

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR- ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA



جامعة باجي مختار - عنابة

Année 2024

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE

THESE

Pour l'obtention du diplôme de DOCTORAT 3^{ème} cycle

Option : Chimie Pharmaceutique

Par :

Mlle. Sabrina Sadi

Etude théorique de l'effet de solvant sur le mécanisme et la sélectivité des réactions de cycloadditions

Composition du jury :

Mr. Salah-Eddine DJILANI	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. Fouad Chafaa	Examineur	MCA	Université de Batna-2
Mr. Mourad Boukachabia	Examineur	MCA	Université d'Annaba

Dédicaces

À mes proches

À mes collègues de laboratoire

Remerciements

Ces quelques lignes vont me permettre de remercier toutes les personnes qui m'ont beaucoup apporté aussi bien au niveau scientifique que personnel, et sans qui mon travail n'aurait pu aboutir.

Ce présent travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Synthèse et Biocatalyse Organique (LSBO)

Mes premiers remerciements vont tout naturellement au **Professeur ABDEL MALEK KHORIEF NACEREDINE**, mon Directeur de thèse, pour sa patience, son écoute, et ses qualités scientifiques au cours de ces années

Je souhaiterais remercier chaleureusement le **Professeur DJEROUROU ABDELHAFID** Co-directeur de thèse, j'ai pu apprécier sa gentillesse, son humanité, sa disponibilité et ses encouragements régulièrement renouvelés.

Je remercie Monsieur **DJILANI SALAH EDDINE** Professeur à l'université **Badji-Mokhtar-Annaba** directeur de laboratoire et président de jury pour leurs enthousiasmes, leurs bonnes humeurs et leurs soutiens

Je remercie vivement Monsieur **CHAFAA FOUAD** de l'université de **Batna - 2** Ainsi que Monsieur **BOUKACHABIA MOURAD** à **Badji-Mokhtar-Annaba** examinateur de cette thèse.

ملخص

في هذا العمل، أجرينا دراسة حاسوبية باستخدام طريقة DFT B3LYP/6-31G(d,p) لمعرفة تأثير طبيعة المذيب على الآلية وانتقائية تفاعل الإضافة الحلقية الكاتيونية إيمينو ديالز-الدير بين الكاتيونات المركبة 2-الأزادين و الأريل بروبين. يتطور هذا التفاعل من خلال آلية متدرجة، حيث تكون الخطوة الأولى هي المحددة لسرعة التفاعل، مفضلاً من الناحية الحركية والديناميكية الحرارية تكوين المركب الحلقي الناتج من التقارب الفراغي *meta-exo*. يشير تحليل تأثير المذيبات المختلفة إلى أن المذيبات ذات القطبية المنخفضة هي أفضل المذيبات لهذا النوع من التفاعل. كما تشير مؤشرات الفعالية العامة إلى أن الداينيمين **1** هو الكتروفيل جيد، بينما الايتين **2** عبارة عن نكلوفيل جيد. مؤشرات الفعالية المحلية تفسر الانتقائية الموضعية *meta* /الملاحظة تجريبياً. يشير تحليل NCI إلى وجود تأثيرات مختلفة غير تكافؤية مساعدة على الاستقرار، في حين يشير تحليل QTAIM إلى أن الزحمة الفراغية في التقارب *meta-endo* هو العامل الذي يجعل التقارب *meta-exo* مفضلاً، كما تمت ملاحظتها تجريبياً. النتائج التي تم الحصول عليها تتفق تماماً مع البيانات التجريبية.

الكلمات المفتاحية: الكينولين، ديالز أدير، الآلية، الانتقائية، DFT، مؤشرات الفعالية، NCI، QTAIM

Résumé

Dans cette étude, nous avons mené une investigation computationnelle en utilisant la méthode DFT B3LYP/6-31G(d,p) pour explorer les effets du solvant, le mécanisme et la sélectivité de la réaction de cycloaddition cationique imino-Diels-Alder entre 2-azadiènes cationiques générés *in situ* et des arylpropènes. Cette réaction se procède selon un mécanisme en plusieurs étapes, où la première étape est l'étape déterminante de la vitesse, favorisant à la fois cinétiquement et thermodynamiquement la formation du cycloadduit généré par l'approche *méta-exo*. L'analyse de l'effet du solvant suggère que les solvants faiblement polaires sont les plus appropriés pour ce type de réaction. Les descripteurs de réactivité globale mettent en évidence que la diénimine **1** agit en tant qu'électrophile puissant, tandis que l'éthylène **2** est un bon nucléophile. Les descripteurs de réactivité locale expliquent la régiosélectivité *méta* observée expérimentalement. L'analyse NCI révèle la présence de diverses interactions non covalentes favorables, tandis que l'analyse QTAIM pointe vers un encombrement stérique à l'approche *méta-endo*, expliquant la stéréosélectivité *méta-exo* observée expérimentalement. Ces résultats sont en parfaite concordance avec les données expérimentales.

Mots clés : Quinoléine, Diels-Alder, Mécanisme, Sélectivité, Calculs DFT, descripteurs de réactivité, NCI, QTAIM

Abstract

In this study, we conducted a computational investigation using the DFT B3LYP/6-31G(d,p) method to explore the solvent effects, mechanism, and selectivity of a cationic imino-Diels-Alder cycloaddition reaction between *in situ*-generated cationic 2-azadienes and arylpropenes. This reaction proceeds through a multi-step mechanism, with the first step being rate-determining, favouring both kinetically and thermodynamically the formation of the

cycloadduct generated through the *meta-exo* approach. Analysis of various solvent effects suggests that weakly polar solvents are the most suitable for this type of reaction. Global reactivity descriptors reveal that dienimine **1** acts as a potent electrophile, while ethylene **2** exhibits characteristics of a good nucleophile. Local reactivity descriptors explain the experimentally observed *meta*-regioselectivity. NCI analysis unveils the presence of various favorable non-covalent interactions, while QTAIM analysis points to a steric hindrance at the *meta-endo* approach, explaining the *meta-exo* stereoselectivity observed in the experiments. These results are in excellent agreement with experimental data.

Keywords: Quinoline, Diels-Alder, Mechanism, Selectivity, DFT calculations, reactivity descriptors, NCI, QTAIM.

Liste des abréviations

- ADA** : Aza-Diels-Alder
- ASD** : Densité de Spin Atomique.
- B3LYP**: Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr.
- CA** : Les réactions de CycloAddition.
- CIDA** : Cationique Imino-Diels-Alder.
- CSA** : Acide Campho Sulfonique.
- DA** : Diels-Alder.
- DAIM** : Diels-Alder Intra Moléculaire
- DCM** : Dichlorométhane.
- DFT** : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.
- DMF** : DiMéthyl Formamide.
- FMO** : Orbitales Moléculaires Frontières.
- GEDT** : Le Transfert Global de Densité Electronique.
- HDA** : Hétéro-Diels-Alder.
- HOMO** : Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée.
- IED** : Demande d'Electrons Inverse.
- INT-mn** : Intermédiaire généré par l'approche méta endo
- INT-mx** : Intermédiaire généré par l'approche méta exo
- INT-on** : Intermédiaire généré par l'approche ortho endo
- INT-ox** : Intermédiaire généré par l'approche ortho exo
- IRC** : Coordonnées de Réaction Intrinsèques.
- LDA** : Approximation de la Densité Locale.
- LSDA** : Proximation de la Densité de Spin Locale.
- LUMO** : Orbitale Moléculaire la plus basse non Occupée.
- NCI** : Interaction Non Covalente.
- NED** : Demande d'Electrons Normale.
- NPA** : Analyse de Population Naturelle.
- OA** : Orbitale Atomique.
- OM** : Orbitale Moléculaire.
- PCM** : Modèle de Continuum Polarisable.
- PT-mn** : cycloadduit généré par l'approche méta endo

PT-mx : cycloadduit généré par l'approche méta exo

PT-on : cycloadduit généré par l'approche ortho endo

PT-ox : cycloadduit généré par l'approche ortho exo

QUIN : Quinoléine.

QTAIM : la Théorie Quantique de l'Atome dans la Molécule.

TC : Transfer de Charge

TCE : TetraCyanoEthylène

THF : TetraHydroFurane.

THQ : TetraHydroQuinoléine.

TS : Etat de Transition.

TS-mn : Etat de Transition généré par l'approche méta endo

TS-mx : Etat de Transition généré par l'approche méta exo

TS-on : Etat de Transition généré par l'approche ortho endo

TS-ox : Etat de Transition généré par l'approche ortho exo

Liste des figures

Figure 1.1 : Quelques structures d'hétérocycliques	8
Figure 1.2 : Quelques hétérocycles biologiquement actifs	9
Figure 1.3 : Quelques acides aminés hétérocycliques	9
Figure 1.4 : Structure des vitamines hétérocycliques	10
Figure 1.5 : Quelques structures hétérocycliques naturelles	10
Figure 1.6 : Hétérocycles utilisés en agrochimie	11
Figure 1.7 : Hétérocycles pharmaceutiques	12
Figure 1.8 : Hétérocycles privilégiés	13
Figure 1.9 : La quinine	14
Figure 1.10 : La quinoléine	14
Figure 1.11 : Dérivés quinoléiques	15
Figure 1.12 : Dérivés quinoléiques anti-malariques	16
Figure 1.13 : Dérivés quinoléiques anti-inflammatoire	17
Figure 1.14 : Dérivés quinoléiques antiparasitaires	17
Figure 1.15 : Structure quinoléique anticancéreuse	18
Figure 3.1 : Structures de dipolarophiles	45
Figure 3.2 : Différentes formes de diènes	46
Figure 3.3 : Quelques structures de diénophiles	47
Figure 3.4 : Produits naturels biologiquement actif tétrahydroquinoléine	55
Figure 3.5 : Quelques exemples représentatifs de dérivés THQ et quinoléines	57
Figure 4.1 : Structure de tétrahydroquinoléine	65
Figure 4.2 : Profil d'énergie électronique des voies réactives de cycloaddition cationique imino-Diels-Alder (diénimine 1, éthylène 2)	70
Figure 4.3 : Géométries des structures optimisées des TS la première étape de CIDA longueurs de liaison en noir, le GEDT en rouge	72
Figure 4.4 : Géométries des structures optimisées des TSs pour la 2 ^{ème} étape de la réaction de CIDA, les valeurs des longueurs de liaison en noir et le GEDT en rouge	73
Figure 4.5 : Profils énergétiques de la voie <i>méta-exo</i> dans différents solvants de la réaction de CIDA entre la diénimine 1 et l'éthylène 2	74

- Figure 4.6 :** Profils d'énergie libre relative pour toutes les voies réactives compétitives de la réaction de CIDA 77
- Figure 4.7 :** Représentation tridimensionnelle de la densité du spin atomique des cations diénimine 1 et éthylène 2 avec les valeurs des fonctions de Parr des atomes réactifs 79
- Figure 4.8 :** Représentation tridimensionnelle des descripteurs duels de la diénimine 1 et de l'éthylène 2 avec isovaleur = 0,0009 80
- Figure 4.9 :** A) Représentation des isosurfaces à gradient réduit de la densité RDG des NCI aux TS_{mx} et TS_{mn} B) tracés du RDG en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de la deuxième valeur propre de Hessienne 81
- Figure 4.10 :** Graphes moléculaires QTAIM de TS_{mx} et TS_{mn} avec (3, -1) points critiques (sphère orange) et (3, +3) points critiques (sphère verte) 83

Table des schémas

Schéma 0.1: Cycloaddition imino-Diels-Alder	1
Schéma 1.1 : Synthèse de 2-arylquinoléine	18
Schéma 1.2 : Mécanisme de Povarov	19
Schéma 1.3 : Réaction multi composante sous irradiation micro-onde	20
Schéma 1.4 : Mécanisme de formation de la quinoléine par une réaction multi composante sous irradiation micro-onde	20
Schéma 3.1 : Exemples sur les réactions de cycloaddition	44
Schéma 3.2 : Structure des dipôles-1,3	45
Schéma 3.3 : Réaction Hétéro-Diels-Alder (HDA) entre le diène 1 benzaldéhyde 2	48
Schéma 3.4 : Classification de Diels-Alder	49
Schéma 3.5 : Réaction de Povarov entre N-aryl imine avec un éther vinylique	50
Schéma 3.6 : Condensation d'éther vinylique et une base de Schiff	50
Schéma 3.7 : Réaction de Povarov	51
Schéma 3.8 : Réaction NED-Aza-Diels-Alder	51
Schéma 3.9 : Réaction Aza-Diels-Alder (IED-Aza-DA) à demande d'électrons inverse	52
Schéma 3.10 : Réaction de Povarov catalysée par l'acide de Lewis	53
Schéma 3.11 : Réaction de Povarov catalysée par l'acide de Bronsted	53
Schéma 3.12 : Synthèse de dérivés de 2-arylquinoléine par réaction de Povarov en présence d'un catalyseur	55
Schéma 3.13 : Synthèse de dérivé de quinoléine à partir de la p-méthylaniline, et le vinyl phényl sulfide	56
Schéma 3.14 : Réaction de cyclopentadiènonnes tétrasubstituées	56
Schéma 4.1 : Préparation de trans-4-aryl-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolines en une seule étape	66
Schéma 4.2 : Cycloaddition imino-Diels-Alder cationique CIDA entre la diénimine 1 et l'éthylène 2	66
Schéma 4.3 : Différentes voies réactives possibles de CIDA	69

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Points critiques dans la QTAIM	37
Tableau 4.1 : Energies relatives de la première étape de CIDA	70
Tableau 4.2 : Energies relatives de la deuxième étape de CIDA	71
Tableau 4.3 : Energie relative en (k.cal / mol) de la voie réactive la plus favorisée (<i>méta-exo</i>) dans différents solvants	74
Tableau 4.4 : Propriétés thermodynamiques relatives des points stationnaires correspondant à la première étape de la réaction de CIDA dans le solvant acétonitrile dans les conditions 298.15 K et 1 atm	76
Tableau 4.5 : L'enthalpie relative (ΔH), l'entropie relative (ΔS) et l'énergie libres relative (ΔG) des points stationnaires correspondant à l'étape déterminant de la réaction de CIDA dans le solvant acétonitrile et à 298,15 K et 1 atm	76
Tableau 4.6 : Indices de réactivité globaux (eV)	79
Tableau 4.7 : Paramètres QTAIM des BCP aux TS _{mx} et TS _{mn}	84

Table de Matières

Dédicaces	
Remerciements	
<i>المخلص</i>	
Résumé	
Abstract	
Symboles et abréviations	
Liste des figures	
Table des Schémas	
Liste des tableaux	
Table de Matières	
Introduction Générale	1
Références bibliographiques	3

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre 1 : Les dérivés quinoléiques

1.Introduction	8
1.1. Les hétérocycles	8
1.2. Utilité des composés hétérocycles dans la nature et en chimie organique	9
1.2.1. Présence dans la nature	9

1.2.2. Applications	11
2. Les structures privilégiées	12
3. Généralité sur les quinoléines	14
4. Intérêt biologique et domaines d'application	15
4.1. Intérêt biologique	15
4.1.1. Dérivés quinoléiques antipaludiques	15
4.1.2. Dérivés quinoléiques anti-inflammatoire	16
4.1.3. Dérivés quinoléiques antiparasitaires	17
4.1.4. Dérivés quinoléiques antitumorale	18
5. Approche synthétique	18
5.1. Méthode de Povarov	18
6. Approches récentes de la synthèse des quinoléines	19
6.1. Réactions effectuées sous irradiation micro-ondes	19
Références bibliographiques	21

Chapitre 2 : Méthodes de la chimie quantique et modèle de la réactivité chimique

1. Introduction	30
2. Méthode de la chimie quantique	30
2.1. Approximation Born-Oppenheimer	30

2.2. Méthode de Hartree	30
2.3. Méthode de Hartree-Fock	31
2.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan	31
2.5. Méthodes Post-HF	32
2.6. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)	32
a. Fonctionnelles E_x et E_c	32
2.7. Fonctionnelle hybride B3LYP	32
3. Modèles théorique de la réactivité chimique	33
3.1. Théorie de l'état de transition	33
3.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)	33
3.3. Indices de réactivité de DFT conceptuelle	34
3.3.1. Les indices globaux	34
a. Potentiel chimique μ	34
b. Dureté η	34
c. Électrophilie ω	35
d. La nucléophilie N	35
3.3.2. Les indices locaux	35
a. les fonctions de Parr	35
b. Fonctions de Fukui	36
3.4. Analyse QTAIM	36
3.4.1. Principe	36
3.4.2. Densité électronique au point critique de liaison (3, -1)	37

3.4.3. Le Laplacien de la densité électronique au BCP	38
3.4.4. Les densités d'énergie au BCP	38
Références bibliographiques	40

Chapitre 3 : Réaction de cycloaddition [4+2] de Povarov

1. Introduction	44
2. Réactions de cycloaddition	44
3. Cycloadditions 1,3-Dipolaires et Diels-Alder	44
3.1. Cycloaddition 1,3-Dipolaire	44
3.2. Les réactifs de 1,3-Dipolaire	45
3.2.1. Les dipolarophiles	45
3.2.2. Les dipôles-1,3	45
4. Cycloaddition de Diels-Alder	46
4.1. Réactifs de cycloaddition de Diels-Alder	46
4.1.1. Le diéne	46
4.1.2. Diénophile	46
4.2. Les travaux théoriques récents sur les réactions de DA	47
5. Réaction de Povarov	48
5.1. Historique	49
5.2. Mécanisme réactionnel et effets électroniques de la réaction de Povarov	50
5.2.1. Réaction aza-Diels Alder (NED-aza-DA) à demande d'électrons normale	51

5.2.2. Réaction Aza-Diels-Alder (IED-aza-DA) à demande d'électrons inverse	52
5.3. Les catalyseurs utilisés dans la réaction de Povorav	52
5.3.1. Catalyse par des acides de Lewis	52
5.3.2. Catalyse par des acides de Bronsted	53
6. La sélectivité de la réaction de Povarov	54
7. D'autre Exemple de la réaction de Povarov	55
8. Les applications récentes de la réaction de Povarov	56
Références bibliographiques	58

Partie II : Résultats et discussion

1. Introduction	65
2. Méthodes de calcul et logiciel	66
3. Résultats et discussion	68
3.1. Mécanisme de réaction	68
3.2. Analyse des énergies électroniques en phase gazeuse	69
3.3. Type du mécanisme et polarité de la réaction	72
3.4. Effets du solvant	73
3.5. Thermochimie	75
3.6. Analyse des indices de réactivité basée sur DFT	78
3.6.1. Indices globaux	78
3.6.2. Indices locaux de réactivité	79
a. Les fonctions Parr	79

b. Utilisation des descripteurs de duels	80
3.6. Pourquoi l'approche méta-exo est-elle privilégiée par rapport à celle méta-endo ?	80
3.6.1. Analyse NCI	81
3.6.2. Analyse QTAIM	82
Références bibliographiques	85
Conclusion générale	92
Annexes	

Introduction générale

La synthèse d'hétérocycles incitent les chimistes organiciens, car ils cherchent à synthétiser des molécules pouvant être appliquées dans divers secteurs, notamment la pharmacie, la biologie et l'industrie. Plusieurs composés tels que le pyrazole, oxazole, pyrrole, imidazole, ont démontré une activité pharmacologique prometteuse [1]. La quinoléine et ses dérivés jouent un rôle prédominant en chimie en tant que composés hétérocycliques [2] et une diversité d'activités pharmacologiques [3].

La modélisation moléculaire s'est imposée comme une méthode innovante pour appréhender les phénomènes chimiques, devenant ainsi un instrument incontournable dans le domaine de la chimie structurale [4]. Cette approche repose sur l'idée fondamentale que les propriétés moléculaires essentielles, telles que : caractéristiques électroniques, la stabilité et la réactivité [5].

L'utilisation de Diels-Alder intramoléculaires (DAIM) trouvent une large application dans la synthèse de composés à structures très complexes [6], contribuant ainsi à la création de divers produits ayant des implications significatives dans les domaines biologiques, pharmacologiques et industriels [7]. La réaction aza-Diels-Alder (ADA) ou Povarov consiste en une cycloaddition [4+2] impliquant une N-arylimine et une oléfine généralement riche en électron. Ce processus génère des tétrahydroquinoléines et/ou des quinoléines substituées [8].

Dans ce contexte, la réaction entre les 2-azadiènes (diimine 1) cationiques générés *in situ* avec des arylpropènes (éthylène 2) (Schéma 0.1) qui a été rapporté par Bohórquez et ses collaborateurs [9].

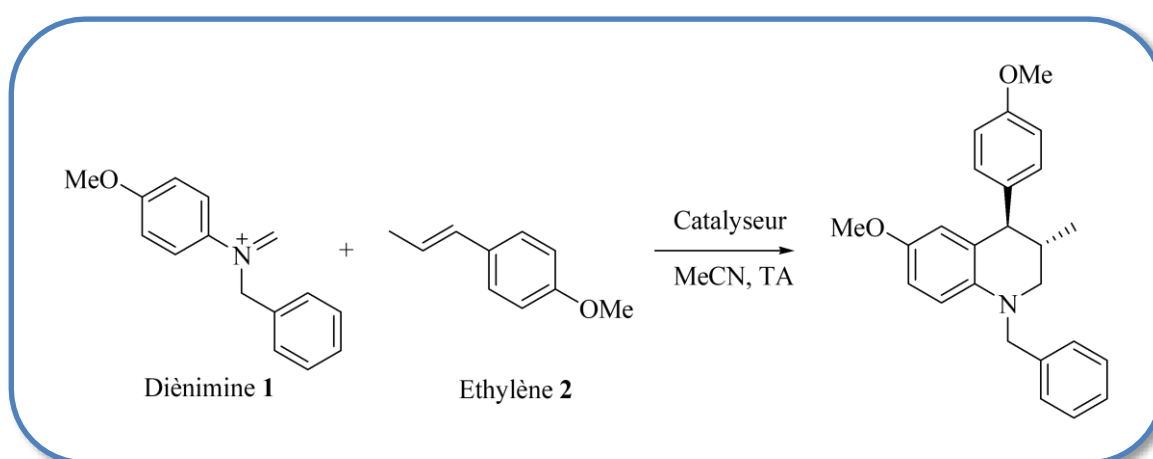


Schéma 0.1. Cycloaddition imino-Diels-Alder.

L'objectif primordial se concentre sur le mécanisme et la sélectivité observée expérimentalement lors de cycloaddition [10-14]. Ainsi, nous avons effectué une analyse computationnelle sur les effets des solvants, du mécanisme et la sélectivité de cycloaddition cationique imino-Diels-Alder avec 2-azadiènes cationiques générés in situ et les arylpropènes la méthode (DFT) B3LYP/6-31G(d,p).

Cette étude est de contribuer au développement de procédures de synthèse efficaces pour trouver des molécules thérapeutiques en déterminant les facteurs clés ayant un impact direct sur cet imino-Diels-Alder cationique.

Nous entreprendrons une étude bibliographique sur les dérivés quinoléiques, nous examinerons leur intérêt du point de vue biologique, y compris leurs activités anti-inflammatoires, anticancéreuses, antibiotiques, entre autres. De plus, nous explorerons leurs domaines d'application et discuterons des méthodes de synthèse, en incluant à la fois les méthodes classiques et les approches plus récentes.

Nous exposerons les différentes méthodes et modèles de la chimie quantique.

Nous présenterons la cycloaddition [4+2], en particulier la réaction de Povarov. Cette dernière est connue pour présenter généralement une excellente diastéréosélectivité et énantiosélectivité.

La seconde partie de cette thèse se résume en un unique chapitre. Au sein de ce chapitre, nous débiterons par une explication approfondie des résultats suivie par une discussion et interprétation.

Références bibliographiques

- [1]. (a) Castagnolo, D., Manetti, F., Radi, M., Bechi, B., Pagano, M., De Logu, A., ... & Botta, M. (2009). Synthesis, biological evaluation, and SAR study of novel pyrazole analogues as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*: Part 2. Synthesis of rigid pyrazolones. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17(15), 5716-5721. (b) Iwanowicz, E. J., Watterson, S. H., Guo, J., Pitts, W. J., Dhar, T. M., Shen, Z., ... & Hollenbaugh, D. L. (2003). Inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase: SARs about the N-[3-Methoxy-4-(5-oxazolyl) phenyl moiety. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(12), 2059-2063. (c) Korgaokar, S. S., Patil, P. H., Shah, M. J., & Parekh, H. H. (1996). Synthesis and characterization of a novel 2-pyrazoline. *Indian J. Pharm. Sci*, 58, 222-225.
- [2]. Devi, L., Robert, A. R., Ganja, H., Maddila, S., & Jonnalagadda, S. B. (2020). A rapid, sustainable and environmental friendly protocol for the catalyst-free synthesis of 2-methyl-5-oxo-hexahydroquinoline-3-carboxylate via ultrasonic irradiation. *Chemical Data Collections*, 28, 100432.
- [3]. Solommon, W., & Pelletier, S. W. (1970). The chemistry of alkaloids. *New York*, 301.
- [4]. Albright, T. A., Burdett, J. K., & Whangbo, M. H. (2013). *Orbital interactions in chemistry*. John Wiley & Sons.
- [5]. Comba, P., Hambley, T. W., & Martin, B. (2009). *Molecular modeling of inorganic compounds*. John Wiley & Sons.
- [6]. Shavitt, I. (1977). Methods of electronic structure theory. *HF Schaefer, III, Ed.*
- [7]. Juhl, M., & Tanner, D. (2009). Recent applications of intramolecular Diels–Alder reactions to natural product synthesis. *Chemical Society Reviews*, 38(11), 2983-2992.
- [8]. Roy, S. (2014). *Development of novel methodologies for the syntheses of biologically relevant nitrogen-heterocycles* (Doctoral dissertation).
- [9]. Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016). Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, 46(4), 338-347.
- [10]. Khorief Nacereddine, A. (2020). A MEDT computational study of the mechanism, reactivity and selectivity of non-polar [3+ 2] cycloaddition between quinazoline-3-oxide and methyl 3-methoxyacrylate. *Journal of Molecular Modeling*, 26, 1-12.

[11]. Chafaa, F., Khorief Nacereddine, A., & Djerourou, A. (2019). Unravelling the mechanism and the origin of the selectivity of the [3+ 2] cycloaddition reaction between electrophilic nitrene and nucleophilic alkene. *Theoretical Chemistry Accounts*, 138, 1-11.

[12]. Yahia, W., Nacereddine, A. K., & Liacha, M. (2014). Towards understanding the role of Lewis acid on the regioselectivity and mechanism for the acetylation reaction of 2-benzoxazolinone with acetyl chloride: A DFT study. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*, 39(4), 365-374.

[13]. Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2016). A theoretical study of the regio- and stereoselectivities of non-polar 1, 3-dipolar cycloaddition reaction between C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitrene and N-(2-fluorophenyl) acrylamide. *Molecular Physics*, 114(5), 663-670.

[14]. Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2016). A theoretical study of the mechanism and selectivity of the intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reaction of the nitrene-alkene derived from 2-allylthiobenzaldehyde for the synthesis of tricyclic isoxazolidines. *Tetrahedron Letters*, 57(1), 67-70.

Partie I

Etude bibliographique

Chapitre 1

Les dérivés quinoléiques

1. Introduction

1.1. Hétérocycles

Un composé chimique est qualifié d'hétérocycle lorsque sa structure carbonée forme une chaîne cyclique et intègre un ou plusieurs atomes autres que le carbone (Figure 1.1) [1].

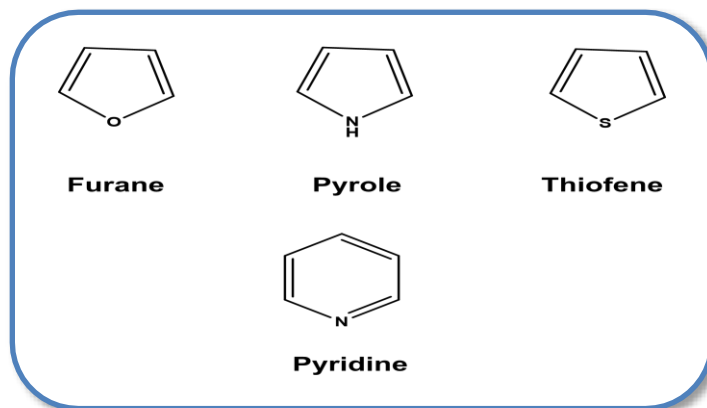


Figure 1.1. Structures hétérocycliques.

Les hétérocycles occupent une position dominante en chimie organique, représentant jusqu'à 65% des publications spécialisées [2]. Ces composés aux chaînes carbonées cycliques, agrémentées d'atomes autres que le carbone, se révèlent essentiels dans de multiples domaines. En effet, la nature contient une variété de composés hétérocycliques : des fongicides, des colorants...etc. l'incorporation d'hétéroatomes améliore la biodisponibilité, du fait de l'électronégativité supérieure des hétéroatomes par rapport au carbone. En résulte une nette amélioration des propriétés biodynamiques de ces composés.

Les hétérocycles azotés, en particulier, se rencontrent abondamment dans la nature. Démontrant ainsi une variété d'activités pharmacologiques.

Certains individus se trouvent généralement dans divers produits naturels, témoignant ainsi d'une grande variété d'activités pharmacologiques [3].

1.2. Utilité des composés hétérocycliques dans la nature et en chimie organique

1.2.1 Présence dans la nature

Sont fréquemment qualifiés de "fondements de la vie" constitue les organismes vivants (Figure 1.2) [4].

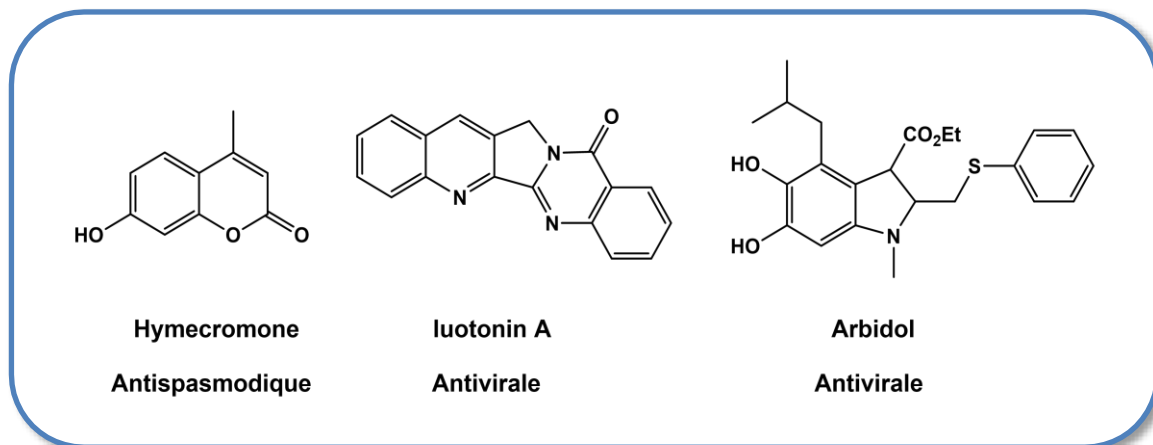


Figure 1.2. Quelques hétérocycles biologiquement actifs.

Il existe des acides aminés dont la structure comporte des hétérocycles, tels que la proline et le tryptophane (Figure 1.3) [5].

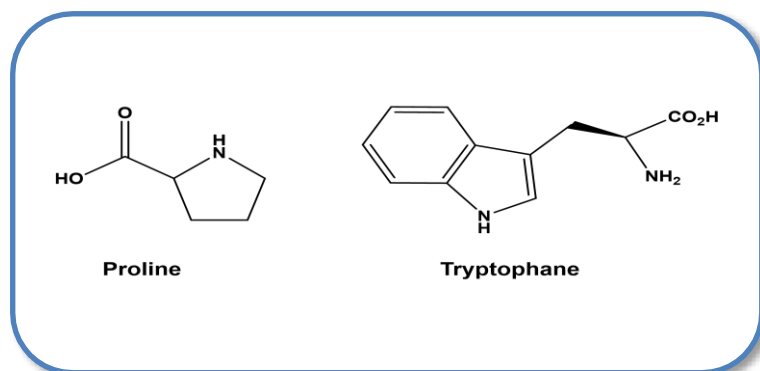


Figure 1.3. Quelques acides aminés hétérocycliques.

On trouve les hétérocycliques dans les acides nucléiques. Où ces composés naturels exercent une fonction cruciale dans la reproduction des cellules [6].

Les hétérocycles primordiaux à la croissance de l'organisme sont présents dans certaines vitamines [7]. Notons notamment la vitamine E, ou alpha-tocophérol, qui est plus active biologiquement. Autre exemple est la vitamine B6, ou pyridoxine, qui est nécessaire à la formation de neurotransmetteurs (Figure 1.4) [8].

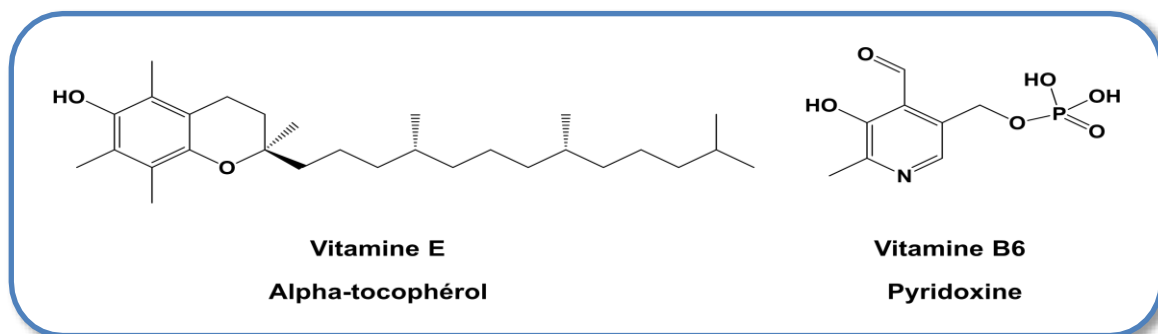


Figure 1.4. Structure des vitamines hétérocycliques.

La Figure 1.5 montre quelques structures hétérocycliques que nous pouvons trouver dans la nature.

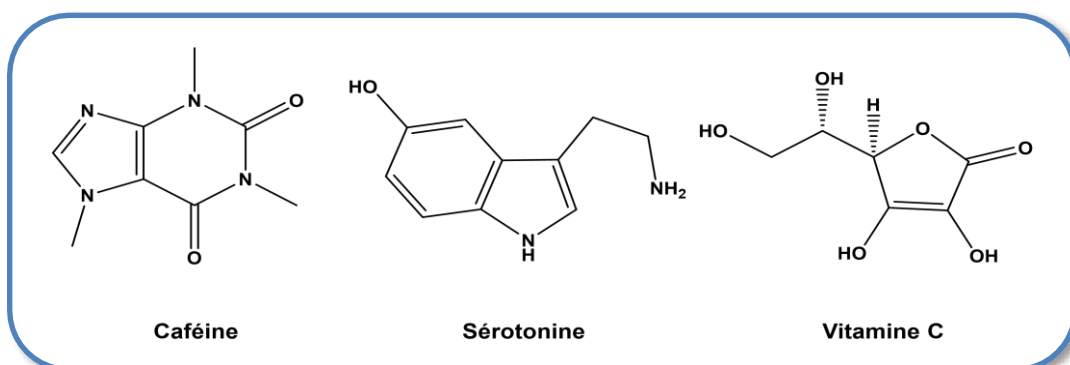


Figure 1.5. Quelques structures hétérocycliques naturelles.

1.2.2. Application

Selon l'environnement, les hétérocycles réagissent soit en tant qu'acide ou une base, forment selon le cas, des cations ou des anions pour initier des réactions électrophile ou nucléophile. Les hétérocycles présentent dans de nombreuses applications : conducteurs organiques, semi-conducteurs [9]. Les hétérocycles utilisés dans : l'agrochimie et la chimie pharmaceutique [10,11]. Exemple en agrochimie : pesticides, insecticides, herbicides (Figure 1.6) [11].

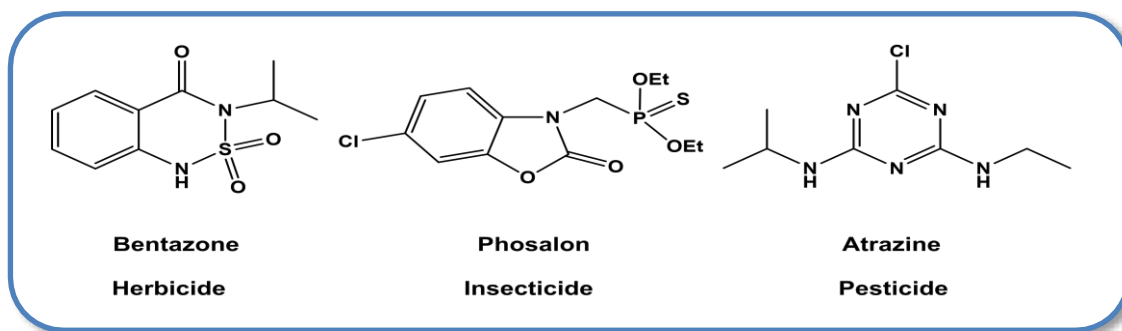


Figure 1.6. Hétérocycles utilisés en agrochimie.

La chimie thérapeutique inclut environ de 70% des composés hétérocycliques (Figure 1.7) [12].

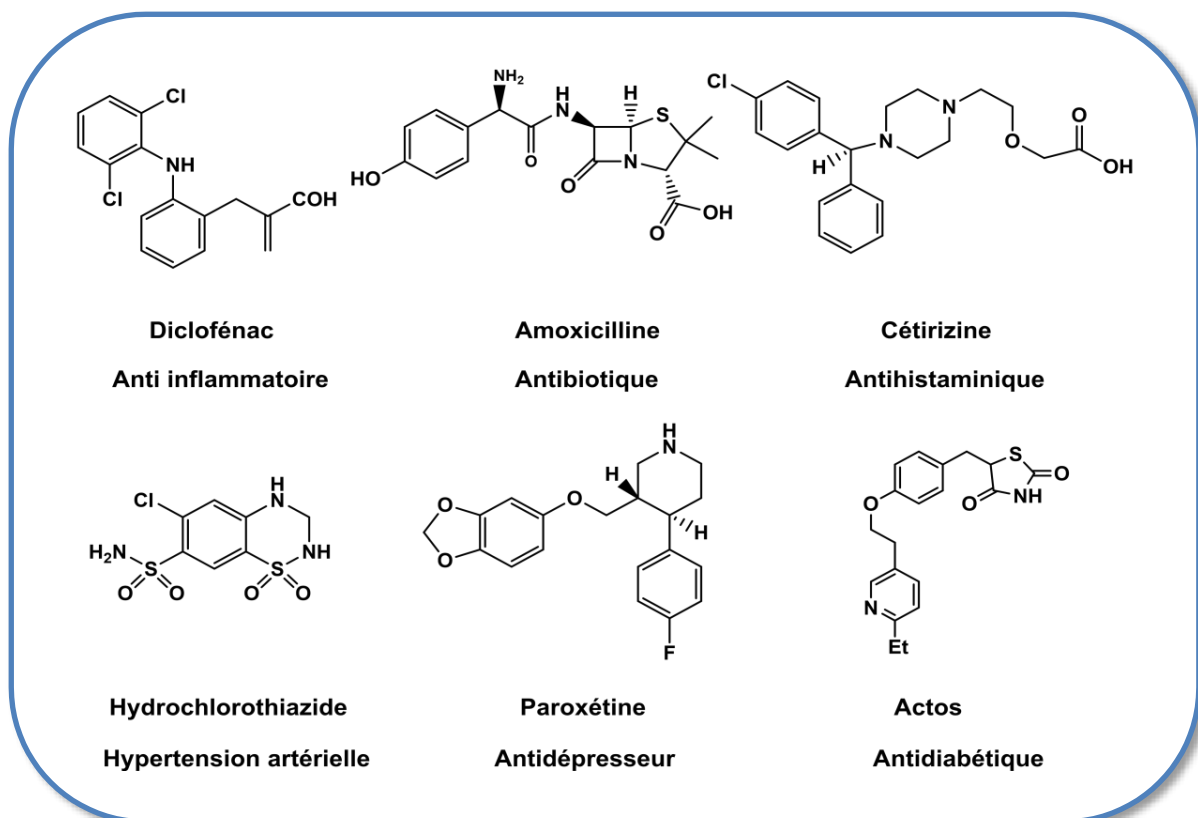


Figure 1.7. Hétérocycles pharmaceutiques.

La conception des molécules thérapeutiques dépend des hétérocycles. Ainsi la compréhension et la manipulation de ces propriétés plus efficaces et moins toxiques restent un défi pour les chimistes [13]. La liste des hétérocycles est infinie, et leur présence dans la nature va bien au-delà des quelques exemples cités précédemment. Ces dernières années, un nouveau concept est apparu pour découvrir et synthétiser de nouveaux composés biologiquement actifs que l'on appelle les structures privilégiées [13].

2. Structures privilégiées

Les hétérocycles [14], présentent des caractéristiques similaires à celles de médicaments. C'est pourquoi ces composés sont considérés comme des structures privilégiées [13]. Le concept de "structures privilégiées" s'étend désormais à toute entité rigide qui peut avoir une diversité de groupements fonctionnels. Une altération mineure de la structure entraîne l'apparition de nouvelles propriétés [15,16].

Parmi les hétérocycles, certains squelettes sont particulièrement remarquables en raison de leur fréquence dans la nature [17]. On retrouve couramment les systèmes isoquinoléïnes, pyrrolidines, quinoléïnes et indoles, sont inclus dans un ensemble de composés sous le nom de "Chromone" [18,19]. Les Chromones (Figure 1.8) présentent une vaste palette d'activités pharmacologiques y compris des propriétés anticancéreuses, antioxydantes, antituberculeuses, anti-inflammatoires, analgésiques, antihistaminiques, antipaludiques, et bien d'autres [18-20]. L'utilisation de structures privilégiées est devenue la principale stratégie dans la recherche de nouveaux médicaments [15,16]. Les quinoléïnes ont évolué la recherche médicale, la quinine (Figure 1.9), utilisée dès 1633 pour le traitement de certains troubles musculaires et comme agent antipaludique [21].

Dans ce chapitre, nous examinerons de plus près la classe d'hétérocycles privilégiée, les quinoléïnes.

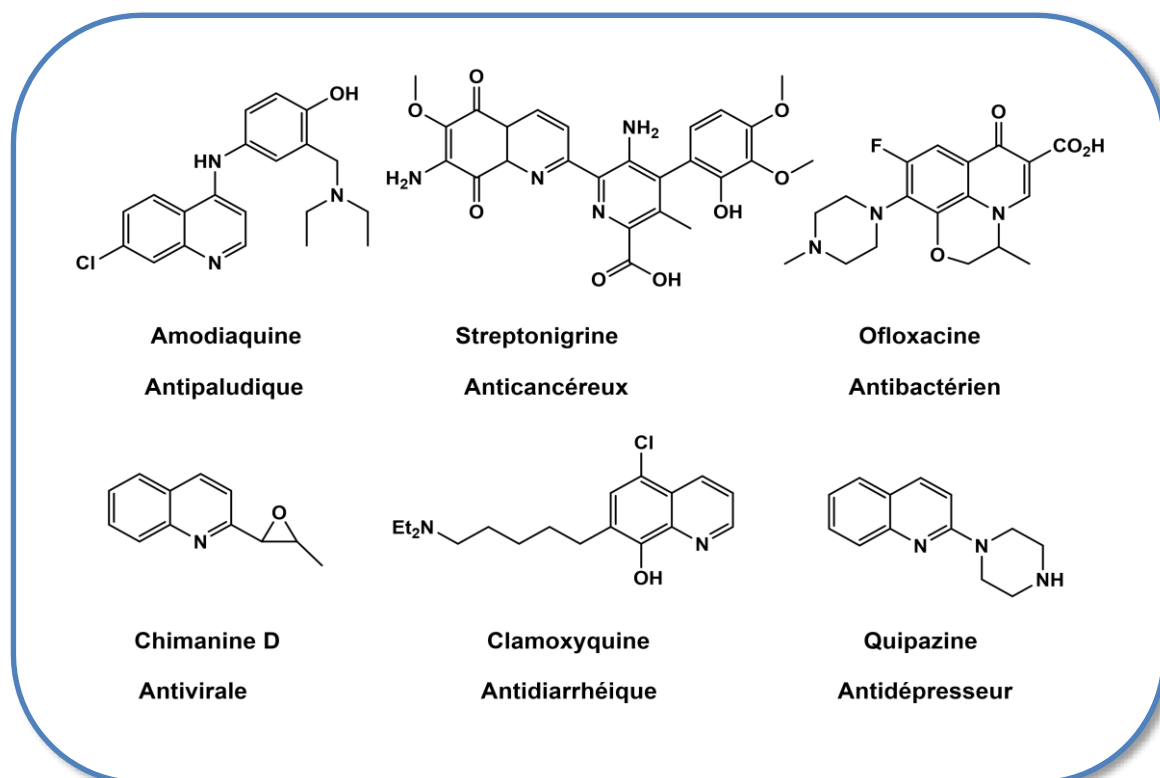


Figure 1.8. Hétérocycles privilégiés.

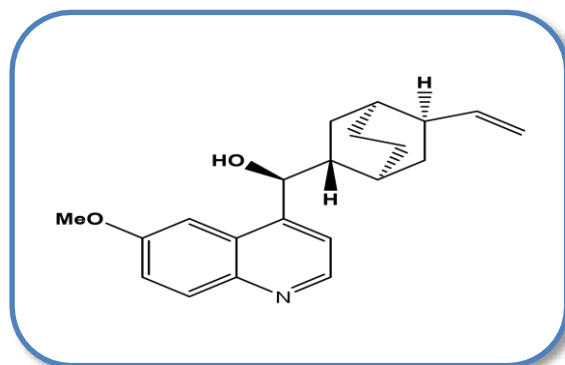


Figure 1.9. La quinine.

3. Généralité sur les quinoléines

L'apparition de nouveaux remèdes dépend en grand partie des hétérocycles azotés [22-24]. La quinoléine se trouve naturellement dans le charbon et ses dérivés, tels que le goudron de houille [25,26]. Cette substance a été découverte par F. Runge en 1834, et sa synthèse a été réalisée en 1944 [27].

La quinoléine, également connue sous le nom de leuoline, 1-azanaphthalène ou 1-benzopyridine, appartient à la famille des alcaloïdes (Figure 1.10). Elle présente une structure où un noyau de benzène est fusionné avec celui de la pyridine [28,29]. La quinoléine est une base organique avec une formule brute C₉H₇N [27]. À une température de 238 °C, cette substance sous forme de liquide incolore. [30,31]. Utilisée comme catalyseur ou solvant, [32]. Elle peut être d'origine végétale, microbienne, animale ou synthétique [27].

Les dérivés de la quinoléine sont utilisés en tant que solvants. De plus, les colorants quinoléiques : le pinacyanol ont été employés dans la photographie depuis le début du XIXe siècle [33].

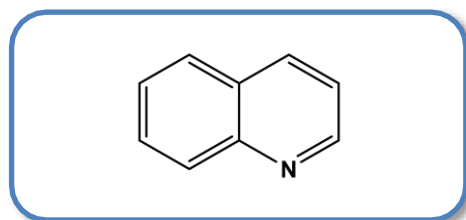


Figure 1.10. La quinoléine.

4. Intérêt biologique et domaines d'application

La structure de la quinoléine présente un motif structural qui suscite l'attention des chercheurs [22-24]. Certains dérivés quinoléiques démontrent un profil pharmacologique prometteur. Ces dérivés dans divers domaines, notamment dans les industries chimiques et pharmaceutiques [34]. La littérature montre que les dérivés quinoléiques présentent divers activités thérapeutiques (Figure 1.11), notamment en tant qu'antipaludéens [35-37], anti-inflammatoires [38], agents anti-VIH [39], anticancéreux [40,41], antitumoraux [42], antifongiques [43,44], antiviraux [45], et antioxydants [46,47].

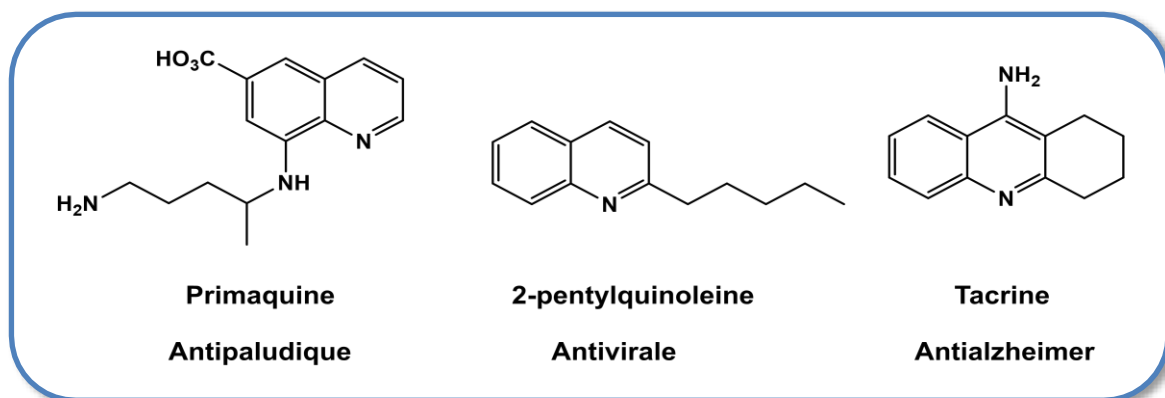


Figure 1.11. Dérivés quinoléiques.

4.1. Intérêt biologique

4.1.1 Dérivés quinoléiques antipaludiques

Les maladies difficilement éradiquées ont stimulé le développement de nouveaux médicaments, les quinolones qui présentent une fonction carboxylique en position 3 [48]. Ces dérivés sont connus depuis longtemps pour leur efficacité élevée et leur faible toxicité [49]. La quinine est un alcaloïde du quinquina [50]. La première molécule administrée contre la malaria dès 1638 par voie injectable [51]. Encore aujourd'hui, elle est utilisée (sous les noms Quinoforme® et Surquina®). Elle favorise l'augmentation du débit sanguin et soulage les contractions musculaires [52]. L'écorce du quinquina contient également d'autres alcaloïdes tels que [53] : La quinidine (stéréoisomère de la quinine), également utilisé dans le traitement du paludisme. Possède des propriétés antiarythmiques (troubles cardiaque) [54]. La chloroquine, mise sur le marché en 1947 [55]. Elle agit en dégradant l'ADN des parasites du paludisme et

trouve également des applications dans le domaine dermatologique et contre les infections virales [56]. Récemment, elle a également été utilisée dans le traitement du COVID-19 [57]. La méfloquine [58] en 1971, et nommée LARIAM® efficace contre le paludisme [59] (Figure 1.12).

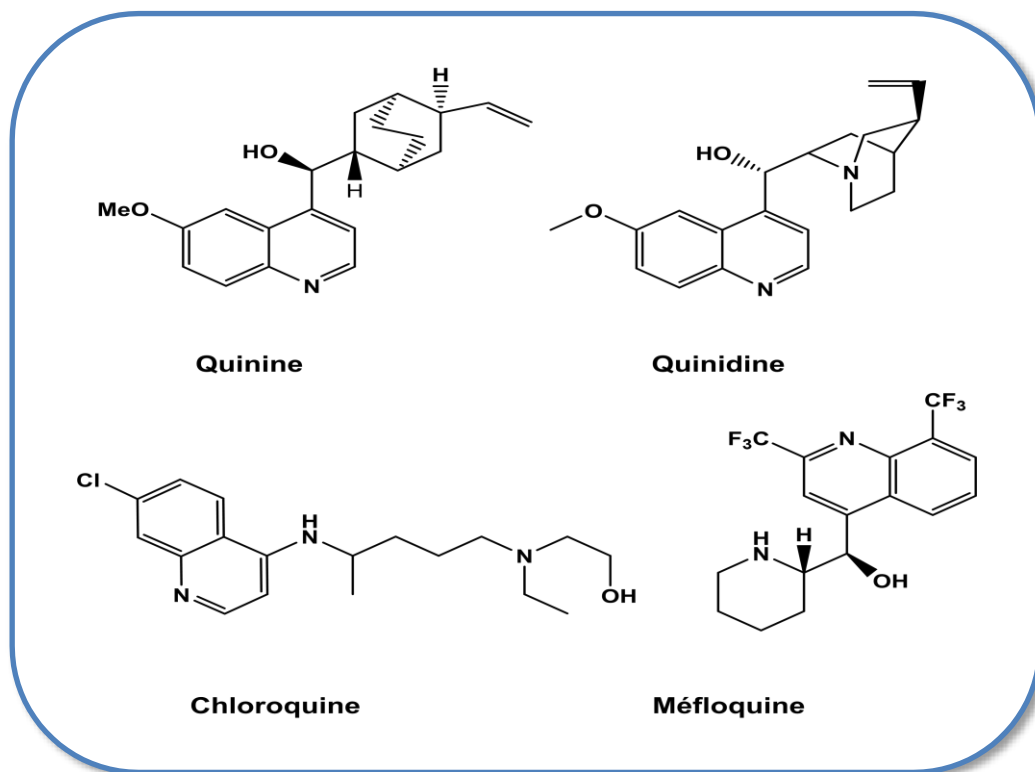


Figure 1.12. Dérivés quinoléiques anti-malariaires.

4.1.2. Dérivés quinoléiques anti-inflammatoire

L'inflammation est l'ensemble de mécanismes de défense. Son objectif principal est éliminé l'agent pathogène et réparer les lésions tissulaires [60]. Elle est mortelle dans certains cas [61]. Ces effets ont incité les chimistes à découvrir de nouveaux médicaments efficaces. Les molécules quinoléiques présentent l'activité anti-inflammatoires visant également plusieurs objectifs pharmacologiques [62].

La Floctafénine (Idarac®) [63] est un anti-inflammatoire non stéroïdien (Figure 1.13). Ce remède pour soulager les douleurs légères à modérées. Il inhibe la formation des substance chimiques qui sont responsables à la douleur [64].

D'autres dérivés ont montré une excellente efficacité thérapeutique en tant qu'analgésiques, tels que la Nicafenine [65] et la Glafenine (Figure 1.13) [66].

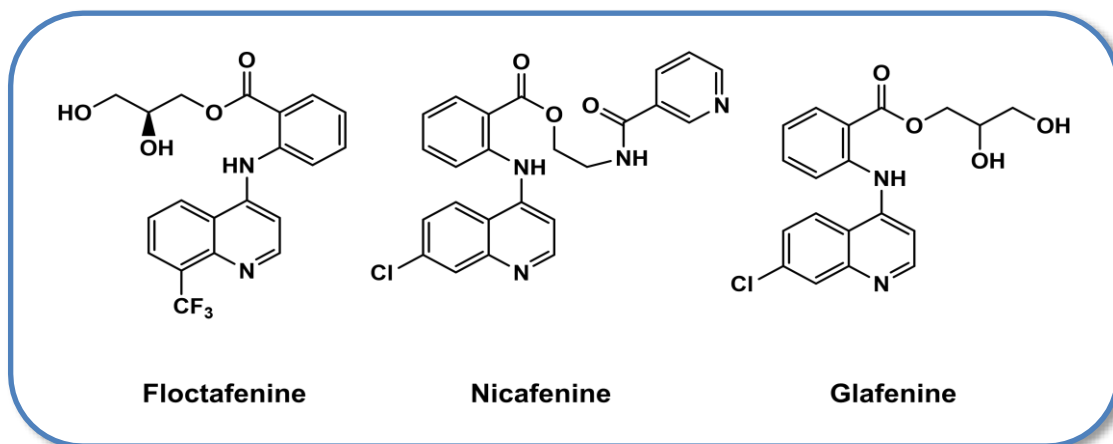


Figure 1.13. Dérivés quinoléiques anti-inflammatoires

4.1.3. Dérivés quinoléiques antiparasitaires

On définit un parasite comme tout organisme qui, de manière obligatoire, pendant au moins une partie de sa vie, vit aux dépens d'un autre organisme vivant. C'est donc une forme d'association entre deux êtres vivants [67]. Les dérivés de la 8-hydroxyquinoline jouent un rôle essentiel dans l'activité antiparasitaire. Au Mali, la tiliquinol et le tilbroquinol sont associés dans la spécialité Intérix®. Ces substances ont un mécanisme d'action qui reste incertain [68] (Figure 1.14).

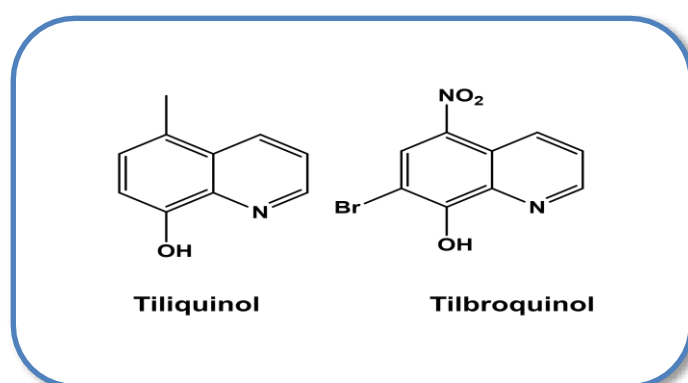


Figure 1.14. Dérivés quinoléiques antiparasitaires.

4.1.4. Dérivés quinoléiques antitumoral

Le cancer est caractérisé par la prolifération cellulaire anormale dans l'organisme, forment une tumeur [69]. La camptothécine, caractérisée par une structure indolizino-quinoléique conjuguée (Figure 1. 15), présente des propriétés biologiques : antitumorales, antileucémiques, et antiparasitaires [70]. Le topotécan (Figure 1.15) est un dérivé semi-synthétique soluble dans l'eau. Dans les années soixante, la camptothécine a été extraite de différentes espèces de plantes. Après certain temps, son activité antinéoplasique a été détectée in vitro [71].

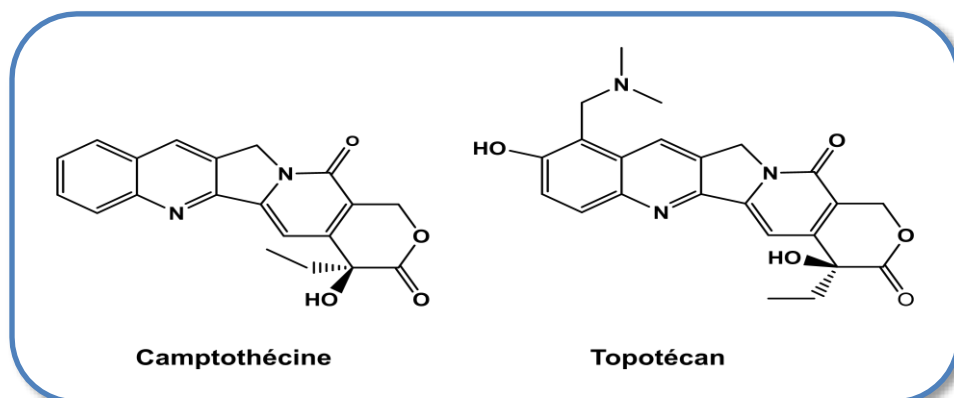


Figure 1.15. Structure quinoléique anticancéreuse.

5. Approche synthétique

5.1.Méthode de Povarov

L.S. Povarov a décrit la synthèse des 2-arylquinoléines (Schéma 1.1). Cette réaction est également classée comme un sous-ensemble des réactions aza-Diels-Alder [73].

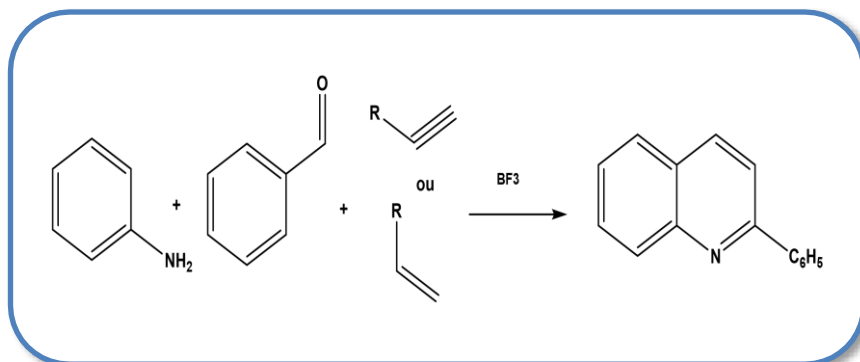


Schéma 1.1. Synthèse de 2-arylquinoléine.

La réaction de Povarov peut se faire en deux étapes, premièrement, une réaction de condensation entre l'aniline et le benzaldéhyde. Deuxièmement, l'acide de Lewis active l'imine. L'addition donne l'oxonium réagit avec le cycle aromatique. Suivi de deux réactions d'élimination (Schéma 1.2) [74].

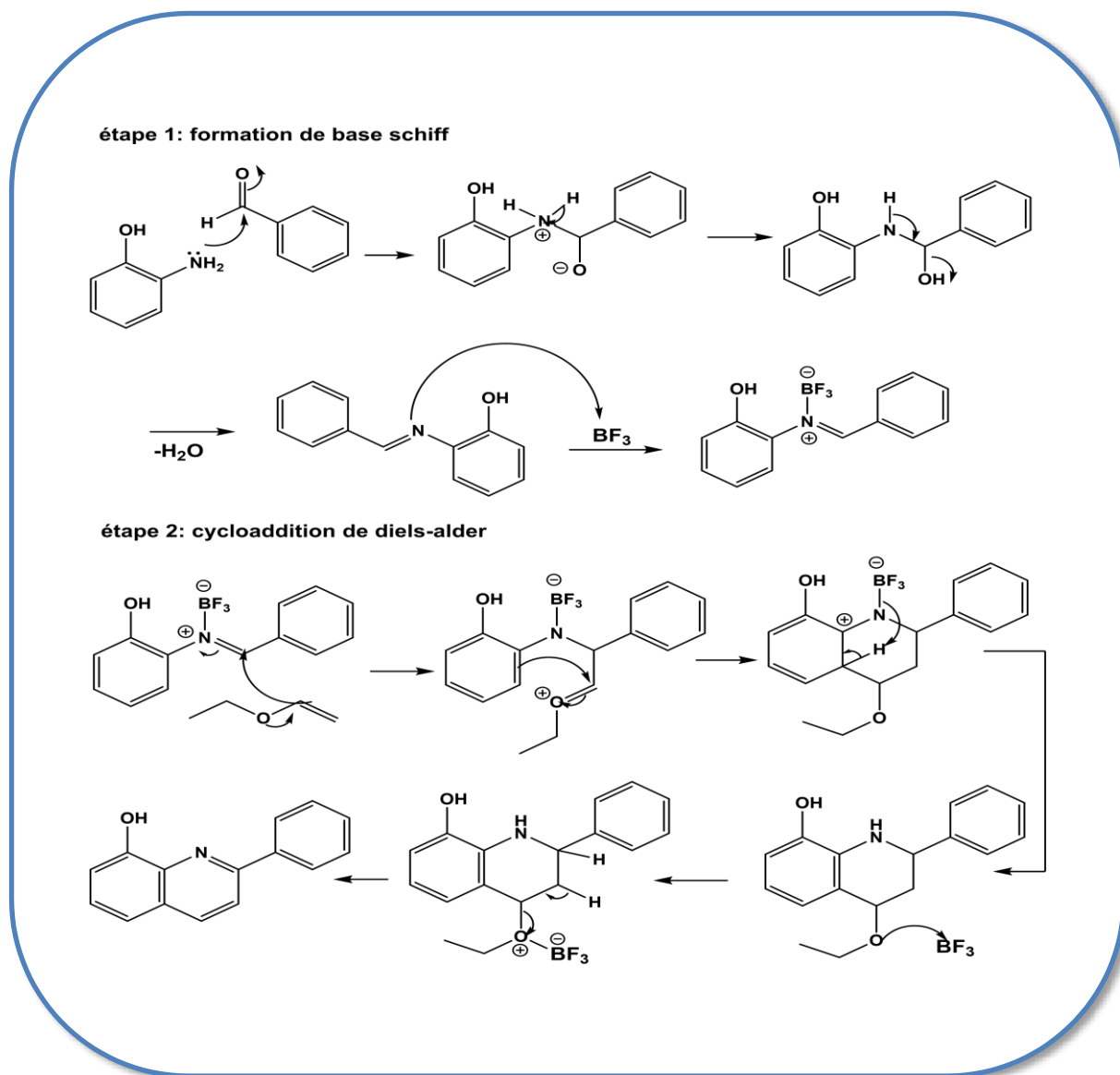


Schéma 1.2. Mécanisme de Povarov.

6. Approches récentes de la synthèses des quinoléines

6.1. Réactions effectuées sous irradiation micro-ondes

La synthèse de la 4-arylquinoléine par Chandra et ses collaborateurs en 2019. C'est une

réaction multi composantes, qui s'effectue sous micro-onde (Schéma 1.3) [75].

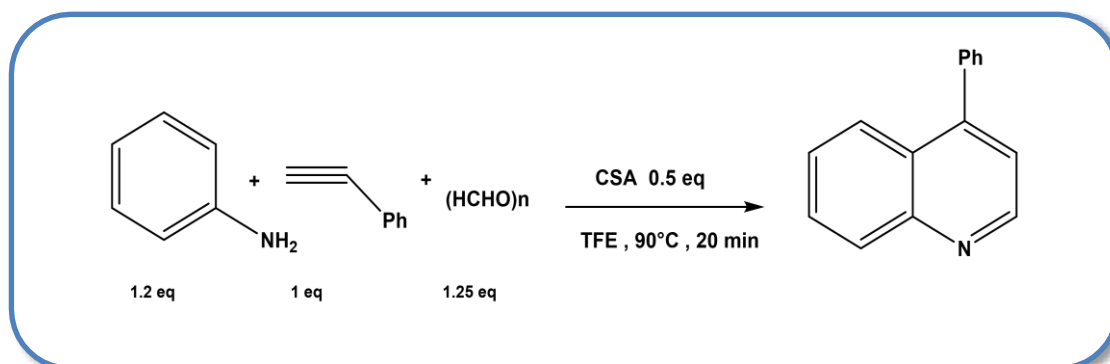


Schéma 1.3. Réaction multi composante sous irradiation micro-onde.

La condensation entre l'aniline et le paraformaldéhyde forme l'imine correspondant qui réagit avec l'alcyne via une cycloaddition [4 + 2] donne 1,2-dihydro-4-arylquinoléine. Finalement, l'oxydation spontanée de ce dernier donne le produit désiré (Schéma 1.4) [75].

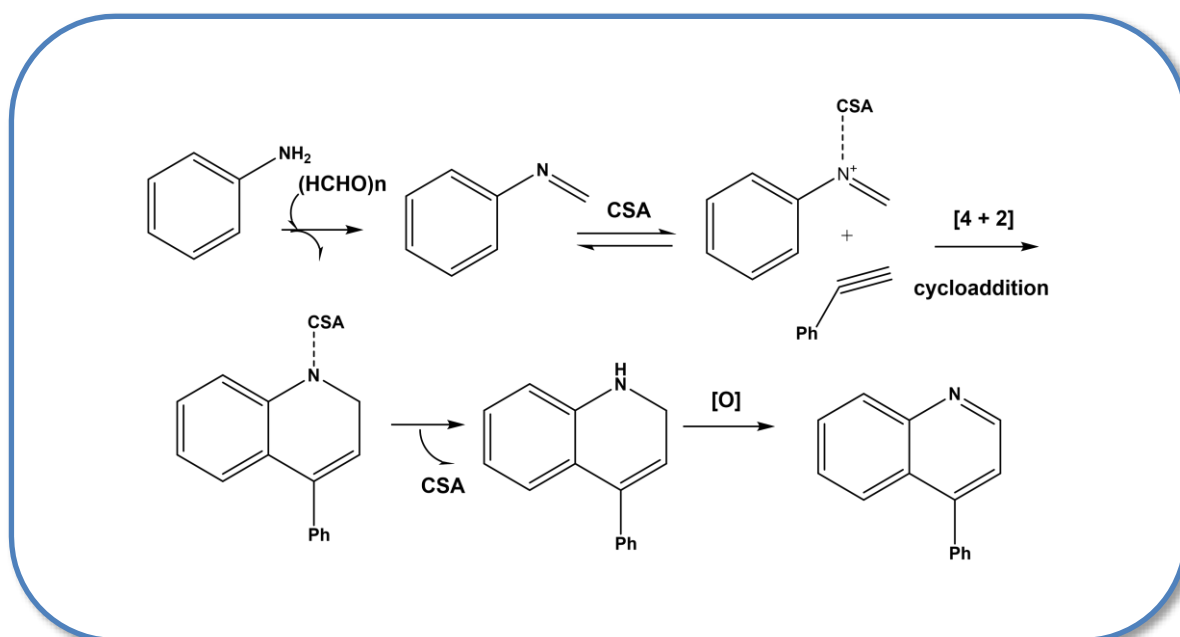


Schéma 1.4. Mécanisme de formation de la quinoléine par une réaction multi composante sous irradiation micro-onde.

Références bibliographiques

- [1]. Quin, L. D., & Tyrell, J. A. (2010). *Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals*. John Wiley & Sons.
- [2]. Barmade, M. A., & Ghuge, R. B. (2018). Vicinal Diaryl Heterocyclic System: A Privileged Scaffold in the Discovery of Potential Therapeutic Agents. In *Vicinal Diaryl Substituted Heterocycles* (pp. 1-20). Elsevier.
- [3]. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., & Pratap, R. (2019). *The chemistry of heterocycles: nomenclature and chemistry of three to five membered heterocycles*. Elsevier.
- [4]. Wigmore, A. (1983). *The Hippocrates Diet and Health Program: A Natural Diet and Health Program for Weight Control, Disease Prevention, and*. Penguin.
- [5]. Reeds, P. J. (2000). Dispensable and indispensable amino acids for humans. *The Journal of Nutrition*, 130(7), 1835S-1840S.
- [6]. Universalis, E. (2015). *Acides nucléiques : Les Grands Articles d'Universalis*. Encyclopaedia Universalis.
- [7]. Philippsborn, H. (2006). *Elsevier's Dictionary of Vitamins and Pharmacology*. Elsevier.
- [8]. (a) Delcus, C. (2016). Les vitamines. *L'Aide-Soignante*, 30(173), 22-24. (b) Gagnon, R. (2004). *La nutrithérapie : médecine des suppléments alimentaires*. Amyris.
- [9]. Pozharskii, A. F., Katritzky, A. R., & Soldatenkov, A. T. (2011). *Heterocycles in life and society* (pp. 144-146). Chichester: Wiley.
- [10]. Lamberth, C., & Dinges, J. (Eds.). (2012). *Bioactive heterocyclic compound classes: pharmaceuticals*. John Wiley & Sons.
- [11]. Lamberth, C., & Dinges, J. (Eds.). (2012). *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Agrochemicals*. John Wiley & Sons.
- [12]. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M., & Pratap, R. (2019). *The chemistry of heterocycles: nomenclature and chemistry of three to five membered heterocycles*. Elsevier.
- [13]. DeSimone, R. W., Currie, K. S., Mitchell, S. A., Darrow, J. W., & Pippin, D. A. (2004). Privileged structures: applications in drug discovery. *Combinatorial chemistry & high throughput screening*, 7(5), 473-493.
- [14]. Bird, C. W., & Katritzky, A. R. (Eds.). (1984). *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds; [in 8 volumes]*. 4. pergamon press.

- [15]. (a) Costantino, L., & Barlocco, D. (2006). Privileged structures as leads in medicinal chemistry. *Current medicinal chemistry*, 13(1), 65-85. (b) Duarte, C. D., Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. (2007). Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 7(11), 1108-1119.
- [16]. (a) Patchett, A. A., & Nargund, R. P. (2000). Privileged structures—An update. (b) Welsch, M. E., Snyder, S. A., & Stockwell, B. R. (2010). Privileged scaffolds for library design and drug discovery. *Current opinion in chemical biology*, 14(3), 347-361. (c) Zhao, H., & Dietrich, J. (2015). Privileged scaffolds in lead generation. *Expert opinion on drug discovery*, 10(7), 781-790.
- [17]. Bräse, S. (Ed.). (2015). *Privileged scaffolds in medicinal chemistry: design, synthesis, evaluation*. Royal Society of Chemistry.
- [18]. Gaspar, A., Matos, M. J., Garrido, J., Uriarte, E., & Borges, F. (2014). Chromone: a valid scaffold in medicinal chemistry. *Chemical reviews*, 114(9), 4960-4992.
- [19]. Keri, R. S., Budagumpi, S., Pai, R. K., & Balakrishna, R. G. (2014). Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 78, 340-374.
- [20]. (a) Singh, M., Kaur, M., & Silakari, O. (2014). Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *European journal of medicinal chemistry*, 84, 206-239. (b) Stefanachi, A., Leonetti, F., Pisani, L., Catto, M., & Carotti, A. (2018). Coumarin: A natural, privileged and versatile scaffold for bioactive compounds. *Molecules*, 23(2), 250.
- [21]. Crifar, C. (2020). Méthodes de synthèse de quinoléines et d'indoles polysubstitués : « La chimie traditionnelle modernisée ».
- [22]. (a) Eswaran, S., Adhikari, A. V., & Shetty, N. S. (2009). Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1, 2, 4-triazole moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 44(11), 4637-4647. (b) Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 68(8), 1161-1175. (c) LaMontagne, M. P., Blumbergs, P., & Strube, R. E. (1982). Antimalarials. 14. 5-(Aryloxy)-4-methylprimaquine analogs. A highly effective series of blood and tissue schizonticidal agents. *Journal of medicinal chemistry*, 25(9), 1094-1097.
- [23]. (a) Li, H., Wang, C., Huang, H., Xu, X., & Li, Y. (2011). Silver-catalyzed cascade reaction of o-aminoaryl compounds with alkynes: an aniline mediated synthesis of 2-substituted quinolines. *Tetrahedron Letters*, 52(10), 1108-1111. (b) Muruganatham, N., Sivakumar, R., Anbalagan, N., Gunasekaran, V., & Leonard, J. T. (2004). Synthesis, anticonvulsant and

antihypertensive activities of 8-substituted quinoline derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(10), 1683-1687.

[24]. (a) Simoes, J. B., de Fátima, Â., Sabino, A. A., Barbosa, L. C. A., & Fernandes, S. A. (2014). Efficient synthesis of 2, 4-disubstituted quinolines: calix [n] arene-catalyzed Povarov-hydrogen-transfer reaction cascade. *RSC advances*, 4(36), 18612-18615. (b) Strekowski, L., Mokrosz, J. L., Honkan, V. A., Czarny, A., Cegla, M. T., Wydra, R. L., ... & Schinazi, R. F. (1991). Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of 2-(aryl or heteroaryl) quinolin-4-amines, a new class of anti-HIV-1 agents. *Journal of medicinal chemistry*, 34(5), 1739-1746.

[25]. Ramann, G. A., & Cowen, B. J. (2016). Recent advances in metal-free quinoline synthesis. *Molecules*, 21(8), 986.

[26]. Jones, G. (1977). The physical and chemical properties of quinoline. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Quinolines, Part I*, 32, 1-92.

[27]. Michael, J. P. (2007). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural product reports*, 24(1), 223-246.

[28]. Marella, A., Tanwar, O. P., Saha, R., Ali, M. R., Srivastava, S., Akhter, M., ... & Alam, M. M. (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-12.

[29]. Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., ... & Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal research reviews*, 38(3), 775-828.

[30]. Morimoto, Y., Matsuda, F., & Shirahama, H. (1991). Total synthesis of (±)-virantmycin and determination of its stereochemistry. *Synlett*, 1991(03), 202-203.

[31]. Markees, D. G., Dewey, V. C., & Kidder, G. W. (1970). Antiprotozoal 4-aryloxy-2-aminoquinolines and related compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 13(2), 324-326.

[32]. Desai, N. C., & Dodiya, A. M. (2014). Microwave-Induced Synthesis of Various Quinoline Derivatives: Green Methodologies in Organic Synthesis. *Green Chemistry: Synthesis of Bioactive Heterocycles*, 163-200.

[33]. Chanda, T., Verma, R. K., & Singh, M. S. (2012). InCl₃-driven regioselective synthesis of functionalized/annulated quinolines: Scope and limitations. *Chemistry—An Asian Journal*, 7(4), 778-787.

[34]. Baba, Y. F., Sebbar, N. K., Hayani, S., Chahdi, F. O., & Essassi, E. M. (2018). SYNTHÈSE REACTIVITE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES DERIVES DE LA QUINOLEINE. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17(1).

- [35]. (a) orhan Piiskiilliiri, M. Recent Studies of Antioxidant Quinoline Derivatives. (b) Lindsay, B. S., Barrows, L. R., & Copp, B. R. (1995). Structural requirements for biological activity of the marine alkaloid ascididemin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5(7), 739-742. (c) Slichenmyer, W. J., & Von Hoff, D. D. (1990). New natural products in cancer chemotherapy. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30(9), 770-788.
- [36]. (a) Michael, J. P. (1997). Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. *Natural Product Reports*, 14(6), 605. (b) Ryu, C. K., Choi, J. A., & Kim, S. H. (1998). Synthesis and antifungal evaluation of 6-(N-arylamino)-7-methylthio-5, 8-quinolinediones. *Archives of Pharmacal Research*, 21, 440-444.
- [37]. Musiol, R., Jampilek, J., Buchta, V., Silva, L., Niedbala, H., Podeszwa, B., ... & Polanski, J. (2006). Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(10), 3592-3598.
- [38]. Jones, T. R., Labelle, M., Belley, M., Champion, E., Charette, L., Evans, J., ... & Abraham, W. M. (1995). Pharmacology of montelukast sodium (Singulair™), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 73(2), 191-201.
- [39]. Hsiang, Y. H., Hertzberg, R., Hecht, S., & Liu, L. F. (1985). Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *Journal of Biological Chemistry*, 260(27), 14873-14878.
- [40]. (a) Bailey, D. M., Mount, E. M., Siggins, J., Carlson, J. A., Yarinsky, A., & Slighter, R. G. (1979). 1-(Dichloroacetyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6-quinolinol esters. New potent antiamebic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(5), 599-601. (b) Zhao, Y. L., Chen, Y. L., Chang, F. S., & Tzeng, C. C. (2005). Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 40(8), 792-797.
- [41]. Chen, Y. L., Huang, C. J., Huang, Z. Y., Tseng, C. H., Chang, F. S., Yang, S. H., ... & Tzeng, C. C. (2006). Synthesis and antiproliferative evaluation of certain 4-anilino-8-methoxy-2-phenylquinoline and 4-anilino-8-hydroxy-2-phenylquinoline derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(9), 3098-3105.
- [42]. Moreau, D. (2006). *Étude de nouvelles cibles moléculaires de cancer bronchopulmonaire non à petites cellules pharmacomodulées par des substances originales naturelles et synthétiques* (Doctoral dissertation, Université de Nantes).
- [43]. (a) Khan, M. F., Levi, M. S., Tekwani, B. L., Wilson, N. H., & Borne, R. F. (2007). Synthesis of isoquinclidine analogs of chloroquine: antimalarial and antileishmanial

- activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(11), 3919-3925. (b) Hu, Y. Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L. S., ... & Zhao, F. (2017). Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 139, 22-47.
- [44]. (a) Dewick, P. M. (2011). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. John Wiley & Sons. (b) Bhat, S. V., Nagasampagi, B. A., & Sivakumar, M. (2005). Chemistry of Natural Products. *Chemistry*.
- [45]. Plowe, C. V. (2005). Antimalarial drug resistance in Africa: strategies for monitoring and deterrence. *Malaria: drugs, disease and post-genomic biology*, 55-79.
- [46]. Nord, J. E., Shah, P. K., Rinaldi, R. Z., & Weisman, M. H. (2004, April). Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 33, No. 5, pp. 336-351). WB Saunders.
- [47]. Schmidt, L. H., Crosby, R., Rasco, J., & Vaughan, D. (1978). Antimalarial activities of various 4 - quinoline methanols with special attention to WR-142,490 (mefloquine). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 13(6), 1011-1030.
- [48]. Insuasty, D., Vidal, O., Bernal, A., Marquez, E., Guzman, J., Insuasty, B., ... & Abonia, R. (2019). Antimicrobial activity of quinoline-based hydroxyimidazolium hybrids. *Antibiotics*, 8(4), 239.
- [49]. Dardé, M. L., Fougère, É., & Buxeraud, J. (2018). Les antipaludiques. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(581), 27-37.
- [50]. (a) TAOUFIK, J. (2007). Précis de chimie thérapeutique. *Médika*. (b) Solommon, W., & Pelletier, S. W. (1970). The chemistry of alkaloids. *New York*, 301. (c) Korolkovas, A. (2008). *Essentials of medicinal chemistry*. John Wiley & Sons.
- [51]. (a) Gayral, P. (1989). Quinine, antipaludiques, résistance des souches de Plasmodium. *Revue d'histoire de la pharmacie*, 77(281), 175-184. (b) Barennes, H., Renouil, M., Macaigne, F., Raoseta, V., & Raeline, Y. (1993). Efficacité de la quinine injectable diluée en intra-rectal dans le paludisme de l'enfant et excrétion urinaire de la quinine. *Médecine d'Afrique Noire*, 40(6), 401-404.
- [52]. Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.
- [53]. World Health Organization. (2015). *Guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization.

- [54]. (a) Raheem, I. T., Goodman, S. N., & Jacobsen, E. N. (2004). Catalytic asymmetric total syntheses of quinine and quinidine. *Journal of the American Chemical Society*, *126*(3), 706-707. (b) Van Lith, R. M., & Appleby, D. H. (1985). Quinidine-nifedipine interaction. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, *19*(11), 829-831.
- [55]. Krafts, K., Hempelmann, E., & Skórska-Stania, A. (2012). From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitology research*, *111*(1), 1-6.
- [56]. Foley, M., & Tilley, L. (1998). Quinoline antimalarials: mechanisms of action and resistance and prospects for new agents. *Pharmacology & therapeutics*, *79*(1), 55-87.
- [57]. GUESSOUS, I., HUBER, P., HUTTNER, B., ITEN, A., BAUSCH, F. J., KAISER, L., ... & TERRIER, M. C. Z. (2020). Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19: Évaluation pharmacologique.
- [58]. Schmidt, L. H., Crosby, R., Rasco, J., & Vaughan, D. (1978). Antimalarial activities of various 4-quinolinemethanols with special attention to WR-142,490 (mefloquine). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *13*(6), 1011-1030.
- [59]. (a) Biamonte, M. A., Wanner, J., & Le Roch, K. G. (2013). Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *23*(10), 2829-2843. (b) Palmer, K. J., Holliday, S. M., & Brogden, R. N. (1993). Mefloquine: a review of its antimalarial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, *45*, 430-475.
- [60]. Lou, Y. Y., Zhou, K. L., Pan, D. Q., Shen, J. L., & Shi, J. H. (2017). Spectroscopic and molecular docking approaches for investigating conformation and binding characteristics of clonazepam with bovine serum albumin (BSA). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *167*, 158-167.
- [61]. (a) Wen, X., Wang, S. B., Liu, D. C., Gong, G. H., & Quan, Z. S. (2015). Synthesis and evaluation of the anti-inflammatory activity of quinoline derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, *24*, 2591-2603. (b) Farooq, S., Mazhar, A., Ghouri, A., & Ullah, N. (2020). One-pot multicomponent synthesis and bioevaluation of tetrahydroquinoline derivatives as potential antioxidants, α -amylase enzyme inhibitors, anti-cancerous and anti-inflammatory agents. *Molecules*, *25*(11), 2710.
- [62]. Mukherjee, S., & Pal, M. (2013). Medicinal chemistry of quinolines as emerging anti-inflammatory agents: an overview. *Current medicinal chemistry*, *20*(35), 4386-4410.
- [63]. Schüick, S., & Allain, H. (1997). La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques. *La Revue du praticien (Paris)*, *47*(5), 555-569.

- [64]. Giuseppe, P., Antonino, R., Donato, Q., Donatella, P., Francesca, G., & Alberto, V. (1997). Floctafenine: a valid alternative in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 78(1), 74-78.
- [65]. Vezin, J. C., Mouzin, G., Cousse, H., & Casadio, S. (1979). Nicafenine, a new analgesic. I. Synthesis and physicochemical properties. *Arzneimittel-forschung*, 29(11), 1659-1661.
- [66]. Kleinknecht, D., Landais, P., & Goldfarb, B. (1986). Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. *Clinical nephrology*, 25(6), 275-281.
- [67]. (a) Euzéby, J. (2009). Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire. *Revue Francophone des Laboratoires*, 411(2009), 17. (b) Nozais, J. P. (1996). *Traité de parasitologie médicale*. Ed. Pradel.
- [68]. Basdevant, A., Soffer, M., Saragoussi, J. J., Raison, J., Pouillon, M., & Guy-Grand, B. (1985). Neuropathie et atteinte oculaire après utilisation prolongée de tilbroquinol et de tiliquinol. *La Revue de médecine interne*, 6(1), 65-67.
- [69]. Willman, C. L., & Hromas, R. A. (2006). Genomic alterations and chromosomal aberrations in human cancer. *Cancer medicine*, 7, 104-154.
- [70]. Wall, M. E., Wani, M. C., Cook, C. A., Palmer, K. H., McPhail, A. A., & Sim, G. A. (1966). Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *camptotheca acuminata*1, 2. *Journal of the American Chemical Society*, 88(16), 3888-3890.
- [71]. Burris III, H. A., & Fields, S. M. (1994). Topoisomerase I inhibitors: an overview of the camptothecin analogs. *Hematology/oncology clinics of North America*, 8(2), 333-355.
- [72]. (a) Guchhait, S. K., Jadeja, K., & Madaan, C. (2009). A new process of multicomponent Povarov reaction— aerobic dehydrogenation: synthesis of poly substituted quinolines. *Tetrahedron Letters*, 50(49), 6861-6865. (b) Li, J. J., & Li, J. J. (2014). Povarov reaction. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications Fifth Edition*, 493-494.
- [73]. Mahi, M. A., Mekelleche, S. M., Benchouk, W., Aurell, M. J., & Domingo, L. R. (2016). Theoretical study of the regio- and stereoselectivity of the intramolecular Povarov reactions yielding 5 H-chromeno [2, 3-c] acridine derivatives. *RSC advances*, 6(19), 15759-15769.
- [74]. Glushkov, V. A., & Tolstikov, A. G. (2008). Synthesis of substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction. *Russian Chemical Reviews*, 77(2), 137.

[75]. Chandra, D., Dhiman, A. K., Kumar, R., & Sharma, U. (2019). Microwave-Assisted Metal-Free Rapid Synthesis of C4-Arylated Quinolines via Povarov Type Multicomponent Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019(16), 2753-2758.

Chapitre 2
Méthodes et modèles de la
chimie quantique

1. Introduction

Avec l'essor croissant des méthodes computationnelles de calcul sophistiquées et l'accessibilité accrue des ressources de calcul, la chimie théorique devenue précieuse [1]. La modélisation moléculaire implique la représentation graphique de la géométrie ou la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode computationnelle [2] englobant différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle [3].

1. Méthode de la chimie quantique

En chimie quantique, les systèmes moléculaires sont souvent composés de N noyaux et n électrons, dans lesquels leur état décrit par l'équation de Schrödinger [4].

$$H\psi = E\psi \dots \dots \dots (1)$$

L'hamiltonien est la somme des termes cinétiques et potentiels des électrons et des noyaux.

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^n \Delta_i - \frac{\hbar^2}{2M_K} \sum_K^N \Delta_K + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{K>L}^N \frac{Z_K Z_L e^2}{r_{KL}} - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{K_i}} \dots \dots \dots (2)$$

2.1. Approximation Born-Oppenheimer

Parce que les noyaux sont trop lourds que les électrons, Born et Oppenheimer [5] négligent le mouvement des noyaux qui sont considérés rigides. Par conséquent, l'énergie potentielle noyaux-noyaux devient constante. L'Hamiltonien devient comme suit :

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^n \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{i \neq j}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_i^n \sum_K^N \frac{Z_K e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ik}} \dots \dots \dots (3)$$

L'équation de Schrödinger est résolue seulement pour les cas des atomes d'hydrogène et des hydrogénoïdes, ainsi, plusieurs méthodes ont été proposées pour la résoudre. Parmi ces méthodes celle de Hartree [6] et Hartree-Fock [7].

2.2. Méthode de Hartree

Dans l'approximation de Hartree [8], on remplace l'interaction d'un électron avec les autres

électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des électrons. Permet de remplacer le potentiel bioélectronique exprime la répulsion entre l'électron i et les électrons j , Par un potentiel mono-électronique moyen (électrons indépendants).

Par conséquent la fonction d'onde totale est écrite sous forme d'un produit de fonctions d'onde mono-électroniques (équation 4).

$$\psi(\mathbf{1}, \mathbf{2}, \dots, \mathbf{n}) = \frac{1}{n!^{1/2}} = [\Phi_1(\mathbf{1})\Phi_2(\mathbf{2}) \dots \Phi_n(\mathbf{n})] \dots \dots \dots (4)$$

L'hamiltonien écrit comme une somme des hamiltoniens, chacun décrivant le comportement d'un seul électron.

$$\widehat{H} = \sum_i \widehat{H}_i \dots \dots \dots (5)$$

2.3. Méthode de Hartree-Fock

L'approximation de "Hartree-Fock" [6,9] introduite pour les spins. L'une des interactions manquantes est l'échange et la corrélation. Cet effet exprime l'antisymétrie de la fonction d'onde par rapport à l'échange des coordonnées de n'importe quels deux électrons.

ψ Fonction d'onde antisymétrique (un déterminant de Slater).

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \dots, \vec{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \Phi_1(\vec{r}_1) & \Phi_1(\vec{r}_2) & \dots & \Phi_1(\vec{r}_n) \\ \Phi_2(\vec{r}_1) & \Phi_2(\vec{r}_2) & \dots & \Phi_2(\vec{r}_n) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \Phi_n(\vec{r}_1) & \dots & \dots & \Phi_n(\vec{r}_n) \end{bmatrix} \dots \dots \dots (6)$$

$\frac{1}{\sqrt{N!}}$ Facteur de normalisation.

2.4. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan

Roothaan [10] a utilisé la technique OM-CLOA (Orbitales Moléculaires-Combinaison Linéaire des Orbitales Atomiques) pour définir les expressions analytiques des orbitales moléculaires ϕ_i de HF. Ainsi, l'orbitale moléculaire ϕ_μ est définie sous forme d'une

combinaison linéaire des orbitales atomiques :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^N c_{ir} \varphi \dots \dots \dots (7)$$

c_{ir} Coefficients des orbitales atomiques (OA).

2.5. Méthodes Post-HF

Pour prendre en compte l'énergie de la corrélation électronique entre le mouvement des électrons dans le calcul des propriétés thermodynamiques, des méthodes Post-HF ont été proposés. Parmi ces dernières, méthodes de l'interaction de configurations (CI) [11,12], et la théorie des perturbations de Moller-Plesset d'ordre n (MPn), ainsi que la théorie de la fonctionnelle de la densité.

L'énergie de corrélation est la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte.

$$E_{corr} = E_{exacte} - E_{HF} \dots \dots \dots (8)$$

2.6. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Le calcul de ces propriétés de différents systèmes à l'état initial contenant N électrons par les méthodes *ab initio* est extrêmement complexe. En conséquence, en 1964 Hohenberg et Kohn ont proposé une nouvelle méthode basée sur la densité électronique $\rho(r)$ dite DFT [13].

$$E = \int \varepsilon_i [\rho(r)] dr \dots \dots \dots (9)$$

a) Les fonctionnelles E_x et E_c

E_{xc} Est la somme de deux fonctionnelles d'échange E_x et de corrélation E_c

$$E_{xc} = E_x + E_c \dots \dots \dots (10)$$

L'énergie corrélation est différence entre E_{xc} et E_x

$$E_c = E_{xc} - E_x \dots \dots \dots (11)$$

2.7. La fonctionnelle hybride B3LYP

Becke 3-paramètres Lee-Yang-Parr obtenue par une hybridation de plusieurs fonctionnelles.

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{exact} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \dots (12)$$

Les trois paramètres d'ajustement sont [14] :

$$a_0 = 0.20; a_x = 0.72; a_c = 0.81 \dots \dots (13)$$

3. Modèles théoriques de la réactivité chimique

Différentes théories et modèles ont été développées pour étudier la réactivité et la sélectivité des réactions chimiques, en particulier, la théorie de l'état de transition, la théorie des orbitales moléculaires frontières et les indices de réactivité dérivés de la DFT conceptuelle.

3.1. Théorie de l'état de transition

La théorie de l'état de transition a été développée en 1935 par Eyring est permettre de déterminer la constante de vitesse d'une réaction [15]. Selon cette théorie, les réactifs doivent passer par un état de transition sous forme de complexe activé avant de se transformer en produits. La barrière d'activation est calculée par :

$$E_a = E_{ET} - E_{réactifs} \dots \dots (14)$$

Dans le profil énergétique du chemin réactionnel, l'état de transition est le point où l'énergie atteint son maximum, tandis que les réactifs et les produits correspondent aux points où l'énergie est minimale. A partir de l'analyse de la géométrie de l'état de transition, il est possible de déterminer le type du mécanisme réactionnel.

3.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)

La théorie des orbitales moléculaires frontières a été développée en 1950 par Fukui et ses collaborateurs [16,17]. Ils ont identifié une corrélation entre la densité électronique des orbitales

moléculaires frontières et la réactivité chimique. Selon Fukui, lors de l'étude d'une réaction sous contrôle frontalier, les deux orbitales moléculaires qui présentent un réel intérêt sont la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO). Ces deux orbitales, qualifiées d'orbitales frontières, jouent un rôle similaire aux orbitales de valence chimique. La HOMO, qui contient les électrons de plus haute énergie et les plus facilement cédés, est liée à la capacité de la molécule à donner des électrons, et la LUMO renseigne sur la capacité de la molécule à accepter des électrons.

3.3. Indices de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

3.3.1. Les indices globaux

a) Le potentiel chimique μ

Par analogie avec le potentiel chimique $\mu_i = \left(\frac{\partial G}{\partial n_i} \right)_{P,T,n_j}$ en thermodynamique, la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électron n_i est appelée potentiel chimique électronique (μ) [18].

$$\mu = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = -\chi \dots \dots \dots (15)$$

b) La dureté η

Parr et Pearson [19] défini la dureté (η) comme le second dérivé de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N :

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \dots \dots \dots (16)$$

L'expression approximative de la dureté :

$$\eta = \epsilon_{LUMO} - \epsilon_{HOMO} \dots \dots \dots (17)$$

La dureté chimique η est une mesure de la stabilité du système ; en générale, le système ayant la dureté maximale est le plus stable.

c) L'électrophilie ω

L'électrophilie ω [20] est la stabilisation énergétique résultant du transfert de charge lorsque le système acquiert une charge électronique ΔN . L'expression approximative de ω à l'état fondamental est la suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \dots \dots \dots (18)$$

d) La nucléophilie N

L'indice de nucléophilie (N) a été proposé par Domingo *et al* [21] :

$$N = \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)} \dots \dots \dots (19)$$

La molécule de tétracyanoéthylène (TCE) comme référence dans l'échelle de la nucléophilie, car elle possède l'énergie la plus basse de FMO une grande série de molécules étudiées dans les réactions de cycloaddition. Ce choix permet de créer une échelle de nucléophilie avec des valeurs positives.

3.3.2. Les indices locaux

a) Les fonctions de Parr

Pour la détermination des sites réactifs de manière simple et efficace, Domingo [22] a proposé d'utiliser les fonctions de Parr $P(r)$ qui caractérisent le changement de densité électronique du spin qui se produit au cours du processus de transfert d'électrons du nucléophile vers l'électrophile.

Pour la molécule électrophile $P^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \dots \dots \dots (20)$

Et la molécule nucléophile $P^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \dots \dots \dots (21)$

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

b) Fonctions de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $V(\mathbf{r})$ constant [23].

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right]_{V(\mathbf{r})} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta V(\mathbf{r})} \right]_N \dots \dots \dots (22)$$

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons pour une attaque nucléophile et électrophile, sont respectivement [24].

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \dots \dots \dots (23)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \dots \dots \dots (24)$$

Avec :

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

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

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

3.4. Analyse QTAIM

3.4.1. Principe

L'application du principe de la topologie basé sur la densité électronique $\rho(\mathbf{r})$ en chimie a été initiée par Richard Bader dans sa théorie des atomes dans les molécules (QTAIM) [25]. Les positions nucléaires d'un système moléculaire correspondent à des maxima locaux appelés NCP (Nuclear Critical Point), définissent des attracteurs et chaque attracteur est associé à un bassin.

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

$$H(\mathbf{r}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \dots \dots \dots (25)$$

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 leurs connexions caractérisent la topologie du gradient de la densité. Les quatre types de points critiques ayant trois valeurs propres (λ_i) non-nulles sont regroupés dans le [Tableau 2.1](#).

Tableau 2.1. Points critiques dans la théorie QTAIM.

Objet topologique	Signe de λ_i	$(\mathbf{n}(\lambda_i), \sum \lambda_i)$	Nomenclature
Maximum (attracteur)	local -,-,-	(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)

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

Les interactions entre les atomes liés peuvent être caractérisées et classées en fonction des propriétés de la densité électronique et de la densité d'énergie au point critique de liaison (BCP). La valeur de la densité électronique au point critique de liaison, notée ρ_b , est liée à l'ordre de liaison [26], qui reflète la force de liaison. L'ordre de liaison peut être approximativement évalué à l'aide de la formule suivante :

$$n = \exp[A(\rho_b - B)] \dots \dots \dots (26)$$

Où A et B sont des constantes qui dépendent de la nature des atomes liés, et leurs valeurs

sont paramétrées sur des données expérimentales. En général, ρ_b est supérieur à 0,20 u.a dans le cas d'une liaison à électron partagé, et inférieur à 0,10 u. a dans le cas d'une interaction sans partage d'électrons (liaison ionique, Vander Waals...etc.). Il a été montré que ρ_b est fortement corrélée à l'énergie de liaison dans plusieurs types d'interactions [27].

3.4.3. Le Laplacien de la densité électronique au BCP

La théorie QTAIM [28] fournit non seulement une méthode pour définir et identifier les liaisons, mais permet également de caractériser et de catégoriser les liaisons. La propriété que Bader a examinée à cet effet est le Laplacien de la densité électronique au point critique de liaison. Il est important de rappeler que le hessien de la densité au BCP a une valeur propre positive (λ_3) et deux valeurs propres négatives (λ_1 et λ_2). Par convention, la première valeur propre (λ_3) est associée à une direction le long du chemin de liaison, tandis que les deux autres, λ_1 et λ_2 , négatives (par convention $|\lambda_1| > |\lambda_2|$), sont associées à la direction le long de 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. Un Laplacien négatif indique que les valeurs propres dominantes sont λ_1 et λ_2 , ce qui signifie que la densité de charge est concentrée entre les deux atomes liés. En cas de Laplacien positif, λ_3 sera la courbure dominante, et la charge est concentrée loin de la région internucléaire.

En analysant la densité et son Laplacien au BCP, les interactions atomiques peuvent être classées en interactions avec ou sans partage d'électrons [29]. Une interaction avec partage d'électrons correspond à un Laplacien négatif, typique des liaisons covalentes. Dans le cas d'un Laplacien positif, la densité au BCP est environ dix fois plus faible (0,01 u.a), indiquant une interaction sans partage d'électrons, caractéristique des liaisons ioniques, des liaisons hydrogène ou des forces de Van der Waals. Dans le cas de liaisons fortement polarisées, telles que C-X, où X : O, N, F, le Laplacien peut être positif car l'accumulation de la densité de charges se déplace vers les atomes les plus électronégatifs plutôt qu'au point critique de liaison. Pour les molécules linéaires, les valeurs propres de λ_1 et λ_2 sont égales en raison de la symétrie. Cas général, on observe une différence qui peut renseigner sur l'ellipticité de la liaison. L'ellipticité mesure l'étendue de la densité de charge dans une direction le long de la surface séparatrice par rapport à l'autre direction.

3.4.4. Les densités d'énergie au BCP

Le Laplacien de la densité au point critique de liaison est lié aux densités d'énergie potentielle V_b et cinétique G_b selon le théorème du Viriel local [30].

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(\mathbf{r}) = 2G_b + V_b \dots \dots \dots (27)$$

Comme nous avons $G_b > 0$ et $V_b < 0$, le théorème du Viriel total appliqué au point critique de liaison implique que les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ sont dominées par une décroissance locale de l'énergie potentielle, Cependant les interactions pour lesquelles $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ 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 [31]. Ont proposé d'évaluer la densité d'énergie électronique totale du système ($H(\mathbf{r}) = G(\mathbf{r}) + V(\mathbf{r})$) au point critique de liaison : $H_b = G_b + V_b$. Cette densité d'énergie totale, lorsqu'elle est intégrée sur tout l'espace, donne l'énergie électronique totale. H_b est négative pour des interactions avec partage d'électrons, et son ordre de grandeur reflète le caractère covalent [32].

Références bibliographiques

- [1]. Belaidi, S. (2002). *Nouvelle approche de la stéréosélectivité dans les macrolides antibiotiques dissymétriques, par la modélisation moléculaire* (Doctoral dissertation, Batna, Université El Hadj Lakhder. Faculté des sciences).
- [2]. Clark, T. (1985). A handbook of computational chemistry: A practical guide to chemical structure and energy calculations. (*No Title*).
- [3]. Kollman, P. A. (1996). Advances and continuing challenges in achieving realistic and predictive simulations of the properties of organic and biological molecules. *Accounts of Chemical Research*, 29(10), 461-469.
- [4]. Schrödinger, E. (1926). SCHRÖDINGER 1926C. *Annalen der Physik*, 79, 734.
- [5]. Born, M., & Oppenheimer, J. R. (1927). *Ann. Phys. Ann. Phys*, 84, 457.
- [6]. Hartree, D. R. (1928, January). The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* (Vol. 24, No. 1, pp. 89-110). Cambridge university press.
- [7]. Fock, Q. V. (1930). Näherungsmethoden zur Lösung des Mehrkörperproblems. *Z. Physik*, 61(126), 62.
- [8]. Hartree, D. R. (1928, January). The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. Part II. Some results and discussion. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* (Vol. 24, No. 1, pp. 111-132). Cambridge University Press.
- [9]. Fock, V. (1930). „Self-consistent” field with interchange for sodium. *Z. Phys*, 62, 795-805.
- [10]. Roothaan, C. C. J. (1951). New developments in molecular orbital theory. *Reviews of modern physics*, 23(2), 69.
- [11]. Schaefer III, H. F. (1977). Methods of electronic structure theory.
- [12]. Julg, A. (1978). *Chimie quantique structurale et éléments de spectroscopie théorique*. Office des publications universitaires.
- [13]. Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous electron gas. *Physical review*, 136(3B), B864.
- [14]. BECKE, A. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Physics*, 98, 5648-5652.
- [15]. (a) Eyring, H., & Polanyi, M. (1931). Über einfache gasreaktionen. *Z. Phys. Chem. B*, 12, 279-311. (b) Eyring, H. (1935). The activated complex in chemical reactions. *The Journal of*

Chemical Physics, 3(2), 107-115. (c) Eyring, H. (1935). The activated complex and the absolute rate of chemical reactions. *Chemical Reviews*, 17(1), 65-77.

[16]. Fukui, K., Yonezawa, T., Nagata, C., & Shingu, H. (1954). Molecular orbital theory of orientation in aromatic, heteroaromatic, and other conjugated molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 22(8), 1433-1442.

[17]. Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). A molecular orbital theory of reactivity in aromatic hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*, 20(4), 722-725.

[18]. Wang, Y. A., Liu, S., & Parr, R. G. (1997). Laurent series expansions in density functional theory. *Chemical physics letters*, 267(1-2), 14-22.

[19]. Pearson, R. G. (1993). The principle of maximum hardness. *Accounts of Chemical Research*, 26(5), 250-255.

[20]. Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American chemical society*, 105(26), 7512-7516.

[21]. Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., & Contreras, R. (2002). Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, 58(22), 4417-4423.

[22]. Pearson, R. G. (1963). Hard and soft acids and bases. *Journal of the American Chemical society*, 85(22), 3533-3539.

[23]. Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050.

[24]. Mortier, W. J., & Yang, W. (1986). The use of global and local molecular parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines. *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5708-5711.

[25]. Bader, R. F. W. (1990). International series of monographs on chemistry. *Atoms Mol. A Quantum Theory*, 22, 1566-1567.

[26]. (a) Bader, R. F. W., Slee, T. S., Cremer, D., & Kraka, E. (1983). Description of conjugation and hyperconjugation in terms of electron distributions. *Journal of the American Chemical Society*, 105(15), 5061-5068. (b) Cremer, D., & Kraka, E. (1984). A description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy. *Croatica Chemica Acta*, 57(6), 1259-1281.

[27]. (a) Boyd, R. J., & Choi, S. C. (1986). Hydrogen bonding between nitriles and hydrogen halides and the topological properties of molecular charge distributions. *Chemical physics letters*, 129(1), 62-65. (b) Carroll, M. T., & Bader, R. F. (1988). An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules. *Molecular Physics*, 65(3), 695-722.

- [28]. Bader, R. F. (1984). W.; MacDougall, P. J.; Lau, CDH. *J. Am. Chem. Soc.*, 106(1594), 23.
- [29]. (a) Bader, R. F. (1991). A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chemical Reviews*, 91(5), 893-928. (b) Popelier, P. L. A. (2000). Atoms in Molecules: An Introduction, 164 p.
- [30]. Bader, R. F. W., Nguyen-Dang, T. T., & Tal, Y. (1981). A topological theory of molecular structure. *Reports on Progress in Physics*, 44(8), 893.
- [31]. Cremer, D., & Kraka, E. (1984). A description of the chemical bond in terms of local properties of electron density and energy. *Croatica Chemica Acta*, 57(6), 1259-1281.
- [32]. (a) Espinosa, E., Alkorta, I., Elguero, J., & Molins, E. (2002). From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X–H... F–Y systems. *The Journal of chemical physics*, 117(12), 5529-5542. (b) Macchi, P., Proserpio, D. M., & Sironi, A. (1998). Experimental electron density in a transition metal dimer: metal–metal and metal–ligand bonds. *Journal of the American Chemical Society*, 120(51), 13429-13435.

Chapitre 3
Réaction de cycloaddition
[4+2] de Povarov

1. Introduction

La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt. [1,2]. Elle est la fondation essentielle pour une variété de composés chimiques et industriel [3-4]. Dans ce contexte, les réactions de cycloaddition sont considérées comme une méthode performante [1,2]. Le rendement élevé et le bon contrôle de la stéréochimie sont qualifiés ses réactions [5].

2. Réactions de cycloaddition

Les réactions de cycloaddition (CA) [6] est un assemblage de deux molécules pour constituer un cycle, deux liaisons simples sont créées et deux liaisons doubles sont rompues. Les réactions de CA sont de Diels-Alder [4+2] et 1,3-dipolaires ou [3+2] (Schéma 3.1) [7]. Les travaux théoriques récents sont principalement concentrés sur ces deux réactions. Il convient donc de rappeler brièvement ces réactions et de mentionner les travaux théoriques importants récemment réalisés dans ce domaine

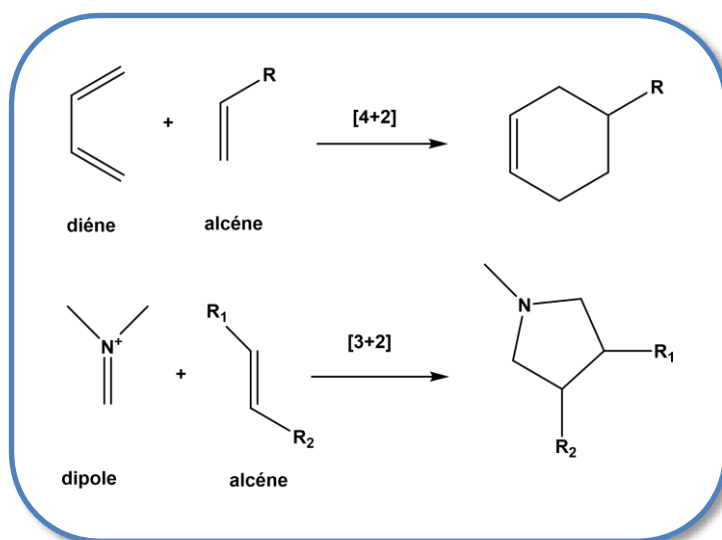


Schéma 3.1. Exemples sur les réactions de cycloaddition.

3. Cycloaddition 1,3-Dipolaires et Diels-Alder

3.1. Cycloaddition 1,3-Dipolaires

La cycloaddition 1,3-dipolaire [8] a été établie par Huisgen [9]. C'est une stratégie de synthèse des dérivés cycliques et hétérocycliques [10,11]. Ces réactions sont employées dans

la préparation de composés naturels : les acides aminés [12] alcaloïdes [13] des produits pharmacologiques [14].

3.2. Les réactifs de la réaction de 1,3-Dipolaire

3.2.1. Les dipolarophiles

Sont des hydrocarbures insaturés qui sont utilisés dans ce type de réactions (Figure 3.1). La réactivité et la sélectivité ont été déterminées selon la structure et le comportement électronique du groupement porté par le dipolarophile [15].

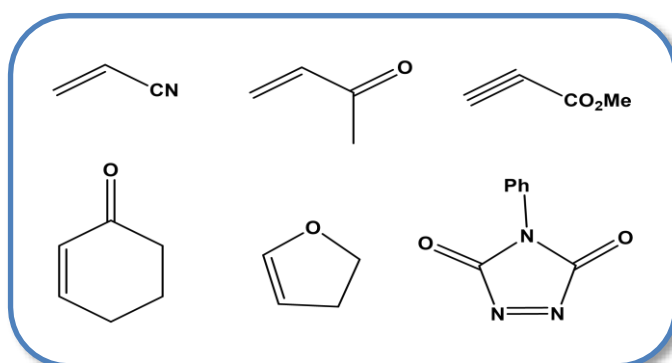


Figure 3.1. Structures de dipolarophiles.

3.2.2. Les dipolaires 1,3

Les dipôles [16] sont des molécules caractérisées par la présence de quatre électrons π répartis sur trois atomes voisins a-b-c, formant une structure de résonance où les charges (charge positive + et charge négative -) sont dans une relation 1,3 (Schéma 3.2) [17].

La plupart des études dans ce domaine sont consacrées aux nitrones. De plus, ces composés sont disponibles et obtenus à travers d'aldéhydes, d'amines...etc [18].

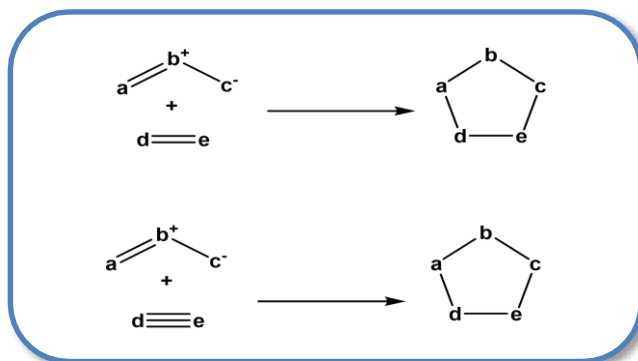


Schéma 3.2. Structure des dipôles-1,3.

4. Cycloaddition de Diels-Alder

La cycloaddition de Diels-Alder [19] nécessite un diène conjugué et un diénophile, construisant un composé insaturé appelé cycloadduit de Diels-Alder [20]. Elle détermine la régio- et stéréo-sélective, [21]. Découverte par Otto Diels et Kurt Alder, en 1928 [22], au cours de leurs recherche [23]. Elle est effectuée dans différentes conditions expérimentales, qu'elles soient intermoléculaires ou intramoléculaires.

4.1. Réactifs de la cycloaddition de Diels-Alder

4.1.1. Le diène

Plusieurs diènes conjugués ont été utilisés dans les réactions de Diels-Alder [24]. Ces derniers possèdent deux doubles liaisons conjuguées [25]. Les diènes cycliques sont plus réactifs que ceux avec une chaîne ouverte (Figure 3.2) [24]. Ils peuvent également être classés en différentes formes, car la fonction peut être sur une chaîne ouverte, à l'extérieur d'un cycle, entre les deux cycles, etc. [26].

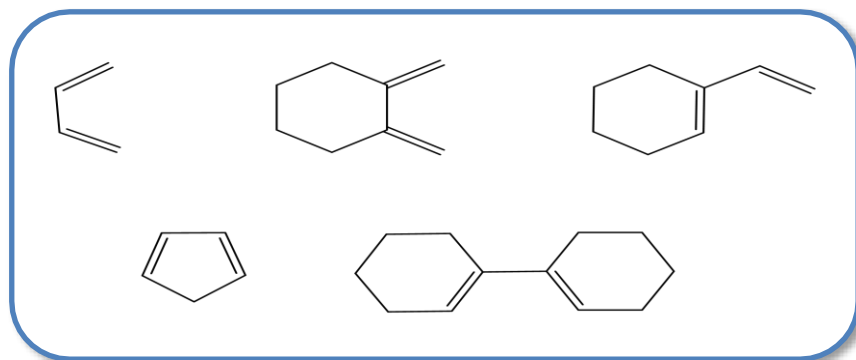


Figure 3.2. Différentes formes de diènes.

4.1.2. Diénophiles

Appelés aussi dipolarophiles, ont une double ou triple liaison. Les diénophiles sont des hydrocarbures insaturés (Figure 3.3) [27]. La nature électronique du groupement porté par le dipolarophile détermine la réactivité et la sélectivité [15].

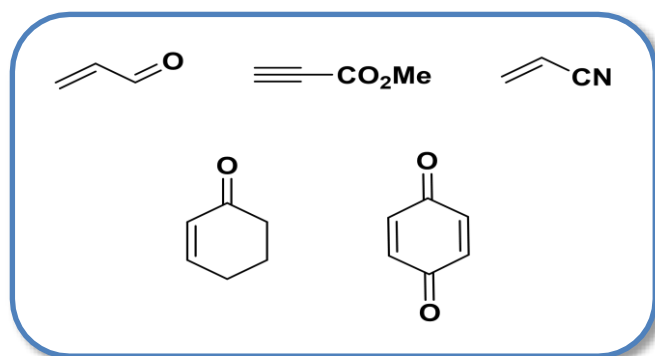


Figure 3.3. Quelques structures de diénophiles.

4.2. Les travaux théoriques récents sur les réactions DA

La cycloaddition Oxa-Diels-Alder en présence d'un acide de Lewis avec un diène substitué et du benzaldéhyde est une méthode plus simple pour la préparation des pyranes (Schéma 3.3) [28]. L'utilisation de produits carbonylés comme hétéro-diénophiles permet de préparer une variété de molécules [29,30].

Les chercheurs ont réalisé une étude théorique en utilisant la méthodologie M06-2X/6-31+G(d)//B3LYP/6-31+G(d) pour élucider les origines de l'exo-sélectivité dans la réaction Hétéro-Diels-Alder entre le 5-benzylidène-2-arylimino-3-aryl-thiazolidine-4-thiones et le norbornène. Ils ont constaté que les produits *endo* ne sont pas favorisés en raison de la grande distorsion du norbornène et de la conformation éclipsée de leurs structures à l'état de transition, ce qui explique la préférence pour les états de transition *exo*. Hétéro-Diels-Alder (HDA) avec des aldéhydes nécessite généralement des conditions expérimentales sévères, telles qu'un temps de réaction prolongé, une température élevée, et parfois une haute pression, ce qui réduit l'utilité pratique de cette méthode de synthèse. Pour surmonter ce problème, certains chercheurs ont introduit des substituants donneurs d'électrons sur le diénophile pour le rendre beaucoup plus réactif [31,32]. Par exemple, très récemment, Jian *et al.* [33] ont étudié expérimentalement la HDA entre le dérivé diène 1 et le benzaldéhyde comme diénophile 2 et AlCl_3 (Schéma 3.3).

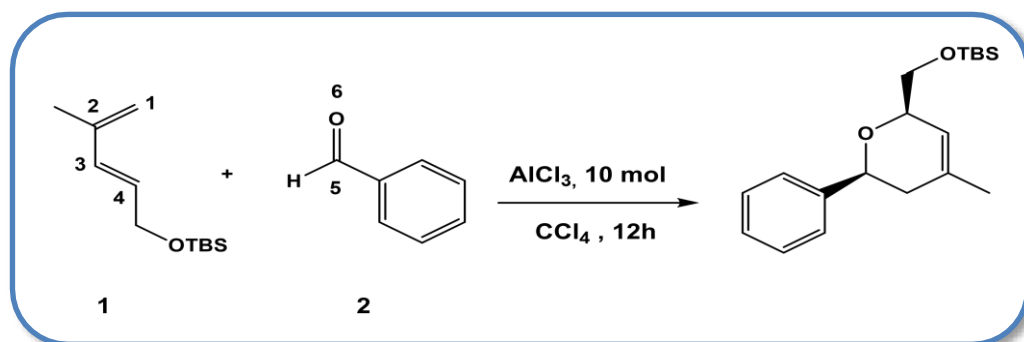


Schéma 3.3. Réaction Hétéro-Diels-Alder (HDA) entre le diène 1 et le benzaldéhyde 2.

5. Réaction de Povarov

Les réactions Hétéro Diels-Alder (HDA) peuvent également être parmi les méthodes performante pour la construction d'un hétérocycle. Elles sont réparties en deux catégories ; réaction d'oxa-DA (H.D.A à partir des composés carbonylés) et les réactions d'aza-DA (H.D.A. à partir des imines). Cette dernière présente une méthode très utile pour la synthèse des dérivés de tétrahydroquinolines (Schéma 3.4) [34].

Cette réaction a été développée par le chimiste russe L. S. Povarov dans les années 1960 [35] et est récemment nommer "réaction de Povarov " [36].

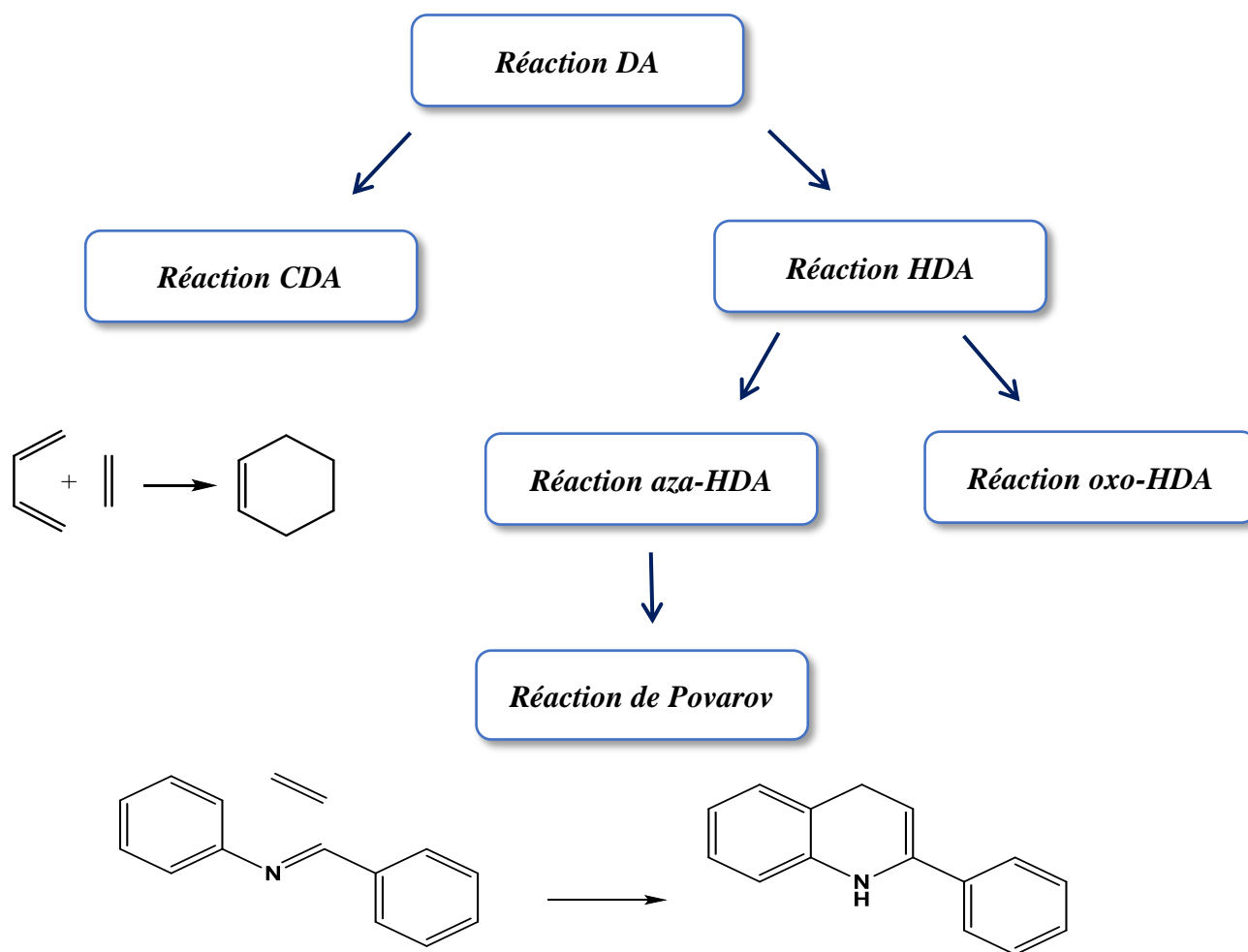


Schéma 3.4. Classification de la réaction de Diels-Alder.

La réaction de Povarov reste presque inexplorée jusqu'aux années 1990 après sa découverte, avec seulement quelques exceptions ayant obtenu des rendements variés entre modérés et très faibles [37]. En 1993, la première réaction multi-composants de Povarov a été publiée [38], et deux ans plus tard, ils ont identifié que les acides de Lewis sont des catalyseurs appropriés pour cette transformation [39].

5.1. Historique

En 1962, Povarov décrit le premier exemple de réaction entre N-aryl imine et l'éther vinylique catalysé par le trifluoroborane BF_3 , à température ambiante et dans des solvants : diéther, le benzène et l'acétate d'éthyle (Schéma 3.5) [40].

Cette réaction a également été étendue aux thioéthers vinyliques [41] ainsi qu'aux éthers vinyliques cycliques [42].

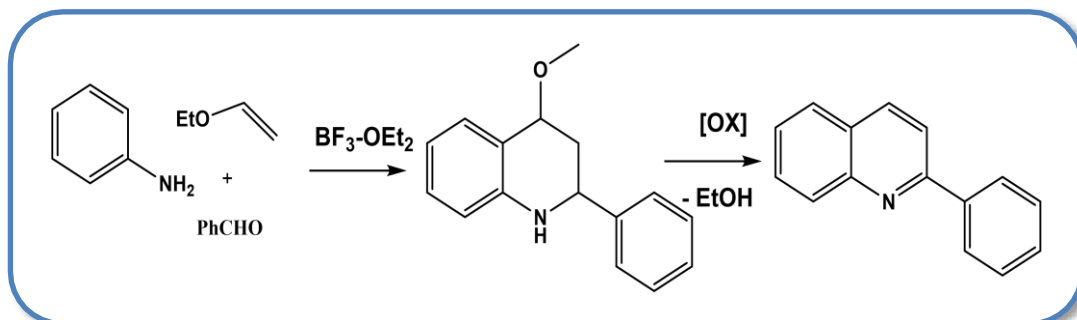


Schéma 3.5. Réaction de Povarov entre N-aryl imine avec un éther vinylique

Le choix d'acide peut se faire entre BF_3 , AlCl_3 ou AlBr_3 [43]. Après plus de trois décennies du travail original de Povarov, la réaction a été revue et améliorée de diverses manières [44]. Autre condensation avec l'éther vinylique et la base de Schiff a été effectuée dans l'acide acétique [45], qui joue un double rôle en tant que solvant et catalyseur. Cela démontre la possibilité d'utiliser à la fois un acide de Lewis ou de Brønsted. Les N-aryl imines sont employées [46], mettant en œuvre divers groupes d'électrodonneurs ou d'électroattracteurs concernant l'aromaticité (Schéma 3.6) [47].

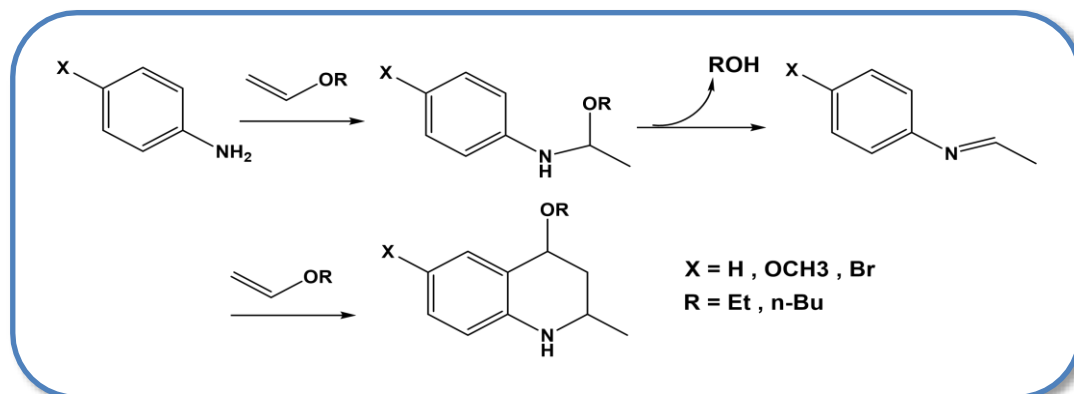


Schéma 3.6. Condensation d'éther vinylique et une base de Schiff.

5.2. Mécanisme réactionnel et effets électroniques de la réaction de Povarov

La réaction de Povarov (aza-Diels-Alder), est une cycloaddition [4+2], qui implique un aza-diène et une oléfine riche en électrons en tant que diénoophile (Schéma 3.7). Cette réaction conduit à la formation de dérivés de quinoléines substituées ou de tétrahydroquinoléines. [45].

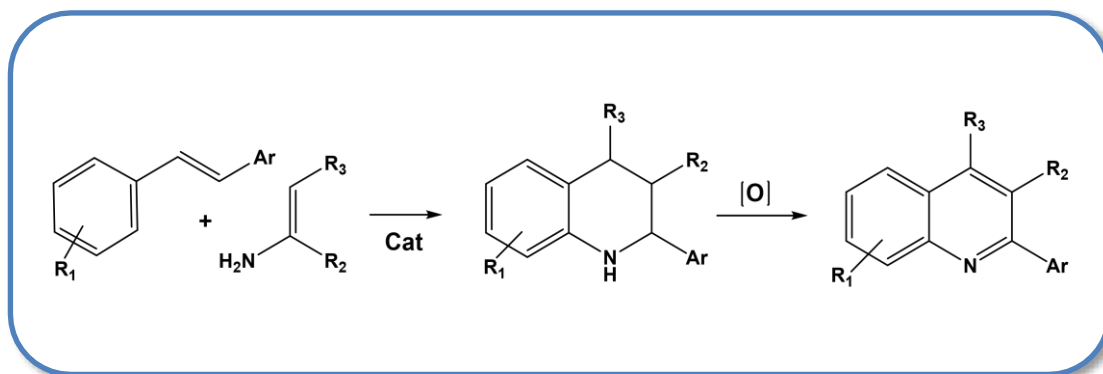


Schéma 3.7. Réaction de Povarov.

Les effets électroniques sur le système conjugué, que ce soit sur le diène ou le diénophile, jouent un rôle significatif dans ces réactions de Diels-Alder. La régiosélectivité est contrôlée par l'interaction polaire avec le centre qui déficient en électrons de l'électrophile et le centre riche en électrons du nucléophile.

En fonction des propriétés électroniques du diène et du diénophile, on subdivise l'Aza-Diels-Alder en deux grandes catégories [48].

5.2.1. La réaction aza-Diels-Alder (NED-Aza-DA) à demande d'électrons normale

Dans ce cas, la LUMO du diénophile, qui est une orbitale moléculaire déficiente en électrons, interagit avec la HOMO du diène, qui est riche en électrons (Schéma 3.8).

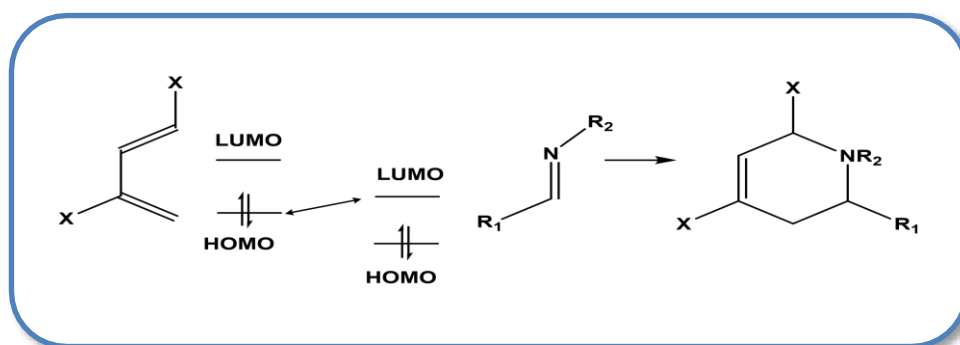


Schéma 3.8. Réaction NED-Aza-Diels-Alder.

5.2.2. La réaction aza-Diels-Alder (IED-Aza-DA) à demande d'électrons inverse

Dans la réaction IED-Aza-DA, la LUMO de l'azadiène, qui est déficitaire en électrons, interagit avec la HOMO du diénophile, qui est riche en électrons. Cette interaction entre les orbitales moléculaires est essentielle pour la cycloaddition [4+2] et détermine la régiosélectivité de la réaction (Schéma 3.9).

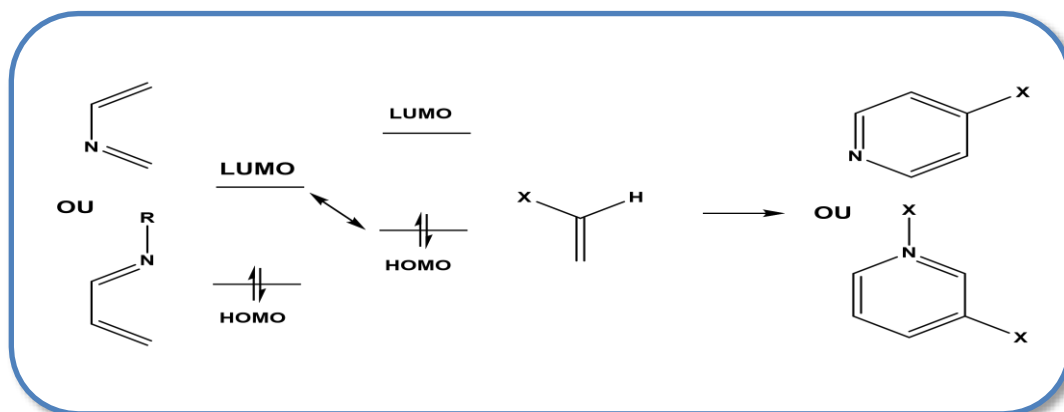


Schéma 3.9. Réaction Aza-Diels-Alder (IED-Aza-DA) à demande d'électrons inverse.

5.3. Les catalyseurs utilisés dans la réaction de Povarov

La réaction de Povarov peut être activée par une variété de catalyseurs couramment utilisés, d'autres catalyseurs non conventionnels ont également donné de bons résultats [45]. Cette diversité de catalyseurs permet aux chercheurs d'adapter la réaction aux besoins spécifiques de leurs synthèses, ce qui en fait une réaction polyvalente en chimie organique.

5.3.1. Catalyse par des acides de Lewis

En 2010, Feng et ses collaborateurs [48] ont rapporté une réaction de Povarov catalytique, présentant un caractère asymétrique. Ils ont étudié la préparation du produit **4** avec un bon rendement et une excellente énantio- et diastéréosélectivité à partir d'aza-Diels-Alder à demande électronique inverse entre l'hydroxyaniline **1a**, l'aldéhyde **2a** et le cyclopentadiène **3a** en tant que diénophile (Schéma 3.10). Cette réaction a permis d'obtenir des tétrahydroquinoléines **4b** avec un rendement modeste à élever, ainsi qu'une excellente énantio- et diastéréosélectivité. De plus, elle a présenté une large portée, malgré les limitations imposées par la présence obligatoire du substituant C8-OH (Schéma 3.10).

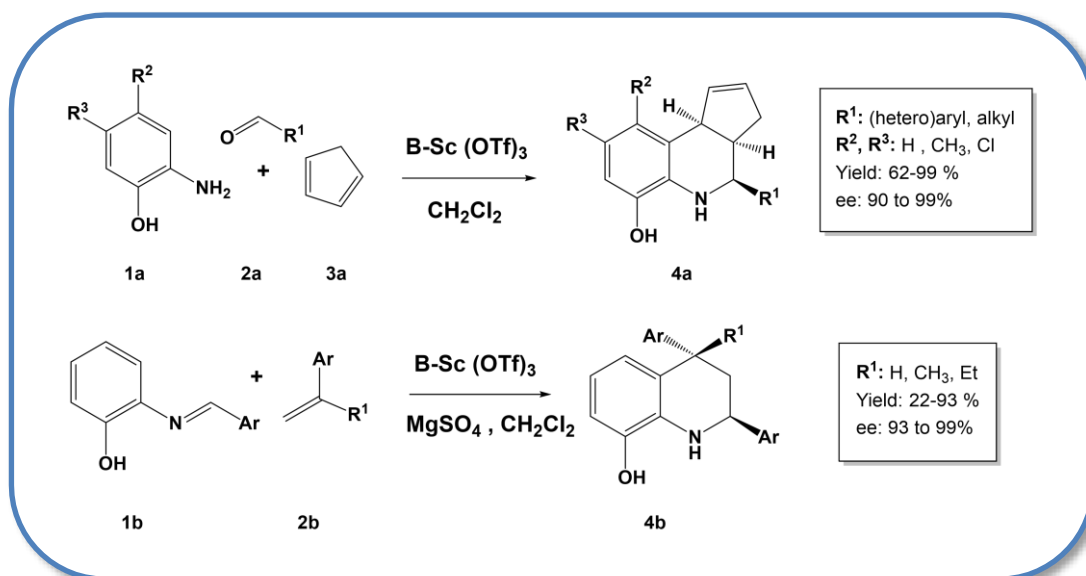


Schéma 3.10. Réaction de Povarov catalysée par l'acide de Lewis.

5.3.2. Catalyse par des acides de Bronsted

Pour discuter de l'énantiosélectivité de la réaction de Povarov catalysée par l'acide de Brønsted, Caruana et ses collègues, en 2013 [49], ont rapporté la réaction entre trois différents dérivés du carbamate, les 1-aminodiènes **2** et les N-aryl imines **1**, avec une quantité catalytique d'un catalyseur dérivé du fluor. Cette réaction a donné des tétrahydroquinoléines **3** avec un rendement modéré à excellent (entre 25 % et 94 %) et une bonne à excellente énantiométrie (Schéma 3.11).

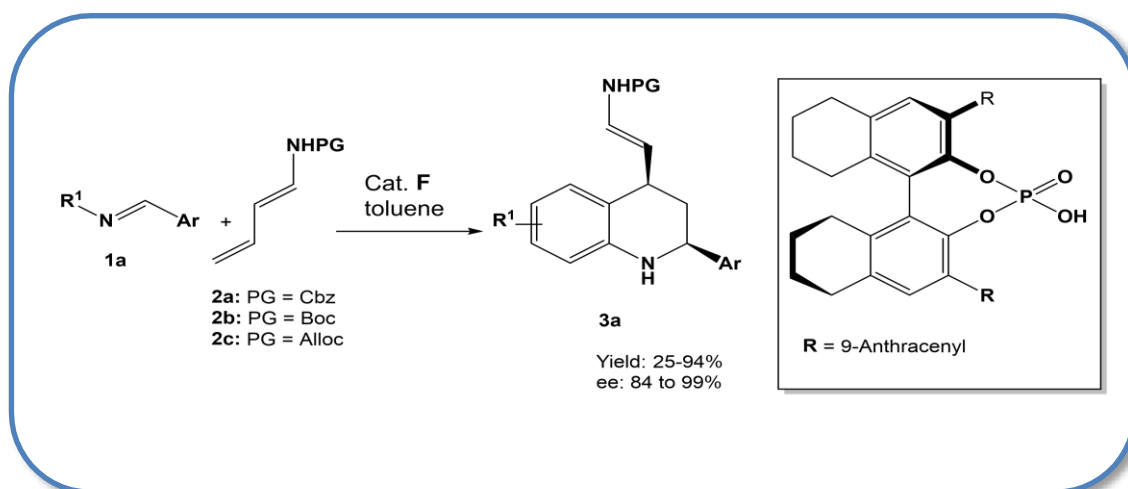


Schéma 3.11. Réaction de Povarov catalysée par l'acide de Bronsted.

La présence d'acides phosphoriques chiraux a démontré une bonne capacité d'énantio-induction dans la réaction de Povarov. Cependant, un inconvénient de ces catalyseurs est l'exigence d'un acide soit dans le composant imine, comme dans les imines dérivées des O-hydroxyanilines, soit dans le diénophile, comme le proton acide du NH dans les substrats carbamates [50].

6. La sélectivité de la réaction de Povarov

L'importance des tétrahydroquinoléines en tant que composants clés pour les produits naturels et l'accès à des composés bioactifs à diverses utilisations est bien établie [51,52]. La recherche d'un protocole synthétique permettant d'obtenir des composés énantiomériquement purs est un objectif passionnant [53].

La plupart de ces composés, qu'ils soient naturels ou dérivés synthétiques, contiennent au moins un centre stéréogène. Il est donc clair d'accéder à ces molécules de manière énantiosélective. Implique une version énantiosélective de Povarov. En 1989, Prato et al donnent le premier exemple de ce type [54]. Ils ont utilisé des auxiliaires chiraux (-) bornéol ou dérivés (-) menthol (Figure 3.4).

Les réactifs de Povarov étaient des N-arylimino) acétates de (-) bornyle, (-) menthyle et (-) 8-phénylmenthyle agissaient comme des diènes, tandis que le cyclopentadiène ou l'indène jouaient le rôle du diénophile. Cette sélectivité élevée, les résultats ont l'inconvénient majeur d'utiliser une méthode stœchiométrique basée sur un auxiliaire chiral, impliquant deux étapes de synthèse supplémentaires pour l'attacher puis l'enlever. La Synthèse énantiosélective de tétrahydroquinoléines aide à développer la réaction de Povarov énantiosélectives.

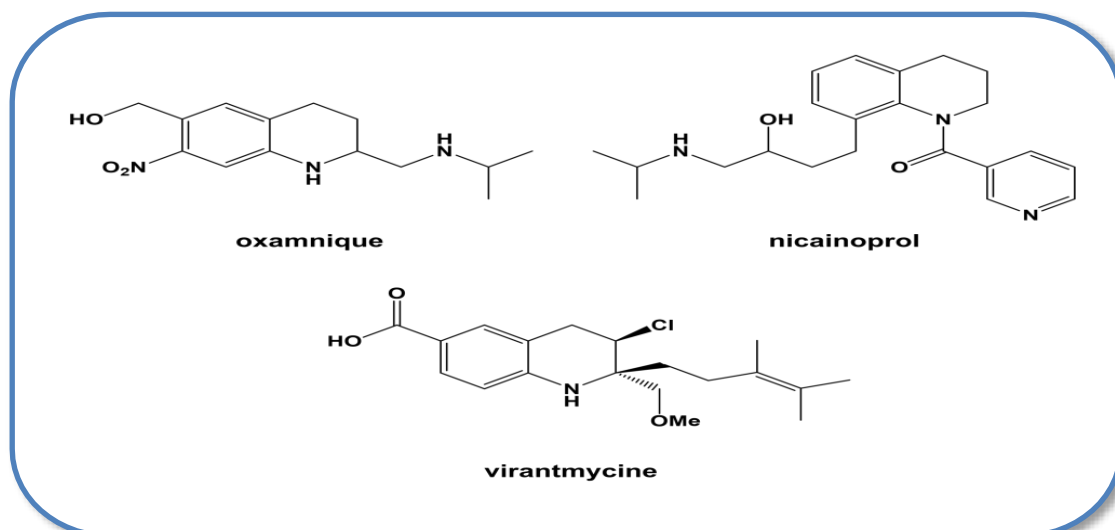


Figure 3.4. Produits naturels biologiquement actifs tétrahydroquinoléiques.

7. D'autres exemples de la réaction de Povarov

Des chercheurs Japonais [55] présentent une méthode catalytique pour obtenir de dérivés de 2-arylquinoléine. Dans ce cas, les alcools agissent comme précurseurs de diénophiles (alcènes riches en électrons). Ainsi, la réaction de la p-chloroaniline et du 3,4-diméthoxybenzaldéhyde dans l'éthanol en présence de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) et de KI (20 mol%) (Schéma 3.12).

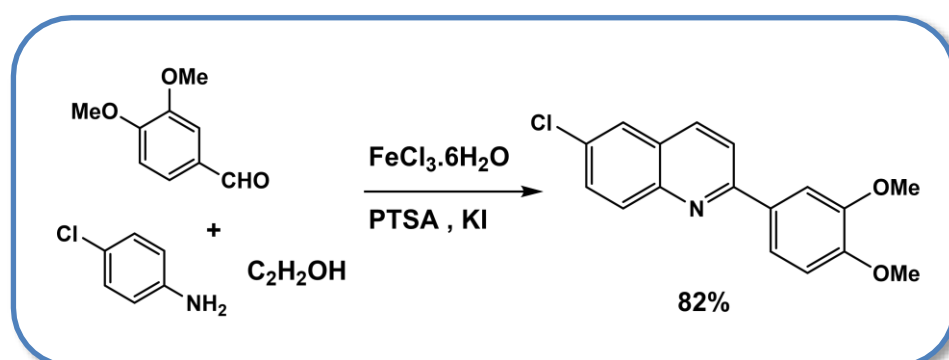


Schéma 3.12. Synthèse de dérivés de 2-arylquinoléine par réaction de Povarov en présence d'un catalyseur.

Le second exemple, présente une synthèse d'un dérivé de quinoléine réalisée à partir de la p-méthylaniline, du 2,6-dichlorobenzaldéhyde et du vinyl phényl sulfide en tant que diénophile. La tétrahydroquinoléine intermédiaire a été oxydée pour fournir la quinoléine (Schéma 3.13) [56].

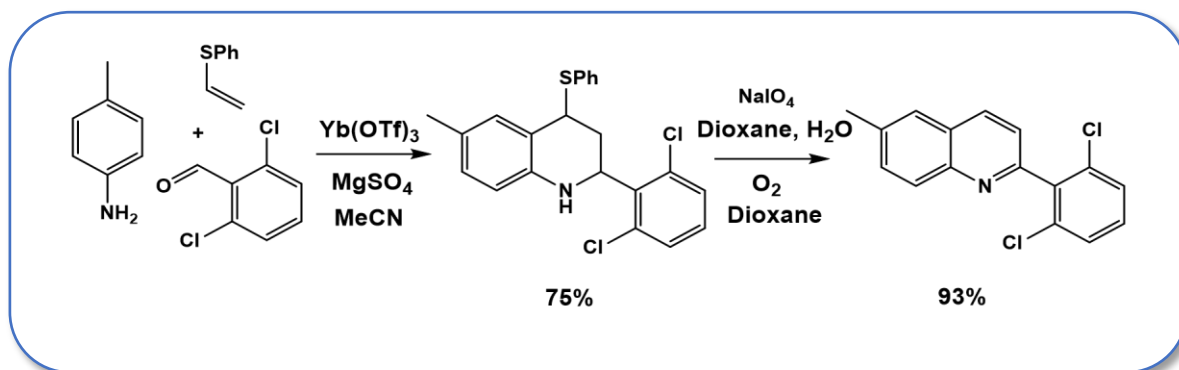


Schéma 3.13. Synthèse de dérivé de quinoléine à partir de la p-méthylaniline, et le vinyl phényl sulfide.

Un autre exemple montrant une nouvelle synthèse de tétrahydroquinoléines a été rapporté par l'équipe de Benmeddah *et al.* (Schéma 3.14) [57]. Cette synthèse a été réalisée par la réaction de cyclopentadiénones tétrasubstituées avec des sels d'iminium formés *in situ* par la réaction d'amines aromatiques et de formaldéhyde en présence de TFA (acide trifluoroacétique).

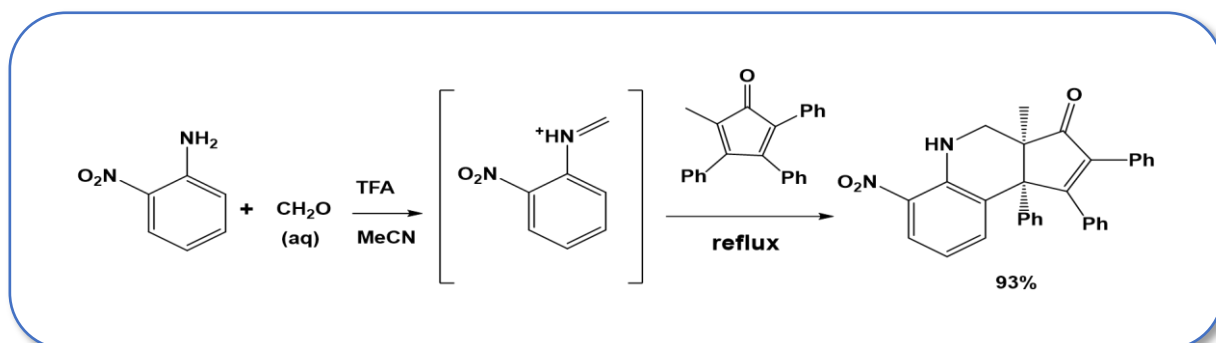


Schéma 3.14. Réaction de cyclopentadiénones tétrasubstituées.

8. Applications récentes de la réaction de Povarov

Une méthodologie de synthèse puissante est essentielle dans la découverte de nouveaux médicaments, et cela redéfinit la chimie médicinale [58]. Dans cette optique, les réactions multi-composants (MCR) occupent une place privilégiée en termes d'efficacité et de diversité structurale. Plusieurs revues ont souligné l'impact des MCR dans ce domaine [59]. Parmi ces processus, la MCR de Povarov permet de construire un adduit de tétrahydroquinoléine (THQ) avec trois points de diversité grâce à la condensation d'une aniline, d'un aldéhyde et d'une oléfine activée [60]. Compte tenu de la présence fréquente de motifs THQ dans de nombreux

médicaments et de la pertinence de leur accès synthétique par la réaction de Povarov, nous tenons à mettre en avant quelques résultats pertinents dans ce domaine.

Les tétrahydroquinoléines (THQ) et les quinoléines sont des structures hétérocycliques que l'on retrouve dans de nombreux produits pharmaceutiques actifs [61]. La modification chimique précise de ces tétrahydroquinoléines et quinoléines est un moyen efficace dans la découverte de médicaments et constitue une approche intéressante permettant aux chimistes médicaux de concevoir et de développer de nouveaux médicaments (Figure 3.5).

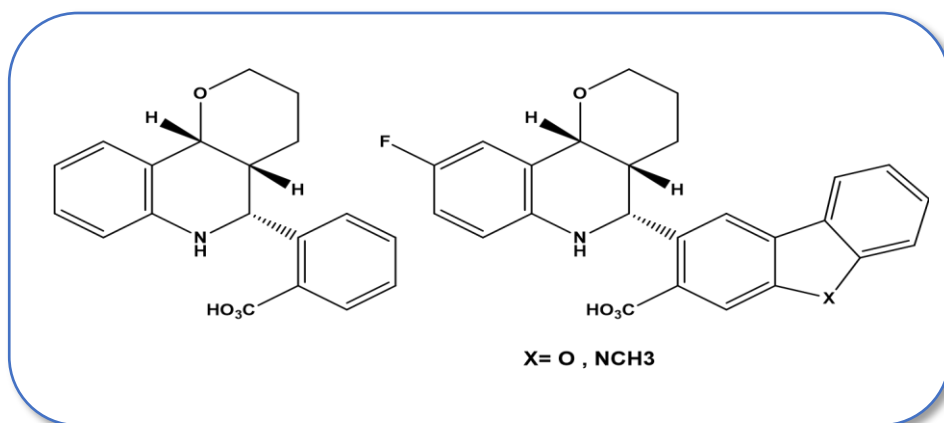


Figure 3.5. Quelques exemples représentatifs de dérivés THQ et quinoléines.

Références bibliographiques

- [1]. Ma, S. (2005). Some typical advances in the synthetic applications of allenes. *Chemical reviews*, 105(7), 2829-2872.
- [2]. Denmark, S. E., & Thorarensen, A. (1996). Tandem [4+ 2]/[3+ 2] Cycloadditions of Nitroalkenes. *Chemical reviews*, 96(1), 137-166.
- [3]. Southon, I. W., Cordell, G. A., & Buckingham, J. (1989). *Dictionary of alkaloids*. Chapman & Hall/CRC.
- [4]. Gothelf, K. V., & Jørgensen, K. A. (1998). Asymmetric 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Chemical Reviews*, 98(2), 863-910.
- [5]. Santelli, M., & Pons, J. M. (1995). *Lewis acids and selectivity in organic synthesis* (Vol. 2). CRC Press.
- [6]. Nasri, L., Ríos-Gutiérrez, M., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., & Domingo, L. R. (2017). A molecular electron density theory study of [3+ 2] cycloaddition reactions of chiral azomethine ylides with β -nitrostyrene. *Theoretical Chemistry Accounts*, 136, 1-12.
- [7]. Lelais, G., & MacMillan, D. W. (2006). Modern strategies in organic catalysis: the advent and development of iminium activation. *Aldrichimica Acta*, 39(3), 79-87.
- [8]. Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
- [9]. Huisgen, R. (1963). 1.3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick. *Angewandte Chemie*, 75(13), 604-637.
- [10]. Padwa, A. (1991). Generation and utilization of carbonyl ylides via the tandem cyclization-cycloaddition method. *Accounts of chemical research*, 24(1), 22-28.
- [11]. DeShong, P., Leginus, J. M., & Lander Jr, S. W. (1986). A stereoselective approach to the synthesis of allylic and homoallylic amines. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(4), 574-576.
- [12]. (a) Tufariello, J. J. (1979). Alkaloids from nitrones. *Accounts of Chemical Research*, 12(11), 396-403. (b) Ali, S. A., Khan, J. H., & Wazeer, M. I. (1988). The regiochemistry and stereochemistry of 1, 3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones. *Tetrahedron*, 44(18), 5911-5920. (c) Hall, A., Meldrum, K. P., Therond, P. R., & Wightman, R. H. (1997). Synthesis of hydroxylated pyrrolizidines related to alexine using cycloaddition reactions of functionalized cyclic nitrones. *Synlett*, 1997(1), 123-125.

- [13]. (a) Bird, C. W., & Katritzky, A. R. (Eds.). (1984). *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds; [in 8 volumes]. 4.* pergamon press. (b) Araino, N., Miura, J., Oda, Y., & Nishioka, H. (1996). ChemAbstr, 125, 300995 (1996). (c) CR Harrison, RM Lett, SF Mccann, R. Shapiro, TM Stevenson, *Chem Abstr*, 124, 202246.
- [14]. Woodward, R. B., & Hoffmann, R. (2013). *The Conservation of Orbital Symmetry.* Elsevier.
- [15]. Huisgen, R. (1963). Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(11), 633-645.
- [16]. (a) Singh, M. S., Chowdhury, S., & Koley, S. (2016). Progress in 1, 3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis. *Tetrahedron*, 72(13), 1603-1644. (b) Hellel, D., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., & Vrancken, E. (2017). Regio-and stereoselective synthesis of novel isoxazolidine heterocycles by 1, 3-dipolar cycloaddition between C-phenyl-N-methylnitron and substituted alkenes. Experimental and DFT investigation of selectivity and mechanism. *RSC advances*, 7(48), 30128-30141.
- [17]. Padwa, A. (1976). Intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 15(3), 123-136.
- [18]. Torssell, K. (1988). Nitrile oxides, nitrones, and nitronates in organic synthesis: novel strategies in synthesis. (*No Title*).
- [19]. (a) Chen, S. H., Chang, C. H., & Fang, J. M. (2016). Diels–Alder reactions of an elusive 1, 3-butadiene bearing 2-carboxy and 4-alkoxy substituents. *Tetrahedron Letters*, 57(38), 4293-4296. (b) Bouacha, S., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2013). A theoretical study of the mechanism, stereoselectivity and Lewis acid catalyst on the Diels–Alder cycloaddition between furan and activated alkenes. *Tetrahedron Letters*, 54(31), 4030-4033.
- [20]. (a) Diels, O., & Alder, K. (1928). Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 460(1), 98-122. (b) Domingo, L. R., Sáez, J. A., & Emamian, S. R. (2015). Understanding the domino reaction between 3-chloroindoles and methyl coumalate yielding carbazoles. A DFT study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(7), 2034-2043.
- [21]. Fringuelli, F., & Taticchi, A. (1990). Dienes in the Diels-Alder reaction. (*No Title*).
- [22]. Diels, O., & Alder, K. The Diels-Alder Reaction.
- [23]. Diels, O. (1929). The Diels-Alder Reaction. *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 62, 554-562.
- [24]. Fringuelli, F., & Taticchi, A. (2002). *The Diels-Alder reaction: selected practical methods.* John Wiley & Sons.

- [25]. Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., & Contreras, R. (2002). Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, 58(22), 4417-4423.
- [26]. Marref, M. (2013). *Synthèse et caractérisations de réseaux thermosensibles à base époxy/amine par réactions de Diels-Alder* (Doctoral dissertation, Saint-Etienne).
- [27]. Della Rosa, C., Ormachea, C., Kneeteman, M. N., Adam, C., & Mancini, P. M. (2011). Diels–Alder reactions of N-tosylpiperoles developed in protic ionic liquids. Theoretical studies using DFT methods. *Tetrahedron letters*, 52(50), 6754-6757.
- [28]. Boger, D. L. (1987). Hetero diels-alder methodology in organic synthesis. *Organic Chemistry: A Series of Monographs*, 47, 300-310.
- [29]. Pellissier, H. (2009). Asymmetric hetero-Diels–Alder reactions of carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 65(15), 2839-2877.
- [30]. Jørgensen, K. A. (2000). Catalytic asymmetric hetero-Diels–Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *Angewandte Chemie International Edition*, 39(20), 3558-3588.
- [31]. Kumar, A. (2001). Salt effects on Diels–Alder reaction kinetics. *Chemical Reviews*, 101(1), 1-20.
- [32]. Pindur, U., Lutz, G., & Otto, C. (1993). Acceleration and selectivity enhancement of Diels-Alder reactions by special and catalytic methods. *Chemical reviews*, 93(2), 741-761.
- [33]. Jian, W., Qian, B., Bao, H., & Li, D. (2017). AlCl₃ catalyzed oxa-Diels-Alder reaction of aromatic aldehydes with simple dienes. *Tetrahedron*, 73(29), 4039-4044.
- [34]. Kouznetsov, V. V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, 65(14), 2721-2750.
- [35]. Povarov, L. S. (1967). $\alpha\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russian Chemical Reviews*, 36(9), 656.
- [36]. Bello, D., Ramon, R., & Lavilla, R. (2010). Mechanistic variations of the Povarov multicomponent reaction and related processes. *Current Organic Chemistry*, 14(4), 332-356.
- [37]. Joh, T., & Hagihara, N. (1967). Preparation of quinoline derivatives from schiff base and vinyl ether catalyzed by dicobalt octacarbonyl. *Tetrahedron Letters*, 8(42), 4199-4200.
- [38]. Narasaka, K., & Shibata, T. (1993). BF₃·OEt₂ catalyzed [4+ 2] cycloaddition reactions of N-aryl Schiff's bases with 1-alkenyl, 1, 2-propadienyl, and 1-alkynyl sulfides. *Heterocycles*, 35(2), 1039-1053.

- [39]. Kobayashi, S., Ishitani, H., & Nagayama, S. (1995). Lanthanide triflate catalyzed imino Diels-Alder reactions; convenient syntheses of pyridine and quinoline derivatives. *Synthesis*, 1995(09), 1195-1202.
- [40]. Povarov, L. S., Grigos, V. I., & Mikhailov, B. M. (1963). Reaction of benzylideneaniline with some unsaturated compounds. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of Chemical Science*, 12, 1878-1880.
- [41]. Povarov, L. S., Grigos, V. I., Shostakovskii, S. M., & Mikhailov, B. M. (1965). Reaction of anils with vinyl butyl sulfide. *Russian Chemical Bulletin*, 14(10), 1858-1860.
- [42]. Povarov, L. S., Grigos, V. I., Karakhanov, R. A., & Mikhailov, B. M. (1964). The reactions of dihydropyran and 2-methyldihydropyran with some Schiff bases. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 13, 163-165.
- [43]. Povarov, L. S., Grigos, V. I., Karakhanov, R. A., & Mikhailov, B. M. (1964). The reactions of dihydropyran and 2-methyldihydropyran with some Schiff bases. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 13, 163-165.
- [44]. Roy, S. (2014). *Development of novel methodologies for the syntheses of biologically relevant nitrogen-heterocycles* (Doctoral dissertation).
- [45]. Povarov, L. S., Grigos, V. I., Karakhanov, R. A., & Mikhailov, B. M. (1963). *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*
- [46]. Grigos, V. I., Povarov, L. S., & Mikhailov, B. M. (1965). *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.*
- [47]. Povarov, L. S., & Mikhailov, B. M. (1964). Reaction of aromatic amines with vinyl alkyl ethers. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 13, 2121-2122.
- [48]. Masson, G., Lalli, C., Benohoud, M., & Dagousset, G. (2013). Catalytic enantioselective [4+ 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles. *Chemical Society Reviews*, 42(3), 902-923.
- [49]. (a) Xie, M., Chen, X., Zhu, Y., Gao, B., Lin, L., Liu, X., & Feng, X. (2010). Asymmetric three-component inverse electron-demand aza-Diels-Alder reaction: efficient synthesis of ring-fused tetrahydroquinolines. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 49(22), 3799-3802. (b) Xie, M., Liu, X., Zhu, Y., Zhao, X., Xia, Y., Lin, L., & Feng, X. (2011). Asymmetric synthesis of tetrahydroquinolines with quaternary stereocenters through the Povarov reaction. *Chemistry—A European Journal*, 17(49), 13800-13805. (c) Liu, X., Lin, L., & Feng, X. (2011). Chiral N, N'-dioxides: new ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions. *Accounts of Chemical Research*, 44(8), 574-587.

- [50]. Caruana, L., Fochi, M., Ranieri, S., Mazzanti, A., & Bernardi, L. (2013). Catalytic highly enantioselective vinylogous Povarov reaction. *Chemical Communications*, 49(9), 880-882.
- [51]. (a) Simón, L., & Goodman, J. M. (2011). A model for the enantioselectivity of imine reactions catalyzed by BINOL– phosphoric acid catalysts. *The Journal of organic chemistry*, 76(6), 1775-1788. (b) Reid, J. P., Simón, L., & Goodman, J. M. (2016). A practical guide for predicting the stereochemistry of bifunctional phosphoric acid catalyzed reactions of imines. *Accounts of Chemical Research*, 49(5), 1029-1041.
- [52]. Di Fabio, R., Tranquillini, E., Bertani, B., Alvaro, G., Micheli, F., Sabbatini, F., ... & Barnaby, R. J. (2003). Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as in vivo potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 13(21), 3863-3866.
- [53]. Guinó, M., Phua, P. H., Caille, J. C., & Hii, K. K. (2007). A concise asymmetric synthesis of torcetrapib. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(16), 6290-6293.
- [54]. Jiang, X., & Wang, R. (2013). Recent developments in catalytic asymmetric inverse-electron-demand Diels–Alder reaction. *Chemical Reviews*, 113(7), 5515-5546. (b) Fochi, M., Caruana, L., & Bernardi, L. (2014). Catalytic asymmetric aza-Diels–Alder reactions: The Povarov cycloaddition reaction. *Synthesis*, 46(02), 135-157.
- [55]. Borrione, E., Prato, M., Scorrano, G., Stivanello, M., Lucchini, V., & Valle, G. (1989). Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylate imines to cyclopentadiene and indene: synthesis of optically active tetrahydroquinolines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (12), 2245-2250.
- [56]. Li, X., Xing, Q., Li, P., Zhao, J., & Li, F. (2017). Three-Component Povarov Reaction with Alcohols as Alkene Precursors: Efficient Access to 2-Arylquinolines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(3), 618-625.
- [57]. Demaude, T., Knerr, L., & Pasau, P. (2004). New synthetic pathway to diverse 2-substituted quinolines based on a multicomponent reaction: solution-phase and solid-phase applications. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 6(5), 768-775.
- [58]. Benmeddah, A., Bar, N., Villemin, D., Lohier, J. F., Mostefa-Kara, B., & Legay, R. (2018). First Examples of Povarov Reaction of Cyclopentadienones. *Helvetica Chimica Acta*, 101(5), e1800023.
- [59]. Wess, G., Urmann, M., & Sickenberger, B. (2001). Medicinal chemistry: challenges and opportunities. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(18), 3341-3350.

[60]. Kouznetsov, V. V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, 65(14), 2721-2750.

[61]. Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., & Menendez, J. C. (2011). Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines. *Chemical reviews*, 111(11), 7157-7259.

Partie II

Résultats et discussion

1. Introduction

La tétrahydroquinoléine, illustrée dans la [Figure 4.1](#) ci-dessous, est l'un des hétérocycles azotés les plus importants en raison de son activité biologique [1]. Il existe plusieurs méthodes pour sa synthèse, parmi lesquelles la réaction imino-Diels-Alder. Cette réaction permet la synthèse de diverses quinoléines en utilisant des diènes et des diénophiles. Les cycloadditions sont caractérisées par leur grande polyvalence, un contrôle stéréochimique élevé et une régiochimie conduisant à une polyfonctionnalité dans une structure moléculaire relativement petite [2]. Les réactions d'imino-Diels-Alder sont souvent catalysées par des acides de Brønsted ou des acides de Lewis [3]. La littérature regorge d'études théoriques et expérimentales visant à comprendre et à faciliter la synthèse du squelette des quinoléines [4].

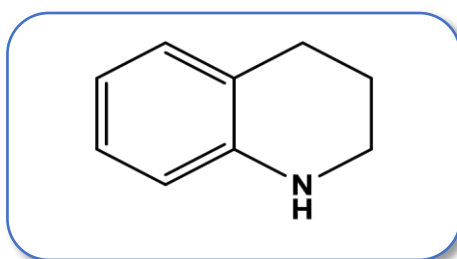


Figure 4.1. Structure de tétrahydroquinoléine.

Il a été démontré auparavant que de nombreux paramètres peuvent influencer la régiosélectivité, la stéréosélectivité et le mécanisme de la cycloaddition Diels-Alder [5]. Bohorquez *et al.* ont entrepris des tentatives de synthèse du squelette THQ à l'aide de méthodes simples et efficaces, en utilisant des réactions de cycloaddition catalysées par un acide [6]. Ils ont exploré la réaction cationique imino-Diels-Alder en tant qu'outil de synthèse puissant dans la préparation de 4-aryl-3-éthyltétrahydroquinolines. Ils rapportent ainsi une synthèse et une caractérisation chimique expérimentales de plusieurs dérivés de N-benzyltétrahydroquinoléine, préparés à partir de N-benzyl anilines, d'arylpropènes et de formaldéhyde, dans une méthodologie en une seule étape utilisant du HCl aqueux comme catalyseur. Cela a donné les dérivés de NH tétrahydroquinoléine correspondants ([Schéma 4.1](#)).

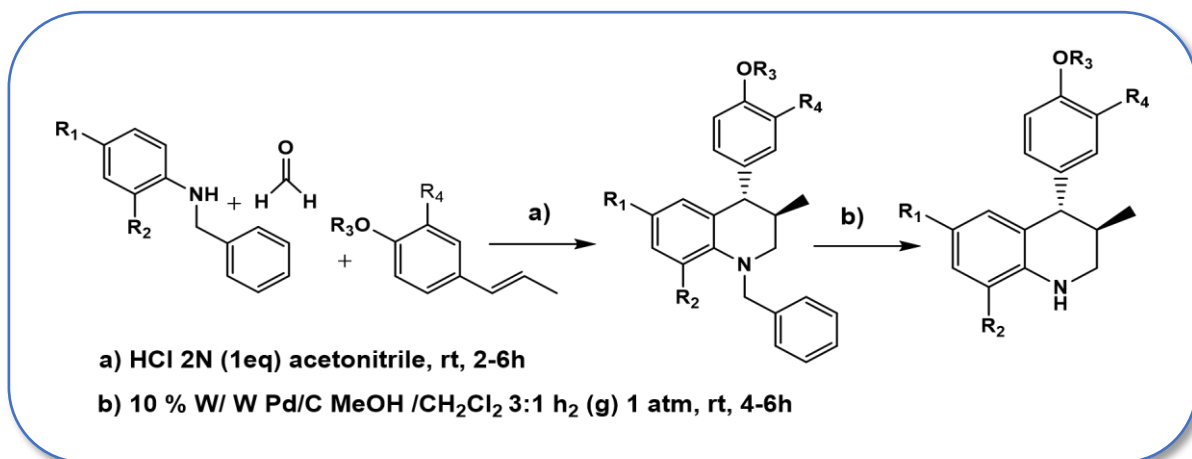


Schéma 4.1. Préparation de trans-4-aryl-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolines en une seule étape.

Dans ce travail, nous avons entrepris une étude computationnelle des résultats rapportés par Bohorquez *et al.* Concernant les effets du solvant sur la nature du mécanisme en et la sélectivité de la réaction entre les 2-azadiènes cationiques générés *in situ* à partir du diamine **1**, en réaction avec les arylpropènes (éthylène **2**), comme illustré dans le Schéma 4.2 [6].

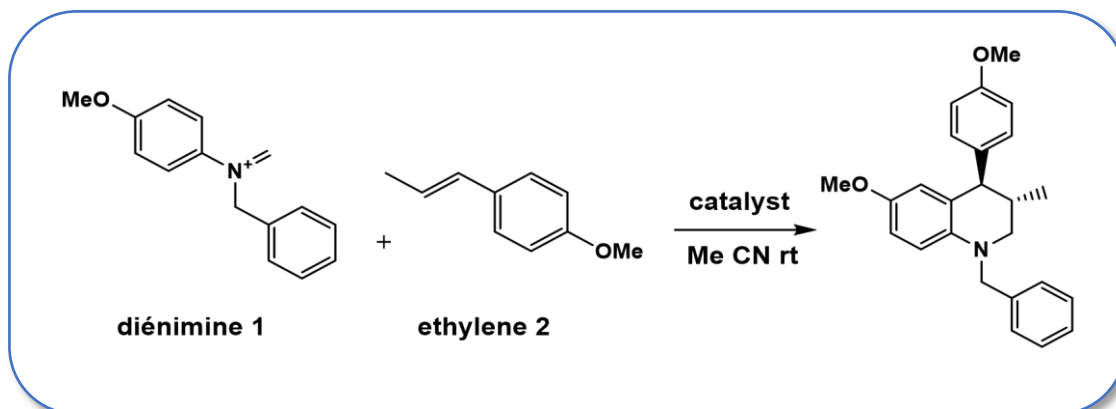


Schéma 4.2. Réaction de cycloaddition imino-Diels-Alder cationique CIDA entre la diénimine **1** et l'éthylène **2**.

2. Méthodes de calcul et logiciel

Nous avons utilisé le programme Gaussian 09 pour l'optimisation des structures et les autres calculs supplémentaires [7]. Les calculs ont été effectués en utilisant la méthode DFT au niveau théorique B3LYP/631G(d) [8]. La confirmation de l'obtention des structures souhaitées a été réalisée par le biais de calculs de fréquence, au cours desquels les états de transition (TS) ne

devraient présenter qu'une seule fréquence imaginaire, tandis que les points stationnaires (réactifs, intermédiaires et cycloadduits) ne devraient en avoir aucune. Pour déterminer la nature du mécanisme (par étapes ou en une seule étape), nous avons effectué des calculs de coordonnées de réaction intrinsèques (IRC), où le mécanisme par étapes est caractérisé par l'obtention d'un intermédiaire au dernier point de la courbe IRC, tandis que pour le mécanisme à une seule étape, ce point correspond à un cyclo-adduit. Les effets de différents solvants ont été évalués par des calculs single point des structures optimisées en phase gazeuse à l'aide du champ de réaction auto-cohérent (SCRf) [9] en utilisant le modèle de continuum polarisable (PCM) au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p) [10].

Les descripteurs globaux de réactivité (CDFT) comprennent le potentiel électronique (μ), la dureté chimique (η) [11], l'indice d'électrophilie (ω) [12], et l'indice de nucléophilie empirique (N) [13] ont été calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières (FMO), à savoir la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire inoccupée (LUMO), en utilisant les équations suivantes :

$$\begin{aligned}\mu &= (\varepsilon_H + \varepsilon_L)/2 \\ \eta &= (\varepsilon_L - \varepsilon_H) \\ \omega &= \mu^2 / 2\eta \\ N &= \varepsilon_{HOMO(Nu)} - \varepsilon_{HOMO(TCE)}\end{aligned}$$

Où TCE (tétra-cyano-éthylène) a été choisi parce qu'il a l'énergie d'HOMO la plus faible.

Les fonctions de Parr d'électrophilie et de nucléophilie, notées P_k^+ et P_k^- respectivement [14], permettent de caractériser les centres électrophiles et nucléophiles d'une molécule sont obtenus par l'analyse de la densité du spin atomique (ASD) de Mulliken à partir du radical anion et du radical cation de la molécule étudiée.

De plus, les descripteurs duels de nucléophilie et d'électrophilie ont été utilisés pour détecter simultanément le comportement nucléophile ou électrophile d'une région atomique donnée dans une molécule [15]. Ceci peut être approximé tel que l'écart entre les fonctions Fukui nucléophiles et électrophiles [15], comme suit :

$$\Delta f(\mathbf{r}) \approx f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) = p_{N+1}(\mathbf{r}) + p_{N-1}(\mathbf{r}) - 2p_N(\mathbf{r})$$

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

L'analyse des interactions non covalentes (NCI) en évaluant les isosurfaces à faible gradient et à gradient réduit (RDG) [16], en utilisant le tracé NCI [17] avec les fonctions d'onde mono déterminantes B3LYP/6-31G(d,p). Le transfert global de la densité électronique (GEDT) [18] a été calculé en utilisant la somme des charges atomiques naturelles (q) obtenues par une analyse de population naturelle (NPA) [19]. La théorie quantique des atomes dans la molécule (QTAIM) [20] avec le programme Multiwfn [21].

3. Résultats et discussion

3.1. Mécanisme de réaction

Cette réaction de Diels-Alder est de type [4+2] entre un diène (diénimine **1**) et un diénoophile (éthylène **2**). Elle peut se dérouler selon quatre (04) voies réactives. Les deux régioisomères *ortho* et *méta* sont possibles dans chaque voie réactive. Le diénimine **1** et l'éthylène **2** peuvent se former à partir de deux approches stériques possibles, selon les approches *endo* et *exo* (voir Schéma 4.3).

Dernièrement, les réactions de Diels-Alder résulte en une seule étape [22], bien que dans certains cas, elles puissent également se dérouler par plusieurs étapes [23]. À partir des courbes IRC obtenues, nous avons constaté que le dernier point de toutes les courbes correspond à un intermédiaire avec une seule nouvelle liaison et non à un cyclo-adduit. Cela indique que les 4 voies réactives se sont déroulées *via* un mécanisme setpwise (en deux étapes).

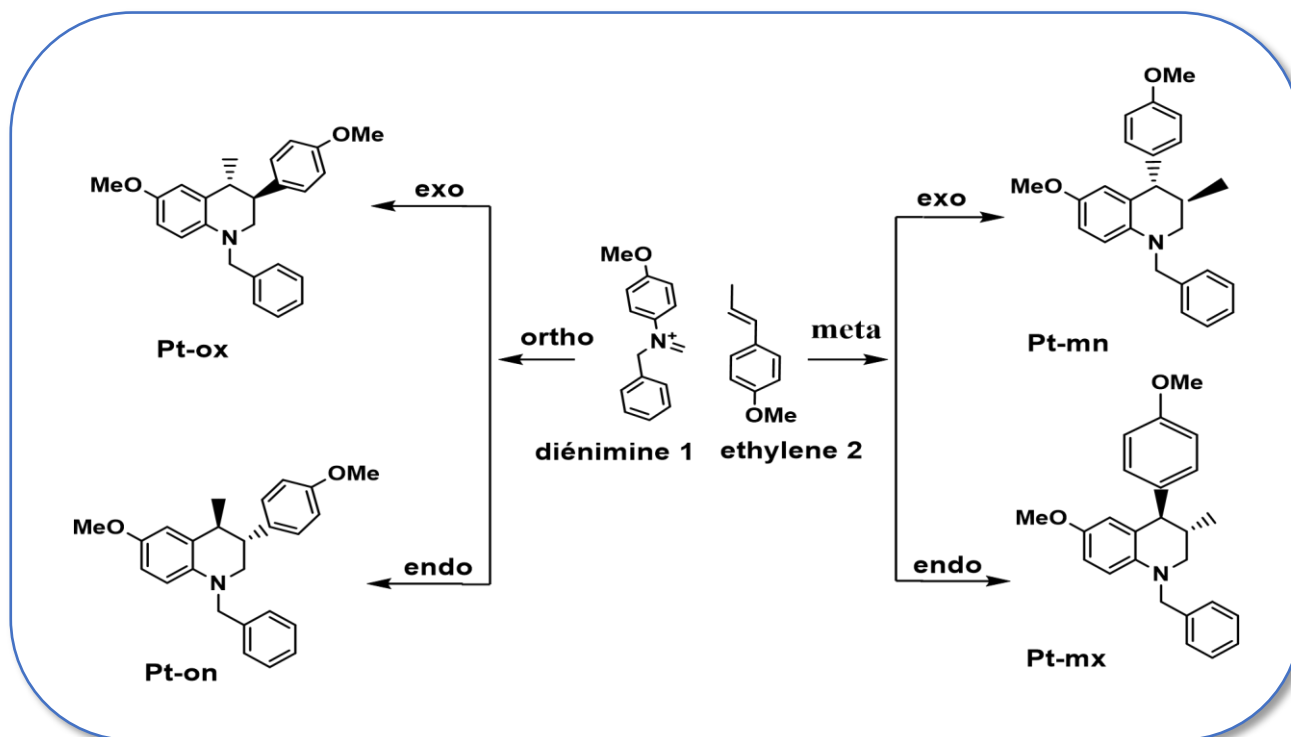


Schéma 4.3. Différentes voies réactives possible de CIDA.

La première étape consiste à former les liaisons C1–C6 et C1–C5 pour les deux régioisomères *méta* et *ortho*, respectivement. Ainsi, pour chaque voie réactive, nous devons caractériser deux états de transition, un intermédiaire et un cycloadduit, en plus des réactifs séparés. Par conséquent, globalement, nous avons 8 TSs, 4 intermédiaires et 4 cycloadduits correspondants qui ont été localisés et caractérisés.

3.2. Analyse des énergies électroniques en phase gazeuse

Les valeurs des énergies électroniques totales et relatives de tous les points de la première et de la seconde étape de la réaction CIDA entre la diénimine **1** et l'éthylène **2** sont répertoriées dans les Tableaux 4.1 et 4.2, respectivement. Les profils d'énergie électronique des voies réactives possibles de la réaction de CIDA sont représentés dans la Figure 4.2.

Les énergies d'activation de la première étape (Tableau 4.1), nous pouvons remarquer que les approches *méta* sont plus favorisées par rapport aux approches *ortho*. Concernant les approches *méta*, les énergies d'activation ont un signe négatif, signifie que le processus est spontané. De plus, les intermédiaires générés par les approches *méta* sont plus stables que ceux des approches *ortho*, d'environ plus de 30 kcal/mol. Par conséquent, pour la première étape associée à cette

réaction de CIDA, les approches *méta* sont privilégiées à la fois cinétiquement et thermodynamiquement.

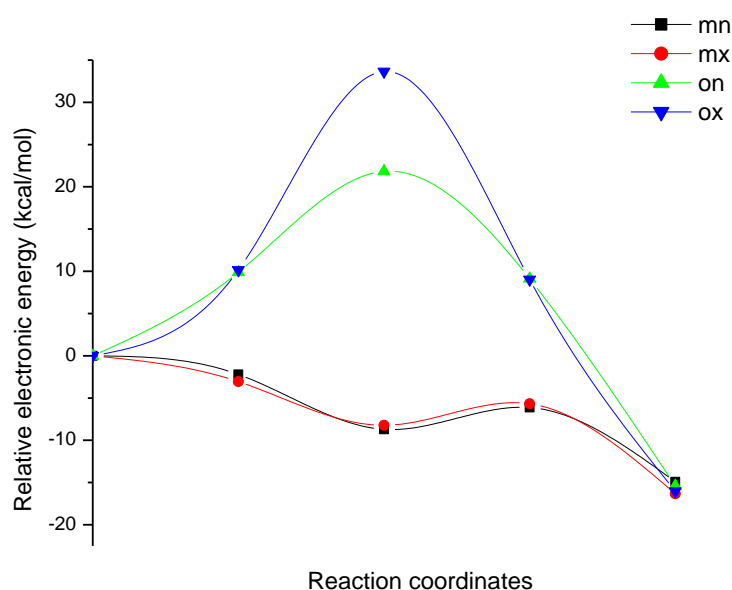


Figure 4.2. Profil d'énergie électronique des voies réactives de la réaction de cycloaddition cationique imino-Diels-Alder entre la diénimine 1 et l'éthylène 2.

Tableau 4.1. Energies relatives de la première étape de la CIDA.

Système	ΔE (k.cal/mol)
TSmn	-2,20
TSmx	-3,06
TSon	9,89
TSox	10,16
Int-mn	-8,71
Int-mx	-8,22
Int-on	21,83
Int-ox	33,65

D'un autre côté, les intermédiaires *métas* stables impliquent que cette réaction CIDA sous contrôlé cinétique forme ainsi un mélange de régioisomères *méta*. Pour la deuxième étape de cette réaction de CIDA, on peut remarquer que les régioisomères *ortho* sont privilégiés.

Cependant, si l'on considère que la première étape ne favorise pas la formation de leurs intermédiaires correspondants, l'analyse se concentre uniquement sur la voie *méta*, [Tableau 4.2](#).

Tableau 4.2. Energies relatives de la deuxième étape de CIDA.

Systeme	ΔE (k.cal/mol)	ΔE^a (k.cal/mol)
TSmn2	-6,13	2,59
TSmx2	-5,68	2,54
TSon2	-12,73	9,11
TSox2	-24,61	9,03
Ptmn		-14,92
Ptmx		-16,33
Pton		-15,39
Ptox		-16,03

^a Par rapport à l'énergie de l'intermédiaire correspondant.

D'autre part, pour un mécanisme en plusieurs étapes, nous avons d'abord identifié l'étape déterminante de la vitesse. En comparant les énergies d'activation des voies *méta* qui sont privilégiées pour les deux étapes, on peut remarquer que la deuxième étape possède des valeurs d'énergie d'activation positives, contrairement à la première étape, où ces valeurs sont négatives. Cela signifie que cette étape nécessite une certaine activation pour obtenir le cyclo-adduit. Par conséquent, la deuxième étape de CIDA est la déterminante. Nous avons constaté que les cyclo-adduits correspondants sont plus stables que les réactifs séparés. Par conséquent, d'après le [Tableau 4.2](#), cette réaction de CIDA est uniquement sous contrôle cinétique. On peut également mentionnée une variation d'énergies d'activation des régioisomères de la voie *méta* (*endo* et *exo*), ordre de 0,05 kcal/mol.

D'après l'analyse précédente, l'observation la plus remarquable est que la régiosélectivité est en accord avec le résultat expérimental, contrairement à la stéréosélectivité. Ainsi, pour expliquer cela, il existe certains paramètres qui doivent être considérés : les effets du solvant [Tableau 4.3](#) ou d'autres conditions expérimentales ont été.

3.3. Type du mécanisme et polarité de la réaction

Les géométries des TS correspondant à toutes voies réactives possibles pour la première et la deuxième étape sont illustrées dans les Figures 4.3 et 4.4, respectivement, ainsi que les valeurs des longueurs des nouvelles liaisons formées et du GEDT.

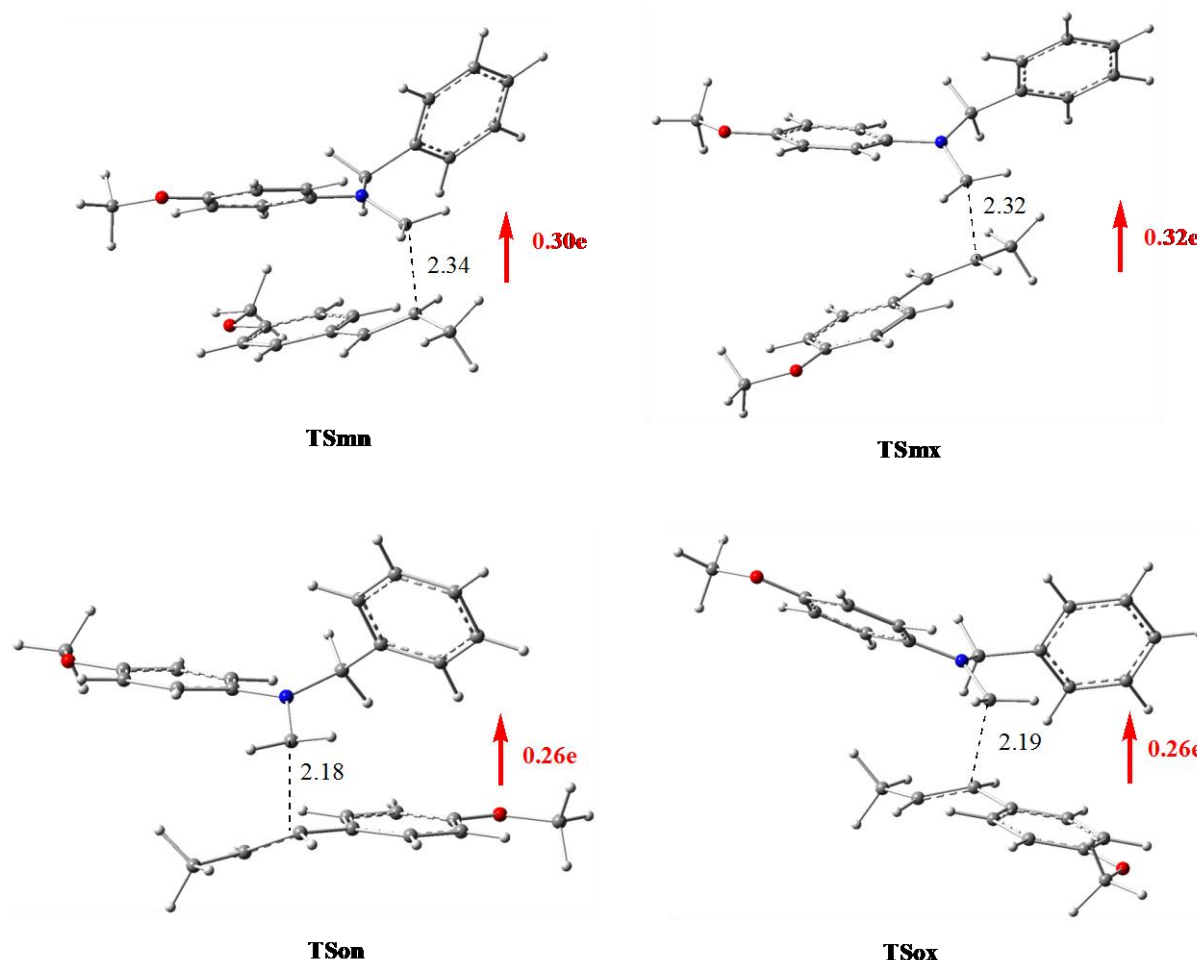


Figure 4.3. Géométries des structures optimisées des TS première étape de CIDA, longueurs de liaison en noir, le GEDT en rouge.

La Figure 4.3, nous remarquons que le mécanisme moléculaire de la réaction CIDA étudiée est très asynchrone, où la variation de la longueur des nouvelles liaisons environ 2 Å.

En ce qui concerne la polarité de cette réaction de CIDA, les valeurs du transfert global de la densité électronique (GEDT) indiquent que cette dernière présente un caractère fortement polaire pour les voies *méta*, avec des valeurs de GEDT autour de 0,30 e, et un caractère polaire pour les voies *ortho* (GEDT est de 0,26 e).

Pour les états de transition de la deuxième étape (Figure 4.4), on remarque que la deuxième nouvelle liaison de la voie favorisée *méta* se forme à courte distances, avec des longueurs de

2,07 et 2,08 Å pour **TSmx2** et **TSmn2**, en comparaison avec celles de la voie *ortho*, où les longueurs sont de 2,20 et 2,19 Å pour **TSox2** et **TSon2**.

Les valeurs de GEDT calculées aux TS de la deuxième étape montre un caractère peu polaire pour tous chemins réactionnels, avec des valeurs de GEDT variant entre 0,08 et 0,12 e.

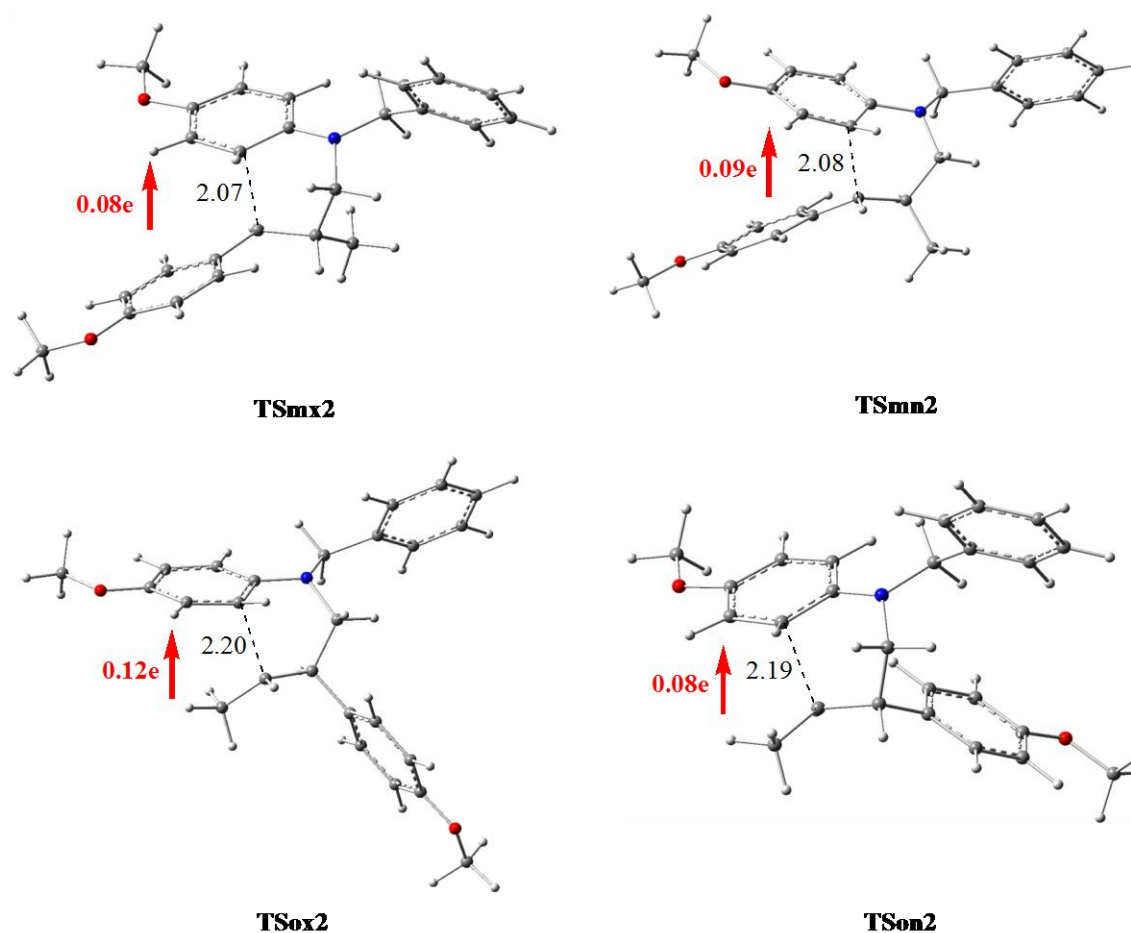


Figure 4.4. Géométries des structures optimisées des TSs pour la 2^{ème} étape de la réaction de CIDA, les valeurs des longueurs de liaison en noir et le GEDT en rouge.

3.4. Effets du solvant

L'impact et la nature du solvant sur la réactivité, le mécanisme et la sélectivité de CIDA, des calculs supplémentaires ont été effectués en utilisant différents types de solvants. En tant que solvants non polaires, nous avons choisi le toluène. Pour les solvants polaires non protiques, nous pouvons citer l'acétonitrile, le 1,4-dioxane et le THF, et pour les solvants polaires protiques, nous avons pris en considération l'eau et le méthanol.

Les énergies relatives de la voie la plus favorisée (*méta-exo*) de cette réaction de CIDA dans ces solvants sont répertoriées dans le [Tableau 4.3](#), tandis que les énergies totales sont fournies dans l'annexe le [Tableau S.3](#). Les profils énergétiques de la voie la plus favorisée (*méta-exo*) dans ces solvants sont illustrés dans la [Figure 4.5](#).

Tableau 4.3. Energie relative en (k.cal/ mol) de la voie réactive la plus favorisée (*méta-exo*) dans différents solvants.

	Toluène	Méthanol	Eau	Acétonitrile	1,4-dioxane	THF
TSmx	-3,89	-0,28	-0,11	-0,26	-4,15	-1,29
Intmx	-11,56	-7,85	-7,65	-7,82	-11,83	-8,94
TSmx2	-9,57	-5,67	-5,46	-5,64	-9,84	-6,82
Ptmx	-16,74	-14,39	-14,28	-14,37	-16,92	-15,02

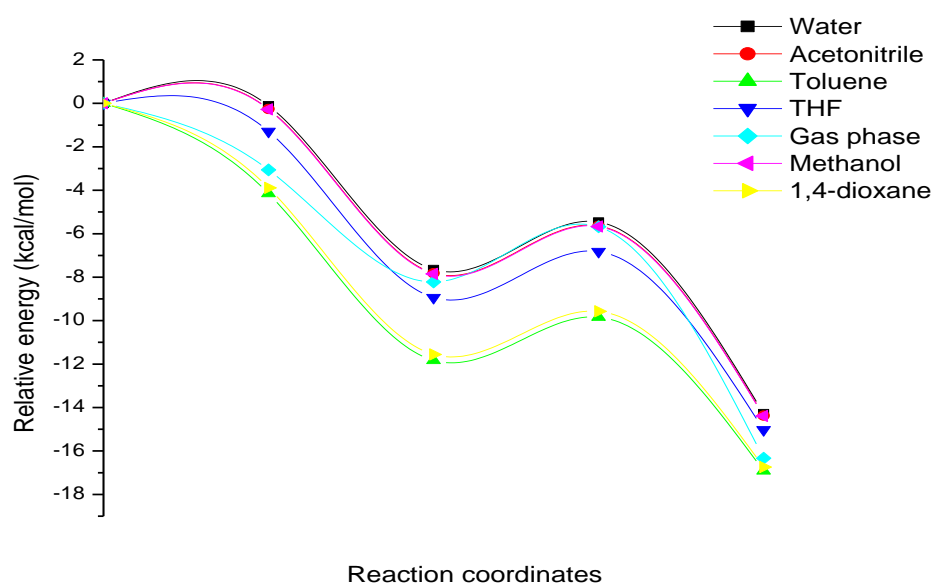


Figure 4.5. Profils énergétiques de la voie *méta-exo* dans différents solvants de la réaction de CIDA entre la diénimine 1 et l'éthylène 2.

En comparant les énergies d'activation de la deuxième étape du mécanisme réactionnel dans différents solvants, il est notable que le 1,4-dioxane est le solvant le plus approprié pour cette réaction de CIDA, $E_a = 1,98$ kcal/mol. Le toluène est le deuxième solvant le plus favorable,

avec $E_{a2} = 2,00$ kcal/mol. Une observation importante est que les solvants non polaires tels que le toluène, ainsi que les solvants polaires non protiques : le 1,4-dioxane et le THF, favorisent cette réaction en réduisant l'énergie d'activation de l'étape déterminante.

Des énergies d'activation élevées sont obtenues avec des solvants protiques tels que l'eau (2,20 kcal/mol) et le méthanol (2,18 kcal/mol). L'exception du solvant de type polaire non protique comme l'acétonitrile peut s'expliquer par sa constante diélectrique élevée ($\epsilon = 37,5$) qui attribue une grande polarité à la triple liaison $C\equiv N$ ($\mu = 3,45D$).

En résumé, les solvants protiques et fortement polaires réduisent la réactivité de la réaction de CIDA, tandis que les solvants non polaires et faiblement polaires l'augmentent. Cette variation de réactivité s'explique par le fait que dans les solvants polaires ou protiques, l'intermédiaire zwitterionique devient plus stable grâce aux interactions électrostatiques développées entre les molécules du solvant et le système intermédiaire (solvatation). En revanche, ces interactions sont faibles ou négligeables dans les solvants polaires ou non polaires.

3.5. Thermochimie

Dans cette partie, nous avons inclus les conditions expérimentales dans les calculs, telles que la température, le solvant et la pression. L'objectif est de considérer les paramètres expérimentaux pouvant influencer le mécanisme, réactivité, et la sélectivité de cette réaction de CIDA. Le [Tableau 4.4](#). Récapitule les valeurs relatives d'enthalpie, d'entropie et d'énergie libre pour la première étape de la réaction de CIDA entre la diénimine **1** et l'éthylène **2**, tandis que le [Tableau 4.5](#) illustre la deuxième étape.

Tableau 4.4. Propriétés thermodynamiques relatives des points stationnaires de la première étape de CIDA dans le solvant acétonitrile dans les conditions 298,15 K et 1 atm.

	ΔH (kcal,mol ⁻¹)	ΔS (cal,mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG (k,cal,mol ⁻¹)
TSmn	-0,88	-0,807	15,62
TSmx	0,05	1,107	15,34
TSon	6,02	1,262	21,01
TSox	6,16	-0,750	23,28
Int-mn	-5,88	0,893	9,10
Int-mx	-6,05	0,907	8,14
Int-on	16,58	1,944	30,29
Int-ox	24,83	-3,370	43,03

Tableau 4.5. L'enthalpie relative (ΔH), l'entropie relative (ΔS) et l'énergie libres relative (ΔG) des points stationnaires correspondant à l'étape déterminant de la réaction de CIDA dans le solvant acétonitrile et à 298,15 K et 1 atm.

System	ΔH	ΔH^a	ΔS	ΔG	ΔG^b
TSmn2	-5,40	0,48	-3,565	13,90	4,81
TSmx2	-3,77	2,28	0,250	11,78	3,63
TSon2	4,68	-11,90	-1,502	22,70	-7,59
TSox2	3,61	-21,22	-3,023	22,55	-20,48
Ptmn	-11,53		-1,011	5,00	
Ptmx	-11,94		-1,296	4,63	
Pton	-11,89		-1,363	5,13	
Ptox	-13,33		-3,230	5,64	

^a Par rapport à l'enthalpie de l'intermédiaire correspondant.

^b Par rapport à l'énergie libre de l'intermédiaire correspondant.

Les valeurs d'enthalpie totale, d'entropie et d'énergie libre de la première et de deuxième étape sont disponibles dans les Tableaux S4 et S5 (voir annexe). La [Figure 4.6](#) présente les profils d'énergie libre relatifs pour toutes les voies réactives concurrentes de cette réaction de CIDA.

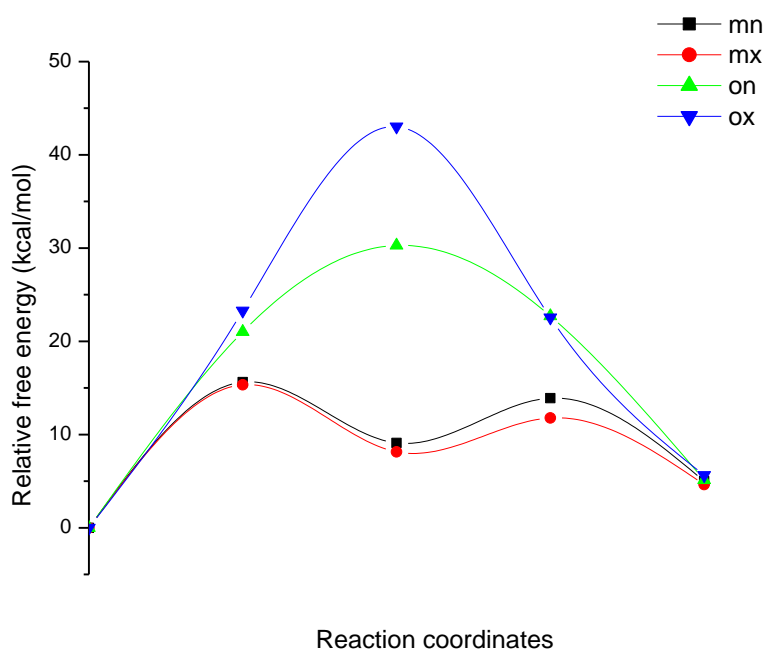


Figure 4.6. Profils d'énergie libre relative pour toutes les voies réactives compétitives de la réaction de CIDA.

L'ajout de la contribution thermique aux calculs électroniques a un impact significatif sur les valeurs d'énergie libre d'activation relative, qui augmentent de 15 kcal/mol par rapport aux valeurs d'enthalpie d'activation relative correspondantes. De plus, cette première étape devient endergonique, car tous les intermédiaires formés ont une énergie libre relative positive. Les intermédiaires *méta* étant plus stables que celles *ortho* de plus de 20 kcal/mol. En revanche, l'intermédiaire généré par l'approche *méta-exo* est plus stable que celui de la voie *méta-endo* par 0,96 kcal/mol. Première étape de l'approche *méta-exo* est favorisée cinétiquement et thermodynamiquement.

Pour la deuxième étape de cette réaction de CIDA, l'analyse est limitée aux seules voies *méta*, car les voies *ortho* ne sont pas favorisées dans la première étape. On peut remarquer à partir du [Tableau 4.5](#) que cette étape est généralement exothermique, car les enthalpies relatives de tous les cycloadduits sont négatives.

De plus, comme la première étape, cette deuxième étape favorise le cycloadduit approche *méta-exo*, car il possède une faible énergie libre d'activation ($\Delta G_a = 3,63$ kcal/mol). Aussi, le cycloadduit généré par l'approche *méta-exo* le plus stable ($\Delta G = 4,63$ kcal/mol). Cette étape favorise également la formation du cycloadduit **Ptmx** à la fois cinétiquement et thermodynamiquement, comme observé expérimentalement.

Si on confronte entre les énergies d'activation de la première et la deuxième étape, on remarque clairement que la première étape est la déterminante de cette réaction de CIDA entre la diénimine **1** et l'éthylène **2**, mais cela n'a aucune influence sur la détermination de la stéréosélectivité, puisque les deux étapes favorisent la formation du cycloadduit **Ptmx** à la fois cinétiquement et thermodynamiquement.

3.5. Analyse des indices de réactivité basée sur la DFT

Afin d'étudier les comportements de la réactivité des molécules à leur état fondamental, les indices de réactivité CDFT [24] constituent un outil efficace à cet égard. Ces derniers ont un large usage [25]. En effet, ces indices nous ont permis de distinguer entre les molécules nucléophiles et celles électrophiles. D'autre part, la réactivité locale au niveau d'une molécule distincte, nombreux outils puissants ont été utilisés, tels que les fonctions de Fukui [26], Parr [14], et les descripteurs duels [15]. Ces outils peuvent être utilisés pour comprendre la réactivité locale et pour déterminer la régiosélectivité des réactions [27].

3.6.1. Indices globaux

Les valeurs des énergies des (FMO) et les indices de réactivité globaux du diénimine **1** et de l'éthylène **2** sont calculés et rassemblés dans le [Tableau 4.6](#). Nous remarquons que l'éthylène **2** a un potentiel chimique électronique élevé de -2,86 eV en comparaison avec celui de la diénimine **1** qui est de -8,46 eV, indiquant que la réaction de CIDA entre eux est possible, et que le GEDT se produira de l'éthylène **2** vers la diénimine **1**. Cela est en accord avec l'analyse GEDT, où nous avons constaté que le signe de la GEDT au niveau de l'éthylène **2** est positif, ce qui signifie que l'éthylène **2** donne une densité électronique à la diénimine **1**.

L'indice d'électrophilie de la diénimine **1** est de 12,57 eV, indiquant qu'il s'agit d'un électrophile très puissant [28]. D'autre part, l'éthylène **2** a un indice de nucléophilie élevé = 3,80 eV, qui peut être pris qu'un nucléophile fort [29]. Par conséquent, la réaction de CIDA entre la diénimine **1** (un électrophile fort) et l'éthylène **2** (un nucléophile fort) se produira avec un caractère fortement polaire et une faible énergie d'activation, les énergies libres d'activation calculées conforme avec les valeurs de GEDT.

Tableau 4.6. Indices de réactivité globaux (eV).

Réactif	μ	H	Ω	N
Diénimine 1	-8,46	2,85	12,57	-0,76
Ethylène 2	-2,86	4,91	0,84	3,80

3.6.2 Indices locaux de réactivité

Dans cette section, nous avons utilisé deux méthodes différentes exprimant la réactivité locale et déterminer la régiosélectivité, à savoir la densité du spin atomique (ASD) basé sur les fonctions de Parr et les descripteurs duels basés sur les fonctions de Fukui.

a. Les fonctions de Parr

La représentation tridimensionnelle l'ASD et les valeurs des fonctions Parr nucléophiles P_K^- du cation éthylène **2** et des fonctions Parr électrophiles P_K^+ et de la diénimine **1** et pour l'éthylène **2** figure 4.7.

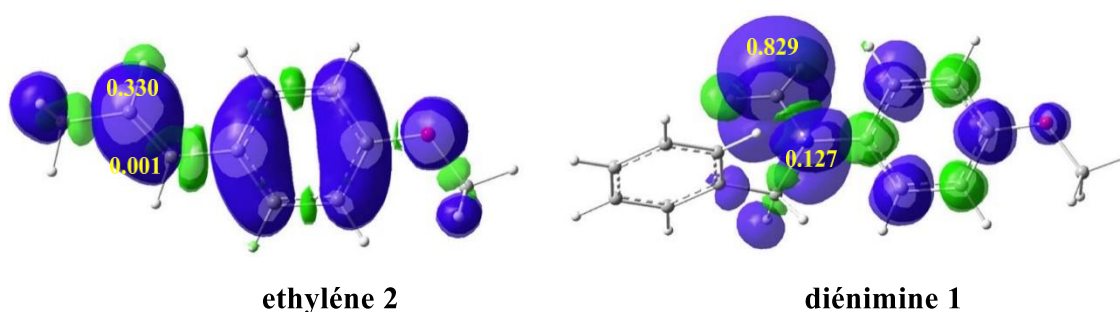


Figure 4.7. Illustration tridimensionnelle de la densité du spin atomique des cations diénimine 1 et éthylène 2 avec les valeurs des fonctions de Parr des atomes réactifs.

Nous avons remarqué clairement, le C6 est le plus nucléophile $P_6^- = 0,330$. Pour la diénimine **1**, l'analyse des valeurs des fonctions de Parr indique que le centre le plus électrophile est le carbone C1 $P_{C1}^+ = 0,829$. Par conséquent, l'interaction entre le centre le plus nucléophile au niveau du nucléophile avec le centre le plus électrophile au niveau de l'électrophile (C1 – C6) conduit à la formation des régioisomères *mé*ta, comme observé expérimentalement et en accord avec l'analyse des profils énergétiques.

b. Utilisation des descripteurs duels

Les représentations tridimensionnelles des descripteurs duels de réactivité de la diénimine **1** et de l'éthylène **2** sont illustrées dans la Figure 4.8.

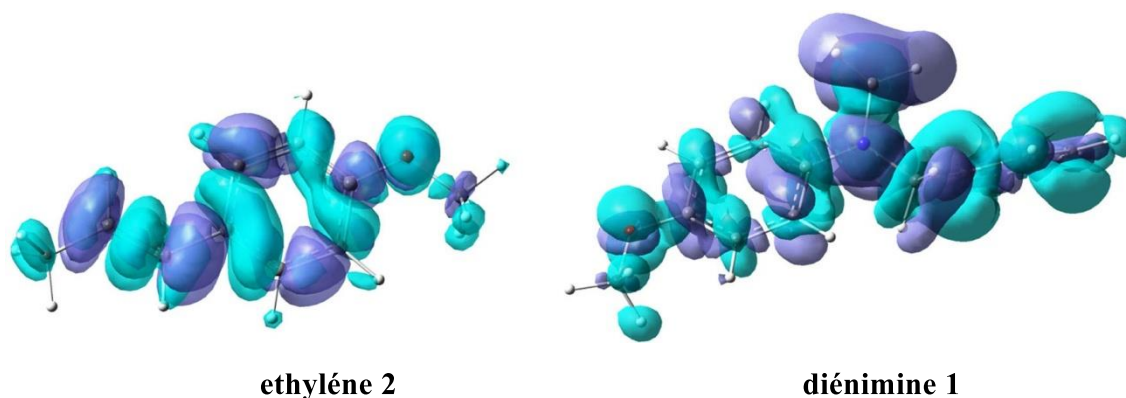


Figure 4.8. Représentation tridimensionnelle des descripteurs duels de la diénimine **1** et de l'éthylène **2** avec isovaleur = 0,0009.

Concernant la couleur violette, elle est un indicateur des régions électrophiles, tandis que la couleur turquoise représente les régions nucléophiles. Une analyse des descripteurs duels dans la région réactive C5=C6 du réactif éthylène **2** indique que les atomes de carbone C5 et C6 sont des centres électrophiles, tandis que la double liaison se trouve dans les régions nucléophiles. Cela peut s'expliquer par le fait que les éthylènes sont généralement une espèce électrophile, et que les doubles liaisons sont considérées comme des sources d'électrons en raison de leur liaison π .

En comparant les volumes électrophiles des deux atomes de carbone, C5 et C6, on observe que le centre C6 est moins électrophile que le centre C5, ce qui signifie que l'atome C6 est plus nucléophile que l'atome C5 en cas d'attaque nucléophile. En ce qui concerne la diénimine **1**, on peut clairement voir que C1 est plus électrophile de toute molécule, car il présente le volume électrophile le plus élevé. Par conséquent, lors d'une réaction entre la diénimine **1** et l'éthylène **2**, l'interaction se produira entre C6 d'éthylène **2** (le centre nucléophile) et C1 de la diénimine **1** (le centre le plus électrophile), ce qui conduit à la formation de régioisomères *méto*, comme observé expérimentalement, et en accord avec les analyses des fonctions de Parr et des profils énergétiques.

3.6 Pourquoi l'approche *méto-exo* est-elle privilégiée par rapport à celle *méto-endo* ?

Une analyse NCI et une (QTAIM) dans le but de démêler les principales raisons responsables de cette sélectivité.

3.6.1 Analyse NCI

La méthode NCI est une méthode d'analyse qui utilise la densité électronique du système (ρ) identifié la nature de NCI impliquées dans le système étudié [16]. Plusieurs travaux antérieurs [30] détermine la stéréosélectivité, permettant ainsi de comprendre le mécanisme moléculaire. Par conséquent, une analyse NCI des approches compétitives stériques *méta* (*mn* et *mx*) par logiciel NCI plot [17]. **Figure 4.9** les isosurfaces de densité gradient réduite (RDG) de NCI aux **TSmx** et **TSmn**, ainsi que les tracés du gradient réduit de la densité (RDG) en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de deuxième valeur propre de Hessienne pour les **TSmx** et **TSmn**.

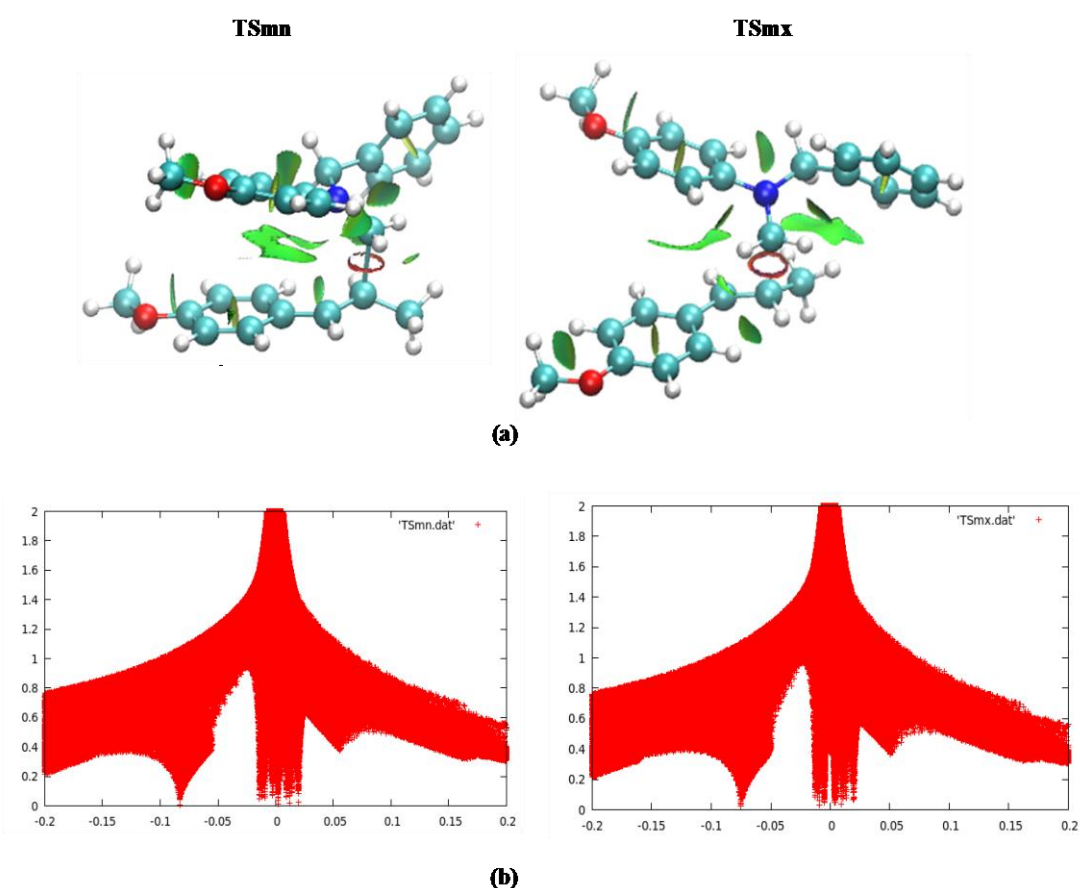


Figure 4.9. A) Représentation des isosurfaces à gradient réduit de la densité RDG des NCI aux **TSmx** et **TSmn**. B) tracés du RDG en fonction de la densité électronique multipliée par le signe de deuxième valeur propre de Hessienne.

L'analyse des isosurfaces RDG pour les **TSmx** et **TSmn**, il apparaît que les deux structures ne présentent que des NCI faibles favorables, indiquées par la présence d'une surface verte et de quelques régions turquoise. En revanche, pour une analyse plus détaillée du type de ces interactions, les tracés du RDG montrent la présence d'un pic à 0,08 ua et 0,07 ua pour **TSmn**

et **TS_{mx}**, respectivement, correspondant aux nouvelles liaisons. De plus, les pics observés dans la région proche de zéro indiquent la présence de plusieurs NCI faibles dans les deux structures. Cependant, un pic à 0,05 u.a suggère la présence d'une interaction répulsive défavorable dans les deux structures. Par conséquent, l'analyse NCI ne parvient pas à expliquer l'origine de l'exosélectivité de la réaction de CIDA entre la diénimine **1** et l'éthylène **2**.

3.6.2 Analyse QTAIM

Le QTAIM de Bader définit la structure moléculaire en mécanique quantique. [20] Cette théorie a été largement appliquée pour démêler les interactions atome-atome dans différents systèmes covalents et non covalents, parmi lesquelles de nombreux groupes d'interactions, telles que : interactions van der Waals faibles, interactions $\pi \dots \pi$, X... H...etc, ont été caractérisés à l'aide de la théorie de QTAIM. [31]

Les NCI peuvent être classés en trois types, interaction forte caractérisée par un Laplacien, $\nabla^2 \rho_{bcp} < 0$ et une densité d'énergie électronique totale, $H_{bcp} < 0$, une interaction moyenne caractérisée par $\nabla^2 \rho_{bcp} < 0$ et $H_{bcp} > 0$, tandis qu'une interaction faible est $\nabla^2 \rho_{bcp} > 0$ et $H_{bcp} > 0$ [32]. Les paramètres QTAIM des points critiques (cps) (3, -1) et (3, +3) présentés aux **TS_{mx}** et **TS_{mn}** sont donnés dans le [Tableau 4.7](#). Les graphes moléculaires QTAIM **TS_{mx}**, **TS_{mn}** obtenus QTAIM de densité électronique par B3LYP/6-31G (d, p) [Figure 4.10](#).

Le [Tableau 4.7](#) montre qu'à l'exception des (3, 1) BCP correspondant aux nouvelles liaisons C...C au cours de formation dans les deux TS qui se caractérisent par une densité d'énergie électronique négative, **-0,235** et **-0,291** pour **TS_{mx}** et **TS_{mn}**, respectivement. Tous les autres points critiques ont une énergie de densités électronique positives. De plus, tous ces points critiques sont caractérisés par une valeur du Laplacien positif ($\nabla^2 \rho_{bcp} > 0$). Toutes ces interactions peuvent être considérées comme des NCI faibles et favorables, susceptibles de stabiliser ces structures.

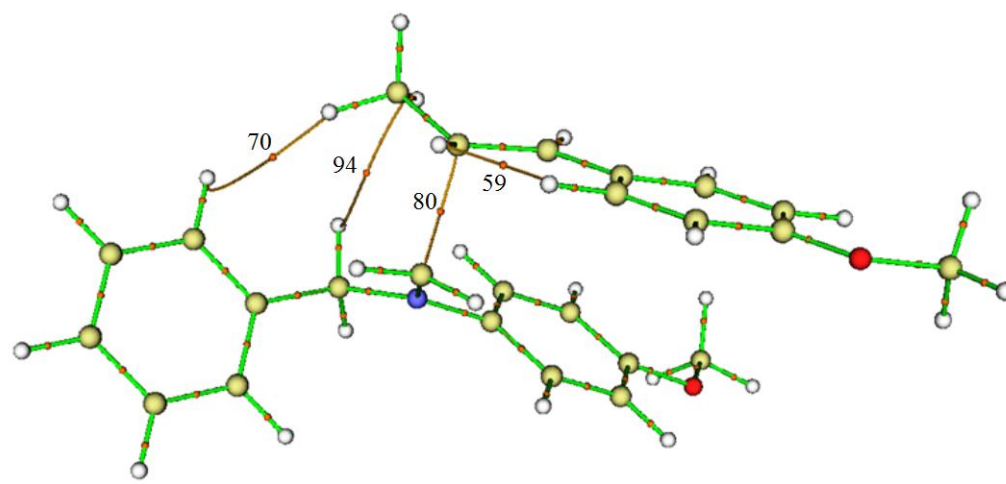
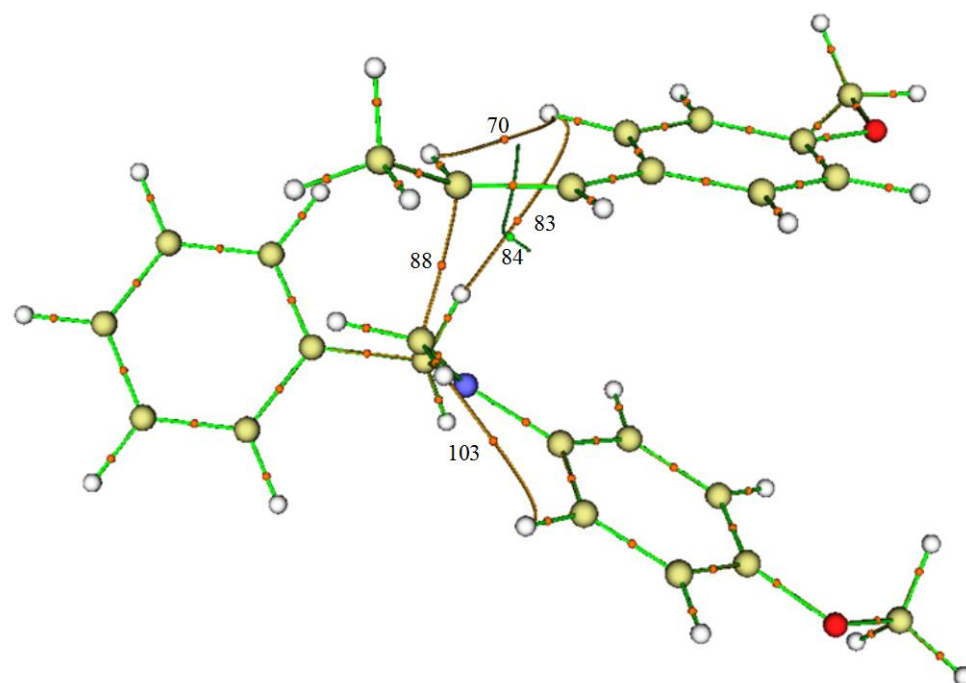
**TSmx****TSmn**

Figure 4.10. Graphes moléculaires QTAIM de TSmx et TSmn avec (3, -1) points critiques (sphère orange) et (3, +3) points critiques (sphère verte).

Tableau 4.7. Paramètres QTAIM des BCP aux TS_{mx} et TS_{mn}.

TS	BCP	Type	interactions des atomes	P	$\nabla^2\rho$	H
TS_{mx}	70	(3, -1)	H...H	0.483	0.161	0.101
	94	(3, -1)	H...H	0.481	0.161	0.109
	80	(3, -1)	C...C	0.751	0.146	-0.235
	59	(3, -1)	H...H	0.923	0.388	0.241
TS_{mn}	84	(3, +3)	Cage	0.202	0.823	0.437
	88	(3, -1)	C...C	0.832	0.957	-0.291
	83	(3, -1)	H...H	0.270	0.894	0.547
	103	(3, -1)	H...H	0.120	0.542	0.327
	70	(3, -1)	H...H	0.911	0.382	0.238

D'autre part, en comparant le type de BCPs et leurs paramètres QTAIM à la fois dans **TS_{mx}** et **TS_{mn}** (Figure 4.10 et Tableau 4.7), on peut remarquer que **TS_{mn}** a un point critique supplémentaire (3, +3), qui est un point critique de type cage et peut être considéré comme une interaction non covalente indésirable (NCI défavorable). Cette interaction s'est développée lors de l'approche stérique *endo* des réactifs (**TS_{mn}**). De plus, cette approche *endo* ne contient aucun des NCI favorables qui peuvent améliorer sa stabilité, comme l'interaction $\pi \dots \pi$ entre les cycles phényle qui peut se développer dans ce type d'approches. Par conséquent, cette interaction stérique indésirable est responsable de la préférence de l'approche *exo* par rapport à l'approche *endo*.

Références bibliographiques

- [1]. (a) Chu, X. M., Wang, C., Liu, W., Liang, L. L., Gong, K. K., Zhao, C. Y., & Sun, K. L. (2019). Quinoline and quinolone dimers and their biological activities: An overview. *European journal of medicinal chemistry*, *161*, 101-117. (b) Matada, B. S., Pattanashettar, R., & Yernale, N. G. (2021). A comprehensive review on the biological interest of quinoline and its derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *32*, 115973. (c) Dorababu, A. (2020). Report on recently (2017–20) designed quinoline-based human cancer cell growth inhibitors. *Chemistry Select*, *5*(44), 13902-13915.
- [2]. (a) Battiste, M. A., Pelphey, P. M., & Wright, D. L. (2006). The cycloaddition strategy for the synthesis of natural products containing carbocyclic seven-membered rings. *Chemistry–A European Journal*, *12*(13), 3438-3447. (b) Ess, D. H., Jones, G. O., & Houk, K. N. (2006). Conceptual, qualitative, and quantitative theories of 1, 3-dipolar and diels–alder cycloadditions use in synthesis. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *348* (16-17), 2337-2361. (c) Domingo, L. R. (2005). Theoretical studies on domino cycloaddition reactions. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, *2*(1), 47-57.
- [3]. (a) Kouznetsov, V. V. (2009). Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*, *65*(14), 2721-2750. (b) Grigg, R., Sridharan, V., & Zhang, J. (1999). Sequential one-pot Rh (I)/Pd (0) catalysed cycloaddition-cyclisation-anion capture. Assembly of polyfunctional compounds. *Tetrahedron letters*, *40*(47), 8277-8280. (c) Kobayashi, S., Ishitani, H., & Nagayama, S. (1995). Lanthanide triflate catalyzed imino Diels–Alder reactions; convenient syntheses of pyridine and quinoline derivatives. *Synthesis*, *1995*(09), 1195-1202.
- [4]. (a) Lamri, S., Heddami, A., Kara, M., Yahia, W., & Khorief Nacereddine, A. (2021). The Role of the Catalyst on the Reactivity and Mechanism in the Diels–Alder Cycloaddition Step of the Povarov Reaction for the Synthesis of a Biological Active Quinoline Derivative: Experimental and Theoretical Investigations. *Organics*, *2*(1), 57-71. (b) Bouzian, Y., Karrouchi, K., Sert, Y., Lai, C. H., Mahi, L., Ahabchane, N. H., ... & Essassi, E. M. (2020). Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT, molecular docking and in vitro antibacterial potential of novel quinoline derivatives. *Journal of Molecular Structure*, *1209*, 127940. (c) Hayani, S., Thiruvalluvar, A. A., Baba, Y. F., Rodi, Y. K., Muthunatesan, S., Chahdi, F. O., ... & Essassi, E. M. (2021). Synthesis, structure elucidation,

Hirshfeld surface analysis, DFT, molecular docking and Monte Carlo simulation of new quinoline-4-carboxylate derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1234, 130195.

[5]. (a) Khorief Nacereddine, A., Merzoud, L., Morell, C., & Chermette, H. (2021). A computational investigation of the selectivity and mechanism of the Lewis acid catalyzed oxa-Diels–Alder cycloaddition of substituted diene with benzaldehyde. *Journal of computational chemistry*, 42(18), 1296-1311. (b) Nacereddine, A. K., Yahia, W., Sobhi, C., & Djerourou, A. (2012). A theoretical study of the mechanism and stereoselectivity of the Diels–Alder cycloaddition between difluoro-2-methylcyclopropane and furan. *Tetrahedron Letters*, 53(43), 5784-5786. (c) Bouacha, S., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2013). A theoretical study of the mechanism, stereoselectivity and Lewis acid catalyst on the Diels–Alder cycloaddition between furan and activated alkenes. *Tetrahedron Letters*, 54(31), 4030-4033. (d) Barama, L., Bayoud, B., Chafaa, F., Khorief Nacereddine, A., & Djerourou, A. (2018). A mechanistic MEDT study of the competitive catalysed [4+ 2] and [2+ 2] cycloaddition reactions between 1-methyl-1-phenylallene and methyl acrylate: the role of Lewis acid on the mechanism and selectivity. *Structural Chemistry*, 29, 1709-1721.

[6]. Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016). Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives. *Synthetic Communications*, 46(4), 338-347.

[7]. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., ... & Staroverov, V. N. Gaussian 09, Revision D. 01; Gaussian: Wallingford, CT, 2009. *Google Scholar There is no corresponding record for this reference.*

[8]. (a) Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy. *Phys. Rev. B*, 37, 785-789. (b) BECKE, A. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Physics*, 98, 5648-5652. (c) Tomasi, J., & Persico, M. (1994). Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews*, 94(7), 2027-2094.

[9]. (a) Cancès, E., Mennucci, B., & Tomasi, J. (1997). A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *The Journal of chemical physics*, 107(8), 3032-3041. (b) Cossi, M., Barone, V., Cammi, R., & Tomasi, J. (1996). Ab initio study of solvated molecules: a new implementation of the polarizable continuum model. *Chemical Physics Letters*, 255(4-6), 327-335. (c) Barone, V., Cossi, M., & Tomasi, J. (1998). Geometry optimization of molecular

structures in solution by the polarizable continuum model. *Journal of Computational Chemistry*, 19(4), 404-417.

[10]. (a) Tomasi, J., & Persico, M. (1994). Molecular interactions in solution: an overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chemical Reviews*, 94(7), 2027-2094.

(b) Simkin, B. I. A. K., Sheikhet, I. I., & Kemp, T. J. (1995). Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach. (*No Title*).

[11]. (a) Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *Journal of the American chemical society*, 105(26), 7512-7516. (b)

Parr, R. G. (1983). Density functional theory. *Annual Review of Physical Chemistry*, 34(1), 631-656.

[12]. Parr, R. G., Szentpály, L. V., & Liu, S. (1999). Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.

[13]. Domingo, L. R., & Pérez, P. (2011). The nucleophilicity N index inorganic chemistry. *Organic & biomolecular chemistry*, 9(20), 7168-7175.

[14]. Domingo, L. R., Pérez, P., & Sáez, J. A. (2013). Understanding the local reactivity in polar organic reactions through electrophilic and nucleophilic Parr functions. *RSC advances*, 3(5), 1486-1494.

[15]. (a) Morell, C., Grand, A., & Toro-Labbé, A. (2005). New dual descriptor for chemical reactivity. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(1), 205-212. (b) Morell, C., Grand, A., &

Toro-Labbe, A. (2006). *Chem. Phys. Lett.*

[16]. (a) Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing noncovalent interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506. (b) Contreras-García, J., Yang, W., & Johnson, E. R. (2011).

Analysis of hydrogen-bond interaction potentials from the electron density: integration of noncovalent interaction regions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 115(45), 12983-12990.

[17]. Contreras-García, J., Johnson, E. R., Keinan, S., & Chaudret, R. (2011). JP Piquemal, DN Beratan, Yang W. *J Chem Theory Comput*, 7, 625-632.

[18]. Domingo, L. R. (2014). A new C–C bond formation model based on the quantum chemical topology of electron density. *RSC Advances*, 4(61), 32415-32428.

[19]. (a) Reed, A. E., Weinstock, R. B., & Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *The Journal of chemical physics*, 83(2), 735-746. (b) Glendening, E. D. (1988). 3.; AE

Reed, LA Curtiss, F. Weinhold. *Chem. Rev*, 88, 899.

- [20]. (a) Bader, R. (1990). *A Quantum Theory*, Clarendon. (b) Bader, R. F. W. (1985). First-Principles Approach to Vibrational Spectroscopy of Biomolecules. *Acc. Chem. Res*, 18, 9-15. (c) Bader, R. (1991). *Chem Rev* 91: 893.
- [21]. Lu, T., & Chen, F. (2012). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of computational chemistry*, 33(5), 580-592.
- [22]. (a) Domingo, L. R., Pérez, P., & Sáez, J. A. (2013). Understanding the regioselectivity in hetero Diels–Alder reactions. An ELF analysis of the reaction between nitrosoethylene and 1-vinylpyrrolidine. *Tetrahedron*, 69(1), 107-114. (b) Mancini, P. M., Kneeteman, M. N., Cainelli, M., Ormachea, C. M., & Domingo, L. R. (2017). Nitropyrroles, Diels-Alder reactions assisted by microwave irradiation and solvent effect. An experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1147, 155-160.
- [23]. (a) Kula, K., Kačka-Zych, A., Łapczuk-Krygier, A., & Jasiński, R. (2021). Analysis of the possibility and molecular mechanism of carbon dioxide consumption in the Diels-Alder processes. *Pure and Applied Chemistry*, 93(4), 427-446. (b) Fryźlewicz, A., Kačka-Zych, A., Demchuk, O. M., Mirosław, B., Woliński, P., & Jasiński, R. (2021). Green synthesis of nitrocyclopropane-type precursors of inhibitors for the maturation of fruits and vegetables via domino reactions of diazoalkanes with 2-nitroprop-1-ene. (c) Jasiński, R. (2018). β -Trifluoromethylated nitroethenes in Diels-Alder reaction with cyclopentadiene: A DFT computational study. *Journal of Fluorine Chemistry*, 206, 1-7.
- [24]. (a) Geerlings, P., De Proft, F., & Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *Chemical reviews*, 103(5), 1793-1874. (b) Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., & Pérez, P. (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21(6), 748.
- [25]. (a) Khorief Nacereddine, A. (2020). A MEDT computational study of the mechanism, reactivity and selectivity of non-polar [3+ 2] cycloaddition between quinazoline-3-oxide and methyl 3-methoxyacrylate. *Journal of Molecular Modeling*, 26, 1-12. (b) Hellel, D., Chafaa, F., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., & Vrancken, E. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of novel isoxazolidine heterocycles by 1, 3-dipolar cycloaddition between C-phenyl-N-methylnitron and substituted alkenes. Experimental and DFT investigation of selectivity and mechanism. *RSC advances*, 7(48), 30128-30141. (c) Yahia, W., Khorief Nacereddine, A., Liacha, M., & Djerourou, A. (2018). A quantum-chemical DFT study of the mechanism and regioselectivity of the 1, 3-dipolar cycloaddition reaction of nitrile oxide with electron-rich ethylenes. *International Journal of Quantum Chemistry*, 118(11), e25540. (d) Modanlou, F., & Hamzehloueian, M. (2018). A theoretical investigation on the regioselectivity of the [3+ 2]

- cycloaddition of nitrile oxide and N-vinylpyrrole. *Structural Chemistry*, 29(1), 9-14. (e) Emamian, S. (2017). A Molecular Electron Density Theory Study of [3+ 2] Cycloaddition Reaction between Azomethine Ylides and Electron - Deficient Nitroalkenes. *Chemistry Select*, 2(15), 4193-4203. (f) Jasiński, R., Jasińska, E., & Dresler, E. (2017). A DFT computational study of the molecular mechanism of [3+ 2] cycloaddition reactions between nitroethene and benzonitrile N-oxides. *Journal of molecular modeling*, 23, 1-9.
- [26]. Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*, 106(14), 4049-4050.
- [27]. (a) Sobhi, C., Nacereddine, A. K., Djerourou, A., Aurell, M. J., & Domingo, L. R. (2012). The role of the trifluoromethyl group in reactivity and selectivity in polar cycloaddition reactions. A DFT study. *Tetrahedron*, 68(40), 8457-8462. (b) Chafaa, F., Hellel, D., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2016). A theoretical study of the regio- and stereoselectivities of non-polar 1, 3-dipolar cycloaddition reaction between C-diethoxyphosphoryl-N-methylnitron and N-(2-fluorophenyl) acrylamide. *Molecular Physics*, 114(5), 663-670. (c) Domingo, L. R., Emamian, S., Salami, M., & Ríos-Gutiérrez, M. (2016). Understanding the molecular mechanism of the [3+ 2] cycloaddition reaction of benzonitrile oxide toward electron-rich N-vinylpyrrole: a DFT study. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 29(7), 368-376. (d) Jasiński, R., Kubik, M., Łapczuk-Krygier, A., Kačka, A., Dresler, E., & Boguszewska-Czubar, A. (2014). An experimental and theoretical study of the hetero Diels–Alder reactions between (E)-2-aryl-1-cyano-1-nitroethenes and ethyl vinyl ether: one-step or zwitterionic, two-step mechanism? *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 113, 333-345.
- [28]. Domingo, L. R., Aurell, M. J., Pérez, P., & Contreras, R. (2002). Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron*, 58(22), 4417-4423.
- [29]. Jaramillo, P., Domingo, L. R., Chamorro, E., & Pérez, P. (2008). A further exploration of a nucleophilicity index based on the gas-phase ionization potentials. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 865(1-3), 68-72.
- [30]. (a) Nacereddine, A. K., Sobhi, C., Djerourou, A., Ríos-Gutiérrez, M., & Domingo, L. R. (2015). Non-classical CH \cdots O hydrogen-bond determining the regio- and stereoselectivity in the [3+2] cycloaddition reaction of (Z)-C-phenyl-N-methyl nitron with dimethyl 2-benzylidenecyclopropane-1, 1-dicarboxylate. A topological electron-density study. *RSC advances*, 5(120), 99299-99311. (b) Emamian, S., Domingo, L. R., Javad Hosseini, S., & Ali-Asgari, S. (2020). A Study of the Effects of the Lewis Acid Catalysts on Oxa-Diels-Alder

Reactions through Molecular Electron Density Theory. *ChemistrySelect*, 5(17), 5341-5348. (c) Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M., & Emamian, S. (2016). Understanding the stereoselectivity in Brønsted acid catalysed Povarov reactions generating cis/trans CF 3-substituted tetrahydroquinolines: a DFT study. *RSC advances*, 6(21), 17064-17073. (d) Ríos-Gutiérrez, M., Nasri, L., Khorief Nacereddine, A., Djerourou, A., & Domingo, L. R. (2018). A molecular electron density theory study of the [3+ 2] cycloaddition reaction between an azomethine imine and electron deficient ethylenes. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 31(6), e3830. (e) Bayoud, B., Barama, L., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (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.

[31]. (a) Grabowski, S. J. (2012). QTAIM characteristics of halogen bond and related interactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 116(7), 1838-1845. (b) Chafaa, F., Nacereddine, A. K., & Djerourou, A. (2020). A combined topological ELF, NCI and QTAIM study of mechanism and hydrogen bond controlling the selectivity of the IMDC reaction of nitrene-alkene obtained from m-allyloxybenzaldehyde. *Letters in Organic Chemistry*, 17(4), 260-267. (c) Chafaa, F., Khorief Nacereddine, A., & Djerourou, A. (2019). Unravelling the mechanism and the origin of the selectivity of the [3+ 2] cycloaddition reaction between electrophilic nitrene and nucleophilic alkene. *Theoretical Chemistry Accounts*, 138, 1-11. (d) Hosseinejad, T., & Dinyari, M. (2015). Computational study on stereoselective synthesis of substituted 1H-tetrazoles via a click reaction: DFT and QTAIM approaches. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1071, 53-60. (e) Khan, S., Sajid, H., Ayub, K., & Mahmood, T. (2020). Adsorption behaviour of chronic blistering agents on graphdiyne; excellent correlation among SAPT, reduced density gradient (RDG) and QTAIM analyses. *Journal of Molecular Liquids*, 316, 113860.

[32]. Rozas, I., Alkorta, I., & Elguero, J. (2000). Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society*, 122(45), 11154-11161.

Conclusion générale

Dans cette thèse, nous entrepris une étude théorique approfondie des répercussions de la nature du solvant sur le mécanisme moléculaire et l'origine de la sélectivité dans la réaction de CIDA impliquant les 2-azadiènes cationiques et les arylpropènes. Cette investigation a été menée en utilisant la DFT au niveau théorique B3LYP/6-31G(d,p).

Les courbes IRC des différents chemins réactionnels démontrent que cette réaction de CIDA progresse selon un mécanisme en plusieurs étapes (stepwise), où il ressort de l'analyse des énergies libres que la première étape constitue l'étape déterminante de la vitesse de cette réaction.

L'analyse des résultats de différents type des énergies indique que cette réaction favorise la formation des régioisomères *méta*, en particulier du stéréoisomère *méta-exo*, à la fois cinétiquement et thermodynamiquement, en accord avec les observations expérimentales. L'analyse de l'effet du solvant met en évidence que les solvants faiblement polaires s'avèrent optimaux pour cette réaction de CIDA, offrant un environnement où les réactifs bénéficient d'une plus grande liberté et d'une moindre solvation.

En ce qui concerne les indices de réactivité CDFT, ils révèlent que la diénimine **1** présente une forte électrophilie tandis que l'éthylène **2** possède une forte nucléophilie. Ainsi, la réaction entre eux est caractérisée par une grande polarité et une énergie d'activation faible, une conclusion confirmée par les valeurs calculées de GEDT et les énergies d'activation libres.

L'analyse des indices de réactivité locaux, en utilisant à la fois les fonctions de Parr et les descripteurs duels, indique que cette réaction de CIDA favorise la formation des régioisomères *méta*, en bonne corrélation avec les observations expérimentales.

L'analyse NCI révèle la présence de plusieurs interactions non covalentes favorables dans les deux états de transition du régioisomère *méta*, tandis que l'analyse QTAIM pointe vers un encombrement stérique à l'approche *méta-endo* comme étant le principal facteur favorisant l'approche *méta-exo*, en accord avec les observations expérimentales.

En résumé, nous espérons que les résultats computationnels obtenus constitueront une contribution précieuse pour les chimistes organiciens expérimentaux dans leur quête de synthèse de structures hétérocycliques souhaitées.

Annexe

Tableau S1 : Energies totales de la première étape de la réaction cationique imino-Diels-Alder entre le dienimine 1 et l'éthylène 2

Système	E (a.u)
Dienimine 1	-710,977354
Ethylene 2	-463,508537
TSmn	-1174,48940
TSmx	-1174,49077
TSon	-1174,47014
TSox	-1174,46971
Int-mn	-1174,49977
Int-mx	-1174,49900
Int-on	-1174,45110
Int-ox	-1174,43227

Tableau S2 : Energies totales de la deuxième étape de la réaction cationique imino-Diels-Alder entre le dienimine 1 et l'éthylène 2

Système	E (a.u)
TSmn2	-1174,49565
TSmx2	-1174,49494
TSon2	-1174,47138
TSox2	-1174,4715
Ptmn	-1174,50967
Ptmx	-1174,51192
Pton	-1174,51042
Ptox	-1174,51144

Tableau S3 : Energie totale (kcal/mol) de la voie la plus favorisée (méta-élastose) dans différents solvants de la réaction de cycloaddition CIDA entre le dienimine 1 et l'éthylène 2

	Toluène	méthanol	eau	acétonitrile	1,4-dioxane	THF
Dienimine 1	-710,99576	-711,02348	-711,02484	-711,02368	-710,99365	-711,01578
Ethylene 2	-463,51071	-463,51336	-463,51352	-463,51338	-463,51055	-463,51249
TSmx	-1174,51267	-1174, 53730	-1174,53855	-1174,53748	-1174,51083	-1174,53034
Intmx	-1174,52491	-1174,54936	-1174,55057	-1174,54954	-1174,52306	-1174,54254
TSmx2	-1174,52173	-1174,54588	-1174,54707	-1174,54606	-1174,51989	-1174,53915
Ptmx	-1174,53315	-1174,55978	-1174,56113	-1174,55998	-1174,53118	-1174,55222

Tableau S4 : Enthalpie totale H (u.a), entropie totale S ($\text{cal.mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) et énergie totale libre G (u.a) des points stationnaires correspondants à l'étape déterminante de la réaction cycloaddition de la CIDA entre le diéthane 1 et l'éthylène 2

	H	S	G
Dienimine 1	-710,742535	58,827	-710,800031
Ethylene 2	-463,314827	42,164	-463,365572
TSmn	-1174,05876	100,166	-1174,14071
TSmx	-1174,05728	102,080	-1174,14116
TSon	-1174,04777	102,235	-1174,13212
TSox	-1174,04755	100,223	-1174,12850
Int-mn	-1174,06672	101,866	-1174,15110
Int-mx	-1174,06700	101,880	-1174,15263
Int-on	-1174,03095	102,917	-1174,11734
Int-ox	-1174,01779	97,603	-1174,09704

Tableau S5 : Coordonnées cartésiennes pour les points stationnaires impliqués dans la réaction de cycloaddition CIDA entre le dienimine 1 et l'éthylène 2

<i>Systeme</i>	<i>H</i>	<i>S</i>	<i>G</i>
TSmn2	-1174,06597	97,408	-1174,14345
TSmx2	-1174,06336	101,223	-1174,14683
TSon2	-1174,04991	99,471	-1174,12944
TSox2	-1174,05160	97,950	-1174,12967
Ptmn	-1174,07573	99,962	-1174,15764
Ptmx	-1174,07638	99,677	-1174,15822
Pton	-1174,07631	99,610	-1174,15743
Ptox	-1174,07861	97,743	-1174,15662