

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCCEN



Faculté des Sciences
Département de CHIMIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de

Doctorat EN CHIMIE PHYSIQUE
(Option: Chimie Théorique et Modélisation Moléculaire)

Présentée par

M^{me} MEDJDOUB née GHOMRI Amina

Sur le thème:

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ CHIMIQUE
A L'AIDE DE LA DFT CONCEPTUELLE. APPLICATIONS A LA
CHIMIE HÉTÉROCYCLIQUE**

Soutenu publiquement le : 31 /10/2012 devant la commission d'examen:

Mr Lahcène LARABI	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Président
Mme Sema DJENNANE	Maître de conférences	U. S.T.H.B. Alger	Examineur
Mr Abdelatif BOUYACOUB	Professeur	U. d'Oran Es-senia	Examineur
Mr. Yahia HAREK	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Examineur
Mr. S. M. MEKELLECHE	Professeur	U. A. Belkaid de Tlemcen	Directeur de Thèse

2011/2012

A mes parents

A mon mari et à mes enfants

A mes frères et à mes sœurs

A mes amis (es)

Il n'existe donc pas de méthode miracle pour appliquer la mécanique quantique à la chimie. La meilleure démarche semble être de dégrossir le problème par des méthodes qualitatives, d'affiner les résultats par des calculs ab initio et de vérifier expérimentalement les prédictions théoriques. À chaque instant, une bonne modélisation du problème, qui implique une connaissance assez approfondie de la chimie, est essentielle. Pour un chimiste théoricien, de solides connaissances de mathématiques et de physique sont nécessaires, mais pas suffisantes. Laissons le mot de la fin à C. A. Coulson, qui fut titulaire de la chaire Rouse Ball de mathématiques à Oxford et l'un des meilleurs chimistes théoriciens du xxe siècle :

"Contrary to what is sometimes supposed, a theoretical chemist is not a mathematician, thinking mathematically, but a chemist, thinking chemically"

T. A. NGUYÊN

◦◦ REMERCIEMENTS ◦◦

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé au Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (Département de Chimie Faculté des Sciences, Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen) dirigé par Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur S.M. MEKELLECHE pour m'avoir guidé durant ces années avec une disponibilité permanente et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances et sa grande expérience dans le domaine de la Chimie théorique.

J'exprime ma profonde et respectueuse gratitude à Monsieur L. LARABI, Professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

J'adresse mes vifs et sincères remerciements à Madame S. DJENANE, Maître de Conférences à l'USTHB d'Alger ainsi qu'à Monsieur A. BOUYAKOUB, professeur à l'Université d'Oran Es-senia pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'examiner notre travail et de faire le déplacement à Tlemcen pour participer au jury. Mes vifs et sincères remerciements vont également à Monsieur Y. HAREK, professeur à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen, pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de juger notre travail.

Enfin, j'adresse mes vifs remerciements à tous mes collègues du Laboratoire Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire ainsi qu'à tous mes amis(es) et à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

°°° SOMMAIRE °°°

INTRODUCTION GENERALE	1
Références	5
CHAPITRE I: METHODES DE CALCULS QUANTO-CHIMIQUES	
Introduction.....	7
I.1. La méthode de Hartree-Fock-Roothaan	9
I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree	9
I.1.2. Méthode de Hartree-Fock.....	9
I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan.....	11
I.2. Méthodes Post-SCF	12
I.2.1. Méthode de Möller-Plesset MP2.....	12
I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT).....	14
I.3.1. Fondements de la théorie DFT	14
I.3.2. Méthode de Kohn et Sham	17
I.3.3. Approximation de la densité locale LDA	20
I.3.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA).....	21
I.3.5. Fonctionnelle hybride B3LYP	22
I.4. Bases d'orbitales atomiques.....	22
I.5. Analyses de population	25
I.5.1 Position du problème.....	25
I.5.2 Méthodes basées sur des projections orbitales.....	27
I.5.2.1 Analyse de population de Mulliken (1955).....	27
I.5.2.2 Autres méthodes projectives.....	31
I.5.2.3 Conclusion sur les méthodes projectives.....	37
I.5.3 Les méthodes basées sur le potentiel électrostatique.....	37
I.5.3.1 Principe général.....	37
I.5.3.2 Le choix de la grille.....	39
I.5.3.3 Avantages et inconvénients.....	40
I.5.3.4 Conclusion sur les approches basées sur le potentiel électrostatique.....	41
I.5.4 Conclusion sur les méthodes d'analyse de population.....	41
Références	43
CHAPITRE II : APPROCHES THEORIQUES DE LA REACTIVITE CHIMIQUE	
Introduction	45
II.1. Théorie de l'état de transition (TST).....	46

II.1.1. Principe de la TST.....	47
II.1.2. Difficultés dans l'application de la TST.....	48
II.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO.....	48
II.2.1. Principe de la FMO.....	49
II.2.2. Limitations de la théorie FMO.....	53
II.2.3. Critiques de la FMO.....	56
II.3. Principe HSAB (<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>) global.....	62
II.3.1. Considérations expérimentales.....	62
II.3.2. Formulation du principe HSAB.....	67
II.3.3. Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB.....	67
II.3.4. Principe de la dureté maximale MHP.....	71
II.3.5. Le principe HSAB, a-t-il une origine théorique ?.....	71
II.4. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT.....	72
II.4.1. Concepts et indices globaux de réactivité.....	72
II.4.1.1. Électronégativité et potentiel chimique électronique.....	75
II.4.1.2. Dureté et mollesse chimiques.....	75
II.4.1.3. Electrophilie globale.....	76
II.4.1.4. Nucléophilie globale.....	78
II.4.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle.....	81
II.4.2.1. Fonction de Fukui.....	82
II.4.2.1.1. Indices de Fukui.....	84
II.4.2.1.2. Méthodes de calcul des indices de Fukui.....	85
II.4.2.1.3. Signification des indices de Fukui négatifs.....	86
II.4.2.2. Mollesses locales.....	87
II.4.2.3. Electrophilie locale.....	88
II.4.2.4. Nucléophilie locale.....	88
II.4.2.5. Modèles polaires pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile.....	89
II.4.2.5.1. Modèle polaire #1 s ⁺ /s ⁻	89
II.4.2.5.2. Modèle polaire #2 w ⁺ /f ⁻	89
II.4.2.5.3. Modèle polaire #3 de Chattaraj w ⁺ /w ⁻	89
II.4.2.5.4. Critique des modèles polaires #1-3.....	90
II.4.2.5.5. Modèle polaire #4 de Domingo w ⁺ /N ⁻	90
II.4.2.6. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycoaditions.....	90
II.4.2.6.1. Règle de Houk.....	90
II.4.2.6.2. Règle de Gazquez et Mendez.....	92
II.4.2.6.3. Modèle polaire de Domingo.....	93
Références.....	94

CHAPITRE III: APPLICATIONS, RESULTATS ET DISCUSSIONS

Introduction	98
III.1. Application I.1. Réactivité et régiosélectivité des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de substitution électrophile aromatique : une étude théorique.....	100
1. Introduction.....	100
2. Méthodologie des calculs.....	103
3. Résultats et discussions.....	103
3.1. Prédiction des réactivités relatives.....	103
3.2. Prédiction de la régiosélectivité α/β des hétérocycles à cinq chaînons dans la SE_{Ar}	108
4. Conclusions.....	113
Références	115
III.2. Application I. 2 : Effet de catalyseur (acide de Lewis) sur la régiosélectivité des thiophènes α -substitués dans la réaction de substitution électrophile aromatique : une étude de la DFT conceptuelle.....	117
1. Introduction	117
2. Méthodologie des calculs.....	119
3. Résultats et discussions.....	120
3.1. Prédiction des réactivités relatives des dérivés du thiophène dans la SE_{ar}	120
3.2. Prédiction de la régiosélectivité α'/β de la SE_{Ar} sur des dérivés du thiophène en présence de $AlCl_3$..	122
4. Conclusions.....	124
Références	125
III.3. Application II : Étude théorique de la Régio- et de la Chimiosélectivité des réactions Diels-Alder des Thiophènes (comme dienophiles) avec les o-Benzoquinone protégés	126
1. Introduction.....	126
2. Méthodologie des calculs	129
3. Résultats et discussion.....	130
3.1. Prédiction des réactivités relatives des réactifs et de la polarité des réactions DA étudiées.....	130
3.2. Prédiction de la régio- de la chimio-sélectivité des réactions DA étudiées.....	136

4. Conclusion.....	139
5. Prédiction de la faisabilité des réactions de Diels-Alder entre d'autres dérivés du thiophène et de l'o-benzoquinone.....	140
5.1.Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs et de la polarité des réactions.....	141
Références	143
CONCLUSION GENERALE.....	145

°°° ABREVIATIONS °°°

B3LYP	Becke 3 Lee-Yang-Parr
CGTO	Contracted Gaussian Type Orbital
CI	Configuration Interaction
CLOA	Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functional theory
FMO	Frontier Molecular Orbital
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSAB	Hard and Soft Acids and Basis
LDA	Local Density Approximation
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MP	Moller-Plesset
MK	Merz-Kollman
MPA	Mulliken Population Analysis
NPA	Natural Population Analysis
OA	Orbitale Atomique
OM	Orbitale Moléculaire
PES	Potential Energy Surface
SCF	Self Consistent Field
STO	Slater type Orbital
TCE	TetraCyano-Ethylène
SEar	Substitution électrophile aromatique
CD	Capto-Donneurs

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Ces dernières années, la chimie des hétérocycles et/ou hétéroatomes a connu un essor remarquable, et la majorité des composés développés dans les domaines de la chimie pharmaceutique biologique et industrielle sont basés sur cette famille de molécules [1,2]. En effet il est à noter que les deux tiers des composés connus dans la littérature sont des hétérocycles [3]. Il n'est donc, pas étonnant que cette classe de composés soit devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens.

L'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques peut être liée directement à l'étude de leur réaction de substitution électrophile [1], vu que ces systèmes sont très riches en électrons. De plus et à cause de la conjugaison que possèdent ces systèmes ils peuvent participer dans des réactions de cycloadditions de type cycloaddition dipolaire 1,3 (CD13) [4] et cycloaddition de Diels Alder [4+2] [5].

La réaction de substitution électrophile aromatique sur les hétérocycles à cinq chaînons présente une classe importante de réactions à cause de la présence de six électrons π ce qui rend ces systèmes analogues au benzène donc leur réactivité peut toujours être comparée à celle du benzène [6,7]. De plus comme pour le benzène l'existence d'un substituant sur l'hétérocycle influe sur l'orientation de la substitution, de plus si la réaction se déroule en présence d'un catalyseur les résultats vont être influencés [8,9].

Les hétérocycles à cinq chaînons contribuent dans les réactions de cycloadditions de Diels Alder soit comme diènes soit comme diénophiles suivant les conditions expérimentales. Dans le cas où l'hétérocycle joue le rôle de diénophile la réaction peut présenter une chimiosélectivité spécifique [9].

Les théories quantiques de réactivité permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes réactionnels et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les chimiosélectivités [10], les stéréosélectivités [11] et les régiosélectivités[12] expérimentales.

Plusieurs théories ont été élaborées pour l'étude de la réactivité chimique. Les méthodes les plus répandues et les plus utilisées sont :

- (i) Théorie de l'état de transition [13] : cette théorie a montré son efficacité pour l'étude des mécanismes de nombreuses classes de réactions chimiques. Cependant, la localisation précise des états de transition est une tâche difficile et parfois impossible surtout pour les réactions complexes.
- (ii) Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO [14] : c'est une théorie qualitative simple qui a permis d'expliquer les mécanismes de plusieurs classes de réactions chimiques. Cependant, plusieurs exceptions et échecs ont été soulevés pour cette théorie.
- (iii) Indices et descripteurs statiques et dynamiques de réactivité: Ce sont des indices qui caractérisent la molécule soit à l'état isolé (indices statiques) ou lors de l'approche d'un réactif (indices dynamiques).

Le travail présenté dans cette thèse s'inscrit dans le cadre de la troisième approche, c'est à dire la prédiction des mécanismes réactionnels à l'aide des indices et descripteurs de réactivité.

Il est fort intéressant de noter que la réactivité chimique des molécules a été souvent interprétée à l'aide d'indices et descripteurs basés sur l'intuition et l'expérience accumulée des chimistes. A titre d'exemple, les charges atomiques ont été largement utilisées pour établir des corrélations structure-réactivité [15]. Cependant, l'utilisation des charges atomiques comme indice de réactivité peut conduire à des résultats contradictoires à l'expérience, en particulier, pour les réactions à contrôle frontalier [16,17]. Récemment, de nouveaux concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) ont émergé comme des outils puissants pour la prédiction des sites réactifs des systèmes moléculaires [17,18]. Certains de ces concepts sont bien connus par les chimistes comme le potentiel chimique électronique (μ) et l'électronégativité (χ). De nouveaux concepts comme l'électrophilie (ω) et la dureté (η) ont été dérivés à partir des équations fondamentales de la DFT. En général, ces quantités expriment la réponse

de la densité électronique d'une molécule dans un champ externe (V) et un nombre d'électrons (N). Ces paramètres nous permettent de comprendre le comportement d'un système d'une manière globale et ont conduit à des principes très importants comme le principe de la dureté maximale (*Maximum Hardness Principle MHP*) [18].

Le principe HSAB proposé par Pearson [19] a été appliqué dans un sens local pour dériver de nouveaux indices de réactivité tels que les indices de Fukui et les mollesses locales [17]. Ces indices ont été intensément utilisés ces dernières années pour la prédiction des réactivités moléculaires [18, 20-21].

Il a été démontré récemment dans le cadre du modèle polaire proposé par Domingo en 2009 [22] que la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de l'électrophilie locale ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de la nucléophilie locale N_{uk}) de la molécule nucléophile.

Dans ce travail, nous avons utilisé les indices de réactivité dérivant de la DFT pour interpréter et prédire les mécanismes de deux classes de réactions chimiques.

Le manuscrit de cette thèse est articulé sur trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous exposons les méthodes de chimie quantique (méthode SCF de Hartree-Fock-Roothann, méthodes post SCF de type CI et MP2 et méthodes DFT). Une comparaison entre les différentes analyses de population est également présentée à la fin de ce chapitre.
- Dans le second chapitre, nous présentons les différentes théories utilisées pour l'étude de la réactivité chimique, à savoir, la théorie de l'état de transition TST, la théorie FMO, le principe HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) de Pearson et les indices de réactivité dérivant de la DFT.
- Le troisième chapitre de cette thèse est consacré aux différentes applications effectuées pour étudier les réactivités moléculaires et élucider les mécanismes

réactionnels. Pour cela, nous avons utilisé, principalement, les indices de Fukui et les nucléophilies locales. Notre choix s'est porté sur des réactions pour lesquelles les résultats expérimentaux sont disponibles :

Application I.1 : *“Reactivity and regioselectivity of five-membered heterocycles in electrophilic aromatic substitution: A theoretical investigation”* [A. Ghomri, S. M. Mekelleche *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 941 (2010) 36–40].

Application I.2 : *“Effect of Lewis acid catalysts on the positional selectivity of the Electrophilic Aromatic Substitution on a-substituted thiophenes. A conceptual DFT investigation”* [A. Ghomri, S.M. Mekelleche ; *Journal of Theoretical and Computational Chemistry (JTCC)*, Vol. 10, No. 4 (2011) 435–445]

Application 2 : *Étude théorique de la Régio- et de la Chimiosélectivité des réactions Diels-Alder des Thiophènes (comme dienophiles) avec les o-Benzoquinone protégés (article à soumettre)*

Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode B3LYP [23] qui est la variante la plus réussie des méthodes DFT (*Density Functional Theory*). Notre choix de cette méthode se trouve justifié par le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique d'une part et par le fait qu'elle est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes de corrélation comme CI (*Configuration Interaction*) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2). Le calcul des charges atomiques a été effectué à l'aide des analyses de population de Mulliken, naturelle et électrostatiques (Chelp, Chelpg et MK (Merz-Kollman)). Tous les calculs ont été effectués à l'aide du programme GAUSSIAN 03W [24].

Références:

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, **2007**.
- [2] R. Brukner, "Advanced Organic Chemistry, Reaction mechanisms", Elsevier, **2002**.
- [3] I. W. Southon, J. Buckingham (Eds.), "Dictionary of Alkaloids", Chapman & Hall, New York, **1989**.
- [4] A. Padwa, "1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1", John Wiley, New York, **1984**.
- [5] M. Santelli, J. M. Pons, *Lewis acids and Selectivity in Organic Synthesis*, CRC, Press : Boca Raton, **1996**.
- [6] G. Marino, *Adv Heterocycl. Chem.* **1971**, 13, 235.
- [7] A.R. Katritzky, R. Taylor, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects*, vol. 47, Academic Press, Inc., San Diego, California, **1990**.
- [8] Ya. L. Gol'dfarb, G. M. Zhidomirov, N. D. Chuvylkin, L. I. Belen'kii, Academy of Sciences of the USSR, Moscow. *Khim Geterotsikl Soedin.* **1972**; 2, 155 (Russian).
- [9] C. H. Lai, S. Ko, P. D. Rao and C. C. Liao, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 7851-7854.
- [10] W. Benchouk, S.M. Mekelleche, M.J. Aurell, L.R. Domingo, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4644-4651.
- [11] A. Rauk, *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.
- [12] L. T. Nguen, F. De Proft, V. L. Dao, M. T. Nguen, P. Geerlings., *J. Phys. Org. Chem.*, 16, **2003**, 615.
- [13] H. Eyring, *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107.
- [14] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1975**.
- [15] L. Salem, *Electrons in Chemical Reaction: First Principles*, J. Wiley, New York (**1982**).
- [16] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1992**, 259, 317.
- [17] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.

- [18] R. G. Pearson, *J. Chem. Ed.* **1999**, 76, 267.
- [19] R. G. Pearson, *Inorg. Chem.* **1988**, 27, 734.
- [20] A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 310.
- [21] K. R. S. Chandrakumar, Sourav Pal, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 324.
- [22] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615.
- [23] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev B*, **1988**, 37, 785.
- [24] M. J. Frisch, et al. *Gaussian 03 (Revision E.01)*, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, **2004**.

Chapitre I

MÉTHODES DE CALCULS
QUANTO-CHIMIQUE

Introduction

Différentes approches sont envisageables dans le cadre des outils de modélisation moléculaire. Si ceux de mécanique classique, économiques en termes de temps de calcul, permettent de traiter des systèmes moléculaires de grande taille, les méthodes quantiques (*ab initio*, semi-empiriques ou théorie de la fonctionnelle de la densité) sont, quant à elles, capables de calculer les propriétés électroniques des systèmes. C'est pour cette raison que ces approches ont été employées dans le cadre de cette étude.

Les méthodes de chimie quantique, présentées par la suite, reposent toutes sur l'équation de Schrödinger [1], non relativiste (i.e. on néglige le couplage spin-orbite, si non il faut ajouter dans l'hamiltonien le terme de couplage spin-orbite qui exprime l'interaction entre les moments magnétiques de spin et celui orbital) et indépendante du temps.

$$\hat{H} \Psi = E\Psi \tag{1}$$

où Ψ est la fonction d'onde décrivant le système à N noyaux et à n électrons, \hat{H} est l'opérateur Hamiltonien relatif à ce même système et E est l'énergie correspondante, valeur propre de l'équation (1).

L'hamiltonien \hat{H} total est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsions électrons-électrons, terme de répulsions noyaux-noyaux et terme d'attractions électrons-noyaux).

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

Avec : m_e : masse de l'électron ; M_k : masse du noyaux K ; e : charge élémentaire ; h :

constante de Planck ; Δ_i : laplacien = $\frac{\delta^2}{\delta x_i^2} + \frac{\delta^2}{\delta y_i^2} + \dots$

Born et Oppenheimer [2] ont proposé l'approximation des noyaux fixes qui est justifiée par le fait que les noyaux sont très lourds par rapport aux électrons ($M_k \approx 1850m_e$) donc les électrons sont décrits dans le champ de noyaux supposés fixes et donc l'hamiltonien électronique sera séparé de l'hamiltonien nucléaire. Dans le cadre de cette approximation l'hamiltonien \hat{H} peut se réduire à la forme suivante :

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \Delta_i - \sum_{K=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_K e^2}{R_{Ki}} + \sum_{i>j}^n \frac{e^2}{r_{ij}} + C \quad (3)$$

La résolution exacte de l'équation (1) polyélectronique n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes à cause du terme de répulsion entre les électrons. Pour les systèmes poly-électroniques, il est nécessaire de faire appel aux méthodes d'approximation pour résoudre l'équation de Schrödinger polyélectronique d'une manière approchée.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées en se basant sur la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer, entre autres,

- Structures et énergies moléculaires
- Energies et structures des états de transition
- Fréquences de vibration
- Spectres IR et Raman
- Propriétés thermochimiques
- Energies de liaisons
- Chemins réactionnels
- Orbitales moléculaires
- Charges atomiques
- Moments multipolaires
- Déplacements chimiques RMN et susceptibilités magnétiques
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation
- Polarisabilités et hyperpolarisabilités
- Potentiels électrostatiques et densités électroniques
- etc...

I.1. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

I.1.1. Approximation du champ moyen de Hartree:

L'approximation du champ moyen, proposée par Hartree [3] en 1928, consiste à remplacer l'interaction d'un électron avec les autres électrons par l'interaction de celui-ci avec un champ moyen créé par la totalité des autres électrons ; ce qui permet de remplacer le potentiel biélectronique $\sum_j e^2/r_{ij}$ qui exprime la répulsion entre l'électron i et les autres électrons $j \neq i$ par un potentiel monoélectronique moyen de l'électron i de la forme $U(i)$. Par conséquent et en se basant sur le théorème des électrons indépendants, nous pouvons écrire la fonction d'onde électronique comme le produit de fonctions d'onde mono-électroniques:

$$\Psi_e(1,2,\dots,n) = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \dots \phi_n(n) \quad (4)$$

I.1.2. Méthode de Hartree-Fock :

La fonction d'onde polyélectronique de Hartree (Eq. 4) à particules indépendantes ne vérifie ni le principe d'indiscernabilité des électrons ni le principe d'exclusion de Pauli. Pour tenir compte de ces deux principes, Fock [4] a proposé d'écrire la fonction d'onde totale Ψ sous forme d'un déterminant, appelée déterminant de Slater [5], dont la forme abrégée pour un système à couches fermées ($n=2m$) est:

$$\Psi(1,2,\dots,n) = \frac{1}{(n!)^{1/2}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \bar{\phi}_1(2) & \dots & \phi_m(2m-1) & \bar{\phi}_m(2m) \end{vmatrix} \quad (5)$$

avec :

$$\phi_1(1) \equiv \phi_1(1)\alpha(1) \quad (6)$$

$$\bar{\phi}_1(2) \equiv \phi_1(2)\beta(2) \quad (7)$$

ϕ est la fonction d'espace monoélectronique et α et β sont les fonctions de spin et pour les variables de spin on a que deux valeurs $+1/2$ et $-1/2$ et par suit :

$$\Psi(1,2,\dots,k,\dots,n) = -\Psi(1,k,\dots,2,\dots,n) \quad (8)$$

Cette approche quantique est la méthode Hartree-Fock (HF). Il s'agit donc de trouver les spin-orbitales minimisant l'énergie électronique. Une approche itérative dite de champ auto-cohérent (*Self Consistent Fields*, SCF) est donc utilisée.

Pour un système moléculaire, au sein duquel les électrons sont appariés (on parle alors de système à couches fermées), l'énergie HF ($E_e = \langle \psi_e | \hat{H}_e | \psi_e \rangle / \langle \psi_e | \psi_e \rangle$) se décompose en une somme de termes mono et bi-électroniques.

$$E^{HF} = 2 \sum_i h_{ii} + \sum_i \sum_{j>i} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (9)$$

Avec :

$$h_{ii}^c = \int \phi_i^*(1) \hat{h}_1 \phi_i(1) d\vec{r}_1$$

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_i(1) r_{12}^{-1} \phi_j^*(2) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \quad (10)$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1) \phi_j(1) r_{12}^{-1} \phi_i^*(2) \phi_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \text{ (Échange des deux électrons entre 2 OA)}$$

$$\text{où : } \hat{h}^c(1) = -\frac{1}{2} \Delta_1^2 - \sum_K \frac{Z_K e^2}{r_{K1}} \quad (11)$$

C'est l'hamiltonien de cœur (un seul électron est soumis au champ de tous les noyaux).

Dans cette expression, J_{ij} et K_{ij} sont respectivement des intégrales de Coulomb et d'échange, qui caractérisent les répulsions entre électrons. Les intégrales d'échange résultent de la nature antisymétrique de la fonction d'onde multiélectronique.

A chaque électron est alors associée une équation mono-électronique similaire. Ce sont les équations monoélectroniques de Hartree-Fock.

$$\hat{F}_\lambda \phi_i = e_i \phi_i(\lambda) \quad (12)$$

où \hat{F} est l'opérateur de Fock ; e_i sont les énergies des spin-orbitales ; λ l'indice relatif à l'électron et i l'OM (spin orbitale)

La résolution des équations (12) en vue de la détermination des ϕ_i ne peut se faire que de façon itérative car l'opérateur \hat{F} dépend des ϕ_i (tache difficile) d'où la méthode de Hartree-Fock-Roothaan.

Ces dernières sont les valeurs propres de l'opérateur Hamiltonien mono-électronique, appelé opérateur de Fock, dont l'expression pour l'électron 1 est la suivante :

$$\hat{F}(1) = \hat{h}_1^c(1) + \sum_i (2\hat{J}_i(1) - \hat{K}_i(1)) \quad (13)$$

I.1.3. Méthode de Hartree-Fock-Roothaan:

Les expressions analytiques des orbitales moléculaires ϕ_i n'ont pas été définies dans le cadre de la méthode de Hartree-Fock. C'est Roothaan [6] qui a utilisé la technique OM-CLOA pour construire les OM. Cette méthode consiste à exprimer l'orbitale moléculaire ϕ_i par une combinaison linéaire d'orbitales atomiques φ_r :

$$\phi_i = \sum_{r=1}^N C_{ir} \varphi_r \quad (14)$$

C_{ir} sont les coefficients à faire varier. N étant le nombre d'OA combinées.

Les meilleurs coefficients sont ceux qui minimisent l'énergie. En procédant par la méthode des variations et après certaines manipulations algébriques, on aboutit aux équations de Roothaan définies par le système séculaire suivant [6]:

$$\sum_{r=1}^N C_{ir} (F_{rs} - \epsilon_i S_{rs}) = 0 \quad s = 1, 2, \dots, N \quad (15)$$

Avec:

$$\left\{ \begin{array}{l} F_{rs} = h_{rs}^c + \sum_{p=1}^n \sum_{q=1}^n P_{pq} \{ 2 \langle rs | pq \rangle - \langle rq | ps \rangle \} \\ S_{rs} = \langle \varphi_r | \varphi_s \rangle \\ h_{rs}^c = \int \varphi_r^*(i) h^c \varphi_s(i) d\tau_i \end{array} \right. \quad (16)$$

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

Tel que :

$$\langle rs | pq \rangle = \iint \varphi_r(i) \varphi_s(i) \frac{e^2}{r_{ij}} \varphi_p(j) \varphi_q(j) d\tau_i d\tau_j ; P_{pq} = 2 \sum_{k=1}^m C_{kr} C_{ks}$$

La méthode de résolution est itérative dans laquelle on part d'un jeu de vecteurs propres (exemple \hat{h}^c) après une succession de calculs jusqu'à l'autocohérence c'est le processus SCF (Self Consistent Field).

I.2. Méthodes Post-SCF :

La méthode Hartree-Fock-Roothaan présente l'inconvénient majeur de ne pas tenir compte de la *corrélacion électronique* qui existe entre le mouvement des électrons. Ceci rend cette méthode relativement restreinte dans le calcul quantitatif des propriétés thermodynamiques telles que l'enthalpie d'activation, l'énergie de Gibbs de réactions, énergies de dissociation.

Ces propriétés peuvent être calculées d'une manière efficace par les méthodes Post-SCF en tenant compte de la *corrélacion électronique*. Les deux familles importantes de méthodes qui ont été développées sont celles d'interaction de configurations (CI) [7,8] et la théorie des perturbations Moller-Plesset d'ordre n (MPn) et les méthodes DFT.

L'énergie de *corrélacion* d'un système correspond à la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie exacte non-relativiste du système :

$$E_{cor} = E_{exacte} - E_{HF}$$

I.2.1. Méthode de Möller-Plesset d'ordre 2 (MP2) :

Cette approche, proposée par Moller-Plesset [9], tient compte de la corrélation électronique en utilisant la théorie des perturbations. L'hamiltonien total est séparé en deux: une partie qui a les fonctions propres et les valeurs propres du déterminant Hartree-Fock, et une partie perturbée V. L'énergie est alors exprimée comme une somme de ces deux contributions :

$$\hat{H}|\phi_i\rangle = (\hat{F} + \hat{V})|\phi_i\rangle = E_i|\phi_i\rangle \quad (17)$$

F étant l'opérateur de Fock, et V étant le potentiel du à la perturbation défini par :

$$V = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_i (2J_i - K_i) \quad (18)$$

On connaît déjà les solutions de l'équation :

$$\hat{F}|\phi_i\rangle = E_i^{(0)}|\phi_i\rangle \quad (19)$$

La théorie des perturbations stipule que si \hat{V} est petit par rapport à \hat{F} , on peut alors développer l'opérateur $\hat{H} = \hat{F} + \lambda\hat{V}$ en série de Taylor selon λ , d'où :

$$E_i = E_i^{(0)} + \lambda E_i^{(1)} + \lambda^2 E_i^{(2)} + \dots \quad (20)$$

$$\Psi_i = \Psi_i^{(0)} + \lambda \Psi_i^{(1)} + \lambda^2 \Psi_i^{(2)} + \dots \quad (21)$$

Et on peut ainsi montrer que :

$$E_i^{(1)} = \langle \Psi_i^{(0)} | \hat{V} | \Psi_i^{(0)} \rangle \quad (22)$$

$$E_n^2 = \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs / tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

$$E_{MP2} = E_n^{HF} + E_n^2 \quad (23a)$$

$$\Rightarrow E_{MP2} = \sum_k e_k - \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij}) + \frac{1}{4} \sum_r \sum_s \sum_t \sum_u \frac{\langle rs / tu \rangle^2}{e_r + e_s + e_t + e_u}$$

$$\begin{aligned} \langle rs / tu \rangle = & \iint \phi_r(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_t(1) \phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 \\ \text{Où :} & \\ & - \iint \phi_r(1) \phi_s(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_t(1) \phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 \end{aligned} \quad (23b)$$

De la même manière, on obtient les autres ordres de perturbation $E_i^{(1)}$, $E_i^{(2)}$ et $E_i^{(3)}$...

La perturbation la plus couramment utilisée est la perturbation au deuxième ordre. Elle est connue sous le nom de « MP2 » [10]. Cette méthode permet de récupérer une grande partie de l'énergie de corrélation. Elle n'est cependant pas variationnelle et est basée sur une référence unique (la fonction d'onde de Hartree-Fock). Cette méthode est très efficace et requière dans la pratique des temps de calculs acceptables, proportionnels à N^5 , où N est le nombre d'électrons du système étudié.

Les techniques post-HF sont en général très efficaces pour retrouver l'énergie de corrélation, mais cependant à l'heure actuelle elles sont, pour la majeure partie d'entre-elles, trop lourdes pour être applicables à des systèmes dont le nombre d'atomes est grand. Il s'est ainsi parallèlement développé à ces techniques un modèle alternatif qui a atteint le statut de théorie à la fin des années 60. La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est actuellement la seule permettant l'étude de systèmes chimiques de grande taille avec la prise en compte des effets de la corrélation électronique de manière satisfaisante.

I.3. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) :

I.3.1. Fondement de la théorie DFT :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [11].

Hohenberg et Kohn, en 1964 [12], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité

1^{er} théorème de Hohenberg et Kohn:

Enoncé : « le potentiel externe $v(r)$ est (à une constante près) une fonctionnelle unique de $\rho(r)$ » [12].

On peut alors utiliser la densité électronique comme variable de base pour la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Etant donné que $\rho(r)$ est liée au nombre d'électrons du système, elle peut en effet également déterminer les fonctions propres de l'état fondamental ainsi que toutes les autres propriétés électroniques du système ; si n est le nombre d'électrons du système, on a que :

$$\int \rho(r) dr = n \tag{24}$$

Rappelons l'expression de l'Hamiltonien électronique d'un système polyélectronique :

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i \Delta_i + \sum_{i > j} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i v(r_i) + C \tag{25}$$

avec :
$$v(r_i) = -\sum_x \frac{Z_x}{r_{ix}} \tag{26}$$

$v(r_i)$: potentiel externe de l'électron i .

Ce potentiel correspond à l'attraction de l'e⁻ (i) avec tous les noyaux x qui sont externes par rapport au système d'électrons et c'est lui qui est propre au système atomique et à toutes les propriétés de l'état fondamental

Connaissant la densité électronique $\rho(r)$ d'un système, on a donc accès au nombre d'électrons, au potentiel externe, ainsi qu'à l'énergie totale $E[\rho(r)]$. Celle-ci peut s'écrire comme une somme de trois fonctionnelles :

$$E[\rho] = V_{ne}[\rho] + T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (27)$$

Avec :

$$V_{ne}[\rho] = \int \rho(r) v_{ext}(r) dr \quad (28)$$

$$T[\rho] = \int \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 \rho(r) \right] dr \quad (29)$$

$$V_{ee} : \begin{cases} J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(r_1) \rho(r_2) dr_1 dr_2 \\ K[\rho] = \frac{1}{4} \iint \frac{1}{r_{12}} \rho(r_1, r_2) \rho(r_1, r_2) dr_1 dr_2 \end{cases} \quad (30)$$

On constate que le terme $V_{ee}[\rho]$ est composé de deux parties; la première correspond à l'interaction coulombienne classique $J[\rho]$, et la seconde partie dite non-classique est appelée « énergie d'échange et de corrélation $K[\rho]$ ».

Par conséquent, la fonctionnelle de l'énergie peut s'écrire :

$$E_0[\rho] = \int \rho_0(r) v(r) dr + F[\rho_0] \quad (31)$$

où $F[\rho_0] = T[\rho_0] + V_{ee}[\rho_0]$ est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.

$F[\rho_0]$ est une fonctionnelle prenant en compte tous les effets interélectroniques ; elle est indépendante du potentiel externe, et elle est donc valable quelque soit le système étudié. La connaissance de $F[\rho]$ permet l'étude de tous les systèmes moléculaires,

malheureusement la forme exacte de cette fonctionnelle est à l'heure actuelle loin d'être connue, et il faut avoir recours à des approximations La fonctionnelle $F[\rho]$ est inconnue.

➤ **2^{ème} théorème de Hohenberg et Kohn:**

Enoncé : « Pour une densité d'essai $\tilde{\rho}(r)$, telle que $\tilde{\rho}(r) \geq 0$ et $\int \tilde{\rho}(r) dr = n$, l'inégalité suivante est vérifiée :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] \tag{32}$$

La condition pour qu'une fonctionnelle telle que E_0 admette un extremum est que sa dérivée fonctionnelle s'annule. D'après la définition :

$$\delta E = \int \frac{\delta E}{\delta \rho} d\rho dr = 0 \tag{33}$$

La relation $\delta E=0$ est donc vérifiée si : $\frac{\delta E}{\delta \rho} = 0$

La résolution du problème consiste dès lors à chercher à minimiser $E[\rho]$ avec la contrainte $\int \tilde{\rho}(r) dr = n$.

Finalement on obtient l'équation fondamentale de la DFT :

$$\mu = \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = v(r) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \tag{34}$$

Où la quantité μ est appelée « potentiel chimique » du système.

I.3.2. Méthode de Kohn et Sham :

Les théorèmes de Hohenberg et Kohn ne donnent pas une procédure pour calculer l'énergie E_0 à partir de ρ , ni comment déterminer ρ sans déterminer, au préalable, la fonction d'onde. C'est Kohn et Sham, en 1965, qui ont élaboré une méthode pratique pour trouver E_0 à partir de ρ_0 [13]. Ils ont considéré un système fictif de référence, noté s , constitué par les n électrons non interagissant. Kohn et

Sham ont reformulé le problème de manière à ce que le système de référence ait la même densité électronique que l'état fondamental du système étudié.

Etant donné que les électrons n'interagissent pas entre eux dans le système de référence, l'hamiltonien de système de référence s'écrit :

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] = \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad (35)$$

avec :

$$h_i^{KS} = -1/2\nabla_i^2 + v_s(r_i) \quad (36)$$

Par conséquent, les équations de Kohn et Sham, pour l'électron i, peuvent s'écrire comme suit :

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (37)$$

θ_i^{KS} : Orbitale de Kohn et Sham de l'électron i.

➤ **Terme d'échange-corrélation:**

Soit ΔT la différence de l'énergie cinétique entre le système réel (électrons interagissants) et le système fictif (électrons non interagissant). La quantité ΔT étant cependant faible:

$$\Delta T = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (38)$$

donc :

$$\Delta V_{ee} = V_{ee}[\rho] - 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 \quad (39)$$

ΔV_{ee} est la différence entre la vraie répulsion électron-électron et la répulsion coulombienne entre deux distributions de charge ponctuelle. L'énergie s'écrit alors :

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (40)$$

La fonctionnelle d'énergie d'échange- corrélation est définie comme suit :

$$E_{xc}[\rho] = \Delta T[\rho] + \Delta V_{ee}[\rho] \quad (41)$$

$$E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + T_s[\rho] + 1/2 \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] \quad (42)$$

Le problème majeur pour les calculs DFT, selon le schéma de Kohn et Sham, est de trouver une bonne approximation pour l'énergie échange- corrélation E_{xc} . L'équation aux valeurs propres correspondante est de la forme:

$$\left[-1/2 \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} dr_2 + v_{xc}(1) \right] \theta_i^{KS}(1) = \epsilon_i^{KS} \theta_i^{KS}(1) \quad (43)$$

Le potentiel d'échange-corrélation V_{xc} est défini comme la dérivée de l'énergie échange-corrélation E_{xc} par rapport à la densité électronique :

$$v_{xc}(r) = \frac{\partial E_{xc}[\rho(r)]}{\partial \rho(r)} \quad (44)$$

Il existe plusieurs approximations de ce potentiel d'échange-corrélation.

L'équation aux valeurs propres peut également s'écrire sou la forme:

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{\text{eff}} \right] \theta_i^{\text{KS}}(r) = E_i^{\text{KS}} \theta_i^{\text{KS}}(r) \quad (45)$$

V_{eff} est appelé potentiel effectif.

Les orbitales de KS permettent de calculer la densité électronique ρ_0 à l'aide de la formule suivante :

$$\rho_0(r) = \rho_s(r) = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{\text{KS}}|^2 \quad (46)$$

Pratiquement, on choisit une densité d'essai à partir de laquelle on calcule un potentiel effectif $v_{\text{eff}}(r)$. En injectant $v_{\text{eff}}(r)$ dans l'expression 45 on obtient une nouvelle densité électronique 46. La convergence est alors atteinte lorsque le potentiel effectif ne varie plus.

I.3.3. Approximation de la densité locale LDA:

Hohenberg et Kohn ont montré que si ρ varie extrêmement lentement avec la position, l'énergie d'échange-corrélation $E_{\text{xc}}[\rho_s]$ peut s'écrire comme suit :

$$E_{\text{xc}}^{\text{LDA}}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{\text{xc}}(\rho) dr \quad (47)$$

ε_{xc} : étant l'énergie d'échange-corrélation par électron. Cette quantité est exprimée comme la somme des deux contributions (énergie d'échange ε_x et énergie de corrélation ε_c) telle que :

$$\varepsilon_{\text{xc}}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (48)$$

avec :

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad (49)$$

donc :

$$E_x^{\text{LDA}} = \int \rho \varepsilon_x \, dr = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} \, dr \quad (50)$$

Le terme de corrélation $\varepsilon_c(\rho)$ est exprimé par la formule de Vosko, Wilk, et Nusair (VWN) [14]. Cette formule assez compliquée est donnée dans la référence [15].

I.3.4. Approximation du Gradient Généralisé (GGA) :

La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule). La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange-corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient. Cette technique est appelée « approximation de l'expansion du gradient » (GEA).

$$E_{xc}^{\text{GGA}} = \int \varepsilon_{xc}^{\text{GGA}}(\rho, \nabla \rho) \, dr \quad (51)$$

Où $\varepsilon_{xc}^{\text{GGA}}$ est la densité d'énergie d'échange-corrélation. La difficulté réside dès lors dans la recherche d'expressions analytiques de $\varepsilon_{xc}^{\text{GGA}}$.

De nombreuses fonctionnelles ont été développées depuis, tant pour l'échange que pour la corrélation. Parmi les plus connues et les plus utilisées on peut citer les fonctionnelles d'échange de Becke (B88) [16] et de Perdew et Wang (PW91) [17]. Pour la corrélation, on dispose, entre autres, des fonctionnelles de Perdew (P86) [17], de Lee, Yang et Parr (LYP) [18] et de Perdew et Wang (PW91) [17]. Toutes ces fonctionnelles permettent une amélioration de l'estimation des énergies de liaison dans les molécules, ainsi que des barrières d'énergie par rapport à l'approximation locale LDA.

Remarque :

Il est fort intéressant de noter que n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une méthode peut être combinée avec n'importe quelle fonctionnelle d'échange (ou de corrélation) d'une autre méthode. Par exemple, la notation BLYP/6-31G* indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke 1988 et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, avec les orbitales de Kohn et Sham (KS) développées sur base gaussienne de type 6-31G*.

I.3.5. Fonctionnelle hybride B3LYP :

La fonctionnelle hybride B3LYP (Becke 3-parameters Lee-Yang-Parr) est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale (VWN) et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr :

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{B88} + a_c E_c^{LYP} + (1 - a_c) E_c^{VWN} \quad (52)$$

où les paramètres a_0 , a_x et a_c ont été ajustés respectivement à 0,20, 0,72 et 0,81 [19].

I.4. Bases d'orbitales atomiques :

Comme il l'a été dit, le choix de la base de fonctions représentant les orbitales atomiques est important car il peut influencer tant la précision des résultats obtenus que les temps de calculs. Il y a deux sortes de fonctions de base qui sont d'un usage courant. Le premier type de bases sont les orbitales de type Slater STO [20] qui sont les meilleures OA analytiques définies par:

$$\varphi_{nlm} = N_n r^{n^*-1} \exp(-\zeta r) Y_{lm}(\theta, \phi) \quad (53)$$

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

Les fonctions de types Slater (STOs) présentent une forme analytique simple mais elles ne sont pas utilisées à grande échelle dans les programmes moléculaires *ab initio*. Cela est dû à la complexité du calcul d'intégrales moléculaires sur la base STO.

Les programmes *ab initio* de chimie quantique (Gaussian par exemple), utilisent le second type de bases, fonctions gaussiennes (GTOs) proposées par Boys [21].

$$g(\alpha, \vec{r}) = N x^i y^j z^k \exp(-\alpha r^2) \quad (54)$$

Dans cette équation, α est l'exposant de la gaussienne primitive, N constante de normalisation et i, j, k sont des nombres simulant les nombres quantiques.

Par exemple :

$$\text{fonction } s : \begin{cases} i = 0 \\ j = 0 \\ k = 0 \end{cases} \quad \text{fonction } p_x : \begin{cases} i = 1 \\ j = 0 \\ k = 0 \end{cases}$$

Les gaussiennes sont des fonctions très populaires en chimie quantique, spécialement pour les méthodes *ab initio* [22], car le produit de deux gaussiennes centrées sur deux atomes A et B différents peut s'écrire à l'aide d'une seule gaussienne centrée en un point situé sur le segment AB. Le calcul des intégrales biélectroniques en ressort ainsi considérablement simplifié.

Les bases gaussiennes ont, par contre, une assez mauvaise représentation des orbitales atomiques car elles n'ont pas un comportement exact à l'origine au voisinage des noyaux (dérivée devant être nulle), ni aux grandes distances (décroissance trop rapide avec r). Pour compenser la représentation incomplète des orbitales atomiques des fonctions gaussiennes, on utilise donc des combinaisons linéaires de gaussiennes comme fonctions de base. Ces fonctions sont appelées « fonctions gaussiennes contractées ». Il faut en général utiliser trois fonctions gaussiennes pour que l'ajustement des parties radiales soit satisfaisant.

$$G^{CGTO} = \sum_{\lambda=1}^k d_{\lambda} g_{\lambda}^{PGTO} \quad (55)$$

d_{λ} étant le coefficient de contraction de la gaussienne primitive g_{λ} .

La plus simple des bases gaussiennes est la base **STO-3G**, aussi appelée « base minimale ». Le sigle « 3G » signifie que les orbitales de type Slater (STO) sont représentées par trois fonctions gaussiennes. La base **3-21G** est une *Split Valence-Double Zeta* (SV-DZ), où chaque orbitale atomique des couches internes est décrite par une contraction de 3 gaussiennes primitives. Les orbitales de la couche de valence sont réparties en deux groupes : les orbitales proches du noyau sont décrites par une contraction de 2 primitives, et les orbitales éloignées par une seule gaussienne primitive.

La base **6-311G** est une *Split Valence-Triple Zeta* (SV-TZ) dans laquelle les orbitales de cœur (couches internes) sont exprimées par une contraction de 6 gaussiennes primitives. Les orbitales de la split couche de valence sont exprimées par des contractions de 3, 1 et 1 primitives respectivement.

Pour une plus grande flexibilité on peut encore rajouter des fonctions de *polarisation* (déformation du nuage électronique, et des distorsions dues à l'environnement). La dénomination la plus ancienne est l'ajout d'un astérisque sur la base en question (par exemple 6-31G*), et dans une désignation plus récente, le caractère de la fonction ajoutée est explicitement donné : 6-31G(d). La base 6-31G* ou 6-31G(d) signifie ainsi qu'un jeu de fonctions « d » a été ajouté à tous les atomes (sauf H) dans la molécule, alors que 6-31G** ou 6-31G(p,d) signifie qu'un jeu de fonctions « p » a été ajouté aux hydrogènes et que des fonctions « d » ont été ajoutées aux autres atomes.

Un autre type de fonctions est indispensable à inclure dans la base d'orbitale atomique chaque fois que le phénomène physique décrivant la propriété étudiée nécessite une bonne description de l'espace situé au-delà des orbitales de valence

(espace diffus). Ce sont les fonctions *diffuses*, qui augmentent la taille du nuage électronique. Pour les espèces ayant des doublets libres et les espèces chargées (anions), la présence d'orbitales diffuses est indispensable. On note par le signe +, signifiant la présence d'orbitales diffuses, celle des orbitales de polarisation est notée par un astérisque (*).

Par exemple la base **6-31+G*** désigne une base SV-DZ 6-31G avec des orbitales diffuses, et de polarisation sur les atomes lourds ; **6-311++G*** est une base SV-TZ 6-311G avec des orbitales diffuses sur tous les atomes, et des orbitales de polarisation uniquement sur les atomes lourds. D'autres bases gaussiennes ont été proposées par Dunning et Huzinaga [23,24]. Malgré les divers perfectionnements apportés à la base gaussienne, l'utilisation de ces bases présente plusieurs inconvénients [25].

I.5. Analyses de population:

I.5.1 Position du problème

La charge globale d'une molécule peut être fractionnée en diverses charges partielles reliées aux atomes et rendant compte de leurs électronégativités relatives. Si la charge atomique partielle n'est pas une grandeur observable, ce concept est très utile pour le chimiste dans la mesure où il permet d'élucider une vaste gamme de problèmes chimiques. D'un point de vue fondamental, la connaissance des charges atomiques va dans le sens d'une meilleure compréhension de la nature de la liaison chimique (évaluation du caractère iono/covalent). De manière plus pratique, elle permet l'interprétation, la rationalisation des mécanismes réactionnels en chimie organique et inorganique.

Si la notion de charge atomique est très utile, elle est cependant délicate à définir, car non observable et impliquant toujours une partition plus ou moins arbitraire des électrons entre les atomes. Il n'existe donc pas de méthode universelle pour mesurer la distribution des électrons sur une molécule : de multiples approches ont été proposées par les chimistes théoriciens et il est parfois difficile de choisir la plus adaptée. Des études comparatives sont nombreuses [26-29] et régulièrement actualisées, mais la série de molécules considérées reste trop restreinte pour dégager des tendances générales : il est de plus délicat de comparer deux méthodes qui ne

sont pas de la même « famille ». Si le critère qualité sur temps de calcul est déterminant (et peut être inacceptable pour des systèmes moléculaires importants), de nombreuses « contre-indications » sont spécifiques à chaque méthode, rendant le choix délicat. La question de savoir quelle est la meilleure méthode de détermination des charges atomiques est donc assez « naïve » et n'admet pas une réponse unique. Cette partie a pour objectif de présenter de manière claire et concise les fondements des principales méthodes, et de souligner leurs forces et leurs faiblesses respectives. Pour appuyer cette discussion, nous nous référons à la liste des critères proposés par Wiberg et Rablen [26] d'une part, et par Cioslowski [30] d'autre part, pour établir la validité et mesurer la qualité d'une méthode d'analyse de population.

- ✓ Les charges atomiques doivent respecter l'invariance par rotation et translation et la symétrie moléculaire. De plus, leur somme doit correspondre à la charge totale de la molécule.
- ✓ L'évolution des charges atomiques en fonction de la base utilisée pour le calcul est un point crucial : d'une part, la dépendance des charges atomiques doit être limitée (à partir d'une base de qualité raisonnable comme 6-31G**) et d'autre part, elles doivent tendre vers une limite bien définie lorsque la base devient complète.
- ✓ Leur calcul doit être possible à partir de fonctions d'onde SCF ou corrélées, i.e. les charges doivent être peu dépendantes de la corrélation électronique. La définition de charge atomique proposée pour les états fondamentaux doit d'ailleurs être également valable pour les états excités.
- ✓ Les charges doivent avoir une double signification : une signification physique intrinsèque d'une part, en reproduisant le moment dipolaire et le potentiel électrostatique de la molécule, et une signification chimique (comparative) d'autre part i.e. les charges atomiques doivent rester relativement proches pour des composés d'une même famille (alcane par exemple) et elles doivent par exemple rendre compte de l'évolution de l'électronégativité d'un substituant.

Cioslowski ajoute un dernier critère qui n'en est pas véritablement un, mais est important d'un point de vue pratique : il est en effet souhaitable que la détermination des charges ne reste raisonnablement coûteuse en temps de calcul. Cependant, compte tenu des moyens de calculs computationnels croissants, ce critère est moins contraignant que lors de la parution de l'article en 1989.

I.5.2 Méthodes basées sur des projections orbitales

I.5.2.1 Analyse de population de Mulliken (1955)

La première méthode proposée pour évaluer les charges atomiques est l'approche de Mulliken [31] c'est la plus simple et elle reste très fréquemment utilisée.

La fonction d'onde, en définissant une probabilité de présence de l'électron, doit nous permettre d'analyser théoriquement le phénomène.

Considérons une fonction d'une OM ϕ_k d'un système formé de deux atomes «R » et « S » :

$$\phi_k = c_{kr} \varphi_r + c_{ks} \varphi_s \quad (56)$$

La densité de probabilité de présence d'un électron est définie sur cette fonction d'onde ϕ_k :

$$\phi_k^2 = c_{kr}^2 \varphi_r^2 + c_{ks}^2 \varphi_s^2 + 2c_{kr}c_{ks} \varphi_r \varphi_s \quad (57)$$

Le premier terme représente la densité de probabilité d'une fraction c_{kr}^2 d'électron occupant l'orbitale φ_r , donc situé autour de l'atome « R » (idem pour φ_s).

La difficulté provient du troisième terme qui fait que la somme des deux premiers ne représente pas la totalité de l'électron. Une fraction de celui-ci demeure indivise entre les deux partenaires. Cela nous amène à répartir de façon autoritaire, et donc quelque peu arbitraire, cette fraction d'électron restante.

Nous utiliserons pour ce faire une approximation courante, connue sous le nom *approximation de Mulliken*, qui s'écrit:

$$\varphi_r \varphi_s = \frac{\varphi_r^2 + \varphi_s^2}{2} S_{rs} \quad (58)$$

Ainsi la densité devient:

$$\phi_k^2 = (c_{kr}^2 + c_{kr} c_{ks} S_{rs}) \varphi_r^2 + (c_{ks}^2 + c_{kr} c_{ks} S_{rs}) \varphi_s^2 \quad (59)$$

Ou S_{rs} représente l'intégrale de recouvrement.

La densité totale obtenue par intégration est évidemment égale à 1 qui se décompose en :

$$\int \psi_k^2 d\tau = c_{kr}^2 \int \varphi_r^2 d\tau + c_{ks}^2 \int \varphi_s^2 d\tau + 2c_{kr} c_{ks} \int \varphi_r \varphi_s d\tau = 1 \quad (60)$$

$$c_{kr}^2 + c_{ks}^2 + 2c_{kr} c_{ks} S_{rs} = 1 \quad (61)$$

Les deux premiers termes sont des fractions d'électrons attribuables aux atomes « R » et « S » respectivement, le troisième, en S_{rs} , représente une *population de recouvrement*. On peut présenter ces résultats sous la forme d'une matrice :

$$\begin{pmatrix} c_{kr}^2 & c_{kr} c_{ks} S_{rs} \\ c_{kr} c_{ks} S_{rs} & c_{ks}^2 \end{pmatrix}$$

Une fois ces termes multipliés par deux si l'OM est doublement occupée, on obtient la matrice des populations de Mulliken, *full Mulliken population analyses*, dont la dimension est également le nombre d'OA.

$$2c_{kr}^2 + 2c_{ks}^2 + 2(2c_{kr} c_{ks} S_{rs}) = 2 \quad (62)$$

Ceci signifie que :

Les deux électrons occupants l'OM sont partitionnés comme suit :

- $2c_{kr}^2$: population électronique nette de l'OA φ_r
- $2c_{ks}^2$: population électronique nette de l'OA φ_s

D'où la relation :

$$q_r = \sum_{k=1}^{occ} v_k C_{kr}^2 \quad (63)$$

Supposant que l'OA φ_r participe dans la formation de plusieurs OMs ϕ_k et v_k est le degré d'occupation de l'OM ϕ_k :

- $2(2c_{kr}c_{ks} S_{rs})$: population de recouvrement entre les OA φ_r et φ_s

d'où la relation :

$$p_{rs} = 2 \sum_{k=1}^{occ} v_k C_{kr} C_{ks} S_{rs} \quad (64)$$

Pour calculer les charges atomiques, Mulliken proposa de partager la population de recouvrement en deux parties égales attribuées entre les orbitales ...r et s ».

D'où les *populations électroniques totales de Mulliken de l'orbitale φ_r* :

$$N_r = q_r + \frac{1}{2} \sum_{r \neq s} p_{rs} \quad (65)$$

A partir de ces populations on obtient *la population ou la charge électronique de l'atome R*:

$$N_R = \sum_{r \in A} N_r \quad (66)$$

Finalement la charge nette sur l'atome R dans la molécule :

$$Q_R = Z_R - N_R \quad (67)$$

Z_A : nombre d'électrons initial de l'atome R (numéro atomique de R).

Si : $Q_R < 0$ on a gain d'électrons.

$Q_R > 0$ perte d'électrons.

Remarque:

Bien que l'analyse de population de Mulliken soit largement utilisée dans la littérature, elle est largement critiquée. En effet, cette méthode d'analyse de population présente plusieurs inconvénients :

Tout d'abord, ce partage peut donner des résultats non réalistes, en contradiction avec l'intuition chimique, notamment pour les composés du fluor [32] et du lithium [33] ou les complexes des métaux de transition, de plus grande importance chimique. [34,35] L'analyse de Mulliken sous-estime l'ionicité des liaisons et ne permet pas de décrire les systèmes fortement ioniques.

Comme la partition des populations de recouvrement entre atomes est réalisée arbitrairement par le facteur 1/2 sans tenir compte de l'extension spatiale des orbitales moléculaires, les populations calculées avec une base étendue peuvent devenir aberrantes. La validité de cette approche suppose que les orbitales soient assignables à un atome. Avec des bases petites et équilibrées, cette assignation peut être justifiée, mais lorsque la base devient complète une partition de la base en orbitales atomiques n'a plus de signification. Ainsi, lorsque l'on introduit des orbitales diffuses dans la base utilisée, on observe une rupture caractéristique des populations de Mulliken. [36] Les populations de Mulliken sont donc connues pour être particulièrement dépendantes de la base, et ne vérifient pas le deuxième critère de la liste précédemment établie.

- Pour pallier à ces inconvénients, on peut faire appel à d'autres méthodes d'analyse de population par exemple l'analyse de population naturelle (NPA).

I.5.2.2 Autres méthodes projectives

De nombreuses améliorations, toujours basées sur une projection de la densité électronique sur une base d'orbitales atomiques, ont été proposées pour corriger les défauts précédemment mentionnés, notamment la dépendance en fonction de la base : il serait difficile de citer de manière exhaustive toutes les méthodes existantes, et en réalité seules deux d'entre elle sont couramment utilisées (Löwdin et surtout l'analyse NPA).

➤ *L'amélioration la plus aboutie : l'analyse NPA (1985)*

Parmi les méthodes d'analyse basées sur une projection de la densité sur une base d'orbitales, l'amélioration la plus aboutie est due à Reed, Weinstock et Weinhold. [37] C'est une analyse visant à sommer les degrés d'occupation des NAO (Natural Atomic Orbitals).

Si le concept d'orbitales atomiques naturelles est facile à appréhender, leur construction mathématique est complexe : l'analyse commence par une orthogonalisation symétrique des fonctions de base centrées sur chaque atome. On sépare celles-ci en une base minimale occupée et une base naturelle de Rydberg non occupée. On réalise alors une orthogonalisation interatomique de la base minimale, tandis que les orbitales de Rydberg sont orthogonalisées entre elles, puis avec la base minimale selon une procédure assez complexe. On obtient ainsi une base d'orbitales atomiques orthogonalisées, ordonnée selon l'occupation et définie par Reed comme étant le jeu d'orbitales naturelles de l'atome dans son environnement moléculaire (souvent notées $\phi_i^{(A)}$). La matrice densité ρ d'un système à plusieurs centres A, B, C..., peut s'écrire:

$$\rho = \begin{pmatrix} \rho^{AA} & \rho^{AB} & \rho^{AC} & \dots \\ \rho^{AB} & \rho^{BB} & \rho^{BC} & \dots \\ \rho^{AC} & \rho^{BC} & \rho^{CC} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{pmatrix} \quad (68)$$

Les orbitales naturelles atomiques NAO (Natural Atomic Orbitals) pour l'atome A dans le système moléculaire sont celles qui diagonalisent le bloc ρ^{AA} , les NAO pour l'atome B sont celles qui diagonalisent le bloc ρ^{BB} et ainsi de suite. Par définition, les orbitales naturelles ϕ_i sont les fonctions propres de l'opérateur de densité $\hat{\Gamma}$ pour une fonction à N électrons quelconque Ψ :

$$\hat{\Gamma} \phi_i = q_i \phi_i \quad (69a)$$

avec:

$$\hat{\Gamma} = 2 \sum_{i=1}^{occ} |\phi_i\rangle \langle \phi_i| \quad (69b)$$

Cette expression peut être utilisée dans l'évolution des éléments de la matrice Γ_{jk} de l'opérateur dans un ensemble de base d'orbitales atomiques $\{\chi_j\}$.

$$\Gamma_{jk} = \langle \chi_j | \hat{\Gamma} | \chi_k \rangle = 2 \sum_{i=1}^{occ} \langle \chi_j | \phi_i \rangle \langle \phi_i | \chi_k \rangle \quad (70)$$

En utilisant l'approximation CLOA-OM pour ϕ_i

$$\phi_i = 2 \sum_{j=1} c_{ij} \chi_j \quad (71)$$

Pour un ensemble de base orthonormé on obtient:

$$\langle \chi_j | \phi_i \rangle = c_{ij} \quad , \quad \langle \phi_i | \chi_k \rangle = c_{ik}^* \quad (72)$$

Les éléments de la matrice Γ_{jk} de l'opérateur de densité

$$\Gamma_{jk} = (D)_{jk} = 2 \sum_{i=1}^{occ} c_{ij} c_{ik}^* \quad (73)$$

Dans la méthode de Hückel simple l'élément diagonale de la matrice densité $(D)_{jj}$ représente la charges π de l'atome j et l'élément non diagonale $(D)_{jk}$ représente l'ordre de liaison entre les atomes j et k .

Les NAO $\phi_i^{(A)}$ de l'atome A avec une occupation $n_i^{(A)}$ se réduisent aux orbitales naturelles ordinaires des atomes isolés dans la limite de la dissociation, mais ils retiennent la propriété d'occupation maximale dans l'environnement moléculaire et donc elle continue à servir comme les meilleurs orbitales atomiques possibles.

$$\hat{\Gamma}^{NAO} = \begin{vmatrix} \hat{\Gamma}^A & \hat{\Gamma}^{AB} \\ \hat{\Gamma}^{AB} & \hat{\Gamma}^B \end{vmatrix} \rightarrow \hat{\Gamma}^{(A)} = \begin{vmatrix} CR^{(A)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & LP^{(A)} & & \\ 0 & 0 & Val^{(A)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & RY^{(A)} \end{vmatrix} \quad (74)$$

Dans la région de la liaison diatomique A-B, on peut de même obtenir les orbitales naturelles de liaison NBO Ω_{AB} avec une occupation $n_{AB} \approx 2$. En fait les NAO de valence servent à construire les orbitales hybrides NHO (Natural HybridOrbitals) sur chaque atome dont le recouvrement définit les orbitales NBO (NBO type Lewis Ω_{AB} et NBO type non-Lewis) :

$$\hat{\Gamma}^{(AB)} = \begin{vmatrix} Val^{(A)} & \text{couplage} \\ \text{couplage} & Val^{(B)} \end{vmatrix} \rightarrow \begin{cases} \Omega_{AB} = C_A h_A + C_B h_B \\ \Omega_{AB}^* = C_A h_A - C_B h_B \end{cases} \quad (75)$$

h_A et h_B sont les Orbitales Naturelles Hybrides (NHO), combinaisons linéaires des orbitales atomiques naturelles (NAO). C_A et C_B sont des coefficients de polarisation tel que $|C_A|^2 + |C_B|^2 = 1$.

L'ensemble des NBO type Lewis contient les orbitales de cœur mono-centre (CR), les orbitales des paires électroniques de valence (LP) et les orbitales de liaison bi-centriques (BD). Tandis que L'ensemble type non-Lewis contient les orbitales de

couches de valence lointaine de Rydberg (RY*) les orbitales de valence anti liantes (BD*).

En résumé, l'analyse NBO est une série ou une succession de transformations d'un ensemble de base $\{\chi_i\}$ en plusieurs ensembles localisés :

$$\text{Input bases } (\chi_i) \rightarrow \text{NAOs } (\theta_i^{(A)}) \rightarrow \text{NHOs}(h_A) \rightarrow \text{NBOs } (\Omega_{AB})$$

Ces différentes étapes sont automatiquement réalisées par le programme NBO

La population atomique de l'atome A correspond à la trace de la matrice bloc issue de la diagonalisation de la matrice densité ($\hat{\Gamma}$ est l'opérateur densité à une particule).

L'ensemble orthonormé des NAO $\{\theta_i^{(A)}\}$ est considéré comme la base pour l'analyse de population naturelle qui corrige beaucoup de défauts l'analyse de population de Mulliken. La population naturelle $q_i^{(A)}$ de l'orbitale $\theta_i^{(A)}$ sur un atome A est simplement l'élément diagonal de la matrice de densité dans la base NAO.

$$q_i^{(A)} = \langle \theta_i^{(A)} / \hat{\Gamma}^{(A)} / \theta_i^{(A)} \rangle \quad (76)$$

Ces populations satisfaits, automatiquement, le principe de Pauli ($0 \leq q_i^{(A)} \leq 2$) et donnent les populations atomiques $q^{(A)}$:

$$q^{(A)} = \sum_i q_i^{(A)} , \quad N_{electrons} = \sum_A^{atomes} q^{(A)} \quad (77)$$

L'analyse de la population naturelle est appliquée a une grande variété de composés chimiques et elle présente une bonne stabilité numérique et en très bon accord avec d'autres mesures théoriques et expérimentales des distributions de charge.

Finalement, l'analyse NBO a été développée afin de décrire la structure électronique des systèmes chimiques. Les orbitales naturelles de liaison NBO occupées décrivent différentes liaisons ou paires libres de la molécule et réfèrent ainsi à une structure de Lewis (dans laquelle les électrons sont strictement localisés). Le système réel dévie de cette description « idéalisée » par des interactions donneur-accepteur entre NBOs occupées et NBOs vacantes. Cette analyse fournit une évaluation des énergies de ces effets de délocalisation et d'hyperconjugaison.

Les interactions donneurs-accepteurs ou interactions de transfert de charge représentent une composante de l'expression de l'énergie d'interaction entre les orbitales moléculaires. Cette dernière peut être décomposée en utilisant l'analyse de décomposition de l'énergie naturelle dans le programme NBO:

$$\Delta E = CT + ES + DEF \quad (78)$$

ou

CT : énergie de transfert de charge

ES : énergie d'interaction électrostatique

DEF : énergie de déformation

L'analyse NPA évite les nombreux écueils de la population de Mulliken. D'une part, les populations sont toujours positives et la construction des orbitales naturelles garantit la vérification du critère de Pauli. D'autre part, la stabilité numérique des populations NPA par rapport à l'augmentation de la base est assurée. Ainsi, cette analyse tend à remplacer celle de Mulliken, notamment si on utilise une base étendue (avec orbitales diffuses).

L'analyse NPA a tendance à surestimer le caractère ionique des liaisons covalentes, ce qui revient à surestimer les charges atomiques. Elle est bien entendu plus coûteuse

en temps de calcul puisqu'il faut construire la base des orbitales naturelles. L'analyse NBO (natural bond analysis) est un prolongement de l'analyse NPA, plus récente et plus complexe [38] Elle permet de connaître les ordres de liaison, tandis que l'analyse NLMO (natural localized molecular orbitals) donne des informations sur la conjugaison et l'hyperconjugaison.

1.5.2.3 Conclusion sur les méthodes projectives

L'inconvénient majeur des méthodes projectives est de donner une définition faisant intervenir explicitement la base d'orbitales. Selon Cioslowski, « (elles) reflètent plus les propriétés de la base d'orbitales utilisée pour le calcul que les propriétés de la distribution ». D'autres définitions plus élégantes de la charge atomique, font intervenir des grandeurs observables.

1.5.3 Les méthodes basées sur le potentiel électrostatique

1.5.3.1 Principe général

Le principe général de ces méthodes, qui datent du milieu des années 1980, consiste à ajuster les charges atomiques de manière à reproduire le plus fidèlement possible le potentiel électrostatique moléculaire (MEP pour molecular potential potential ou ESP pour electrostatic surface potential) préalablement calculé. La seule contrainte imposée est que la somme des charges atomiques corresponde à la charge globale de la molécule. Le potentiel électrostatique $V(r)$ au point r_A déterminée par la méthode CLOA a pour expression :

$$V_{(exact)}\left(\vec{r}_A\right) = \sum_A Z_A / \left| \vec{R}_A - \vec{r}_A \right| - \int \rho(\vec{r}') dr' / \left| \vec{r}' - \vec{r}_A \right| \quad (79)$$

où \vec{r}_A est le vecteur associé à un point de la grille, \vec{R}_A celui associé à la position de l'atome A et \vec{r}'_A la variable d'intégration, à laquelle on associe la densité électronique $\rho(r')$.

On cherche à modéliser ce potentiel électrostatique par un potentiel de forme

$$V_{\text{mod el}}\left(\vec{r}_A\right) = \sum_A q_A / \left| \vec{R}_A - \vec{r}_A \right| \quad (80)$$

On peut exprimer l'égalité $V_{\text{(exact)}}=V_{\text{(modèle)}}$ sous forme matricielle, conduisant à un système matriciel $V q=V_{\text{(exact)}}$ dont les charges q_A sont les inconnues. La résolution numérique selon la méthode des moindres carrés est obtenue par la détermination d'un minimum de y:

$$y(q_1, q_2, \dots, q_n) = \sum_{i=1}^m \left[V_{\text{exact}} - V_{\text{mod el}}(q_1, q_2, \dots, q_n) \right]^2 \quad (81)$$

m le nombre totale des point ajustés.

Le minimum de y peut être obtenu par la détermination des point stationnaires de la fonctions Lagrangienne z.

$$z(q_1, q_2, \dots, q_n) = y(q_1, q_2, \dots, q_n) + \lambda g(q_1, q_2, \dots, q_n) \quad (82)$$

g est la contrainte imposée sur l'ajustement et λ est e multiplicateur de Lagrange associer à la contrainte, il faut que l'ajustement conduire à une reproduction de toute la charge moléculaire. La fonction correspondante est :

$$g(q_1, q_2, \dots, q_n) = \sum_{i=1}^m q_i - q_{\text{tot}} = 0 \quad (83)$$

$$z(q_1, q_2, \dots, q_n) = \sum_{i=1}^m \left[V_{\text{exact}} - V_{\text{mod el}}(q_1, q_2, \dots, q_n) \right]^2 + \lambda \sum_{i=1}^m q_i - q_{\text{tot}} \quad (84)$$

Les extrema de z sont alors trouvés par la solution pour : $\partial Z / \partial \lambda = 0$ et $\partial Z / \partial q_k = 0$

Ceci conduit à un système d'un ensemble $n + 1$ équations avec $n + 1$ inconnus, où n est le nombre d'atomes. La solution de l'équation matricielle correspondante conduira aux charges.

Puisque λ est une constante elle est maintenue $+\lambda$ dans la simplification algébrique :

$$\sum_{i=1}^m q_i = q_{tot} \tag{85}$$

$$\frac{\partial Z}{\partial q_k} = \sum_{i=1}^m \frac{z}{r_{ik}} \left(\sum_{j=1}^m V_{exact} - \frac{q_j}{r_{ij}} \right) + \lambda = 0 \tag{86}$$

$$\sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^m \frac{1}{r_{ij} r_{ik}} = \sum_{i=1}^m \frac{V_{exact}}{r_{ik}} + \lambda \tag{87}$$

On mettant $A_{jk} = \sum_{i=1}^m \frac{1}{r_{ij} r_{ik}}$ et $B_k = \sum_{i=1}^m \frac{V_{exact}}{r_{ik}}$

Conduisant à une équation matricielle :

$$\begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & \dots & \dots & A_{1n} & 1 \\ A_{21} & A_{22} & \dots & \dots & A_{2n} & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 1 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & 1 \\ A_{n1} & A_{n2} & \dots & \dots & A_{nn} & 1 \\ 1 & 1 & \dots & 1 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} q_1 \\ q_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ q_n \\ \lambda \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} B_1 \\ B_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ B_n \\ q_{tot} \end{bmatrix}$$

Donc les solutions de $Aq=B$ c'est les charges $q=A^{-1}B$

1.5.3.2 Le choix de la grille

Cette procédure d'ajustement est commune aux différentes analyses basées sur le potentiel électrostatique : elles diffèrent par la définition de la grille de points utilisée pour le calcul du potentiel V_{exact} dans la première phase de l'analyse.

-Dans l'approche de Merz-Singh-Kollman [39], on définit cette grille de points en considérant la surface de Van der Waals de la molécule : on définit des enveloppes concentriques autour de cette surface – appelées surfaces de Connolly [40] (on en

prend souvent trois, avec des facteurs d'échelle de 1.4, 1.6, 1.8 et 2.0). Pour que les résultats soient fiables, il ne faut pas inclure dans le calcul des points trop proches de la surface de Van Der Waals. On les améliore en affinant la grille, ce qui en pratique est réalisé en augmentant le nombre de couches concentriques, soit en augmentant le nombre de points par enveloppe.

-L'approche Chelp, le potentiel électrostatique est déterminé à un nombre choisi de points autour de la molécule, choisi dans les enveloppes sphériques, 1Å à part, de quatorze points presque symétriquement placés autour de chaque atome. Les points qui font partie du rayon de Van der Waals de plusieurs atomes sont jetés dus aux grandes déformations provoquées par les grandes proximités aux noyaux. Le nombre total des points est choisi de sorte que la région se prolongeant à 3Å à partir de la surface de Van der Waals. La surface de Waals de la molécule est considérée, en général 100-300 points.

-L'approche ChelpG (charges from electrostatic potentials using a grid based method) a été initialement développée par Chirlian et Francl [41] : cette implémentation ne vérifiait pas l'invariance par rotation et Breneman et Wiberg ont proposé d'utiliser une grille cubique, dont les faces se situent à 28pm d'écart des atomes les plus proches. [42] On définit les points du cube avec un pas de 3pm , en excluant les points situés à l'intérieur de la surface de Van der Waals, et on calcule ainsi le MEP.

Des études récentes cherchent à affiner le choix de la grille de points (avec un quadrillage géodésique [43]), mais les deux méthodes précédentes restent les plus utilisées.

I.5.3.3 Avantages et inconvénients

Le potentiel électrostatique varie relativement peu avec la base utilisée (dès que l'on travaille avec des bases de taille raisonnable). Les charges atomiques données par les approches MEP sont donc peu dépendantes de la base choisie. Elles ont beaucoup de signification physique puisque, par construction, elles reproduisent le potentiel électrostatique et si l'on introduit une contrainte supplémentaire dans

l'étape de résolution numérique, les charges atomiques permettent de retrouver les moments dipolaires.

Les analyses MEP ont des difficultés à attribuer des charges lorsque les atomes sont loin des points du calcul du potentiel, les charges calculées pouvant devenir irréalistes. Ce type d'analyse est donc limitée à des systèmes moléculaires de petite taille. De plus, elles décrivent mal les molécules flexibles, et la charge atomique dépend fortement de la conformation de la molécule (il faut alors faire des moyennes sur différentes conformations). [44]

I.5.3.4 Conclusion sur les approches basées sur le potentiel électrostatique

Les méthodes ESP sont de plus en plus souvent utilisées et cette voie de détermination des charges atomiques connaît de nombreux développements Chelp-Bow, Chelmo... Elles sont très pertinentes pour l'étude des interactions intermoléculaires, par exemple pour étudier des liaisons hydrogènes liant les bases dans la molécule d'ADN. [45]

I.5.4 Conclusion sur les méthodes d'analyse de population

Les analyses de population développées par les chimistes théoriciens comportent toujours une part d'arbitraire. Il n'existe pas de méthode universelle, même si les méthodes NPA et ESP semblent être préférées à l'heure actuelle (il est difficile de savoir laquelle est la moins dépendante de la base).

Il faut rester prudent et critique lorsqu'on attribue une signification physique ou chimique aux analyses de population. Une confrontation entre différentes analyses théoriques est souhaitable, et les méthodes expérimentales récemment développées (charges effectives issues des intensités IR, détermination des charges par diffraction des rayons X [46]) peuvent apporter un éclairage complémentaire. Si les premières charges d'origine expérimentale étaient peu fiables, la progression des méthodes spectroscopiques a permis de diminuer les incertitudes et leur précision devient comparable à celle des charges d'origine théorique. Ces données expérimentales peuvent d'ailleurs être utilisées en synergie avec certaines des méthodes théoriques (topologiques ou basées sur le moment dipolaire) pour donner des charges

atomiques d'origine mixte. Ces méthodes mixtes sont d'ailleurs depuis peu appliquées à des systèmes chimiques comme les protéines, ce qui est rendu possible par la puissance croissante des ordinateurs et par la précision accrue des données expérimentales. [47] Au vu de cette revue, il semble difficile de concilier signification physique et chimique : si l'analyse choisie est très performante pour la reproduction des données physiques (potentiel électrostatique, moment dipolaire) comme les méthodes MEP, elle décrira mal les variations chimiques. L'analyse de population la plus adaptée dépend de manière cruciale de l'usage souhaité.

Références:

- [1] E. Schrödinger, *Ann. Phys. Leipzig*. **1926**,76,361.
- [2] M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- [3] D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* **1928**, 24, 89. (b) D.R. Hartree, *Proc. Cambridge Philos.* **1928**, 24, 426.
- [4] V. Fock, *Z. Physik.* **1930**, 61, 126.
- [5] (a) J.C. Slater, *Phys. Rev.* **1930**, 48, 35.
(b) J.C. Slater, *Adv. Quantum Chem.* **1972**, 6, 1.
- [6] C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **1972**, 23, 69
- [7] I. Shavitt, "Methods of Electronic Structure Theory" H. F. Shaefer, Ed., Plenum Press, New York, p189 **1977**.
- [8] A. Jugl, "Chimie Quantique Structurale et Eléments de Spectroscopie Théorique", **1978**.
- [9] C. Moller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, 46, 618.
- [10] J. L. Rivail, "Eléments de chimie quantique" InterEditions/CNRS Editions, Paris, **1994**.
- [11] L.H. Thomas, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1927**, 23, 452. (b) E. Fermi, *Rend. Accad.* **1927**.
- [12] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, 136, B846. [15]
- [13] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
- [14] S. J. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- [15] F. Jensen "Introduction to Computational Chemistry" John Wiley & Sons, **1999**.
- [16] A. D. Becke, *Phys. Rev.* **1988**, B 38, 3098.
- [17] (a) Perdew, J.P. "Electronic Structure of Solids" P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, **1991**. (b) Perdew, J.P. *Phys. Rev.* **1986**, B 33, 8822.
- [18] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev.* **1988**, B 37, 785.
- [19] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- [20] J. C. Slater, *J. Chem. Phys.* **1930**, 36, 57.
- [21] S. F. Boys, *Proc. Roy. Soc.* **1950**, A200, 542.
- [22] E. Clementi, Ed., "Modern Techniques in Computational Chemistry", MOTECC™ 89, (ESCOM, Leiden), **1989**.

- [23] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.* **1965**, 42, 1293.
- [24] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1971**, 55, 716.
- [25] S. M. Mekelleche, "Thèse de doctorat d'état", Université de Tlemcen, **2000**.
- [26] K. B. Wiberg and P. R. Rablen, *J. Comput. Chem.* **1993**, 14, 1504.
- [27] F. D. Proft, J. M. Martin and P. Geerlings, *Chem. Phys. Letters* **1996**, 250, 393.
- [28] E. Sigfridsson and U. Ryde, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 377.
- [29] F. Martin and H. Zipse, *J. Comput. Chem.* **2005**, 26, 97.
- [30] J. Cioslowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8333.
- [31] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1833.
- [32] P. Politzer and R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1971**, 55, 5135.
- [33] J. B. Collins and A. J. Streitwieser, *J. Comput. Chem.* **1980**, 1, 81.
- [34] R. F. Hout and W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3728.
- [35] T. A. Kaplan and S. D. Mahanti, "Electronic properties of solids using cluster methods" (Plenum Press, New York, **1995**).
- [36] J. Baker, *Theor. Chim. Acta.* **1985**, 68, 221.
- [37] A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899.
- [38] R. G. Parr and W. Yang, "Density functional theory of atoms and molecules" (Oxford University Press, New York, **1989**).
- [39] U. C. Singh and P. A. Kollman, *J. Comput. Chem.* **1984**, 5, 129.
- [40] M. L. Connolly, *Science.* **1983**, 221, 709.
- [41] L. E. Chirlian and M. M. Francl, *J. Comput. Chem.* **1987**, 8, 894.
- [42] C. M. Breneman and K. B. Wiberg, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 361.
- [43] M. A. Spackman, *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 1.
- [44] C. A. Reynolds, J. W. Essex and W. G. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9075.
- [45] M. Nonella, *J. Comput. Chem.* **1998**, 18 (5), 677.
- [46] A. Podjarny, E. Howard, A. Mitschler, B. Chevrier, C. Lecomte, B.

Guillot, V. Pichon-Pesme and C. Jelsch, *Europhysics News*, **2002**, 33,4.

[47] X. Li, G. Wu, Y. A. Abramov, A. V. Volkov and P. Coppens, *Proc. Nature Ac. Sciences*, **2002**, 99, 1, 21-32 .

Chapitre II

**APPROCHES THÉORIQUES POUR
L'ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ
CHIMIQUE**

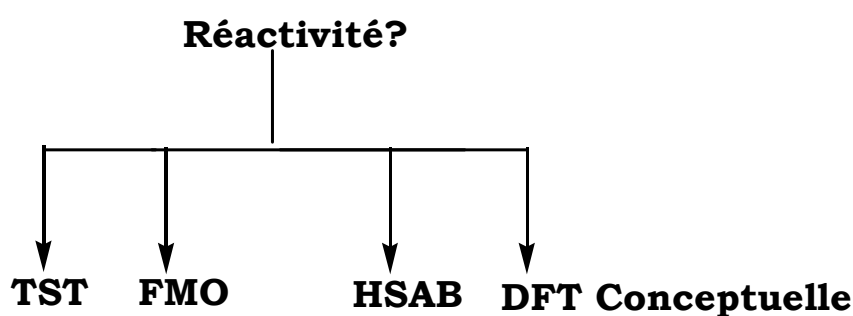
Introduction

L'étude de la réactivité chimique a fait l'ambition de plusieurs chimistes expérimentateurs et théoriciens. Le but principal a été de pouvoir répondre à deux questions principales:

- La première est d'ordre global: Pourquoi certaines molécules sont plus réactives que d'autres?
- La deuxième est d'ordre local: Pourquoi certains sites de la molécule sont plus réactifs que d'autres ?

Pour répondre à ce type de questions plusieurs théories ont été proposées dont les plus répandues sont:

- La théorie de l'état de transition (TST) [1].
- La théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO) [2,3].
- Le principe HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*) global [4,5].
- Les concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT [6,7].
- Quelques modèles théoriques pour l'étude de la réactivité chimique



II.1. Théorie de l'état de transition (TST)

II.1.1. Principe de la TST

Tout processus cinétique peut être réduit, par l'intermédiaire du mécanisme réactionnel, en une séquence de réactions élémentaires. En général, pour un système contenant des réactifs et des produits de la réaction élémentaire, il est utile d'introduire un diagramme de potentiel multidimensionnel qui reflète la variation d'énergie du système en fonction de la position des atomes impliqués dans la réaction (voir Figure 1).

La théorie de l'état de transition a été développée par Eyring en 1931 [1] dans le but d'expliquer les vitesses réactionnelles observées en fonction des paramètres thermodynamiques. Elle préconise que les réactifs doivent franchir un état de transition sous forme de complexe activé et que la vitesse de cette réaction est proportionnelle à la concentration de ce complexe activé. L'avantage primordial de cette théorie est de relier la cinétique à la thermodynamique.

Soit la réaction chimique suivante :



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

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

$$\Delta G^\ddagger = G(TS) - G(\text{réactifs}) \quad (1)$$

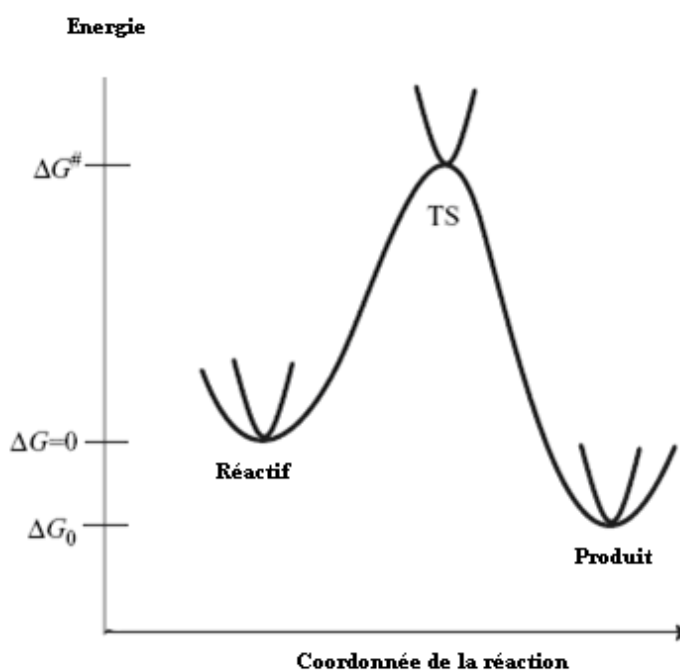


Figure 1. Illustration schématique du chemin de la réaction

Dans la figure1, le point qui correspond à l'énergie maximale représente l'état de transition qui est un point de selle d'ordre 1 (First-order saddle point) sur la surface d'énergie potentielle (PES), c'est-à-dire un maximum dans la direction de la coordonnée de la réaction et un minimum par rapport aux autres coordonnées perpendiculaires. Pour un point de selle d'ordre 1, il existe une et une seule fréquence imaginaire de vibration

A l'échelle macroscopique, la constante de vitesse est écrite selon l'équation d'Arrhenius [8] selon :

$$k(T) = \frac{K_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (2)$$

Avec :

ΔG^\ddagger : La différence d'énergie libre de Gibbs entre l'état de transition et les réactifs.

K_B : La constante de Boltzman.

T : La température absolue en kelvin.

h : La constante de Planck

R : La constante des gaz parfaits $R=1.9872 \text{ cal K}^{-1}\text{mol}^{-1}$

II.1.2. Difficultés dans l'application de la TST

Les résultats obtenus avec la TST sont avérés très satisfaisants comparés aux résultats expérimentaux disponibles. Cependant, le domaine d'application de cette théorie reste restreint étant donné que la localisation des états de transitions dans certains cas n'est pas toujours facile. En effet, la présence de substituants trop volumineux, la présence de catalyseurs organiques ou organo-métalliques, la présence de solvants peuvent rendre la localisation des états de transition très difficile, voire impossible. Plusieurs problèmes numériques peuvent surgir lors de la localisation des états de transition :

- problème de temps de calcul élevé. En effet, certains calculs peuvent durer plusieurs jours, voire, plusieurs semaines !
- problème de limitation de la capacité de stockage et de la mémoire vive
- problème de divergence de calculs
- problème de calculs des fréquences de vibration (calcul analytique vs. numérique)

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

II.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières FMO

Introduction

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie. Un autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de *la réactivité chimique*, c'est-à-dire la plus ou moins grande facilité qu'a une molécule de se transformer ou de réagir avec d'autres molécules. L'application du raisonnement mathématique complet à la théorie des

OM est parfois trop compliquée pour pouvoir être généralisé rapidement. Il est important de pouvoir développer des approches qualitatives fondées sur les concepts fondamentaux de la théorie des OM applicables sans calculs compliqués.

L'application qualitative de la théorie des OM est l'analyse des interactions des orbitales des molécules réagissantes. A mesure que les molécules s'approchent l'une de l'autre et que la réaction progresse, il se produit une perturbation réciproque des orbitales, qui a lieu jusqu'à la fin de la réaction et la formation du nouveau produit.

II.2.1. Principe de la FMO

La théorie FMO a été développée dans les années 50 par Fukui pour expliquer la régiosélectivité observée lors de réactions mettant en jeu des composés aromatiques. Depuis, son champ d'application a été considérablement élargi. D'abord aux systèmes π , puis aux systèmes σ . L'idée originale de Fukui consiste à postuler qu'au cours d'une réaction entre un nucléophile et un électrophile, le transfert de charge qui a lieu au voisinage de l'état de transition met en jeu principalement les électrons de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) du nucléophile. Il doit en résulter que la densité électronique associée à ces électrons qu'il qualifie de frontalière doit permettre d'expliquer la réactivité et la sélectivité. La théorie FMO a permis de faire beaucoup de progrès dans la rationalisation de la réactivité chimique. Cependant, elle a échoué aussi dans de nombreux cas. La principale raison en est son champ d'application, qui n'a été correctement établi qu'à partir de l'équation de Klopman-Salem proposé en 1968.

L'équation de Klopman-Salem est basée sur l'idée que la réactivité d'un système chimique ne peut être définie de manière absolue mais seulement relativement à un partenaire chimique. Par application du postulat de Hammond, c'est le caractère plus ou moins déstabilisant de leur énergie d'interaction qui va gouverner l'énergie plus ou moins élevée de l'état de transition et ainsi la faisabilité de la réaction. En 1968, Klopman et Salem ont tous les deux exprimé cette énergie d'interaction comme une

perturbation de la somme des énergies de chacun des partenaires lorsqu'ils sont isolés.

- Equation de Klopman-Salem

Considérons deux réactifs chimiques A et B. Lorsqu'ils sont isolés l'un de l'autre, leurs orbitales moléculaires (OM) respectives sont développés comme une combinaison linéaire d'orbitales atomiques (OA) de la façon suivante :

$$\psi_{A,k} = \sum_{i=1} C_{Ak}^i \phi_{A,i} \quad (3)$$

$$\psi_{B,l} = \sum_{j=1} C_{Bl}^j \phi_{B,j} \quad (4)$$

Ou $\psi_{A,k}$ et $\psi_{B,l}$ sont respectivement la k^{eme} orbitale moléculaire de A et la l^{eme} orbitale moléculaire de B. et $\phi_{A,i}$, $\phi_{B,j}$ sont respectivement la i^{eme} orbitale atomique centrée sur un atome de A et la j^{eme} orbitale atomique centrée sur un atome de B. C_{Ak}^i , C_{Bl}^j sont respectivement le coefficient de la i^{eme} orbitale atomique centrée sur un atome de A dans la k^{eme} orbitale moléculaire de A, et le coefficient de la j^{eme} orbitale atomique centrée sur B dans la l^{eme} orbitale moléculaire de B.

Lorsque A et B entrent en interaction, les parties chargées de chaque partenaire entrent en interaction coulombienne avec les parties chargées du second partenaire. De plus, leurs orbitales moléculaires se perturbent les unes les autres, voire se mélangent. L'énergie d'interaction ΔE_{A-B} s'écrit alors comme la somme de deux termes :

- un terme d'interaction électrostatique (ΔE_{IE})
- et un terme de perturbation (ΔE_P),

Ce qui se traduit par l'équation suivante :

$$\Delta E_{A-B} = \sum_{I \in A} \sum_{J \in B} \frac{Q_I Q_J}{\epsilon R_{IJ}} - \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} (P_i + P_j) \beta_{ij} S_{ij} - \sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_l - \epsilon_k} - \sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_l - \epsilon_k}$$

$$\Delta E_{A-B} = \Delta E_{IE} + \Delta E_P \quad (5)$$

Le terme d'interaction électrostatique peut s'exprimer de la façon suivante :

$$\Delta E_{IE} = \sum_{I \in A} \sum_{J \in B} \frac{Q_I Q_J}{\epsilon R_{IJ}} \quad (6)$$

Où ϵ est la permittivité locale, Q_I la charge totale portée par l'atome I de A , Q_J la charge totale portée par l'atome J de B et R_{IJ} la distance entre l'atome I de A et l'atome J de B .

Selon la distribution de charges au sein des deux partenaires, ΔE_{IE} peut être positif ou négatif, i.e. déstabilisent ou stabilisant.

Quant au terme de perturbation ΔE_P , son développement jusqu'au deuxième ordre selon la théorie des perturbations conduit à une somme de deux termes :

$$\Delta E_P = \Delta E_R + \Delta E_{TC} \quad (7)$$

Avec

$$\Delta E_R = - \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} (P_i + P_j) \beta_{ij} S_{ij} \quad (8)$$

Et

$$\Delta E_{TC} = - \sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_l - \epsilon_k} - \sum_{k \in A} \sum_{l \in B} \frac{2 \left(\sum_{i \in A} \sum_{j \in B} C_{A,k}^i C_{B,l}^j \beta_{ij} \right)^2}{\epsilon_l - \epsilon_k} \quad (9)$$

P_i et P_j sont respectivement les populations électroniques de $\phi_{A,i}$ et de $\phi_{B,j}$.

β_{ij} est une intégrale de type 'résonance', et S_{ij} l'intégrale de recouvrement entre les orbitales atomiques $\phi_{A,i}$ et $\phi_{B,j}$.

ε_k et ε_l sont les énergies des orbitales moléculaires $\phi_{A,k}$ et $\phi_{B,l}$ non perturbées.

ΔE_R est un terme positif donc déstabilisant, qui traduit la répulsion qui s'exerce entre les orbitales moléculaires occupées des deux partenaires. On parle parfois de répulsion stérique.

Au contraire, ΔE_{TC} est un terme négatif donc stabilisant. Il rend compte du fait que les OM occupées d'un partenaire interagissent avec les OM vacantes du second partenaire, permettant ainsi un transfert de charge partiel entre A et B.

D'après ce qui précède, l'énergie d'interaction entre deux partenaires est donc le résultat de trois contributions : électrostatique, stérique, et transfert de charge. De manière générale, la contribution stérique est la plus importante. Cependant elle dépend peu de la façon dont les deux partenaires s'approchent l'un de l'autre et ne permet donc généralement pas d'expliquer la régiosélectivité ou stéréosélectivité d'une réaction. Les sélectivités sont plutôt expliquées par les contributions électrostatiques et de transfert de charge.

Si entre deux approches possibles des deux partenaires, ΔE_{IE} reste à peu près constante alors que ΔE_{TC} varie beaucoup, c'est le transfert de charge qui va gouverner la sélectivité de la réaction. On dit alors que la réaction est sous contrôle de transfert de charge de type donneur-accepteur ou nucléophile-électrophile. En revanche, si c'est ΔE_{TC} qui reste à peu près constant et ΔE_{IE} qui varie beaucoup, la réaction est dite sous contrôle électrostatique car ce sont les interactions électrostatiques qui vont gouverner la sélectivité de la réaction.

Les principales hypothèses de la théorie FMO sont donc résumées comme suite:

1- Toutes les interactions qui se produisent entre deux orbitales occupées sont négligées dans l'étude de la réactivité. Les interactions HOMO-HOMO sont, cependant, cruciales dans l'étude conformationnelle.

2- Seules les interactions entre les OMF occupées de l'une avec les OMF vacantes de l'autre sont prises en considération. Dans des réactions polaires ou ioniques, l'interaction principale se produit entre la HOMO du nucléophile et la LUMO de l'électrophile. Dans des réactions radicalaires, la SOMO joue le rôle d'une HOMO, ou d'une LUMO, ou tous les deux.

3- Il est essentiel que chaque réactif puisse être décrit exactement par une seule configuration électronique simple. Sinon, les OMF ne peuvent pas être déterminées adéquatement.

4- La théorie FMO traite les OMF de l'état de transition. Cependant, dans la pratique, les OMF des réactifs de départ sont utilisées à leur place.

5- La théorie FMO s'applique seulement aux réactions bimoléculaires.

La validité de ces approximations et les limitations suivantes sont discutées en détails dans la section suivante:

II.2.2. Limitations de la théorie FMO

Limitations imposées par l'hypothèse (1)

En étudiant la réactivité, il est seulement possible de comparer les composés étroitement liés et subir la même réaction. La raison est que les forces répulsives sont plus grandes que les forces attractives (c'est pourquoi les énergies d'activation sont positives), ainsi l'approximation (1) est permise seulement si, dans les systèmes à étudier, les termes répulsifs restent pratiquement inchangés. Au moins leurs

variation devrait être inférieure à celle des termes frontières. Ce n'est plus vérifié si les molécules ou les réactions sont aussi différentes.

L'analyse conformationnelle est normalement dominée par des répulsions.

Limitations imposées par l'hypothèse (2)

La chimie des atomes est dominée par les mouvements des orbitales atomiques extérieures, qui sont, leurs orbitales atomiques frontières. Ce n'est pas vrai, cependant, les métaux de transition, là où les orbitales (n-1)d doivent également être prises en compte parce qu'elles se trouvent très proches en énergie aux orbitales ns et np. Le même genre de problème se produit en molécules. Les OM sous-jacentes ou sur-jacentes peuvent déterminer les résultats d'une réaction si elles se trouvent très proches en énergie aux OMF ou si elles sont non-liantes.

La réaction est sous contrôle de charge

- (a) quand le gap HOMO-LUMO est très grand.
- (b) pour les molécules dont la rigidité interdit le bon recouvrement des OMF.
- (c) dans les états de transition très détendus (parce que les interactions coulombiennes décroît en fonction de R^{-1} tandis que le recouvrement orbitalaire des OMF décroît d'une façon exponentielle avec la distance R).

Limites imposées par l'hypothèse (3)

Des réactions radicalaires ont été discutées. Salem a suggéré que les réactions photochimique entre des espèces excitées A^* et une molécule B à l'état fondamental sont contrôlées par les interactions $SO^*(A) - LU(B)$ et aussi $SO(A) - HO(B)$ où SO^* et SO rapportent aux deux orbitales séparément occupées produites par l'excitation d'un électron du HOMO au LUMO. La réaction doit impliquer le premier état excité singulet et une configuration électronique simple. Cette condition n'est pas toujours valide ; le deuxième état excité réagit dans l'electrocyclization du butadiène, par exemple. En outre, la théorie FMO ne s'applique pas aux réactions à plusieurs étapes. Ceci signifie que des réactions photosensibilisées ne peuvent jamais être traité ; ils impliquent toujours le croisement intersystème. Cependant, c'est parfois nécessaire de tenir compte des orbitales sous-jacentes à côté des orbitales 5d. La FMO n'est pas

facilement applicable dans ces cas en raison des inversions fréquentes des énergies d'orbitale et le grand nombre des OMF impliquées.

Limites imposées par l'hypothèse (4)

Pendant qu'une réaction évolue du produit de départ à l'état de transition, les OMF varient en forme et en énergie. Ceci peut faire changer leurs réactivités relatives et peut avoir également les conséquences sur la régiosélectivité. Considérons une réaction en deux étapes, où la seconde est limitante. Il est clair que les OMF déterminantes seront ceux de l'intermédiaire plutôt que ceux des produits de départ. Par conséquent une étude du produit de départ est peu susceptible de fournir un arrangement des réactions, en particulier ceux sous contrôle thermodynamique.

Limites imposées par l'hypothèse (5)

En principe, la théorie FMO peut seulement être appliquée aux processus bimoléculaires, ainsi un tour est employé pour étudier des problèmes structuraux. La molécule à l'étude est formellement divisée en fragments dont la recombinaison est traitée comme réaction bimoléculaire. Les résultats sont habituellement moins fiables que dans les problèmes de la réactivité, pour deux raisons.

- (a) La condition que l'état de transition et la recombinaison des fragments dans une analyse structurale peut être décrite en tant qu'une forme perturbées des produits de départ. Cette condition est plus réaliste quand la perturbation implique seulement une formation *partielle* d'une liaison, de ce fait donnant de meilleurs résultats dans la réactivité étudiée.
- (b) La prévision d'une préférence conformationnelle exige de discerner exactement des différences d'énergie de 1-2 kcal/mol (un domaine d'énergie typique entre deux conformères) quand elles sont superposé à une formation en dépendance de processus libérant approximativement 100 kcal mol⁻¹ (une chaleur de formation typique pour une liaison de 50kcal/mol). Par conséquent la précision requise pour résoudre des problèmes de réactivité est de 2-10 fois inférieur.

II.2.3. Critiques de la FMO

En 1989 Dewar [9] a présenté une étude critique de la FMO dans laquelle quatre questions sont abordées.

- (i) La théorie FMO a-t-elle une base solide en mécanique quantique?
- (ii) Fournit-elle une prédiction satisfaisante de la réactivité chimique ?
- (iii) Sinon, fournit-elle au moins la meilleure prédiction disponible ?
- (iv) Y a-t-il des phénomènes chimiques qui ne peuvent pas être expliqués qu'avec la FMO ?

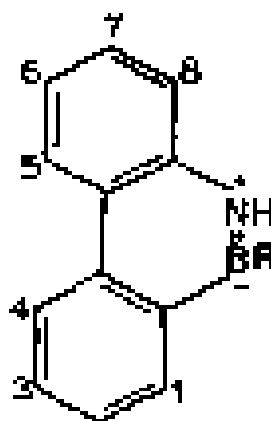
La réponse à la première question est non, la FMO n'as pas une bonne base en mécanique quantique, cela vient du fait que pour la FMO on ne prend en considération que le terme ΔE_{TC} , et de plus on ne considère que le dénominateur et la variation du numérateur est généralement bien plus grande.

Dans ce qui suis nous présenterons quelque exemples des échecs de la FMO non seulement dans des cas particulier mais aussi dans deux des réactions les plus fondamentales de la chimie organique (substitution électrophile aromatique et la substitution nucléophile d'ordre 2) et également indiquant l'échec de la FMO dans l'interprétation des résultats de type de réactions pour lesquels elle a été supposée la plus adaptée (réactions de cycloaddition).

Substitution électrophile aromatique SEar

Un exemple suprême de l'échec de la FMO dans l'étude des SEar a été connu [10] pendant plusieurs années dans le cas des dérivés du 10,9-borazarophenanthrene (**1**), le premier d'une série étendue d'hétérocycles aromatiques contenant le bore ("borazaro"). Ces composés sont dérivés des hydrocarbures aromatiques normaux en remplaçant des paires d'atomes de carbone adjacents par les paires isoélectroniques, B-N⁺. Les composés de ce type possèdent un caractère aromatique typique, en particulier en subissant la substitution électrophile [10].

L'expérience [10] montre que la SEar dans les dérivés 10-hydroxy et 10 -méthyl de **1** (R = OH, CH₃) a eu lieu le plus facilement à C₈ suivi de C₆ et puis de C₂

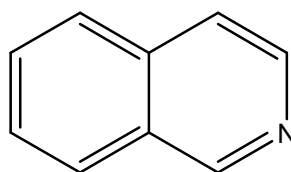


1

Selon la théorie FMO, la densité HOMO devrait alors être la plus grande à C8, suivi de C6 et puis de C2. Au cours des années les calculs ont été effectués sur **1** par une série de procédures, commençant par la méthode simple MNDO [11] et AM1 [12]. Dans tous les cas la densité HOMO à C8 dans **1** était la plus basse, ou la deuxième plus basse, dans la molécule entière.

Des échecs de la théorie FMO ne sont pas limités aux espèces hétérocycliques peu communes. En effet tandis que les études expérimentales [13] montrent que pour le composé **2** c'est le carbone C5 qui est le plus électrophile, suivie de C8. Le dérivé substitué en C4 n'a été jamais trouvé dans les produits de n'importe quelle substitution électrophile de **2**.

Les résultats FMO conduisent à l'ordre suivant de la réactivité locale dans **2** : C4 > C5 > C8. Ce qui contredit l'expérience.



2

La FMO n'explique même pas correctement les effets de substituent sur la substitution électrophile du benzène, un problème qui a été résolu par Robinson il y a 83 ans et a été traité avec succès depuis lors par chaque théorie postérieure autre que la théorie FMO. Cependant tandis que les positions *mé*ta en nitrobenzène ont les plus grands coefficients HOMO, la différence entre les coefficients *ortho*- et *mé*ta est

négligeable. On observe légèrement la substitution *ortho*. Les quantités de produits *ortho* et *para* substitués sont presque égales, bien que le coefficient HOMO *para* soit proche de zéro. La situation pour des dérivés avec les substituants électrodonneurs conjugués est presque nulle. Tandis que les coefficients HOMO prévoient correctement la position *para* pour être les plus réactifs dans chaque cas, ils prévoient la différence entre les positions *ortho* et *para* pour être non seulement grande mais beaucoup plus grande que la différence entre les positions *ortho* et *méta*. C'est tout à fait contraire aux faits 20% quantités de produits substitués *ortho* sont formées mais essentiellement aucun *méta*.

Substitution nucléophile d'ordre 2 SN2

Les états de transitions dans les réactions SN2 diffèrent de manière significative des réactifs ou des produits en structure, l'atome de carbone central ayant l'hybridation sp_2 et employant une OA $2p$ pour lier les groupes entrants et partants par un intermédiaire à trois centres et quatre électrons. Puisque une telle interaction ne se produit pas dans le réactif, donc aucune indication d'elle ne peut être traduite par les propriétés statiques du réactif. Donc c'est un cas où la théorie FMO peut être prévue pour échouer. Les remarques semblables appliquent au retardement des réactions SN2 par un halogène, qui semble également être dû aux usages spéciaux de l'état de transition [14].

Selon la théorie FMO, l'interaction entre le substrat et le nucléophile dans une réaction SN2 devrait faire participer principalement la LUMO du substrat et la HOMO du nucléophile. Les vitesses des réactions SN2 de différents substrats avec un nucléophile donné devraient donc être plus grandes, plus l'énergie de leur LUMO est basse.

Le tableau1 donne les énergies LUMO calculées avec MNDO pour le chlorure méthylique CH_3Cl (3), le chlorure de méthylène CH_2Cl_2 (4), le chlorotrifluoromethane CF_3Cl (5), et le chloroacetal-dehyde $HCOCH_2Cl$ (6).

Tableau1 :

LUMO and NLUMO energies (eV) for chloromethane, dichloromethane, chlorotrifluoromethane, and chloroacetaldehyde

Orbital	CH ₃ Cl	CH ₂ Cl ₂	CICF ₃	ClCH ₂ CHO
LUMO	0.999	0.083	-1.427	(-0.122) ^a
NLUMO	(3.450) ^a	0.393	1.339	0.975

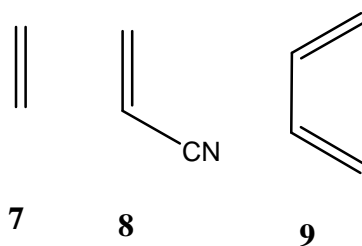
Les résultats du tableau montrent que la réactivité SN₂ devrait augmenter dans l'ordre 3 << 4 < 6 << 5. Alors que l'expérience montre que 4 est beaucoup moins réactive que 3, alors que 5 est presque totalement inerte à l'attaque nucléophile.

Réactions de Diels-Alder

L'un des avantages de la FMO a été l'hypothèse que les réactions péricycliques, en particulier les cycloadditions, ne peuvent pas être interprétées d'une manière satisfaisante qu'avec la FMO [15]. L'intérêt de l'interprétation des vitesses, régiosélectivités et des stéréosélectivités de telles réactions est devenu pratique et considérable ces dernières années avec leur utilisation potentielle dans la synthèse. Si seule la théorie FMO peut fournir une telle information, ce serait un argument incontestable pour elle. Analysons cette hypothèse, commençant par la réaction de Diels-Alder.

Le mécanisme de la réaction de Diels-Alder a préoccupé les chimistes organiciens depuis son découverte, il y a presque 93 ans. Est-il un processus synchrone, ayant lieu par l'intermédiaire d'un état de transition symétrique, ou presque, ou a-t-il lieu par l'intermédiaire biradicalaire ? Le travail d'Evans [16,17], et Dewar [18] et Woodward et Hoffmann [19].

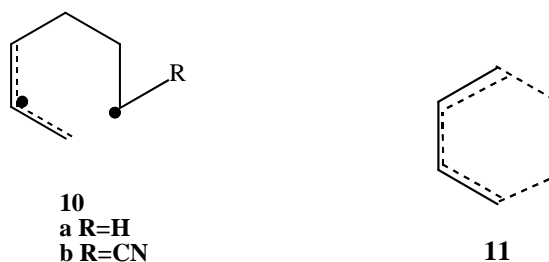
Considérons par exemple les réactions de Diels-Alder de l'éthylène (7), et de l'acrylonitrile (8), avec du 1,3-butadiène (9).



Si l'état de transition pour la réaction entre **7** et **9** est en effet un analogue du benzène, le même devrait également être vrai pour cette réaction, la différence dans la chaleur de formation entre **7** et **8** étant identique que celle entre les états de transitions pour leurs réactions avec **9**. Les vitesses de réactions de Diels-Alder de **7** et **8** avec **9** devraient alors être semblables ;

Les calculs théoriques [20], utilisant la version Hartree-Fock standard (RHF) prédisent les réactions de Diels-Alder de **9** avec **7**, pour être synchrones et plus lents que celle avec **8**. La réactivité plus grande de **8** peut être expliquée immédiatement en termes de la théorie FMO, par l'énergie LUMO de **8** étant inférieure à celle de **7**.

Cette difficulté ne surgirait pas si les réactions de Diels-Alder étaient des processus en deux étapes, ayant lieu par un intermédiaire biradicalaire **10**.

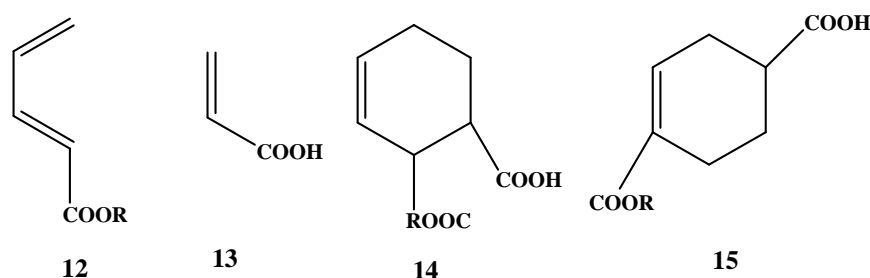


Un tel mécanisme est compatible [21] à toute l'évidence expérimentale et il a été également prouvé par les calculs théoriques [21].

En effet, les deux mécanismes sont possibles [22], le PES ayant deux états de transition distincts correspondre aux deux chemins possibles de réaction. Un arrondissement semblable entre les chemins distincts aromatiques et biradicalaire a été montrée [23,24], Bernardi et autres [25] ont localisé les états de transition discrets semblables aromatiques et biradicalaire pour la réaction du DA entre **7** et **9**, l'état de transition aromatique étant légèrement favorisé énergétiquement (2 kcal/mol). Puisque les substituants conjugués stabilisent des radicaux beaucoup plus effectivement que les espèces à couches fermées, donc un substituant même faiblement conjugués favorisera l'état de transition biradicalaire.

La FMO, donne fréquemment des prédictions **incorrectes** [21]. Un exemple simple de réactions des esters sorbiques (**12**) avec l'acide acrylique (**13**) pour former **14** ou **15**.

Le tableau 2 montre les coefficients et les énergies des orbitales HOMO et LUMO de **12** et de **13**, calculés avec AM1.



Les résultats FMO sont presque identiques, étant 0.1244 et 0.1250, respectivement. Le même résultat est constaté pour l'interaction comportant la différence HOMO/LUMO la plus petite (0.0646 contre 0.0641). La théorie FMO prédit ainsi les deux isomères à former dans les quantités semblables avec **15** légèrement favorisé. Tandis que l'expérience montre que la réaction mène principalement à **14** [26].

Tableau 2 :

HOMO/LUMO coefficients and energies for acrylic and sorbic acids, calculated by AM1

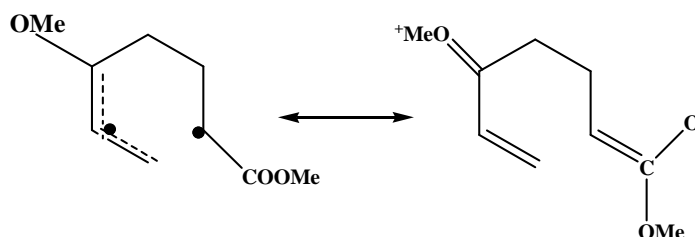
Acid	HOMO (LUMO) coefficients				Orbital energy (eV)
	C2	C3	C4	C5	
Acrylic	0.678 (0.477)	0.644 (-0.660)	-	-	-11.19 (-0.11)
Sorbic	0.568 (-0.476)	-0.377 (0.533)	-0.439 (0.279)	-0.539 (-0.483)	-9.90 (-0.62)

Beaucoup d'autres exemples analogues d'échec de la théorie FMO pourraient être cités et beaucoup plus continuent à apparaître.

En conclus donc que la théorie FMO n'est non seulement pas nécessaire pour interpréter des réactions de DA ; elle ne peut même pas concurrencer des traitements conventionnels.

Remarque :

Puisque les biradicaux sont très polarisables, la conjugaison mutuelle très forte peut se produire dans l'état de transition d'une réaction de (DA) biradicalaire si un substituent +E est lié à l'un des réactifs et un substituent -E est lié à l'autre. Ceci mène à la forte stabilisation et à un transfert de charge à partir -E vers +E, une situation représentée dans le formalisme de résonance par une contribution par un intermédiaire zwitterionique.

**II.3. Principe HSAB (Hard and Soft Acids and Bases) global****II.3.1 Considérations expérimentales**

Le concept de dureté chimique, à l'opposition de la dureté physique, est apparu en chimie en 1963. Il est apparu en relation avec une étude de la réaction acido-basique généralisée de G.N. Lewis,



A est un acide de Lewis, ou accepteur d'électron, et B est une base, ou donneur d'électrons.

Puisque le complexe acide-base, A : B, peut être une molécule organique, inorganique, un complexe ionique, ou n'importe quelle molécule qui sont liés entre elles même avec une liaison chimique faible l'application de l'équation (10) inclut la plus grande partie chimique.

Tout aperçu des propriétés de A et de B qui conduit à la formation d'une forte liaison, ou une grande valeur de $-\Delta H^\circ$, serait très utile. Il était bien connu qu'il n'y ait pas un ordre unique de force acide, ou de force basique, qui serait vigoureux dans

tous les cas. « Force » ici est employé dans le sens de la force de la liaison formée : c'est-à-dire, un acide fort et une base forte formeront une liaison du même rang forte.

En effet, il est bien connu qu'il n'y ait pas eu un ordre unique, sinon la plupart de la chimie aurait été déjà faite ou pu être prévue.

Les premières observations menant au concept de la dureté chimique dates de la période de Berzelius. Quelques métaux se trouvent dans la nature sous forme de dérivés minerais soufrés, et certains sous forme d'oxydes ou de carbonates. Nous pouvons montrer ceci quantitativement en donnant leurs énergies de liaisons, $-\Delta H^\circ$, pour un certain nombre d'oxydes et sulfures de métaux, MO et MS (tableau 3).



Tableau 3: Energies de cohesions de quelques oxydes et sulfures métalliques binaires

	Mg	Ca	Ni	Zn	Pb	Cu	Cd	Hg
$\Delta H^\circ, MO \text{ [kcal/mol]}$	239	254	219	174	158	178	148	96
$\Delta H^\circ, MS \text{ [kcal/mol]}$	185	222	189	147	137	160	132	95
$\Delta \text{ [kcal/mol]}$	54	32	30	27	21	18	16	1

L'énergie de liaison des oxydes est toujours plus grande que celle des sulfures. Mais la quantité, Δ , peut varier avec le métal. Ainsi Δ est le plus grand 54 kcal/mole pour le magnésium et le plus petit 1 kcal/mole pour le mercure. Il est facile de voir pourquoi le magnésium et le Ca se produisent comme carbonates, et Hg et Cd se produisent comme sulfures. Les oxydes, seront convertis naturellement aux carbonates avec le CO2 dans l'air.

Des études plus récentes sur le concept de la dureté chimique sont effectuées par Chatt et Schwarzenbach. Ils ont montrés indépendamment, que des ions métalliques ont pu être partagés en deux classes, (a) et (b), selon les affinités relatives pour des ligands avec plusieurs atomes donneurs dans des solutions aqueuses.

Classe (a) N >> P > As > Sb
 O >> S > Se > Te
 F > Cl > Br > I

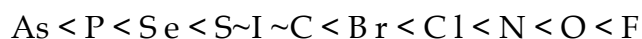
Classe (b) N << P > As > Sb
 O << S > Se - Te
 F < Cl < Br < I

Edwards avait fait un travail similaire avant sa classification, en se basant sur la basicité du proton et la facilité de l'oxydation de divers ligands. Il a également comparé les vitesses de réaction de divers substrats avec les mêmes ligands. L'existence de deux classes des électrophiles a été clairement démontrée.

- ✓ Les ions métalliques étaient simplement un groupe d'électrophiles.
- ✓ Les ions métalliques de la classe (a) ont réagi plus rapidement, et plus fortement, avec les nucléophiles qui étaient très basiques vis-à-vis du proton.
- ✓ les ions de la Classe(b) ont réagi plus rapidement avec les nucléophiles qui étaient facilement oxydables.
- ✓ Ces ions métalliques sont des acides de Lewis.
- ✓ Les ligands avec les qu'elles ils forment les complexes sont simplement des bases de Lewis (et de Bronsted).

Ainsi il serait possible de classer d'autres acides de Lewis comme classe (a) ou (b). En raison d'une déficience d'information sur des constantes de formation dans l'eau, il a été nécessaire d'employer une série d'autres données expérimentales.

Le classement des atomes donneurs des bases par ordre d'électronégativité croissant donne



Les constatations expérimentales conduisent aux conclusions suivantes :

- ✓ Les acides de classe (a) forment des complexes plus stables avec les atomes donneurs de droite.
- ✓ Les acides de la classe (b) préfèrent les atomes donneurs de gauche.

Souvent l'existence ou la non-existence des composés, ou des complexes, ont pu être employés comme un indicateur. Les vitesses de réaction ont pu également être employées en considérant le complexe activé à être un complexe d'acide-base, A : B.

Le tableau 4 donne le résultat de cette classification des acides.

Tableau 4 : Classement des acides de Lewis [4]

Class (a)/Hard	Class (b)/Soft
H ⁺ , Li ⁺ , Na ⁺ , K ⁺	Cu ⁺ , Ag ⁺ , Au ⁺ , Tl ⁺ , Hg ⁺ , Cs ⁺
Be ²⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Sr ²⁺ , Sn ²⁺	Pd ²⁺ , Cd ²⁺ , Pt ²⁺ , Hg ²⁺
Al ³⁺ , Se ³⁺ , Ga ³⁺ , In ³⁺ , La ³⁺	CH ₃ Hg ⁺
Cr ³⁺ , Co ³⁺ , Fe ³⁺ , As ³⁺ , Ir ³⁺	Tl ³⁺ , Tl(CH ₃) ₃ , RH ₃
Si ⁴⁺ , Ti ⁴⁺ , Zr ⁴⁺ , Th ⁴⁺ , Pu ⁴⁺ , VO ²⁺	RS ⁺ , RSe ⁺ , RTe ⁺
UO ₂ ²⁺ , (CH ₃) ₂ Sn ²⁺	I ⁺ , Br ⁺ , HO ⁺ , RO ⁺
BeMe ₂ , BF ₃ , BCl ₃ , B(OR) ₃	I ₂ , Br ₂ , INC, etc.
Al(CH ₃) ₃ , Ga(CH ₃) ₃ , In(CH ₃) ₃	Trinitrobenzene, etc.
RPO ₂ ⁺ , ROPO ₂ ⁺	Chloranil, quinones, etc.
RSO ₂ ⁺ , ROSO ₂ ⁺ , SO ₃	Tetracyanoethylene, etc.
I ⁷⁺ , I ⁵⁺ , Cl ⁷⁺	O, Cl, Br, I, R ₃ C
R ₃ C ⁺ , RCO ⁺ , CO ₂ , NC ⁺	M ⁰ (metal atoms)
	Bulk metals
<i>HX (hydrogen-bonding molecules)</i>	
<i>Borderline</i>	
Fe ²⁺ , Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Pb ²⁺	
B(CH ₃) ₃ , SO ₂ , NO ⁺	

Le tableau 4 montre que les classes (a) et (b) ont été renommés en tant que **dur** (*hard*) et **mou** (*soft*), respectivement.

Puisque la polarisabilité signifie la déformation du nuage électronique par l'effet d'un champ électrique, et puisque les objets qui sont facilement déformables sont mous, ceci mène aux deux classes des acides à s'appelaient durs et mous, respectivement.

Ce qui se passe vraiment c'est une déformation en présence d'autres atomes ou groupes avec les quels la liaison se produisait.

La polarisabilité optique, bien qu'elle soit une mesure utile de mollesse, elle n'est pas tout à fait correcte.

Si on compare la liste d'atomes donneurs pour des bases données ci-dessus, il est évident que la polarisabilité est grande à gauche et diminue quand on va vers la droite.

Le tableau 5 présente quelques exemples typiques.

Tableau5 : Classement des bases [4]

Hard	Soft
H ₂ O, OH ⁻ , F ⁻	R ₂ S, RSH, RS ⁻
CH ₃ CO ₂ ⁻ , PO ₄ ³⁻ , SO ₄ ²⁻	I ⁻ , SCN ⁻ , S ₂ O ₃ ²⁻
Cl ⁻ , CO ₃ ²⁻ , ClO ₄ ⁻ , NO ₃ ⁻	R ₃ P, R ₃ As, (RO) ₃ P
ROH, RO ⁻ , R ₂ O	CN ⁻ , RNC, CO
NH ₃ , RNH ₂ , N ₂ H ₄	C ₂ H ₄ , C ₆ H ₆
	H ⁻ , R ⁻
Borderline	
C ₆ H ₅ NH ₂ , C ₅ H ₅ N, N ₃ ⁻ , Br ⁻ , NO ₂ ⁻ , SO ₃ ²⁻ , N ₂	

L'ensemble de ces résultats et constatations expérimentaux peuvent être résumés dans le tableau suivant.

Principe HSAB	Dur	Mou
Acide	atome accepteur ayant : - charge positive prononcée. - petite taille. - non polarisable. - pas d'électrons célibataire dans la couche de valence (donc pas d'électrons facilement excitables) H ⁺ , Li ⁺	atome accepteur ayant : - faible charge positive - grande taille - haute polarisabilité - possède souvent des doublets électroniques dans la couche de valence Cu ⁺ , Ag ⁺
Base	atome donneur ayant : - faible polarisabilité - grande électronégativité - difficile à oxydés - associé avec des orbitales vides ayant des énergies élevées et donc inaccessibles. P, S, I	un atome donneur ayant : - grande polarisabilité - faible électronégativité - facilement oxydable - associé avec des orbitales vides basses. O, F, N

II.3.2. Formulation du principe HSAB

En se basant sur cette classification, Pearson [5] a formulé son principe HSAB (*hard and soft acids and bases principal HSAB*) comme suit :

« Les acides durs préfèrent réagir avec les bases dures et les acides mous préfèrent réagir avec les bases molles ».

Notons que ce principe est simplement une réaffirmation des résultats expérimentaux ce qui a mené au tableau 4. Cependant, la classification d'un nouvel acide ou d'une nouvelle base n'est pas toujours évidente et l'insertion d'un composé dans l'échelle de dureté ou de mollesse peut conduire à de vives discussions.

II.3.3. Concepts chimiques de réactivité résultant du principe HSAB

a) Potentiel chimique électronique μ :

La figure 2 montre la variation de l'énergie totale d'une espèce chimique en fonction du nombre d'électrons. Le système peut être un atome, un ion ou un radical. Les énergies sont toutes négatives.

Expérimentalement, on ne peut connaître que les points sur la courbe correspondants à des valeurs entières de N (nombre d'électrons). Cependant, il est plus commode de considérer une courbe de lissage liant les points.

Potentiel d'ionisation I: C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons) : $(M + I \rightarrow M^+)$

$$I = E(N-1) - E(N)$$

Affinité électronique A: C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion $(M \rightarrow M^- + A)$

$$A = E(N) - E(N+1)$$

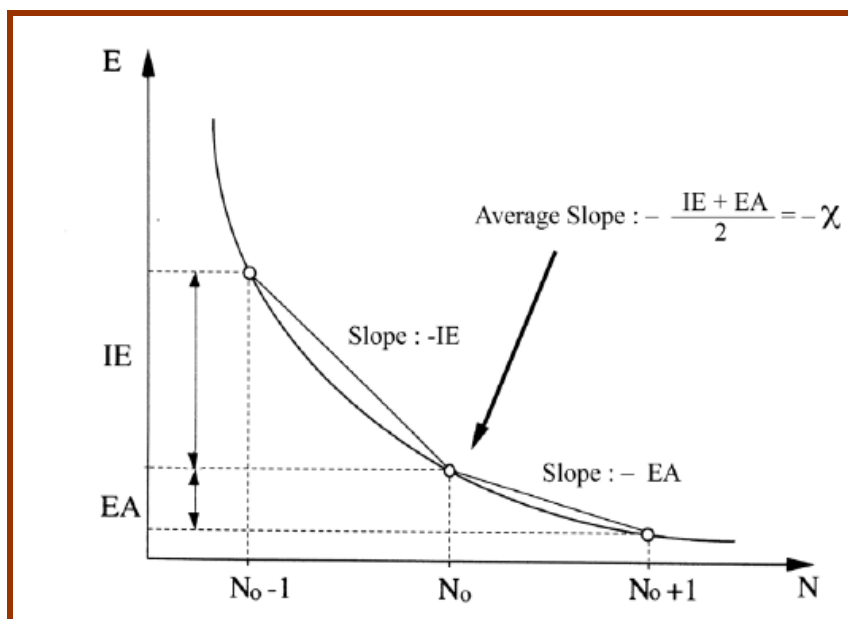


Figure 2 : Variation de l'énergie(E) du système en fonction du nombre total d'électrons (N)
 En analysant la figure1, on peut déduire que :

La pente $P1$ du segment liant les points ($N-1$) et N n'est autre que $-I$

La pente $P2$ du segment liant les points N et ($N+1$) n'est autre que $-A$

Par conséquent, la pente moyenne au point N peut être approchée comme la valeur moyenne des deux pentes $P1$ et $P2$:

$$pente = \frac{P1 + P2}{2} = \frac{-I - A}{2} \tag{12}$$

Cependant, la quantité $(-I-A)/2$ n'est autre que l'électronégativité de Mulliken au signe près.

Parr [7] a montré que la pente de la courbe (figure 2) est égale au potentiel chimique électronique μ .

$$pente = \mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right) \tag{13}$$

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule.

A partir des résultats précédentes, il vient :

$$\mu = -\chi \tag{14}$$

Si on fait réagir deux espèces chimiques A (acide) et B (base), les électrons vont se transférer de B vers A pour former une liaison de coordination. Mais cela ne peut se produire que si le potentiel chimique électronique de B est supérieur à celui de A ($\mu_B > \mu_A$). De plus, le transfert d'électrons va accroître le potentiel de A (μ_A) et décroître le potentiel de B (μ_B) jusqu'à ce qu'ils deviennent égaux au potentiel de la molécule AB (μ_{AB}) comme c'est illustré par la figure 3.

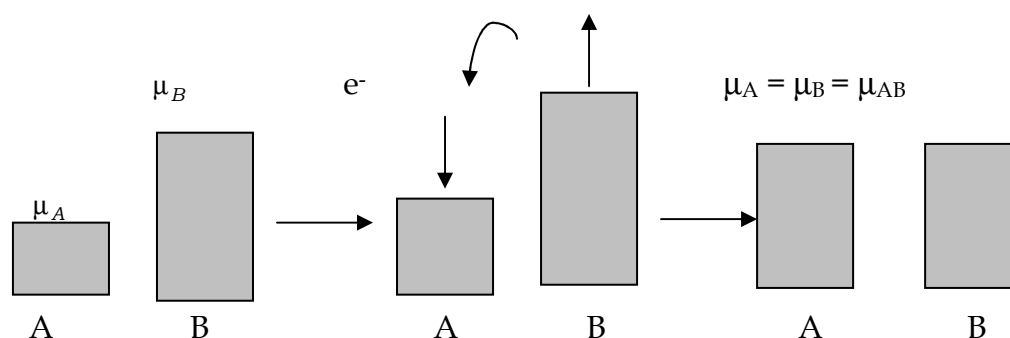


Figure 3: Variation des potentiels chimiques des deux espèces A et B lors d'une réaction

b) Dureté (Hardness) absolue

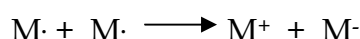
La deuxième propriété qu'on peut tirer à partir de la figure 2 est celle qui exprime la vitesse de changement de courbature de la pente. Cette propriété est définie comme la dureté (Hardness) chimique :

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right) = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \tag{15}$$

En utilisant la méthode des différences finies, on obtient :

$$\eta = \frac{I - A}{2} \tag{16}$$

La dureté (*Hardness*) absolue exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons. Pour illustrer cette notion de résistance, nous considérons la réaction suivante :



Dans cette réaction un électron est pris de M et donné à M.

Le changement d'énergie correspondant est :

$$\Delta E = 2 \Delta E_M = (E_{M^+} + E_{M^-}) - (E_{M \cdot} + E_{M \cdot}) = (E_{M^+} - E_{M \cdot}) + (E_{M^-} - E_{M \cdot}) = I - A$$

Par conséquent :

$$\Delta E_M = \frac{I - A}{2} \tag{17}$$

ΔE_M exprime la dureté de M. Une valeur nulle ou faible de la dureté signifie qu'il est facile pour les électrons de partir de M et vice-versa.

Par conséquent, on peut conclure que :

- Si ΔE_M est faible, la molécule M est dite molle (*soft*).
- Si ΔE_M est grande, la molécule M est dite dur (*hard*).

c) Mollesse (*softness*) absolue

La mollesse (*softness*) absolue d'un système est définie comme l'inverse de la dureté (*hardness*) :

$$S = \frac{1}{2 \eta} \tag{18}$$

Remarque :

Les mêmes concepts chimiques ont été dérivés à partir de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

II.3.4. Principe de la dureté maximale MHP (*Maximum Hardness Principle*)

Pearson a formulé son principe de la dureté maximale (MHP) [27, 28] comme suit « *Il paraît que les molécules s'arrangent de telle façon à être les plus dures possibles* ». Après plusieurs années et en se basant sur les concepts de la mécanique statistique et de la DFT, Parr et Chattaraj [29] ont fourni une justification théorique du principe MHP. Chattaraj et al. [30] ont stipulé que la dureté chimique a été un indice primordial de stabilité de structures moléculaires (i.e. quand la molécule évolue d'une forme instable vers une forme équilibrée sa dureté globale augmente). La diminution de la dureté globale implique l'évolution d'une forme stable vers une autre moins stable.

II.3.5. Le principe HSAB, a-t-il une origine théorique ?

Tel qu'il est le principe HSAB peut être nommé une loi. Mais cette nomination semble prétentieuse en raison de l'absence d'une définition quantitative de la dureté.

HSAB n'est pas une théorie, puisqu'il n'explique pas des variations de la force de la liaison chimique. Le mot « préférent » dans le principe HSAB implique un effet plutôt modeste.

La mollesse n'est pas le seul facteur qui détermine les valeurs ΔH° dans l'équation (10). Il y a beaucoup d'exemples des liaisons très fortes entre les paires mal adaptées, comme H_2 , formé de H^+ dur et de H^- mou. H_2O , OH^- et O_2^- sont tous classifiés en tant que bases dures, mais il y a de grandes différences dans leurs forces basiques, d'après tout critère.

Évidemment, tous les facteurs qui déterminent les énergies de liaisons doivent être pris en compte, tel que :

- Les charges et les tailles de A et B.
- Les électronégativités des atomes donneur et accepteur.
- Le recouvrement orbitalaire, et les répulsions stériques.

HSAB se rapporte alors à une stabilisation additionnelle des paires dur-dur ou mou-mou, ou une déstabilisation des paires dur-mou.

II.4. Concepts chimiques et indices de réactivité dérivant de la DFT

II.4.1. Concepts et indices globaux de réactivité

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

La DFT qui est utilisée pour la détermination des propriétés électroniques d'un système est appelée DFT fondamentale ou computationnelle, c'est une méthode de calcul qui s'est imposée comme une méthode crédible aux méthodes quantiques *ab initio*. Mais il existe un autre aspect qui n'a pas été mentionné. La DFT est pratique pour la détermination de concept. Plusieurs concepts chimiques de base (dureté, électronégativité) apparaissent naturellement. Ainsi la DFT est utile non seulement pour leur calcul mais aussi de les mieux comprendre cet aspect de la DFT est la cause d'une nouvelle branche qu'on a nommé DFT conceptuelle.

a) les bases de la DFT fondamentale

* Premier théorème de Hohenberg et Kohn :

Le premier théorème de Hohenberg et Kohn (H-K), expose que la densité électronique, $\rho(r)$, détermine le potentiel externe (i. e., du au noyaux), $v(r)$. La démonstration de ce théorème a été qualifiée d'extrêmement simple par Parr et Yang [34]. Soient deux potentiels externes $v(r)$ et $v'(r)$, qui diffèrent par plus d'une constante, chacun donnant la même densité électronique de l'état fondamental que

les deux donnent la même densité électronique, $\rho(r)$, on peut avoir deux Hamiltoniens \hat{H} et \hat{H}' qui ont la même densité électronique, quoique les fonctions d'ondes normalisées, ψ et ψ' pourraient être différentes.

Prenant ψ' comme fonction d'essai pour l'Hamiltonien \hat{H} , on aura donc :

$$E_0 < \int \psi'^* \hat{H} \psi' dr = \int \psi'^* \hat{H}' \psi' dr + \int \psi'^* (\hat{H} - \hat{H}') \psi' dr \quad (19)$$

$$= E_0' + \int \rho(r) [v(r) - v'(r)] dr$$

Ou E_0 et E_0' sont les énergies des états fondamentales correspondantes au Hamiltoniens \hat{H} et \hat{H}' , respectivement.

De la même manière, si on prend ψ comme fonction d'essai pour l'Hamiltonien \hat{H}' , on aura :

$$E_0' < \int \psi^* \hat{H}' \psi dr = \int \psi^* \hat{H} \psi dr + \int \psi^* (\hat{H}' - \hat{H}) \psi dr \quad (20)$$

$$= E_0 - \int \rho(r) [v(r) - v'(r)] dr$$

La somme de (19) et (20), donne $E_0 + E_0' < E_0' + E_0$. Ceci est faux on conclut donc qu'il ne peut pas avoir deux potentiels externes différents donnant la même densité électronique $\rho(r)$. Ainsi la densité électronique fixe a une constante pré le potentiel externe.

De plus le nombre total d'électrons peut aussi être calculé à l'aide de la densité électronique, alors tous les propriétés du système peuvent être calculés à partir de la densité électronique (l'énergie cinétique $T[\rho(r)]$, l'énergie potentielle $V[\rho(r)]$) ces deux termes ne dépendent pas du potentiel externe donc il peuvent être rassemblé sous forme d'une fonctionnelle $F[\rho(r)]$ qui est universelle (i. e. qui peut être appliqué à n'importe quelle densité électronique) et l'énergie totale $E_v[\rho(r)]$ cette énergie dépend du potentiel externe au quel est soumis le système donc elle n'est pas universelle).

L'énergie totale d'un système d'électrons dont la densité électronique est $\rho(r)$ et soumise à un potentiel $v(r)$, est donc :

$$E_v[\rho(r)] = \int \rho(r) v(r) dr + F[\rho(r)] \quad (21)$$

Tel que ; $F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)]$

***Deuxième théorème de Hohenberg et Kohn :**

Le deuxième théorème de H-K généralise le principe variationnel. Il indique que pour une densité d'essai, $\rho'(r)$, tel que $\rho'(r) \geq 0$, et

$$\int \rho'(r) dr = N \tag{22}$$

Cette condition est vérifiée pour n'importe quelle densité électronique.

On a $E_0 < E_v[\rho'(r)]$ ou $E_v[\rho'(r)]$ est la fonctionnelle exprimé dans l'équation 21.

La recherche de la densité électronique optimale sous la contrainte de l'équation 22 conduit à :

$$\delta \left\{ E_v[\rho(r)] - \mu \left[\int \rho(r) dr - N \right] \right\} = 0 \tag{23}$$

Ou μ est le multiplicateur de Lagrange associé à la contrainte. On obtient donc :

$$\frac{\delta E_v[\rho(r)]}{\delta[\rho(r)]} - \mu \frac{\delta \int \rho(r) dr}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta N}{\delta \rho(r)} = 0 \tag{24}$$

$$\frac{\delta E_v[\rho(r)]}{\delta[\rho(r)]} - \mu = 0 \tag{25}$$

$$\mu = \delta \frac{\int \rho(r) v(r) dr}{\delta \rho(r)} + \delta \frac{F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \tag{26}$$

$$\mu = v(r) + \delta \frac{F[\rho(r)]}{\delta \rho(r)} \tag{27}$$

Ce résultat indique que le potentiel externe et le potentiel d'interaction créé par la densité électronique est constant en tous point. μ qui été au départ introduit comme multiplicateur de Lagrange a une signification physique dont la découverte a fait le point de départ de la DFT conceptuelle.

II.4.1.1. Electronégativité et potentiel chimique électronique

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

D'autre part la quantité $\chi = -\left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)$ a été des les années 60 identifiée à l'électronégativité.

Parr a défini donc le potentiel chimique électronique par :

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (28)$$

La définition de μ dans l'équation (28) est plus préférable que celle donnée dans l'équation (25) qui donne μ comme une fonctionnelle $E[\rho(r)]$ dépendante ρ , qui n'est pas bien définie. Tandis qu'on peut avoir la variation de E par rapport à N

Cette définition est exactement la même déduite par Pearson à partir de la figure 1.

II.4.1.2. Dureté et mollesse chimiques

Vue la discontinuité de l'énergie en fonction de N , on utilise généralement l'approximation de la différence finie pour obtenir η et S . Dans le cadre de cette approximation, η et S peuvent être écrits comme suit [7]:

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (29a)$$

$$S = \frac{1}{I - A} \quad (29b)$$

I et A sont le potentiel de la 1^{ère} ionisation verticale et l'affinité électronique de la molécule respectivement.

Remarque :

Le potentiel chimique électronique μ et la dureté globale η peuvent être calculés à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ et $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ comme suit [7,35]:

$$\mu = (\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}) / 2 \quad (30)$$

$$\eta = (\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}) \quad (31)$$

II.4.1.3. Electrophilie globale

L'indice d'électrophilie a été proposé dans le but de savoir combien un électrophile peut acquérir d'électrons, s'il est émergé dans une mer d'électrons libres [7]. Donc la valeur des électrons acquis et la stabilisation énergétique qui en découlerait. Vas nous permettre de comparer le pouvoir électrophile entre deux espèces.

L'énergie totale peut s'écrire sous forme d'un développement de Taylor

$$E(N) = E(N_0) + \alpha(N - N_0) + \beta(N - N_0)^2 \dots \quad (32)$$

Où α , β , peuvent s'écrire sous la forme

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

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

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

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (33)$$

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

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

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

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

Donc on aura un transfert maximale de charges ΔN_{\max} qui nous permettra de définir le pouvoir électrophile d'un système défini par :

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (34)$$

Et donc la variation d'énergie devient :

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

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

$$\Delta E = \frac{-2\mu^2}{2\eta} + \frac{\mu^2}{2\eta} = -\frac{\mu^2}{2\eta} \quad (35)$$

Donc le pouvoir électrophile sera définie comme la stabilisation énergétique due au transfert de charge on le note ω :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (36)$$

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

On note que cet indice d'électrophilie a été utilisé pour classer une série de réactifs présents dans les réactions Diels–Alder et les cycloadditions 1,3-dipolar [31]. Une bonne corrélation entre la différence d'électrophilicité pour les couples (diène–diénophile) ou (dipôle - dipolarophile) et la faisabilité de cycloaddition [32].

II.4.1.4. Nucléophilie globale

a) Nucléophilie et basicité

Les termes empiriques de « nucléophilie » et « électrophile » sont apparus dans les années trente et désignent les espèces chimiques respectivement riches et pauvres en électrons [33]. Découlant directement des concepts développés par Lewis [34] et Lowry et Bronsted [35] la définition suivante et communément acceptée : « un nucléophile est une base de Lewis qui utilise une paire d'électrons disponibles pour former une liaison avec son partenaire réactionnel (électrophile) ». Les facteurs influençant le plus sa réactivité sont son énergie de solvatation, la force de la liaison formée, son électronégativité et sa polarisabilité [36].

Il apparaît alors clairement que les concepts de nucléophilie et basicité sont reliés. Cependant alors que le terme nucléophilie est généralement employé pour décrire des tendances dans les cinétiques de réactions et à quelle vitesse un nucléophile peut former une nouvelle liaison. La basicité quant à elle est reliée à la position d'équilibre d'un réactif avec un proton ou un autre acide [36]. La nucléophilie est une grandeur cinétique alors que la basicité est un concept thermodynamique. La différence est clairement établie du moment qu'on utilise des données cinétiques (vitesses de réactions) pour mesurer la nucléophilie et des données thermodynamiques (affinité protonique ou énergie libre de Gibbs) pour déterminer la basicité.

Cependant la distinction entre les deux est toujours sujet à débat [37] et les échelles expérimentales établies par les premiers chercheurs utilisent aussi bien les données thermodynamiques que les vitesses de réaction.

b) Les échelles expérimentales de réactivité :

Les échelles de réactivité sont les seules tentatives essayant de relier la nucléophilie à une observation expérimentale, celle-ci étant généralement une constante de vitesse.

Le premier essai d'évaluation de la réactivité a donné l'équation de Hammett 1937, qui inclut la constante du même nom. D'autres relations similaires incluant des paramètres cinétiques ont été proposées dans cette lignée et ont constitué un travail

de pionnier dans le domaine des relations structure-activité (Johnson 1973 et Waisser 2000)

Un développement d'indice de réactivité qui serait indépendant des partenaires de réactions est réalisé par Mayer 1994 il a montré que les vitesses mesurées pour les réactions de carbocations avec des nucléophiles neutres obéissent à la relation suivante

$$\log k = S_N(E+N) \quad (37)$$

E et N sont les paramètres d'électrophile et de nucléophilie respectivement. S_N paramètre supplémentaire spécifique au réactif nucléophile.

D'autres travaux expérimentaux ont été élaborés dans le même but; On peut citer les plus importants :

- ✓ Mayer 1990 : la force des électrophile est déterminée par une analyse de réactions de ces composés et des nucléophiles π de référence.
- ✓ Mayer 2001 : les auteurs ont construit des échelles relatives d'électrophile et de nucléophilie pour une large diversité de composé organiques et organométalliques

Des problèmes apparaissent quand le système possède plusieurs atomes donneurs une paire d'électrons libre ou un facteur stérique important le principe HSAB, est alors préféré pour expliquer les interactions électrophile nucléophile.

Il faut attendre le développement des méthodes de chimie quantique pour s'affranchir complètement des observations expérimentales (partenaires de réactions, conditions expérimentales) qui compliquent la quantification de la nucléophilie; La constante de vitesse expérimentale n'est plus utilisée comme référence et on voit alors apparaître les premiers indices de réactivité purement théorique.

Nucléophilie théorique

Il y a eu beaucoup de tentatives importantes pour définir une quantité théorique comme indice de nucléophile intrinsèque.

La première définition consiste à l'utilisation de l'inverse de l'électrophilie globale $1/\omega$ pour définir la nucléophilie globale d'un système. Roy et al. [38] ont proposé l'utilisation de l'inverse du pouvoir nucléophile $1/\omega^-$ pour prédire la nucléophilie globale d'un système.

Récemment, Domingo et al. [39] ont montré que le fait que si une molécule est faiblement électrophile, alors elle est systématiquement fortement nucléophile n'est vrai que pour des molécules simples. Par contre, les éthylènes capto-donneurs (CD) et les molécules complexes portant plusieurs groupements fonctionnels, peuvent être à la fois de bons nucléophiles et de bons électrophiles [39]. Par conséquent, l'indice de nucléophilie ne peut pas être défini comme l'inverse de l'électrophilie.

Domingo et al. [40] ont définis la nucléophilie comme une valeur négative des potentiels d'ionisation de la phase gazeuse (intrinsèque), IP, à savoir, $N_u = -IP$.

Pour des valeurs élevées de nucléophilies correspondent des valeurs faibles de potentiels d'ionisation et inversement. Domingo et al. ont utilisé les énergies (HOMO) obtenus par la méthode de Kohn-Sham.

L'indice de nucléophilie (N_u) empirique (relatif) est défini comme suit [40] :

$$N_u = \epsilon_{HOMO(Nu)} - \epsilon_{HOMO(TCE)} \quad (38)$$

Cet indice a été validé avec succès par les données expérimentales cinétiques disponibles pour des amines, des diimines, des anilines, des alcools, des éthers, des alcènes, et des Π -nucleophiles.

Une étude comparative [41] a été faite très récemment entre ces trois indices pour l'étude de :

- (i) une série d'indoles 5-substitués pour lesquelles les constants de vitesse sont disponibles.
- (ii) une série de phenols para-substitués
- (iii) Une série de bicyclic[2.2.1]hepta-2,5-dienes 2,5-disubstitués qui présentent souvent un caractère électrophile et nucléophile.

Cette étude a conduit aux conclusions suivantes :

- ✓ L'utilisation de $1/\omega$ comme indice de nucléophilie conduit généralement aux mauvaises conclusions comparées avec l'expérience.
- ✓ L'utilisation de l'indice de nucléophilie de Roy $1/\omega^-$ conduit parfois aux mêmes conclusions que l'utilisation de N_u pour les molécules simple à caractère nucléophile pur ou électrophile pur . Cependant dans le cas des molécules CD(Capto-Donneurs) cet indice échoue dans la prédiction de la nucléophilie.
- ✓ L'utilisation de l'indice de nucléophilie N_u conduit dans tous les cas traités aux mêmes conclusions que l'expérience et présente une très bonne corrélation avec les données expérimentaux.

II.4.2. Indices locaux de réactivité dérivant de la DFT conceptuelle

Le principe HSAB appliqué dans un sens global nous permet de calculer le potentiel chimique électronique μ , l'électronégativité χ , la dureté globale η et la mollesse globale S d'une molécule. Toutes ces propriétés caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique.

Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophile ou radicalaire, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre. Cependant, il est bien connu que les charges nettes calculées sur les différents sites d'une molécule ne sont pas un bon

descripteur pour décrire les interactions entre molécules, particulièrement, pour les réactions contrôlées par les frontières c'est à dire les interactions *Soft-Soft*. En effet, la prédiction de la réactivité à l'aide des charges nettes peut conduire à des prédictions contradictoires avec l'expérience [42,43].

Comme alternative au calcul des charges, les études récentes [44,45] ont bien montré l'utilité d'appliquer le principe HSAB dans un sens local pour l'étude des interactions entre molécules donc pour la réactivité local :

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui et les nucléophilies locales.

II.4.2.1. Fonction de Fukui

La fonction de Fukui f_k , correspondant au site k d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique $\rho(r)$ d'un système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe $v(r)$ constant [7] :

$$f_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (39)$$

Pour les molécules isolées à la température zéro, la fonction de Fukui est mal définie en raison de la discontinuité de la dérivée [46]. Pour résoudre cette difficulté, des fonctions de fukui positive et négative sont définies à l'aide les dérivés séparées à gauche et à droite.

$$f_r^+ = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^+ = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_{N+\varepsilon}(r) - \rho_N(r)}{\varepsilon} \quad (40)$$

$$f_r^- = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^- = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-\varepsilon}(r)}{\varepsilon} \quad (41)$$

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

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

Origine de la fonction de Fukui

La différentielle totale du potentiel chimique électronique est donnée par :

$$d\mu = \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} dN + \int \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \delta v(r) dr = \eta dN + \int f(r) \delta v(r) dr \quad (42)$$

L'équation 42 conduit à la conclusion suivante :

Un grand changement du potentiel chimique devrait être favorable (dμ grand signifie bonne réactivité), et ainsi les molécules devraient être plus réactives quand $f(r)$ est grande. $f(r)$ est lié au changement de la densité en fonction du changement du nombre d'électrons N. il est évident qu'on ne puisse pas différencier la densité d'électrons en fonction de N quand N est un nombre entier. Au lieu de cela on a les dérivés unilatéraux (approximation des différences finies).

$$f_{v,N}^+(r) = [\rho_{v,N+1}(r) - \rho_{v,N}(r)] \quad (43)$$

$$f_{v,N}^-(r) = [\rho_{v,N}(r) - \rho_{v,N-1}(r)] \quad (44)$$

Dans cette approximation les fonctions de Fukui $f^+(r)$ et $f(r)$ sont respectivement égales aux densités électroniques des OMF, HOMO et LUMO. Ainsi les descripteurs

utilisés dans la théorie FMO correspondent à des dérivées du second ordre de la fonctionnelle d'énergie.

$$f_{v,N}^+(r) = \left| \phi_{v,N}^{LUMO}(r) \right|^2 = \rho_{v,N}^{LUMO}(r) \quad (45)$$

$$f_{v,N}^-(r) = \left| \phi_{v,N}^{HOMO}(r) \right|^2 = \rho_{v,N}^{HOMO}(r) \quad (46)$$

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

$$\begin{aligned} f_{v,N}^0(r) &= \frac{1}{2} (f_{v,N}^+(r) + f_{v,N}^-(r)) = \frac{1}{2} (\rho_{v,N+1}(r) - \rho_{v,N-1}(r)) \\ &\approx \frac{1}{2} (\rho_{v,N}^{HOMO}(r) + \rho_{v,N}^{LUMO}(r)) \end{aligned} \quad (47)$$

Tous ces descripteurs sont appelés fonctions de Fukui en honneur à Kenichi Fukui.

II.4.2.1.1. Indices de Fukui (Fonction de Fukui condensées sur les atomes)

En chimie la question la plus fréquente pour l'étude de la réactivité locale est souvent *quel atome ou groupement fonctionnel est plus réactif?* Et non pas quel point de la molécule est plus réactif? Pour répondre à cette question il faudra donc condenser les fonctions de Fukui sur des atomes ou groupement fonctionnels [47].

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [47]:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (48)$$

$$f_k^- = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (49)$$

$$f_k^0 = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad \text{pour une attaque radicalaire} \quad (50)$$

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

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

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

II.4.2.1.2. Méthodes de calcul des indices de Fukui

a) Méthode utilisant l'approximation des OMF[48]

Cette approche consiste à utiliser la matrice densité résultante d'un calcul (Hartree-Fock ou Kohn-Sham (DFT)) pour le système neutre (N électrons). Et d'appliquer l'approximation des OMF pour la détermination des indices de Fukui en utilisant les équations 45 et 46. Elle est l'une des manières les plus faciles pour calculer la fonction de Fukui, et elle est habituellement efficace même pour la schématisation des fonctions de Fukui en implémentant des routines.

Critiques :

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

b) Méthode analytique

Dans le cadre de cette méthode on utilise des constructions mathématiques qui permettent de calculer exactement [49] ou approximativement [50] les dérivées des équations 40 et 41. Cette approche est conceptuellement satisfaisante du fait qu'on peut utiliser des $\Delta N = 0,1 ; 0.01$ au lieu de ce limiter à $\Delta N=1$. Le principal inconvénient de cette méthode est qu'elle exige une programmation par ordinateur et donc elle peut être très coûteuse pour les grands systèmes de plus elle est toujours limitée à l'utilisation de la population de Mulliken.

c) Méthode utilisant la théorie du propagateur d'électrons

C'est une méthode proposée mais pas encore mise en application, les fonctions de Fukui sont calculées au niveau ab initio en utilisant la théorie du propagateur d'électron [51,52] ou le théorème de Koopmans étendu [53,54]. Ces approches sont coûteuses et difficiles à mettre en application.

d) Méthode utilisant l'approximation des différences finies

Dans cette approche on détermine les indices de Fukui des sites k en utilisant les équations 48,49 et 50 [55,56]. Les optimisations ne sont faites que pour le système neutre (N électrons). La détermination des populations électroniques des systèmes anioniques ($N-1$ électrons) et cationiques ($N+1$ électrons) est faite par un calcul single point en gardant la même géométrie optimisée du système neutre.

Cette méthode est la plus utilisée et présente plusieurs avantages comparée aux autres méthodes :

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

II.4.2.1.3. Signification des indices de Fukui négatifs

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

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

La réponse est que la fonction de Fukui fonctionne même lorsque la théorie FMO échoue. En effet, il y a quelques phénomènes chimiques qui ne peuvent pas être expliqués par la FMO. Par exemple, il y a eu récemment un intérêt particulier pour les réarrangements électroniques induits par oxydo-réduction (RIER : redox-induced electron rearrangements), où l'oxydation d'un complexe métallique induit la réduction d'un ou plusieurs centres métalliques (ou vice versa) [57]. Ce phénomène ne peut pas être expliqué par la FMO car quand on enlève un électron de la HOMO, la densité électronique diminue dans tous les sites même ceux qui sont connus d'être réduits expérimentalement. En revanche, ce phénomène est aisément expliqué par la fonction de Fukui : la perspicacité principale est que des effets de relaxation orbitaux rendent la fonction de Fukui négative dans certains sites [58].

Une étude théorique de la fonction de Fukui a prédit l'existence du RIER même avant que le phénomène soit observé expérimentalement [59], et la meilleure explication du RIER est basée sur des études des fonctions de Fukui négatives [60, 61,62].

II.4.2.2. Mollesses locales

La mollesse locale s_k est définie par [7] :

$$s_k = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right] \left[\frac{\partial N}{\partial \mu} \right]_{v(r)} = S f_k \quad (51)$$

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

$$s_k^- = S [q_k(N) - q_k(N-1)] = S f_k^- \quad (52)$$

$$s_k^+ = S [q_k(N+1) - q_k(N)] = S f_k^+ \quad (53)$$

II.4.2.3. Electrophilie locale

Le site le plus électrophile peut être facilement identifié par l'indice de l'électrophilie locale, ω_k [63]; défini comme le produit de l'indice d'électrophilie globale ω et l'indice de Fukui électrophilique f_k^+ .

$$\omega_k = \omega f_k^+ \quad (54)$$

Avec $\sum \omega_k = \omega$

II.4.2.4. Nucléophilie locale

La nucléophilie locale d'un site k a été définies par plusieurs indices :

Le premier indice utilisé été l'indice de Fukui électrophilique, f_k^- .

La nucléophilie a été exprimée aussi en termes de mollesse locale c'est-à-dire par S_k^- , ou par ω_k^- , tel que.

$$\omega_k^- = \omega f_k^- \quad (55)$$

Cependant l'intégration de 55 donne:

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

$$\int \omega_k^-(r) dr = \omega \int f_k^-(r) dr \quad \text{or} \quad \int f_k^-(r) dr = 1$$

Donc

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

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

Il a été montré récemment que le site le plus nucléophile peut être facilement identifié par l'indice de la, N_k [64]; défini comme le produit de l'indice de nucléophile globale N_u et l'indice de fukui nucléophilique f_k^- .

$$N_{uk} = N_u f_k^- \quad (56)$$

$$\text{Avec } N_u = \sum N_{uk} \quad (57)$$

II.4.2.5. Modèles polaires pour l'étude des interactions électrophile-nucléophile

II.4.2.5.1. Modèle polaire #1 s⁺/s⁻

Chandra et col. [65], ont proposé un modèle polaire stipulant que l'interaction la plus favorisée entre un électrophile et un nucléophile aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de s⁺) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de s⁻).

II.4.2.5.2. Modèle polaire #2 w⁺/f⁻

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

II.4.2.5.3. Modèle polaire #3 de Chattaraj w⁺/w⁻

Selon ce modèle Chattaraj [66] stipule que lors d'une interaction électrophile-nucléophile, lorsque les deux réactifs s'approchent d'une grande distance l'influence de l'un sur l'autre est faite uniquement par son pouvoir électrophile et non pas leurs environnement locale. La molécule possédant la plus grande valeur de ω réagira comme électrophile tandis que l'autre va réagir comme nucléophile

L'interaction préférentielle aura lieu entre le site le plus électrophile de l'électrophile (plus grande valeur de $\omega_k = \omega^+$) et le site le plus nucléophile du nucléophile (plus grande valeur de ω).

II.4.2.5.4. Critique des modèles polaires #1-3

L'inconvénient major des modèles polaires #1-3, réside dans la définition de la nucléophilie locale, donc on ne peut pas adopter un modèle dans lequel la définition du site le plus nucléophile n'est pas correcte.

II.4.2.5.5. Modèle polaire #4 de Domingo et Pérez w^+/N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo et al. :

Le site le plus électrophile d'une molécule est celui possédant la plus grande valeur de ω_k . Et le site le plus nucléophile d'une molécule est celui caractérisé par la plus grande valeur de N_k de la molécule nucléophile.

II.4.2.6. Règles et modèles polaires pour la prédiction de la régiosélectivité dans les réactions de cycloadditions:

II.4.2.6.1. Règle de Houk:

a) Principe:

En 1973, Houk [67] a donné des généralités sur les énergies et les coefficients des orbitales frontières de plusieurs classes de diènes et diénophiles, basées sur des quantités expérimentales plutôt que calculées. Ces généralités révèlent l'origine de la régiosélectivité et la réactivité des cycloadditions avec des mécanismes concertés ou non concertés.

La cycloaddition de deux réactifs dissymétriques peut donner deux adduits possibles résultant respectivement de la cycloaddition (ou l'orientation) "tête-à-tête" et la cycloaddition "tête-à-queue". Dans la plupart des cas, ces produits sont obtenus en quantités inégales et l'orientation préférentielle ne peut être expliquée ni par des effets stériques ni par des effets électroniques. La formation du produit majoritaire est expliquée par la règle suivante: "*le produit majoritaire s'obtient en liant les plus gros lobes (coefficients des orbitales atomiques) des orbitales frontières les plus proches*". Cette règle est appelée la règle de régiosélectivité [4].

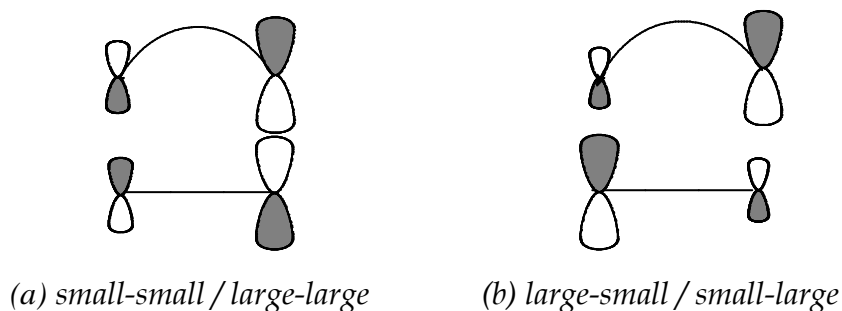


Figure 4

Pour justifier cette règle, on considère deux orbitales moléculaires x et y de deux molécules interagissantes A et B (Figure 5)

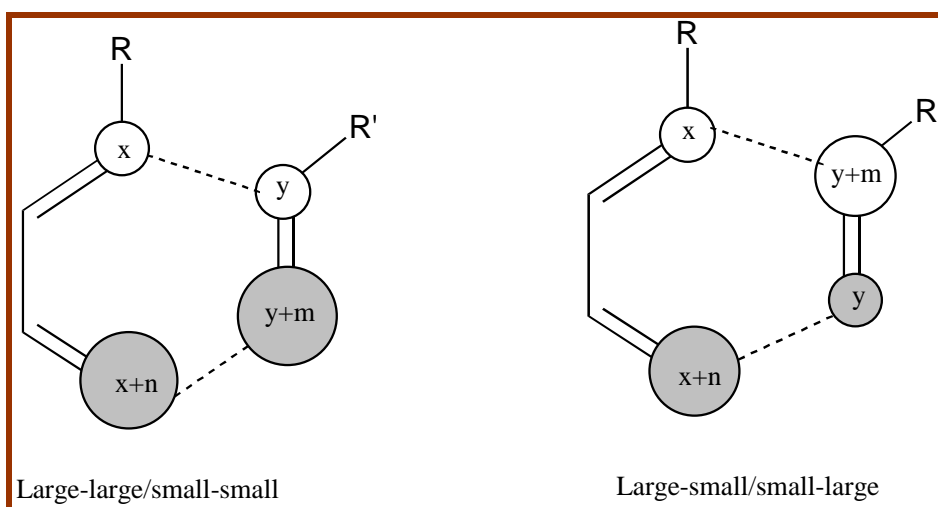


Figure 5

x et y sont les petits (small) coefficients des atomes terminaux des molécules A et B respectivement.

$x+n$ et $y+n$ (n, m supérieurs à zéro) sont les grands coefficients des atomes terminaux des molécules A et B respectivement.

Pour l'interaction large-large / small-small, en injectant les coefficients dans le troisième terme (le terme de l'interaction) de l'équation (5) le numérateur devient :

$$xy + (x+n)(y+m) \tag{58}$$

Pour le cas de l'interaction large-small / small-large on

$$x(y+m) + (x+n)y \tag{59}$$

si on soustrait (3) de (2) on trouve :

$$(2) - (3) = nm > 0$$

Conclusion :

La première interaction (large-large /small-small) est plus importante que la deuxième interaction (large-small /small-large) et donc elle est plus favorable. Ceci justifie bien la règle de Houk.

b) Critiques de la règle de Houk :

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

II.4.2.6.2. Règle de Gazquez et Mendez :

a) Principe:

Afin d'expliquer le phénomène de la régiosélectivité dans les réactions DA à quatre centre, Gazquez et Mendez ont proposé une version locale du principe HSAB.

Selon les règles de Gazquez et Mendez [68] :

Deux espèces chimiques interagissent à travers les atomes ayant des mollesses égales ou voisines » .

En d'autres termes, les interactions mou-mou (soft-soft) et dur-dur (hard-hard) sont plus favorisées que les interactions mou-dur (soft-hard) et dur-mou (hard-soft) (figure 6)

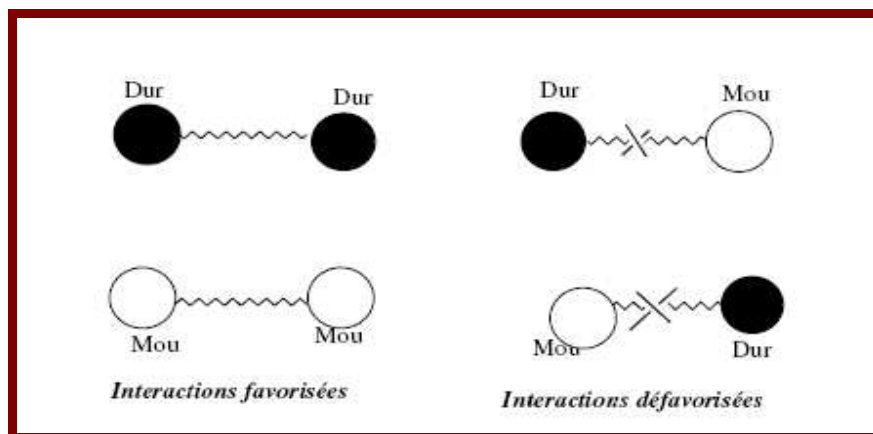


Figure6 : Illustration des règles de Gazquez-Mendez.

Chandra et Nguyen ont lié entre l'idée du principe HSAB local et le concept de la régiosélectivité en donnant une relation qui donne une mesure de la prédominance d'une réaction sur l'autre, sur la base de la softness locale [65,69] Cette quantité est défini comme :

$$\Delta_{ij}^{kl} = (s_i - s_k)^2 + (s_j - s_l)^2 \quad (60)$$

où i et j sont les atomes d'une molécule A inclus dans la formation d'un cycloadduit avec les atomes k et l d'une molécule B, et (S_i) s sont les softness atomique (si S_i et S_j sont électrophile, donc S_K et S_L sont évidemment nucléophile).. C'est parce que dans le cas d'une cycloaddition multicentrique, ce n'est pas les similitudes de softness à un centre qui sont importants. La réaction qui associée à une faible valeur de Δ_{ij}^{kl} sera la préférée.

b) Critique de la règle de Gazquez-Mendez

La règle de Gazquez-Mendez peut être appliquée seulement pour les réactions à quatre centres et ne peut pas être appliquée pour les réactions à deux centres. En effet il est bien connu que seules les cycloadditions concertée synchrones peuvent être considérer comme des réactions à quatre centres. En revanche, les cycloadditions stepwise et asynchrones concertées sont considérée comme des réactions à deux centres.

II.4.2.6.3. Modèle polaire de Domingo basé sur l'utilisation des indices ω_k et N_k

Dans ce modèle proposé par Domingo en 2009 [70] la formation de la liaison chimique est due à l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorable. Elle a lieu entre le site le plus électrophile (caractérisé par la plus grande valeur de ω_k) de la molécule électrophile et le site le plus nucléophile (caractérisé par la plus grande valeur de N_k) de la molécule nucléophile et le transfert électronique aura lieu du système possédant la plus petite valeur de ω vers le système possédant la plus grande valeur de ω .

Références:

- [1] a) H. Eyring, M. Polanyi, *J. Phys. Chem.*, **1931**, 12, 279. b) Eyring H., *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107.
- [2] K. Fukui, *Theory of Orientation and Stereoselection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1975**.
- [3] K. Fukui, Y. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, **1952**, 20, 722.
- [4] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- [5] R. G. Pearson, *“Chemical Hardness”*, Wiley-VCH, Weinheim **1997**.
- [6] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1793
- [7] R. G. Parr, W. Wang, *Density Theory for atoms and Molecules*, Oxford University Press: Oxford, (**1989**).
- [8] S. Arrhenius, *Z. Phys. Chem.*, **1889**, 4, 226, “Selected Readings in Chemical Kinetics”, M. H. Back, K. J. Laidler, Eds. Pergamon: Oxford, **1967**.
- [9] M. J. S. DEWAR, *J. Mol. Struct (Theochem)*, **1989**, 200, 301-323.
- [10] (a) M.J.S. Dewar, *Prog. Boron Chem.*, **1964**, 1, 235.
(b) M.J.S. Dewar, in R.F. Gould (Ed.), *Boron-Nitrogen Chemistry, Advances in Chemistry Series No. 42*, American Chemical Society, Washington, DC, **1964**, p. 227.
- [11] M.J.S. Dewar and W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4899-4907.
- [12] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy and J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902.
- [13] M.J.S. Dewar and P.M. Maitlis, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 252.
- [14] A. Streitwieser, *Solvolytic Displacement Reactions*, McGraw-Hill, New York, **1962**.
- [15] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Reactions*, Wiley, New York, **1976**.
- [16] M.G. Evans and E. Warhurst, *Trans. Faraday Soc.*, **1938**, 346, 14.
- [17] M.G. Evans, *Trans. Faraday Soc.*, **1939**, 35, 824.
- [18] M.J.S. Dewar, *Angew. Chem.*, **1971**, 83, 859; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 761.
- [19] R.B. Woodward and R. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1969**, 81, 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 781.
- [20] J.B. Pedley, R.D. Naylor and S.P. Kirby, *Thermochemical Data of Organic Compounds*, 2nd, Chapman and Hall, London, **1986**.
- [21] M.J.S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 669.

- [22] M.J.S. Dewar, S. Oliveha and J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108 5771.
- [23] M.J.S. Dewar and C. Jie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1451.
- [24] M.J.S. Dewar and C. Jie, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1351.
- [25] F. Bernardi, A. Bottoni, M.J. Field, M.F. Guest, I.H. Hillier, M.A. Robb and A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3050.
- [26] L.E. Overman, G.F. Taylor, K.N. Houk and L.N. Domelsmith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3182.
- [27] R.G. Pearson, *J. Chem. Ed.* **1987**, 64, 562.
- [28] Pearson, R.G.; Palke, W.E. *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 3283.
- [29] Parr, R.G., Chattaraj, P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1854.
- [30] P.K. Chattaraj, S. J Sengupta, *Phys. Chem.* **1999**, 103, 6122.
- [31] P. Perez, L. R Domingo, M J Aurell R. Contreras *Tetrahedron* **2003**, 59, 3117.
- [32] L. R. Domingo, M Arno, R. Contreras, P. Perez, *J. Phys. Chem*, **2002**, 106, 952.
- [33] C. K. Ingol, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1929**, 48, 797.
- [34] G. N. Lewis, « *Valence and the structure of atoms and molecules, The chemical catalog Co.*," **1923**.
- [35] T. M. Lowry, *Chem. Ind.* **1923**, 42, 43.
- [36] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry 3rd ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, **1990**.
- [37] P. Jaramillo, P. Perez, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem*, **2007**, 20, 1050.
- [38] S. Pratihar and S. Roy, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 4957.
- [39] L. R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417.
- [40] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615.
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2008**, 865, 68.
- [41] L. R. Domingo, P. Pérez, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7168.
- [42] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1992**, 259, 317.

- [43] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.
- [44] R. G. Pearson, *J. Chem. Ed.* **1999**, 76, 267.
- [45] K. R. S. Chandrakumar, Sourav Pal, *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, 3, 324.
- [46] J. P. Perdew, R. G. Parr, M. Levy, and J. L. Jr. Balduz, *Phys. Rev. Lett.* **1982**, 49, 1691.
- [47] W. T. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [48] R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem Phys Lett.* **1999**, 304, 405.
- [49] P. W. Ayers, F. De Proft, A. Borgoo, P. Geerlings, *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 224107.
- [50] A. Michalak, F. De Proft, P. Geerlings, R. F. Nalewajski, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 762.
- [51] Y. Ohrn, and G. Born, *Adv. Quantum Chem.* **1981**, 13, 1.
- [52] J. Melin, P. W. Ayers, J. V. Ortiz, *J. Chem. Sci.* **2005**, 117, 387.
- [53] O. W. Day, D. W. Smith, R. C. Morrison, *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 115.
- [54] D. W. Smith, O. W. Day, *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 113.
- [55] P. Mori-Sanchez, A. J. Cohen, W. T. Yang, *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 201102.
- [56] A. Ruzsinszky, J. P. Perdew, G. I. Csonka, O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 104102.
- [57] K. S. Min, A. G. DiPasquale, J. A. Golen, A. L. Rheingold, J. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2360.
- [58] J. Melin, P. W. Ayers, J. V. Ortiz, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 10017.
- [59] P. W. Ayers, *PCCP* **2006**, 8, 3387.
- [60] W. T. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708.
- [61] P. F. S Bultinck., C. Van Alsenoy, P. W. Ayers, R. Carbo-Dorca, *J. Chem. Phys.* **2007**, 127, 034102.
- [62] P. W. Ayers, R. C. Morrison, R. K. Roy, *J. Chem. Phys.* **2002**, 116, 8731.
- [63] a) P. Pe´rez, A. Toro-Labbe´, A. Aizman, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4747.
b) E. Chamorro, P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A.*, **2003**, 107, 7068.
- [64] P. Pérez, L. R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2009**, 86: 895.

[65] A. K Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**, 3, 310.

[66] P. K. Chattaraj, S. Giri, S. Duley, *Chem, Rev*, **2011**, 111, 43-75.

[67] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4092.

[68] a) J. L. Gazquez, F. Mendez; *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 4591.

b) J. L. Gazquez,; F. J. Mendez, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9298.

[69] A. K Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**, 3, 310.

[70] L. R. Domingo, J. A. Saez, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3576.

Chapitre III

**APPLICATIONS, RÉSULTATS ET
DISCUSSIONS**

Introduction

Dans ce chapitre, on se propose d'élucider les régiosélectivité et/ou chimiosélectivité de quelques familles de réactions chimiques en se basant sur les concepts de réactivité découlant de la DFT conceptuelle. Les réactions qui ont fait l'objet de notre étude sont :

- La réaction de substitution électrophile sur des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons (pyrrole, furanne, thiophène et leurs dérivés), dans cette application nous avons mis en évidence l'effet de substituent.

- La réaction de substitution électrophile sur des hétérocycles dérivés du thiophène, dans cette application nous avons mis en évidence l'effet de catalyseur acide de Lewis sur la régiosélectivité.

- Les réactions de Diels-Alder entre les diènes dérivés d'O-benzoquinone protégé avec les diénophiles dérivés du thiophène mono et bi substitués.

Dans notre travail :

- Nous avons utilisé la méthode B3LYP qui est une variante des méthodes DFT (*Density Functional Theory*). L'avantage de cette méthode par rapport aux méthodes HF (Hartree-Fock) réside dans le fait qu'elle tient compte de la corrélation électronique. D'autre part, cette méthode est moins coûteuse en temps de calcul en comparant avec les autres méthodes tenant compte de la corrélation électronique comme CI (*Configuration Interaction*) ou MP2 (Moller-Plesset d'ordre 2)...

- Les modèles moléculaires ont été construits avec l'interface graphique du programme GausView.

- Les optimisations des géométries d'équilibre ont été effectuées avec le programme GAUSSIAN 03W . Les géométries d'équilibres ont été visualisées à l'aide du programme GausView .
- Les indices de réactivité (indices de Fukui, nucléophilies locales) ont été calculés en utilisant les populations électroniques calculées avec les analyses de population de Mulliken (MPA), l'analyse de population naturelle (NPA) et l'analyse de population qui utilise des charges dérivant du potentiel électrostatique (MK, Chelp et ChelpG).

APPLICATION I. 1**Réactivité et régiosélectivité des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de substitution électrophile aromatique :
une étude théorique**

Résumé: Une étude théorique de la réactivité et de la régiosélectivité de quelques hétérocycles à cinq chaînons dans la substitution électrophile aromatique est réalisée avec le niveau de calcul B3LYP/6-311G(d, p). La réactivité relative de ces systèmes est rationalisée à l'aide de l'indice de nucléophilie global proposé récemment par Domi3go et son groupe [J. Org. Chim. 73 (2008) 4615-4624 ; J. mol. Struct. (THEOCHEM) 865 (2008) 68-72]. La prédiction de la régiosélectivité, à savoir α ou β , est effectuée à l'aide de l'indice de nucléophilie locale proposé par le même groupe [J. mol. Struct. (THEOCHEM) 895 (2009) 86-91]. Notre étude, montre que les réactivités relatives et les régiosélectivités expérimentales de ces réactions sont correctement prédites en utilisant ces indices empiriques de réactivité.

1. Introduction :

La substitution électrophile aromatique est l'une des réactions les plus vigoureusement étudiées en chimie organique [1]. Une grande et importante partie de la synthèse hétérocyclique a été consacrée aux réactions de substitution électrophile [2]. On peut dire que l'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques a commencé par les résultats des réactions de substitution électrophiles. Néanmoins, la réaction des hétérocycles avec des réactifs électrophiles est toujours extrêmement utile dans beaucoup de cas, en particulier, pour les hétérocycles à cinq chaînons riches en électrons [2]. En effet, la chimie des composés aromatiques était l'un des champs d'application des méthodes de la chimie quantique pour la résolution des problèmes chimiques. La raison de ceci est due principalement à la simplicité et au succès reçus par la théorie des orbitales moléculaires de Hückel (HMO) [3].

Une grande et importante partie des travaux expérimentaux effectués sur des réactions de substitutions électrophiles aromatiques (SE_{Ar}) sur les hétérocycles à cinq chaînons peut être trouvée dans la littérature [4-19].

La réactivité du pyrrole, furanne et du thiophène vis-à-vis d'une attaque électrophile a été le sujet de différentes études théoriques. Fukui et col. [20] ont appliqué la théorie des orbitales moléculaires frontières (FMO)[21] pour la première fois pour l'étude de ce type de réactions.

Récemment, Domingo et col. ont proposé des indices de nucléophilie globaux et locaux et ont prouvé que ces nouveaux descripteurs fournissent un bon moyen pour rationaliser les effets de des substituants sur des réactions de SE_{Ar} des composés aromatiques à six chaînons [22,23]. Notre objectif dans cette application est de mettre en évidence la fiabilité de ces nouveaux indices de réactivité empiriques pour la prédiction des réactivités relatives et des régiosélectivités de quelques hétérocycles aromatiques à cinq chaînons dans des réactions de SE_{Ar} .

Il a été constaté expérimentalement [8,24] que l'attaque électrophile sur la position α est favorisée cinétiquement pour tous les hétérocycles non substitués (pyrrole 1, furanne 2 et thiophène 3), et pour leurs dérivés α -substitués avec un groupement de électroattracteur (2-CO₂Me-pyrrole 4, 2-CO₂Me-furanne 5 et 2-CO₂Me-thiophène 6) et pour leurs dérivés α -substitués par un groupement électrodonneur de dérivés (2-Me-pyrrole 7, 2-Me-furanne 8 et 2-Me-thiophène 9). Les réactivités relatives de ces hétérocycles sont données dans les schémas 1 et 2 et tableau 1.

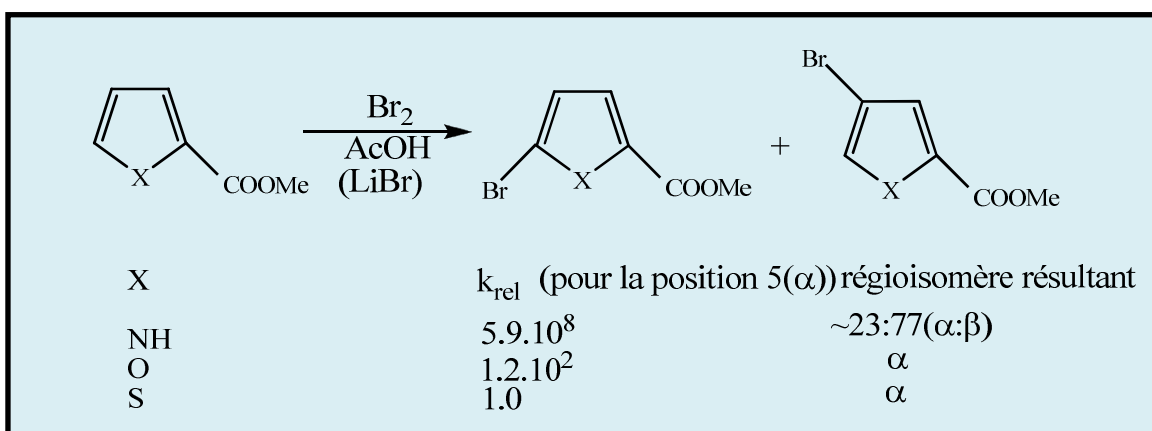


Schéma 1: Résultats expérimentaux [24] pour la bromation des dérivés du pyrrole furanne et thiophène.

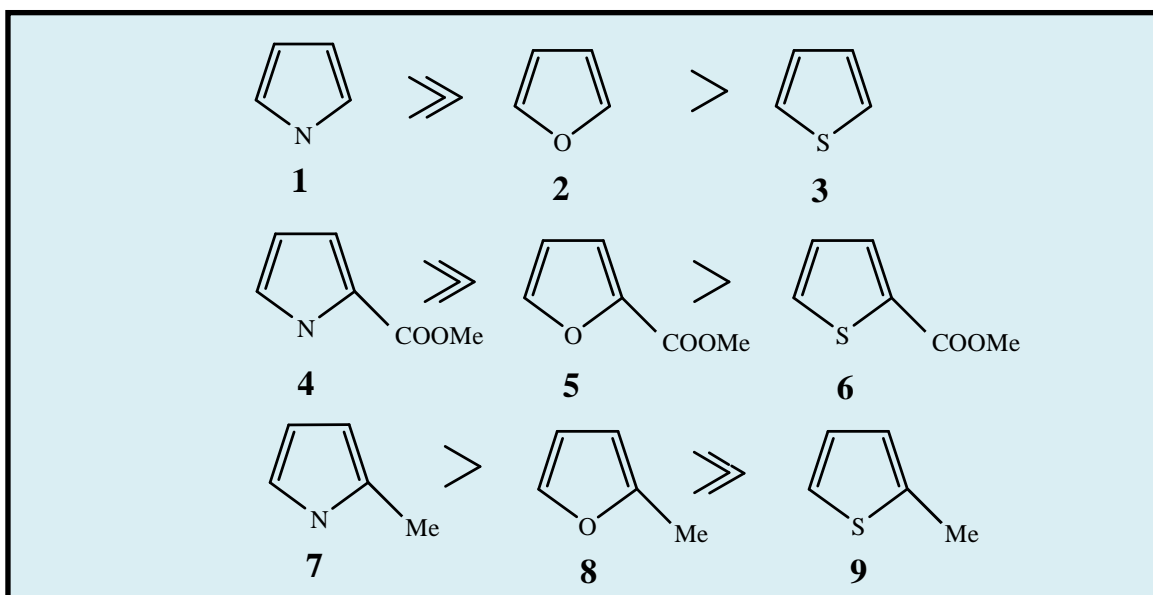


Schéma 2: Réactivités relatives expérimentales [8, 24] des composés 1-3, 4-6 et 7-9

Tableau 1. constantes de vitesses relatives de la trifluoroacetylation des hétérocycles à cinq chaînons à 75° [8].

composés	k/k_0
Thiophene	1
Furanne	1.4×10^2
Pyrrole	5.3×10^7
2-Méthylthiophene	1.9×10^2
2-Méthylfuranne	1.2×10^5
2-Méthylpyrrole	Non disponible

2. Méthodologie des calculs

Les géométries des molécules neutres ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-311G(d,p) en utilisant le programme Gaussian 03 [25]. Les géométries des molécules neutres sont maintenues constantes pour les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour le calcul des indices locaux. Les populations électroniques ont été calculées en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA), les charges dérivées du potentiel électrostatique et calculé selon l'algorithme de Merz-Kollman (option MK) [26], et également par l'analyse de population naturelle (NPA)[27].

3. Résultats et discussions :

3.1. Prédiction des réactivités relatives

Les réactivités relatives du pyrrole **1**, furanne **2** et le thiophène **3**, leurs dérivés 2-méthoxycarbonyliques **4**, **5** et **6** et leurs dérivés 2-méthyliques **7**, **8** et **9** (schéma 2) dans des réactions de SE_{Ar} seront rationalisées à l'aide de l'indice de nucléophilie globale N .

Avant le calcul de la nucléophilie globale, le choix des orbitales moléculaires frontières impliquées dans la réaction est indispensable [23] afin de confirmer que c'est bien la HOMO (en non pas la HOMO- n , $n=1,2,3,\dots$) des hétérocycles qui contribue à l'interaction. Les orbitales moléculaires HOMO des hétérocycles **1-9** sont représentées dans les figures **1a-c**.

Figure1a : Structures optimisées et surfaces d'isodensités HOMO calculées avec la méthode *b3lyp/6-311G(d,p)* pour les hétérocycles1-3.

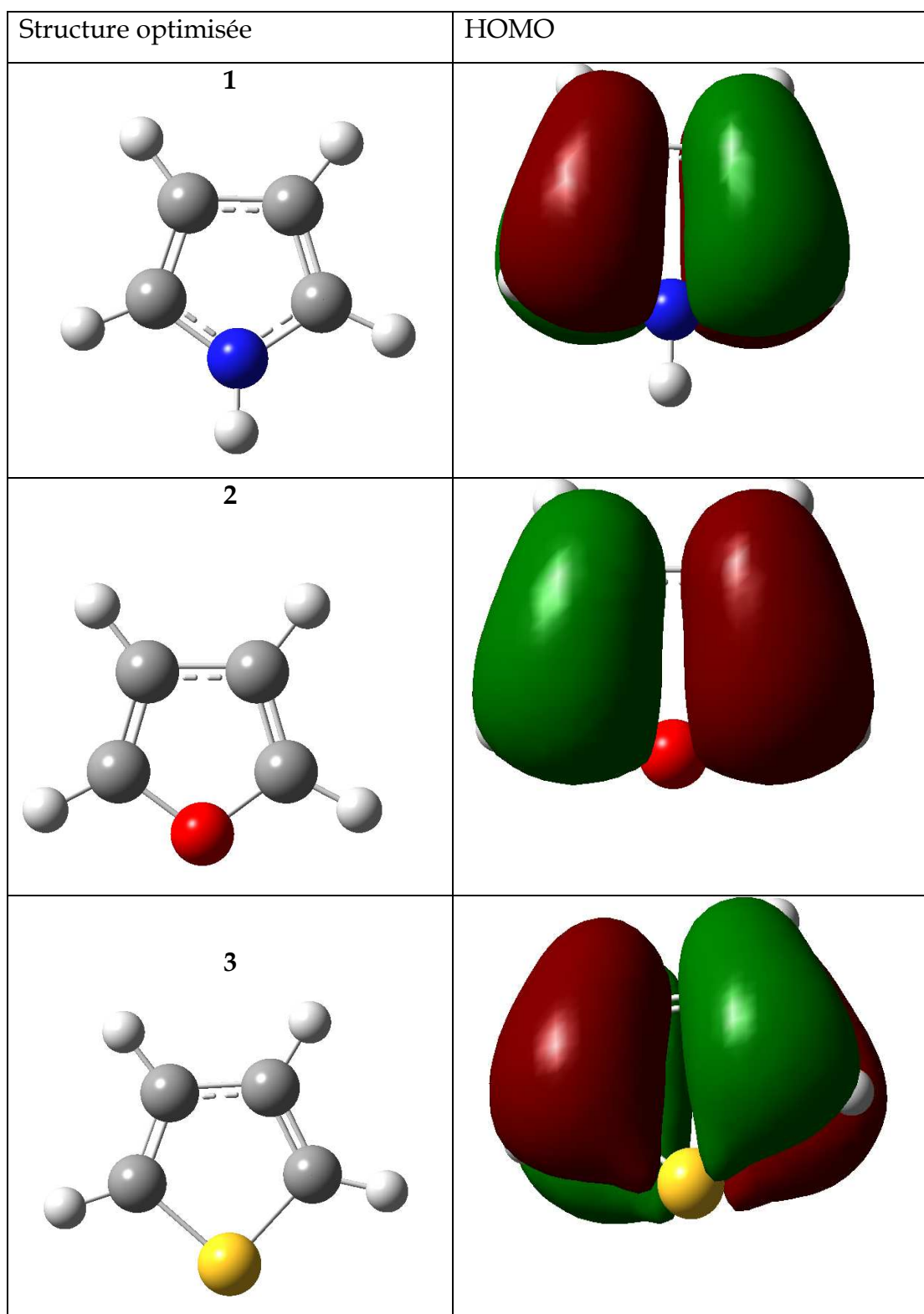


Figure 1b : Structures optimisées et surfaces d'isodensités HOMO calculées avec la méthode *b3lyp/6-311G(d,p)* pour les hétérocycles 4-6.

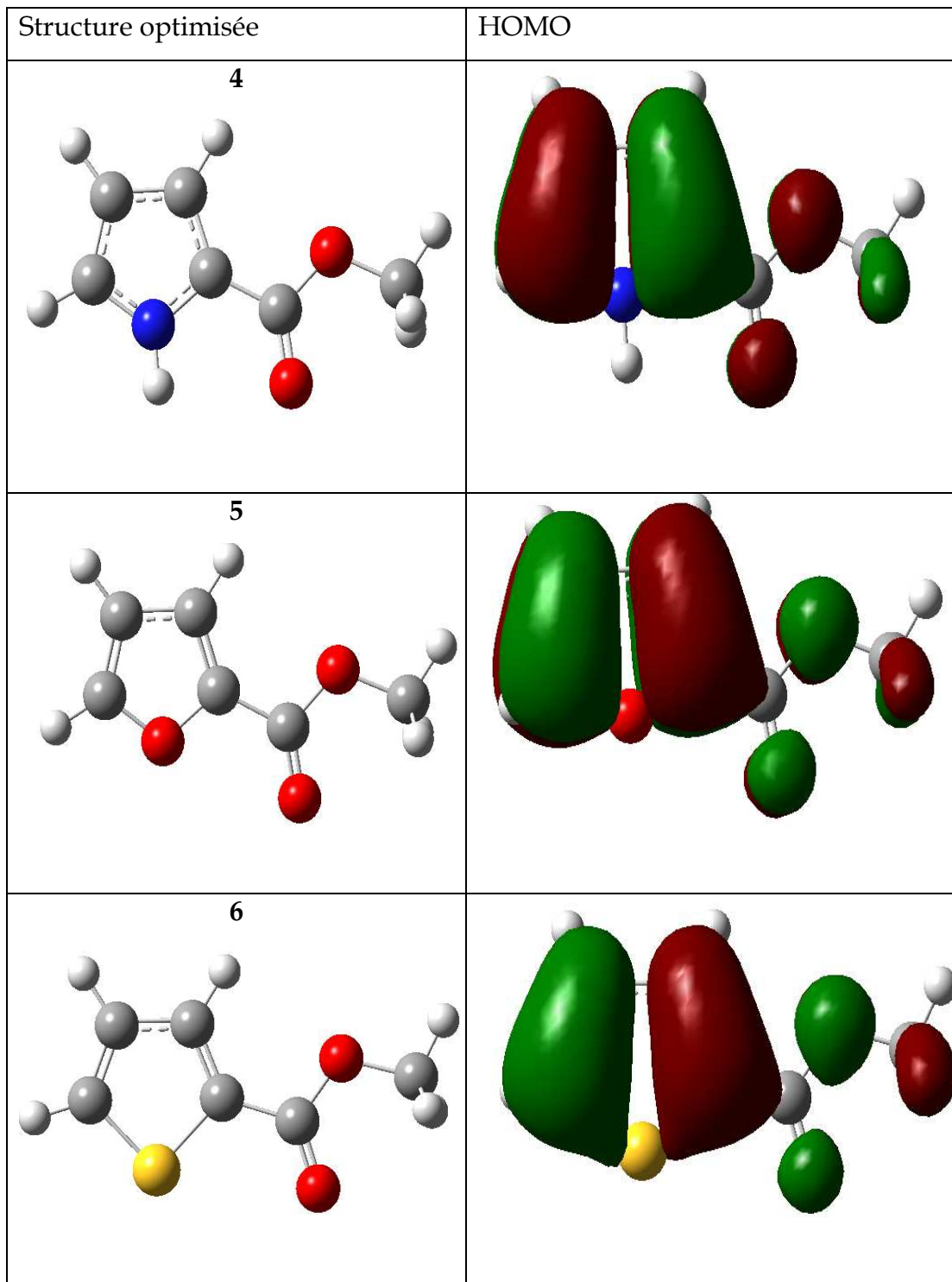
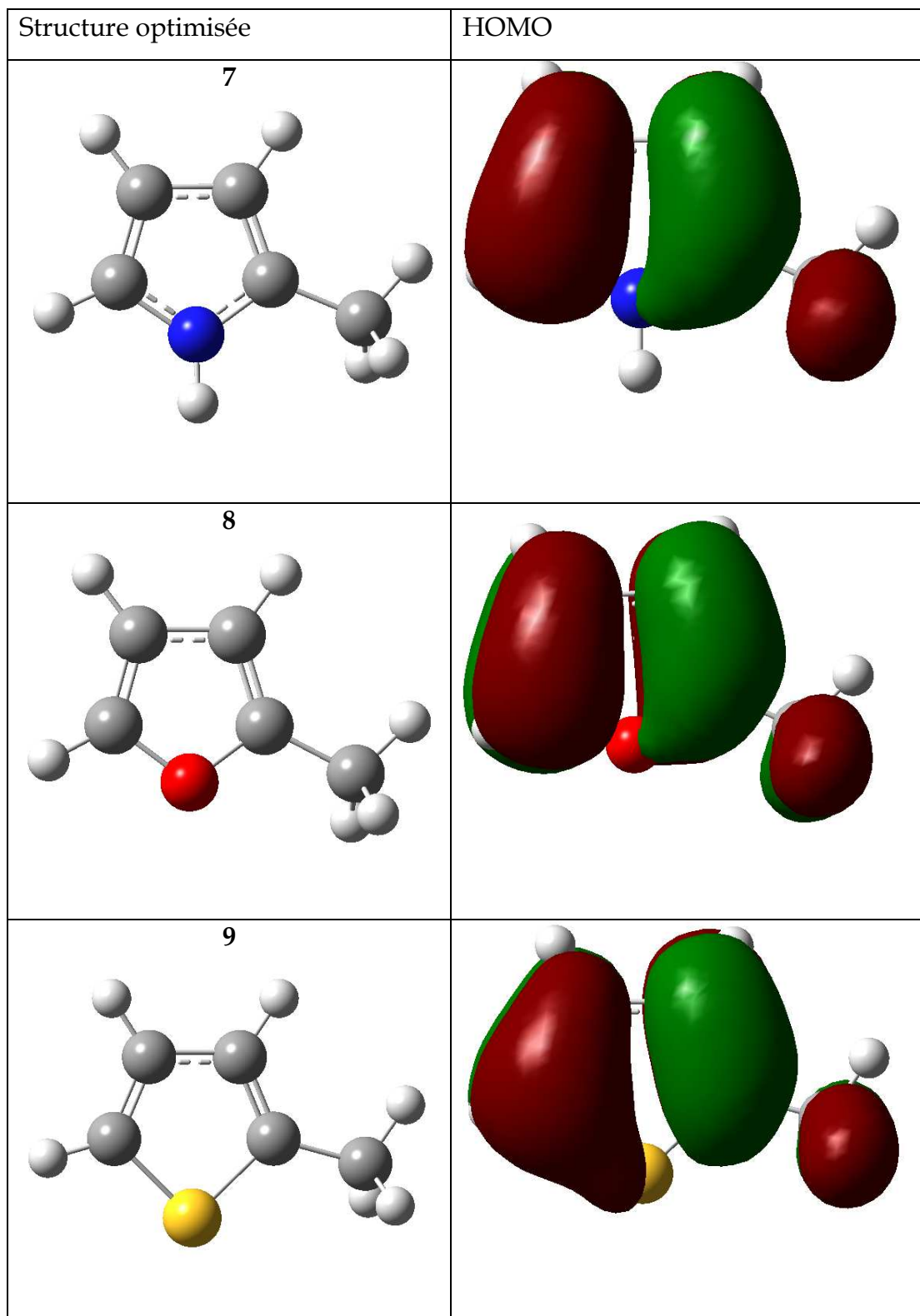


Figure 1c : Structures optimisées et surfaces d'isodensités HOMO calculées avec la méthode *b3lyp/6-311G(d,p)* pour les hétérocycles 7-9.



Les valeurs calculées de N sont données dans le [tableau 2](#).

Tableau 2. Energies HOMO et LUMO, et indices de réactivité globaux μ , η , ω et N des composés **1-9** calculés avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p).

Composé	HOMO (ua)	LUMO (ua)	μ (ua)	η (ua)	ω (eV)	N^a (eV)
1	-0.2124	0.0365	-0.0879	0.2489	0.42	3.58
2	-0.2347	0.0067	-0.1140	0.2415	0.73	2.97
3	-0.2425	-0.0182	-0.1303	0.2243	1.03	2.76
4	-0.2218	-0.0225	-0.1221	0.1992	1.01	3.33
5	-0.2412	-0.0395	-0.1404	0.2017	1.32	2.80
6	-0.2458	-0.0520	-0.1489	0.1937	1.55	2.67
7	-0.2025	0.0357	-0.0833	0.2382	0.39	3.85
8	-0.2221	0.0115	-0.1052	0.2336	0.64	3.32
9	-0.2305	-0.0150	-0.1227	0.2154	0.95	3.09

^al'énergie HOMO . -0.34426 au du système de référence (TCE) a été calculée avec la même méthode.

Les valeurs des nucléophilies globales calculées pour les hétérocycles **1-9** montrent que:

Pour les composés **1-3**, le pouvoir nucléophile diminue du pyrrole au thiophène indiquant que le pyrrole **1** ($N = 3.58$ eV) est le système le plus nucléophile de cette série. Par conséquent, le pyrrole est le système le plus réactif suivi du furanne ($N = 2.97$ eV) et le thiophène ($N = 2.76$ eV) est le système le moins réactif dans la SE_{Ar} . Ces résultats sont en bon accord avec les résultats expérimentaux (**tableau 1**).

Les mêmes tendances sont obtenues pour les systèmes substitués avec le CO_2Me . En effet, le composé **4** ($N = 3.33$ eV) possède la valeur la plus grande de la nucléophile que les composés **5** ($N = 2.80$ eV) et **6** ($N = 2.66$ eV) et par conséquent il présente le système le plus réactif dans la SE_{Ar} .

Pour les systèmes substitués par le méthyl **7** ($N = 3.85\text{eV}$) est prédit pour être le système le plus nucléophile de cette série et le dérivé **9** ($N = 3.09\text{eV}$) de thiophène est prédit pour être le moins réactif.

Le caractère nucléophile de ces hétérocycles est en accord avec les valeurs des potentiels chimiques électroniques calculés, μ (voir le **tableau 2**, colonne #4) montrant que le pyrrole **1** ($\mu = -0.0879$ ua) est caractérisé par le potentiel chimique le plus élevé suivi du furanne **2** ($\mu = -0.1140$ ua) et le thiophène **3** ($\mu = -0.1303$ ua) respectivement.

D'une part, il est intéressant de noter que la α -substitution d'un hétérocycle par un groupement électro-attracteur (c.-à-d., CO_2Me) conduit à une diminution du pouvoir nucléophile comme il est remarqué pour les composés **1** ($N = 3.58\text{eV}$) et **4** ($N = 3.33\text{eV}$) **2** ($N = 2.97\text{eV}$) et **5** ($N = 2.82\text{eV}$) **3** ($N = 2.76\text{eV}$) et **6** ($N = 2.66\text{eV}$). Par conséquent, la deuxième série **4-6** est prédite d'être moins réactive que la première série **1-3**. Ces résultats sont en accord avec l'expérience (Schéma 1). D'autre part, les résultats obtenus montrent que la α -substitution sur l'hétérocycle par un groupement électro-donneur (c.-à-d. Me) conduit à une augmentation du pouvoir nucléophile comme on le remarque pour les composés **1** ($N = 3.58\text{eV}$) et **7** ($N = 3.85\text{eV}$) **2** ($N = 2.97\text{eV}$) et **8** ($N = 3.32\text{eV}$), **3** ($N = 2.76\text{eV}$) et **9** ($N = 3.09\text{eV}$). Par conséquent, la troisième série **7-9** est prédite d'être plus réactive que la première série **1-3** comme le stipule les résultats expérimentaux (Schéma 1).

3.2. Prédiction de la régiosélectivité α/β des hétérocycles à cinq chaînons dans la SE_{Ar}

La régiosélectivité observée expérimentalement pour les réactions de substitution électrophile aromatique sur les hétérocycles à cinq chaînons est toujours en faveur de la position α ($\alpha > \beta$). Par exemple, dans la bromation des hétérocycles **4-6**, les valeurs expérimentales des constantes de vitesses montrent que le dérivé du pyrrole **4** est largement plus réactif que le dérivé **5** de furanne et celui du thiophène **6**. L'expérience montre

également que l'attaque électrophile a lieu préférentiellement sur la position α et que le dérivé **8** du furanne est plus réactif que le dérivé **9** du thiophène.

Le site d'attaque électrophile est déterminé souvent à partir du calcul des charges nettes seules. Dans le **tableau 3**, nous avons donné les valeurs charges nettes sur les sites α et le β pour les réactifs **1-9**.

Tableau 3: Charges nettes des sites α et β pour les réactifs **1-9** avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p)

Composé		Charges nettes de Mulliken(MPA)	Charges nettes électrostatiques (MK)	Charges nettes naturelles (NPA)
1	α	0.025	-0.156	-0.078
	β	-0.174	-0.136	-0.322
2	α	0.790	-0.041	-0.093
	β	-0.177	-0.122	-0.336
3	α	-0.345	-0.199	-0.444
	β	-0.095	-0.069	-0.280
4	α	0,075	-0,185	-0,005
	β	-0,175	-0,181	-0,290
5	α	0,088	0,001	0,173
	β	-0,160	-0,193	-0,307
6	α	-0,278	-0,168	-0,357
	β	-0,077	-0,197	-0,254
7	α	0,038	-0,305	-0,048
	β	-0,163	-0,122	-0,286
8	α	0,058	-0,127	0,116
	β	-0,156	-0,196	-0,298
9	α	-0,287	-0,262	-0,378
	β	-0,079	-0,172	-0,245

Les conclusions qu'on peut tirer à partir du calcul des charges nettes en fonction de l'analyse de population peuvent être résumées comme suit :

Système	Prédiction du site d'attaque		
	MPA	MK	NPA
1	$\beta ?$	a (bon)	$\beta ?$
2	$\beta ?$	$\beta ?$	$\beta ?$
3	a (bon)	a (bon)	a (bon)
4	$\beta ?$	a (bon)	$\beta ?$
5	$\beta ?$	$\beta ?$	$\beta ?$
6	a (bon)	$\beta ?$	a (bon)
7	$\beta ?$	a (bon)	$\beta ?$
8	$\beta ?$	$\beta ?$	$\beta ?$
9	a (bon)	a (bon)	a (bon)

On peut conclure donc que le calcul des charges nettes sur les différents sites d'une molécule n'est pas un descripteur fiable pour la prédiction des sites d'attaques. En effet, il est bien connu que les charges nettes conduisent souvent à des prédictions contradictoires à l'expérience [28,29]. Ceci peut être expliqué par le fait que les charges nettes seules caractérisent les densités électroniques des sites d'une molécule à l'état isolé. En revanche, les indices de réactivité dérivant de la DFT constituent un outil fiable [30] pour l'étude de la réactivité chimique car ils expriment la variation de la densité électronique des différents sites lors du passage de la molécule de l'état initial (avant l'attaque) à l'état final (après l'attaque). Nous avons calculé les indices de nucléophilie locaux N_k et les résultats sont donnés dans le **tableau 4**.

Les indices de nucléophilie locale N_k , sont calculés en utilisant les analyses de population de Mulliken (MPA), électrostatiques (Mk) et naturelle (NPA).

Tableau 4. Les fonctions de Fukui nucléophiliques f_k^- et les valeurs des nucléophilies locales N_k des positions α et β des hétérocycles **1-9** calculées en utilisant des analyses de populations différentes.

Composé		Analyse de Population de Mulliken(MPA)		Population (MK)		Population Naturelle (NPA)	
		f_k^-	N_k	f_k^-	N_k	f_k^-	N_k
1	α	0.189	0.681	0.420	1.510	0.281	1.009
	β	0.065	0.233	0.060	0.216	0.104	0.375
2	α	0.174	0.520	0.340	1.015	0.264	0.789
	β	0.081	0.243	0.068	0.204	0.120	0.357
3	α	0.148	0.410	0.283	0.783	0.269	0.746
	β	0.057	0.159	0.059	0.163	0.090	0.249
4	α	0.166	0.554	0.371	1.237	0.241	0.805
	β	0.063	0.210	0.041	0.137	0.110	0.368
5	α	0.152	0.427	0.326	0.915	0.227	0.637
	β	0.073	0.204	0.041	0.116	0.111	0.313
6	α	0.127	0.341	0.235	0.630	0.226	0.607
	β	0.062	0.168	0.099	0.266	0.105	0.283
7	α	0.178	0.688	0.448	1.731	0.265	1.023
	β	0.061	0.239	-0.022	-0.087	0.096	0.373
8	α	0.161	0.536	0.415	1.380	0.246	0.818
	β	0.068	0.227	-0.003	-0.010	0.099	0.329
9	α	0.134	0.417	0.271	0.839	0.244	0.757
	β	0.055	0.170	0.054	0.169	0.084	0.261

Les résultats obtenus montrent que, pour tous les hétérocycles à cinq chaînons, la position α est caractérisée par la valeur de N_k la plus élevée. En effet, le $N_\alpha > N_\beta$. Par conséquent, la position α est prédite pour être plus réactive que la position β pour tous les systèmes 1-9.

Les résultats de nucléophilies locales, données dans le **tableau 4**, nous permettent de déduire la séquence de réactivité suivante :

$$N_\alpha(\text{pyrrole}) > N_\alpha(\text{furanne}) > N_\alpha(\text{thiophène}).$$

Cet ordre de réactivité obtenu théoriquement à l'aide des indices de la DFT conceptuelle est en parfait accord avec les constatations expérimentales (**tableau 1**). Les mêmes conclusions sont obtenues pour la deuxième série (composés 4-6) et la troisième série (composés 7-9).

D'autre part, le **tableau 4** montre que :

$$N_\alpha(4) < N_\alpha(1), \quad N_\alpha(5) < N_\alpha(2), \quad N_\alpha(6) < N_\alpha(3)$$

Indiquant une diminution de la réactivité quand l'hétérocycle est substitué par un groupement électro-attracteur en position α .

En revanche

$$N_\alpha(7) > N_\alpha(1), \quad N_\alpha(8) > N_\alpha(2), \quad N_\alpha(9) > N_\alpha(3)$$

Indiquant une augmentation de la réactivité quand le l'hétérocycle est substitué par un groupement electro-donneur en position α .

4. Conclusions

Les réactivités relatives des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de SE_{Ar} ont été élucidées à l'aide de l'indice de nucléophilie globale récemment proposé par Domingo et al. Notre étude montre que le pyrrole est le système le plus réactif tandis que le thiophène est le moins réactif dans la série étudiée. On observe les mêmes tendances pour les dérivés α -substitués

par les groupements CO₂Me ou Me. En effet, le pyrrole α -substitué reste le système le plus réactif en comparaison avec les deux autres systèmes α -substitués.

D'autre part, nos résultats montrent que l' α -substitution par un groupement électro-attracteur conduit à une diminution du pouvoir nucléophilie et par conséquent à une diminution de la réactivité du système dans la réaction de SE_{Ar}. Par contre, la α -substitution par un groupement électro-donneur conduit à une augmentation du pouvoir nucléophile et par conséquent à une augmentation de la réactivité du système dans la réaction de SE_{Ar}.

Les régiosélectivités des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de substitution électrophile aromatique ont été étudiés en utilisant l'indice de nucléophilie locale proposé récemment par Perez et Domingo. Nos résultats montrent que les régiosélectivités expérimentales sont correctement reproduites avec cet indice empirique qui s'avère plus fiable que les charges nettes. En effet, l'indice de nucléophilie local prédit que la position α est plus réactive que la position β pour tous les systèmes étudiés (systèmes non-substitués, systèmes α -substitués par des groupements électro-donneurs et systèmes α -substitués par des groupements électro-attracteurs). En conclusion, l'indice de nucléophilie locale a montré son efficacité et son utilité pour la prédiction de la régiosélectivité des hétérocycles dans des réactions de SE_{Ar}.

Références:

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms*, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, **2007**.
- [2] A.R. Katritzky, R. Taylor, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects*, vol. 47, Academic Press, Inc., San Diego, California, **1990**.
- [3] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH Verlag GmbH, New York, **1997**.
- [4] H.J. Anderson, S.F. Lee, *Can. J. Chem.* **1965**; 43, 409.
- [5] P. Hodge, R.W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1965**; 4, 459.
- [6] J.L. Archibald, D.M. Walker, K.B. Shaw, A. Markovac, S.F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1966**; 44, 345.
- [7] P. Linda, G. Marino, *Tetrahedron.* **1967**; 23, 1739.
- [8] S. Clementi, G. Marino, *Tetrahedron.* **1969**; 25, 4599.
- [9] F. Fringuelli, G. Marino, G. Savelli, *Tetrahedron.* **1969**; 25, 5815.
- [10] R.G. Birchall, A.S. Rees, *Can. J. Chem.* **1971**; 49, 919.
- [11] H.J. Anderson, C.R. Riche, T.G. Costello, C.E. Loader, G.H. Barnett, *Can. J. Chem.* **1978**; 56, 654.
- [12] R.X. Xu, H.J. Anderson, N.J. Gogan, C.E. Loader, R. McDonald, *Tetrahedron Lett.* **1981**; 22, 4899.
- [13] J. Rokach, P. Hamel, M. Kakushima, *Tetrahedron Lett.* **1981**; 22, 4981.
- [14] G. Angelini, C. Sparapani, M. Speranza, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**; 104, 7084.
- [15] H.J. Anderson, C.E. Loader, R.X. Xu, N. Le, N.J. Gogan, R. McDonald, L.G. Edwards, *Can. J. Chem.* **1985**; 63, 896.
- [16] M.W. Majchrzak, G. Simchen, *Tetrahedron.* **1986**; 42, 1299.
- [17] L. Groenendaal, M.E. Van Loo, J.A.J.M. Vekemans, E.W. Meijer, *Synth. Commun.* **1995**; 25, 1589.
- [18] A. Mizuno, Y. Kan, H. Fukami, T. Kamei, K. Miyazaki, S. Matsuki, Y. Oyama, *Tetrahedron Lett.* **2000**; 41, 6605.
- [19] A.R. Katritzky, E.F.V. Scriven, S. Majumder, R.G. Akhmedova, N.G. Akhmedov, A.V. Vakulenko, *ARKIVOC.* **2005**; 3, 179.

- [20] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **1952**; 20, 722.
- [21] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, **1976**.
- [22] (a) L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* **2008**; 73, 4615; (b) P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. **2008**; 865, 68.
- [23] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**; 895, 86.
- [24] P. Linda, G. Marino, *J. Chem. Soc. B.* **1968**, 392.
- [25] M.J. Frisch et al., *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 004.
- [26] B.H. Besler, P.A. Kollman, K.M. Merz Jr., *J. Comput. Chem.* **1990**; 11, 431; (b) U.C. Singh, P.A. Kollman, *J. Comput. Chem.* **1984**; 5, 129.
- [27] A.E. Reed, F.J. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**; 78, 4066.
- [28] L. Salem, *Electrons in Chemical Reaction: First Principles*, J. Wiley, New York, **(1982)**.
- [29] W. Langenaeker, K. Demel, and P. Geerlings, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1992**; 259, 317.
- [30] a) P. Geerlings and F. D. Proft, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**; 3, 276. b) A. K. Chandra, M. T. Nguyen, *Int. J. Mol. Sci.*, **2002**; 3, 310.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Molecular Structure: THEOCHEM

journal homepage: www.elsevier.com/locate/theochem

Reactivity and regioselectivity of five-membered heterocycles in electrophilic aromatic substitution: A theoretical investigation

A. Ghomri, S.M. Mekelleche *

Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université A. Belkaid, B.P. 119, Tlemcen 13000, Algeria

ARTICLE INFO

Article history:

Received 20 March 2009

Received in revised form 17 September 2009

Accepted 28 October 2009

Available online 1 November 2009

Keywords:

Electrophilic aromatic substitution

Five-membered heterocycles

Global nucleophilicity index

Local nucleophilicity index

B3LYP calculations

ABSTRACT

A theoretical study of the reactivity and regioselectivity of some five-membered heterocycles in electrophilic aromatic substitution is carried out at the B3LYP/6-311G(d,p) computational level. The relative reactivity of these systems is rationalized by means of the global nucleophilicity index recently proposed by Domingo's group [J. Org. Chem. 73 (2008) 4615–4624; J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 865 (2008) 68–72]. The positional selectivity, namely α or β , is predicted by means of the local nucleophilicity indices proposed by the same group [J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 895 (2009) 86–91]. The present study shows that the experimental trends of the relative reactivities and regioselectivities of these reactions are correctly predicted using these empirical reactivity indexes.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Electrophilic aromatic substitution is one of the most thoroughly studied reactions in organic chemistry [1]. A large and important part of the preparative chemistry of heteroaromatic compounds has been concerned with their electrophilic substitution reactions [2]. The study of aromatic heterocyclic reactivity can be said to have begun with the results of electrophilic substitution processes. Nonetheless, the reaction of heterocycles with electrophilic reagents is still extremely useful in many cases, particularly, for electron rich five-membered heterocycles [2]. Indeed, the chemistry of aromatic compounds was one of the early testing grounds for the application of quantum mechanics to chemical problems. The reason for this was chiefly the simplicity and success of Hückel molecular orbital (HMO) theory [3].

A great amount of experimental works on electrophilic aromatic substitution (EAS) reactions on five-membered heterocycles can be found in the literature [4–19]. For instance, Linda and Marino [7] compared the reactivity of furan and thiophene in the catalyzed acetylation. Clementi and Marino [8] have also determined the relative rates for the reaction of thiophene, selenophene, furan, and pyrrole.

The reactivity behavior of pyrrole, furan and thiophene toward an electrophilic attack has been the subject of different theoretical investigations. Fukui et al. [20] applied the frontier molecular orbital

(FMO) theory [21] for the first time to this class of reactions. Belen'kii et al. [22] studied and discussed the positional selectivities in reaction of pyrrole and its *N*-substituted derivatives with electrophiles by means of *ab initio* and DFT (density functional theory) methods. Recently, new concepts and indices based on the density functional theory (DFT) have been proposed and used for the study of chemical reactivity. Zhou and Parr [23] used the activation hardness to describe the orientation of electrophilic aromatic substitution.

Michalak et al. [24] calculated Fukui functions from relaxed Kohn–Sham orbitals for five-membered heterocycles to diagnose their reactivity toward electrophilic attack. Mineva et al. [25] also reported and discussed the reactivity descriptors of thiophene, furan and pyrrole using Fukui indexes.

Recently, it has been shown that the study of the chemical responses of molecular systems under external perturbation may be significantly facilitated if reliable scales of electrophilicity and nucleophilicity are available. The utility of such global and local reactivity scales is of great importance to answer some fundamental questions in chemistry such as reaction feasibility (whether or not a given reaction will take place). An excellent source that illustrates this concept well is the review work recently published by Mayr et al. [26]. The development of theoretical scales of electrophilicity and nucleophilicity on the other hand is also desirable as a validated theoretical scale may be further used to project the global reactivity onto particular regions on the molecule. There are different ways to model the electrophilicity concept using the electronic structure of molecules. A suitable one is that based on

* Corresponding author. Tel.: +213 550 444 105; fax: +213 43 28 63 08.
E-mail address: sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz (S.M. Mekelleche).

Parr et al.'s definition of global electrophilicity [27]. The validation of this scale has been done for a large number of organic molecules, including DA reagents [28] as well as for molecules participating in 1,3-dipolar cycloadditions [29].

The best descriptors for studying local reactivity and regioselectivity will be the local electrophilicity and the local nucleophilicity. Very recently, Domingo et al. introduced the global and local (regional) nucleophilicity indices and shown that these new descriptors provide useful clues about the director effects of the substituents on EAS reactions of six-membered aromatic compounds [30,31]. Our goal in the present work is to check the reliability of these new empirical reactivity indices for the prediction of relative reactivities and regioselectivity of some five-membered aromatic heterocycles in EAS reactions.

Experimentally [8,32], it has been found that the electrophilic attack on the α position is kinetically more favored for both non-substituted heterocycles (pyrrole **1**, furan **2** and thiophene **3**), and for their derivatives α -substituted by an electron-withdrawing group (2-CO₂Me-pyrrole **4**, 2-CO₂Me-furan **5** and 2-CO₂Me-thiophene **6**) and for their α -substituted by an electron-donating derivatives group (2-Me-pyrrole **7**, 2-Me-furan **8** and 2-Me-thiophene **9**). The relative reactivities of these heterocycles are given in Schemes 1 and 2 and Table 1.

2. Theoretical background

2.1. Global quantities

Popular qualitative chemical concepts such as electronegativity [33] (χ) and hardness [34] (η) have been provided with rigorous definitions within the purview of conceptual density functional theory [35,36] (DFT). Electronegativity is the negative of chemical potential defined [37] as follows for an N -electron system with total energy E and external potential $v(\vec{r})$.

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (1)$$

μ is the Lagrange multiplier associated with the normalization constraint of DFT [35,38].

Hardness (η) is defined [39] as the corresponding second derivative,

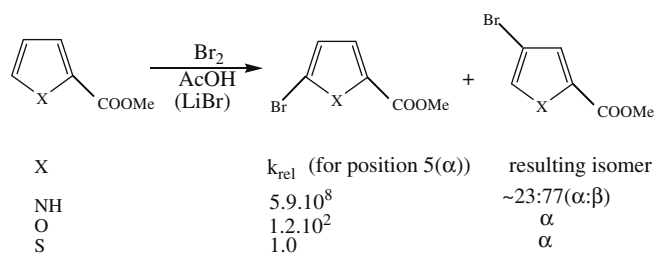
$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{v(r)} \quad (2)$$

Using a finite difference method, working equations for the calculation of χ and η may be given as [35]:

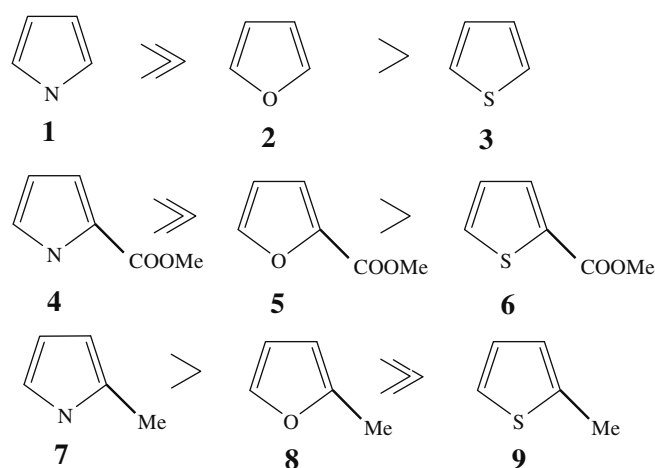
$$\chi = \frac{I + A}{2} \quad (3)$$

$$\eta = I - A \quad (4)$$

where I and A are the ionization potential and electron affinity, respectively. If $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ and $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ are the energies of the highest



Scheme 1. Experimental results [32] for the bromination of pyrrole, furan and thiophene derivatives.



Scheme 2. Experimental [8,32] relative reactivities of compounds **1–3**, **4–6** and **7–9**.

Table 1

Relative rates of trifluoroacetylation of five-membered heterocycles at 75° [8].

Compound	k/k_0
Thiophene	1
Furan	1.4×10^2
Pyrrole	5.3×10^7
2-Methylthiophene	1.9×10^2
2-Methylfuran	1.2×10^5
2-Methylpyrrole	Not available

occupied and lowest unoccupied molecular orbitals, respectively, then the above equations can be rewritten, using Koopmans' theorem [40], as

$$\chi = -\frac{\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}}{2} \quad (5)$$

$$\eta = \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}} \quad (6)$$

The electrophilicity index as defined by Parr et al. [27] is given by

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (7)$$

This quantity can be considered as a measure of the electrophilic power of a system.

We note that the nucleophilicity index cannot be defined by a variational procedure because there is not any molecular electronic stabilization along the subtraction of electron-density of a molecule. Indeed, the molecular electronic energy always increases upon electron detachment. For this reason, the concepts of electrophilicity and nucleophilicity cannot be related to each other by a unique definition. Indeed, the statement that a good nucleophile is systematically a poor electrophile or vice versa is only true for simple systems. For complex molecules with several functional groups as the captodative ethylenes (CD), could be concurrently good nucleophiles and good electrophiles [30]. Domingo et al. proposed that the nucleophilic character of a molecule can be related with the feasibility to remove electron-density. This simplest approach to nucleophilicity is to consider it as the negative value of the gas-phase (intrinsic) ionization potentials, IPs, namely $N = -IP$, from which high (low) nucleophilicities become naturally associated to low (high) ionization potentials. Within the general idea of this simplified model, the intrinsic nucleophilicity (i.e., associated to the negative of the gas-phase IPs) is thereafter corrected by differential solvation energies of species [41]. In order to handle a working

model descriptor for the nucleophilicity, these authors resort to the highest occupied molecular orbital (HOMO) energies obtained within the Kohn–Sham scheme, introducing thereafter an empirical (relative) nucleophilicity (N) index defined as [30]:

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (\text{in eV units}) \quad (8)$$

Note that this nucleophilicity scale is referred to tetracyanoethylene (TCE) taken as a reference because it presents the lowest HOMO energy in a large series of molecules [30]. The above N scale is simply the negative of the ionization potential calculated within the framework of molecular orbital theory. Within the framework of Hartree–Fock, this is justified in terms of the Koopmans' theorem, yielding a scale with an arbitrary shifting of the origin. This choice allows conveniently to handle a nucleophilicity scale of positive values. The feasibility of such N index describing the nucleophilic behavior of an organic molecule has been previously tested in the context of the analysis of the nucleophilic nature of captodative ethylenes (CD ethylenes) [30].

2.2. Local quantities

Local quantities such as Fukui function $f(r)$ and local softness $s(r)$ defined the reactivity/selectivity of a specific site in a molecule. The Fukui function is defined as the first derivative of the electronic density $\rho(r)$ of a system with respect to the number of electrons N at a constant external potential $v(r)$ [42].

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (9)$$

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, electrophilic and nucleophilic Fukui functions for a site k in a molecule can be defined [43].

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)] \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (10a)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)] \quad \text{for electrophilic attack} \quad (10b)$$

$$f_k^0 = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)]/2 \quad \text{for radical attack} \quad (10c)$$

where $\rho_k(N)$, $\rho_k(N-1)$ and $\rho_k(N+1)$ are the gross electronic populations of the site k in neutral, cationic, and anionic systems, respectively.

The mechanism of polar cycloaddition reactions, including Diels–Alder and 1,3-dipolar cycloaddition reactions [28,29,44] is characterized by a nucleophilic/electrophilic interaction instead of the well established pericyclic concerted model. Regioselectivity of these polar reactions has been well explained identifying the more electrophilic center through the local electrophilicity, ω_k^+ [44,45]; whereas the f_k^- index multiplied by the total softness [36a] or the global electrophilicity [45] has been used to identify the more nucleophilic center of a molecule.

More recently, Pérez et al. [31] extended the nucleophilicity model at the selectivity regime by using a new defining of the local nucleophilicity index based on the nucleophilic Fukui function, f_k^- . According to these authors, the global nucleophilicity index, N , can be expressed as the sum of local nucleophilicities condensed to all atoms of the molecule:

$$N = \sum N_k \quad (11)$$

From the above definition of the global nucleophilicity, it is possible to define the local nucleophilicity condensed to an atom k through the nucleophilic Fukui function, f_k^- .

$$N_k = N f_k^- \quad (12)$$

This new index defining the local nucleophilicity will be used in this work for the prediction of the favored site of the five-membered heterocycles in electrophilic aromatic substitutions.

3. Computational details

The quantum chemistry calculations reported in this work have been performed at B3LYP/6-311g(d,p) level of theory using the Gaussian 03 series of programs [46]. We note that the cationic and anionic systems, required in the calculations of local indices were kept at the same geometry of the neutral system. The electronic populations were computed using both MPA (Mulliken population analysis), the charges derived from the electrostatic potential and calculated according to Merz–Kollman (MK option) [47], and also by NPA (natural population analysis) [48].

4. Results and discussion

4.1. Prediction of the relative reactivities

The relative reactivities of pyrrole **1**, furan **2** and thiophene **3**, their 2-methoxycarbonyl derivatives **4**, **5** and **6** and their 2-methyl derivatives **7**, **8** and **9** (see Scheme 2) in EAS reactions will be rationalized using global reactivity indexes, namely, the nucleophilicity index N . The numerical values of this quantity are given in (Table 2).

By analyzing the nucleophilicity values for these heteroaromatic systems, it can be noted that:

For compounds **1–3**, the nucleophilicity power decreases from pyrrole to thiophene indicating that pyrrole **1** is the most nucleophilic molecule of this series, $N = 3.58$ eV. Therefore, pyrrole is predicted to be the most reactive system followed by furan $N = 2.97$ eV and thiophene $N = 2.76$ eV will be, obviously, the less reactive system in EASs. These results are in total agreement with the experimental results (see Table 1). The same trends are observed for CO₂Me-substituted systems. Indeed, compound **4** is predicted to be more nucleophilic $N = 3.33$ eV than compounds **5** $N = 2.80$ eV and **6** $N = 2.66$ eV and consequently it is predicted to be the most reactive system in EASs. For the Me-substituted systems, pyrrole derivative **7** $N = 3.85$ eV is predicted to be the most nucleophilic system of this series and the thiophene derivative **9** $N = 3.09$ eV is predicted to be the less reactive one.

The nucleophilic character of these species is consistent with the calculated electronic chemical potentials, μ (see Table 2, column #4) showing that pyrrole **1** $\mu = -0.0879$ a.u. is characterized by the highest chemical potential followed by furan **2** $\mu = -0.1140$ a.u. and thiophene **3** $\mu = -0.1303$ a.u. respectively. On the other hand, it can be noted that the α -substitution of an heteroaromatic system by an electron-withdrawing group (i.e., CO₂Me) yields to a decrease of the nucleophilicity power as it can be expected in compounds **1** $N = 3.58$ eV and **4** $N = 3.33$ eV, **2** $N = 2.97$ eV and **5** $N = 2.80$ eV, **3** $N = 2.76$ eV and **6** $N = 2.66$ eV. Consequently, the second series **4–6** is predicted to be less reactive

Table 2
HOMO and LUMO energies, and global reactivity indices μ , η , ω and N for compounds **1–9** calculated at the B3LYP/6-311g(d,p).

Compound	HOMO (au)	LUMO (au)	μ (au)	η (au)	ω (eV)	N^a (eV)
1	-0.2124	0.0365	-0.0879	0.2489	0.42	3.58
2	-0.2347	0.0067	-0.1140	0.2415	0.73	2.97
3	-0.2425	-0.0182	-0.1303	0.2243	1.03	2.76
4	-0.2218	-0.0225	-0.1221	0.1992	1.01	3.33
5	-0.2412	-0.0395	-0.1404	0.2017	1.32	2.80
6	-0.2458	-0.0520	-0.1489	0.1937	1.55	2.67
7	-0.2025	0.0357	-0.0833	0.2382	0.39	3.85
8	-0.2221	0.0115	-0.1052	0.2336	0.64	3.32
9	-0.2305	-0.0150	-0.1227	0.2154	0.95	3.09

^a The HOMO energy -0.34426 a.u. of the reference system (TCE) has been calculated at the same computational level.

Table 3

Nucleophilic Fukui functions f_k^- and local nucleophilicity values N_k at the α and β positions of five-membered systems **1–9** calculated by using different population analysis. The greatest values of local nucleophilicity indexes are given in bold.

Compound		Mulliken population (MPA)		Electrostatic population (MK)		Natural population (NPA)	
		f_k^-	N_k	f_k^-	N_k	f_k^-	N_k
1	α	0.189	0.681	0.420	1.510	0.281	1.009
	β	0.065	0.233	0.060	0.216	0.104	0.375
2	α	0.174	0.520	0.340	1.015	0.264	0.789
	β	0.081	0.243	0.068	0.204	0.120	0.357
3	α	0.148	0.410	0.283	0.783	0.269	0.746
	β	0.057	0.159	0.059	0.163	0.090	0.249
4	α	0.166	0.554	0.371	1.237	0.241	0.805
	β	0.063	0.210	0.041	0.137	0.110	0.368
5	α	0.152	0.427	0.326	0.915	0.227	0.637
	β	0.073	0.204	0.041	0.116	0.111	0.313
6	α	0.127	0.341	0.235	0.630	0.226	0.607
	β	0.062	0.168	0.099	0.266	0.105	0.283
7	α	0.178	0.688	0.448	1.731	0.265	1.023
	β	0.061	0.239	−0.022	−0.087	0.096	0.373
8	α	0.161	0.536	0.415	1.380	0.246	0.818
	β	0.068	0.227	−0.003	−0.010	0.099	0.329
9	α	0.134	0.417	0.271	0.839	0.244	0.757
	β	0.055	0.170	0.054	0.169	0.084	0.261

than the first series **1–3** in EASs reactions. These results agree completely with experiment. In addition, our results show that the α -substitution of a heteroaromatic system by an electron-donating group (i.e., Me) yields to an increase of the nucleophilicity power as it is remarked in compounds **1** $N = 3.58$ eV and **7** $N = 3.85$ eV, **2** $N = 2.97$ eV and **8** $N = 3.32$ eV, **3** $N = 2.76$ eV and **9** $N = 3.09$ eV. Consequently, the third series **7–9** is predicted to be more reactive than the first series **1–3** in EAS reactions as it has been found experimentally.

4.2. Prediction of the regioselectivity α/β of five-membered systems in EASs

The positional selectivity for electrophilic substitution in five-membered systems is usually $\alpha > \beta$. For instance, in the bromination of heteroaromatic systems **4–6**, the values of experimental rate constants show that pyrrole derivative **4** is largely more reactive than furan derivative **5** and thiophene derivative **6**. Experiment also shows that the electrophilic attack takes place preferentially on the α position and that the furan derivative **8** is more reactive than thiophene derivative **9**. In order to rationalize the experimental regioselectivity, we have calculated the local nucleophilicity indices N_k defined in Eq. (12). The results are summarized in Table 3. The local nucleophilicity indexes, N_k , calculated using Mulliken (MPA), electrostatic (MK) and natural (NPA) population analyses. The results show that the α position is characterized by the highest value of the local nucleophilicity indice. Indeed, $N_\alpha > N_\beta$ is found for all five-membered heterocycles. Consequently, the α position is predicted to be more reactive than the β position for all systems **1–9**.

The analysis of the nucleophilicity indices given in Table 3 allows us to put out that for the first series **1–3**, the following sequence: N_α (pyrrole) $>$ N_α (furan) $>$ N_α (thiophene) is obtained and which is in total agreement with the experimental relative reactivities given in Table 1. The same conclusions can be drawn for the second **4–6** and the third series **7–9**. On the other hand, Table 3 shows that N_α (**4**) $<$ N_α (**1**), N_α (**5**) $<$ N_α (**2**), N_α (**6**) $<$ N_α (**3**) indicating a decrease of the reactivity when the heterocycle is substituted by an electron-withdrawing group in the α position. In contrast, N_α (**7**) $>$ N_α (**1**), N_α (**8**) $>$ N_α (**2**), N_α (**9**) $>$ N_α (**3**) indicating an increase of the reactivity when the heterocycle is substituted by an electron-donating group in the α position.

5. Conclusions

The relative reactivities of five-membered heteroaromatic systems in EAS reactions have been classified by means of the global nucleophilicity index recently proposed by Domingo et al. It turns out from the present study that pyrrole is the most reactive system whereas the thiophene is the less reactive one. The same trends are observed in five-membered heteroaromatic derivatives α -substituted by a CO_2Me group and α -substituted by a Me group. Indeed, the α -substituted pyrrole remains the most reactive system in comparison with the two other α -substituted systems. On the other hand, it has been shown that the α -substitution by an electron-withdrawing group yields to a decrease of the nucleophilicity power and consequently to a decrease of the reactivity of the system in EAS reactions and α -substitution by an electron-donating group yields to an increase of the nucleophilicity power and consequently to an increase of the reactivity of the system in EAS reactions. For instance, the 2-Me-pyrrole ($N = 3.85$ eV) is predicted to be more reactive than the parent pyrrole system ($N = 3.58$ eV) and 2- CO_2Me -pyrrole ($N = 3.33$ eV) is predicted to be less reactive than the parent system. The positional selectivities of the electrophilic substitution on the five-membered systems have been done using local nucleophilicity indexes recently proposed by Domingo et al. Our calculations show that the experimental regioselectivities are correctly reproduced. Indeed, the local nucleophilicity index predicts that the α position is more reactive than the β one in all systems. Our calculations also show that these empirical indices correctly reproduce the relative reactivities of the α position in both non-substituted systems and in 2- CO_2Me and 2-Me-substituted systems. Consequently, we can conclude that the local nucleophilicity, as defined by Domingo's group, is suitable for the prediction of the regioselectivity of substituted cycles [31] and heterocycles in EAS reactions.

References

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, 2007.
- [2] A.R. Katritzky, R. Taylor, Advances in Heterocyclic Chemistry, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects, vol. 47, Academic Press, Inc., San Diego, California, 1990.
- [3] R.G. Pearson, Chemical Hardness, Wiley-VCH Verlag GmbH, New York, 1997.
- [4] H.J. Anderson, S.F. Lee, Can. J. Chem. 43 (1965) 409.

- [5] P. Hodge, R.W. Rickards, *J. Chem. Soc.* 4 (1965) 459.
- [6] J.L. Archibald, D.M. Walker, K.B. Shaw, A. Markovac, S.F. MacDonald, *Can. J. Chem.* 44 (1966) 345.
- [7] P. Linda, G. Marino, *Tetrahedron* 23 (1967) 1739.
- [8] S. Clementi, G. Marino, *Tetrahedron* 25 (1969) 4599.
- [9] F. Fringuelli, G. Marino, G. Savelli, *Tetrahedron* 25 (1969) 5815.
- [10] R.G. Birchall, A.S. Rees, *Can. J. Chem.* 49 (1971) 919.
- [11] H.J. Anderson, C.R. Riche, T.G. Costello, C.E. Loader, G.H. Barnett, *Can. J. Chem.* 56 (1978) 654.
- [12] R.X. Xu, H.J. Anderson, N.J. Gogan, C.E. Loader, R. McDonald, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4899.
- [13] J. Rokach, P. Hamel, M. Kakushima, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4981.
- [14] G. Angelini, C. Sparapani, M. Speranza, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7084.
- [15] H.J. Anderson, C.E. Loader, R.X. Xu, N. Le, N.J. Gogan, R. McDonald, L.G. Edwards, *Can. J. Chem.* 63 (1985) 896.
- [16] M.W. Majchrzak, G. Simchen, *Tetrahedron* 42 (1986) 1299.
- [17] L. Groenendaal, M.E. Van Loo, J.A.J.M. Vekemans, E.W. Meijer, *Synth. Commun.* 25 (1995) 1589.
- [18] A. Mizuno, Y. Kan, H. Fukami, T. Kamei, K. Miyazaki, S. Matsuki, Y. Oyama, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 6605.
- [19] A.R. Katritzky, E.F.V. Scriven, S. Majumder, R.G. Akhmedova, N.G. Akhmedov, A.V. Vakulenko, *ARKIVOC* 3 (2005) 179.
- [20] K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 722.
- [21] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1976.
- [22] (a) L.I. Belen'kii, T.G. Kim, T.A. Suslov, N.D. Chuvylkin, *ARKIVOC* 13 (2003) 59; (b) L.I. Belen'kii, T.G. Kim, T.A. Suslov, N.D. Chuvylkin, *Chem. Heterocycl. Compd.* 39 (2003) 36; (c) L.I. Belen'kii, T.G. Kim, T.A. Suslov, N.D. Chuvylkin, *Rus. Chem. Bull. Int. Ed.* 54 (2005) 853.
- [23] Z. Zhou, R.G. Parr, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 5720.
- [24] A. Michalak, F. De Proft, P. Geerlings, R.F. Nalewajski, *J. Phys. Chem. A* 103 (1999) 762.
- [25] T. Mineva, V. Parvanov, I. Petrov, N. Neshev, N. Russo, *J. Phys. Chem. A* 105 (2001) 1959.
- [26] H. Mayr, B. Kempf, A. Ofial, *Acc. Chem. Res.* 36 (2003) 66.
- [27] R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922.
- [28] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58 (2002) 4417.
- [29] P. Pérez, L.R. Domingo, M.J. Aurell, R. Contreras, *Tetrahedron* 59 (2003) 3117.
- [30] (a) L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 4615; (b) P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 865 (2008) 68.
- [31] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 895 (2009) 86.
- [32] P. Linda, G. Marino, *J. Chem. Soc. B* (1968) 392.
- [33] L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, third ed., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960; K.D. Sen, C. Jorgenson, *Structure and Bonding: Electronegativity*, vol. 66, Springer, Berlin, 1987.
- [34] K.D. Sen, D.M.P. Mingos, *Structure and Bonding: Chemical Hardness*, vol. 80, Springer, Berlin, 1993.
- [35] R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1989.
- [36] (a) P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.* 103 (2003) 1793; (b) H. Chermette, *J. Comput. Chem.* 20 (1999) 129.
- [37] R.G. Parr, R.A. Donnelly, M. Levy, W. Palke, *J. Chem. Phys.* 68 (1978) 3801.
- [38] (a) P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* 136 (1964) 864; (b) W. Kohn, L. Sham, *J. Phys. Rev. A* 140 (1965) 1133.
- [39] R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7512.
- [40] T.A. Koopmans, *Physica* 1 (1933) 104.
- [41] R. Contreras, J. Andres, V.S. Safont, P. Campodonico, J.G. Santos, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 5588.
- [42] R.G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4049.
- [43] W. Yang, W. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5708.
- [44] L.R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, P. Pérez, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 952.
- [45] P.K. Chattaraj, B. Maiti, U. Sarkar, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 4973.
- [46] M.J. Frisch et al., *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [47] B.H. Besler, P.A. Kollman, K.M. Merz Jr., *J. Comput. Chem.* 11 (1990) 431; (b) U.C. Singh, P.A. Kollman, *J. Comput. Chem.* 5 (1984) 129.
- [48] A.E. Reed, F.J. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 78 (1983) 4066.

APPLICATION I. 2***Effet de catalyseur (acide de Lewis) sur la régiosélectivité des thiophènes α -substitués dans la réaction de substitution électrophile aromatique : une étude de la DFT conceptuelle***

Résumé: La régiosélectivité α'/β de la substitution électrophile aromatique des dérivés du thiophène α -substitués ($R = \text{CHO}$, COMe et CO_2Me), catalysés et non catalysés par l'acide de Lewis (AlCl_3) a été étudiée à l'aide de l'indice de nucléophilie locale, récemment proposé par Pérez et coll. Les calculs théoriques effectués avec la méthode B3LYP/6-311G (d, p), montrent que la substitution dans la position α' est plus favorisée en absence du catalyseur tandis que la substitution en position β est plus favorisée en présence du catalyseur. Les prédictions théoriques, obtenus en utilisant les indices de réactivité dérivant de la DFT, sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

1. Introduction :

La réaction de substitution électrophile aromatique (SE_{Ar}) est l'une des réactions qui présentent un intérêt capital sur le plan synthétique. Elle représente également l'une des classes de réactions organiques les plus étudiées d'un point de vue mécanistique [1].

Pour les hétérocycles à cinq chaînons riches en électrons, l'utilité de la substitution électrophile aromatique est beaucoup plus importante [2] et on peut dire que l'étude de la réactivité des hétérocycles aromatiques a commencé par les résultats de la substitution électrophile. Néanmoins, pour les hétérocycles à cinq chaînons riches en électrons, la réaction des hétérocycles avec des réactifs électrophiles est toujours extrêmement utile dans beaucoup de cas [3]. En effet, la chimie des composés aromatiques était l'un des domaines de test de l'applicabilité de la mécanique quantique aux problèmes chimiques. Cela est dû principalement à la simplicité et au succès de la théorie des orbitales moléculaires de Huckel (HMO) [4].

Dans l'application précédente [5], nous avons utilisé les indices de nucléophilie globaux et locaux pour la prédiction des réactivités relatives et de

la régiosélectivité d'une série d'hétérocycles à cinq chaînons dérivés du pyrrole, furanne, et thiophène dans la SE_{Ar} .

Les expériences de la SE_{Ar} [6-10] effectuée sur les dérivés du thiophène α -substitués par des groupements électro-attracteurs à savoir (2-CHO-thiophène **1**, 2-COMe-thiophène **2**, et 2-CO₂Me-thiophène **3**), montrent que l'orientation de la substitution électrophile à la position α' peut être inversée en présence d'un acide de Lewis, AlCl₃ (**figure1**). On note que les réactivités remarquables de la position α' des dérivés du thiophène et du furanne cause des difficultés spécifiques dans la synthèse des dérivés β -substitués. On note que même lorsque l'une des positions α est protégée par un groupement électro-attracteur, l'orientation de la SE_{Ar} est déterminée par l'effet de l'hétéroatome. Donc, dans les conditions normales, la SE_{Ar} a lieu principalement et presque exclusivement sur la position α' libre du thiophène. L'expérience montre également [11] qu'un changement de la régiosélectivité, des dérivés α -carbonylés du thiophène de la position α' à la position β , a été réalisé par la complexation avec un AlCl₃. Au cours des études, il a été montré que les produits formés par la bromation, l'acylation, et la chloromethylation des complexes de l'acétothienone-2 du formyl-thiophène-2 avec du chlorure d'aluminium (AlCl₃) ne contiennent que du produit β -substitué avec des rendements de 93%-99%.

Notre but dans cette application est de mettre en évidence les résultats expérimentaux (**figure1**) qui montrent que, dans des réactions de SE_{Ar} sur les thiophènes α -substitués, la SE_{Ar} sur la position α' est plus favorisée en absence du catalyseur AlCl₃, alors que la SE_{Ar} sur la position β est plus favorisée en présence de AlCl₃. L'étude théorique présentée dans cette application est basée sur le calcul des indices de nucléophilie globale et locale.

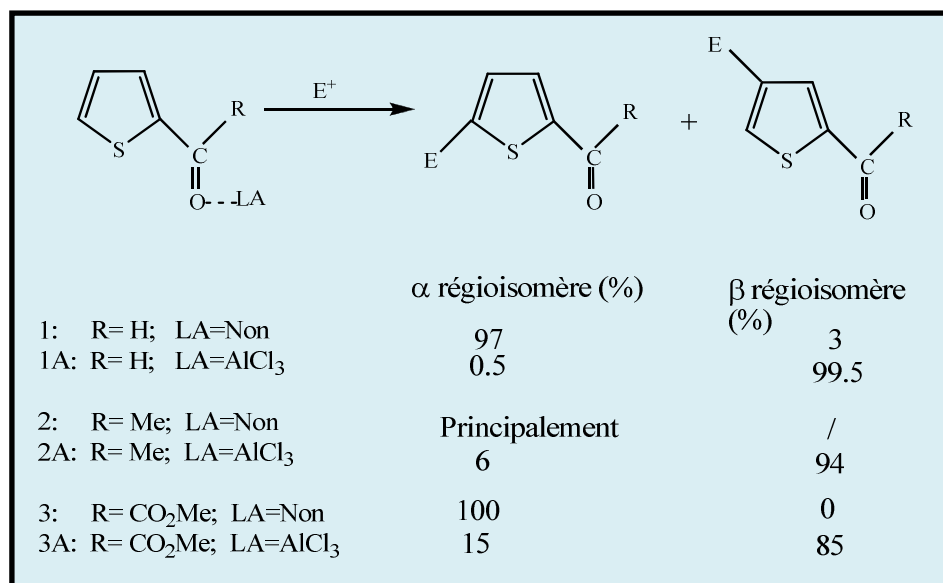


Figure 1: Résultats expérimentaux [6-10] pour la SE_{Ar} sur les dérivés du thiophène α -substitués.

2. Méthodologie des calculs

Les géométries des molécules neutres ont été optimisées au niveau de calcul B3LYP/6-311G(d, p) en utilisant le programme Gaussian 03 [12]. Les géométries des molécules neutres sont maintenues constantes pour les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour le calcul des indices locaux. Les populations électroniques ont été calculées en utilisant l'analyse de population de Mulliken (MPA), les charges dérivées du potentiel électrostatique et calculé selon l'algorithme de Breneman et Wiberg (option ChelpG) [13], et également par l'analyse de population naturelle (NPA) [14].

3. Résultats et discussions :

3.1. Prédiction des réactivités relatives des dérivés du thiophène dans les réactions SE_{Ar}

Les énergies HOMO et LUMO, les indices globaux de réactivité (μ , η , ω , N) pour les dérivés non catalysés du thiophène **1-3** et les systèmes catalysés par l'acide de Lewis **1A-3A** sont donnés dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Energies HOMO et LUMO, et les indices de réactivité globaux μ , η , ω et N pour les systèmes non catalysés **1-3** et catalysés par l' $AlCl_3$ **1A-3A**.

Système	HOMO (au)	LUMO (au)	μ (au)	η (au)	ω (eV)	N^* (eV)
1	-0.2621	-0.0781	-0.1701	0.1839	2.14	2.23
1A	-0.2900	-0.1477	-0.2189	0.1423	4.58	1.47
2	-0.2558	-0.0704	-0.1631	0.1850	1.95	2.40
2A	-0.2883	-0.1395	-0.2139	0.1488	4.18	1.52
3	-0.2544	-0.0600	-0.1572	0.1943	1.73	2.44
3A	-0.2899	-0.1183	-0.2041	0.1716	3.30	1.47

* l'énergie HOMO, pour le système de référence(TCE) -0.34426 ua a été calculée au même niveau de calcul.

En étudiant les variations dans les indices d'électrophilie et de nucléophilie entre les systèmes non catalysés **1-3** et les systèmes catalysés **1A-3A**, on peut conclure facilement que la complexation des dérivés du thiophène **1-3** avec le catalyseur $AlCl_3$ provoque une augmentation du pouvoir électrophile et une diminution du pouvoir nucléophile de ces systèmes. Nos résultats montrent que les systèmes catalysés par $AlCl_3$ sont prédits d'être moins réactifs que les systèmes non catalysés dans les réactions de SE_{Ar} . La variation du pouvoir

nucléophile des hétérocycles non catalysés **1-3** est en accord avec la variation du potentiel chimique électronique, μ (**tableau 1, colonne #4**). Par exemple, le potentiel chimique électronique du système **1A** (-0.2189 ua) est inférieur à celui du système **1** (-0.1701 ua), montrant que la complexation du système **1** avec un catalyseur (AlCl_3) conduit à une diminution de la capacité du système à fournir des électrons. La variation du pouvoir nucléophile des hétérocycles non catalysés **1-3** est également en accord avec la variation de leur pouvoir électrophile, ω (**tableau1, colonne #6**). Par exemple, le pouvoir électrophile du système catalysé **1A** (4.58 eV) est supérieur à celui du système non catalysé **1** (2.14 eV), montrant que la complexation de **1** avec AlCl_3 conduit à une augmentation du pouvoir électrophile du système et par conséquent de sa capacité de recevoir des électrons. En conclusion, les résultats théoriques obtenus avec les indices globaux de réactivité concordent avec les constatations expérimentales, qui stipulent que la présence du catalyseur (AlCl_3) renforce l'effet attracteur du groupement carbonyle et conduit ainsi à une désactivation du cycle aromatique par rapport à l'attaque électrophile.

3.2. Prédiction de la régiosélectivité α'/β de la SE_{Ar} sur des dérivés du thiophène en présence de AlCl_3 .

Afin de justifier la régiosélectivité expérimentale α' des systèmes non catalysés **1-3** dans la SE_{Ar} , et la régiosélectivité β des systèmes catalysés **1A-3A** dans la SE_{Ar} , nous avons calculé les indices de nucléophilie locale (N_k) en utilisant les analyses de populations électroniques de Mulliken (MPA), électrostatique (ChelpG) et naturelle (NPA). Les valeurs des charges nettes et des indices de réactivité sont donnés dans les **tableaux 2 et 3** respectivement.

Tableau 2. Charges nettes des sites α' et β des systèmes non catalysés **1-3** et les systèmes catalysés par un acide de Lewis **1A-3A** calculés avec la méthode B3LYP/6-311G(d,p)

Système		Charges nettes de Mulliken (MPA)	Charges nettes Electrostatiques (ChelpG)	Charges nettes Naturelle (NPA)
1	α'	-0,2747	-0,1841	-0,3448
	β	-0,0735	-0,0462	-0,2560
1A	α'	-0,2533	-0,1062	-0,3072
	β	-0,0693	-0,0825	-0,2521
2	α'	-0,2785	-0,1408	-0,3537
	β	-0,0746	-0,1123	-0,2558
2A	α'	-0,2583	-0,0898	-0,3177
	β	-0,0752	-0,1382	-0,2511
3	α'	-0,2780	-0,1341	-0,3577
	β	-0,0773	-0,1230	-0,2547
3A	α'	-0,2717	-0,1025	-0,3323
	β	-0,0747	-0,1355	-0,2498

Les sites d'attaque qu'on peut prédire à partir du calcul des charges nettes en fonction de l'analyse de population sont récapitulés comme suit :

Système	Prédiction du site d'attaque		
	MPA	ChelpG	NPA
1	a (bon)	a (bon)	a (bon)
1A	a ?	a ?	a ?
2	a (bon)	a (bon)	a (bon)
2A	a ?	β	a ?
3	a (bon)	a (bon)	a (bon)
3A	a ?	β	a ?

Donc, il est bien clair que les charges nettes des différents sites d'une molécule ne constituent pas un descripteur fiable pour la prédiction des sites d'attaques électrophiles.

Tableau 3. Indices de Fukui Nucleophiliques, f_k^- , et les nucléophilies locales, N_k , des sites α' et β des systèmes non catalysés **1-3** et les systèmes catalysés par un acide de Lewis **1A-3A** calculés en utilisant des analyses de populations différentes.

Système		Population de Mulliken (MPA)		Population Electrostatique (ChelpG)		Population Naturelle (NPA)	
		f_k^-	N_k	f_k^-	N_k	f_k^-	N_k
1	α'	0.1217	0.27	0.2222	0.49	0.2125	0.47
	β	0.0766	0.17	0.1159	0.25	0.1330	0.29
1A	α'	0.0398	0.05	0.0415	0.06	0.0697	0.10
	β	0.0538	0.07	0.1127	0.16	0.1119	0.16
2	α'	0.1125	0.27	0.1987	0.47	0.2031	0.48
	β	0.0694	0.16	0.1335	0.32	0.1221	0.29
2A	α'	0.0934	0.14	0.0944	0.14	0.1034	0.15
	β	0.1299	0.19	0.2469	0.37	0.1885	0.28
3	α'	0.1283	0.31	0.2330	0.56	0.2274	0.55
	β	0.0624	0.15	0.0783	0.19	0.1048	0.25
3A	α'	0.0608	0.08	0.0632	0.09	0.0709	0.10
	β	0.0734	0.10	0.1721	0.25	0.1356	0.20

L'analyse des résultats présentés dans le **tableau 3** montre que:

- En absence du catalyseur $AlCl_3$, la position α' possède la valeur la plus élevée de l'indice de nucléophilie locale :

$$N_{\alpha'}(1) > N_{\beta}(1) ; N_{\alpha'}(2) > N_{\beta}(2) ; N_{\alpha'}(3) > N_{\beta}(3)$$

Ce résultat est obtenu avec toutes les analyses de populations. Par conséquent, la position α' est prédite pour être plus réactive que la position β pour tous les systèmes non catalysés **1-3**.

➤ En revanche, en présence du catalyseur AlCl_3 , la position β est caractérisée par la valeur la plus élevée de l'indice de nucléophilie locale pour toutes les analyses de population :

$$N_{\beta}(1A) > N_{\alpha'}(1A); N_{\beta}(2A) > N_{\alpha'}(2A); N_{\beta}(3A) > N_{\alpha'}(3A)$$

En conséquence, la position β est prédite pour être plus réactive que la position α' pour tous les systèmes catalysés **1A-3A**. Donc, on peut conclure que la présence du catalyseur AlCl_3 sur le groupement carbonyle conduit à une inversion de la régiosélectivité α' vers β .

4. Conclusion

La régiosélectivité α'/β de la SE_{Ar} sur les dérivés *a*-substitués du thiophène avec et sans catalyseur AlCl_3 a été élucidée à l'aide de l'indice de nucléophilie locale récemment proposé par Pérez et coll. Il s'avère de la présente étude que, l'attaque sur la position α' est plus favorisée pour les systèmes non-catalysés, alors que la position β s'avère plus favorisée dans le cas des systèmes AlCl_3 -catalysés. Enfin, nous pouvons conclure que l'indice de nucléophilie locale a montré son efficacité et sa fiabilité pour la prédiction de la régiosélectivité des réactions de SE_{Ar} sur les hétérocycles à six chaînons [15], les hétérocycles à cinq chaînons (pyrrole, furanne, thiophène) [5] et les dérivés du thiophène catalysés par AlCl_3 [16].

Références:

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* fifth ed. Part A: Structure and Mechanisms, Springer Science Business Media, LLC, New York, USA, 2007.
- [2] G. Marino, *Adv Heterocycl. Chem.* **1971**; 13, 235.
- [3] A.R. Katritzky, R. Taylor, *Advances in Heterocyclic Chemistry, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects*, vol. 47, Academic Press, Inc., San Diego, California, 1990.
- [4] R.G. Pearson, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH Verlag GmbH, New York, 1997.
- [5] A. Ghomri, S. M. Mekelleche, *J. Mol. Struct. (Theochem)*. **2010**; 941, 36.
- [6] Linda P, Marino G, *J. Chem. Soc. B* . **1968**; 392.
- [7] S. Gronowitz, I. Ander, *Tetrahedron*. **1976**; 32, 1403.
- [8] Ya. L. Gol'dfarb, Po. A. Yakubov, L. I. Belen'kii, *Khim Geterotsikl Soedin*. **1986**; 6, 793.
- [9] Ya. L. Gol'dfarb, Yu. B. Vol'kenshtein, L.I. Belen'kii, *Angew. Chem.* **1968**; 80, 547.
- [10] L. I. Belen'kii, *Khim Geterotsikl Soedin*. **1986**; 749 (Russian) [*Chem. Heterocycl. Compd* **1986**; 22 (English)].
- [11] Ya. L. Gol'dfarb, G. M. Zhidomirov, N. D. Chuvylkin, L. I. Belen'kii, Academy of Sciences of the USSR, Moscow. *Khim Geterotsikl Soedin*. **1972**; 2, 155 (Russian).
- [12] M.J. Frisch et al., *Gaussian 03, Revision C.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 004.
- [13] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, *J Comput Chem* **11**:361, 1990.
- [14] A. E. Reed, F. J. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**; 78, 4066.
- [15] P. Pérez, L.R. Domingo, M. Duque-Noreña, E. Chamorro, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2009**; 895, 86.
- [16] A. Ghomri, S. M. Mekelleche, *J. Theo. Com. Chem*, **2011**, 10, 435-445.

**EFFECT OF LEWIS ACID CATALYSTS ON THE POSITIONAL
SELECTIVITY OF THE ELECTROPHILIC AROMATIC
SUBSTITUTION ON α -SUBSTITUTED THIOPHENES.
A CONCEPTUAL DFT INVESTIGATION**

AMINA GHOMRI and SIDI MOHAMED MEKELLECHE*

*Département de Chimie, Faculté des Sciences
Université A. Belkaid, B. P. 119, Tlemcen, 13000, Algeria
sm_mekelleche@mail.univ-tlemcen.dz

Received 24 June 2010

Accepted 22 December 2010

The α' / β regioselectivity of the electrophilic aromatic substitution of some thiophene α -substituted derivatives (R = CHO, COMe or CO₂Me), catalyzed and not catalyzed by the Lewis acid, AlCl₃, has been investigated by means of the local nucleophilicity index, recently proposed by Pérez *et al.* [*J Mol Struct: Theochem* **895**: 86, 2009]. The quantum chemistry calculations, carried out at the B3LYP/6-311G(d,p) level of theory, show that the α' -substitution is preferred in absence of the catalyst, while the β -substitution is more favored in the presence of the catalyst. The theoretical results, predicted using DFT-based reactivity indices, are in good agreement with the experimental outcomes.

Keywords: Electrophilic aromatic substitution; thiophene derivatives; DFT-based reactivity indices; local nucleophilicity indice; lewis acid catalysts.

1. Introduction

Electrophilic aromatic substitutions (EASs) are very important for synthetic purposes and are also among the most thoroughly studied classes of organic reactions from a mechanistic point of view.¹ For five-membered, electron-rich heterocycles, the utility of electrophilic substitutions is much greater.² The study of aromatic heterocyclic reactivity can be said to have begun with the results of electrophilic substitution processes. Nonetheless, the reaction of heterocycles with electrophilic reagents is still extremely useful in many cases, particularly, for electron-rich, five-membered heterocycles.³ Indeed, the chemistry of aromatic compounds was one of the early testing grounds for the application of quantum mechanics to chemical problems. The reason for this was chiefly the simplicity and success of Hückel molecular orbital (HMO) theory.⁴

*Corresponding author.

The EASs on five-membered heterocycles ranks as an extensively researched topic in organic chemistry.^{5–20} For instance, Linda and Marino⁸ compared the reactivity of furan and thiophene in the catalyzed acetylation. Clementi and Marino⁹ have determined the relative rates for the reaction of thiophene, selenophene, furan, and pyrrole. Apart from the general reaction mechanism, the understanding of the regioselectivity of the EASs continues to present a real challenge. We note that the regioselectivity of these reactions may be controlled either by choosing the appropriate substrates or by controlling the reaction using a Lewis acid (LA) acting as the catalyst.²¹

The reactivity behavior of five-membered heterocycles toward an electrophilic attack has been the subject of different theoretical investigations. Fukui *et al.*²² applied the frontier molecular orbital (FMO) theory²³ for the first time to this class of reactions. Belenkii *et al.*²⁴ studied and discussed the positional selectivities in the reaction of pyrrole and its N-substituted derivatives with electrophiles by means of *ab initio* and DFT (density functional theory) methods. During the last decade, new concepts and indices based on the DFT have been proposed and used for the study of chemical reactivity. Zhou and Parr²⁵ used the activation hardness to describe the orientation of EAS. Michalak *et al.*²⁶ calculated Fukui functions from relaxed Kohn–Sham orbitals for five-membered heterocycles to diagnose their reactivity toward electrophilic attack. Mineva *et al.*²⁷ also reported and discussed the reactivity descriptors of thiophene, furan, and pyrrole using Fukui indexes. We note that the study of the chemical responses of molecular systems under external perturbation may be significantly facilitated if reliable scales of electrophilicity and nucleophilicity are available. The utility of such global and local reactivity scales is of great importance to answer some fundamental questions in chemistry such as reaction feasibility (whether or not a given reaction will take place). An excellent source that illustrates this concept well is the review work published by Mayr *et al.*²⁸ The development of theoretical scales of electrophilicity and nucleophilicity on the other hand is also desirable, as a validated theoretical scale may be further used to project the global reactivity onto particular regions on the molecule. There are different ways to model the electrophilicity concept using the electronic structure of molecules. A suitable one is that based on Parr *et al.*'s definition of global electrophilicity.²⁹ The validation of this scale has been done for a large number of organic molecules, including Diels–Alder reagents³⁰ as well as for molecules participating in 1,3-dipolar cycloadditions.³¹ The best descriptors for studying local reactivity and regioselectivity will be the local electrophilicity and the local nucleophilicity. Recently, Domingo *et al.*³² introduced the global and local (regional) nucleophilicity indices and had shown that these new descriptors provide useful clues about the director effects of the substituents on EAS reactions of six-membered aromatic compounds.³³

In our previous work,³⁴ we have used global and local nucleophilicity indices for the prediction of relative reactivities and regioselectivity of the EAS attack on some five-membered (pyrrole, furan, and thiophene) aromatic heterocycles and

their derivatives α -substituted by electron-donating groups (for instance, Me) and by electron-withdrawing groups (for example, CO₂Me). It turns out that the global nucleophilicity index correctly reproduces the relative reactivities of all treated five-membered systems. Similarly, the local nucleophilicity index predicts that the EAS attack on the α position is preferred for both non-substituted and α -substituted five-membered heterocycles as found experimentally. On the other hand, experiments^{35–39} carried out for the EAS on some thiophene derivatives α -substituted by electron-withdrawing groups, namely, 2-CHO-thiophene **1**, 2-COMe-thiophene **2**, and 2-CO₂Me-thiophene **3**, show that the orientation of the electrophilic substitution at the α' position may be changed to the β position by strengthening the ability of such substituents by forming complexes with LA, AlCl₃ (see Fig. 1). We note that the high reactivities of α positions of thiophene and furan rings cause specific difficulties in the synthesis of β -substituted derivatives. Even when one of the α positions has electron-withdrawing substituents, the orientation during electrophilic substitution reactions is determined to a considerable degree by the effect of the heteroatom, such that, under the usual conditions, the substituting group is directed mainly and often almost exclusively to the free α' position of the thiophene moiety. It has also been shown experimentally⁴⁰ that a change in the specificity of EASs of α -carbonyl compounds of the thiophene series was carried out by complexation with LA. In the course of the investigations, it was ascertained that the products formed during the bromination, acylation, and chloromethylation of complexes of 2-formylthiophene and 2-acetothienone with aluminium chloride contain no less than 93%–99% of β -substituted derivatives.

Our aim in this present work is to present with evidence the experimental outcomes (see Fig. 1) which state that, in EAS reactions on α -substituted thiophenes, the α' -substitution is preferred in absence of the LA catalyst, while

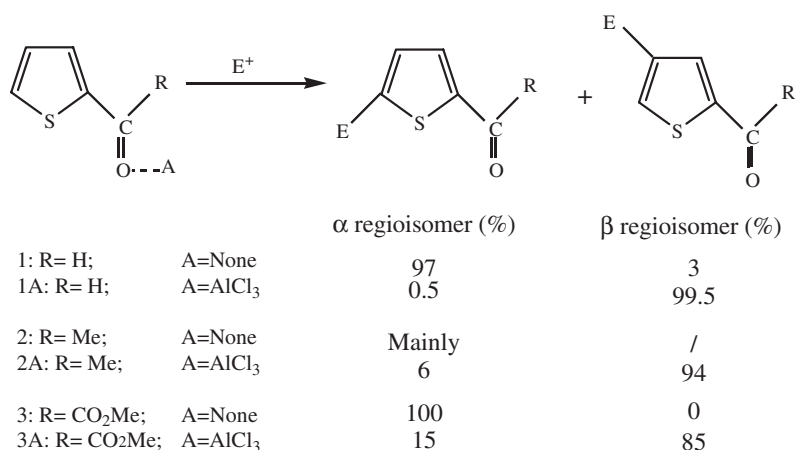


Fig. 1. Experimental results^{35–39} for the EAS on α -substituted thiophene derivatives.

the β -substitution is more favored in the presence of the LA. The theoretical investigation presented in this work is based on the calculation of global and local nucleophilicity indices.

2. Theoretical Background

2.1. Global quantities

Popular qualitative chemical concepts such as electronegativity⁴¹ (χ) and hardness⁴² (η) have been provided with rigorous definitions within the purview of conceptual DFT.^{43,44} Electronegativity is the negative of chemical potential defined⁴⁶ as follows for an N -electron system with total energy E and external potential $\nu(\vec{r})$.

$$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{\nu(\vec{r})}, \quad (1)$$

where μ is the Lagrange multiplier associated with the normalization constraint of DFT.^{43,45}

Hardness (η) is defined⁴⁶ as the corresponding second derivative,

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{\nu(\vec{r})} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{\nu(\vec{r})}. \quad (2)$$

Using a finite difference method, working equations for the calculation of χ and η may be given as⁴³:

$$\chi = \frac{I + A}{2}, \quad (3)$$

$$\eta = I - A, \quad (4)$$

where I and A are the ionization potential and electron affinity, respectively. If $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ and $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ are the energies of the highest occupied and lowest unoccupied molecular orbitals, respectively, then the above equations can be rewritten, using Koopmans' theorem,⁴⁷ as

$$\chi = -\frac{\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}}{2}, \quad (5)$$

$$\eta = \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}. \quad (6)$$

The electrophilicity index as defined by Parr *et al.*²⁹ is given by

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}. \quad (7)$$

This quantity can be considered as a measure of the electrophilic power of a system.

We note that the nucleophilicity index cannot be defined by a variational procedure because there is no molecular electronic stabilization along the subtraction of electron density of a molecule. Indeed, the molecular electronic energy always increases upon electron detachment. For this reason, the concepts of electrophilicity and nucleophilicity cannot be related to each other by a unique definition. Indeed,

the statement that a good nucleophile is systematically a poor electrophile or vice versa is only true for simple systems. Complex molecules with several functional groups such as the captodative (CD) ethylenes, can be concurrently good nucleophiles and good electrophiles.³² Domingo *et al.* proposed that the nucleophilic character of a molecule can be related with the feasibility to remove electron density. This simplest approach to nucleophilicity is to consider it as the negative value of the gas phase (intrinsic) ionization potentials, IPs, namely $N = -IP$, from which high (low) nucleophilicities become naturally associated to low (high) ionization potentials. Within the general idea of this simplified model, the intrinsic nucleophilicity (i.e. associated to the negative of the gas-phase IPs) is thereafter corrected by differential solvation energies of species.⁴⁸ In order to handle a working model descriptor for the nucleophilicity, these authors resort to the highest occupied molecular orbital (HOMO) energies obtained within the Kohn–Sham scheme, introducing thereafter an empirical (relative) nucleophilicity (N) index defined as³²:

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{Nu})} - \varepsilon_{\text{HOMO}(\text{TCE})} \quad (\text{in eV units}). \quad (8)$$

Note that this nucleophilicity scale is referred to tetracyanoethylene (TCE) taken as a reference because it presents the lowest HOMO energy in a large series of molecules.³² The above N scale is simply the negative of the ionization potential calculated within the framework of molecular orbital theory. Within the framework of Hartree–Fock, this is justified in terms of the Koopmans’ theorem, yielding a scale with an arbitrary shifting of the origin. This choice allows to conveniently handle a nucleophilicity scale of positive values. The feasibility of N index describing the nucleophilic behavior of an organic molecule has been previously tested in the context of the analysis of the nucleophilic nature of CD ethylenes.³²

2.2. Local quantities

2.2.1. Fukui indices

Local quantities such as Fukui function $f(r)$ and local softness $s(r)$ define the reactivity/selectivity of a specific site in a molecule. The Fukui function is defined as the first derivative of the electronic density $\rho(r)$ of a system with respect to the number of electrons N at a constant external potential $v(r)$.⁴⁹

$$f(r) = \left[\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N. \quad (9)$$

Using left and right derivatives with respect to the number of electrons, electrophilic and nucleophilic Fukui functions for a site k in a molecule can be defined as⁵⁰

$$f_k^+ = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N)], \quad \text{for nucleophilic attack} \quad (10a)$$

$$f_k^- = [\rho_k(N) - \rho_k(N-1)], \quad \text{for electrophilic attack} \quad (10b)$$

$$f_k^0 = [\rho_k(N+1) - \rho_k(N-1)]/2, \quad \text{for radical attack} \quad (10c)$$

where $\rho_k(N)$, $\rho_k(N - 1)$ and $\rho_k(N + 1)$ are the gross electronic populations of the site k in neutral, cationic, and anionic systems, respectively.

The charges can be calculated from any of the population analysis currently used (Mulliken, natural, electrostatic etc.). Equations (10a) and (10b) have been applied to a variety of systems looking for reactivity trends.^{51,52} Previously, the interpretation of the negative values of condensed Fukui function was considered as a real practical and conceptual problem.⁵³ However, an interpretation for this critical situation has been recently proposed.⁵⁴ Another treatment of the Fukui function, developed by Contreras *et al.*,⁵⁵ has been put forward with the advantage that only one single-point calculation is required. This second method thus avoids the inevitable change of multiplicity of the electronic state of the first method. According to Contreras *et al.*'s approach, the Fukui function condensed to atom k of a molecule is given by:

$$f_k^\alpha = \sum_{v \in k}^{AO} |c_{v\alpha}|^2 + \sum_{\chi \neq v}^{AO} c_{\chi\alpha} c_{v\alpha} S_{\chi v}, \quad (11)$$

where $c_{\nu\alpha}$ are the molecular frontier orbital coefficients and $S_{\chi\nu}$ are the atomic orbital overlap matrix elements. Unfortunately, the second term, unlike the first one, is not directly obtained from the Gaussian output, but must be calculated by means of a short routine added to the MulPop (Mulliken Population) link 601 of the program.⁵⁵ However, it is important to note that the approach proposed by Contreras *et al.* is limited only to Mulliken population analysis (MPA) which is, unfortunately, largely criticized in the literature.

2.2.2. Local nucleophilicity indexes

Very recently, Pérez *et al.*³³ extended the nucleophilicity model at the selectivity regime by using a new definition of the local nucleophilicity index based on the nucleophilic Fukui function, f_k^- . According to these authors, the global nucleophilicity index, N , can be expressed as the sum of local nucleophilicities condensed to all atoms of the molecule:

$$N = \sum_k N_k. \quad (12)$$

From the above definition of the global nucleophilicity, it is possible to define the local nucleophilicity condensed to an atom k through the nucleophilic Fukui function, f_k^- .

$$N_k = N f_k^-. \quad (13)$$

This new index defining the local nucleophilicity will be used in this work for the prediction of the favored site of the five-membered heterocycles in EASs.

3. Computational Details

The quantum chemistry calculations reported in this work have been performed at B3LYP/6-311g(d,p) level of theory using the Gaussian 03 series of programs.⁵⁶ All stationary points found were characterized as true minima by frequency calculations. We note that the cationic and anionic systems required in the calculations of local indices were kept at the same geometry of the neutral system. The electronic populations were computed using the MPA, the charges derived from the electrostatic potential and calculated according to Breneman and Wiberg algorithm (ChelpG option),⁵⁷ and also by NPA (natural population analysis).⁵⁸

4. Results and Discussion

4.1. Prediction of the relative reactivities of thiophene derivatives in EAS reactions

In Table 1, the HOMO and LUMO energies, the global reactivity indices (μ , η , ω , N) for non-catalyzed thiophene derivatives **1–3** and LA-catalyzed thiophene systems **1A–3A** are given.

By analyzing the change of electrophilicity and nucleophilicity indexes between non-catalyzed **1–3** and LA-catalyzed systems **1A–3A**, we can easily conclude that coordination of the thiophene systems **1–3** to the LA catalyst causes an increase of the electrophilicity power and the nucleophilicity power of these systems. Our calculations show that LA-catalyzed systems are predicted to be less reactive than non-catalyzed systems in EAS reactions. The change of the nucleophilic character of non-catalyzed heterocycles **1–3** is consistent with the change of the calculated electronic chemical potentials, μ (Table 1, column 4). For instance, the electronic chemical potential of the LA-catalyzed system **1A** (-0.2189 a.u.) is lesser than that of the non-catalyzed system **1** (-0.1701 a.u.), indicating that the complexation of **1** with a LA catalyst leads to a diminution of the system capacity to provide electrons. The change of the nucleophilic character of non-catalyzed heterocycles **1–3** is also consistent with the change of their electrophilicity power, ω (Table 1,

Table 1. HOMO and LUMO energies, and global reactivity indices μ , η , ω and N for non-catalyzed systems **1–3** and LA-catalyzed systems **1A–3A**.

System	HOMO (a.u.)	LUMO (a.u.)	μ (a.u.)	η (a.u.)	ω (eV)	N ^a (eV)
1	-0.2621	-0.0781	-0.1701	0.1839	2.14	2.23
1A	-0.2900	-0.1477	-0.2189	0.1423	4.58	1.47
2	-0.2558	-0.0704	-0.1631	0.1850	1.95	2.40
2A	-0.2883	-0.1395	-0.2139	0.1488	4.18	1.52
3	-0.2544	-0.0600	-0.1572	0.1943	1.73	2.44
3A	-0.2899	-0.1183	-0.2041	0.1716	3.30	1.47

^aThe HOMO energy, -0.34426 a.u., of the reference system (TCE) has been calculated at the same computational level.

column 6). For instance, the electrophilicity power of the LA-catalyzed system **1A** (4.58 eV) is greater than that of the non-catalyzed system **1** (2.14 eV), indicating that the coordination of **1** to AlCl₃ leads to an increase of the electrophilicity power of the system and consequently its capacity to receive (not to provide) electrons. In conclusion, the theoretical results obtained using global DFT-based reactivity indexes are in perfect accordance with experimental findings, which stipulate that the presence of the LA catalyst decreases the releasing effect of the carbonyl group and so leads to a deactivation of the aromatic ring.

4.2. Prediction of the positional selectivity α'/β of the EAS attack on thiophene derivatives

In order to rationalize the experimental α' regioselectivity of the EAS on non-catalyzed systems **1–3**, and the β regioselectivity of the EAS on LA-catalyzed systems **1A–3A**, we have calculated the local nucleophilicity indices, N_k , defined in Eq. (13), and the results are reported in Table 2. These indices are calculated using Mulliken (MPA), electrostatic (ChelpG) and natural (NPA) population analyses. The analysis of the tabulated values shows that:

In absence of the LA catalyst the α' position is characterized by the highest value of the local nucleophilicity index. Additionally, $N_{\alpha'}(\mathbf{1}) > N_{\beta}(\mathbf{1})$; $N_{\alpha'}(\mathbf{2}) > N_{\beta}(\mathbf{2})$; and $N_{\alpha'}(\mathbf{3}) > N_{\beta}(\mathbf{3})$ is found using all populations analyses. Consequently, the α' position is predicted to be more reactive than the β position for all systems **1–3**.

By contrast, in the presence of the LA catalyst, the β position is characterized by the highest value of the local nucleophilicity index for all population analyses.

Table 2. Nucleophilic Fukui indices, f_k^- , and local nucleophilicity values, N_k , at the α' and β positions of non-catalyzed systems **1–3** and LA-catalyzed systems **1A–3A** calculated using different population analyses.

System		Mulliken population (MPA)		Electrostatic population (ChelpG)		Natural population (NPA)	
		f_k^-	N_k	f_k^-	N_k	f_k^-	N_k
1	α'	0.1217	0.27	0.2222	0.49	0.2125	0.47
	β	0.0766	0.17	0.1159	0.25	0.1330	0.29
1A	α'	0.0398	0.05	0.0415	0.06	0.0697	0.10
	β	0.0538	0.07	0.1127	0.16	0.1119	0.16
2	α'	0.1125	0.27	0.1987	0.47	0.2031	0.48
	β	0.0694	0.16	0.1335	0.32	0.1221	0.29
2A	α'	0.0934	0.14	0.0944	0.14	0.1034	0.15
	β	0.1299	0.19	0.2469	0.37	0.1885	0.28
3	α'	0.1283	0.31	0.2330	0.56	0.2274	0.55
	β	0.0624	0.15	0.0783	0.19	0.1048	0.25
3A	α'	0.0608	0.08	0.0632	0.09	0.0709	0.10
	β	0.0734	0.10	0.1721	0.25	0.1356	0.20

Table 2 shows these indices in the following order: $N_{\beta}(\mathbf{1A}) > N_{\alpha'}(\mathbf{1A})$; $N_{\beta}(\mathbf{2A}) > N_{\alpha'}(\mathbf{2A})$; and $N_{\beta}(\mathbf{3A}) > N_{\alpha'}(\mathbf{3A})$. Consequently, the β position is predicted to be more reactive than the α' one for all LA-catalyzed systems $\mathbf{1A}$ – $\mathbf{3A}$. Therefore, the presence of the LA catalyst leads to an inversion of the positional selectivity of the EAS on α -substituted thiophenes from the α' to β when going from non-catalyzed to LA-catalyzed systems.

5. Conclusion

The α'/β regioselectivity of EASs on α -substituted thiophene derivatives with and without LA catalysts (for example, AlCl_3) has been elucidated by means of the local nucleophilicity indices recently proposed by Domingo *et al.* It turns out from the present study that, the EAS attack on the α' position is more favored for non-catalyzed systems, while the β position is found to be more reactive in the case of LA-catalyzed systems. Our results are in total agreement with experimental findings, stipulating that regioselectivity of the EAS on five-membered heterocycles can be inverted by the complexation with a LA catalyst. Finally, we can conclude that the local nucleophilicity index is a reliable tool for the prediction of the regioselectivity of EAS reactions on cycles and heterocycles.^{33,34}

References

- Carey FA, Sundberg RJ, *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5th edn., Springer Science and Business Media, New York, 2007.
- Marino G, *Adv Heterocycl Chem* **13**:235, 1971.
- Katritzky AR, Taylor R, Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 47 (Academic Press, San Diego, California, 1990).
- Pearson RG, *Chemical Hardness*, Wiley-VCH, New York, 1997.
- Anderson HJ, Lee SF, *Can J Chem* **43**:409, 1965.
- Hodge P, Rickards RW, *J Chem Soc* **4**:459, 1965.
- Archibald JL, Walker DM, Shaw KB, Markovac A, MacDonald SF, *Can J Chem* **44**:345, 1966.
- Linda P, Marino G, *Tetrahedron* **23**:1739, 1967.
- Clementi S, Marino G, *Tetrahedron* **25**:4599, 1969.
- Fringuelli F, Marino G, Savelli G, *Tetrahedron* **25**:5815, 1969.
- Birchall RG, Rees AS, *Can J Chem* **49**:919, 1971.
- Anderson HJ, Riche CR, Costello TG, Loader CE, Barnett GH, *Can J Chem* **56**:654, 1978.
- Xu RX, Anderson HJ, Gogan NJ, Loader CE, McDonald R, *Tetrahedron Lett* **22**:4899, 1981.
- Rokach J, Hamel P, Kakushima M, *Tetrahedron Lett* **22**:4981, 1981.
- Angelini G, Sparapani C, Speranza M, *J Am Chem Soc* **104**:7084, 1982.
- Anderson HJ, Loader CE, Xu RX, Le N, Gogan NJ, McDonald R, Edwards LG, *Can J Chem* **63**:896, 1985.
- Majchrzak MW, Simchen G, *Tetrahedron* **42**:1299, 1986.
- Groenendaal L, Van Loo ME, Vekemans JAJM, Meijer EW, *Synth Commun* **25**:1589, 1995.

19. Mizuno A, Kan Y, Fukami H, Kamei T, Miyazaki K, Matsuki S, Oyama Y, *Tetrahedron Lett* **41**:6605, 2000.
20. Katritzky AR, Scriven EFV, Majumder S, Akhmedova RG, Akhmedov NG, Vakulenko AV, *ARKIVOC* **3**:179, 2005.
21. Belen'kii LI, *Khim Geterotsikl Soedin* **749**:1986 (Russian) [*Chem Heterocycl Compd* **22**:1986 (English)].
22. Fukui K, Yonezawa T, Shingu H, *J Chem Phys* **20**:722, 1952.
23. Fleming I, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Chichester, UK, 1976.
24. (a) Belen'kii LI, Kim TG, Suslov TA, Chuvytkin ND, *ARKIVOC* **13**:59, 2003. (b) Belen'kii LI, Kim TG, Suslov TA, Chuvytkin ND, *Chem Heterocycl Compd* **39**:36, 2003. (c) Belen'kii LI, Kim TG, Suslov TA, Chuvytkin ND, *Rus Chem Bull Int Ed* **54**:853, 2005.
25. Zhou Z, Parr RG, *J Am Chem Soc* **112**:5720, 1990.
26. Michalak A, De Proft F, Geerlings P, Nalewajski RF, *J Phys Chem A* **103**:762, 1999.
27. Mineva T, Parvanov V, Petrov I, Neshev N, Russo N, *J Phys Chem A* **105**:1959, 2001.
28. Mayr H, Kempf B, Ofial A, *Acc Chem Res* **36**:66, 2003.
29. Parr RG, Szentpaly LV, Liu S, *J Am Chem Soc* **121**:1922, 1999.
30. Domingo LR, Aurell MJ, Perez P, Contreras R, *Tetrahedron* **58**:4417, 2002.
31. Pérez P, Domingo LR, Aurell MJ, Contreras R, *Tetrahedron* **59**:3117, 2003.
32. (a) Domingo LR, Chamorro E, Pérez P, *J Org Chem* **73**:4615, 2008. (b) Jaramillo P, Domingo LR, Chamorro E, Pérez P, *J Mol Struct: Theochem* **865**:68, 2008.
33. Pérez P, Domingo LR, Duque-Noreña M, Chamorro E, *J Mol Struct: Theochem* **86**:895, 2009.
34. Ghomri A, Mekelleche SM, *J Mol Struct: Theochem* **941**:36, 2010.
35. Linda P, Marino G, *J Chem Soc B* **392**:1968.
36. Gronowitz S, Ander I, *Tetrahedron* **32**:1403, 1976.
37. Gol'dfarb Ya L, Po Yakubov A, Belen'kii LI, *Khim Geterotsikl Soedin* **6**:793, 1986.
38. Gol'dfarb Ya L, Vol'kenshtein Yu B, Belen'kii LI, *Angew Chem* **80**:547, 1968.
39. Belen'kii LI, *Khim Geterotsikl Soedin* **749**:1986 (Russian) [*Chem Heterocycl Compd* **22**:1986 (English)].
40. Gol'dfarb Ya L, Zhidomirov GM, Chuvytkin ND, Belen'kii LI, Academy of Sciences of the USSR, Moscow. *Khim Geterotsikl Soedin* **2**:155, 1972 (Russian).
41. (a) Pauling L, *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd edn., Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960; (b) Sen KD, Jorgenson C, *Structure and Bonding: Electronegativity*, Vol. 66, Springer, Berlin, 1987.
42. Sen KD, Mingos DMP, *Structure and Bonding: Chemical Hardness*, Vol. 80, Springer, Berlin, 1993.
43. Parr RG, Yang W, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
44. (a) Geerlings P, De Proft F, Langenaeker W, *Chem Rev* **103**:1793, 2003. (b) Chermette H, *J Comput Chem* **20**:129, 1999.
45. Parr RG, Pearson RG, *J Am Chem Soc* **105**:7512, 1983.
46. (a) Hohenberg P, Kohn W, *Phys Rev B* **136**:864, 1964. (b) Kohn W, Sham L, *Phys Rev A* **140**:1133, 1965.
47. Koopmans TA, *Physica* **1**:104, 1933.
48. Contreras R, Andres J, Safont VS, Campodonico P, Santos JG, *J Phys Chem A* **107**:5588, 2003.
49. Parr RG, Yang W, *J Am Chem Soc* **106**:4049, 1984.
50. Yang W, Mortier W, *J Am Chem Soc* **108**:5708, 1986.

51. De Proft F, Martin JML, Geerlings P, *Chem Phys Lett* **256**:400, 1996.
52. Nguyen LT, Ngoc Le T, De Proft F, Chandra AK, Langenaeker W, Nguyen MT, Geerlings P, *J Am Chem Soc* **121**:5992, 1999.
53. Roy RK, Pal S, Hirao K, *J Chem Phys* **110**:8236, 1999.
54. Melin J, Ayers PW, Ortiz JV, *J Phys Chem A* **111**:10017, 2007.
55. Contreras RR, Fuentealba P, Galván M, Pérez P, *Chem Phys Lett* **304**:405, 1999.
56. Frisch MJ *et al.* Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
57. Breneman CM, Wiberg KB, *J Comput Chem* **11**:361, 1990.
58. Reed AE, Weinhold FJ, *J Chem Phys* **78**:4066, 1983.

APPLICATION II***Étude théorique de la Régio- et de la Chimiosélectivité des réactions Diels-Alder des Thiophènes (comme dienophiles) avec les o-Benzoquinone protégés*****1. Introduction :**

La réaction de Diels-Alder (DA) est un outil efficace pour la synthèse des cycles à six chaînons avec un bon rendement et une régiosélectivité souvent bien prononcée [1]. Les réactions DA sont également utilisées pour la synthèse des cycles et hétérocycles hexagonaux d'intérêt biologique, pharmaceutique et industriel et également pour la synthèse des produits naturels [2].

L'utilisation des hétérocycles aromatiques à cinq chaînons dans les réactions de cycloadditions de type Diels-Alder (DA) est aussi ancienne que la réaction elle-même, et différentes possibilités ont été décrites, selon les réactifs [3]. La réaction de Diels-Alder des thiophènes présente un sujet d'étude très important en chimie organique [4-7]. En effet, contrairement au pyrrole et au furane, le thiophène constitue un mauvais diène dans les réactions de cycloaddition (DA) [8] et sa contribution comme diène ne peut être atteinte que dans des conditions expérimentales extrêmes [9].

En revanche l'expérience montre que les dérivés du thiophène sont de très bons diénophiles dans les réactions DA avec des dérivés de l'o-benzoquinone protégés et que cette réaction présente une régio- et une chimiosélectivité remarquable (**Figure1, tableau1**) [10].

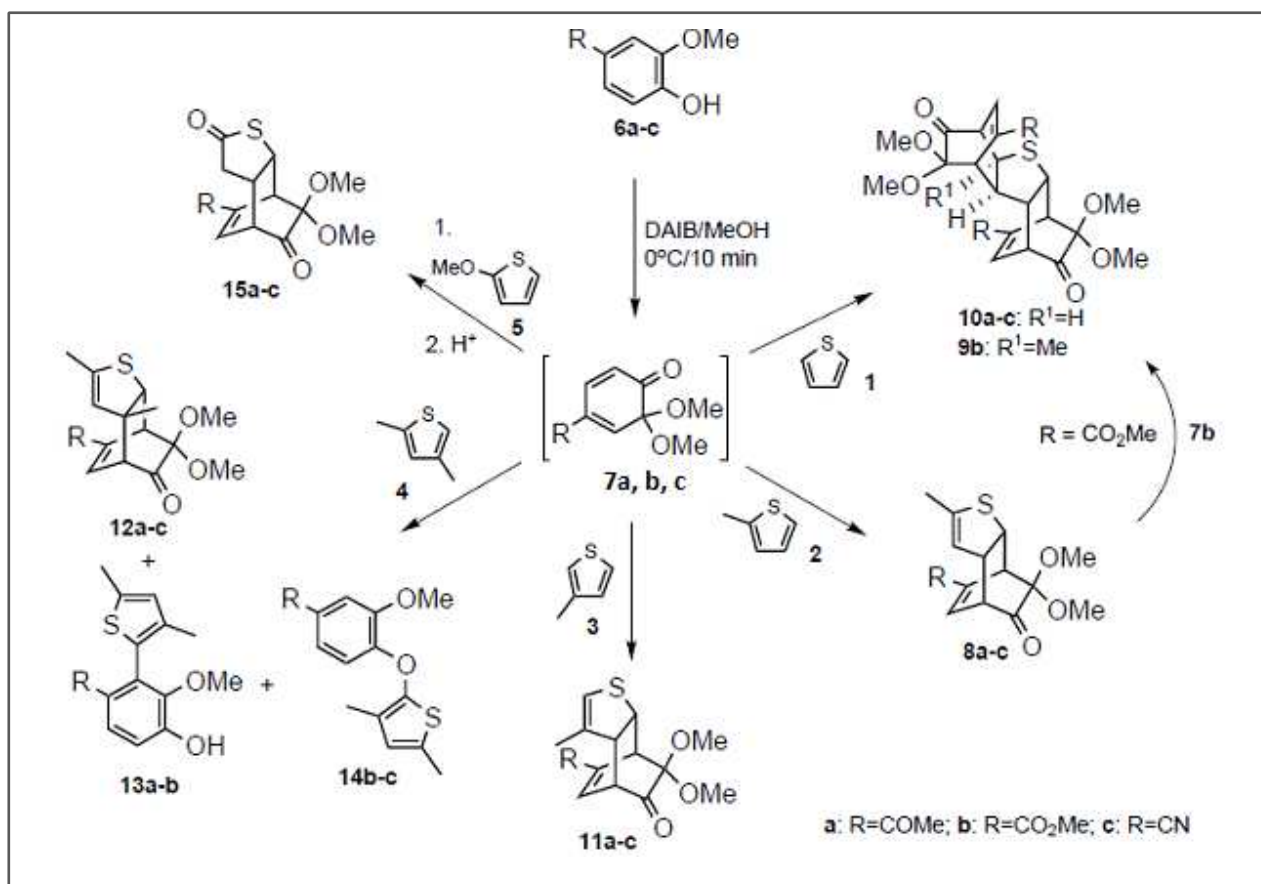


Figure 1 : Réaction de cycloaddition du thiophène substitué avec les *o*-benzoquinones protégés.

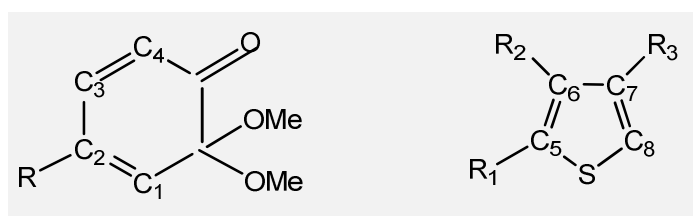
Tableau 1 : Résultats expérimentaux [10] relatifs aux réactions du thiophène substitué et les *o*-benzoquinones protégés.

Entry	Thiophene (equiv.)	Phenol	MOB	Temp. (°C)	Time ^a (h)	Product(s)/yield (%) ^b
1	1 (50)	6a	7a	Reflux	5	10a/16
2		6b	7b	Reflux	5	10b/23 ^c
3		6c	7c	Reflux	5	10c/17
4	2 (50)	6a	7a	Reflux	3	8a/50
5		6b	7b	Reflux	6	8b/51; 9b/12 ^c
6		6c	7c	Reflux	1	8c/49
7	3 (50)	6a	7a	Reflux	3	11a/48
8		6b	7b	Reflux	3	11b/31 ^c
9		6c	7c	Reflux	3	11c/16
10	4 (50)	6a	7a	Reflux	5	12a/21; 13a/33
11		6b	7b	Reflux	5	12b/32; 13b/12; 14b/6
12		6c	7c	Reflux	5	12c/40; 14c/3
13	5 (5)	6a	7a	0	1	15a/67
14		6b	7b	0	1	15b/59 ^c
15		6c	7c	rt	0.4	15c/36

Les résultats expérimentaux montrent des régio et des chimiosélectivités remarquables lors de la cycloaddition des diènes **7a, b, c** avec les diénophiles **2,3,4** et **5** (Tableau 2, figure2).

Tableau 2: Résultats expérimentaux [10] relatifs aux 12 réactions de cycloaddition du thiophène et les *o*-benzoquinones protégés

Réaction #	Réactifs majoritaire		Produit
	Diène	Diénophile	
	1	7a	
2	7b	2	8b
3	7c	2	8c
4	7a	3	11a
5	7b	3	11b
6	7c	3	11c
7	7a	4	12a
8	7b	4	12b
9	7c	4	12c
10	7a	5	15a
11	7b	5	15b
12	7c	5	15c



7a : R=COMe
 7b : R=CO₂Me
 7c: R=CN

2: R₁=Me; R₂=H; R₃=H
 3: R₁=H; R₂=Me; R₃=H
 4: R₁=Me; R₂=H; R₃=Me
 5: R₁=OMe; R₂=H; R₃=H

Figure 2 : structures des réactifs (diènes et diénophiles) et numérotation des atomes .

A partir des résultats expérimentaux on peut conclure que :

- ✓ La double liaison C₇=C₈ est plus réactive que la double liaison C₅=C₆ dans les 12 réactions étudiées.
- ✓ Le mode de cycloaddition conduisant à la formation des liaisons C₁-C₈ et C₄-C₇ est plus favorisé que le mode de cycloaddition conduisant à la formation des liaisons C₁-C₇ et C₄-C₈ dans les 12 réactions étudiées.

Afin de mettre en évidence les résultats expérimentaux [10], nous avons mené une étude théorique de la régio/chimio-sélectivité pour les 12 réactions (Tableau 2, figure 2) en se basant sur :

- ✓ Prédiction du caractère (électrophile ou nucléophile) du diène et du diénophile pour chaque réaction DA et prédiction de la polarité des réactions DA en utilisant les différences des électrophilites des réactifs (diène/diénophile).
- ✓ Prédiction de la régio/chimio-sélectivité des réactions DA en utilisant le modèle polaire de Domingo [11].
- ✓ Prédiction de la faisabilité d'autres réactions DA faisant intervenir autres dérivés du thiophène en absence de résultats expérimentaux.

2. Méthodologie de calculs :

Les calculs ont été effectués en utilisant la méthode B3LYP [12] et la base 6-311G(d,p) [13] implémentée dans le programme Gaussian 03W [14]. Les systèmes cationiques et anioniques utilisés pour les calculs des indices locaux ont été maintenues à la même géométrie que les systèmes neutres. Les populations électroniques ont été calculées à l'aide des analyses de populations MPA (Analyse de population de Mulliken) [15], les charges dérivant du potentiel électrostatique et calculé selon l'algorithme de Breneman et de Wiberg (option ChelpG) [16] et également par NPA (analyse de population naturelle) [17].

3. Résultats et discussions :

3. 1. Prédiction des réactivités relatives des réactifs et de la polarité des réactions DA étudiées.

Le caractère polaire des réactions de DA peut être obtenu à partir de la différence dans les électrophilies globales des réactifs. Cette différence a été utilisée pour déterminer le caractère polaire de ce type de réactions [11]. En effet, les études récentes des réactions DA ont montré que les indices de réactivité dérivant de la DFT constituent un outil efficace pour établir le caractère polaire/non polaire des réactions de cycloadditions [11].

Les valeurs calculées des indices globaux de réactivité, à savoir le potentiel chimique électronique μ , dureté globale η , électrophilie globale ω , nucléophilie globale N ainsi que le transfert de charge maximale global ΔN_{\max} pour les réactifs (diènes et diénophiles) sont données dans le **Tableau 3a**.

Table3a : Energies HOMO/LUMO, potentiel chimique électronique μ , dureté globale η , électrophilie globale ω , nucléophilie globale N et le transfert de charge maximale globale ΔN_{\max} des diènes 7a-c et diénophiles 2-5.

Système	HOMO	LUMO	μ (ua)	η (a.u.)	ω (eV)	N (eV)	ΔN_{\max}
Diène 7a	-0,252	-0,107	-0,179	0,145	3,02	2,50	1,23
Diène 7b	-0,239	-0,095	-0,167	0,144	2,63	2,83	1,15
Diène 7c	-0,256	-0,110	-0,183	0,145	3,13	2,39	1,25
Diénophile 2	-0,230	-0,015	-0,122	0,215	0,95	3,09	0,56
Diénophile 3	-0,235	-0,012	-0,124	0,222	0,94	2,95	0,55
Diénophile 4	-0,224	-0,009	-0,117	0,214	0,87	3,24	0,54
Diénophile 5	-0,213	-0,003	-0,108	0,209	0,76	3,57	0,51

Afin de mettre en évidence le caractère donneur (nucléophile) ou accepteur (électrophile) des deux réactifs ainsi que le caractère polaire des réactions, nous avons calculé les gaps énergétiques HOMO/LUMO des réactifs et les différences d'électrophilites $\Delta\omega$ (Tableau 3.b.)

Tableau 3.b. Différence entre les deux combinaisons possibles HOMO/LUMO pour les diènes et les diénophiles (les valeurs en u.a) et $\Delta\omega$ (eV)

Réaction #	$ E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile} $	$ E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene} $	$\Delta\omega(eV)$
1	6,45	3,35	2,07
2	6,11	3,68	1,68
3	6,55	3,27	2,17
4	6,51	3,49	2,08
5	6,17	3,82	1,69
6	6,62	3,41	2,18
7	6,59	3,20	2,15
8	6,25	3,52	1,76
9	6,70	3,11	2,26
10	6,76	2,88	2,26
11	6,42	3,20	1,87
12	6,89	2,79	2,36

Dans le cas de la réaction #1 entre le diène **7a** (R=COMe) et le diénophile (**DP2**), le potentiel chimique électronique du DP2 ($\mu = -0.122$ ua) est plus élevé que celui du diène **7a** ($\mu = -0.179$ ua); ceci indique que le transfert d'électrons aura lieu du DP2 vers le diène **7a**. D'autre part, l'indice d'électrophilie globale du **DP2** ($\omega = 0.95$ eV) est inférieur à celui du diène **7a** ($\omega = 3.02$ eV) et par conséquent, le DP2 se comporte comme un nucléophile, tandis que le diène **7a** se comporte comme un électrophile. On note que les indices de nucléophilie globale montrent également que le **DP2** ($N=3.09$ eV) est plus nucléophile que le diène **7a** ($N=2.5$ eV). De plus le ΔN_{max} , qui représente la proportion de charge maximale que peut acquérir un système de son

environnement, est maximum pour le diène **7a** (1.23) et minimum pour le **DP2** (0.56). On note que les mêmes remarques sont constater lors de la réaction du diène **7a** avec les autres diénophiles **DP3**, **DP4** et **DP5**.

Dans le cas de la réaction #2 entre le diène **7b** ($R=CO_2Me$) et le **DP2**, le potentiel chimique électronique du **DP2** ($\mu_1 = -0.122$ ua) est plus élevé que celui du diène **7b** ($\mu_3 = -0.167$ ua); ceci indique que le transfert d'électrons aura lieu du **DP2** vers le diène **7b**. D'autre part, l'indice d'électrophilie globale du **DP2** ($\omega = 0.95$ eV) est inférieur à celui du diène **7b** ($\omega = 2.63$ eV) et par conséquent, le **DP2** se comporte comme un nucléophile, tandis que le diène **7b** se comporte comme un électrophile. On note que les indices de nucléophilie globale montrent également que le **DP2** ($N=3.09$ eV) est plus nucléophile que le diène **7b** ($N=2.83$ eV). De plus le ΔN_{max} est maximum pour le diène **7b** (1.15) et minimum le **DP2** (0.56). On note que les mêmes remarques sont constater lors de la réaction du diène **7b** avec les autres diénophiles **DP3**, **DP4** et **DP5**.

Pour la réaction #3 entre le diène **7c** ($R=CN$) et le **DP2**, le potentiel chimique électronique du **DP2** ($\mu_1 = -0.122$ ua) est plus élevé que celui du diène **7c** ($\mu_3 = -0.183$ ua); ceci indique que le transfert d'électrons aura lieu du **DP2** vers le diène **7c**. D'autre part, l'indice d'électrophilie globale du **DP2** ($\omega = 0.95$ eV) est inférieur à celui du diène **7c** ($\omega = 3.13$ eV) et par conséquent, le **DP2** se comporte comme un nucléophile, tandis que le diène **7c** se comporte comme un électrophile. On note que les indices de nucléophilie globale montrent également que le **DP2** ($N=3.09$ eV) est plus nucléophile que le diène **7c** ($N=2.39$ eV). De plus le ΔN_{max} est maximum pour le diène **7c** (1.25) et minimum le **DP2** (0.56). On note que les mêmes remarques sont constater lors de la réaction du diène **7c** avec les autres diénophiles **DP3**, **DP4** et **DP5**.

Le tableau 3.b montre également que les écarts $|E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene}|$ sont inférieurs aux écarts $|E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile}|$ pour les 12 réactions.

En conclusion, pour les 12 réactions étudiées, les diènes se comportent comme des électrophiles (accepteurs d'électrons) et les dérivés du thiophène (diénophiles) se comportent comme des nucléophiles (donneurs d'électrons).

Le tableau 3.b montre également que les différences d'électrophilie $\Delta\omega$ varie de 1.68 eV pour la réaction #2 à 2.36 eV pour la réaction #12 ; ce qui montre que toutes les réactions étudiées ont un caractère polaire appréciable.

Les densités HOMO, HOMO-1 et HOMO-2 des diénophiles **2** et **4** et les densités LUMO, LUMO+1 et LUMO+2 des diènes 7a et 7c sont représentées dans les **figures 3a-b**. Il s'avère que :

- La densité HOMO (dienophile) est nettement plus dense sur l'hétérocycle que les densités HOMO-1 et HOMO-2.
- La densité LUMO (diène) est nettement plus dense sur le diène que les densités LUMO+1 et LUMO+2.

En conclusion, lors d'une cycloaddition, le diène participera avec sa LUMO alors que le diénophile participera avec son HOMO.

Figure 3a : Structures optimisées et densités HOMO, HOMO-1, HOMO-2 calculées avec la méthode b3lyp/6-311g(d,p) des diénophiles **2** et **4**.

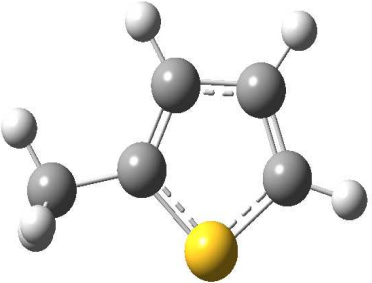
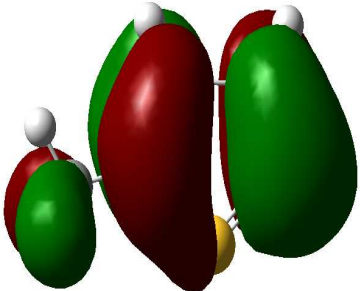
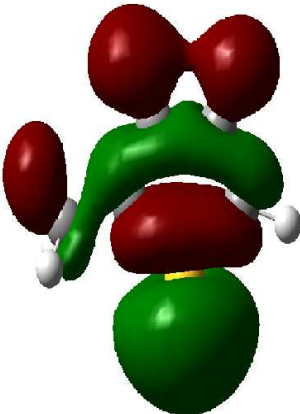
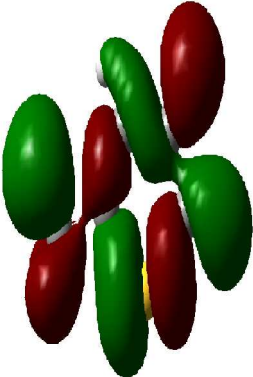
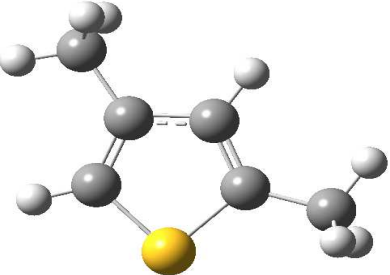
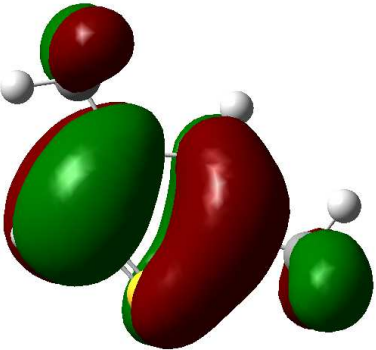
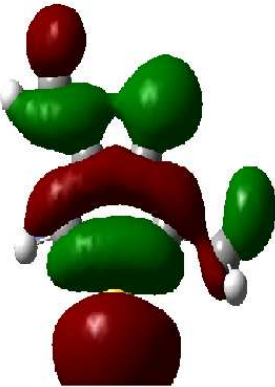
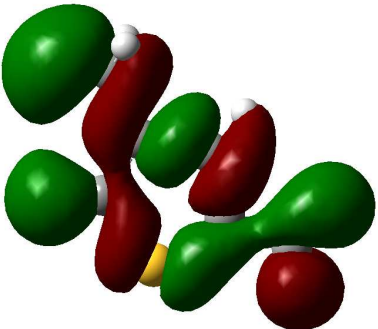
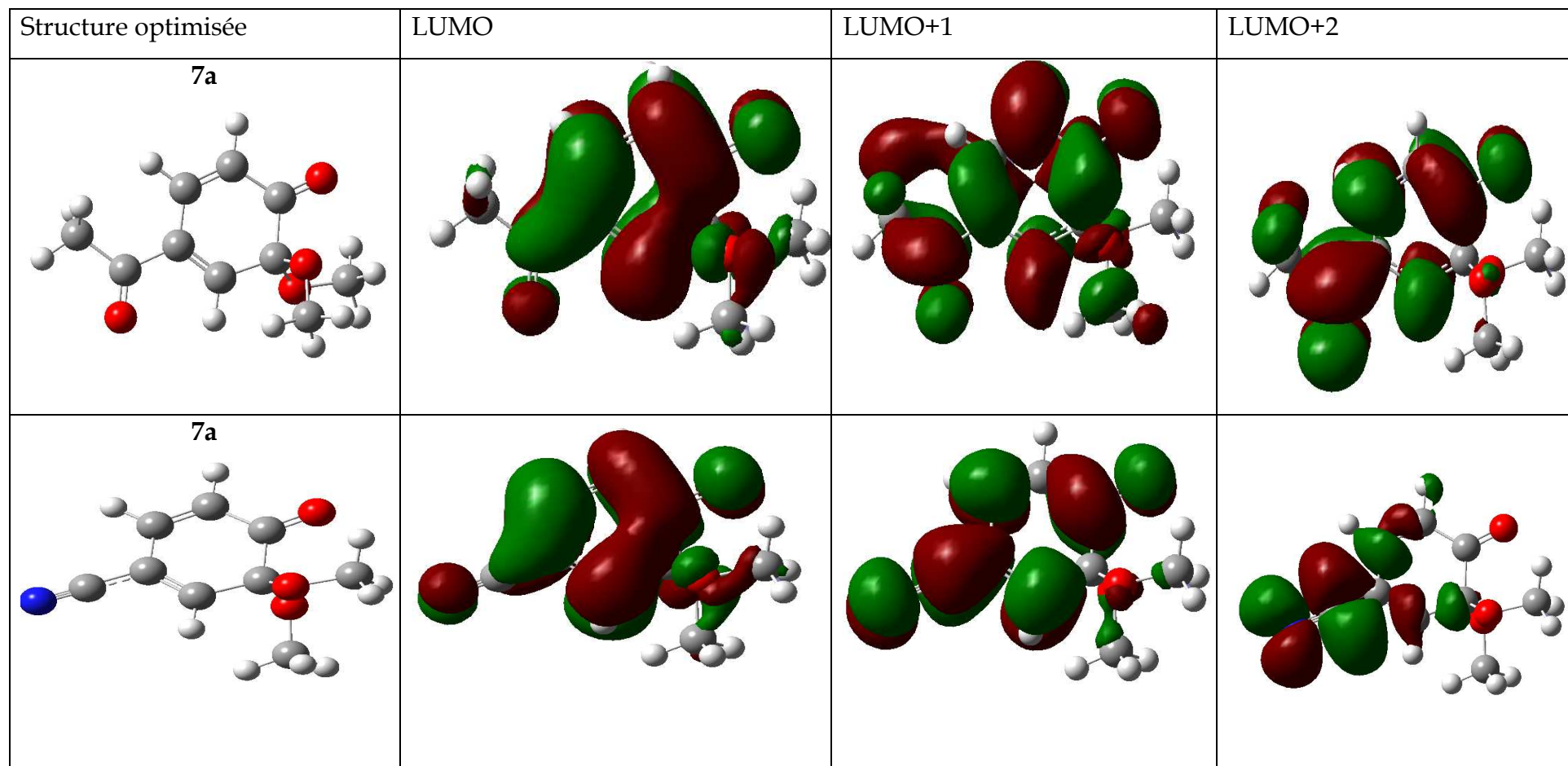
Structure optimisée	HOMO	HOMO-1	HOMO-2
<p style="text-align: center;">2</p> 			
<p style="text-align: center;">4</p> 			

Figure 3b : Structures optimisées et densités LUMO, LUMO+1 et LUMO+2 calculées avec la méthode b3lyp/6-311g(d,p) des diènes **7a** et **7c**.



3. 2. Prédiction de la régio- de la chimio-sélectivité des réactions DA étudiées.

Afin de prévoir la sélectivité (régio/chimio) des réactions de DA, nous avons utilisé le modèle polaire de Domingo [11] qui stipule que la formation de la première nouvelle liaison σ aura lieu par l'interaction la plus favorable entre deux sites (le site le plus nucléophile du réactif nucléophile caractérisé par une valeur maximale de l'indice de nucléophilie locale N_k et le site le plus électrophile du réactif électrophile possédant un ω_k maximale).

Les dérivés du thiophene utilisés possèdent deux doubles liaisons ($C_5=C_6$ et $C_7=C_8$) susceptibles de réagir dans la réaction de DA. Par conséquent, tous les atomes de carbone du cycle des dienophiles ont été pris en compte pour le calcul des indices de nucléophilie locaux. Les indices de nucléophilie locale N_k pour les sites C_5 , C_6 , C_7 et C_8 des diénophiles **2-5** et les indices d'électrophilie locale ω_k pour les sites C_1 et C_4 des diènes **7a, b, c** sont données dans les **figures 4a, b**.

Figure 4a : Nucléophilie locale N_k pour les sites C5, C6, C7 et C8 des diénophiles 2-5 et les indices d'électrophilie locale w_k pour les sites C1 et C4 des diènes.

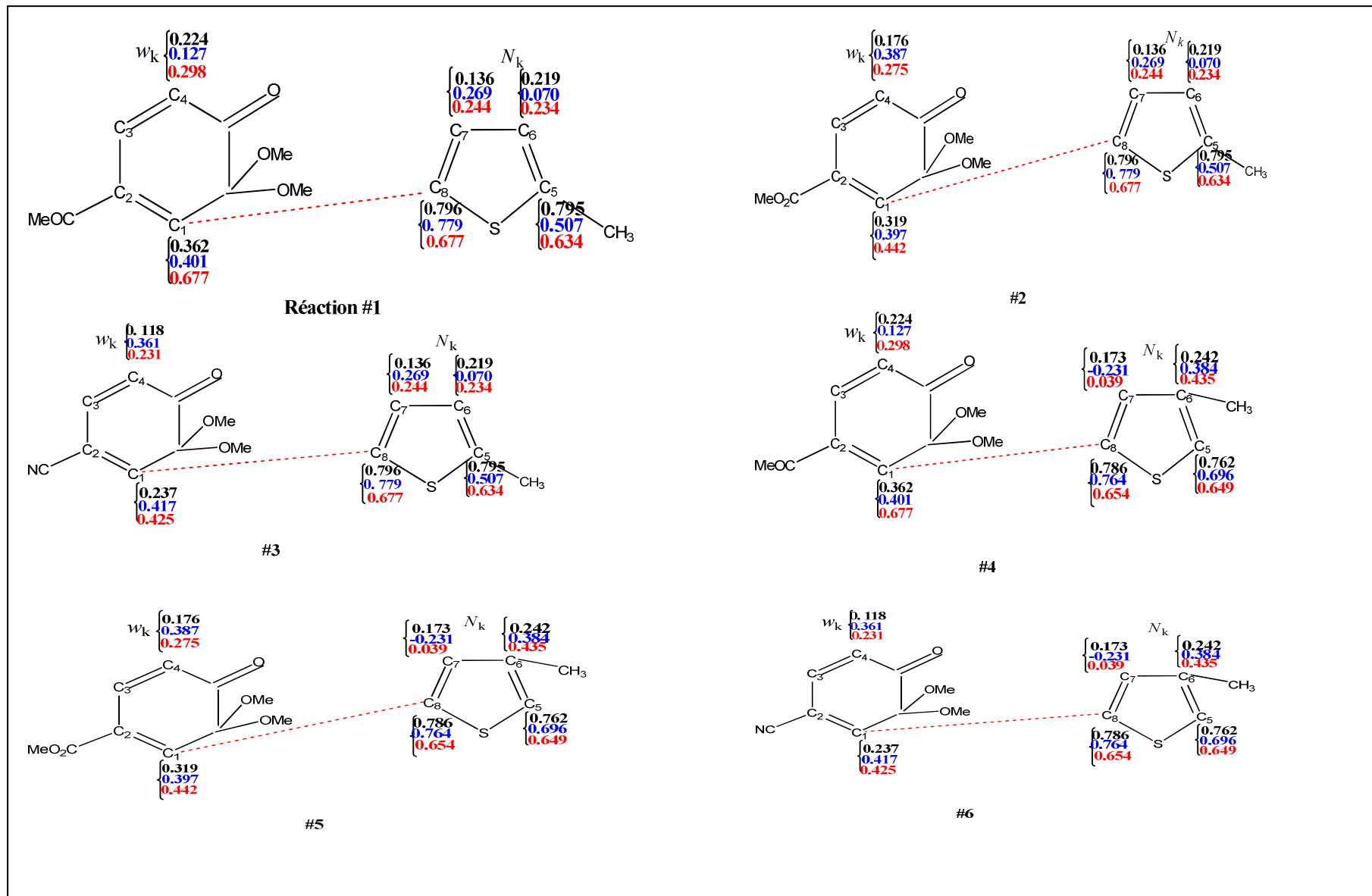
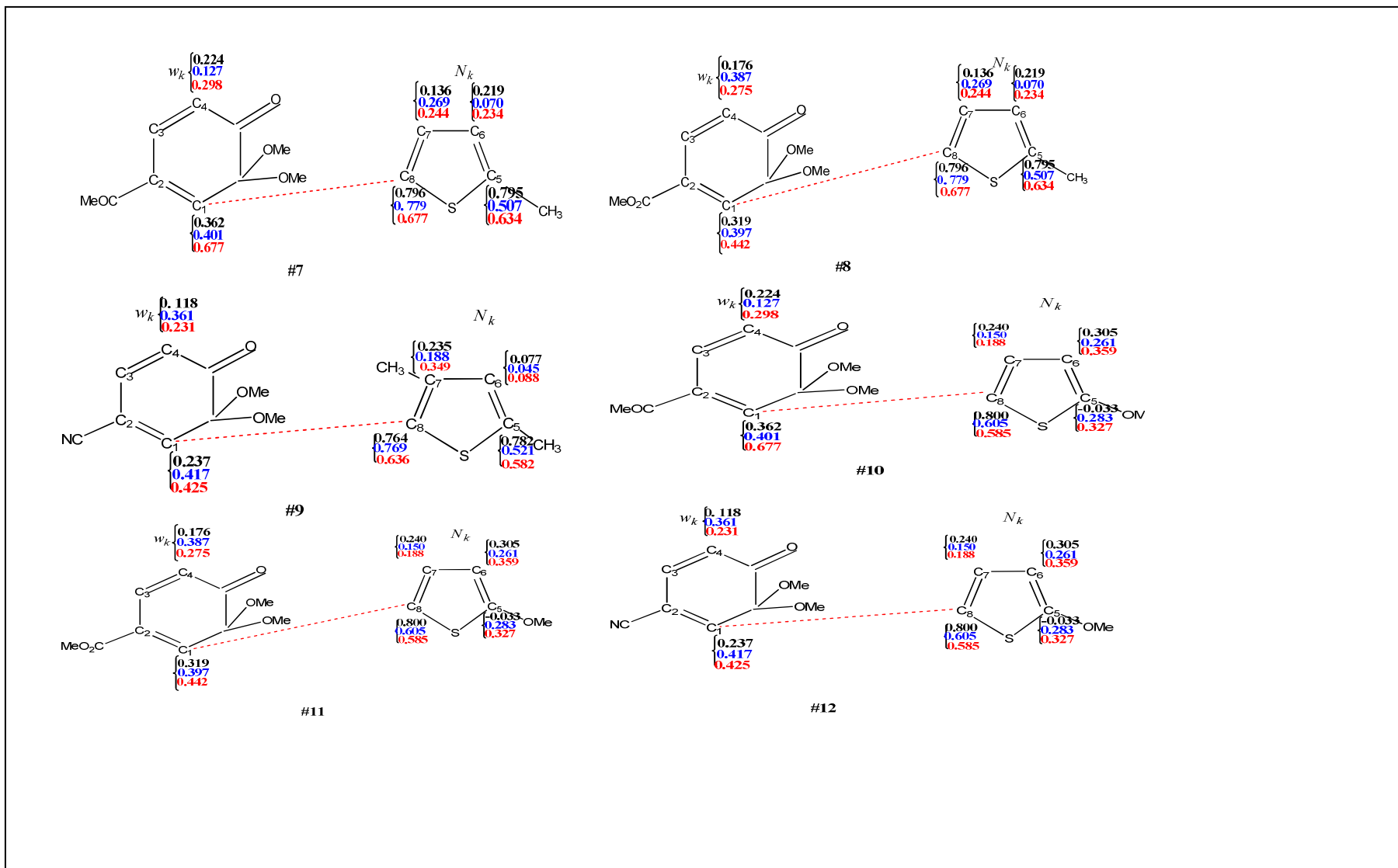


Figure 4b : Nucléophilie locale N_k pour les sites C5, C6, C7 et C8 des diénophiles 2-5 et les indices d'électrophilie locale w_k pour les sites C1 et C4 des diènes



Les 3 analyses de populations représentés dans les figures précédentes

- c. MPA (en noir)
- d. ChelpG (en bleu)
- e. NPA (en rouge))

prédisent que l'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C₁ (valeur maximale de ω_k) de l'o-benzoquinone et le C₈ (valeur maximale de N_k) des diénophiles (dérivées du thiophène); ce qui montre que la double liaison C₇=C₈ des diénophiles est la plus réactive. C'est-à-dire que la réaction DA est chimiosélective et la liaison C₇=C₈ est plus favorisée par rapport à la liaison C₅=C₆ comme le stipule l'expérience.

On note que pour le diénophile 4, l'analyse MPA prédit une nucléophilie maximale du site C₅ (0.782) légèrement supérieure à celle du site C₈ (0.764). On note que l'analyse de Mulliken est largement critiquée dans la littérature bien qu'elle est largement utilisée dans les programmes de calculs de chimie quantique [18]

En conclusion, les indices locaux d'électrophilie et de nucléophilie qui sont des indices statiques sont fiables pour la prédiction de la chimio- et la régio-sélectivité et des modes de cyclisation préférentiels des réactions de Diels-Alder.

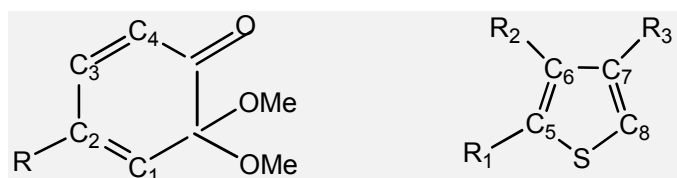
4. conclusion

La régio- et la chimio-sélectivité des réactions de type Diels Alder des dérivés de thiophène avec les diènes dérivés de l'o-benzoquinone protégé ont été étudiées avec la méthode DFT B3LYP/6-311G(d,p). Le sens du flux électronique (transfert de charge) a été déterminé à l'aide du calcul de l'électrophilie globale. La détermination du caractère polaire de ces cycloadditions a été mise en évidence par le calcul des différences d'électrophilie entre les réactifs. Nos calculs montrent que les indices de réactivité locaux (indices d'électrophilie et de nucléophilie locales) constituent un outil efficace pour l'étude des phénomènes de sélectivité (régio/chimio) des réactions de Diels-Alder.

5. *Prédiction de la faisabilité des réactions de Diels-Alder entre d'autres dérivés du thiophène et de l'o-benzoquinone.*

Il a été démontré qu'une réaction DA est plus favorisée cinétiquement lorsque la différence d'électrophilie entre les réactifs $\Delta\omega$ est plus grande. Une corrélation linéaire a été obtenue entre les énergies d'activation calculées de la réaction DA et l'inverse de la différence d'électrophilie entre les deux réactifs (diène et diénophile) [19]. Autrement dit, une réaction DA est d'autant plus rapide (ΔE petit) si $1/\Delta\omega$ est plus petit.

Dans cette partie, nous avons effectué une prédiction de la faisabilité (facile vs. difficile d'un point de vue expérimental) de quelques réactions de Diels-Alder, pour lesquelles les données expérimentales ne sont pas disponibles, entre des dérivés du thiophène substitués par un substituent électroattracteur (exemple:CN) et un dérivé de l'o-benzoquinone substitué par un groupement électrodonneur (exemple OMe) figure 5.



D : R=OMe

DP1: R₁=CN; R₂=H; R₃=H

DP2: R₁=H; R₂=CN; R₃=H

DP3: R₁=CN; R₂=H; R₃=CN

Figure 5 : structures des réactifs diène **D** et diénophiles **DP1**, **DP2** et **DP3**.

5.1. Prédiction du caractère électrophile/nucléophile des réactifs et de la polarité des réactions

Les valeurs calculées des indices globaux de réactivité (potentiel chimique électronique μ , dureté globale η , électrophilie globale ω , nucléophilie globale N ainsi que le transfert de charge maximale globale ΔN_{max} pour les réactifs sont indiquées dans le **Tableau 4a**.

Les valeurs des gaps énergétiques HOMO/LUMO des réactifs et les différences d'électrophilites $\Delta\omega$ sont donnés dans le (**Tableau 4.b**).

Table4a : Energies HOMO/LUMO, potentiel chimique électronique μ , dureté globale η , électrophilie globale ω , nucléophilie globale N et le transfert de charge maximale globale ΔN_{max} du diène **D** et diénophiles **DP1-3**.

Diène/diènophile	HOMO	LUMO	μ (ua)	η (ua)	ω (eV)	N (eV)	ΔN_{max}
D	-0,242	-0,091	-0,167	0,151	2,52	2,75	1,10
DP1	-0,264	-0,069	-0,167	0,194	1,95	2,16	0,85
DP2	-0,269	-0,058	-0,163	0,210	1,73	2,03	0,77
DP3	-0,287	-0,096	-0,192	0,190	2,63	1,54	1,00

Tableau 4.b. Différence entre les deux combinaisons possibles HOMO/LUMO pour le diène et les diénophiles (les valeurs en u.a) et $\Delta\omega$ (eV).

Réaction #	$ E_{HOMO}^{Diene} - E_{LUMO}^{Dienophile} $	$ E_{HOMO}^{Dienophile} - E_{LUMO}^{Diene} $	$\Delta\omega$ (eV)
13	4,70	4,70	0,56
14	5,00	4,82	0,78
15	3,96	5,32	0,11

Les tableaux 4a-b montrent que:

- Les valeurs de $\Delta\omega$ pour les réactions **13-15** sont très faibles (proches de zéro) indiquant une très faible polarité de ces réactions.
- Les valeurs de $\Delta\omega$ pour les réactions **13-15** (données expérimentales indisponibles) sont plus faibles que celles des réactions précédentes **1-12** (données expérimentales disponibles). Par conséquent, les réactions **13-15** sont prédites d'être plus défavorisées cinétiquement par rapport aux réactions **1-12**; ce qui est en accord avec les révélations de l'expérimentateur qui stipulent que les réactions DA sont plus favorisées quand les dérivés du thiophène sont porteurs de groupements électro-donneurs (exemple: Me) et non pas des groupements électro-attracteurs [10]
- Les gaps (HOMO/LUMO) pour les réactions DA **13-15** sont plus grands que ceux des réactions DA **1-12**; ce qui montre que les réactions **13-15** sont plus difficiles cinétiquement par rapport aux réactions **1-12** comme c'est déjà prédit avec les valeurs de $\Delta\omega$.

Références :

- [1] D. L. Boger, S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*. Academic Press: San Diego, 1987.
- [2] a) Y. Suzuki, T. Murata, K. Takao, K. Tadano, *J. Synth. Org. Chem, Jpn.* **2002**, *60*, 679, b) F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *3*, 439.
- [3] a) Diels, O.; Alder, K. *Ber.* **1929**, *62*, 557. b) Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1931**, *490*, 243. c) Clapp, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2733-2735. d) Woodward, R. B.; Baer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161-1166. e) Allen, C. F. H.; Gates, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1283-1285.
- [4] a) Nakayama, J.; Nagasawa, H.; Sugihara, Y.; Ishii, A. *Heterocycles* **2000**, *52*, 365-382. b) Nakayama, J.; Hasemi, R.; Yoshimura, K.; Sugihara, Y.; Yamaoka, S.; Nakamura, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4912-4924. c) Nakayama, J.; Nagasawa, H.; Sugihara, Y.; Ishii, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9077-9078. d) Nakayama, J.; Hirashima, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7648-7653.
- [5] G. Seitz, T. Kaempchen, *Arch. Pharm.* **1978**, *311*, 728-735.
- [6] M. S. J. Raasch, *Org. Chem.* **1980**, *45*, 856-867.
- [7] H. W. Heine, D. K. Williams, J. L. Rutherford, J. Ramphal, E. A. Williams, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 1125-1140.
- [8] a) Rajappa, S.; Natekar, N. V. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Bird, C. W., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 2, pp. 491-606; b) Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F. In *Heterocyclic Chemistry*; Chapman & Hall: London, **1995**; c) Benders, P. H.; Reinhoudt, D. N.; Trompenaars, W. P. In *Thiophene and its Derivatives*; Wiley-Interscience: New York, **1985**; pp. 671.
- [9] Corral, C.; Lissavetzky, J.; Manzanares, I. *Synthesis*, **1997**, 29-31 and references cited therein.
- [10] C. H. Lai, S. Ko, P. D. Rao and C. C. Liao, *Tetrahedron Lett*, **2001**, *42*, 7851-7854.
- [11] L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Perez, *J. Org. Chem*, **2008**, *73*, 4615.
- [12] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev B*, **1988**, *37*, 785.
- [13] W. J. Hehre, L. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley: New York, **1986**.
- [14] M. J. Frisch, et al. *Gaussian 03 (Revision E.01)*, Gaussian Inc., Pittsburgh PA, **2004**.
- [15] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833.
- [16] C. M. Breneman, K. B. Wiberg, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 361.

[17] A.E. Reed, F. Weinhold , *J. Chem. Phys.***1983**. 78, 4066.

[18] I. N. Levine, “Quantum Chemistry”, Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, **2000**.

[19] H. Chemouri, S. M. Mekelleche, *J. Theo. Com. Chem*, **2006**, 5, 197–206.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'élucidation et la prédiction des sites d'attaque et les produits majoritaires de quelques classes de réactions chimiques à l'aide des indices de réactivité dérivant de la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT), en l'occurrence, les indices de nucléophilie globale et locale.

Dans notre travail, nous avons utilisé :

- La méthode B3LYP qui présente l'avantage de tenir compte de la corrélation électronique d'une part et d'être plus rapide par rapport à la méthode MP2 d'autre part.
- La base '*Split valence triple zêta*' de type 6-311G** qui est largement suffisante pour décrire les densités électroniques des orbitales atomiques des systèmes étudiés.
- Les analyses de populations naturelle (NPA), électrostatiques MK, Chelp et ChelpG qui s'avèrent plus fiables en comparant avec l'analyse de Mulliken (MPA). Ceci montre l'importance du choix de la méthode de calcul des charges atomiques pour le calcul des indices de Fukui et des nucléophilie locales.

La prédiction des sites d'attaques et les modes de cyclisations ont été élucidés avec plusieurs applications pour lesquelles les résultats expérimentaux sont disponibles

- Dans la 1^{ère} application, nous avons élucidé les réactivités relatives des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de SE_{Ar} à l'aide de l'indice de nucléophilie globale récemment proposé par Domingo et al. Notre étude montre que le pyrrole est le système le plus réactif tandis que le thiophène est le moins réactif dans la série étudiée. On observe les mêmes tendances pour les dérivés α -substitués par les groupements CO_2Me ou Me . En effet, le pyrrole α -substitué reste le système le plus réactif en comparaison avec les deux autres systèmes α -substitués. D'autre

part, nos résultats montrent que l' α -substitution par un groupement électro-attracteur conduit à une diminution du pouvoir nucléophile et par conséquent à une diminution de la réactivité du système dans la réaction de SE_{Ar} . Par contre, la α -substitution par un groupement électro-donneur conduit à une augmentation du pouvoir nucléophile et par conséquent à une augmentation de la réactivité du système dans la réaction de SE_{Ar} . Les régiosélectivités des hétérocycles à cinq chaînons dans la réaction de substitution électrophile aromatique ont été étudiés en utilisant l'indice de nucléophilie locale proposé récemment par Perez et Domingo. Nos résultats montrent que les régiosélectivités expérimentales sont correctement reproduites avec cet indice empirique qui s'avère plus fiable que les charges nettes. En effet, l'indice de nucléophilie local prédit que la position α est plus réactive que la position β pour tous les systèmes étudiés (systèmes non-substitués, systèmes α -substitués par des groupements électro-donneurs et systèmes α -substitués par des groupements électro-attracteurs).

- Dans la 2^{ème} application, nous avons élucidée la régiosélectivité a'/β de la SE_{Ar} sur les dérivés a -substitués du thiophène avec et sans catalyseur $AlCl_3$ à l'aide de l'indice de nucléophilie locale récemment proposé par Pérez et coll. Notre étude que, l'attaque sur la position a' est plus favorisée pour les systèmes non-catalysés, alors que la position β s'avère plus favorisée dans le cas des systèmes $AlCl_3$ -catalysés. Enfin, nous pouvons conclure que l'indice de nucléophilie locale a montré son efficacité et sa fiabilité pour la prédiction de la régiosélectivité des réactions de SE_{Ar} sur les hétérocycles à six chaînons, les hétérocycles à cinq chaînons (pyrrole, furanne, thiophène) et les dérivés du thiophène catalysés par $AlCl_3$.

- Dans la 3^{ème} application, nous avons élucidé théoriquement La régio- et la chimio-sélectivité des réactions de type Diels Alder des dérivés de thiophène avec les diènes dérivés de l'o-benzoquinone protégé avec la méthode DFT B3LYP/6-311G(d,p). Le sens du flux électronique (transfert de charge) a été déterminé à l'aide du calcul de l'électrophilie globale. La détermination du caractère polaire de ces cycloadditions a été mise en évidence par le calcul des différences d'electrophilites entre les réactifs. Nos calculs montrent que les indices de réactivité locaux (indices d'électrophilie et de nucléophilie locales) constituent un outil efficient pour l'étude des phénomènes de sélectivité (régio/chimio) des réactions de Diels-Alder.

A l'issue des différentes applications que nous avons effectuées dans ce travail, nous pouvons tirer les conclusions principales suivantes :

- ✓ les indices de réactivité locales et globales dérivant de la DFT sont très fiables pour la prédiction des sites d'attaques électrophile ou nucléophile à condition d'utiliser des méthodes performantes (B3LYP par exemple) pour les calculs énergétiques et géométriques des réactifs et des analyses adéquates pour les charges et les populations électroniques (NPA ou ESP).
- ✓ Le modèle polaire de Domingo est adéquat pour l'étude des regioselectivités et de la chimiosélectivités des réactions de Diels-Alder.

Enfin, nous voulons mettre l'accent sur le fait que les approches théoriques, utilisées dans ce travail, peuvent être utilisées non seulement pour confirmer et rationaliser les résultats connus expérimentalement mais également et surtout pour **prédire** les produits majoritaires de réactions avant de faire la synthèse.

Comme perspectives à ce travail, nous envisageons utiliser les descripteurs de réactivité empiriques et les indices découlant de la DFT pour :

- Elucider et prédire les sélectivités de différents systèmes d'intérêt chimique, pharmacologique ou industriel.
- Etudier la réactivité des systèmes en milieu biologique.

ملخص

الأعمال التي عرضت في هذه الرسالة تهدف إلى الدراسة النظرية لبعض التفاعلات الكيميائية (الاستبدال الألكتروفيلى العطري SE_{ar} , إضافة حلقة Diels-Alder) باستخدام نظرية DFT المفاهيمية:
(1) تفاعلات الاستبدال الألكتروفيلى العطري على المتفاعلات pyrrole, furanne et thiophene ومشتقاتهم من أجل توضيح الانتقالية الموضعية المتحصل عليها تجريبيا بما في ذلك الآثار الإلكترونية من البدائل.
(2) تفاعلات الاستبدال الألكتروفيلى العطري على مشتقات thiophene لتأكيد انعكاس الانتقالية الموضعية التحريبية α إلى β من خلال دراسة تأثير المحفز حمض لويس.
(3) إضافة حلقة Diels-Alder : مشتقات o-benzoquinones protégés مع مشتقات thiophène باستخدام النموذج القطبي ل Domingo لتبيين تكيرات البدائل على الانتقالية الموضعية والكيميائية المتحصل عليهما تجريبيا.

فما بيذه الدراسة النظرية باستعمال مقاربات نظرية باستخدام DFT المفاهيمية.
فما بالحسابات باستعمال برنامج (Gaussian 03w) و بالطريقة (DFT/B3LYP/6-311G(d,p)).
الكلمات المفتاحية: الاستبدال الألكتروفيلى العطري; SE_{ar} إضافة حلقة Diels-Alder ; آلية التفاعل ; الانتقالية الموضعية ; الكيميائية ; تأثير المحفز ; DFT المفاهيمية ; التكنيفية العامة و الموضعية.

Résumé

Le travail présenté dans cette thèse a pour objectif l'étude théorique de quelques réactions (Substitution Electrophile Aromatique SE_{ar} , réaction de cycloaddition Diels-Alder) à l'aide de la DFT conceptuelle:
1- Réaction de substitution électrophile aromatique SE_{ar} sur des réactifs hétérocycliques pyrrole, furanne et thiophène et leurs dérivés afin de justifier la régiosélectivité observée expérimentalement ainsi que les effets électroniques des substituants.
2- Réaction de substitution électrophile aromatique SE_{ar} sur des réactifs hétérocycliques dérivés du thiophène afin de confirmer l'inversion de la régiosélectivité observée expérimentalement α vers β pour étudier l'effet du catalyseur acide de Lewis.
3-Réaction de cycloaddition Diels-Alder des o-benzoquinones protégés avec les dérivés du thiophène en utilisant le model polaire de Domingo afin de mettre en évidence les effets des substituants sur la régiosélectivité et chimiosélectivité observées expérimentalement.

L'étude théorique a été menée à l'aide de la DFT conceptuelle.

Les calculs ont été effectués avec le programme *Gaussian 03* en utilisant la méthode DFT/B3LYP/6-311G(d,p).

Mots-Clés : *Substitution Electrophile Aromatique SE_{ar} ; Cycloaddition Diels-Alder; Mécanisme réactionnel; Régiosélectivité; Chimiosélectivité; Effet de catalyseur; DFT conceptuelle; Nucléophilie globale et locale.*

Abstract

The objective of the present thesis is the theoretical study of some reactions (Electrophilic Aromatic Substitution EAS, Cycloaddition reaction Diels-Alder):

- i) Electrophilic aromatic substitution EAS of pyrrole furanne and thiophene and their derivatives in order to put in evidence the regioselectivity experimentally favoured by including the electronic effects of the substituents.
- ii) Electrophilic aromatic substitution EAS, of thiophene derivatives in order to confirm the inversion on the regioselectivity α to β observed experimentally and to put in evidence the effect of catalyst.
- iii) Diels Alder cycloaddition reactions of the masked o-benzoquinones with the thiophene derivatives using the polar model of Domingo in order to put in evidence the substituents effects on the regioselectivity and the chimioselectivity experimentally observed.

The theoretical study was performed by means of conceptual DFT approaches.

The calculations were carried out with Gaussian 03 programs using the DFT/B3LYP/6-311G(d,p) method.

Keywords : *Electrophilic aromatic substitution EAS; Diels-Alder reaction; Reaction mechanism ; Regioselectivity ; Chimioselectivity; Catalyst effect; Conceptual DFT; Global and local nucleophilicity.*