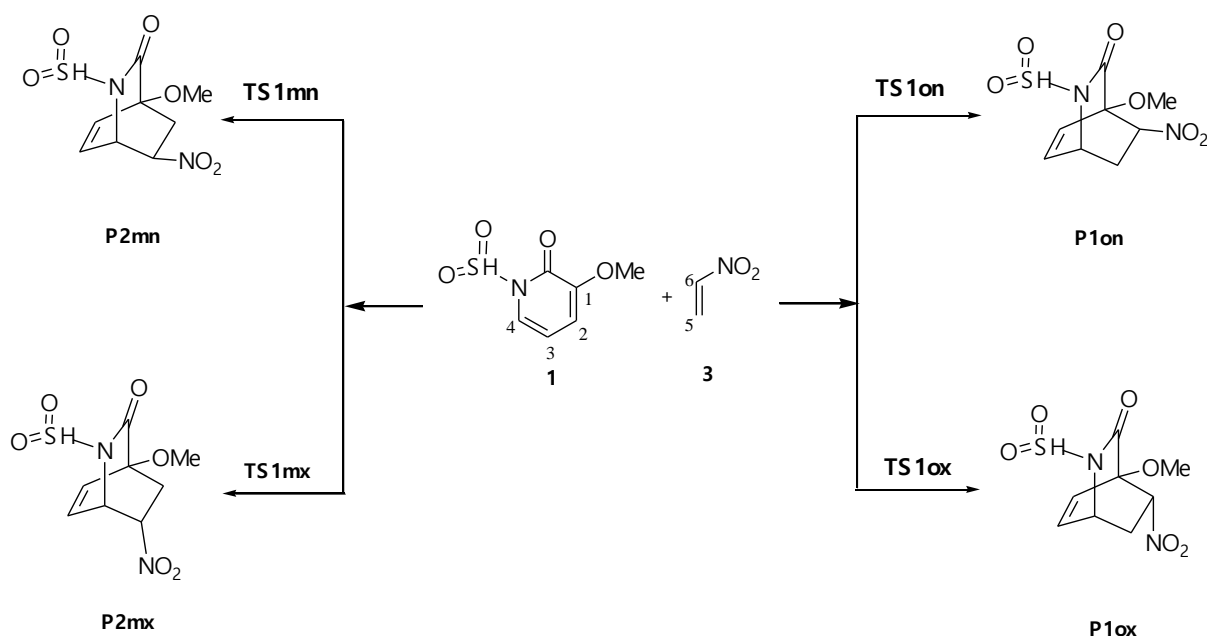


Schéma 4.4. Les quatre voies réactives possibles pour la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **1** et le nitroéthylène **3**

Les énergies totales et relatives en phase gazeuse des points stationnaires impliqués dans cette réaction de cycloaddition de DA sont rassemblées dans le [Tableau 4.2](#).

Tableau 4.2. Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs, des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition de DA de la pyridinone **1** avec le nitroéthène **3**.

| Système | E (a,u) | $\Delta E(\text{kcal.mol}^{-1})$ |
|------------------------|-------------|----------------------------------|
| Pyridinone 1 | -986,57706 | |
| Nitroethylene 3 | -283,09266 | |
| TS1ox | -1269,63922 | 19,14 |
| TS1on | -1269,63571 | 21,34 |
| TS1mx | -1269,62848 | 25,88 |
| TS1mn | -1269,62687 | 26,89 |
| P1ox | -1269,67922 | -5,96 |
| P1on | -1269,69503 | -6,18 |
| P1mx | -1269,68165 | -7,48 |
| P1mn | -1269,68044 | -6,73 |

La comparaison entre les énergies d'activation de toutes les voies réactives montre que les régioisomères *ortho* sont cinétiquement favorisés par rapport aux régioisomères de la voie *méta*, dans lesquels l'approche la plus favorisée de la voie *ortho* (**TS1ox**) est la plus stable par 6,74 kcal.mol⁻¹ par rapport à l'approche la plus favorisée de la voie *méta* (**TS1mx**). Cette différence élevée de l'énergie d'activation indique que la réaction de CA est complètement *ortho*-régiosélective, en bon accord avec l'analyse des indices locaux et les résultats expérimentaux.

D'autre part, pour la stéréosélectivité, par une comparaison entre les énergies d'activation des voies *ortho*, on remarque que l'approche *ortho-exo* ($\Delta E=19,14$ kcal.mol⁻¹) est cinétiquement plus favorisée par 2,2 kcal.mol⁻¹ par rapport à celle de l'approche *ortho-endo*.

Concernant les cycloadduits, les énergies relatives de tous les produits sont de signe négatif, indiquant que tous les cycloadduits sont stables, ce qui explique que cette réaction de DA est seulement sous contrôle cinétique. Par conséquent, cette réaction de cycloaddition de DA conduit cinétiquement à la formation d'un seul régio- et stéréoisomère qui est obtenu à partir de l'approche *ortho-exo* comme observé expérimentalement. [5]

4.1.2. En solution

Afin d'approfondir notre analyse du profil énergétique de cette réaction, nous avons inclus l'effet des interactions solvant-soluté le long des quatre voies réactives. Les énergies totales et relatives en solution de dichlorométhane des points stationnaires impliqués dans cette réaction de cycloaddition de DA sont rassemblées dans le [Tableau 3](#).

Tableau 4.3. Énergies relatives, en solution de dichlorométhane des états de transition et des cycloadduits impliqués dans la réaction de cycloaddition de DA de la pyridinone **1** avec le nitroéthène **3**.

| Système | E (u.a) | ΔE (kcal.mol ⁻¹) |
|------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Pyridinone 1 | -986.58372 | |
| Nitroethylene 3 | -283.09392 | |
| TS1ox | -1269.65494 | 14.25 |
| TS1on | -1269.65150 | 16.40 |
| TS1mx | -1269.64331 | 21.54 |
| TS1mn | -1269.64151 | 22.67 |
| P1ox | -1269.69326 | -9.80 |
| P1on | -1269.69434 | -10.48 |
| P1mx | -1269.69668 | -11.95 |
| P1mn | -1269.69513 | -10.98 |

Une comparaison entre les valeurs d'énergie en phase gazeuse et celles du dichlorométhane (voir [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#)) montre une remarquable diminution des énergies d'activation avec des valeurs comprises entre 4,89 et 4,34 kcal/mol pour toutes les approches, dans lesquelles l'approche stérique *ortho-exo* reste toujours le plus favorisé.

De plus, l'effet solvant augmente le caractère exothermique de cette réaction de cycloaddition de DA. Cet effet est dû à une meilleure solvation des états de transition et des cycloadduits par rapport aux réactifs séparés. [32]

4.2. Analyse géométrique

Les structures des états de transition optimisés de la cycloaddition de DA de la pyridinone **1** avec le nitroéthylène **3** ainsi que les longueurs des nouvelles liaisons au cours de formation en Å sont données dans la Figure 2.2.

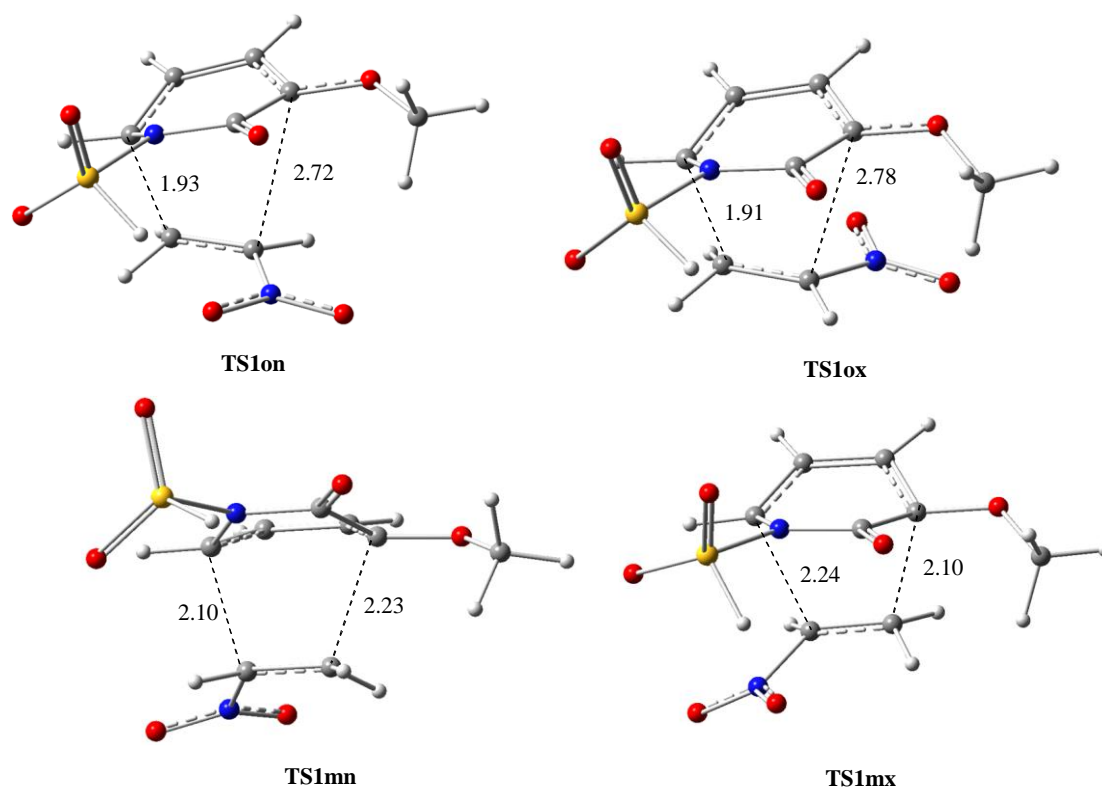


Figure 2.2. Structures optimisées des états de transition de la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **1** et le nitroéthène **3**

Puisque dans cette réaction de cycloaddition de DA, les nouvelles liaisons formées ont la même nature (C–C), nous pouvons comparer les longueurs de ces liaisons dans les structures des états de transition pour prédire la synchronicité du mécanisme moléculaire. Ainsi, la comparaison entre les longueurs des nouvelles liaisons formé C1–C6 et C4–C5 aux approches *ortho* indique que cette dernière est plus courte par rapport à la première, dont les écarts de longueurs sont respectivement de 0,87 et 0,79 Å pour **TS1ox** et **TS1on**. Par conséquent, la formation des nouvelles liaisons simples C–C au niveau des TS *ortho* s'effectue *via* un processus de formation asynchrones, dans lesquels la formation de la liaison simple C4–C5 est plus avancée par rapport à celle de C1–C6.

En revanche, pour les TS *méta*, la différence entre les longueurs de la liaison C1–C5 et C4–C6 est de l'ordre de 0,14 et 0,13Å pour **TS1mx** et **TS1mn**, respectivement. Cette faible différence entre les longueurs de liaison indique que la formation des liaisons aux approches *méta* se déroule *via* un processus légèrement synchrone.

4.3. Transfert de charge

La littérature nous rapporte qu'il y a une relation de corrélation directe entre le caractère polaire et la faisabilité des réactions organiques [33]. Ces études théoriques montrent que les réactions polaires possèdent une énergie d'activations faibles et se procèdent rapidement.

Pour analyser le caractère polaire de cette réaction de CA entre la pyridinone **1** et le nitroéthène **3**, on a calculé les valeurs du transfert de charge (GEDT) [34] aux états de transition qui se déroulent à partir du fragment nucléophile (pyridinone **1**) vers le fragment électrophile (nitroéthène **3**). Les valeurs de GEDT aux TS sont respectivement de 0,25e, 0,20e, 0,17e et 0,12e aux **TS1ox**, **TS1on**, **TS1mx** et **TS1mn**. Le signe négatif de GEDT, qui a été calculé dans le fragment nitroéthylène indique que le flux de GEDT a lieu de la pyridinone **1** vers le nitroéthylène **3**, en accord avec l'analyse des indices globaux du CDFT.

Les valeurs relativement élevées du GEDT indiquent que cette réaction de cycloaddition de DA se déroule *via* un caractère relativement polaire, expliquant les énergies d'activation modérées [35].

5. Réaction de cycloaddition DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

5.1. Analyse des profils énergétiques

5.1.1. En phase gazeuse

Dans cette partie de notre étude, la deuxième réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** est également étudiée.

Comme la réaction précédente, cette réaction de DA peut également se dérouler *via* quatre voies réactives compétitives. Par conséquent, en plus des réactifs séparés (la pyrrolidine **2** et le benzyloxyéthène **4**), les quatre états de transition et les quatre cycloadduits correspondants ont été localisés et caractérisés (Schéma 4.5).

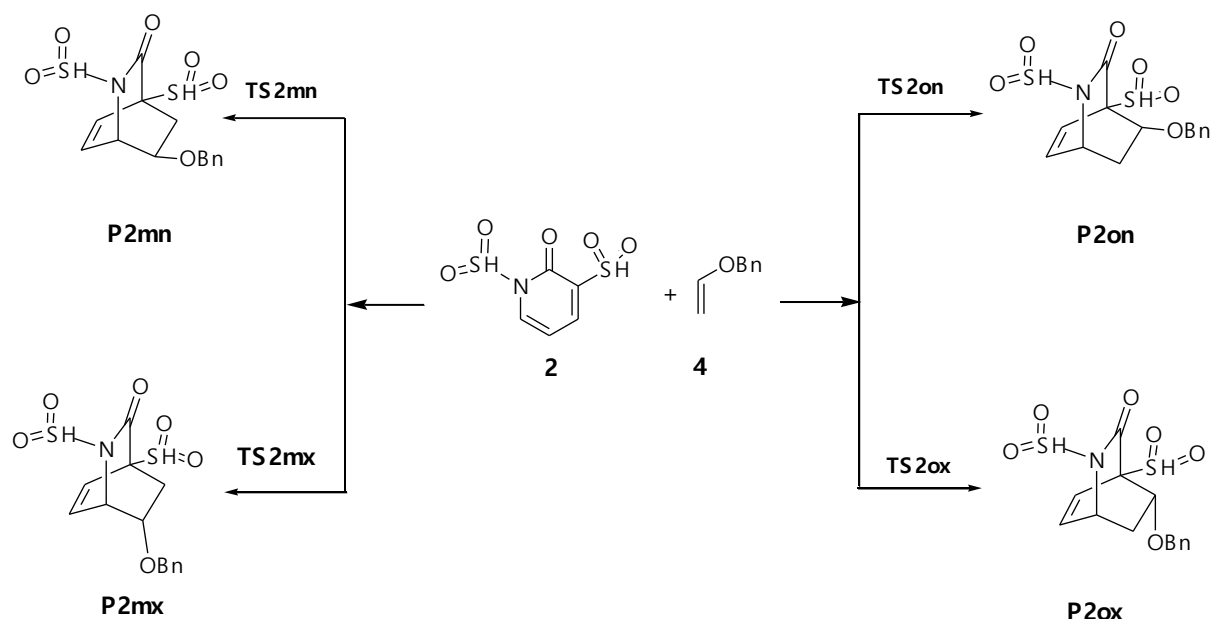


Schéma 4.5. Les voies réactives possibles pour la cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

Les énergies totales et relatives en phase gazeuse des points stationnaires impliqués dans cette réaction de cycloaddition de DA sont rassemblées dans le [Tableau 4.4](#).

Tableau 4.4. Énergies totales et relatives, en phase gazeuse des réactifs, TSs et cycloadduits de la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

| Système | E (a,u) | ΔE (kcal.mol ⁻¹) |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Pyridinone 2 | -1420,61834 | |
| Benzyloxy éthylene 4 | -424,16751 | |
| TS2ox | -1844,76351 | 14,02 |
| TS2on | -1844,75277 | 20,76 |
| TS2mx | -1844,74281 | 27,01 |
| TS2mn | -1844,74188 | 27,63 |
| P2ox | -1844,80279 | -10,63 |
| P2on | -1844,79825 | -7,78 |
| P2mx | -1844,80789 | -13,83 |
| P2mn | -1844,80475 | -11,86 |

Une analyse des énergies d'activation en phase gazeuse indique que l'approche *ortho-exo* (**TS2ox**) est plus favorisée par 6,74 kcal/mol par rapport à la seconde approche favorisée (**TS2on**). De plus, l'approche *ortho-exo* est plus stable par rapport à l'approche la plus favorisée de la voie *méta* (**TS2mx**) par 12,99 kcal/mol.

D'autre part, on remarque que tous les cycloadduits sont stables, ce qui explique l'irréversibilité de cette réaction de cycloaddition de DA. Par conséquent, cette réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** est uniquement sous contrôle cinétique, favorisant la formation d'un seul isomère **P2ox**, issu de l'approche *ortho-exo*, en parfait accord avec les résultats expérimentaux.

5.1.2. En solution

Tenant compte du fait que cette réaction de CA a été effectuée en solution de dichlorométhane, qui peut avoir une certaine influence sur les valeurs des énergies et des géométries des points stationnaires, ainsi, les effets du solvant sur les énergies d'activation et la stabilité des produits ont été également étudiés.

Les énergies totales et relatives dans le dichlorométhane des points stationnaires impliqués dans cette réaction de cycloaddition de DA sont rassemblées dans le [Tableau 5](#).

Tableau 4.5. Énergies totales et relatives, en solution de dichlorométhane des réactifs, TSs et cycloadduits correspondant à la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

| Système | E(a,u) | ΔE (kcal.mol ⁻¹) |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------------|
| Pyridinone 2 | -1420,59528 | |
| Benzyloxy éthylene 4 | -424,16316 | |
| TS2ox | -1844,74186 | 10,40 |
| TS2on | -1844,72627 | 20,19 |
| TS2mx | -1844,72058 | 23,75 |
| TS2mn | -1844,71947 | 24,45 |
| P2ox | -1844,78122 | -14,30 |
| P2on | -1844,77597 | -11,00 |
| P2mx | -1844,78586 | -17,21 |
| P2mn | -1844,78269 | -15,22 |

On remarque à partir du [Tableau 4.5](#) que le dichlorométhane diminue les énergies d'activation, en particulier, pour l'état de transition de l'approche la plus favorisée **TS2ox** qui devient 10,40 kcal/mol. Ainsi, une augmentation du caractère exothermique de toutes les voies compétitives a été également observée.

Cette diminution des énergies d'activation et l'augmentation du caractère exothermique sont dues à la meilleure solvation des états de transition et des cycloadduits par rapport à celle des réactifs séparés. [32]

Malgré ces changements des énergies dus à l'inclusion des effets du solvant, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de cette réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** restent inchangées.

5.2. Analyse géométrique

La géométrie des états de transition optimisés, ainsi que les longueurs des nouvelles liaisons au cours de formation (donnés en Å) associés à la réaction de CA [4+2] entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** sont illustrés dans la [Figure 4.3](#).

Une analyse des géométries des états de transition correspondant à la réaction de cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** indique que les voies réactive régioisomériques *ortho* les plus favorisées procèdent *via* un mécanisme asynchrone, dans lesquelles la formation de la nouvelle liaison C4–C5 est plus avancée que celle de C1–C6, où, la différence de la longueur entre ces nouvelles liaisons est de 1,07 et 0,82 Å pour **TS2ox** et **TS2on**, respectivement.

Tandis que, la différence de la longueur entre les nouvelles liaisons pour les états de transition des voies *méta* est faible. Cette différence est de 0,25 et 0,13Å, pour **TS2mx** et **TS2mn**, respectivement, indiquent un mécanisme légèrement synchrone.

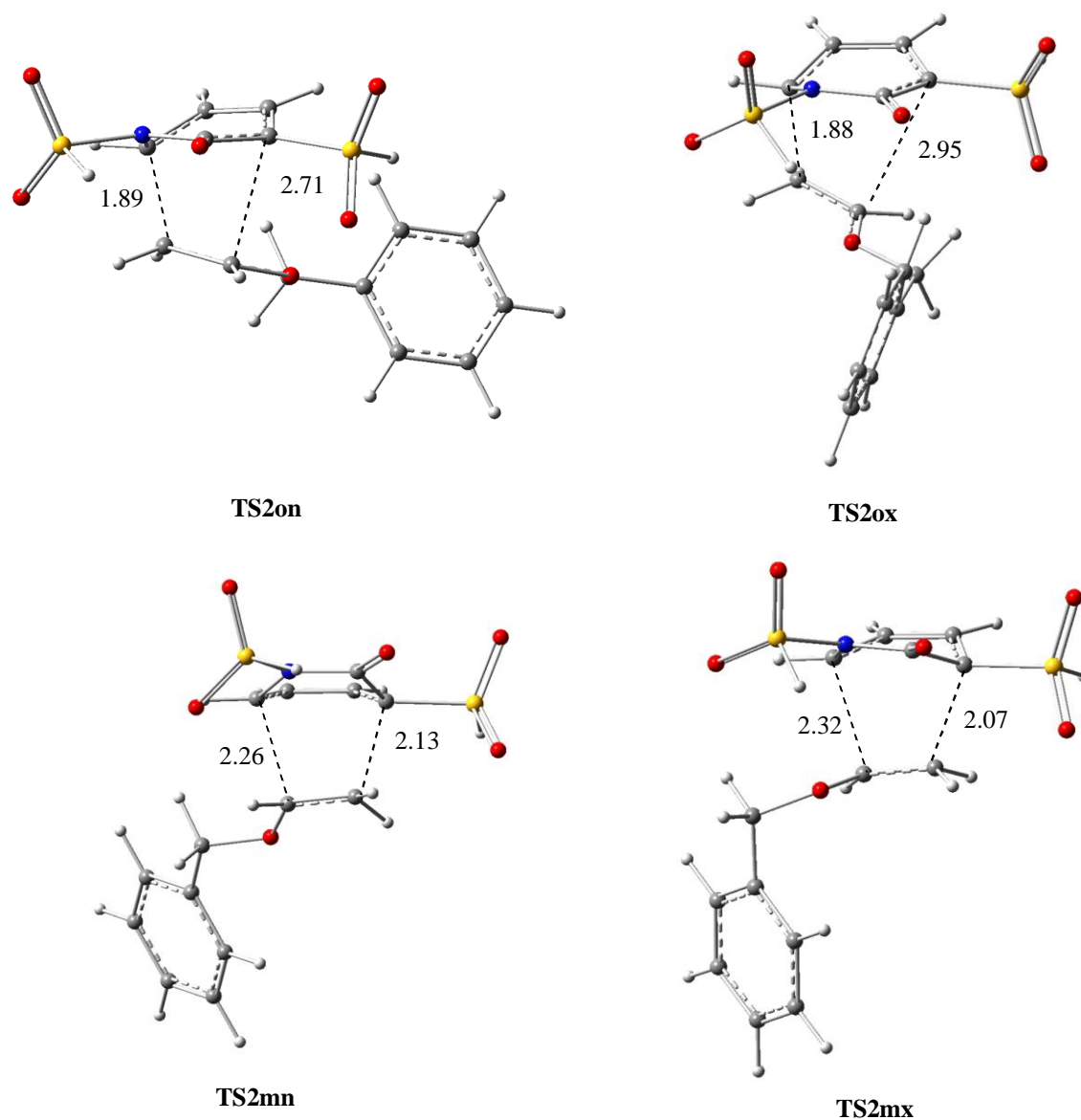


Figure 4.3. Structures des états de transition optimisées de la cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4**

5.3. Transfert de charge

La nature électronique de la réaction de CA a été également évaluée par le calcul du GEDT [36] aux TSs associés aux quatre voies réactives.

Les valeurs de GEDT aux TSs sont respectivement de 0,15e, 0,35e, 0,18e et 0,18e pour **TS2ox**, **TS2on**, **TS2mx** et **TS2mn**. Le signe positif du GEDT obtenu au niveau des fragments du benzyloxyéthène **4** indique que le flux du GEDT s'effectue du benzyloxyéthène **4** vers la pyridinone **2**, en accord avec l'analyse des indices de réactivité globaux.

Ces valeurs indiquent que les voies réactives correspondant à la cycloaddition de DA entre la pyridinone **2** et le benzyloxyéthène **4** procèdent *via* un caractère polaire modéré, expliquant les énergies d'activation modérées. [35]

Par une comparaison entre la première et la deuxième réaction de cycloaddition DA, on peut conclure que la pyridinone **1** est un bon nucléophile ($N = 3,07$ eV), et aussi un électrophile modéré ($\omega = 1,48$ eV). Par ailleurs, il peut réagir comme un nucléophile avec un bon électrophile, et en tant qu'électrophile avec un composé qui possède à la fois un indice de nucléophilie élevé et un indice d'électrophilie faible comme le benzyloxyéthène **4** ($N = 3,08$ eV) et ($\omega = 0,81$ eV). Ces comportements peuvent s'expliquer par la faible énergie d'activation obtenue dans la cycloaddition de DA entre les composés **2** et **4**, par rapport à celle obtenue pour les composés **1** et **3**.

De plus le ΔE entre la première et la deuxième approche favorise la réaction entre **2** et **4** ($6,74$ kcal.mol⁻¹) qui est supérieur à celui obtenu dans la réaction entre **1** et **3** ($2,20$ kcal.mol⁻¹).

Par conséquent, pour la synthèse des lactames hétérocycliques en utilisant la réaction de CA de DA et avec un bon rendement et en une haute sélectivité, il est recommandé d'utiliser une pyridinone électrophile avec un alcène nucléophile.

6. Origine de la sélectivité

Une analyse de la structure de l'état de transition correspondante à l'approche la plus favorable *ortho-exo* de la réaction de cycloaddition de DA de la pyridinone **1** avec le nitroéthène **3**, montre, la probabilité de formation de nombreuses interactions favorables entre les hétéroatomes, tels que les atomes d'oxygène et d'azote avec les hydrogènes labiles impliqués dans ces systèmes. En effet, la présence de groupement méthylène adjacents à l'oxygène et des hydrogènes aromatiques à courte distance avec ces hétéroatomes à la fois dans la structure de **TS1ox** et de **TS2ox** suggère probablement la formation des interactions non covalentes favorables. Pour confirmer la présence de ces interactions, une analyse approfondie par les méthodes NCI et QTAIM est nécessaire.

6.1. Analyse NCI

Les études précédentes de notre groupe sur les réactions de cycloaddition indiquent que les interactions non covalentes peuvent stabiliser l'approche entre les réactifs et ainsi favoriser cinétiquement la formation des cycloadduits correspondants. [37]

Afin de détecter la présence des interactions non covalentes favorables dans ces approches, une analyse NCI [16] de ces systèmes a été réalisée. La Figure 4.4 présente le gradient réduit de la densité pour les structures de **TS1ox** et **TS2ox**.

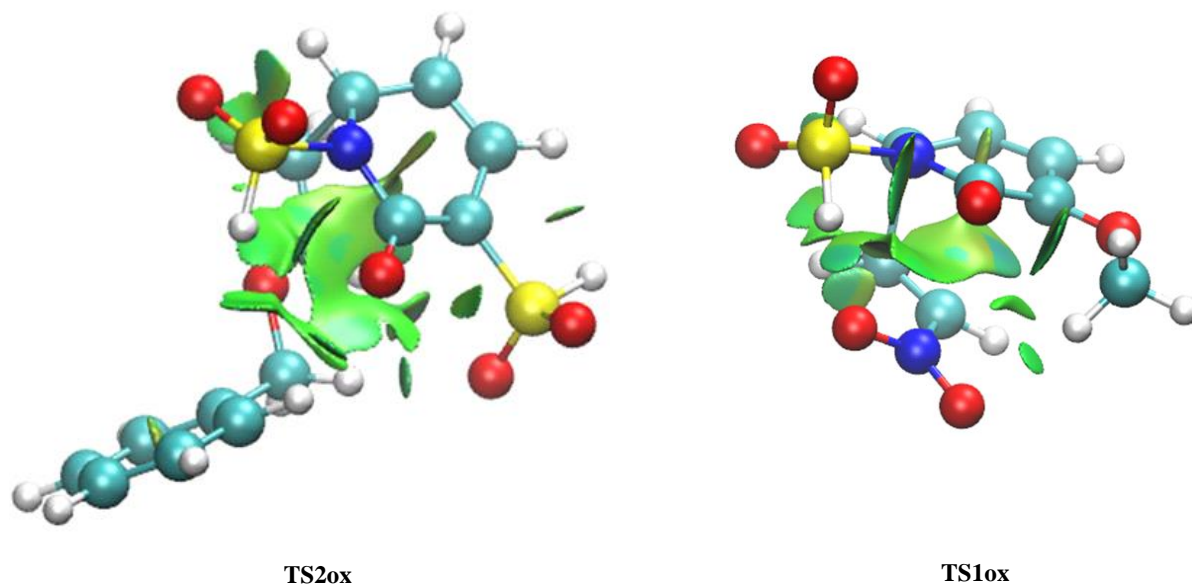


Figure 4.4. Gradient d'isosurfaces des interactions non covalentes des approches *ortho-exo*

L'analyse de la Figure 4.4 indique la présence de plusieurs surfaces avec un couleur turquoise et une grande surface continue de couleur vert, notamment dans la structure de **TS2ox**, ce qui révèle la présence de plusieurs interactions non covalentes favorables qui peuvent être respectivement de type dipôle-dipôle ou liaison hydrogène et faibles interactions de Van der Waals.

6.2. Analyse QTAIM

Dans le but de confirmer la présence des interactions non covalentes et de distinguer entre eux, une analyse topologique QTAIM approfondie de la structure de **TS1ox** et **TS2ox** a été réalisée. [18]

La représentation des graphes moléculaires de **TS1ox** et **TS2ox** obtenus par analyse QTAIM de la densité électronique est illustrée sur la Figure 4.5, avec les bcps (3, -1) et leurs numérotation et ligne de connexions (vert pour les liaisons et marron pour les interactions non covalentes).

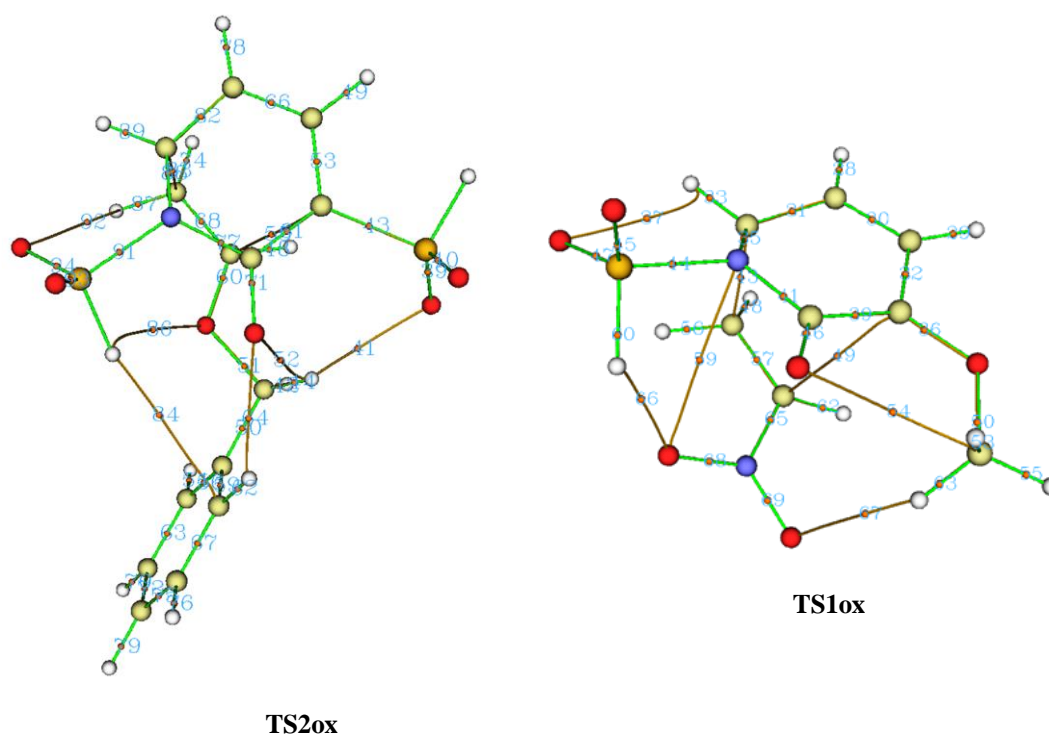


Figure 4.5. Graphs moléculaires QAIM des approches *ortho-exo*

Les paramètres QAIM des points critiques (cps) de type (3, -1) de **TS1ox** et **TS2ox** sont rassemblés dans les [Tableau 4.6](#) et [Tableau 4.7](#), respectivement.

Tableau 4.6 Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de **TS1ox**

| Interaction | Type | N° de bcp | ρ_{cbcp} | $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$ | \mathbf{H}_{bcp} |
|---------------------|------------------|-----------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|
| O...H-S | Intermoléculaire | 66 | 0,176 | 0,630 | 0,981 |
| O...H-C | Intermoléculaire | 67 | 0,831 | 0,297 | 0,825 |
| O...CH ₃ | Intramoléculaire | 54 | 0,145 | 0,582 | 0,176 |
| O...H-C | Intramoléculaire | 37 | 0,151 | 0,659 | 0,234 |
| C1...C6 | Nouvelle liaison | 49 | 0,206 | 0,414 | 0,126 |
| C4...C5 | Nouvelle liaison | 43 | 0,105 | -0,474 | -0,459 |

Tableau 4.7. Paramètres des points critiques (3, -1) en u.a de **TS2ox**

| Interaction | Type | N° de bcp | ρ_{bcp} | $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$ | H_{bcp} |
|-----------------------------|------------------|-----------|---------------------|-----------------------------|------------------|
| O...H-C_{ph} | Intermoléculaire | 84 | 0.333 | 0.907 | 0.489 |
| O...H-S | Intermoléculaire | 86 | 0.584 | 0.250 | 0.129 |
| O...H-CH₂ | Intermoléculaire | 52 | 0.669 | 0.268 | 0.122 |
| O...H-C | Intermoléculaire | 41 | 0.126 | 0.379 | 0.204 |
| O...H-Ph | Intermoléculaire | 64 | 0.957 | 0.343 | 0.959 |
| O...H-C | Intermoléculaire | 92 | 0.822 | 0.306 | 0.113 |
| C1...C6 | Nouvelle liaison | 55 | 0.152 | 0.329 | 0.130 |
| C4...C5 | Nouvelle liaison | 43 | 0.112 | -0.665 | -0.514 |

Une analyse des propriétés de bcps indique que à l'exception de la nouvelle liaison C4...C5, qui est caractérisée par un Laplacien négatif ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}43} = -0,474$) et une densité d'énergie négative ($H_{\text{bcp}43} = -0.459$), toutes les autres interactions ont des Laplacien de densité électronique ($\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$) et de densité d'énergie (H_{bcp}) positifs. Par conséquent, ces interactions sont considérées comme des interactions non covalentes faibles.

D'autre part, les paramètres QTAIM confirment l'asynchronicité du processus de la formation des nouvelles liaisons, dans lesquels la formation de la nouvelle liaison C4-C5 est plus avancée par rapport à celle de C1-C6, en accord avec l'analyse des géométries des états de transition.

Pour l'état de transition **TS2ox**, on remarque qu'il a des paramètres QTAIM de la **TS1ox**. La seule différence entre **TS1ox** et **TS2ox** est la présence de huit interactions de type intermoléculaire, expliquant bien la meilleure stabilisation du **TS2ox** par rapport à **TS1ox** (possède quatre interactions non covalentes faibles) et la faible énergie d'activation (14,02 kcal.mol⁻¹) par rapport à celle du **TS1ox** (19,14 kcal.mol⁻¹).

Par ailleurs, seule la nouvelle liaison C4-C5 a un Laplacien de la densité électronique et une densité d'énergie négatives, ce qui est due a une forte interaction, expliquant la nature du mécanisme asynchrone, dans lequel la formation de cette dernière est plus avancée par rapport à celle de C1-C6, en bon accord avec l'analyse de la géométrie des états de transition.

Références

- [1]. C. M. Krishna, K. C Shital. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. vol. 12. Wiley-VCH. Verlag & Co. KGaA, Boshstr; **2011**: 99-152.
- [2]. T. Janecki. *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity*; Ed.; Weinheim: Wiley-VCH. **2014**. pp 147–192.
- [3]. (a) C. L. Jarvis, J. S. Hirschi, M. J. Vetticatt, , & D. Seidel, **2017**. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(10), 2670-2674.; (b) Z. Yin, Z. Zhang, Y. Zhang, P. H. Dixneuf, & X. F. Wu. **2019**. *Chemical Communications*, 55(32), 4655-4658; (c) G. Coussanes, X. Vila, F. Diaba, & J. Bonjoch, **2017**. *Synthesis*, 49(07), 1481-1499.
- [4]. G. H. Posner, V. Vinader, K. J. Afarinkia. *Org. Chem.* **1992**. 57, 4088–4097.
- [5]. R. C. Conyers, J. R. Mazzone, M. A. Siegler, & G. H. Posner. **2016**. *Tetrahedron Letters*, 57(30), 3344-3348.
- [6]. (a) A. K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou, & L. R. Domingo. **2015**. *RSC Advances*, 5(79), 64098-64105; (b) M. Ríos-Gutiérrez, L. Nasri, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, & L. R. Domingo. **2018**. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(6), e3830.; (c) D. Hellel, , F. Chafaa, A. K. Nacereddine, , A. Djerourou, & E. Vrancken. **2017**. *RSC advances*, 7(48), 30128-30141.; (d) F. Chafaa, D. Hellel, A. K. Nacereddine, & A. Djerourou. **2016**. *Molecular Physics*, 114(5), 663-670.; (e) W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, M. Liacha, & A. Djerourou. **2018**. *International Journal of Quantum Chemistry*, 118(11), e25540.
- [7]. A. K. Nacereddine, W. Yahia, C. Sobhi and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5784.
- [8]. L. Barama, B. Bayoud, F. Chafaa, A.K. Nacereddine, A. Djerourou. **2018**. *Struct Chem* 29(6):1709–1721.
- [9]. L. R. Domingo. **2016**. *Molecules*, 21, 1319–1334.
- [10]. R. Dennington, T. Keith, J. Millam. *GaussView, version 5*. **2009**; Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS.
- [11]. 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,

- Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E. Ogliaro, Jr., F. Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Wallingford, CT, **2009**.
- [12]. (a) C. Lee, W. Yang, R.G. Parr .**1988**.. Phys Rev B 37:785; (b) A.D. Becke .**1993**. J Chem Phys 98:5648; (c) WJ. Hehre, L. Radom, PVR. Schleyer, JA. Pople .**1986**. Ab initio molecular orbital theory. Wiley, New York.
- [13]. K. Fukui. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 363.
- [14]. (a) J. Tomasi. and M. Persico. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2027; (b) B. Y. Simkin. and I. Sheikhet., *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions A Computational Approach*, Ellis Horwood, London, **1995**.
- [15]. (a) E. Cancès, B. Mennucci, and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3032; (b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, and J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, *255*, 327; (c) V. Barone, M. Cossi, and J. Tomasi, *J. Comput. Chem.*, **1998**, *19*, 404.
- [16]. a) A. D. Becke, R. B. Weinstock, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, **1985**, *83*, 735; (b) A. E. Reed, L. A Curtiss, and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 899.
- [17]. a) ER. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen, AW. Yang . *J Am Chem Soc*, **2010**, *132*, 6498, b) JR .Lane, J. Contreras-Garcia, JP. Piquemal, BJ. Miller, HGJ. Kjaergaard. *Chem Theory Comput*, **2013**, *9*, 3263.
- [18]. c) JE. Contreras-Garcia, R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, JP. Piquemal, DN. Beratan, W. Yang. *J Chem Theory Comput*, **2011**, *7*, 625.
- [19]. R. F. W. Bader. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Claredon Press, Oxford: U.K, **1990**.
- [20]. T. Lu, and F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–592.
- [21]. R. G. Parr, L. Von Szentpaly, and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1922–1924.

- [22]. (a) R. G. Parr, L. V. Szentpaly, and S. Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7512–7516; (b) R. G. Parr, and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
- [23]. P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **2008**, *865*, 68–76.
- [24]. W. Kohn, and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, **1965**, *140*, 1133–1138.
- [25]. L. R. Domingo, P. Pérez, and J. A. Sáez, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 1486–1494.
- [26]. L.R. Domingo .**2014**. *RSC Adv* 4:32415–32428.
- [27]. L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras .**2002**. *Tetrahedron* 58:4417.
- [28]. L.R. Domingo, S.R. Emamian. *Tetrahedron*. **2014**. 70:1267.
- [29]. M.R. Gutiérrez, F. Chafaa, A.K. Nacereddine, A. Djerourou, L.R. Domingo. *J Mol Graphics Modell*. 2016, 70:296–304.
- [30]. K.B. Wiberg. *Tetrahedron*. 1968, 24:1083.
- [31]. L.R. Domingo, P. Pérez, J.A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3841.
- [32]. W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell, L.R Domingo. **2011**. *J Phys Org Chem* 24:611.
- [33]. Y. Hayashi, K. Narasaka. *Chem Lett*. **1989**. 793
- [34]. K. Narasaka , K. Hayashi, Y. Hayashi. *Tetrahedron*. **1994**. 50:4529
- [35]. L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez .**2014**. *Tetrahedron* 70:4519
- [36]. P. Durlak, K. Mierzwicki, Z. Latajka, H. Ratajczak. *J Mol Struct*. **2010**. 976:392–396.
- [37]. (a) A. K. Nacereddine, C. Sobhi, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, & L. R. Domingo. **2015**. *RSC Advances*, 5(120), 99299-99311; (b) C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez, & L. R. Domingo. **2017**. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 30(6), e3637; (c) M. Ríos-Gutiérrez, L. Nasri, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, & L. R. Domingo. **2018**. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(6), e3830; (d) F. Chafaa, A. K. Nacereddine, & A. Djerourou. **2019**. *Theoretical Chemistry Accounts*, 138(12), 123; (e) Z. Lachtar, A. K. Nacereddine, & A. Djerourou. **2020**. *Structural Chemistry*, 31(1), 253-261, (f) F. Chafaa, A. K. Nacereddine, & A. Djerourou. **2020**. *Letters in Organic Chemistry*, 17(4), 260-267.

Conclusion générale

Conclusion générale

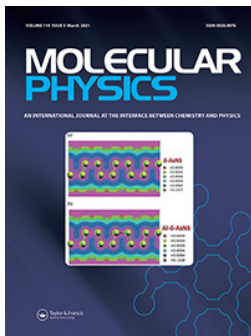
Dans cette étude, nous avons réalisé une étude computationnelle MEDT de la réaction de cycloaddition de DA entre des différents pyridinones et des alcènes substitués en phase gazeuse et en solution du dichlorométhane en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G (d).

Cette étude nous a permis de tirer les aboutissements suivants :

- a. L'analyse des indices de réactivité globaux à l'état fondamental des réactifs nous permet de classer la pyridinone **1** et le benzyloxyéthène **4** comme des bons nucléophiles et le nitroéthène **3** et pyridinone **2** comme électrophiles puissants.
- b. Le changement du caractère électronique du substituant des pyridinones ou des alcènes provoque une modification de leur réactivité par un changement dans le caractère électrophiles ou nucléophiles.
- c. L'analyse des indices locaux de Parr explique bien la régiosélectivité *ortho* obtenue expérimentalement.
- d. L'analyse géométrique des états de transition et l'analyse et GEDT indique que ces réactions de cycloaddition de DA se déroulent selon un mécanisme asynchrone relativement polaire.
- e. L'analyse des énergies en phase gazeuse et en solution montre que ces réactions de DA favorisent la formation du cycloadduit obtenu à partir de l'approche *ortho-exo* en tant que produit favorisé cinétiquement.
- f. Les analyses NCI et QTAIM indiquent que la présence de nombreuses interactions stabilisante de type Van der Waals est la principale raison de la sélectivité *ortho-exo* observée expérimentalement.
- g. Enfin, nous espérons que notre travail pourra être utilisé comme base utile et qui pourra aider les chimistes pour la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs.

En perspectives de ce travail, nous envisageons d'étudier le mécanisme moléculaire et de la sélectivité d'autres réactions de cycloaddition faisant intervenir différents types de catalyseurs et de solvants pour la synthèse d'autres hétérocycles biologiquement actifs.

Annexe



Molecular Physics

An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics

ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/tmph20>


Shedding light on the factors controlling the mechanism, selectivity and reactivity of the Diels–Alder reactions between substituted pyridinones and ethylenes: a MEDT study

Brahim Bayoud, Leila Barama, Abdelmalek Khorief Nacereddine & Abdelhafid Djerourou


To cite this article: Brahim Bayoud, Leila Barama, Abdelmalek Khorief Nacereddine & Abdelhafid Djerourou (2021) Shedding light on the factors controlling the mechanism, selectivity and reactivity of the Diels–Alder reactions between substituted pyridinones and ethylenes: a MEDT study, *Molecular Physics*, 119:5, e1828635, DOI: [10.1080/00268976.2020.1828635](https://doi.org/10.1080/00268976.2020.1828635)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00268976.2020.1828635>

 View supplementary material [↗](#)

 Published online: 05 Oct 2020.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 57

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

 Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

RESEARCH ARTICLE



Shedding light on the factors controlling the mechanism, selectivity and reactivity of the Diels–Alder reactions between substituted pyridinones and ethylenes: a MEDT study

Brahim Bayoud^a, Leila Barama^a, Abdelmalek Khorief Nacereddine ^b and Abdelhafid Djerourou^a

^aSynthesis and Organic Biocatalysis Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences, Badji Mokhtar-Annaba University, Annaba, Algeria;

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

ABSTRACT

A Molecular Electron Density Theory (MEDT) study of the mechanism, the regioselectivity and the stereoselectivity of the Diels–Alder reactions between electron-rich and electron-deficient pyridinones and ethylenes using DFT methods at the B3LYP/6-31G(d) theoretical level has been performed. The CDFT reactivity indices show that pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4** are strong nucleophiles, while nitroethylene **3** and pyridinone **2** are strong electrophiles. The change of the electronic character of the substituent of pyridinones or ethylenes provokes a change in their reactivity and the electrophilic and nucleophilic behaviours. These DA reactions proceed through a relatively asynchronous polar mechanism and favour kinetically the formation of the cycloadduct generated from *ortho-exo* approach, in agreement with the experimental data. The van der Waals' favourable interactions at *ortho-exo* approaches are the reasons for the stabilisation of these systems and explain well the observed experimental *ortho-exo* selectivity.

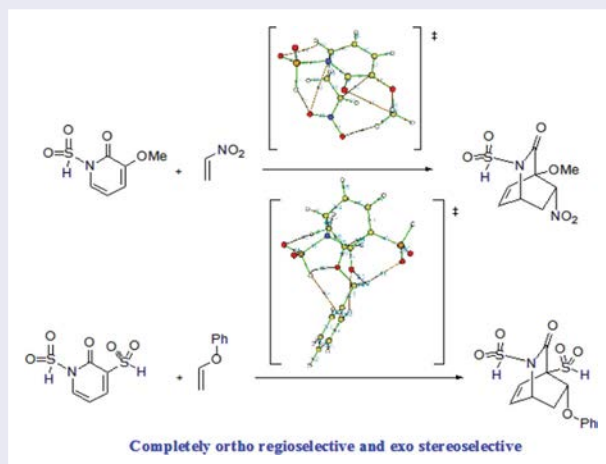
ARTICLE HISTORY

Received 15 August 2020

Accepted 20 September 2020

KEYWORDS

Cycloaddition; Diels–Alder; mechanism; selectivity; MEDT




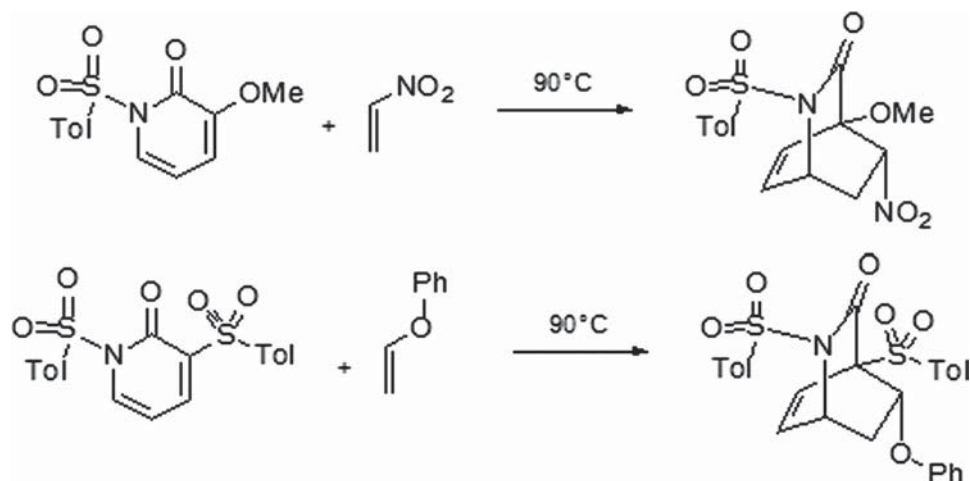
1. Introduction

Heterocycles are significant because of their biological activity and their application in diverse fields, reflected by the fact that heterocycles constitute more than half of known organic compounds. Heterocyclic moieties are ubiquitous in important classes of naturally occurring compounds, such as alkaloids, vitamins, hormones and

antibiotics. [1] Lactams are one of the best-recognised classes of heterocyclic natural products which can be found in many natural sources with much diversified structures displaying a wide spectrum of desired biological activities [2]. Consequently, a range of corresponding synthetic methods have been developed for the synthesis of this kind of molecules [3]. Among these

CONTACT Abdelmalek Khorief Nacereddine  malek_khorief@yahoo.com  Laboratory of Physical Chemistry and Biology of Materials, Department of Physics and Chemistry, Higher Normal School of Technological Education-Skikda, Azzaba, Skikda, Algeria

 Supplemental data for this article can be accessed here. <https://doi.org/10.1080/00268976.2020.1828635>



Scheme 1. Experimental DA reaction of pyridinones with substituted ethylenes.

methods, the [4 + 2] cycloaddition between electron-rich 2-Pyridones and electron-deficient alkenes [4]. In this context, recently, Conyers *et al* [5] performed the Diels–Alder cycloaddition of electrophilic 2-pyridones with electron-rich ethylenes yielding the corresponding lactames cycloadducts. The authors found that these DA reactions are characterised by highly regio- and stereo-controlled, yielded the endo bicyclic lactams. In addition, they reported that these cycloadducts are produced on gram scale and in 77–89% yields (Scheme 1).

Our research axis is based on the study of the nature of molecular mechanism and unravelling the origin of selectivities observed experimentally in cycloaddition reactions [6–10]. Thereby, we have reported the Diels–Alder reaction between furan and difluoromethylene cyclopropane, finding that the reaction proceeded *via* a synchronous one-step mechanism with high activation energy and a non-polar character. This reaction favoured the formation of the *endo* cycloadduct due to the favourable interaction along this approach mode [11]. Recently, we have also studied the Diels–Alder reaction of the competitive Lewis acid catalysed [4 + 2]/[2 + 2] cycloaddition reactions of 1-methyl-1-phenylallene with methylacrylate [12]. The reaction favours the formation of the *meta* [4 + 2] regioisomers as observed experimentally and proceeds *via* a zwitterionic *two-stage one-step* mechanism [13].

One of the most important chemical theories devoted to study the reactivity of organic molecules is the molecular electron density theory (MEDT) proposed recently by Domingo [14]. This is based on the fact that the reactivity of organic molecules is attributed to the changes in the electron density and not to the interaction between the frontier molecular orbitals of the reagents.

Herein, we focused to undertake a MEDT theoretical investigation in order to shedding light of the factors that

controlled the experimentally *ortho* regioselectivity and *exo* stereoselectivity observed by Conyers and co-workers [5], respectively.

2. Computational methods

The stationary points involved in this DA reaction between pyridinone 1 and 2 with nitroethylene 2 and benzyloxyethylene 4, respectively, were optimised within the DFT method at the B3LYP/6-31G (d) level of theory [15] using Gaussian 09 suite of program [16]. The frequency calculations were performed in order to confirm that transition state structures (TS) showing only one imaginary frequency and corresponding to the newly formed bonds. The IRC calculations were performed in both forward to cycloadducts and reverse to reagents to confirm that each TS is connected to the two associated minima [17]. The effects of dichloromethane (DCM) solvent were also evaluated using the polarisable continuum model (PCM) [18] within the self-consistent reaction field (SCRF) [19]. The electronic structures of stationary points were analysed by the natural bond orbital (NBO) method [20]. Non-covalent interaction (NCI) analysis was performed by evaluating the reduced density gradient and low-gradient isosurfaces [21], and using NCI plot [22], while QTAIM [23] analysis was performed with the Multiwfn [24] program, using the corresponding B3LYP/6-31G(d) mono determinantal wave functions. The global electrophilicity index ω [25] is given by the expression, $\omega = \mu^2/2\eta$ focusing on the electronic chemical potential, μ , and the chemical hardness, η . These two quantities are calculated using the one-electron energies of the frontier molecular orbital HOMO and LUMO, ϵ_H and ϵ_L , as $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ and $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectively [26]. The global nucleophilicity index N [27] is also calculated based on the HOMO energies [28] according

Table 1. Global CDFT reactivity properties calculated, in eV, of pyridinone **1**, pyridinone **2**, nitroethylene **3** and benzyloxyethylene **4**.

| Reagent | HOMO | LUMO | M | η | ω | N |
|---------------------|-------|-------|-------|--------|----------|------|
| Pyridinone 1 | -6.05 | -1.38 | -3.71 | 4.66 | 1.48 | 3.07 |
| Pyridinone 2 | -7.30 | -2.69 | -4.99 | 4.61 | 2.70 | 1.82 |
| Nitroethylene 3 | -8.05 | -2.61 | -5.33 | 5.44 | 2.61 | 1.07 |
| Benzyloxyethylene 4 | -6.04 | -0.13 | -3.09 | 5.91 | 0.81 | 3.08 |

the following equation, $N = \epsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \epsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})}$, where (*Nu*) indicates the nucleophile and TCE is the tetracyanoethylene used as the reference. The nucleophilic and electrophilic Parr functions [29], indicating the local reactive centres, were extracted from the analysis of the Mulliken atomic spin density (ASD) of the radical anion of electrophile frameworks and the radical cations of the nucleophiles fragments. We have substituted the tosyl group, as a computational model, of the pyridinones with a hydrogen atom for both DA reactions.

3. Results and discussion

3.1. Analysis of the conceptual DFT indices of the separated reagents

3.1.1. Global indices analysis

The conceptual DFT (CDFT) global reactivity indices [30] are frequently used to rationalise the chemical reactivity of the separated reagents in polar organic reactions. Thus, the values of the electronic chemical potentials (μ), the global electrophilicity indices (ω), the chemical hardness (η) and the global nucleophilicity indices N of the reagents pyridinone **1**, pyridinone **2**, nitroethylene **3** and benzyloxyethylene **4** are calculated according to the above equations and collected in Table 1.

We notice from Table 1 that the electronic chemical potential (μ) presents the highest values for the benzyloxyethylene **4** (-3.09 eV) among all reagents. Thereby, for the reaction between pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4**, the flux of the global electron density transfer (GEDT) [31] will take place from benzyloxyethylene **4** towards pyridinone **2**. On the other hand, pyridinone **1** has the second high electronic chemical potential value (-3.71 eV), indicating that for its reaction with nitroethylene **3**, the GEDT will flux from pyridinone **1** to nitroethylene **3**. Consequently, the pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4** will react as nucleophiles, while nitroethylene **3** and pyridinone **2** are considered as electrophiles. In addition to this, the global electrophilicity index values of nitroethylene **3** (2.61 eV) and of pyridinone **2** are higher than those of pyridinone **1** (1.48 eV) and benzyloxyethylene **4** (0.81 eV), respectively. These high values indicate that nitroethylene **3** and pyridinone

2 are classified according to the absolute scale of electrophilicity as strong electrophiles [32]. On the other hand, the global nucleophilicity indices of the pyridinone **1** and phenoxy ethylene **4** are (3.07 eV) and (3.08 eV), respectively, allowing us to classify them as strong nucleophiles [33]. The substitutions of electron-releasing group, such as methoxy, by an electron-withdrawing one on the pyridinones, increase their electrophilicity and decrease the nucleophilicity power at the same time, in the presence of electron-rich ethylenes, these pyridinones react as electrophiles, while the ethylenes become nucleophiles.

3.1.1.1. Local indices analysis. The local indices calculated using Parr functions together with the 3D maps of atomic spin density (ASD) of the ions, radical anions of nitroethylene **2** and pyridinone **3** together with the radical cations of the pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4** are given in Figure 1.

An analysis of the electrophilic P_K^+ Parr function of the nitroethylene **3** indicates that the non-substituted carbon atom C5 (see Scheme 1 for atom numbering) is the most electrophilic centre with, $P_K^+ = 0.44$. Thus, for pyridinone **2**, C4 carbon atom is the most electrophilic centre with $P_K^+ = 0.46$. On the other hand, the highest nucleophilic P_K^- Parr function of pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4** is concentrated at carbon atoms C4 ($P_K^- = 0.20$) and C5 ($P_K^- = 0.33$), respectively. Therefore, the most favourable nucleophilic/electrophilic interaction will occur between the most electrophilic centre of the electrophile and the most nucleophilic centre of the nucleophile [34], this DA reaction leads to the formation of *ortho* regioisomers in both DA reactions, in agreement with experimental data.

3.2. Energies and geometries

3.2.1. DA reaction between pyridinone 1 and the nitroethylene 3

The pyridinone **1** and the nitroethylene **3** can interact each other *via* two possible regioisomeric pathways, namely, the *ortho* and *meta* pathways, and in two possible stereoisomeric approaches, the *endo* and *exo* approach. Thereby, there are four TSs, leading to the corresponding four possible cycloadducts, which have been located and characterised (Scheme 2). The relative energies in the gas phase and in the dichloromethane solvent of the stationary points involved in this DA reaction are collected in Table 2, while the total ones are given in Table S1 in Supporting Information, as well as the Cartesian coordinates of all the stationary points and imaginary frequencies for the TSs.

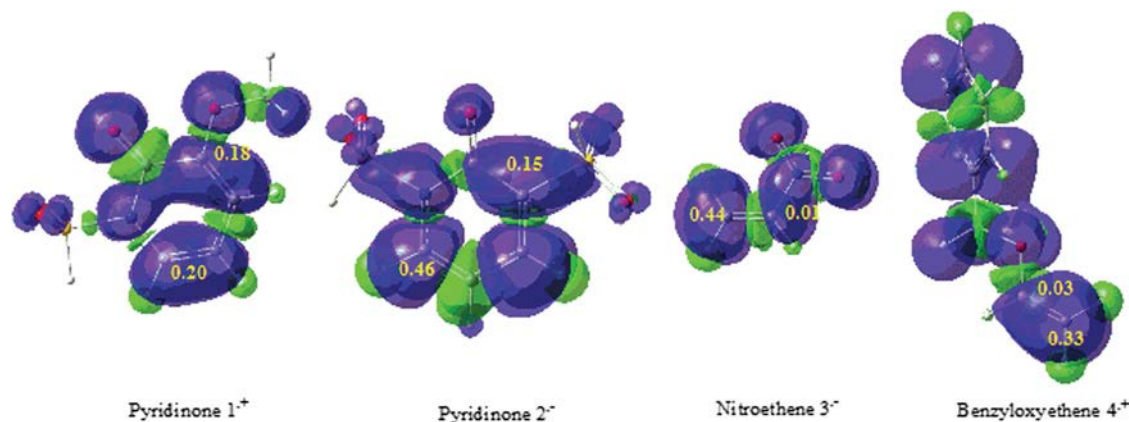
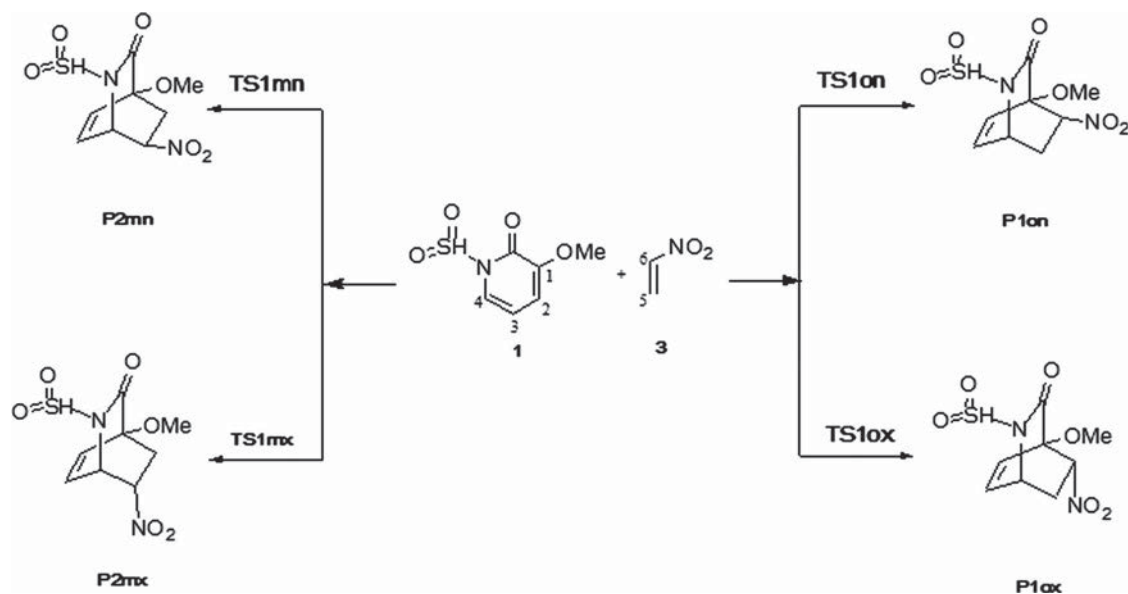


Figure 1. Maps of the ASD of the radical anions of nitroethylene **2** and pyridinone **3** with the radical cations of the pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4**, together with the nucleophilic P^-_K and electrophilic P^+_K indices.



Scheme 2. The possible reactive pathways for the DA reaction between pyridinone **1** and nitroethylene **3**.

Table 2. Relative energies, in gas phase and in dichloromethane solution of the TSs and CAs involved in the DA reaction of pyridinone **1** with nitroethylene **3**.

| System | ΔE gaz (kcalmol ⁻¹) | ΔE CH ₂ Cl ₂ (kcalmol ⁻¹) |
|--------|---|---|
| TS1ox | 19.14 | 14.25 |
| TS1on | 21.34 | 16.40 |
| TS1mx | 25.88 | 21.54 |
| TS1mn | 26.89 | 22.67 |
| P1ox | -5.96 | -9.80 |
| P1on | -6.18 | -10.48 |
| P1mx | -7.48 | -11.95 |
| P1mn | -6.73 | -10.98 |

From Table 2, we can notice that the *ortho*-regioisomers are kinetically favoured in comparison with the *meta* ones, in which the most favoured *ortho* pathway (TS1ox) approach is more stable by 6.74 kcal.mol⁻¹ than the more favoured *meta* pathway (TS1mx). This high value difference accounts for the complete *ortho* regioselective for

this DA reaction, in agreement with the experimental outcomes. On the other hand, for the stereoselectivity, by a comparison between the *ortho* pathways, we notice that the *ortho-exo* approach ($\Delta E^\ddagger = 19.14$ kcal.mol⁻¹) is kinetically favoured by 2.2 kcal.mol⁻¹ than the *ortho-endo* one. For the cycloadducts, the relative energies of all products are negative signs, thereby all cycloadducts are stable, which account that this DA reaction is only under kinetic control. Consequently, this DA reaction leads kinetically to the formation of a single regio- and stereoisomer generated from the *ortho-exo* approach, as observed experimentally [5].

For improving our understanding of this DA reaction, we have deepened our study to the effect of solvent interactions with stationary points along the DA reaction. The comparison between the energy values in dichloromethane and those in the gas phase (see Table 2)

indicates that the activation energies remarkably decrease between 4.89 and 4.34 kcal/mol for all approaches, in which the *ortho-exo* stereoisomer always remains the most favoured one. In addition, the solvent effects increase the exothermic character of this DA reaction. Those facts are due to the better solvation of the TSs and cycloadducts than the separated reagents [35].

The optimised TS structures of the DA reaction of pyridinone **1** with nitroethylene **3**, together with the lengths of the new forming bonds in Å, are given in Figure 2. Since in this DA reaction, the new forming bonds have the same nature (C–C), we can compare between the lengths of these bonds at TS structures to predict the synchronicity of the molecular mechanism. Thereby, the comparison between the lengths of the new forming bonds C1–C6 and C4–C5 at the *ortho* approaches shows that the last one is shorter than the first, in which the length difference is 0.78 and 1.79 Å at **TS1ox** and **TS1on**, respectively. Therefore, the formation of the new C–C single bonds at the *ortho* TS takes place through high asynchronous bond formation processes, in which the formation of C4–C5 single bond is more advanced than the C1–C6 one. On the other hand, for the *meta* TS, the length difference between C1–C5 and C4–C6 is 0.14 and 0.13 Å at **TS1mx** and **TS1mn**, respectively. These low length differences indicate that the bond formation at the *meta* approaches is slightly synchronous.

The polarity of these cycloaddition reactions was analysed by calculating the GEDT [31] at the TS between the two fragments of each TS, namely pyridinone **1** and nitroethylene **3**. The values of GEDT at TS are 0.25, 0.20, 0.17 and 0.12 at **TS1ox**, **TS1on**, **TS1mx** and **TS1mn**, respectively. The negative sign of GEDT, which was calculated at the nitroethylene framework, indicates that the flux of GEDT takes place from pyridinone **1** towards nitroethylene **3**, in great agreement with that predicted by CDFT global indices analysis. The relatively high values of GEDT indicate that this DA reaction proceeds *via* a relatively polar character, explaining the moderate activation energies [36].

3.2.2. DA reaction between pyridinone 2 and benzyloxyethylene 4

In this part, the second DA reaction between pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4** is also studied. As the precedent reaction, this DA reaction also can proceed *via* four reactive pathways. Therefore, in addition to the separated reagents, pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4**, four TSs and the corresponding four cycloadducts have been located and characterised (Scheme 3). The relative energies in the gas phase and in the dichloromethane solvent of the stationary points involved in this DA reaction are

Table 3. Relative energies, in gas phase and in dichloromethane solution of the TSs and CAs corresponding to the DA reaction of pyridinone **2** with benzyloxyethylene **4**.

| System | ΔE gas phase (kcalmol ⁻¹) | ΔE CH ₂ Cl ₂ (kcalmol ⁻¹) |
|--------|---|---|
| TS2ox | 14.02 | 10.40 |
| TS2on | 20.76 | 20.19 |
| TS2mx | 27.01 | 23.75 |
| TS2mn | 27.63 | 24.45 |
| P2ox | -10.63 | -14.30 |
| P2on | -7.78 | -11.00 |
| P2mx | -13.83 | -17.21 |
| P2mn | -11.86 | -15.22 |

collected in Table 3, while the total ones are given in Table S2 in Supporting Information, as well as the Cartesian coordinates of all the stationary points and imaginary frequencies for the TSs.

An analysis of the activation energies in the gas phase indicates that the *ortho-exo* approach (**TS2ox**) is more favoured one by 6.74 kcal.mol⁻¹ than the second more favoured approach (**TS2on**). Additionally, the *ortho-exo* approach is more stable than the most favoured *meta* approach **TS2mx** ($\Delta E^\ddagger = 27.01$ kcal.mol⁻¹) by 12.99 kcal.mol⁻¹. On the other hand, we notice that all cycloadducts are stable, which account for the irreversibility for this DA reaction. Therefore, this DA reaction between pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4** is only under kinetic control and favour the formation of a single isomer **P2ox**, which is generated from *ortho-exo* approach, as observed experimentally.

By the inclusion of dichloromethane solvent effects, we notice that the activation energies decrease, especially, the most favoured **TS2ox** to become 10.40 kcal.mol⁻¹, as well as an increases of the exothermic character of all competitive pathways. This decrease of activation energies and increase of the exothermic character are due to the better solvation of both TSs and cycloadducts than the separated reagents [35]. Despite these changes in the energies by the inclusion of solvent effects, the regioselectivity and the stereoselectivity of this DA reaction between pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4** remain unchanged.

An analysis of the geometries of TSs corresponding to the DA reaction of pyridinone **2** with benzyloxyethylene **4** shows that the favoured *ortho* pathways proceed through a high asynchronous mechanism, in which the C4–C5 new forming bond is more advanced than the C1–C6 one. Indeed, the length difference between that of new forming bonds is 1.07 and 0.82 Å for **TS2ox** and **TS2on**, respectively.

Otherwise, the length difference between that of new forming bonds at the *meta* pathways is small, wherein **TS2mx** and **TS2mn** are 0.25 and 0.13 Å, respectively, which accounts for a slightly synchronous mechanism (Figure 3).

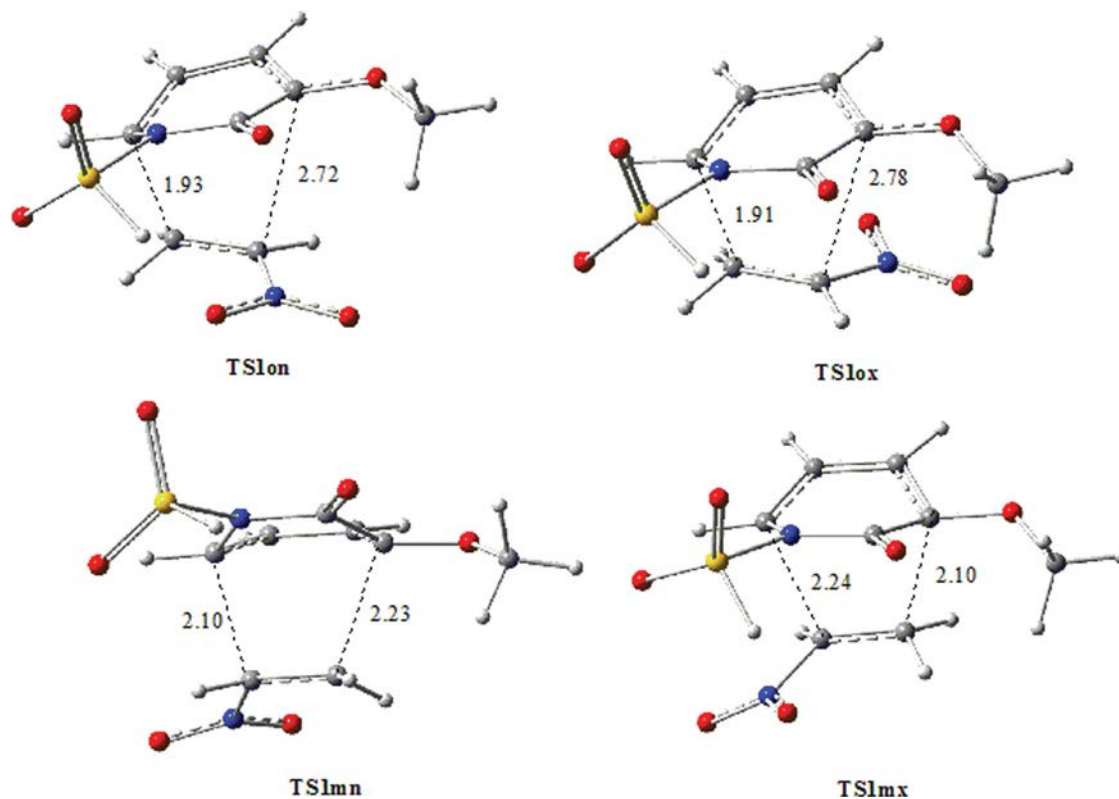
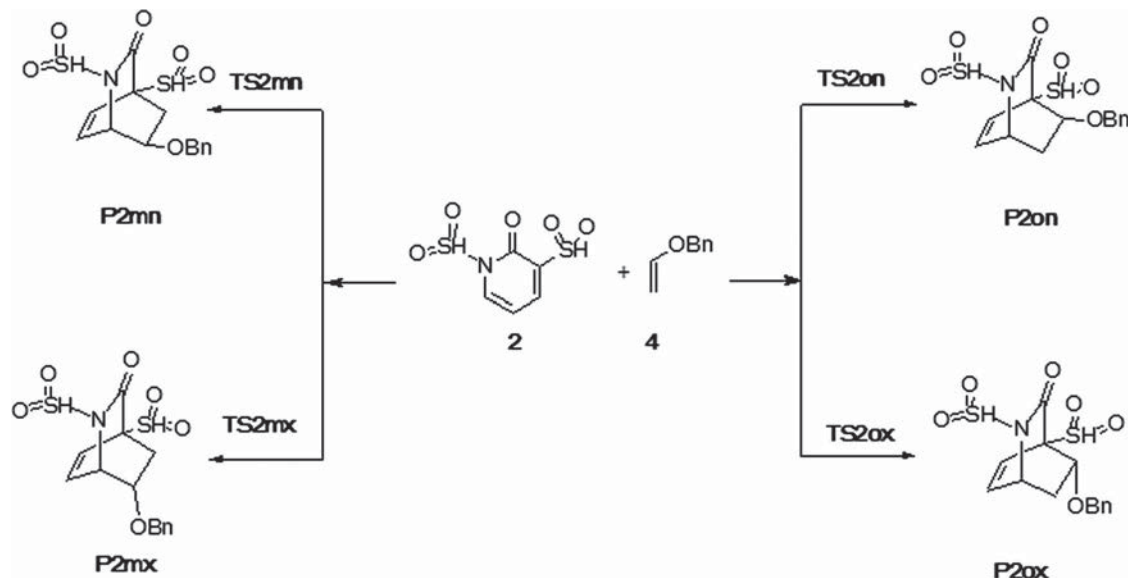


Figure 2. Optimised TS structures of the DA reaction between pyridinone **1** and nitroethylene **3** together with the lengths of the new forming bonds in Å.



Scheme 3. The possible reactive pathways for the DA reaction between pyridinone **2** and benzyloxyethylene **4**.

The values of GEDT at the TSs are 0.15, 0.35, 0.18 and 0.18 for **TS2ox**, **TS2on**, **TS2mx** and **TS2mn**, respectively. The positive sign of GEDT obtained at benzyloxyethylene **4** frameworks indicates that the flux of GEDT takes

place from benzyloxyethylene **4** towards pyridinone **2**, in agreement with the CDFT global reactivity index analysis. These values indicate that the reactive pathways, corresponding to the DA reaction of pyridinone

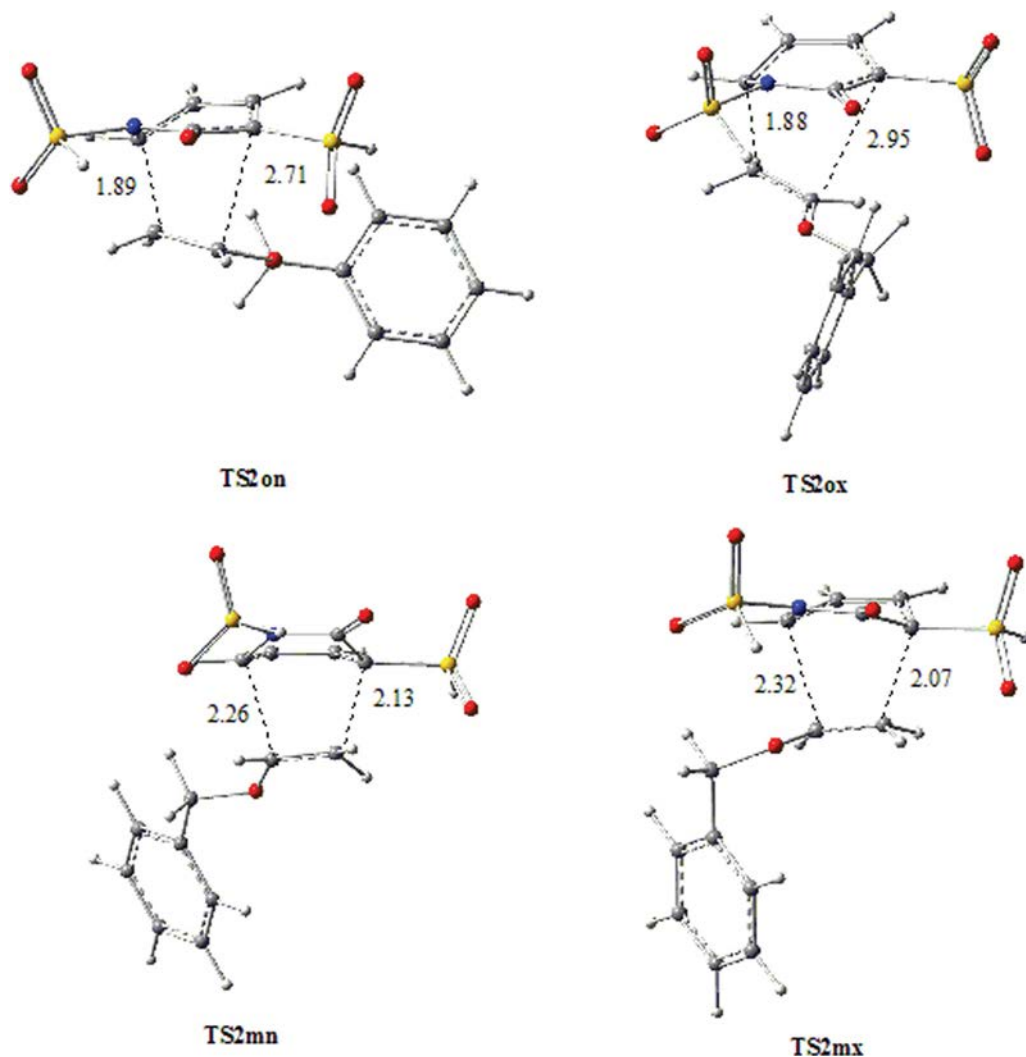


Figure 3. Optimised TS structures of the DA reaction of pyridinone **2** with benzyloxyethylene **4** together with the lengths of the new forming bonds in Å.

2 with benzyloxyethylene **4**, proceed through a moderate polar character, explaining the moderate activation energies [36].

By a comparison between the first and the second DA reactions, we can conclude that almost that pyridinone **1** is a strong nucleophile ($N = 3.07$ eV), and it is also a moderate electrophile ($\omega = 1.48$ eV), thereby, it can react as a nucleophile with a strong electrophile, and as an electrophile with compound characterised by both high nucleophilicity index and low electrophilicity index, such as benzyloxyethylene **4** ($N = 3.08$ eV) and ($\omega = 0.81$ eV). These behaviours may be explaining with the low activation energy obtained in the DA reaction between **2** and **4**, compared to that obtained for **1** and **3**. In addition, the $\Delta\Delta G^\ddagger$ between the first and second favouring approaches for the reaction between **2** and **4** (6.74 kcalmol $^{-1}$) is higher than that obtained in the reaction between **1** and **3** (2.20 kcalmol $^{-1}$). Consequently, for the synthesis of lactam heterocycles with high yield and

high selectivity, it is recommended to use electrophilic pyridinones with nucleophilic ethylenes.

3.3. Reason for the selectivity

An analysis of the most favourable *ortho-exo* approach of the DA reaction of pyridinone **1** with nitroethylene **3** shows the probability for a formation of many favourable interactions between the heteroatoms, such as oxygen and nitrogen atoms with other labile hydrogen presented in these systems. Indeed, the presence of methylene groups adjacent to oxygen and aromatic hydrogens with short distance to heteroatoms at both **TS1ox** and **TS2ox** suggests probably the formation of favourable non-covalent interactions.

3.3.1. NCI analysis

Our previous studies on cycloaddition reaction indicate that NCI may be stabilised by the approach between

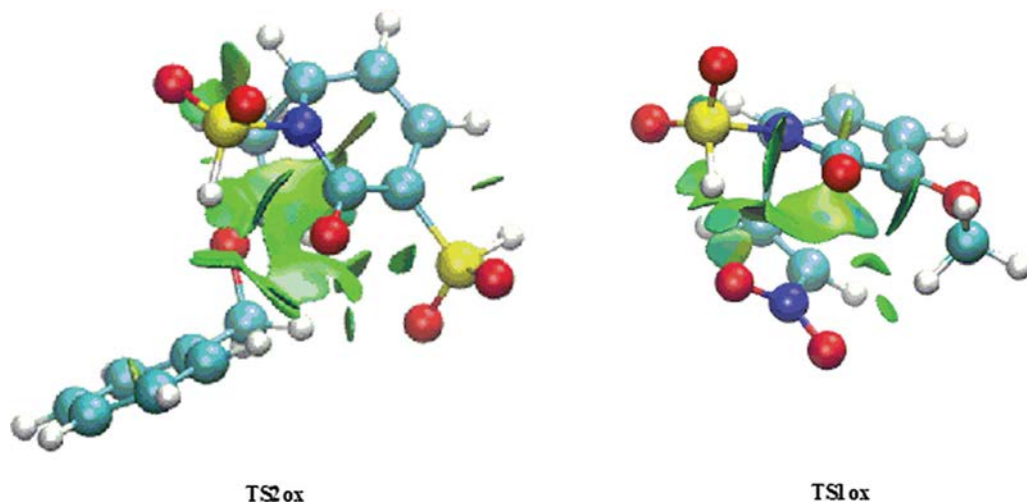


Figure 4. Non-covalent interactions gradient isosurfaces of *ortho-exo* approaches.

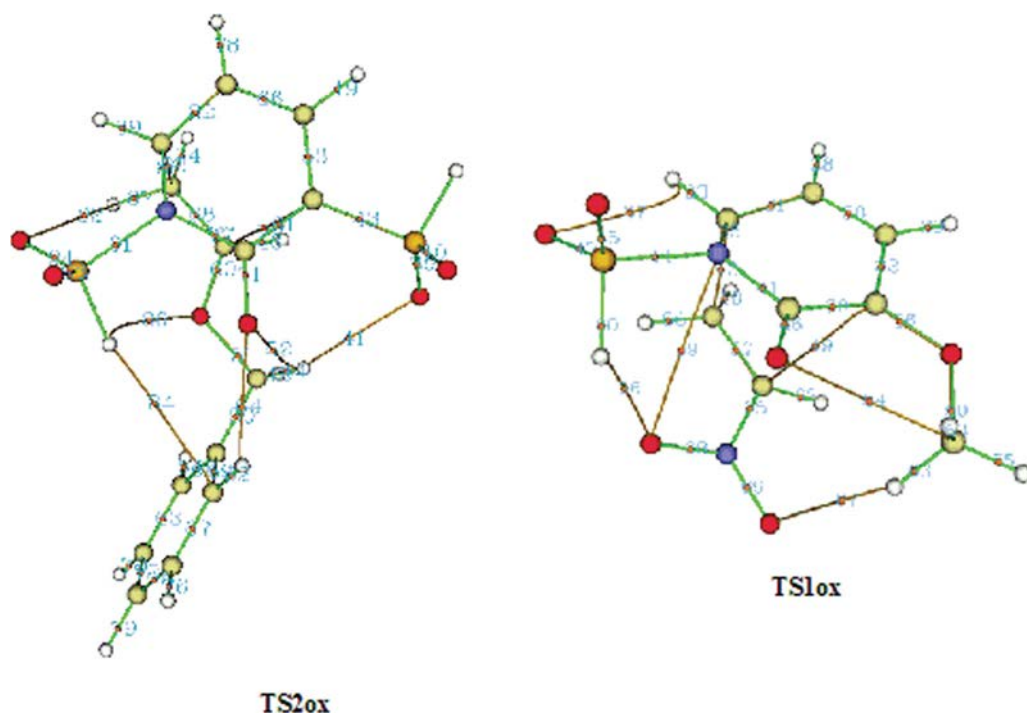


Figure 5. QTAIM molecular graphs of *ortho-exo* approaches together with $(3,-1)$ bcps and their labels and line connections (green for bonds and brown for non-covalent interactions).

reagents and thereby favouring kinetically the formation of the corresponding cycloadducts [37–42]. In order to detect the presence of the favourable non-covalent interactions at those approaches, a NCI analysis [21] of these systems has been performed. Figure 4 presents the reduced density gradient for **TS1ox** and **TS2ox**. An analysis of Figure 4 indicates the presence of several turquoise surfaces in addition to a large continuous green surface, especially at **TS2ox**, which reveals the presence of several favourable non-covalent interactions which may be of type dipole–dipole or hydrogen bonding and weak Van der Waals interactions, respectively.

3.3.2. QTAIM analysis

For the goal to confirm the presence of the non-covalent interactions and to distinguish between them, further QTAIM analysis [23] of both **TS1ox** and **TS2ox** was performed. The QTAIM parameters of the $(3,-1)$ critical points (cps) of **TS1ox** and **TS2ox** are collected in Tables 4 and 5, respectively. The representation of the molecular graphs of **TS1ox** and **TS2ox** obtained by the QTAIM analysis of electron density is illustrated in Figure 5.

An analysis of the properties of bcps indicates that except the C4 ... C5 new forming bond, characterised by a negative Laplacian ($\nabla^2\rho_{\text{bc}p43} = -0.474$) and a

Table 4. QTAIM (3,−1) bond critical point parameters (in a.u) of **TS1ox**.

| Interaction | Type | bcp label | ρ_{cbcp} | $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$ | H_{bcp} |
|-----------------------|----------------|-----------|----------------------|-----------------------------|------------------|
| O ... H-S | Intermolecular | 66 | 0.176 | 0.630 | 0.981 |
| O ... H-C | Intermolecular | 67 | 0.831 | 0.297 | 0.825 |
| O ... CH ₃ | Intramolecular | 54 | 0.145 | 0.582 | 0.176 |
| O ... H-C | Intramolecular | 37 | 0.151 | 0.659 | 0.234 |
| C1 ... C6 | New bond | 49 | 0.206 | 0.414 | 0.126 |
| C4 ... C5 | New bond | 43 | 0.105 | −0.474 | −0.459 |

Table 5. QTAIM (3,−1) bond critical point parameters (in a.u) of **TS2ox**.

| Interaction | Type | Bcp label | ρ_{cbcp} | $\nabla^2\rho_{\text{bcp}}$ | H_{bcp} |
|-------------------------|----------------|-----------|----------------------|-----------------------------|------------------|
| O ... H-C _{ph} | Intermolecular | 84 | 0.333 | 0.907 | 0.489 |
| O ... H-S | Intermolecular | 86 | 0.584 | 0.250 | 0.129 |
| O ... H-CH ₂ | Intermolecular | 52 | 0.669 | 0.268 | 0.122 |
| O ... H-C | Intermolecular | 41 | 0.126 | 0.379 | 0.204 |
| O ... H-Ph | Intermolecular | 64 | 0.957 | 0.343 | 0.959 |
| O ... H-C | Intermolecular | 92 | 0.822 | 0.306 | 0.113 |
| C1 ... C6 | New bond | 55 | 0.152 | 0.329 | 0.130 |
| C4 ... C5 | New bond | 43 | 0.112 | −0.665 | −0.514 |

negative energy density ($H_{\text{bcp}43} = -0.459$), all other interactions are considered as a weak non-covalent interactions, which are characterised by a positive Laplacian of electron density and energy density. In addition, the QTAIM parameters confirm the asynchronicities of bond formation process, in which the C4–C5 new forming bond is more advanced than the C1–C6 one, as mentioned above in the geometries analysis of TS.

For the QTAIM parameters of **TS2ox**, we notice the same thing as precedent; the difference here is the presence of eight interactions, and all of intermolecular type, explaining well the stabilisation of **TS2ox** and the low activation energy (14.02 kcalmol^{−1}) with respect to that of **TS1ox** (19.14 kcalmol^{−1}). In addition, only the C4–C5 new forming bond has a negative Laplacian of electron density and energy density, which accounts for a strong interaction and explains the asynchronous mechanism, in which this last is the more advanced than the C1–C6 one, as predicted previously by geometries analysis.

4. Conclusions

In this study, we have carried out a MEDT study of the DA reaction between different substituted pyridinones and ethylenes in both gas phase and in dichloromethane solvent using DFT methods at the B3LYP/6-31G (d) theoretical level. From this study we resume the principal outcomes as follows:

Analysis of the global reactivity indices at the ground state of the separated reagents allows us to classifying the pyridinone **1** and benzyloxyethylene **4** as strong

nucleophiles and nitroethylene **3** and pyridinone **2** as strong electrophiles.

The change of the electronic character of the substituent of pyridinones or ethylenes provokes a change in their reactivity as well as the electrophilic and nucleophilic behaviours.

Analysis of local Parr indices explains the *ortho* regioselectivity obtained experimentally.

The GEDT and geometries analyses indicate that these DA reactions proceeded through a relatively polar asynchronous mechanism.

Analysis of energies in gas phase and in solution shows that these DA reactions favour the formation of the cycloadduct generated from *ortho-exo* approaches, as single kinetic product.

Analysis of NCI and QTAIM indicates that the presence of many stabilising van der Waals-type interactions is the main reason for the experimentally observed *ortho-exo* selectivity.

Finally, we hope that our finding may be used as a useful basis and which may help chemists for the synthesis of novel biological active heterocyclic compounds.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research of the Algerian Government [project PRFU Code: B00L01UN230120180010].

ORCID

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

References

- [1] C.M. Krishna and K.C. Shital, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. vol. 12 Wiley-VCH. Verlag & Co. KGaA, Boshstr, (2011): 99-152.
- [2] T. Janecki, *Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity* John Wiley & Sons, Weinheim, (2013).
- [3] C.L. Jarvis, J.S. Hirschi, M.J. Veticatt and D. Seidel, *Angewandte Chemie International Edition*. **56** (10), 2670–2674 (2017); Z. Yin, Z. Zhang, Y. Zhang, P.H. Dixneuf and X.F. Wu, *Chemical Communications*. **55** (32), 4655–4658 (2019); G. Coussanes, X. Vila, F. Diaba and J. Bonjoch, *Synthesis*. **49** (07), 1481–1499 (2017).
- [4] G.H. Posner, V. Vinader and K. Afarinkia, *J. Org. Chem.* **57**, 4088–4097 (1992). doi:10.1021/jo00041a010
- [5] R.C. Conyers, J.R. Mazzone, M.A. Siegler and G.H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **57** (30), 3344–3348 (2016). doi:10.1016/j.tetlet.2016.06.068

- [6] A.K. Nacereddine, H. Layeb, F. Chafaa, W. Yahia, A. Djerourou and L.R. Domingo, *RSC Adv.* **5** (79), 64098–64105 (2015). doi:10.1039/C5RA09139J
- [7] M. Ríos-Gutiérrez, L. Nasri, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **31** (6), e3830 (2018). doi:10.1002/poc.3830
- [8] D. Hellel, F. Chafaa, A.K. Nacereddine, A. Djerourou and E. Vrancken, *RSC Adv.* **7** (48), 30128–30141 (2017). doi:10.1039/C7RA00258K
- [9] F. Chafaa, D. Hellel, A.K. Nacereddine and A. Djerourou, *Mol. Phys.* **114** (5), 663–670 (2016). doi:10.1080/00268976.2015.1111458
- [10] W. Yahia, A. Khorief Nacereddine, M. Liacha and A. Djerourou, *Int. J. Quantum Chem.* **118** (11), e25540 (2018). doi:10.1002/qua.25540
- [11] A.K. Nacereddine, W. Yahia, C. Sobhi and A. Djerourou, *Tetrahedron Lett.* **53**, 5784 (2012). doi:10.1016/j.tetlet.2012.08.067
- [12] L. Barama, B. Bayoud, F. Chafaa, A.K. Nacereddine and A. Djerourou, *Struct. Chem.* **29** (6), 1709–1721 (2018). doi:10.1007/s11224-018-1152-y
- [13] L.R. Domingo, J.A. Sáez, R.J. Zaragoza and M. Arnó, *J. Org. Chem.* **73**, 8791–8799 (2008). doi:10.1021/jo801575g
- [14] L.R. Domingo, *Molecules.* **21**, 1319–1334 (2016). doi:10.3390/molecules21101319
- [15] C. Lee, W. Yang and R.G. Parr, *Phys Rev B.* **37**, 785 (1988); A.D. Becke, *J Chem Phys.* **98**, 5648 (1993); W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer and J.A. Pople, *Ab initio molecular orbital theory* (Wiley, New York, 1986).
- [16] Frisch, M. J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D. Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Wallingford, CT, 2009.
- [17] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **14**, 363 (1981). doi:10.1021/ar00072a001
- [18] J. Tomasi and M. Persico, *Chem. Rev.* **94**, 2027 (1994); B.Y. Simkin and I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions A Computational Approach* (Ellis Horwood, London, 1995).
- [19] E. Cancès, B. Mennucci and J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **107**, 3032 (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).
- [20] A.D. Becke, 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).
- [21] E.R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, J. Cohen and A.W. Yang, *J Am Chem Soc.* **132**, 6498 (2010); J.R. Lane, J. Contreras-Garcia, J.P. Piquemal, B.J. Miller and H.G.J. Kjaergaard, *Chem Theory Comput.* **9**, 3263 (2013).
- [22] c) J.E. Contreras-Garcia, R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.P. Piquemal, D.N. Beratan and W. Yang, *J Chem Theory Comput.* **7**, 625 (2011).
- [23] R.F.W. Bader, *Atoms in Molecules. A Quantum Theory* (Clarendon Press, Oxford: U.K, 1990).
- [24] T. Lu and F. Chen, *J. Comput. Chem.* **33**, 580–592 (2012). doi:10.1002/jcc.22885
- [25] R.G. Parr, L. Von Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 1922–1924 (1999). doi:10.1021/ja983494x
- [26] R.G. Parr, L.V. Szentpaly and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 7512–7516 (1983); R.G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* (Oxford University Press, New York, 1989).
- [27] R.G. Parr and W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules* (Oxford University Press, New York, 1989).
- [28] L.R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Org. Chem.* **73**, 4615–4624 (2008). doi:10.1021/jo800572a
- [29] W. Kohn and L. Sham, *J., Phys. Rev.* **140**, 1133–1138 (1965). doi:10.1103/PhysRev.140.A1133
- [30] L.R. Domingo, P. Pérez and J.A. Sáez, *RSC Adv.* **3**, 1486–1494 (2013). doi:10.1039/C2RA22886F
- [31] P. Geerlings, F. De Proft and W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **103**, 1793–1873 (2003); L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez and P. Pérez, *Molecules.* **21**, 748–770 (2016); P. Geerlings, E. Chamorro, P.K. Chattaraj, F. De Proft, J.L. Gázquez, S. Liu, C. Morell, A. Toro-Labbé, A. Vela and P. Ayers, *Theoretical Chemistry Accounts.* **139** (2), 36 (2020).
- [32] L.R. Domingo, *RSC Adv.* **4**, 32415–32428 (2014). doi:10.1039/C4RA04280H
- [33] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez and R. Contreras, *Tetrahedron.* **58**, 4417 (2002). doi:10.1016/S0040-4020(02)00410-6
- [34] P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro and P. Pérez, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **865**, 68–76 (2008). doi:10.1016/j.theochem.2008.06.022
- [35] L.R. Domingo, P. Pérez and J.A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **10**, 3841 (2012). doi:10.1039/c2ob25152c
- [36] W. Benchouk, S.M. Mekelleche, B. Silvi, M.J. Aurell and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **24**, 611 (2011). doi:10.1002/poc.1858
- [37] L.R. Domingo and J.A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **7**, 3576–3583 (2009). doi:10.1039/b909611f
- [38] A.K. Nacereddine, C. Sobhi, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez and L.R. Domingo, *RSC Adv.* **5** (120), 99299–99311 (2015). doi:10.1039/C5RA20268J
- [39] C. Sobhi, A. Khorief Nacereddine, A. Djerourou, M. Ríos-Gutiérrez and L.R. Domingo, *J. Phys. Org. Chem.* **30** (6), e3637 (2017). doi:10.1002/poc.3637
- [40] F. Chafaa, A.K. Nacereddine and A. Djerourou, *Theor. Chem. Acc.* **138** (12), 123 (2019). doi:10.1007/s00214-019-2510-6
- [41] Z. Lachtar, A.K. Nacereddine and A. Djerourou, *Struct. Chem.* **31** (1), 253–261 (2020). doi:10.1007/s11224-019-01400-2
- [42] F. Chafaa, A.K. Nacereddine and A. Djerourou, *Lett. Org. Chem.* **17** (4), 260–267 (2020). doi:10.2174/1570178616666190401202143